

На правах рукописи

ТИТАРЕНКО
Александра Ивановна

**ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ОККЛЮЗИЙ ВЕН
СЕТЧАТКИ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА**

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинский наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена на кафедре офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Тульцева Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Официальные оппоненты:

Будзинская Мария Викторовна – доктор медицинских наук; заместитель директора по научной работе, руководитель отдела патологии сетчатки и зрительного нерва Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Гацу Марина Васильевна – доктор медицинских наук; заместитель директора по организационно-клинической работе Санкт-Петербургского филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.090.07 при «Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (197002, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел.: 8 (812) 3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на официальном сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197002, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; <https://1spb-gmu.ru>).

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Кутукова Светлана Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) – сосудистое заболевание, имеющее острое начало и хроническое течение. Основными причинами снижения центрального зрения являются ишемическая макулопатия и/или макулярный отек (Hayreh S., 2011; Mity D., 2013; Braithwaite T., 2014). Нарушения зрительных функций при ОВС развиваются у 90% больных с окклюзией центральной и гемицентральной вен сетчатки и у 23% – при развитии непроходимости височных ветвей (Schmidt-Erfurth U., 2010; Laouri M., 2011).

ОВС – возраст-зависимое заболевание с наибольшей частотой встречаемости у лиц старше 55 лет (Rogers S., 2010; Song P., 2019).

Принято считать, что ОВС является осложнением декомпенсированной артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и сахарного диабета (Klein R., 2000, 2008; Hayreh S., 2011; Kolar P., 2014; Ponto K., 2015). Современные исследования показали, что в группе пациентов молодого и среднего возраста, наряду с сердечно-сосудистыми причинами, к факторам риска развития ОВС можно отнести васкуло- и коагулопатии (Kuhli-Hattenbach C., 2010; Deobhakta A., 2013; Flammer J., 2015; Grosso A., 2017; Liu Q., 2018). Исследования, посвященные этиопатогенезу ОВС в молодом возрасте, характеризуются малыми выборками, различным дизайном, отсутствием комплексной оценки факторов риска, что объясняет противоречивость полученных данных и отсутствие единого представления о причинах развития болезни у данной группы больных (Kuo J., 2010; Ayoor A.K., 2017; Sinawat S., 2017; Wittstrom E., 2017; Rothman A., 2019).

Наиболее изученным на сегодняшний день фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф является АГ (Ponto K., 2015; Song P., 2019). Риск развития тромбоэмболических событий увеличивается не только при артериальной гипертензии, но и при нормотензивном и прегипертензивном маскированном виде заболевания (Franklin S.S., 2015). Повышенное артериальное давление (АД) выявляется практически у 50% пациентов с ОВС, данные о встречаемости у них маскированной АГ отсутствуют.

В развитии таких сосудистых заболеваний, как передняя ишемическая нейрооптикопатия, глаукомная нейрооптикопатия и др., важное значение придается характеру изменения АД в течение суток (Lacharme T.A., 2014; Kwon J., 2019). У пациентов с сосудистыми заболеваниями органа зрения в ночные часы имеется преобладание нефизиологических паттернов снижения артериального давления (over-dipper (избыточное снижение АД в ночные часы) и non-dipper (недостаточное снижение АД в ночные часы)) (Wang X., 2020). Паттерн over-dipper рассматривается не только как фактор риска развития сосудистых заболеваний глаза, но и как фактор, усугубляющий течение болезни. Данные по изучению суточного профиля АД у лиц с ОВС молодого возраста в доступной литературе практически отсутствуют.

Возможно, выявление и медикаментозная коррекция маскированных форм АГ и АГ с патологическим суточным профилем у пациентов с ОВС позволят добиться снижения рисков развития ишемических осложнений и сократить количество реокклюзий и окклюзий на парном глазу.

Кроме АГ к основным факторам риска развития ОВС относят дислипидемию, гипергомоцистеинемию и гипергликемию (Тульцева С.Н., 2008; Carua M., 2010; Kolar P., 2014; Li D., 2014). Перечень дополнительных факторов риска достаточно широк, а причинно-следственные связи с развитием заболевания мало изучены.

Воспаление сосудистой стенки, тромбофилические расстройства, первичная или вторичная дисрегуляции сосудистого тонуса (как проявление системной дисфункции эндотелия сосудов) могут рассматриваться в качестве причин развития ОВС у лиц молодого и среднего возраста (Kuhli-Hattenbach C., 2010, Grosso A., 2017; Kida T., 2018). Следует учитывать, что изменение тонуса ретинальных сосудов, связанное с дисбалансом между вазоконстриктором (ЕТ-1) и вазодилататором (NO), в молодом возрасте может играть ключевую роль. Косвенно об этом свидетельствует выявленное повышение уровня ЕТ-1 в плазме крови и слезной жидкости у пациентов с ОВС (Будзинская М.В., 2018; Дроздова Е.А., 2018; Flammer J., 2015). Значимость их изменений у лиц молодого возраста не оценивалась.

Эндотелиальная дисфункция часто ассоциирована с приобретенной, так называемой сосудистой, формой тромбофилических расстройств. У 10% пациентов с неотягощенным сосудистым анамнезом врожденные и приобретенные тромбофилии (дефицит протеина С, S, антитромбина III, Лейденская мутация, мутация G20210A в гене протромбина) являются основными причинами развития ОВС. Показания для молекулярно-генетического обследования системы гемостаза у пациентов с этой патологией сформулированы и внесены в клинические рекомендации Минздрава России.

Наиболее неизученным аспектом этиопатогенеза ОВС в молодом и среднем возрасте является воспаление ретинальных вен, наблюдаемое в зависимости от возраста в 18-42% случаев (Танковский В.Э., 2000). Так как воспалительная реакция всегда предшествует тромбозу ретинальных вен и сопровождает его клиническое течение, то роль флебита как первопричины ОВС оценить сложно в связи со схожестью клинической картины обоих состояний. В связи с этим отсутствуют дифференциально-диагностические критерии, стандарты обследования и лечения данной категории больных. Особую актуальность решение этой проблемы приобретает в связи с ожидаемым ростом сосудистых заболеваний глаза, в том числе и вирусных ретиноваскулитов, у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 (Insausti-García A., 2020).

Многофакторность патогенеза ОВС предполагает привлечение к диагностике заболевания большого количества специалистов и расширенное обследование пациента, что подчас трудно осуществимо в условиях офтальмологического стационара или отделения. При этом успех лечения, как и прогноз для парного глаза, напрямую зависит от коррекции коморбидного фона и своевременности терапии.

Это определяет важность разработки унифицированных диагностических и дифференциально-диагностических критериев оценки ОВС-подобных заболеваний, верификации диагноза и определения оптимальной тактики ведения и лечения больных с поражением ретинальных вен.

Цель исследования

Разработать этиопатогенетически обоснованные критерии диагностики окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости нейроретиноваскулита (НРВ) среди пациентов с окклюдующим поражением вен сетчатки в возрасте до 50 лет.
2. Изучить влияние системных и местных факторов риска на клиническое течение различных форм ОВС у лиц молодого и среднего возраста.
3. Определить дифференциально-диагностические критерии ОВС и НРВ.
4. На основании клинических, инструментальных и лабораторных показателей разработать для клинического использования наиболее точные дифференциально-диагностические модели ОВС и НРВ.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведено исследование системного и регионарного кровообращения у пациентов молодого и среднего возраста с окклюдующим поражением вен сетчатки.
2. Впервые изучен суточный профиль артериального давления при ОВС и НРВ и приведена оценка его влияния на клиническое течение обоих заболеваний. Впервые дана оценка роли маскированной артериальной гипертензии в патогенезе развития ОВС и НРВ у лиц молодого и среднего возраста.
3. Впервые произведен расчет сосудистого возраста у пациентов с ОВС и НРВ и выполнено его сопоставление с паспортным возрастом.
4. Впервые на основании данных оптической когерентной томографии сетчатки, оценки активности воспаления по данным флюоресцентной ангиографии сетчатки, значениям лазерной фотометрии и некоторых клинических показателей крови сформирован алгоритм дифференциальной диагностики ОВС и НРВ.
5. Впервые на основании сопоставления клинических, инструментальных и лабораторных показателей разработаны высокочисленные математические модели, позволяющие с 97% и 95% чувствительностью при 100% специфичности провести дифференциальную диагностику ОВС и НРВ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Определена встречаемость НРВ среди пациентов молодого и среднего возраста с окклюдующим поражением вен сетчатки.
2. Установлены основные системные и местные факторы риска окклюдующего поражения вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста.

3. Определен алгоритм обследования больных с окклюзирующим поражением вен сетчатки. Показана необходимость выполнения суточного мониторинга АД.
4. Показана взаимосвязь системных сосудистых заболеваний с изменениями регионарной гемодинамики. Изучено влияние системных факторов риска на течение ОВС.
5. Разработан и апробирован способ дифференциальной диагностики НРВ и ОВС с использованием дифференциально-диагностических формул, основанных на комплексной оценке клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Методология и методы исследования

Использованная в работе методология основывалась на современных подходах к диагностике ретиальной патологии. Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного открытого исследования с использованием клинических, инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Признаки НРВ определяются у 22% пациентов молодого и среднего возраста с окклюзирующим поражением вен сетчатки.
2. АГ (в т.ч. маскированная), дислипидемия, гипергомоцистеинемия, мутация в гене ингибитора активатора плазминогена-1 и обусловленное ими увеличение сосудистого возраста являются основными факторами риска, определяющими тяжесть течения ОВС невоспалительной этиологии у больных до 50 лет. Местными предрасполагающими факторами ОВС являются следующие биоморфометрические показатели: короткая передне-задняя ось глаза, мелкая передняя камера глаза и малый диаметр ДЗН.
3. Дифференциально-диагностическими критериями ОВС и НРВ являются: увеличение толщины диска зрительного нерва в центральной его части и перипапиллярных секторах, повышение значений лазерной фотометрии, активности воспаления по данным флюоресцентной ангиографии сетчатки и результатов лабораторных исследований.
4. Применение полученных в ходе дискриминантного анализа дифференциально-диагностических моделей, учитывающих клинические, лабораторные и инструментальные показатели, позволяет с 97% и 95% чувствительностью верифицировать диагноз и использовать данные модели в клинической практике.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику кафедры офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова», и офтальмологического отделения Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1».

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности проведенных исследований определяется достаточностью и репрезентативностью анализируемой выборки в сочетании с применением современных методов диагностики, лечения, а также использованием современных, корректных методов статистического анализа полученных данных.

Основные положения и результаты были представлены и обсуждены на Научной конференции офтальмологов «Невские горизонты» (Санкт-Петербург, 2016); 24, 25, 26 международных офтальмологических конгрессах «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2018, 2019, 2020); 3rd European meeting of young ophthalmologists (13-14 July 2018, Poland, Cracow); 4th and 5th International ophthalmology East-West meetings (Paris, 2017, 2018); конференции с международным участием: XI Российский общенациональный офтальмологический форум (Москва, 2018); Al Qassimi Ophthalmology international conference (Dubai, 2019); на LXXVII, LXXVIII, LXXIX, LXXX Ежегодных итоговых научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 2016, 2017, 2018, 2019).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 8 работ в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК МОиН РФ для публикации результатов диссертационного исследования на соискание учёной степени кандидата медицинских наук (3 из них входят в базу данных научного цитирования Scopus).

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 32 рисунками. Список литературы содержит 244 источника (из них отечественных – 29, иностранных – 215).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Общая характеристика пациентов

Работа выполнена в период с 2016 по 2019 год на базе кафедры офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВО ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (зав. каф., д.м.н., профессор Астахов С.Ю.) под руководством д.м.н. С.Н. Тульцевой.

В исследование включено 125 пациентов, обратившихся впервые амбулаторно в клинику офтальмологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, с первоначальным диагнозом ОВС. В ходе обследования в зависимости от выявленных признаков пациенты были разделены на две группы. Группы формировались в соответствии с принятыми биомикроофтальмоскопическими критериями, а также с учетом результатов флюоресцентной ангиографии (ФАГ) сетчатки, оптической когерентной томографии (ОКТ) диска зрительного нерва и лазерной фотометрии.

В I группу вошли 97 пациентов с ОВС в возрасте 18-50 лет (медиана 41,0). Оклюзия ЦВС определена у 70 (72,2 %), окклюзия ветви ЦВС – у 27 (27,8 %). Неишемический тип окклюзии диагностирован у 49 (50,5 %) больных, ишемический – у 48 (49,5%) (у 31 пациента с локализацией зон ишемии на периферии, 17 пациентов – с локализацией зон ишемии в центре и на периферии (комбинированная форма ишемии)). Медиана длительности заболевания составила 12,3 дня (1-21 дней).

II группу составили 28 пациента с НРВ (14 женщин; 14 мужчин), медиана возраста – 40,5 лет (20-50 лет). Медиана продолжительности заболевания – 14,5 дня (2-21 дней).

Для оценки морфометрических, гемодинамических и иммунологических показателей была сформирована III (контрольная) группа, в которую вошли 30 здоровых лиц (13 женщин и 17 мужчин) без хориоретинальной патологии, медиана возраста которых составила 38,8 лет (23-49 лет). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Методы исследования органа зрения

Всем пациентам выполнялось стандартное офтальмологическое обследование (авторефрактометрия, визометрия с определением максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), стандартная автоматическая периметрия (САП), тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия).

Для изучения предрасполагающих анатомических локальных факторов риска выполнялась биометрия глазного яблока (Lenstar LS 900 Haag-Streit AG, Швейцария).

Изучение морфометрических показателей макулярной области с оценкой толщины собственно сосудистой оболочки осуществлялась с помощью ОКТ сетчатки с применением модуля улучшенной глубины изображения (Spectralis SD-OCT ® Heidelberg Engineering, Германия). Кроме того, с использованием спектрального томографа оценивалась толщина перипапиллярной сетчатки в назальном и темпоральном секторах и диска зрительного нерва (ДЗН) в центральной части.

Пациентам основных групп выполнялась ФАГ сетчатки на Гейдельбергском ретинальном ангиографе (HRA2, Heidelberg Engineering, Германия) с применением объектива с апертурой 55°. Проводилось измерение площади участков отсутствия капиллярной перфузии (в мм²) и оценка активности воспаления с использованием балльной системы, разработанной I. Tugal-Tutkun et al. (2010), которая учитывает степень гиперфлюоресценции ДЗН, прокрашивания и просачивания из сосудистой стенки, капиллярного ликеджа, макулярный отек, зоны отсутствия капиллярной перфузии, неоваскуляризацию на ДЗН и в других зонах, очаги по типу «pinpoints», ретинальное прокрашивание и субретинальное заполнение.

Определение опалесценции влаги передней камеры выполнялось при помощи лазерной фотометрии на приборе Kowa, FM-600.

Для оценки регионарной гемодинамики применялись методы, основанные на регистрации колебаний объема глазного яблока, - офтальмоплетизмография (ОП-А СКТБ ОП «Оптмед», Россия), офтальмореография (МИЦАР-РЕО-201) и офтальмосфигмография (динамический контурный тонометр PASCAL, Ziemer AG, Швейцария).

Методы исследования системного кровообращения

Показатели системной гемодинамики оценивались посредством суточного мониторирования артериального давления (СМАД, монитор СМАД «Кардиотехника-04-АД-1» (ЗАО «Инкарт»)) с предварительным измерением офисного АД на обеих руках. В зависимости от степени ночного снижения артериального давления (СНСАД) пациенты были классифицированы на: «over-dipper» (с избыточной степенью ночного снижения АД) ($20\% < \text{СНСАД}$), «dipper» (с нормальной, «оптимальной» степенью ночного снижения АД) ($10 < \text{СНСАД} < 20\%$) и «non-dipper» (с недостаточной степенью ночного снижения АД) ($0 < \text{СНСАД} < 10\%$). Наличие артериальной гипертензии (АГ) определялось при среднем дневном систолическом АД ≥ 135 мм рт. ст., или среднем дневном диастолическом АД ≥ 85 мм. рт. ст., или среднем ночном систолическом АД ≥ 120 мм рт. ст., или среднем ночном диастолическом АД ≥ 70 мм рт. ст. Маскированную артериальную гипертензию (МАГ) диагностировали при сочетании нормальных значений офисного АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) и повышенных его значений во время проведения СМАД.

Для определения наличия/отсутствия внутрисосудистых атеросклеротических бляшек и степени стенозирования брахиоцефальных артерий выполнялось их ультразвуковое дуплексно-триплексное сканирование (УЗДГ) (Voluson 730 Pro) экстракраниальным и транскраниальным доступом.

Расчет сосудистого возраста производился с использованием калькулятора ADVANTAGE для смартфонов (версия 2,2015).

Лабораторные методы исследования

Всем пациентам основных групп в отделении лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова выполнялся общий анализ крови, липидограмма, оценка плазменно-коагуляционного звена с определением международного нормализованного отношения, протромбина по Квику, тромбинового времени, фибриногена. Определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови проводилось в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

При отсутствии верифицированных системных факторов риска в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России пациентам определялись уровень антитромбина III, фактора VIII, протеина С и S (Парус-тест) с оценкой резистентности фактора V к протеину С, активность фактора фон Виллебранда и концентрация антифосфолипидных антител в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием системы гемостаза (определение мутации в гене фактора V (FV Leiden) и G20210-A в гене протромбина, полиморфизма C677-T в гене MTHFR, P1A1/A2 в гене GrIIIa, 4G/5G в гене PAI-1 и G/A-455 в гене фактора I).

У пациентов II группы для выявления природы воспалительного процесса определяли антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду, к Herpes simplex 1 и 2 типа, Herpes zoster, цитомегаловирусу и к Toxoplasma gondii, а также ангиотензин-превращающий фермент, антинуклеарный и антинейтрофильный факторы с типом свечения, выполнялся иммуноферментный анализ на Treponema pallidum. Перечисленные обследования проводились в лаборатории ООО «Ивитро».

У 30 пациентов I группы и 30 лиц группы контроля определяли уровень ET-1 в сыворотке крови с применением иммуноферментного метода и использованием реактивов Endothelin 1-38, big фирмы Biomedica (Германия). Исследование проводилось в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И.П. Павлова.

Статистический анализ данных

Для статистического анализа данных были использованы программные продукты Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и R. Результаты по категориальным признакам представлены в виде числа пациентов и процента от рассматриваемой группы. По количественным показателям представлены медианы, минимальное и максимальное значения.

Сравнение групп по количественным показателям проводилось при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. В качестве меры связи количественных признаков использовался коэффициент корреляции Спирмена. Степень корреляции оценивалась как выраженная при значении $r > 0,66$, умеренная – $0,33 < r < 0,66$, слабая – $r < 0,33$.

Сравнение категориальных признаков проводилось при помощи критерия χ^2 независимости. Все сравнения проводились на 5% уровне значимости ($p = 0,05$).

Оценка количественных переменных в динамике проводилась с помощью дисперсионного анализа ANOVA repeated. Для определения системных факторов риска, обладающих прогностической значимостью, применялся вариант дисперсионного анализа – ANOVA repeated с пропусками. Для построения дифференциально-диагностической модели использовался линейный дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты оценки функционально-морфологических характеристик

На основании проведенного анализа у пациентов I группы МКОЗ варьировала от 0,001 до 1,0 (медиана 0,32) при толщине сетчатки в макулярной области 470,0 мкм (251,0-1475,0 мкм). В зависимости от уровня окклюзии у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки (ОЦВС) определены худшие показатели МКОЗ ($p = 0,02$) при отсутствии различий по данным толщины сетчатки в макулярной области. У больных с ишемическим типом окклюзии выявлено значимое снижение показателей регионарной гемодинамики ($p < 0,05$), светочувствительности сетчатки ($p = 0,0003$) в сочетании с большей толщиной сетчатки в макулярной области ($p = 0,007$), площадью ишемии ($p < 0,000001$) и активностью воспаления по данным ФАГ ($p = 0,003$).

У пациентов II группы МКОЗ варьировала от 0,005 до 1,0 с медианой 0,3 при толщине сетчатки в макулярной области 523,5 мкм (235,0-2400,0 мкм).

При изучении анатомических характеристик глазного яблока у пациентов I группы определена достоверно более короткая длина передне-задней оси глаза в

сочетании с меньшей глубиной передней камеры и большей толщиной хрусталика как при сопоставлении с группой контроля ($p < 0,023$), так и при сравнении с парным глазом ($p < 0,033$). Перечисленные анатомические характеристики сочетались с достоверно меньшим диаметром ДЗН на пораженном глазу, который зафиксирован только при сравнении с парным глазом ($p = 0,006$), при отсутствии различий при сопоставлении с группой контроля ($p = 0,6$).

Анализ биометрических показателей во II группе позволил определить меньшую длину передне-задней оси глаза и глубину передней камеры только при сравнении с группой контроля ($p < 0,03$), при отсутствии различий при сопоставлении с парным глазом. В отличие от полученных в I группе данных, у больных с НРВ различий в диаметре ДЗН не выявлено ($p > 0,3$) (таблица 1).

Таблица 1 – Значения биометрических показателей основных групп и группы контроля

Показатель	Глаз	ОВС (медиана) n=85	НРВ (медиана) n=25	Контроль (медиана) n=30
Длина ПЗО, мм	Пораженный	22,71 (21,33-26,25)	23,28 (22,1-24,0)	24,92 (22,27-26,44)
	Здоровый	23,9 (21,58-28,48)	23,67 (22,74-32,0)	
Глубина передней камеры, мм	Пораженный	2,25 (2,05-3,74)	2,68 (2,32-3,36)	3,25 (2,68-3,93)
	Здоровый	2,96 (2,19-3,92)	2,79 (2,39-3,47)	
Толщина хрусталика, мм	Пораженный	4,0 (3,32-4,80)	4,07 (3,46-4,42)	3,54 (3,14-4,31)
	Здоровый	3,66 (3,16-4,56)	4,0 (3,41-4,43)	

Полученные результаты позволяют рассматривать короткую передне-заднюю ось глаза и меньший диаметр ДЗН в качестве предрасполагающих факторов риска развития ОВС, которые в сочетании с системными и гемодинамическими факторами риска могут увеличивать вероятность развития ОВС.

Результаты оценки регионарной гемодинамики

При изучении регионарной гемодинамики у пациентов с ОВС определено ее значимое снижение в сравнении с группой контроля ($p < 0,03$) (таблица 2) и парным глазом ($p < 0,00001$), тогда как у пациентов II группы отмечалось изолированное снижение гемодинамических показателей по данным офтальмографии только при сравнении с парным глазом ($p = 0,0001$).

Сопоставление показателей регионарной гемодинамики между основными группами позволило выявить значимое снижение обсуждаемых показателей у пациентов с ОВС ($p < 0,001$) (таблица 3). Обращает на себя внимание уменьшение показателей регионарной гемодинамики и на здоровом глазу у пациентов с ОВС в отличие от больных с НРВ. Полученные результаты указывают на нарушение ауторегуляции глазного кровотока у пациентов с ОВС, обусловленное дегенеративными изменениями сосудистой стенки.

Таблица 2 – Гемодинамические характеристики у пациентов с ОВС в сопоставлении с результатами обследования пациентов контрольной группы

Признаки	ОВС (медиана) (n=85)	Контроль (медиана) (n=30)	p
Амплитуда глазного пульса давления, мм рт. ст.	1,7 (0,7-3,8)	2,1 (1,0-3,3)	0,002
Коэффициент по Янтчу, ‰	1,25 (0,19-2,48)	1,7 (1,1-2,6)	0,00008
МОСППОГЯ, мкл	694,35 (0,95-2106,4)	978,1 (683,04-1677,36)	0,00004
СППОПС, мкл	0,58 (0,17-1,43)	0,79 (0,25-1,84)	0,03
СППО, мкл	11,28 (0,93-25,16)	15,79 (8,64-26,99)	0,0001
САД, мм рт. ст.	125,0 (106,0-173,0)	118,0 (99,0-140,0)	0,03
ДАД, мм рт. ст.	74,5 (51,0-98,0)	68,5 (54,0-88,0)	0,006

Таблица 3 – Соотношение показателей регионарной гемодинамики у пациентов I и II групп

Признаки	ОВС (медиана) (n=85)	НРВ (медиана) (n=25)	p
Коэффициент по Янтчу на пораженном глазу, ‰	1,25 (0,19-2,48)	1,78 (0,98-2,53)	0,002
Амплитуда глазного пульса давления на пораженном глазу, мм рт. ст.	1,7 (0,7-3,8)	2,05 (1,10-3,80)	0,004
МОСППОГЯ, мкл	694,35 (0,95-2106,4)	982,3 (672,0-1222,6)	0,02
Коэффициент по Янтчу на здоровом глазу, ‰	1,52 (0,15-2,59)	1,99 (1,64-2,54)	0,00009
Амплитуда глазного пульса давления здоровом глазу, мм рт. ст.	2,0 (0,7-2,59)	2,2 (1,3-4,0)	0,051
МОСППОГЯ на здоровом глазу, мкл	806,4 (309,6-1820,2)	960,3 (724,6-1356,1)	0,04

Результаты оценки системных факторов риска

При анализе встречаемости системной сосудистой патологии у пациентов с ОВС установлено, что АГ регистрировалась в 71,2% случаев (69 больных). При этом маскированный характер АГ, определенный при выполнении суточного мониторинга АД, выявлен в 22,68% случаев. В 48,4% случаев (47 пациентов) выявлена дислипидемия, которая у всех больных сочеталась с АГ. МАГ не ассоциировалась с другими модифицируемыми факторами риска. В отличие от больных с ОВС, у пациентов с НРВ встречаемость АГ, МАГ и дислипидемии была значительно ниже и составила 25% (7 больных), 10% (3 пациента) и 17% (5 больных), соответственно.

У больных с ОВС, развившейся на фоне АГ, определено значимое уменьшение показателей офтальмоплетизмографии ($p < 0,01$), офтальмореографии ($p = 0,001$) и офтальмосфигмографии ($p = 0,00001$) на обоих глазах. Аналогичная направленность изменений наблюдалась при оценке обсуждаемых показателей в зависимости от наличия/отсутствия дислипидемии ($p < 0,002$) и атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий по данным УЗДГ ($p < 0,01$). Помимо перечисленного, у пациентов с наличием АГ и пристеночных бляшек наблюдались большие зоны отсутствия капиллярной перфузии ($p = 0,04$), ассоциированные со снижением светочувствительности по данным САП ($p < 0,02$). У больных с дислипидемией отмечена большая толщина сетчатки в макулярной области ($p = 0,03$).

Наличие АГ как изолированной, так и в сочетании с дислипидемией, сопровождалось повышением уровня ЕТ-1 в плазме крови в сравнении с больными без обсуждаемых системных факторов риска ($p < 0,039$). Так, медиана ЕТ-1 у больных с АГ и АГ в сочетании с дислипидемией составила 0,48 пмоль/л (0,066-2,57 пмоль/л) и 0,42 (0,03-2,57), соответственно, при его уровне у больных без данных заболеваний – 0,156 пмоль/л (0,03-0,41 пмоль/л) и 0,17 (0,038-0,41), соответственно. Указанное может свидетельствовать о выраженной эндотелиальной дисфункции у обсуждаемой категории больных.

При суточном мониторинге АД, выполненном 82 больным I группы, избыточное снижение АД в ночные часы зарегистрировано у 50 больных (57,5%), нормальное – у 10 (11,5%) и недостаточное снижение – у 22 больных (25,3%), соответственно. Таким образом, патологический профиль АД в ночные часы зарегистрирован в 87% случаев. При сопоставлении характеристик регионарной гемодинамики в зависимости от уровня АД в ночное время у больных с недостаточным снижением АД отмечено существенное снижение значений коэффициента Янтча ($p = 0,019$), ассоциируемое с худшими результатами САП ($p < 0,04$), замедлением заполнения ретинальных вен ($p = 0,05$) и большими зонами отсутствия капиллярной перфузии по данным ФАГ ($p = 0,032$). Полученные данные позволяют рассматривать недостаточное снижение АД в ночные часы предиктором неблагоприятного течения ОВС.

Выявленная у пациентов с ОВС высокая встречаемость системных сосудистых факторов риска и обусловленные ими значимые нарушения регионарной гемодинамики, указывающие на выраженные изменения сосудистой стенки, определили целесообразность расчета сосудистого возраста. У пациентов с ОВС выявлено значимое различие между паспортным и сосудистым возрастом ($p = 0,001$) при отсутствии аналогичных изменений у пациентов с НРВ. По результатам корреляционного анализа, у больных с ОВС выявлены обратная зависимость между сосудистым возрастом и показателями гемодинамики ($r < -0,46$, $p < 0,004$), остротой зрения ($r = -0,24$, $p = 0,02$), и положительная – между сосудистым возрастом и значениями гомоцистеина ($r = 0,4$, $p = 0,0008$), показателями липидограммы ($r > 0,33$, $p < 0,03$) и толщиной сетчатки в макулярной области ($r = 0,24$, $p = 0,03$). Полученные

результаты отражают значимый вклад дислипидемии и уровня гомоцистеина в повреждение сосудистой стенки, определяя ее раннее старение у пациентов с ОВС.

Для анализа вероятного вклада системных факторов риска в морфо-функциональный прогноз был использован дисперсионный анализ ANOVA repeated с пропусками, по результатам которого определено, что АГ (в том числе маскированная), дислипидемия и гипергомоцистеинемия, как в комбинации, так и по отдельности, определяют неблагоприятное течение ОВС (таблица 4).

Таблица 4 – Признаки, обладающие предиктивной значимостью в отношении остроты зрения и толщины сетчатки в макулярной области в динамике

Морфо-функциональные показатели	Признаки (комплексные факторы отягощения)	p-alpha
Острота зрения	Артериальная гипертензия+гомоцистеин+дислипидемия	0,011
	Артериальная гипертензия+дислипидемия	0,035
	Гомоцистеин	0,047
Толщина сетчатки в макулярной области	Артериальная гипертензия+дислипидемия	0,02

Первичная сосудистая дисрегуляция (синдром Фламмера), вызывающий нарушение ауторегуляции глазного кровотока, увеличение жесткости ретинальных сосудов и давления в ретинальных венах, венозную вазоконстрикцию и повышение ET-1, рассматривается как фактор риска ОВС у лиц молодого возраста. В исследовании у трех пациенток были определены признаки синдрома Фламмера. Однако, уровень ET-1 в плазме крови не превышал референсных значений (0,166 пмоль/л; 0,038 пмоль/л; 0,057 пмоль/л, соответственно).

Показатели системы гемостаза

При оценке показателей коагулограммы в основных группах отмечается тенденция к укорочению тромбинового времени в сравнении с референсными величинами при нормальных значениях других лабораторных коагулологических показателей.

По результатам молекулярно-генетических исследований системы гемостаза, выполненного 80 пациентам с ОВС, у 27 пациентов (33,7%) определены ее наследственные нарушения. Наиболее часто встречающейся генетической мутацией оказался полиморфизм 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена, выявленный у 21 пациента. При этом у 16 больных (76%) с обсуждаемым полиморфизмом констатирован ишемический тип окклюзии.

Носительство патологического аллеля – 1565С в гене рецептора тромбоцитов Gr β b/Ша, выявлено у 5 пациентов. Наличие мутации в гене протромбина G20210А, определенного у 4 больных, не сопровождалось повышением уровня фактора II.

Полиморфизм в гене метилентетрагидрофолатредуктаза выявлен у 15 пациентов. У 7 больных носительство С677Т ассоциировалось с увеличением значения гомоцистеина. Его уровень у пациентов I группы варьировал от 2,4 до 63,2 мкмоль/л (медиана 9,7 мкмоль/л), во II группе – от 6,4 до 19,97 мкмоль/л (медиана 13,1 мкмоль/л). У пациентов с ишемическим типом окклюзии значение гомоцистеина оказалось достоверно выше ($p < 0,0000001$). Аналогичные различия получены и при сопоставлении обсуждаемого показателя в зависимости от уровня окклюзии с более высоким его значением у пациентов с ОЦВС ($p = 0,01$). Определена прямая зависимость между уровнем гомоцистеина и возрастом ($r = 0,39$, $p = 0,00049$), сосудистым возрастом ($r = 0,45$, $p = 0,00085$) и обратная - с остротой зрения ($r = -0,27$, $p = 0,024$).

У одного пациента при отсутствии иных факторов риска определена гетерозиготная резистентность фактора V к протеину C (1691 G>A) в гене F5. Антифосфолипидные антитела выявлены у 6 пациентов. При этом у четырех пациентов ОВС являлась манифестацией первичного антифосфолипидного синдрома, и у двух больных диагностирован вторичный антифосфолипидный синдром, ассоциированный с системной красной волчанкой. В четырех случаях наблюдался ишемический тип ОВС.

Таким образом, в 26% случаев были определены генетические нарушения в системе гемостаза при отсутствии системных заболеваний. Полученные данные позволяют рассматривать обсуждаемые изменения в качестве немодифицируемых факторов риска ОВС в молодом возрасте.

Дифференциальная диагностика окклюзии вен сетчатки и нейроретиноваскулита

По данным ОКТ ДЗН, у пациентов с НРВ определено существенное увеличение толщины ДЗН в центральной части и перипапиллярной сетчатки в сравнении с их значениями у пациентов с ОВС (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели толщины ДЗН и перипапиллярной сетчатки по данным ОКТ у больных I и II групп

Показатели	Пациенты с ОВС (n=97)	Пациенты с НРВ (n=28)	p
Толщина ДЗН в центральной части, мкм	233,5 (0-740,0)	832,5 (235,0-1645,0)	<0,00000001
Толщина перипапиллярной сетчатки в назальном секторе, мкм	578,0 (276,0-1097,0)	857,5 (321,0-1425,0)	<0,00000001
Толщина перипапиллярной сетчатки в темпоральном секторе, мкм	399,5 (229,0-1005,0)	716,0 (331,0-1742,0)	<0,00000001

Увеличение толщины ДЗН и перипапиллярной сетчатки у пациентов с НРВ сопровождалось значимым повышением количества белка во внутриглазной жидкости по данным лазерной фотометрии, ассоциируемым с увеличением активности воспаления по результатам ФАГ (таблица 6). Обращает внимание повышение значений лазерной фотометрии и на здоровом глазу у пациентов с НРВ.

Таблица 6 – Показатели лазерной фотометрии и активности воспаления у пациентов I и II групп

Признаки	ОВС (медиана) (n=73)	НРВ (медиана) (n=23)	p
Значение лазерная фотометрии на пораженной глазу (ф/мс)	7,6 (2,9-17,3)	16,2 (4,9-35,2)	0,0000001
Значение лазерная фотометрии на здоровом глазу (ф/мс)	2,8 (1,4-4,9)	3,4 (2,1-5,2)	0,002
Активность воспаления по данным ФАГ (баллы)	6,0 (0-13,0)	15,0 (5,0-29,0)	0,0000001

При анализе лабораторных показателей определено достоверное увеличение количества клеток воспаления в общем анализе крови у пациентов с НРВ в отличие от больных с ОВС (таблица 7). Корреляционный анализ позволил констатировать только у больных II группы прямую зависимость между уровнем клеток воспаления, показателем лазерной фотометрии ($r=0,42$, $p=0,039$) и толщиной ДЗН в центральной части ($r=0,48$, $p=0,024$). Полученные результаты в сочетании с повышением значения лазерной фотометрии на здоровом глазу могут рассматриваться как косвенное свидетельство наличия системного воспаления.

Таблица 7 – Соотношение лабораторных показателей у больных с ОВС и НРВ

Показатели	ОВС (медиана) (n=97)	НРВ (медиана) (n=28)	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,75 (3,4-14,5)	9,08 (5,9-15,4)	<0,00000001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,03 (1,8-8,1)	6,2 (2,7-31,7)	<0,00000001
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,52 (0,25-1,0)	0,7 (0,35-1,7)	0,007
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,04 (0,0-2,2)	0,09 (0,0-1,2)	0,011
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,0 (1,08-4,41)	2,54 (1,5-5,99)	0,002
СОЭ, мм/ч	4,0 (1,0-31,0)	9,0 (2,0-25,0)	0,012

На основании выявленных существенных различий и взаимосвязей признаков был реализован линейный дискриминантный анализ с построением линейных классифицирующих функций с целью определения принадлежности пациентов к I или II группе. Для оценки наиболее значимых дифференциально-диагностических

признаков был построен т.н. ансамбль дискриминантных функций с определением доли функций, включающих исходный признак. Наиболее значимыми для решающего правила признаками являлись: толщина ДЗН в центральной части, активность воспаления по данным ФАГ, значения лазерной фотометрии и лейкоцитов периферической крови, толщина перипапиллярной сетчатки в назальном и темпоральном секторах и в макулярной области, а также острота зрения. В итоге получено 29762 классифицирующих функций, из которых были выбраны две функции, содержащие наиболее значимые для классификации признаки с достаточным покрытием и максимальным процентом верной классификации.

Полученные функции имеют следующий вид:

$$F_1 = 9,19 \times X_1 - 3,67 \times X_2 - 1,75 \times X_3 - 2,42, \quad (1)$$

где X_1 - толщина ДЗН в центральной части (мкм);

X_2 - толщина перипапиллярной сетчатки в назальном секторе (мкм);

X_3 - толщина сетчатки в макулярной области (мкм).

$$F_2 = 1,71 \times X_4 + 1,25 \times X_5 + 1,50 \times X_6 + 2,55 \times X_7 - 2,75, \quad (2)$$

где X_4 – значение лейкоцитов ($10^9/\text{л}$);

X_5 – острота зрения;

X_6 – значение лазерной фотометрии (ф/мс);

X_7 – активность воспаления по данным ФАГ (баллы).

Для удобства интерпретации коэффициентов все признаки должны быть стандартизированы:

$$(x - \text{mean}) / \text{std}, \quad (3)$$

где x – признак;

mean – среднее значение;

std – среднеквадратическое отклонение.

Данные показатели для конкретных признаков суммированы в таблице 8:

Таблица 8 – Средние значения и среднеквадратическое отклонение признаков, использованных в дискриминантной функции

Признак	Среднее значение	Среднеквадратическое отклонение
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,976667	2,774126
Толщина ДЗН в центральной части, мкм	428,3816	343,5565
Толщина перипапиллярной сетчатки в назальном секторе, мкм	675,1053	248,9626
Толщина сетчатки в макулярной области, мкм	582,2788	339,8771
Острота зрения	0,4349562	0,3269992
Значение лазерной фотометрии, ф/мс	10,31684	6,406905
Активность воспаления по данным ФАГ, баллы	8,792208	5,697039

В соответствии с дискриминантной функцией, пациент принадлежит к I группе при значении $F_{1(2)} < 0$, ко II группе - при $F_{1(2)} > 0$. Выборочная точность классификаций дискриминантного анализа в дифференциальной диагностике анализируемых состояний составила 97% и 95%, соответственно, при их 100% специфичности, что иллюстрирует рисунок 1 (А, Б). Высокая и сопоставимая чувствительность каждой из формул позволяет применять их по отдельности в зависимости от доступности лабораторных и инструментальных методов диагностики.

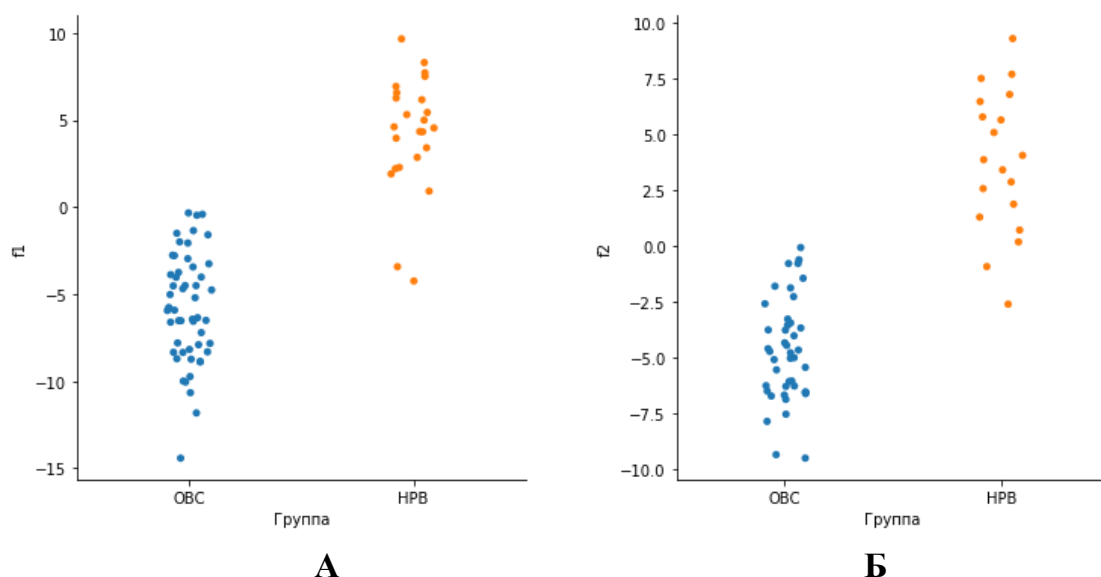


Рисунок 1 – Двумерная диаграмма дискриминантной функции с применением признаков, учитываемых в F1 (А) и в F2 (Б)

Результаты дополнительных лабораторно-инструментальных методов обследования пациентов с НРВ

При верификации НРВ для определения этиологии патологического процесса пациентам проводились дополнительные лабораторно-инструментальные обследования, по результатам которых в 32% случаев выявлена ассоциация с герпес-вирусной инфекцией, в 7% - с цитомегаловирусной и у одного пациента (3,5%) – с токсоплазменной инфекцией. В одном случае повышение титра ангиотензин-превращающего фермента в сочетании с результатами компьютерной томографии легких позволили верифицировать саркоидозную этиологию, в одном – анамнестические данные в сочетании с положительным тестом на HLA-B51 позволили диагностировать болезнь Бехчета, и в одном случае выявлена связь НРВ с болезнью Крона. У 5 (17,8%) пациентов определена ассоциация с рино/одонтогенной инфекцией.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости признаков нейроретиноваскулита у пациентов с окклюзирующим поражением вен сетчатки в возрасте до 50 лет составляет 22%.
2. Артериальная гипертензия (в т.ч. маскированная), дислипидемия, гипергомоцистеинемия, мутация в гене ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 и обусловленное ими увеличение сосудистого возраста являются основными факторами риска, определяющими тяжесть течения ОВС невоспалительной этиологии у больных до 50 лет. Местными предрасполагающими к ОВС факторами являются следующие биоморфометрические показатели: короткая передне-задняя ось глаза, мелкая передняя камера глаза и малый диаметр диска зрительного нерва.
3. Дифференциально-диагностическими критериями ОВС и НРВ являются: увеличение толщины диска зрительного нерва в центральной части и перипапиллярных секторах, повышение значений лазерной фотометрии, активности воспаления по данным флюоресцентной ангиографии сетчатки и результатов лабораторных исследований.
4. Разработанные на основании логистического дискриминантного анализа совокупности клинических, инструментальных и лабораторных показателей дифференциально-диагностические модели ОВС и НРВ обладают 97% и 95% чувствительностью при 100% специфичности и могут использоваться в клинической практике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным молодого возраста с ОВС исходно показано исключение воспалительной природы заболевания. Офтальмологическое обследование должно включать, помимо стандартных методов, выполнение многопольной ФАГ сетчатки, лазерной фотометрии в сочетании с проведением специфических лабораторных исследований.
2. Пациентам с ОВС рекомендовано выполнение суточного мониторинга АД для исключения маскированной АГ и оценки степени ночного снижения АД с целью оптимизации антигипертензивной терапии.
3. Многофакторность природы ОВС и тяжелый коморбидный фон у пациентов с ОВС диктуют необходимость реализации мультидисциплинарного подхода – консультации и наблюдения кардиолога, сомнолога, гематолога, иммунолога.
4. У пациентов при отсутствии системных факторов риска или при развитии ОВС на фоне приема пероральных контрацептивов, или отягощенного гинекологического и/или тромбоэмболического анамнеза рекомендовано выполнение молекулярно-генетического типирования системы гемостаза и исключение антифосфолипидного синдрома.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Астахов, Ю.С. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения / Ю.С. Астахов, С.Н. Тульцева, А.И. Титаренко // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 5-16.
2. Тульцева, С.Н. Соотношение показателей системной и регионарной гемодинамики при ишемической окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста / С.Н. Тульцева, А.И. Титаренко, А.Г. Руховец // Точка Зрения Восток-Запад. – 2016. – № 2. – С. 109-112.
3. Тульцева, С.Н. Характеристика системной и регионарной гемодинамики при ишемической окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста / С.Н. Тульцева, А.И. Титаренко, А.Г. Руховец // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 24-31.
4. Тульцева, С.Н. Информативность ОКТ-ангиографии в сочетании с исследованиями регионарной гемодинамики при окклюзии вен сетчатки / С.Н. Тульцева, Ю.С. Астахов, А.Г. Руховец, А.И. Титаренко // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 40-48.
5. Тульцева, С.Н. Состояние глазного кровообращения у пациентов с окклюзией вен сетчатки молодого и среднего возраста / С.Н. Тульцева, А.И. Титаренко, А.Г. Руховец // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Т. 24, № 4. – С. 29-34.
6. Тульцева, С.Н. Суточный профиль артериального давления у пациентов с окклюзией вен сетчатки молодого и среднего возраста / С.Н. Тульцева, Ю.С. Астахов, А.И. Титаренко, А.Г. Руховец // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 122-130.
7. Астахов, Ю.С. Системные факторы риска окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста / Ю.С. Астахов, А.И. Титаренко, С.Н. Тульцева, С.Ю. Астахов, Ю.В. Тахтаев, С.А. Новиков, В.А. Тургель // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 666-673.
8. Тульцева, С.Н. Основные аспекты этиопатогенеза окклюзий вен сетчатки у лиц молодого возраста. Часть I. Нейроретиноваскулиты (протромботический потенциал, клинические проявления) / С.Н. Тульцева, А.Б. Лисочкина, А.И. Титаренко, В.А. Тургель // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 57-67.
9. Астахов, Ю.С. Обструктивное апноэ в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения / Ю.С. Астахов, С.Н. Тульцева, А.И. Титаренко, С.Ю. Астахов // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 6. – С. 613-621.
10. Титаренко, А.И. Нейроретиноваскулиты у лиц молодого возраста / А.И. Титаренко, В.А. Тургель // Актуальные вопросы экспериментальной и

клинической медицины – 2018 : тезисы LXXIX Ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – СПб., 2018. – С. 54.

11. Титаренко, А.И. Влияние системных факторов на формирование окклюзии вен сетчатки в молодом и среднем возрасте / А.И. Титаренко, Е.А. Никифорова // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2019 : тезисы LXXX ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – СПб., 2019. – С. 149.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА	– антифосфолипидные антитела
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ГЦ	– гомоцистеин
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДЗН	– диск зрительного нерва
ИВИ	– интравитреальная инъекция
МАГ	– маскированная артериальная гипертензия
МКОЗ	– максимально корригированная острота зрения
МОСППОГЯ	– минутный объем систолического прироста пульсового объема глазного яблока
НРВ	– нейроретиноваскулит
ОВС	– окклюзия вен сетчатки
ОВЦВС	– окклюзия ветви центральной вены сетчатки
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ОЦВС	– окклюзия центральной вены сетчатки
ПЗО	– передне-задняя ось
САД	– систолическое артериальное давление
САП	– стандартная автоматическая периметрия
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СППО	– систолический прирост пульсового объема
СППОПС	– систолический прирост пульсового объема переднего сегмента
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
ФАГ	– флюоресцентная ангиография
ХС	– холестерин
ЦВС	– центральная вена сетчатки
ЕТ-1	– эндотелин-1
hla-b51	– human leukocyte antigen b51 – человеческий лейкоцитарный антиген b51
МТНFR	– Metylenetetrahydrofolate reductase – метилентетрагидрофолатредуктаза
РАI-1	– plasminogen activator inhibitor – I – ингибитор активатора плазминогена I типа