

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

На правах рукописи

Зайка Алёна Анатольевна

**РОЛЬ НАРУШЕНИЙ РЕГИОНАРНОГО И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ**

3.3.3. Патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Д.б.н. Семёнова Наталья Викторовна

Иркутск – 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	12
1.1. Современные представления об этиопатогенезе дисциркуляторной энцефалопатии.....	12
1.1.1. Эпидемиология и клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии.....	12
1.1.2. Факторы риска развития дисциркуляторной энцефалопатии.....	16
1.1.3. Основные патогенетические механизмы формирования дисциркуляторной энцефалопатии.....	22
1.2. Современные представления об этиопатогенезе хронической ишемической оптической нейропатии.....	26
1.2.1. Классификация оптических нейропатий.....	26
1.2.2. Эпидемиология хронической ишемической оптической нейропатии....	28
1.2.3. Основные патогенетические механизмы формирования хронической ишемической оптической нейропатии.....	30
1.3. Понятие о коморбидном ишемическом поражении центральной нервной системы и зрительного анализатора.....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1. Дизайн исследования.....	38
2.2. Методы исследования	43
2.2.1. Методы исследования нервной системы.....	43
2.2.2. Методы исследования зрительной системы	47
2.2.3. Методы исследования регионарного кровотока.....	49
2.2.4. Методы исследования ретинального кровотока и микроциркуляции....	50
2.2.5. Методы статистической обработки данных	51
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	52
3.1. Сравнительная характеристика структурно-функциональной параметров зрительного анализатора у пациентов с дисциркуляторной	

энцефалопатией.....	52
3.1.1. Характеристика показателей поля зрения.....	53
3.1.2. Характеристика показателей электроретинографии.....	54
3.1.3. Характеристика показателей зрительных вызванных потенциалов.....	61
3.1.4. Оценка изменений толщины слоя нервных волокон.....	62
3.2. Сравнительная характеристика изменений параметров регионарного кровообращения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.....	67
3.2.1. Сравнительная характеристика показателей ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов.....	69
3.2.2. Сравнительная характеристика показателей реоэнцефалографии.....	75
3.3. Сравнительная характеристика нарушений ретинального кровотока и микроциркуляции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией	79
3.4. Функциональные взаимосвязи между структурно-функциональными параметрами зрительного анализатора, показателями регионарного кровотока и микроциркуляторного кровообращения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.....	86
3.5. Наиболее информативные параметры зрительного анализатора, регионарного мозгового кровотока, ретинальной и хориоидальной микроциркуляции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), или хроническая ишемия мозга, является наиболее распространенной нозологией из всех цереброваскулярных болезней, и в структуре общей заболеваемости составляет более 7% [Скворцова В.И. и соавт., 2018; Cannistraro R.J. et al., 2019; Верткин А.Л., Силина Е.Г. 2020; Захаров В.В. и соавт., 2021; Дубошинская З.А. и соавт., 2024].

Доказано, что основными патогенетическим механизмом ее формирования является редукция мозгового кровотока вследствие ряда изменений сосудистой стенки, чаще всего на фоне атеросклероза и гипертонической болезни [Berntsson J., 2016; Bonati L.H. et al., 2018; Гусейнова А.Т. и соавт., 2022; Евдокименко А.Н. и соавт., 2022, Новицкий В.В., 2022]. К таким структурным изменениям относят разрушение эластического каркаса сосудов, фрагментацию эластической мембраны стенки, деструкцию ее мышечного слоя, нарушение проницаемости стенки сосудов, что ведет к плазморрагии, гиалинозу и/или фибриноидному некрозу [Migliori S. et al., 2020; Садова Н.Г. и соавт., 2021; Сергиенко И.В., Аншелес А.А., 2021; Bezsonov E.E. et al., 2021]. Вслед за этим происходит деформация артерий, появляются милиарные аневризмы сосудистой стенки, дебютируют и развиваются атеросклеротические процессы, что в конечном итоге ведет к прогрессирующему сужению просвета сосуда с нарушением его адаптивной способности к изменению диаметра и снижением адекватного кровоснабжения [Липовецкий Б.М., 2019; Добрынина Л.А., 2018; Ong C.T., 2018; Sorop O., 2021; Williams B., 2018]. Результатом редукции мозгового кровотока является появление хронической гипоксии с развитием патологического «ишемического каскада» в различных клетках головного мозга, что, в свою очередь, обуславливает структурно-функциональные изменения центральной нервной системы и появление целого комплекса различных клинических синдромов [Менделевич Е.Г., 2016, Vyun K. et al., 2017; Дорофиенко Н.Н., 2018; Donahue M. J. et al., 2018; Акарачкова Е.С. и соавт., 2019, Ginsberg H.N., 2021].

Вместе с тем, многие аспекты этого заболевания, в частности, те звенья патогенеза, которые важны с позиции необходимости разработки патогенетически направленного лечения, остаются мало изученными [Scialò F. et al., 2017; Thrift A. G. et al., 2017; Puig N., 2021; Twine C.P., 2023]. По-прежнему, до конца не изучены изменения регионарного и мозгового кровотока, их взаимосвязь, а также их влияние на нарушение зрительных функций [Yonezawa Y.A. et al., 2024, Patil A.D. et al., 2022, Wang M. Y. et al., 2020, Rueløkke L.L. et al., 2020]. Более того, по данным различных исследователей, до 70% случаев у больных с верифицированным диагнозом ДЭ происходит дальнейшее развитие патологического процесса, что проявляется не только прогрессирующим ухудшением микроциркуляции, нарастанием гемодинамических и неврологических нарушений, но и характеризуется возникновением тяжелых нарушений зрения, в том числе хронической ишемической оптической нейропатии (ХИОН) [Liu B. et al., 2021; Саховская Н.А. и соавт., 2023; Li X. et al., 2023; Ma C.H. et al., 2024]. Причем, если ДЭ рассматривается как отдельная нозологическая единица, представленная в МКБ-10 шифром I67.8, то сочетание ДЭ с ХИОН является более тяжелым состоянием, но практически нигде не фигурирует и практически не изучается.

До сих пор не ясны механизмы и закономерности возникновения структурно-функциональных нарушений зрения и их взаимосвязь с изменениями регионарного кровотока и микроциркуляции. Не выявлены преобладающие факторы, отвечающие за переход доклинической стадии в клинически выраженную стадию ХИОН у пациентов с ДЭ, что ограничивает разработку новых, патогенетически обоснованных способов диагностики и лечения.

Цель исследования

Установить особенности регионарного и микроциркуляторного кровообращения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и определить у них предикторы формирования хронической ишемической оптической

нейропатии для разработки принципов патогенетически ориентированных лечебно-диагностических мероприятий.

Задачи исследования

1. Оценить структурно-функциональные параметры зрительного анализатора у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и наличием/отсутствием жалоб на нарушения зрения.
2. Выявить изменения показателей регионарного мозгового кровотока, степень расстройства ретинальной и хориоидальной микроциркуляции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и разными стадиями ишемической оптической нейропатией.
3. Провести анализ функциональных взаимосвязей между параметрами зрительного анализатора, показателями регионарного кровотока и микроциркуляторного кровообращения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.
4. Установить прогностические критерии формирования хронической ишемической оптической нейропатии у пациентов с ДЭ для разработки принципов патогенетически ориентированных лечебно-диагностических мероприятий.

Научная новизна

Новыми являются данные о том, что доклиническая стадия ХИОН у пациентов с ДЭ сопровождается скрытыми структурно-функциональными нарушениями зрительной системы в виде увеличения площади дефектов полей зрения, ишемического поражения внутренних слоев сетчатки со снижением скорости проведения нервного импульса между ее первыми нейронами, а также по зрительному анализатору до коры затылочных долей, появлением признаков дистрофических процессов в сетчатке.

Приоритетными являются данные о том, что ключевыми факторами риска и патогенетическими механизмами перехода доклинической стадии ХИОН в

клинически выраженную стадию у пациентов с ДЭ являются: увеличение толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ), нарастание степени стеноза в бифуркации общих сонных артерий, повышение общего периферического сосудистого сопротивления, развитие ангиоспазма как крупных, так и мелких артерий головного мозга, нарушение венозного оттока из полости черепа, снижение скоростных показателей кровотока в сонных и позвоночных артериях.

Впервые установлено, что нарушение ретинальной микроциркуляции у пациентов с ДЭ в сочетании с клинически выраженной ХИОН характеризуется увеличением площади и периметра фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) со одновременным снижением плотности капилляров перифовеолярной аркады, редукцией всего микроциркуляторного кровотока с разрежением плотности капилляров поверхностного, глубокого и радиального перипапиллярного сосудистых сплетений.

Новыми являются данные, свидетельствующие о взаимосвязи ретинального и регионарного мозгового кровотоков, как при доклинической, так и клинически выраженной стадии ХИОН.

По результатам ROC-анализа определены наиболее информативные показатели параметров регионарного и микроциркуляторного кровообращения в диагностике ХИОН у пациентов с ДЭ. Для группы пациентов с ДЭ и доклинической стадией ХИОН по сравнению с контролем диагностическая значимость определена для параметров реоэнцефалографии (РЭГ) (максимальная скорость быстрого наполнения сосудов и средняя скорость медленного наполнения сосудов в вертебробазилярном бассейне (ВББ)) и микроциркуляторного русла (капиллярный кровоток в нижней половине глубокого и перипапиллярного радиального сосудистых сплетений и всей капиллярной сети поверхностного сосудистого сплетения, плотность по периметру ФАЗ); при сравнении групп с ДЭ между собой (доклиническая и клинически выраженная стадии ХИОН) – для параметров ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) (скорость кровотока в общей и внутренней сонных артериях, позвоночной артерии, стеноз в

бифуркации, КИМ) и микроциркуляции (капиллярный кровоток во всех сосудистых сплетениях сетчатки, периметр и площадь ФАЗ).

Теоретическая и практическая значимость работы

Использование высокоинформативных методов оценки функциональных и структурных изменений зрительной системы (электрофизиологические исследования, компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография) позволяет выявить скрытые нарушения в виде увеличения площади дефектов полей зрения за счет ишемического поражения внутренних слоев сетчатки, уменьшения толщины слоя нервных волокон, вероятно, как за счет процессов демиелинизации, так и дистрофической дегенерации волокон, и нарушения процессов нейротрансмиссии по проводящим путям головного мозга, что определяет формирование доклинической стадии ХИОН и требует проведения лечебных мероприятий, направленных на ограничение ключевых звеньев патогенеза.

Совокупность полученных данных позволила определить патогенетические механизмы и диагностические критерии как развития ишемической невропатии зрительного нерва у пациентов с ДЭ, так и формирования клинически значимых структурно-функциональных нарушений зрения, что может быть использовано в клинической практике для оптимизации или совершенствования диагностики и лечения.

Материалы диссертационной работы внедрены в учебные процессы кафедр нормальной физиологии, патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «ИГМУ» МЗ РФ, кафедры физиологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «ИГУ», а также включены в работу ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова, Клинику глазных болезней ФГБОУ ВО «ИГМУ» МЗ РФ, ФГБУ Клиническая больница ИИЦ СО РАН.

Методология и методы исследования

Исследование осуществлялось с участием 85 человек в возрасте от 60 до 76 лет; проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной

медицинской ассоциации (1964, ред. 2013 г.) и одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Письменное информированное согласие было получено от всех участников. Все пациенты прошли клинико-anamnestическое обследование, которое включало: сбор анамнеза, общеклиническое обследование, которое включало электрофизиологические исследования, структурную оптическую когерентную томографию, исследования регионарного кровотока и микроциркуляторного русла). Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью методов описательной статистики, анализа с использованием непараметрических методов, корреляционного анализа Спирмена и ROC-анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Модификация зрительной системы в виде уменьшения толщины слоя нервных волокон и нарушения процессов нейротрансмиссии по проводящим путям головного мозга с изменением работы биполярных клеток и клеток Мюллера сетчатки являются диагностическими критериями доклинической стадии ХИОН, в то время как при клинически выраженной стадии заболевания происходит увеличение площади дефектов полей зрения, тотальное уменьшение толщины слоя нервных волокон, прогрессирующее нарушение процессов нейротрансмиссии по зрительному анализатору и депрессией электрогенеза сетчатки за счет ее ишемического поражения.
2. Формирование доклинической стадии ХИОН у пациентов с ДЭ обусловлено снижением максимальной скорости быстрого кровенаполнения сосудов в вертебробазиллярном бассейне; клинически выраженной стадии заболевания - увеличением толщины комплекса «интима-медиа», снижением скорости кровотока по сонным артериям и более мелким артериям мозга, увеличением степени стеноза в бифуркациях общих сонных артерий, ангиоспазмом крупных и мелких сосудов головного мозга, нарушением венозного оттока из полости черепа и снижением систолического притока крови к мозгу.

3. Структурно-функциональные нарушения зрительного анализатора у пациентов с ДЭ и доклинической стадией ХИОН обусловлены частичным снижением микроциркуляторного кровотока сетчатки; при клинически выраженной стадии заболевания – тотальной редукцией ретинального кровотока, что в свою очередь может быть обусловлено изменениями регионарного кровотока при обеих стадиях патологического процесса.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований, статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета современных статистических программ STATISTICA 8.0 Stat-Soft Inc., США.

Апробация результатов

Результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на научных заседаниях Учёного совета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ; II и III Региональной научной конференции «Трансляционные исследования биомедицинских технологий» (Иркутск, 2022; 2024); Всероссийском конгрессе с международным участием IX Байкальские офтальмологические чтения «Традиции и инновации в офтальмологии» (Иркутск, 2024); Межвузовском международном научном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2024); Международной научной конференции «Scientific Research of the SCO countries: Synergy and Integration» (Пекин, Китай, 2025), III Байкальском медицинском форуме «Здоровая Сибирь» (Иркутск, 2025).

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста диссертационной работы.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, 6 из которых – в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, индексируемых в российских и международных базах данных RSCI, Web of Science, Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и клинической характеристики обследуемых, результатов собственных исследований и их обсуждений, заключения, выводов. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 16 таблицами. Список литературы содержит 171 источник (98 отечественных и 73 иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления об этиопатогенезе дисциркуляторной энцефалопатии

1.1.1. Эпидемиология дисциркуляторной энцефалопатии

Проведение целого комплекса демографических мероприятий и реализация социальных программ с одновременным улучшением качества медицинской помощи в экономически развитых странах, в том числе и России, привело к ощутимому увеличению продолжительности жизни людей, а вместе с этим – к росту возраст-зависимых состояний, среди которых превалирующую долю составляют сердечно-сосудистые заболевания. Их значительная распространенность и устойчивая эскалация среди населения продолжает оставаться одной из важнейших проблем современной теоретической и клинической медицины. Подтверждением взаимосвязи между удлинением жизни и приростом количества сердечно-сосудистых заболеваний стали результаты почти 13-летнего исследования динамики этой патологии, проведенного на базе ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ [Общая заболеваемость взрослого населения в России, 2018].

Согласно данным на протяжении с 2007 г. по 2019 г. ведущими нозологическими формами, как по первичной, так и по общей заболеваемости были гипертоническая болезнь (35%; 45% соответственно), ишемическая болезнь сердца (22%; 21,6%) и цереброваскулярные болезни (23%; 20%), при этом показатель первичной заболеваемости взрослого населения болезнями системы кровообращения за эти 13 лет вырос на 42%, общей заболеваемости – на 24%. По данным Федеральной службы государственной статистики, в России сосудистые заболевания мозга занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%) и

лидирующее место среди инвалидности. На сегодняшний день в мире цереброваскулярными болезнями страдает около 9 млн человек. В России ежегодно регистрируется более 450 тысяч случаев инсульта, при этом около трети пациентов погибает в остром периоде заболевания, а среди выживших после инсульта не менее 75% имеют стойкую инвалидность. Несмотря на то, что инсульт – это одна из самых инвалидизирующих и тяжелых форм сосудистого поражения головного мозга, не меньшее значение имеют хронические расстройства мозгового кровообращения, которые не реже приводят к социальной, профессиональной и личностной дезадаптации пациентов. Об этом свидетельствуют данные различных социологических, медицинских и экономических исследований. В связи с ростом количества человек пожилого возраста, а также молодых лиц, страдающих артериальной гипертонией, атеросклерозом, различными формами ишемической болезни сердца, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани, связанное с васкулопатиями, увеличением контингента, имеющего генетическую предрасположенность к развитию хронической ишемии мозга, и целым рядом других сердечно-сосудистых заболеваний, число пациентов с клиникой цереброваскулярной патологии в нашей стране неуклонно растет. Помимо прямого повышения уровня заболеваемости, цереброваскулярные болезни становятся настоящим экономическим «ярмом» для бюджета всех стран: согласно данным литературы, затраты на диагностику, лечение и последующую реабилитацию составляют 16,5–22 млрд долларов ежегодно [Пирадов М.А. и соавт., 2018].

Учитывая количественные показатели, пациенты с такой патологией попадают в поле зрения врачей различного профиля: неврологов, кардиологов, семейных врачей, терапевтов и других специальностей, поэтому важно выработать единый подход к пониманию этиопатогенетических особенностей возникновения и течения данной нозологической единицы. На фоне успехов, достигнутых за последние десятилетия в изучении инсульта, становится все более очевидным отставание в решении теоретических и практических аспектов

проблемы хронической сосудистой патологии мозга [Пирадов М.А. и соавт., 2020].

По современным представлениям, хроническая ишемия мозга — это синдром хронического прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга различной этиологии, проявляющийся разнообразными неврологическими, нейропсихологическими и психическими нарушениями, который развивается в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга. В отечественной литературе традиционно это цереброваскулярное заболевание называют «дисциркуляторная энцефалопатия», и, хотя в Международной классификации болезней 10-го пересмотра отдельной рубрики для этого заболевания нет, эту патологию шифруют под кодом I67.8 – «другие уточненные поражения сосудов головного мозга». В зарубежном медицинском сообществе терминов ДЭ или хронической ишемии мозга нет, там проявления данной патологии диагностируются как отдельные болезни: болезнь Бинсвангера, сосудистый паркинсонизм и др. В настоящее время ядром клинических проявлений данного заболевания являются когнитивные нарушения: они лучше других проявлений коррелируют с объемом пораженной мозговой ткани, зачастую определяют тяжесть состояния, позволяют отследить его динамику [Воробьева О.В., 2018; Левин О.С. и соавт., 2018; Добрынина Л.А. и соавт., 2019; Lei Ch. et al., 2019; Захаров В.В. и соавт., 2020; Feigin V.L., 2022]. Тем не менее, у части больных основной причиной инвалидизации могут становиться и другие клинические проявления и синдромы, приводящие к дезадаптации пациента [Диреев А.О. и соавт., 2020; Егоров А.В. и соавт., 2021; Chatziralli I.P. et al., 2022; Абдуллаева П.Р., Ахмедов А.А., 2023].

Согласно современным критериям, диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия 2 стадии» основывается на совокупности субъективных и объективных критериев и включает анамнестические, клинические и инструментальные признаки поражения головного мозга с данными о хроническом типе дисциркуляции с обязательной причинно-следственной связью

между ними, а также клиническое и параклиническое подтверждение прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности и исключения других возможных причин поражения центральной нервной системы. К субъективным данным относятся жалобы пациентов, отражающие поражение различных функциональных зон головного мозга: снижение памяти, рассеянность внимания, апатичность, безинициативность; нарушения сна, эмоциональную лабильность; метеозависимость; изолированная мышечная слабость в конечностях (парезы) или общая утомляемость; головокружение как системного, так и несистемного характера, различные виды нарушения походки, дискоординация при выполнении целенаправленных или мелких движений; наличие дрожания конечностей/головы/туловища; ощущение скованности и замедленности движений; различные по характеру и длительности головные боли; различные виды расстройств чувствительности; нарушения зрения, снижение слуха и т.п. К объективным критериям относятся анамнестические, клинические и инструментальные данные.

Анамнестические критерии включают наличие артериальной гипертензии, подтвержденной при повторных «офисных» измерениях и при суточном мониторинге уровня артериального давления (АД) с повышением систолического АД более 140 мм рт ст и диастолического АД более 90 мм рт ст; наличие атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов, подтвержденное проведением ультразвуковой доплерографией сосудов шеи; наличие лабораторно подтвержденной дислипидемии. Клинические критерии состоят из данных неврологического осмотра, который выявляет текущий функциональный неврологический дефект, который соотносится с жалобами пациента и в совокупности с ними позволяет формулировать так называемый «синдромальный диагноз» с указанием синдромов (вестибуло-атактический, цефалгический, экстрапирамидный, мозжечковый, пирамидный синдромы, синдром когнитивных нарушений, синдром зрительных, слуховых нарушений и т.п.) различной степени выраженности [Левин О.С. и соавт., 2018; Верткин А.Л., Силина Е.Г., 2020; Захаров В.В. и соавт., 2020].

После верификации диагноза разрабатывается план лечения, включающий этиотропную, патогенетические и симптоматическую терапию. Если задачей первой является влияние на факторы риска – нормализация уровня АД и в целом, сердечно-сосудистой системы, снижение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, дезагрегантная, а в ряде случаев, антикоагулянтная терапия, то задача второй – коррекция всех патологических процессов, происходящих на тканевом и клеточном уровнях. Сюда включают антиоксидантную, вазоактивную и ноотропную терапию. Симптоматическая терапия предназначена для лечения отдельных неврологических симптомов [Нелидова А.В. и соавт., 2015; Федин А.И., 2016; Сметнева Н.С. и соавт., 2018; Скворцов В.В. и соавт., 2021].

1.1.2. Факторы риска развития дисциркуляторной энцефалопатии

Благодаря накопленному опыту и развитию современных методов обследования пациентов в настоящее время выявлен целый ряд причин, которые способствуют появлению и развитию ДЭ. Эти причины принято называть факторами риска, которые, в свою очередь, делятся 2 группы – на некорректируемые и корректируемые.

К первым относятся три параметра – возраст, пол пациента и наследственность. Первый параметр обусловлен тем, что с течением времени накапливаются хронические заболевания, возникает дисфункция сердечно-сосудистой системы, дисбалансируются адаптационные механизмы к воздействию различных внешних или внутренних факторов. По данным многих зарубежных исследователей на микроскопическом уровне в эндотелиальных клетках с возрастом активизируются воспалительные реакции, индуцированные ангиотензином II и фактором некроза опухоли альфа, что приводит к снижению биодоступности оксида азота, запуску активации каспаз, расщеплению ДНК, изменению активности митохондрий, апоптозу клеток, помимо этого укорачиваются теломеры и уменьшается способность клеток к репликации. Все выше перечисленные возрастные факторы приводят к снижению системного

кровотока, в том числе, и в центральной нервной системе [Förstermann U. et al., 2017; Athyros V.G. et al., 2018; Forrester S.J. et al., 2018; Georgakis M.K., 2019; Augstburger E. et al., 2020].

Второй фактор – пол – связан с гормональными различиями и эстроген-опосредованными эффектами. Так, согласно ряду исследований, атрофические изменения головного мозга при нормальном старении начинаются у мужчин с 40 лет, а у женщин – после 50-ти. Согласно другому катамнестическому 16-летнему исследованию, заместительная гормональная терапия эстрогеном снизила риск развития нейродегенеративных процессов головного мозга на 54% [Федин А.И., 2018; Hirano T., 2018; Jin J. et al., 2020; Ginsberg H.N., 2021].

Третий фактор – наследственность. Так, по результатам ряда исследований выяснено, что при наличии ближайшего родственника с сердечно-сосудистым заболеванием в возрасте старше 55 лет риск раннего развития этой патологии у пациента увеличивается в 3 раза; в 6 раз – если возраст дебюта болезни у родственника составил менее 45 лет или имеется наличие двух родственников с симптомами сердечно-сосудистого заболевания. Часто это обусловлено наличием врожденной предрасположенности к развитию этих состояний. Сюда относятся гены, ассоциированные с низким уровнем липопротеидов высокой плотности – apoA1, ABCA1, LCAT, SAR1B, ABCG1; гены, связанные с повышением триглицеридов, инсулинорезистентности и сахарного диабета – LPL, AGPAT2, PLIN1 и др.. Установлено, что ген SERT (ответственный за тонус церебральных сосудов при стрессе и формирование лейкоареоза у пожилых людей) является маркером риска ДЭ у мужчин. Другая группа хромосом несет информацию о системе гемостаза, и наличие аллелей FGB – 455A, FGG-FGA*1 информирует о повышении уровня фибриногена плазмы и является предиктором риска развития ишемического повреждения миокарда и головного мозга; аллели FVII-402GA – о склонности к гиперкоагуляции и тромбообразованию, аллели PLAN-7351CT – о нарушении тканевого активатора плазминогена и увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлен ряд мутаций в и других генах, который влияет на течение цереброваскулярной патологии: гены, ассоциированные с

окислительным стрессом, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией, гены, ассоциированные с сосудистым ремоделированием и воспалением; растет количество поисковых исследований, направленных на секвенирование генома человека с целью дальнейшего выявления генов-кандидатов, генетических полиморфизмов, определения локусов восприимчивости к ряду патологических церебральных состояний для разработки в дальнейшем методов диагностики и лечебного воздействия [Berntsson J., 2016; Кожанова Т.В. и соавт., 2018; Vonati L.N. et al., 2018; Богданова А.А. и соавт., 2022; Новицкий В.В., 2022].

Корректируемые факторы риска носят потенциально обратимый характер, и коррекция этих состояний может существенно затормозить развитие хронической ишемии мозга. Сюда относится достаточно много состояний и заболеваний: артериальная гипертензия, атеросклероз, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, дислипидемия, курение, различные васкулиты, аномалии развития сосудов головного мозга, системные микроангиопатии, избыточный вес, низкая физическая активность, сахарный диабет, коагулопатии, гипергомоцистеинемия, депрессия и др. И если, с частью из этих состояний (отказ от курения, коррекция веса, увеличение двигательной активности) человек может справиться самостоятельно, то регулирование других – совместная работа врача и пациента [Шатров А.В. и соавт., 2016; Сарычева А.А., 2017; Танашян М.М., 2019; Щербак С.Г., 2019].

Церебральный атеросклероз

Самой частой причиной цереброваскулярной патологии считается атеросклероз. По своей сути, атеросклероз – это патологический процесс, характеризующийся обменными нарушениями и сопровождающийся переменным изменением внутренней оболочки артерий эластического и мышечно-эластического типа с отложением в КИМ липидов, сложных углеводов, компонентов крови с формированием фиброзной ткани и ее кальцификацию [Zhu Y., 2018]. Типовой патологический процесс начинается с гиперлиппротеинемии, что наряду с повреждением сосудистой стенки, ведет к появлению сначала липидных полосок [Feng Y. et al., 2018; Gijzen F. et al., 2019; Martinez E. et al.,

2020; Cismaru G. et al., 2021]. Затем, в процессе накопления липидов внутри стенки сосуда возникает местная воспалительная реакция, за счет провоспалительных факторов в интиму сосудов диффундируют макрофаги, активация которых запускает дальнейшие изменения, связанные с прогрессированием эндотелиальной дисфункции [Sianos G. et al., 2018].

Эти два процесса – атерогенез и эндотелиальная дисфункция протекают параллельно и взаимосвязано, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [Hong X. W., 2018; Соловьева Э.Ю., 2019; Кок А.М. et al., 2019; Быковская М.А. и соавт., 2021; Гусейнова А.Т. и соавт., 2022]. Согласно их результатам, с одной стороны – при эндотелиальной дисфункции возникает неадекватное образование различных биологических веществ с нарушением баланса вазодилатации/вазоконстрикции в пользу последней, с другой – дальнейшее пропитывание липопротеидами низкой плотности стенки сосудов, утолщение КИМ, стимуляция воспаления, пролиферация гладкомышечных клеток. Все это ведет к потере эластичности сосудистой стенки, нарастанию напряжения сдвига, что дополнительно усугубляет течение эндотелиальной дисфункции, потенцированию дальнейшего атерогенеза [Терегулов Ю.Э. и соавт., 2017]. В результате таких процессов постепенно утолщается сосудистая стенка, формируются атеросклеротические бляшки, возникает стенозирование просвета сосудов. Эти явления усугубляют возрастные изменения мозгового кровообращения не только за счет стенозирования, иногда окклюзии крупных артерий головного мозга, но и за счет снижения коллатерального кровообращения, повышения тонуса сосудов, ухудшения церебральной перфузии, что в конечном итоге приводит к ишемически-гипоксическим изменениям ткани мозга и появлению неврологических расстройств [Остроумова О.Д. и соавт., 2015; Евстаратова О.Р. и соавт., 2016; Чечеткин А.О., 2017; Дорофиенко Н.Н., 2018; Хелимский Д.А. и соавт., 2020].

При этом наиболее часто атеросклеротические бляшки формируются в зоне деления, извитости или слияния артерий мозга. При поражении магистральных артерий шеи (общие и внутренние сонные, позвоночные артерии) возникает

снижение общего объема поступающей крови в центральную нервную систему. При изменении стенок артерий среднего калибра – артерий основания мозга, артерий Виллизиева круга и пенетрирующих артерий – нарушается распределение крови в различных участках головного мозга, в том числе и глубинных отделах, где проходят различные проводящие системы, что ведет к формированию редуцированного кровотока [Schinkel A.F.L. et al., 2016; Morbiducci U. et al., 2016; Евдокименко А.Н. и соавт., 2019; Morris P. et al., 2020; Puig N., 2020].

Изменения, происходящие при эндотелиальной дисфункции и атеросклерозе, на микроциркуляторном уровне приводят к утолщению базальной мембраны капилляров, нарушению функционирования так называемой нейроваскулярной единицы, и ряду других сдвигов, которые влекут за собой расстройство обменных процессов в ткани головного мозга, что вызывает распространенную или локальную гипоксию и ишемию участков нервной системы со вторичными функциональными и структурными отклонениями. При этом характерным является корково-подкорковый тип изменений по нейровизуализационным данным при исследовании головного мозга [Рачин А.П. и соавт., 2015; Танащян М.М., 2015; Meissner A., 2016; Zeiler S.R., 2016; Pourcet V., 2018].

В связи с этим, представляется важным ранее выявление атеросклеротических процессов для своевременного назначения лечения и контроля за его эффективностью с помощью различных методов исследования, самым доступным из которых является ультразвуковая доплерография сосудов.

Гипертоническая болезнь

Гипертоническая болезнь не менее распространенная причина всех цереброваскулярных болезней, но при этом – наиболее поддающийся контролю фактор риска. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ 48% мужчин и 40% женщин в России страдают повышением АД. При повышении давления перестройке чаще подвергаются мелкие артерии и артериолы, функция которых – защита капиллярного русла от повышения гидростатического давления

в артериальной системе, и при нормально срабатывающих механизмах ауторегуляции тонуса сосудистой стенки обеспечивается стабильность кровоснабжения ткани и органа. На основании ряда клинических исследований выделены 2 фактора – возраст и уровень АД, которые влияют на эластичность сосудистой стенки. С возрастом происходит естественное увеличение жесткости сосудистой стенки, а при повышении давления инволюционные изменения в ней происходят быстрее, теряются эластические волокна, увеличивается отложение глюкозаминогликанов, коллагена и кальция, что ведет к фиброзированию и склерозированию сосудистой стенки. Помимо этого, повышается скорость атерогенеза, уменьшается диаметр просвета сосудов, что в совокупности со снижением эластичности сосудистой стенки ведет к повышению скорости распространения пульсовой волны, поэтому исследуя этот показатель (помимо ультразвуковой доплерографии сосудов) можно судить о степени нарушения регионарного кровотока [Lemolo F., 2016; Lin T. et al., 2016; Meissner A., 2016; Еникеев Л.П. и соавт., 2017; Акарачкова Е.С. и соавт., 2019; Xialong L., 2020; Yanai H., 2022].

Другим не менее важным параметром, отражающим изменения сосудистого русла при гипертонической болезни, является общее периферическое сопротивление сосудов. Этот показатель отражает состояние сосудистой стенки артериол – резистивных сосудов, предупреждающих чрезмерные колебания гидростатического давления в более мелких сосудах, и тем самым, обеспечивающих регионарное распределение сердечного выброса. При длительно текущей артериальной гипертензии этот показатель значительно повышается, и его определение с помощью ряда исследований может объективно отражать степень нарушения кровотока. Все выше перечисленные изменения крупных сосудов и сосудов среднего калибра при артериальной гипертензии постепенно приводят к нарушению кровотока на уровне микроциркуляции, что в совокупности с атеросклеротическими процессами вызывает уменьшение тканевой перфузии, нарушение транспорта кислорода к тканям, а вслед за этим – появление и прогрессирование поражения органов мишеней – миокарда, почек и

головного мозга. По данным нейровизуализационных обследований, при гипертонической болезни чаще поражаются белое вещество глубинных отделов головного мозга, с формированием «немых» инфарктов и лакун [Сагайдачный А.А., 2018; Santamaria S., de Groot R., 2020].

Несмотря на значимые достижения в изучении характера поражения сосудов различного калибра при гипертонии и атеросклерозе, а также органов-мишеней, число вопросов, на которые еще предстоит найти ответы, по-прежнему велико, это отмечает большинство современных исследователей.

1.1.3. Основные патогенетические механизмы формирования дисциркуляторной энцефалопатии

На сегодняшний день известно, что основой ишемии является редукция мозгового кровотока, а первопричинами этого обеднения – морфологические изменения магистральных сосудов шеи и интракраниальных сосудов. В результате патологических изменений сосудистой стенки происходит изменение реологических свойств крови, срыв саморегуляции внутриорганного кровотока, что приводит к снижению компенсаторного развития коллатерального кровообращения и, в целом, расстройства центральной гемодинамики. Установлено, что в норме объем мозгового кровотока составляет 50-55 мл в минуту на 100 грамм вещества мозга, при этом из крови экстрагируется до 50% кислорода и 10% глюкозы. Большой объем вырабатываемой энергии используется на поддержание энергетического метаболизма, а оставшаяся часть расходуется на высвобождение и функционирование нейромедиаторов и клеточных структур мозга [Wardlaw J.M. et al., 2013; Афанасьев В.В., 2016; Добрынина Л.А., 2018; Kronenberg F., 2022]. Такой объем кровотока обеспечивается сложными механизмами ауторегуляции и зависит от уровня артериального давления, а также сохранности системы метаболического и нейрогенного контроля тонуса сосудов, что в итоге обеспечивает поддержание и постоянство перфузионного давления в артериях головного мозга [Парфенов

В.А., 2017; Cho S. et al., 2018; Захаров В.В. и соавт., 2021; Евдокименко А.Н. и соавт., 2022]. При снижении мозгового кровотока до 45-30 мл/100 гр/мин возникают начальные проявления недостаточности кровообращения, проявляющиеся периодическими и преходящими астеническими проявлениями, ангиодистоническими головными болями, метеозависимостью, рассеянностью внимания, вегетативными нарушениями. Стойкие проявления дисциркуляторной энцефалопатии в виде четко очерченных неврологических синдромов, свидетельствующих о поражении определенных зон центральной нервной системы, возникают при длительном уменьшении церебрального кровотока на уровне 35-20 мл/100 гр/мин. Критическим считается уровень кровотока около 19 мл/100 гр/мин, ниже которого в ткани головного мозга могут возникать не только функциональные, но и структурные изменения, а при уровне 8-10 мл/100 гр/мин – происходит гибель клеток [Путилина М.В., Теплова Н.В., 2019].

При наличии редукции кровотока развивается целый комплекс патологических изменений, которые сводятся к следующим этапам: снижение кровотока (местная, органная ишемия) → снижение напряжения кислорода в мозговой ткани (гипоксия) → формирование и прогрессирование энергетического дефицита → уменьшение скорости аэробного гликолиза → снижение синтеза АТФ, АДФ и АМФ → активизация фосфофруктокиназы → инициализация использования гликогена → усиление анаэробного гликолиза → временная стабилизация энергообмена в нейроне → истощение запасов гликогена в клетке с одновременным накоплением лактата → нарастание внутриклеточного ацидоза → снижение рН цитоплазмы → инактивация фосфофруктокиназы → снижение скорости гликолиза → постепенное развитие тяжелого энергодефицита клетки → падение активности трансмембранных белков, К/Na-АТФазы → недостаточность К/Na насоса. Эти процессы ведут сразу к нескольким отклонениям в виде повышения внеклеточного калия и внутриклеточного натрия и дисбалансу микроэлементов, задержки воды внутри нейрона с последующим «мутным набуханием» и развитием «баллонной дистрофии»; изменения процессов реполяризации/деполяризации мембран, сопровождающиеся повышением

концентрации кальция в клетке → активации кальций-зависимых фосфолипаз, протеаз, нарушение фосфорилирования белков → распад клеточных мембран [Arenillas J.F., 2011; Bonati L.H. et al., 2018; Forrester S.J. et al., 2018; Hindy G., 2018].

Помимо перечисленного «ишемического каскада», и сама по себе внутриклеточная гипоксия стимулирует процессы нарушения деполяризации мембран, что приводит к выбросу глутамата, активации NMDA и AMPA рецепторов и провоцирует развитие окислительного стресса [Евстратова О.Р. и соавт., 2016; Бяловский Ю.Ю., 2018; Hong X.W., 2018; Садова Н.Г., 2021], процессы которого активизируются с возрастом [Семенова Н.В., 2014; Колесникова Л.И. и соавт., 2016; Бричагина А.С. и соавт., 2022]. Наряду со свободнорадикальным окислением в процессе функционирования клеток вырабатываются вещества, обладающие антиоксидантным действием и тормозящие деструктивные процессы. За сохранение окислительно-антиоксидантного равновесия, являющегося важнейшим механизмом гомеостаза, отвечают некоторые внутриклеточные ферменты: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион S-трансфераза и другие. При взаимодействии свободных радикалов с фосфолипидами мембраны клеток происходит увеличение вязкости последних, утрата их барьерных функций [Корнакова Н.В., 2008; Никитина О.А. и соавт., 2022; Semenova N.V. et al., 2022, 2022]. При длительной ишемии мозга происходит истощение антиоксидантных систем. Как считает ряд исследователей, в результате этих патогенетических механизмов развиваются реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера и некроз клеток [Lamberti G. et al., 2015; Латыпова Э.А., 2016; Махкамова Д.К., 2020; Сергиенко И.В., Аншелес А.А., 2021].

Помимо вышеперечисленных внутриклеточных изменений прогрессирование ДЭ обусловлено и сопутствующими патогенетическими механизмами, усугубляющими ишемию мозговой ткани: это и повышение вязкости крови, и снижение реактивности сосудистой стенки, и нарастание

степени стеноза при атеросклеротическом процессе, и прямое повреждение сосудистой стенки во время резкого и/или частого повышения АД, не маловажный вклад вносят и возрастные изменения дыхательной и сердечно-сосудистой систем [Наумова Л.А., Осипова О.Н., 2016; Williams B., 2018; Богданова А.А. и соавт., 2022; Tiwari A., 2022; Twine C.P., 2023].

Таким образом, совокупность ряда предрасполагающих и провоцирующих факторов приводит к церебральной гипоперфузии с развитием гипоксически-ишемических процессов в различных структурах мозга, при чем эти процессы затем уже самостоятельно создают условия для формирования функциональной недостаточности нейронов, а в последующем, и к структурным изменениям в клетках нервной системы, что влечет за собой дефекты проведения нервных импульсов по проводящим системам головного мозга. Это подтверждается результатами различных методов исследования, в первую очередь – нейровизуализационных. Так, «золотым стандартом» диагностики поражения центральной нервной системы считается проведение МРТ в различных режимах, что позволяет не только выявлять ишемическое поражение ткани мозга, но и исключить другие возможные причины дисфункции центральной нервной системы. Для характеристики томограмм используется ряд критериев. Так, в настоящее время к ним относится триада МРТ-признаков: расширение желудочковой системы и субарахноидального пространства в 1,5-2 раза по сравнению с нормой; наличие лейкоареоза – очаговых или полосовидных (толщиной до 3-5 мм) перивентрикулярных гиперинтенсивных в T2-ВИ зон изменения белого вещества; наличие множества мелких гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга диаметром от 0,1 до 1 см, наиболее четко визуализируемые в режиме T2-ВИ [Яхно Н.Н. и соавт., 2011].

Перекликаются с этими признаками и критерии STRIVE: гиперинтенсивность белого вещества 2-й и 3-й степени по шкале Fazekas, расширение перивентрикулярных пространств, 2 и более лакуны и/или незавершенные лакунарные инфаркты, два и более церебральных микрокровоизлияния. Наиболее характерными изменениями головного мозга по

МРТ у пациентов с ДЭ 2 стадии являются двустороннее несимметричное ишемическое поражение белого вещества головного мозга (на МРТ определяются как множественные очаги гиперинтенсивного сигнала в режиме T2); снижение плотности мозговой ткани в виде появления/прогрессирования полей так называемого «пятнистого» субкортикального лейкоареоза, склонного к слиянию небольших очагов, шириной от 10 до 20 мм; уменьшение объема мозговой ткани (как в виде очаговых изменений головного мозга, так и церебральной атрофией) с развитием заместительной наружной и/или внутренней гидроцефалии, расширением периваскулярных пространств; наличие 3–5 лакун (мелких очаговых изменений белого вещества в глубинных отделах головного мозга); наличие 2-3 территориальных инфарктов, площадью $\leq 1/4$ полушарий, диаметром до 25 мм; отсутствие других причин поражения головного мозга (объемные образования головного мозга, энцефалиты, демиелинизирующее поражение головного мозга, посттравматические поражения и т.п.) [Wardlaw J. et al., 2013].

За последние годы достигнут прогресс в понимании различных аспектов патогенеза сосудистых заболеваний головного мозга благодаря широкому внедрению различных высокоинформативных методов структурной визуализации, методов изучения церебрального кровотока и метаболизма, поэтому связь ДЭ с диффузным/многоочаговым поражением малых церебральных артерий, и, как следствие, ткани мозга на сегодняшний день не вызывает сомнений, однако, по мнению большинства исследователей, недостаточно глубоко изучена и требует уточнения [Медведев Р.Б. и соавт., 2016; Парфенов В.А., 2017; Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., 2018; Georgakis M.K., 2019; Gijssen F. et al., 2019; Быковская М.А. и соавт., 2021; Augstburger E. et al., 2020].

1.2. Современные представления об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях хронической ишемической оптической нейропатии

1.2.1. Классификация оптических нейропатий

В настоящее время под оптической нейропатией понимают группу заболеваний, при которых повреждаются волокна зрительного нерва от сетчатки до зрительной коры головного мозга [Тузлаев В.В. и соавт., 2018; Фролов М.А. и соавт., 2020; Самойлов А.Н. и соавт., 2021; Саховская Н.А. и соавт., 2023]. Сформулирована причинная (этиологическая) классификация оптических нейропатий, с выделением компрессионной, ишемической, воспалительной, гипербарической, травматической, радиационной, метаболической и врожденной оптической нейропатии. При этом в основе патологического процесса лежит гипоксия и ишемия нервных волокон с ослаблением антиоксидантной активности, которым могут предшествовать нарушения кровообращения, компрессия нервных волокон, блокада аксонального транспорта, интоксикация, активизация перекисных процессов и нейротоксических реакций. Однако степень интенсивности этих механизмов, место их приложения и последовательность появления зависят от основного этиологического фактора [Офтальмология: национальное руководство, 2018].

В 2009 году было выделено пять форм оптикопатий с разделением их на 2 большие группы: переднюю ишемическую оптическую нейропатию (артериитную, связанную с гигантоклеточным артериитом и неартериитную, не связанную с гигантоклеточным артериитом) и заднюю ишемическую оптическую нейропатию (артериитную, связанную с гигантоклеточным артериитом; неартериитную, не связанную с гигантоклеточным артериитом; хирургическую или послеоперационную, связанную с хирургическим вмешательством, системного характера) [Hayerh S.S., 2009].

Согласно российским клиническим рекомендациям по офтальмологии, все ишемические процессы в зрительном нерве делят на острые (передняя и задняя ишемическая нейропатия) и хронические нейропатии. Среди основных причин острых форм ишемических нейрооптикопатий указываются нестабильное АД (гипертоническая болезнь, патологическая ночная гипотензия), метаболический синдром, дислипидемия, гипергликемия, синдром обструктивного апноэ во сне, атеросклероз и анатомо-структурные особенности диска зрительного нерва

(малый диаметр, друзы диска). Отдельно выделена форма оптической нейропатии, обусловленной системным васкулитом. Хронические формы нейропатий включают глаукоматозную атрофию зрительного нерва, ишемию зрительного нерва центрального генеза и ишемию зрительного нерва на фоне выраженного поражения на уровне сосудов высокого давления. Предлагают выделять следующие формы хронической ишемической нейропатии, которые являются стадиями ее развития: хроническую сосудистую недостаточность зрительного нерва, простую склеротическую атрофию зрительного нерва, склеротическую атрофию зрительного нерва с псевдоглаукоматозной экскавацией [Остроумова О.Д. и соавт., 2020; Полтанова Т.И. и соавт., 2022; Толмачева А.В. и соавт., 2023].

Несмотря на развитие фундаментальных медицинских дисциплин, расширения лабораторных и инструментальных методов исследования, до сих пор не существует единой терминологии и классификации, а также четких характеристик клинических форм оптических нейропатий. Как отмечает большинство исследователей, отсутствие общепринятой классификации оптических нейропатий лишает врача четкого представления об этой нозологии, последовательности развития патологических процессов, а, значит, своевременной диагностики и лечения данных заболеваний [Тузлаев В.В. и соавт., 2018; Мартюшева О.А., 2021; Саховская Н.А., 2023].

1.2.2. Эпидемиология хронической ишемической оптической нейропатии

Другой, не менее значимой, проблемой среди хронических цереброваскулярных болезней является сосудистая патология зрительного нерва и сетчатки. Офтальмологами отмечено, что данная группа заболеваний является всё чаще встречающимся фактором нарушения зрения, приводящая к слепоте и инвалидизации больного [Азнабаев Б.М. и соавт., 2019; Aghsaei Fard M. et al., 2021; Cheung C.Y. et al., 2022; Абдуллаева П.Р., Ахмедов П.Р., 2023]. Заболеваемость ишемическим поражением зрительного анализатора в настоящее

время составляет от 2,3 до 10,3 на 100 000 населения и постоянно увеличивается у пациентов старших возрастных групп. При этом отмечается, что оптические нейропатии являются междисциплинарной проблемой, и выявление этиологических факторов их развития, проблемы диагностики и лечения, не смотря на весь имеющийся лабораторно-инструментальный комплекс, до сих пор является настоящей дилеммой [Turpin A. et al., 2015; Наумова Л.А., Осипова О.Н., 2016; Махкамова Д.К., 2020; Мошетьова Л.К. и соавт., 2021; Калошина А.А., Шеремет Н.Л., 2022]. Пациенты со снижением зрения на фоне различных сердечно-сосудистых заболеваний наблюдаются не только у офтальмолога, но у ряда других специалистов (терапевт, семейный врач, невролог, ревматолог, эндокринолог), часто предъявляя жалобы на изменения зрения врачам именно этих специальностей, которые могут не придавать значения важности этих симптомов.

По данным ряда исследователей выяснено, что за последние 10 лет частота сосудистой патологии глаза увеличилась в 1,7 - 4,0 раза, а доля сосудистого поражения зрительного нерва составляет 49,3 - 50,5% и это соотносится с ростом всех других сосудистых заболеваний в популяции [Юрьева Т.Н., Жукова С.И., 2019; Liu B. et al., 2021; Patil A.D. et al., 2022; Ma C.H. et al., 2024; Yonezawa Y.A. et al., 2024]. Так, на начало 2014 г. в РФ из 100 000 человек 98 являлись инвалидами по зрению, из которых более 14% составили инвалиды вследствие развития неглаукомной ишемической оптикопатии [Фролов М.А., Гасанханова А.М., 2020; Koçak N. et al., 2021; Li X. et al., 2023; Hernández R.F. et al., 2024].

Острые нарушения зрения сосудистого генеза – тяжелое поражение сетчатки и зрительного нерва, всегда сопровождаются выраженными нарушениями зрения и заканчиваются той или иной степенью атрофии зрительного нерва, а также в 40-64% протекают с поражением парного глаза [Махкамова Д.К., 2020; Chatziralli I.P. et al., 2022; De Bernardo M. et al., 2022; Саховская Н.А., 2023]. Соответственно, недостаточное внимание к первым клиническим проявлениям нарушения функционирования зрительного аппарата

может приводить к поздней диагностике глазных заболеваний и низкой эффективности проводимого лечения.

Собирательным понятием поражения органа зрения, обусловленного нарушением орбитальной гемодинамики, является глазной ишемический синдром. Это понятие включает в себя несколько заболеваний, объединенных общим патогенетическим механизмом – недостаточностью кровоснабжения периферического зрительного анализатора вследствие окклюзии и стенотических поражений внутренней сонной и глазничной артерий. По данным различных авторов глазной ишемический синдром чаще встречается у мужчин (в 4-5 раз), чем у женщин в возрасте от 40 до 70 лет [Terelak-Borys B. et al., 2012; Махкамова Д.К., 2017; Fan J. et al., 2022; Golabchi K. et al., 2022; Hsia Y. et al., 2022].

1.2.3. Основные патогенетические механизмы формирования хронической ишемической оптической нейропатии

Патогенетические механизмы, особенности течения заболевания, его клинические проявления и взаимосвязь с другими сердечно-сосудистыми расстройствами, не смотря на проводимые в этом направлении исследования, являются до конца не изученными. По данным мировой литературы, в настоящее время выделяют три основных патофизиологических звена в развитии сосудистых ишемических заболеваний глаз.

Первое звено обусловлено нарушением центрального кровообращения и обусловлено стабильно высокими цифрами или колебаниями уровня АД при гипертонической болезни, особенно в совокупности с ночным чрезмерным понижением давления, прогрессированием атеросклероза с развитием стенозов в крупных артериях, а также присоединением хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией сердечного выброса. Почти у 20% пациентов с окклюзирующим атеросклеротическим поражением сонных артерий выявляются симптомы глазного ишемического синдрома; при стенозе внутренней сонной артерии частота встречаемости ишемического повреждения

зрительного анализатора увеличивается до 81%, а при стенозе сосуда более 75% от диаметра – до 100% [Фролов М.А., Алькам К.М., 2013].

Снижение местного органотканевого кровообращения считается вторым звеном прогрессирования болезни. Снижение или длительное уменьшение притока артериальной крови вследствие нейрогенных, гуморальных и «механических» причин приводит к возникновению и прогрессированию ишемического повреждения зрительного анализатора со снижением его функциональной активности. В ответ на первые эпизоды гипоксии, спровоцированных повышением АД, с целью компенсации измененного кровотока первыми включаются нейрогенные механизмы: за счет наличия барорецепторного центра каротидного синуса и дуги аорты срабатывает рефлекторная дуга, заканчивающаяся в сосудодвигательном центре ствола головного мозга. Вследствие активации парасимпатической вегетативной нервной системы происходит урежение частоты сердечных сокращений, уменьшение объема сердечного выброса и расширение просвета сосудов, приводящее к нормализации уровня АД, что, в совокупности, временно компенсирует нарушение кровотока. В случаях продолжающейся «бомбардировки» рецепторов сосудо-двигательного центра деятельность парасимпатического отдела истощается и формируются нейрогенные нарушения в виде преобладания симпатoadреналовых влияний на артериолы и прекапилляры, что в конечном итоге ведет к дебюту и закреплению вазоконстрикторных реакций сосудистой стенки. Поддерживает длительное сужение сосудов «гуморальный» механизм, связанный с появлением и прогрессированием, так называемой, эндотелиальной дисфункции [Wardlaw J.M. et al., 2013; Камилов Х.М. и соавт., 2016; Cannistaro R.J. et al., 2019; Шеремет Н.Л. и соавт., 2023].

В норме сосудистая стенка имеет собственные механизмы ауторегуляции, позволяя то увеличивать, то уменьшать диаметра сосуда в ответ на различные по своей сути стимулы. Это обеспечивается балансом выработки эндогенных биологически активных веществ с вазодилатирующей и вазоконстрикторной способностью. Так, в ответ на повышение АД с одновременным увеличением

напряжения сдвига, микротравматизацией интимы и активизацией тромбоцитов, эндотелий реагирует нарастанием выработки группы веществ, стимулирующих расслабление сосудистой стенки: оксид азота, простаглицлин и эндотелиальные факторы релаксации. Помимо прямого действия – вазодилатации, часть этих соединений обладает антипролиферативным действием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, тем самым препятствует ее ремоделированию, а также блокирует агрегацию тромбоцитов, окисление липопротеидов низкой плотности, препятствует образованию молекул «адгезии» и прилипание тромбоцитов и моноцитов к интимае, что снижает риски присоединения атеросклеротических процессов. В случае острой выраженной или «подспудной» хронической гипоксии и гемодинамической перегрузки происходит ряд патологических процессов. Во-первых, клетки эндотелия постепенно снижают выработку вазодилататоров, а во-вторых, нарушаются нормальные пути перфузии оксида азота внутри сосудистой стенки, и это биологически активное вещество не может попасть к миоцитам сосудистой стенки, что снижает его вазодилататорный эффект [Дорофиенко Н.Н., 2018]. Наравне с этим показано, что одновременно увеличивается синтез эндотелина-1, тромбоксана А₂, ангиотензина II, фактора Виллебранда и других мощных вазоконстрикторов, а это приводит сначала к локальному ангиоспазму, и в дальнейшем, при дезорганизации процесса, к повышению общего периферического сопротивления сосудов. Помимо этого, дисфункция эндотелия, сопровождающаяся нехваткой вазодилататоров, повышает экспрессию факторов роста, протеаз матрикса и ряда белков, приводит к ремоделированию сосудистой стенки, что проявляется утолщением средней оболочки артерий и артериол с уменьшением их просвета. Поэтому ультразвуковой контроль за состоянием сосудистой стенки является абсолютно необходимым для отслеживания течения и прогрессирования заболевания [Евстратова О.Р. и соавт., 2016].

Результатом изменения артерий и артериол является гипертрофия гладких миоцитов, изменение внеклеточного матрикса, снижение эластичности и податливости стенки, что ведет к дальнейшему прогрессированию

дезорганизации местного кровоснабжения с усугублением гипоксических и ишемических процессов в сетчатке и глубинных отделах головного мозга, где проходят проводящие пути зрительного анализатора. Наличие морфологических изменений в сосудах в виде выраженного утолщения КИМ, тромба или атеросклеротической бляшки, а также внешнее сдавление отеком окружающих тканей, объясняет «механический» генез ишемии. Наличие дополнительных образований в просвете сосуда и уменьшения их «свободного» диаметра, вплоть до полного закрытия, обуславливает прямое препятствие току крови по артериолам и присоединение «дисциркуляторной» гипоксии. Помимо этого, при наличии нестабильной бляшки, при колебаниях АД или самостоятельно, может возникнуть разрыв последней с формированием холестериновых эмболов, приводящих к центральной эмболии/окклюзии сосудов сетчатки с развитием зрительных расстройств. С учетом «скрытого», малозаметного течения процессов атерогенеза эта микроэмболизация может происходить достаточно долгое время, первоначально незаметно, а затем, когда объем ишемизированной ткани становится больше – приводит к снижению зрения [Диреев А.О. и соавт., 2020; Chatziralli I. et al., 2022; Yonezawa Y. et al., 2024].

К третьей причине появления и прогрессирования ишемических поражений зрительного анализатора относится нарушение кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла. Как и головной мозг, сетчатка является энергоемкой структурой. Так, глазной кровоток составляет 1 мл/мин, при этом бóльшая часть приходится на хориоидею и только 2–5 % — на сетчатку; при этом питание наружных слоев сетчатки кислородом до 80% осуществляется за счет хориоидального кровотока. Другой особенностью микроциркуляции является наличие гематоретинального барьера сетчатки, образованный нефенестрированным эндотелием сосудов, который пропускает лишь жирорастворимые структуры (кислород, двуокись углерода) и обеспечивает защиту от проникновения токсических веществ, а вот хориокапилляры имеют очень тонкую стенку с множеством дырчатых мембран и, в отличие от капилляров сетчатки, не могут выполнять барьерную функцию. Третьей

особенностью является то, что в сосудах сетчатки отсутствуют прекапиллярные сфинктеры, из-за чего в норме обеспечивается непрерывность кровотока. Вследствие этого, а также чрезвычайно разветвленной сети мелких сосудов диаметром меньше размера эритроцита, состояние кровотока и, как следствие, обмен газами и питательными веществами через сосудистую стенку, будет зависеть от состояния последней и реологических свойств крови [Камилов Х.М. и соавт., 2015]. Поэтому склонность к гиперкоагуляции, изменение чувствительности тромбоцитов и прогрессирование эндотелиальной дисфункции ведет к снижению кровоснабжения и усугублению гипоксических изменений в тканях глаза. В ответ на появление и прогрессирование гипоксических процессов в сетчатке происходит выброс в окружающие внеклеточные ткани свободного глутамата, который последовательно вызывает повреждение аксонов ганглиозных клеток, а в самом зрительном нерве, особенно в области головки, стимулирует дисфункцию астроцитов, что в свою очередь, запускает нарушение аксонального транспорта, выброс следующей группы биологически активных веществ (трансформирующий фактор роста Р, фактор некроза опухоли- α и др.) и дальнейший деструкцию астроцитов и других клеток микроглии. Аналогичные повреждающие механизмы происходят и в клетках головного мозга, а также белом веществе центральной нервной системы в виде очагов демиелинизации и лейкоареоза, что приводит сначала к функциональным нарушениям проведения нервного импульса по проводящим системам, подтверждающиеся при проведении электроэнцефалографии и регистрации ЗВП, а затем и к структурным изменениям, зафиксированным с помощью различных методов нейровизуализации – МРТ головного мозга и трактографии [Pi S., 2020].

Благодаря системному подходу изучения сосудистой патологии органа зрения в течении последних 10 лет была значительно обновлена общая концепция формирования острого ишемического поражения зрительного анализатора; наряду с этим, особенности развития хронических форм ишемического поражения органа зрения, а особенно, хронической невропатии зрительного нерва, по-прежнему остаются предметом научного поиска.

1.3. Понятие о коморбидном ишемическом поражении центральной нервной системы и зрительного анализатора

Учитывая общую группу этиологических факторов ДЭ и сосудистой оптической нейропатии (атеросклеротические поражения магистральных артерий, микроангиопатия, артериальная гипертензия), можно предположить их одновременное наличие у одного пациента. На это указывают даже первые исследования отечественных и зарубежных ученых, проведенные в конце XX века, где основными патогенетическим механизмами развития этих заболеваний считались редукция мозгового кровотока за счет стенозирующего атеросклероза сонных артерий и гемодинамические нарушения, обусловленные как повышением, так и понижением АД. Постепенное или внезапное снижение церебрального кровотока приводило к формированию целого каскада ишемических изменений в клетках и белом веществе центральной нервной системы и в зрительном анализаторе, что подтверждалось результатами ряда научных исследований [Левин О.С., 2015; Захаров В.В., 2015; Верткин А.Л., 2020; Маккаева С.Н., Шилова Т.Ю., 2020].

Интересен тот факт, что практикующие врачи исследовали в первую очередь острые формы ишемического поражения зрительного анализатора у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, т.к. именно они являются основной причиной инвалидизации пациентов, либо всю группу глазного ишемического синдрома. Отдельному изучению хронических форм ишемического поражения органа зрения посвящено мало работ, и в основном они касаются особенностей клинических проявлений глазного ишемического синдрома у пациентов со всеми сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследований, посвященных разработке и изучению патогенетических механизмов развития ишемической нейрооптикопатии у пациентов с ДЭ, крайне мало, и они затрагивают, как правило, лишь один из множества возможных этапов развития ишемического поражения зрительной системы [Плюхова А.А. и

соавт., 2013; Саховская Н.А. и соавт., 2021; Зайниддинова Р.А., 2022, 2024; Safonenko A. et al., 2022].

У части пациентов с энцефалопатией может развиваться клиника как острой, так и хронической нейрооптикопатии. Среди причин указывались атеросклеротические изменения сосудов шеи, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. По результатам исследования основными патогенетическими механизмами дебюта и прогрессирования ишемических оптикопатий явились дислипидемия, снижение скорости кровотока в сонных артериях, изменение показателя P100 по результатам проведения зрительных вызванных потенциалов (ЗВП); с лечебной целью был предложен цитиколин и немедикаментозные способы лечения – гирудотерапия, внутривенное лазерное или транскутанное облучение крови и их сочетание [Маккаева С.М., Шилова Т.Ю., 2020; Саховская Н.А., Фролов М.А., 2020].

Выявлено, что носительство генотипа 12 полиморфизма del-425 гена *c-fms* является потенциальным фактором риска развития хронической ишемической нейрооптикопатии у пожилых женщин при наличии у них артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца; у мужчин таким геном, повышающим риск развития хронического ишемического поражения зрительного анализатора, является генотип 12 полиморфизма 3'-UTR гена *c-fms* [Шеремет Н.Л. и соавт., 2017]. Часть исследования была посвящена оценке эффективности длительного приема симвостатина. Установлено, что 6-месячный прием препарата в дозе 10 мг достоверно снижал уровень общего холестерина, также было отмечено улучшение состояния сосудистой стенки и повышение ее способности к вазодилатации. Результатом ишемии мозга и зрительных путей вследствие снижения кровоснабжения из-за атеросклеротического поражения и гипертонической перестройки сосудов у пациентов с цереброваскулярной патологией является истончение волокон зрительного пучка (по данным МР трактографии), и, как следствие, развитие глазного ишемического синдрома. Для диагностики ишемического поражения зрительных нервов, помимо МР трактографии, предлагалось использовать цветовую кампиметрию и ЗВП

[Каеткина Е.В. и соавт., 2015; Махкамова Д.К., 2020; Еманова Л.П. и соавт., 2022; Йолева Е.Э. и соавт., 2023]. Кроме того, продемонстрирована взаимосвязь стенозирования ипсилатеральной внутренней сонной артерии (ВСА) с состоянием гемодинамики глаза и зрительных функций при острых артериальных нарушениях кровообращения сетчатки и зрительного нерва [Бань Е.В., 2015].

Анализ литературных данных показал, что механизмы формирования ишемической оптической нейропатии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией имеют сложный характер, при этом неоднократно подчеркивалась этиопатогенетическая связь между появлением и развитием хронической ишемии мозга и хронической невропатии зрительного нерва. Однако, как указывают сами исследователи, дебют, прогрессирование и клинические проявления глазного ишемического синдрома у пациентов с хронической ишемией мозга изучены недостаточно и раскрыты лишь единичные звенья многокомпонентного сочетанного патогенеза ишемического поражения органа зрения и нервной системы, что и послужило причиной для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2013 г.) и одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Выписка из заседания № 3.8 от 19.03.2019 г.). Письменное информированное согласие было получено от всех участников. Исследование проводилось в рамках фундаментального научного исследования №121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах».

На базе Иркутского филиала ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова и неврологического отделения Клинической больницы ИНЦ СО РАН в период с 2019 по 2023 годы было обследовано 302 человека. Выявлено, что нарушения зрения встречаются при различных заболеваниях нервной системы. Ретробульбарный неврит был выявлен у 5.5% пациентов с демиелинизирующим поражением центральной нервной системы; атрофия диска зрительного нерва с побледнением височной его половины на фоне рассеянного склероза выявлена у 17,2%. Битемпоральная гемианопсия наблюдалась у 4 пациентов с объемным образованием гипофиза (менее 0.1%), гомонимная гемианопсия была определена у 11% человек после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения в средней мозговой артерии; у 4% пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения в задней мозговой артерии имелась квадрантная гемианопсия, из которых в 60% случаев «выпали» нижние квадранты в полях зрения (очаг ишемии в *cuneus*) и у 40% пациентов при периметрии выявлено верхняя квадрантная гемианопсия (очаги в *gyrus lingualis*). В незначительном числе случаев (менее 0.1%) снижение зрения было обусловлено двусторонней атрофией зрительных нервов в результате отравления суррагатами алкоголя, *amaurosis fugax* в сочетании с гемипарезом на противоположной стороне

(оптико-пирамидный синдром) был определен у 1% обследуемых пациентов; преходящее снижение зрения в виде концентрического сужения полей зрения наблюдалось у 3% человек с мигренью. Остальные пациенты (61%) проходили курс обследования и лечения с диагнозом ДЭ 2 стадии.

Согласно современным критериям диагноз ДЭ основывался на совокупности субъективных и объективных критериев и включал анамнестические, клинические и инструментальные признаки поражения головного мозга с данными о хроническом типе дисциркуляции с обязательной причинно-следственной связью между ними, а также клиническое и параклиническое подтверждение прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности и исключения других возможных причин поражения центральной нервной системы [Неврология: национальное руководство, 2018].

К *субъективным* данным относили жалобы пациентов, отражающих поражение различных функциональных зон головного мозга: снижение памяти, рассеянность внимания, апатичность, безинициативность; нарушения сна, эмоциональную лабильность; метеозависимость; изолированная мышечная слабость в конечностях (парезы) или общая утомляемость; головокружение как системного, так и несистемного характера, различные виды нарушения походки, дискоординация при выполнении целенаправленных или мелких движений; наличие дрожания конечностей/головы/туловища; ощущение скованности и замедленности движений; различные по характеру и длительности головные боли; различные виды расстройств чувствительности; нарушения зрения, снижение слуха и т.п. К *объективным* критериям относили анамнестические, клинические и инструментальные данные. Анамнестические критерии включали: наличие артериальной гипертензии, подтвержденной при повторных «офисных» измерениях и при суточном мониторинговании уровня АД с повышением систолического АД более 130 мм рт ст и диастолического АД более 85 мм рт ст; наличие атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов, подтвержденное проведением ультразвуковой доплерографией сосудов шеи; наличие лабораторно подтвержденной дислипидемии. Клинические критерии

состояли из данных неврологического осмотра, выявляющего функциональный неврологический дефект, который соотносился с жалобами пациента и в совокупности с ними позволял формулировать так называемый «синдромальный диагноз» с указанием синдромов (вестибуло-атактический, цефалгический, экстрапирамидный, мозжечковый, пирамидный синдромы, синдром когнитивных нарушений) различной степени выраженности. Инструментальные критерии (помимо выше перечисленных исследований состояния сердечно-сосудистой системы и анализов крови) основывались на данных нейровизуализации – МРТ головного мозга – которые выявляли двустороннее несимметричное ишемическое поражение белого вещества головного мозга, снижение плотности и уменьшение объема мозговой ткани, расширение периваскулярных пространств, наличие лакунарных очагов инфаркта в глубинных отделах головного мозга; а также позволял исключать другие причины поражения головного мозга (объемные образования головного мозга, энцефалиты, демиелинизирующее поражение головного мозга, посттравматические поражения и т.п.);

Диагноз «ишемическая невропатия зрительного нерва» верифицировался на основании субъективных сведений и объективных результатов обследования. *Субъективные* жалобы обследуемых лиц сводились к постепенно нарастающему нарушению зрения на оба глаза в виде общего снижения зрения и/или ощущения «выпадения», «затемнения» участков полей зрения. К *объективным* методам исследования относились скрининговая офтальмоскопия глазного дна и периметрия. При офтальмоскопии глазного дна у пациентов визуализировалась следующая картина: диск зрительного нерва бледный с четкими границами, монотонный, сосуды умеренно сужены, у части пациентов наблюдалась перипапиллярная атрофия хориоидеи, в макулярной зоне отмечались явления депигментации. При проведении периметрии фиксировались снижение светочувствительности сетчатки, увеличение общей площади и глубины дефектов полей зрения. Для подтверждения именно ишемического поражения сетчатки этим пациентам проводилась скотопическая 3.0 электроретинография (ЭРГ), где фиксировались те показатели, которые отражали ишемическое

поражение сетчатки: индекс ишемии b/a и индекс осцилляторных потенциалов P2-3-4/3. В процессе первичного офтальмологического осмотра проводилась дифференциальная диагностика нозологических причин снижения зрения, и тем самым, из исследования исключались пациенты с глаукомой, макулодистрофией, травматическим поражением глазного яблока, демиелинизирующим или токсическим поражением зрительного нерва, острое нарушение кровоснабжения сетчатки или зрительного нерва, окклюзию центральной артерии сетчатки, постинсультными поражениями зрительного анализатора в виде гемианопсии и т.п.

После проведения лабораторных и инструментальных исследований (антропометрические измерения, измерение АД, электрокардиограмма, эхокардиография, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и забрюшинного пространства, общий и биохимический анализ крови; общий анализ мочи; исследование функции щитовидной железы) выявили и другие критерии исключения пациентов из обследуемых групп: сердечная недостаточность III-IV ФК (согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)), хронические заболевания печени и/или повышение уровня аланинаминотрансферазы более, чем в 2 раза выше верхней границы нормы или уровня общего билирубина более, чем в 1.5 раза выше верхней границы нормы, тяжелые нарушения функции почек (хроническая болезнь почек IV-V ст.), первичная легочная гипертензия, хронические заболевания легких, сопровождающиеся формированием «легочного сердца» (хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких и др.), системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, злоупотребление алкоголем, тиреотоксикоз, гипотиреоз, заболевания крови, в т.ч. анемии средней и тяжелой степени, любое сопутствующее состояние, приводящее к продолжающейся значимой кровопотере.

В результате дифференцированного отбора было выбрано 64 человека (основная группа), наблюдающихся у невролога с диагнозом ДЭ 2 стадии на фоне артериальной гипертензии 2-3 ст. и атеросклероза брахиоцефальных сосудов в



Рис. 1. Дизайн исследования.

возрасте от 60 до 76 лет (рис. 1). В этой группе были объединены все лица, как предъявляющие, так и не предъявляющие жалобы на нарушение зрительных функций. В исследование были включены пациенты обоего пола (мужчин 48%, женщин 52%). Исключение по половому признаку не производилось в связи с наличием фазы менопаузы (постменопаузы) у женщин и, соответственно, отсутствием влияния особенностей гормонального фона (эстрогенов) у лиц женского пола на течение основного заболевания.

После проведения «скрининговых» офтальмологических исследований и полного неврологического обследования (МРТ головного мозга, неврологический статус, УЗДГ БЦА, контроль АД) основная группа была разделена на две подгруппы, в одну из которых вошли пациенты, предъявляющие жалобы на нарушение зрения, имеющие специфические изменения глазного дна и отклонения по периметрии (увеличение общей площади дефектов полей зрения на 50%), скотопической 3.0 ЭРГ (снижение индекса b/a в 1,5 раза и индекса P2-3-4/3 на 50%) (ДЭ с клинически выраженной ХИОН, n=34); в другую – лица без жалоб на нарушение зрения и отсутствием морфофункциональных изменений зрительного анализатора по данным офтальмоскопии, периметрии и скотопической 3.0 ЭРГ (снижение показателей ишемических индексов сетчатки менее, чем на 50%) (n=30). Контрольная группа (n=21) состояла из лиц сопоставимого возраста без характерных нейровизуализационных изменений головного мозга по данным МРТ, отсутствием гипертонической болезни 2-3 стадии, структурно-функциональных нарушений органа зрения, а также отсутствием/наличием только начальных признаков атеросклеротического поражения сосудов шеи по данным УЗДГ БЦА.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методы исследования нервной системы

Структурное исследование нервной системы

Для оценки структурного состояния центральной нервной системы «золотым» стандартом является проведение нейровизуализационного

обследования, в частности, магнитно-резонансной томографии головного мозга, которую проводили на высокопольном (1,5 Т) МР-томографе Magnetom Symphony по общепринятым методикам с использованием модифицированного подхода к анализу полученных результатов. Обследование включало проведение и изучение пошаговых «срезов» головного мозга в сагиттальной, аксиальной и корональной плоскостях с получением T1- и T2-взвешенных томограмм [Холин А.В., 2007].

Для характеристики томограмм использовали триаду МРТ-признаков: расширение желудочковой системы и субарахноидального пространства в 1,5-2 раза по сравнению с нормой; наличие лейкоареоза – очаговых или полосовидных (толщиной до 3-5 мм) перивентрикулярных гиперинтенсивных в T2-ВИ зон изменения белого вещества; наличие множества мелких гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга диаметром от 0,1 до 1 см, наиболее четко визуализируемые в режиме T2-ВИ [Яхно Н.Н. и соавт., 2011]. При проведении исследования у всех пациентов с ДЭ 2 стадии выявлялись следующие характерные изменения:

- двустороннее несимметричное ишемическое поражение белого вещества головного мозга (на МРТ определяются как множественные очаги гиперинтенсивного сигнала в режиме T2);
- снижение плотности мозговой ткани в виде появления/прогрессирования полей так называемого «пятнистого» субкортикального лейкоареоза, склонного к слиянию небольших очагов, шириной от 10 до 20 мм;
- уменьшение объема мозговой ткани (как в виде очаговых изменений головного мозга, так и церебральной атрофией) с развитием заместительной наружной и/или внутренней гидроцефалии, расширением периваскулярных пространств;
- наличие 3–5 лакун (мелких очаговых изменений белого вещества в глубинных отделах головного мозга);
- наличие 2-3 территориальных инфарктов, площадью $\leq 1/4$ полушарий, диаметром до 25 мм;

- отсутствие других причин поражения головного мозга (объемные образования головного мозга, энцефалиты, демиелинизирующее поражение головного мозга, посттравматические поражения и т.п.).

Для структурного исследования состояния зрительного анализатора некоторым пациентам была проведена МР трактография с целью визуализации целостности и ориентации проводящих путей головного мозга, формирующих субстрат для передачи зрительной информации между различными зонами мозга. В результате исследования получали трехмерные графические изображения (векторные карты) в виде пучка кривых, являющихся волокнами белого вещества (рис.2).

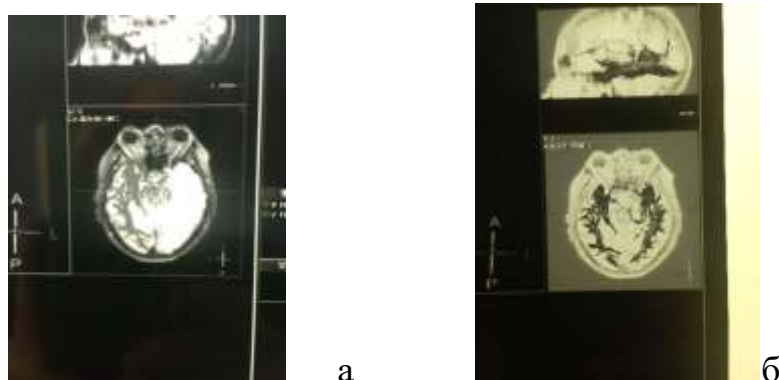


Рисунок 2 - Векторные карты зрительного анализатора пациента К., 63 г. (а – визуализированы проводящие пути – волокна правого зрительного тракта; б – визуализированы проводящие пути – волокна обоих зрительных трактов)

Так, у пациентов с ДЭ, сочетанной с клинически выраженной ХИОН, определялось более выраженное истончение волокон переднего отдела пучков зрительной лучистости. Помимо этого было выявлено не только истончение, но и частичный обрыв нескольких нитей волокон так называемых «затылочных щипцов» (рис. 3). При этом на параллельно предлагающейся к карте спектрограмме, определялось снижение концентрации ряда медиаторов в ткани головного мозга; в частности, у пациентов с сочетанием ишемического поражения головного мозга и органа зрения, в белом веществе мозга наиболее выражено снижалась концентрация холина.



Рисунок 3 - Векторная карта проводящих путей зрительных анализаторов пациентки Б., 64 г. Визуализируются пути обоих зрительных анализаторов, обращает внимание уменьшение объема волокон правого зрительного анализатора.

Клинико-функциональное исследование нервной системы

Клиническое исследование нервной системы включало: тщательный сбор жалоб с их детализацией; выявление факторов риска; установление временных и причинно-следственных связей между ними; мониторинг динамики течения заболевания; оценка данных дополнительных методов обследования; неврологический осмотр (неврологический статус пациента). Результатом клинического исследования нервной системы стало выявление неврологического дефицита, сформулированного в виде нескольких неврологических синдромов: вестибуло-атактического, цефалгического, синдрома когнитивных нарушений, реже встречались экстрапирамидный, мозжечковый, псевдобульбарный и пирамидный синдромы.

Для полной характеристики пациентов в исследуемых группах, была проведена электроэнцефалография (ЭЭГ) на аппарате Нейрон-Спектр-5 компании Нейрософт (Россия) согласно международной системе отведений «10-20». Осуществлялась регистрация фоновой ЭЭГ, а также ЭЭГ во время проведения функциональных проб. Регистрировались следующие показатели: частота (количество колебаний в секунду), амплитуда (колебания электрического потенциала), ритм, а также наличие медленноволновой, локальной или

пароксизмальной активности. У пациентов с ДЭ и клинически выраженной ХИОН существенно снижается функциональная активность клеток головного мозга.

2.2.2. Методы исследования зрительной системы

Методы, характеризующие функциональное состояние зрительной системы

Офтальмоскопия

Метод исследования внутренних оболочек глаза с помощью специальных инструментов (офтальмоскопа, щелевой лампы и специальных линз), который позволяет оценить сетчатку, диск зрительного нерва, сосуды глазного дна и служит основным, современным способом диагностики донной патологии.

При офтальмоскопии учитывались изменения глазного дна, характерные для хронической гипоперфузии тканей глаза с формированием очаговых изменений.

Компьютерная периметрия

Метод исследования границ полей зрения с выявлением дефектов внутри него и определения функции периферического зрения, позволяющий оценить световую чувствительность сетчатки в каждой отдельно исследуемой точке, расположенной одна от другой на расстоянии в 6 градусов, а также рассчитать коэффициент отклонения от возрастной нормы. Исследование полей зрения проводилось на аппарате Octopus 900 HSHAAG-STREITDIAGNOSTIS, с определением среднего порога чувствительности (MS), средней потери светочувствительности (MD) и общей площади и глубины дефектов полей зрения (slV).

Электроретинография

Метод исследования сетчатки глаза с помощью регистрации электрических потенциалов, образующихся в ответ на световое раздражение в различных условиях световой адаптации. ЭРГ позволяет оценить активность разнообразных клеток сетчатки, а также определить наличие/отсутствие нарушения нейрорелевности по аксонально-дендритным связям, последовательно

передающих нервный импульс от первого до третьего нейрона сетчатки. ЭРГ проводилась на аппарате «RETI-port/scan 21» компании ROLAND CONSULT Stasche&Finger GmbH, Германия, по международным стандартам ISCEV. Пациентам выполнялся ряд исследований для уточнения локализации и глубины поражения сетчатки: Scotopic 0.01 ERG (GF), Scotopic 3.0 ERG (GF), Scotopic Oscillatory Potential ERG (GF), Photopic 3.0 (GF), Photopic 3.0 Flicker 30 Hz ERG (GF), Pattern-ERG. В ходе исследования учитывались амплитудные и временные показатели а- и b-волн, ишемический или трансретинальный индекс b/a, осцилляторный индекс P2-3-4/3, а также показатели амплитуд N35-P50, P50-N95 и соответствующие им временные показатели латентности P50 и N95 по паттерн-ЭРГ.

Зрительные вызванные потенциалы

Метод исследования позволяет оценить проведение нервного импульса дальше по зрительному анализатору по зрительному нерву, через хиазму, первичные зрительные центры в латеральных коленчатых телах, зрительную лучистость в толще теменных и височных долей головного мозга к конечным корковым центрам зрительного анализатора, расположенных в шпорной борозде затылочных долей. Регистрация ЗВП проводилась на аппарате «RETI-port/scan 21» компании ROLAND CONSULT Stasche&Finger GmbH, Германия, по международным стандартам ISCEV. Для оценки поражения зрительного нерва использовали временные и амплитудные показатели комплекса волн P100.

Методы, характеризующие структурное состояние зрительной системы

Оптическая когерентная томография сетчатки (ОКТ)

Проведение стандартного исследования ОКТ позволяет выявить, качественно и количественно оценить состояние слоев сетчатки, получив графические результаты и абсолютные значения изучаемых признаков. Для оценки состояния сетчатки проводилось сканирование ее центральных отделов в пределах 30 градусов от точки фиксации. В зависимости от оптической отражающей способности слоев сетчатки последние на графическом изображении

отличались по цветам: теплыми цветами представляли участки с высокой оптической отражающей способностью (слой нервных волокон, пигментный эпителий, хореокапилляры), а холодными – с минимальной отражающей способностью (фоторецепторы, стекловидное тело). Так как ОКТ обладает высокой разрешающей способностью, формирует срезы сетчатки с точностью до 5 мкм, то изображения, получаемые в ходе исследования практически идентичны гистологическим срезам, поэтому именно ОКТ позволяет максимально точно изучить структуры сетчатки в норме и патологии. Структурная ОКТ проводилась на томографе RTVue 100 (Optovue, США) с определением толщины и плотности различных слоев сетчатки. Так как при ишемическом поражении по данным авторов морфологические изменения могут возникать преимущественно в слое, где находятся аксоны 3-го нейрона (формирующие зрительный нерв), то было целесообразным оценить показатели средней толщины слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки, а также ее верхней и нижней половины.

2.2.3. Методы исследования регионарного кровотока

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов (УЗДГ БЦА)

Неинвазивный метод исследования состояния артериальной стенки и кровотока в обследуемом кровеносном сосуде, в ходе проведения которого определялись гемодинамические скоростные и объемные показатели кровообращения, выявлялись как начальные, так и выраженные атеросклеротические изменения стенки в виде ее утолщения, уплотнения, перестройки слоев, а также наличие и выраженность стеноза сосуда за счет наличия атеросклеротической бляшки. УЗ-сканирование проводилось на аппарате Aplio XG, Toshiba (Япония), где оценивались гемодинамические и структурные показатели сонных артерий (общих сонных, внутренних и наружных сонных) и позвоночных артерий.

Реоэнцефалография

Бескровный неинвазивный метод исследования кровотока в головном мозге, основанный на измерении биологического импеданса тканей, меняющегося

пропорционально пульсовому кровенаполнению органа. Реоэнцефалография позволяет оценить интенсивность кровенаполнения сосудов головного мозга, состояние тонуса и эластичности мозговых сосудов и определить показатели венозного оттока из полости черепа. Метод позволяет исследовать гемодинамику в сосудах как каротидного, так и вертебробазиллярного бассейна. В первом случае электроды накладывали на область сосцевидного отростка височной кости и верхний край надбровной дуги (фронтотомоидальное отведение, FM), во втором - на затылок и сосцевидный отросток (окципитально-томоидальное отведение, OM). Графическое изображение – реоэнцефалограмма – представляла собой кривую, синхронную с пульсом. Исследование проводилось на реографическом комплексе «Рео-спектр», компании Нейросфт, Россия. При качественном анализе РЭГ обращали внимание на величину амплитуды и форму реографических волн (анакрот), которые определяются степенью кровенаполнения в исследуемом участке сосудистого русла, на время развития восходящей и нисходящей частей волны, дополнительной волны, их выраженность и расположение на нисходящей части основной волны. Количественная оценка реоэнцефалограммы включала оценку реографического индекса, амплитудно-частотного показателя, различные виды скоростей кровенаполнения сосудов, диастолического и диастолического индексов, и показателя венозного оттока во всех бассейнах головного мозга.

2.2.4. Методы исследования ретинального кровотока и микроциркуляции

Оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТ-А) - неизвзивный метод, позволяющий объективно послойно трехмерно реконструировать микроциркуляторное русло сетчатки. В основе метода используется регистрация дифракционного движения частиц (движущихся эритроцитов). Измерение колебания амплитуды отраженного сигнала проводили при повторных сканированиях одной и той же области глазного дна, получая изображение кровотока в сетчатке путем рассеяния от статичной фоновой ткани для создания ангиограмм. Данное исследование позволяло визуализировать четыре отдельные капиллярные сплетения сетчатки, объединенные в поверхностный и глубокий

сосудистый комплексы, границей между которыми является граница внутренней и наружной сетчатки. ОКТ-А проводилась на томографе RTVue 100 (Optovue, США). В процессе обследования изучались ряд показателей плотности капиллярного кровотока в 3-х уровнях: радиальном перипапиллярном сплетении, поверхностном сплетении и глубоком сосудистом комплексе (включающего промежуточное и глубокое сплетения единым блоком).

2.2.5. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ результатов исследования был проведен на кафедре педагогических и информационных технологий ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с помощью пакета статистических программ STATISTICA 8.0 StatSoft. Inc., США. Близость к нормальному закону распределения количественных признаков оценивалась визуально-графическим методом, а также критериями Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Анализ межгрупповых различий для независимых выборок проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks) и медианного теста (Median test) с последующими апостериорными сравнениями с использованием критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-Test) с поправкой Бонферрони, с учётом чего различия статистических показателей считали значимыми при $p \leq 0,017$. Корреляции оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена с определением коэффициента корреляции (r). Для выявления наиболее информативных показателей, определяющих различия между группами, был применен многофакторный дискриминантный анализ. Диагностическая ценность и оптимальные пороговые уровни изучаемых параметров определялись на основе ROC-анализа с использованием пакета программ MedCalc. Для определения взаимосвязи показателей зрительной и сосудистой систем у пациентов с сочетанной патологией использовался многофакторный регрессионный анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Зрительный анализатор представляет собой совокупность многочисленных структур, воспринимающих световую энергию в виде электромагнитного излучения с последующей трансформацией зрительного стимула в нервные импульсы и передачей последних по проводящим путям от первых нейронов сетчатки через первичные зрительные центры до коры затылочных долей головного мозга, где формируется окончательное зрительное изображение, позволяющее человеку определять не только качественные и количественные характеристики объекта, но и оценивать пространство, ориентироваться в окружающем мире и выполнять различные виды целенаправленной деятельности. Поэтому, появление различных патологических изменений в этих структурах приводит к многообразным нарушениям зрительной функции различной степени выраженности у пациентов и сопровождается ухудшением их качества жизни.

Сведения о состоянии зрительной системы у больных хронической ишемией мозга на основных этапах ее развития достаточно скудны и плохо систематизированы. Известны лишь некоторые закономерности и механизмы развития нарушений зрения, но не доказана их роль и значение в развитии полной, объективной картины ДЭ. Вместе с тем понятно, что изменения, происходящие в организме при ДЭ, не могут не влиять и на структурно-функциональное состояние зрительной системы и определяют тем самым, развитие клинически развитой, либо доклинической формы ишемического поражения органа зрения, представляющего собой сочетанную или коморбидную форму заболевания.

3.1. Сравнительная характеристика структурно-функциональных параметров зрительного анализатора у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

3.1.1. Характеристика показателей поля зрения

На первом этапе была проведена периметрия, определяющая характер распределения светочувствительности глаза в зависимости от изменений сетчатки, поражения зрительного нерва, и позволяющий судить об уровне поражения зрительного анализатора в целом по совокупности выявленных нарушений (табл. 1).

Таблица 1 - Показатели поля зрения в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля	Пациенты с ДЭ без жалоб на нарушения зрения	Пациенты с ДЭ и клинически выраженной ХИОН	Р-уровень
	1	2	3	
Средний порог чувствительности, dB	28,4 (27,4; 29,2)	28 (25,05; 28,85)	20,9 (17,6; 22,5)	p1-2 = 0,33 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Средняя потеря чувствительности, dB	0,55 (-0,1; 0,9)	-0,1 (-0,45; 1,2)	5,4 (3,8; 7,8)	p1-2 = 0,27 p1-3 = 0,001 p2-3 < 0,001
Квадрат дисперсии потери светочувствительности сетчатки, dB	1,85 (1,8; 2,3)	1,7 (1,45; 1,9)	3,8 (2,9; 5,3)	p1-2 = 0,15 p1-3 = 0,001 p2-3 < 0,001

Анализ результатов регистрации полей зрения установил наличие в подавляющем большинстве случаев у пациентов 3-ей группы двусторонней депрессии этих показателей, что свидетельствует о существенных изменениях характера проведения нервных импульсов на уровне зрительных трактов и ядер, расположенных периферийнее хиазмы.

Кроме того, у пациентов данной группы установлено достоверное снижение среднего порога чувствительности сетчатки по сравнению с аналогичным

показателем у пациентов с ДЭ без жалоб на нарушения зрения и группой контроля ($p < 0,001$). Помимо этого, выявлена резкая потеря светочувствительности сетчатки у пациентов 3-ей группы по сравнению с показателями 1-ой и 2-ой групп ($p \leq 0,001$). Это привело к значимому увеличению общей площади дефекта поля зрения (квадрат дисперсии потери светочувствительности сетчатки) у пациентов с клинически выраженной ХИОН по сравнению с больными с ДЭ без жалоб на нарушения зрения и группой контроля ($p \leq 0,001$).

3.1.2. Характеристика показателей электроретинографии

Для определения топографической зоны поражения зрительного анализатора пациентам выполнялось ЭРГ-исследование, результаты которого представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели ЭРГ в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля	Пациенты с ДЭ без жалоб на нарушения зрения	Пациенты с ДЭ и клинически выраженной ХИОН	Р-уровень
	1	2	3	
Скотопическая ЭРГ. b-волна, латентность, мс	0,01 64,85 (61,9; 66,5)	71,05 (67,5; 78,8)	84,3 (76,3; 86,9)	p1-2 = 0,009 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,001
Скотопическая ЭРГ. b-волна, амплитуда, мВ	0,01 106,9 (102,7; 108,6)	99 (67,55; 119)	57,9 (45; 89,8)	p1-2 = 0,2 p1-3 = 0,01 p2-3 = 0,01
Скотопическая ЭРГ. a-волна, латентность, мс	3,0 15,65 (15,4; 15,9)	16,1 (15,45; 21,4)	22,3 (18,2; 23,5)	p1-2 = 0,12 p1-3 = 0,003 p2-3 = 0,003
Скотопическая ЭРГ. a-волна,	3,0 154,5 (148; 156)	151 (138,5; 163,5)	114 (94,85; 135)	p1-2 = 0,52 p1-3 = 0,001

амплитуда, мВ				p2-3 = 0,001
Скотопическая ЭРГ. б-волна, амплитуда, мВ	3,0 297 (278; 298)	223 (192; 288,5)	162 (126; 199)	p1-2 = 0,01 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Скотопическая ЭРГ. Трансретинальный индекс b/a	3,0 1,91 (1,8; 1,93)	1,53 (1,37; 1,7)	1,41 (1,28; 1,47)	p1-2 = 0,01 p1-3 = 0,01 p2-3 = 0,01
Осцилляторные потенциалы, Скотопическая ЭРГ. P2, амплитуда, мВ	3,0 40,9 (37,1; 42,1)	30,1 (25,95; 45,8)	18,3 (13,7; 21,6)	p1-2 = 0,055 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Осцилляторные потенциалы, Скотопическая ЭРГ. P3, амплитуда, мВ	3,0 31,15 (27,9; 31,4)	18,9 (13,2; 32)	9,39 (5,23; 11,4)	p1-2 = 0,05 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Осцилляторные потенциалы, Скотопическая ЭРГ. P4, амплитуда, мВ	3,0 19,65 (19,47; 19,8)	17,05 (11,05; 21,3)	7,32 (4,85; 8,4)	p1-2 = 0,74 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Осцилляторные потенциалы, Индекс P2-3-4/3	30,41 (26,82; 31,06)	22,31 (18,16; 33,86)	12,05 (7,41; 15,16)	p1-2 = 0,14 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Фотопическая ЭРГ. а-волна, амплитуда, мВ	3,0 26,2 (26,1; 27,1)	26 (21,7; 29)	16,3 (14,7; 19,4)	p1-2 = 0,36 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Фотопическая ЭРГ. б-волна, латентность, мс	3,0 30,6 (30,4; 30,8)	30,2 (29,75; 31,25)	31,7 (31,1; 32,6)	p1-2 = 0,84 p1-3 = 0,003 p2-3 = 0,003
Фотопическая ЭРГ. б-волна, амплитуда, мВ	3,0 102 (101,7; 102,3)	98,05 (80,5; 116,5)	71,9 (57,8; 86,5)	p1-2 = 0,62 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,001
Паттерн-ЭРГ. N35, латентность, мс	21,2 (20,4; 22,8)	22,05 (19,75; 28,9)	32,1 (25,4; 34,9)	p1-2 = 0,5 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,002

Паттерн-ЭРГ. P50, латентность, мс	48,65 (46,5; 49)	49,05 (47,6; 51,75)	55,3 (53,9; 57,8)	p1-2 = 0,33 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Паттерн-ЭРГ. N95, латентность, мс	88,4 (85,1; 91,2)	92,2 (87,35; 100,9)	100 (91,2; 106,4)	p1-2 = 0,14 p1-3 = 0,002 p2-3 = 0,01
Паттерн-ЭРГ. N35-P50, амплитуда, мВ	6,73 (5,7; 7,09)	4,84 (3,68; 5,63)	2,15 (1,56; 2,7)	p1-2 = 0,06 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Паттерн-ЭРГ. N95-P50, амплитуда, мВ	9,45 (9,19; 9,8)	7,68 (5,78; 10,9)	3,46 (2,79; 5,7)	p1-2 = 0,24 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001

Представленные результаты свидетельствуют, что у пациентов как с ДЭ без жалоб на снижение зрения, так и у пациентов с сочетанием патологией мозга и депрессией зрительных функций, имеются достаточно выраженные изменения параметров а- и b-волн при регистрации потенциалов в различных условиях световой стимуляции, что отражает угнетение функциональной активности вторых нейронов сетчатки: биполярных клеток и клеток Мюллера, тесно связанных с фоторецепторами. Результаты регистрации паттерн-ЭРГ продемонстрировали отсутствие нарушения нейрорелевации на уровне связей ганглиозных клеток сетчатки у пациентов с ДЭ без жалоб на нарушения зрения, однако при формировании клинически выраженной стадии ХИОН в сочетании с ДЭ выявлено существенное изменение как амплитудных, так и временных характеристик. Этот метод исследования позволяет судить о функциональной активности третьего нейрона сетчатки – ганглиозных клеток, аксоны которых формируют зрительный нерв – и при клинически выраженной стадии ХИОН регистрируются нарушение скоростных показателей P50, N95 и угнетение амплитуды N35-P50 и P50-N95.

Важными клиническими результатами данного этапа исследования стало выявление статистически значимых нарушений световосприятия и нейрорелевации в глубоком ядерном слое сетчатки у пациентов хронической

ишемией мозга, не предъявляющих жалобы на снижение зрительных функций. У пациентов этой группы, по сравнению с группой контроля, при проведении ЭРГ в режиме скотопической 0,01 ЭРГ выявлено достоверное замедление скорости проведения нервного импульса в виде удлинения латентности b-волны ($p=0,009$), без изменения ее амплитудного показателя. В режиме скотопической 3,0 ЭРГ выявлено снижение амплитуды b-волны ($p=0,01$), а также определены признаки ишемического поражения внутренних слоев сетчатки – снижение трансретинального индекса b/a ($p=0,01$).

Таким образом, в результате исследования выявлены неизвестные ранее механизмы поражения органа зрения у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией, заключающиеся в ишемическом поражении внутренних слоев сетчатки (1-ого и 2-ого нейронов зрительного анализатора), что позволило предположить формирование доклинической стадии поражения зрительного анализатора в форме ишемической невропатии зрительного нерва у пациентов с ДЭ, не предъявляющих жалоб на нарушения зрения.

В 3-ей группе пациентов, амплитудные показатели b-волны (режим скотопической 0,01 ЭРГ) оказались достоверно ниже по сравнению с группой контроля и 2-ой группой пациентов ($p=0,01$). Выявлено и уменьшение скорости передачи нервных импульсов в виде удлинения латентности b-волны по сравнению с данными 2-ой группы и контролем ($p=0,001$).

Данные скотопической 3,0 ЭРГ, полученные в ходе исследования, показывают практически сходные результаты: достоверное снижение амплитуды a-волны и b-волны у пациентов с патологией головного мозга и органа зрения в сравнении с данными пациентов только с ДЭ и контролем ($p\leq 0,001$). Увеличение латентности a-волны выявлено в 3-ей группе по сравнению со 2-ой группой и контролем ($p=0,003$).

Трансретинальный индекс b/a, величина которого отражает нарушения метаболизма и ишемические изменения в слое биполярных клеток и клеток Мюллера, был достоверно снижен у пациентов 3-ей группы по сравнению со 2-ой группой и контролем ($p=0,01$).

Важные результаты получены при анализе характеристик осцилляторных потенциалов, отражающих сложные метаболические процессы в клетках во внутренних слоях сетчатки, в том числе и амакриновых клеток. Ранние осцилляторные потенциалы возникают из внутреннего плексиформного слоя, а поздние – во внутреннем ядерном слое, т.е. данные показатели характеризуют нарушение постсинаптических механизмов, которые зависят от мембранных процессов и работы ионных каналов. При этом клетки Мюллера и пигментный эпителий не участвуют в генерации данных потенциалов. Представленные данные позволили выяснить, что поражение зрительного анализатора у пациентов с ХИОН связано с нарушениями как ишемического, так и возможно, дегенеративного характера во внутреннем плексиформном слое. На это указывает достоверное снижение амплитуды P2, P3 и P4 осцилляторных потенциалов у пациентов 3-ей группы в сравнении с данными 2-ой группы и контролем ($p < 0,001$).

В группе пациентов с сочетанием поражения головного мозга и органа зрения изменяется еще один показатель – осцилляторный индекс, также свидетельствующий об ишемическом поражении сетчатки, он оказался существенно снижен при сравнении с группой пациентов с ДЭ без жалоб на нарушения зрения и контролем ($p < 0,001$).

Представляют интерес и результаты исследования светоадаптированной фотопической ЭРГ, зависящей от функционирования колбочковых фоторецепторов и нейронов колбочковых путей. Так, выявлено угнетение амплитуды а-волны по сравнению с аналогичным показателем у больных в группе с ДЭ и отсутствием жалоб на снижение зрения и группой контроля ($p < 0,001$). Снижение амплитуды b-волны и удлинение латентности b-волны в ответ на зрительный световой стимул выявлено в 3-ей группе по сравнению как со 2-ой группой пациентов, так и контролем ($p = 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно).

При оценке функции 3-го нейрона сетчатки, аксоны которых формируют зрительные нервы, выявлено существенное ухудшение показателей N35, P50 и N95 на паттерн-стимул при сравнении данных у больных 2-ой и 3-ей групп, а

также 1-ой и 3-ей групп. Выявлено достоверное увеличение времени латентности при регистрации латентности N35, P50 и N95 в 3-ей группе по сравнению со 2-ой ($p \leq 0,01$) и контролем ($p \leq 0,002$). Также при сравнении результатов обследования пациентов этой группы со 2-ой группой пациентов и контролем выявлено высоко достоверное снижение амплитуды N35-P50 и P50-N95 ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о нарушении функции передачи нервного импульса и на этом участке зрительного анализатора.

Важно подчеркнуть, что в результате проведенного анализа были установлены значимые различия исследуемых показателей у больных с ДЭ и клинически выраженной стадией ХИОН и группы с ДЭ без жалоб на нарушения зрения. Следовательно, выявленные последовательные нарушения зрительных функций у больных указанных групп отражают важные механизмы возникновения латентно протекающей ишемической невропатии зрительного нерва и дальнейшего прогрессирования ишемического повреждения зрительного анализатора до стадии клинически выраженной ХИОН.

Для выявления взаимосвязей при формировании структурных и функциональных изменений зрительной системы был использован регрессионный анализ, который позволяет выявить влияние одной или нескольких независимых переменных на зависимую переменную. С учетом того, что все функциональные и структурные изменения, происходящие в сетчатке, обусловлены ишемической альтерацией клеток последней, в качестве зависимого показателя для проведения регрессионного анализа был выбран трансретинальный индекс ишемии.

Регрессионное уравнение влияния на трансретинальный индекс b/a исследуемых показателей у пациентов группы с ДЭ без жалоб на нарушения зрения ($R^2=0,96$, $p < 0,001$) выглядит следующим образом:

Трансретинальный индекс b/a = $- 3,58 + 0,004 \times X^1 + 0,003 \times X^2 - 0,004 \times X^3 + 0,001 \times X^4 + 0,018 \times X^5 - 0,009 \times X^6$, где

X^1 – показатель латентности b-волны скотопической 0.01 ЭРГ

X^2 – показатель амплитуды b-волны скотопической 0,01 ЭРГ

X^3 – показатель амплитуды а-волны скотопической ЭРГ 3,0

X^4 – показатель амплитуды b-волны скотопической ЭРГ 3,0

X^5 – показатель латентности P3-P4 осцилляторных потенциалов

X^6 – показатель латентности b-волны фотопической ЭРГ 3,0

В процессе решения этого регрессионного уравнения выяснилось, что при обследовании структурно-функционального состояния зрительной системы возникновение и развитие патологического процесса в зрительном анализаторе у пациентов с ДЭ определяется ишемическими изменениями сетчатки с нарушением нейрорелееимости между 1 и 2 нейронами сетчатки, т.е. ограничен локальными изменениями фоторецепторных нейронов и биполярных клеток.

В группе пациентов с ДЭ и клинически выраженной стадией ХИОН уравнение влияния на трансретинальный индекс b/a исследуемых показателей ($R^2=0,74$, $p < 0,001$) имело следующий вид:

Трансретинальный индекс b/a = $2,49 + 0,014 \times X^1 - 0,006 \times X^2 + 0,033 \times X^3 - 0,17 \times X^4$, где

X^1 – показатель амплитуды N75-P100 ЗВП 60'

X^2 – показатель латентности b-волны скотопической ЭРГ 0,01

X^3 – показатель латентности P2-P3 осцилляторных потенциалов скотопической ЭРГ 3,0

X^4 – показатель латентности P50 паттерн-ЭРГ.

Как видно из этого регрессионного уравнения, у пациентов с ДЭ и клинически выраженной стадией ХИОН структурно-функциональное состояние зрительного анализатора характеризуется нарастанием ишемических процессов, снижением скорости проведения зрительного импульса во всех слоях сетчатки с угнетением функциональной активности не только 1-го, 2-го, но 3-го нейронов сетчатки, а также ухудшением нейрорелееимости по дистальным участкам зрительного анализатора – зрительным трактам и зрительной лучистости.

3.1.3. Характеристика показателей зрительных вызванных потенциалов

Для дальнейшего выяснения механизмов нарушения функционирования путей передачи нервных импульсов, распространяющихся в зрительном анализаторе по зрительным нервам через хиазму, латеральные коленчатые тела, толщу височной и теменной долей к конечным «корковым» центрам в области «шпорной борозды» затылочных долей, проведено исследование ЗВП. Для оценки поражения зрительного анализатора использовали временные и амплитудные показатели комплекса волн P100 (табл. 3).

Таблица 3 - Показатели ЗВП в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля	Пациенты с ДЭ без жалоб на нарушения зрения	Пациенты с ДЭ и клинически выраженной ХИОН	Р-уровень
	1	2	3	
ЗВП 60'. P100, латентность, мс	99,5 (98,2; 100,2)	106 (103; 111)	116,2 (103,3; 122,7)	p1-2 = 0,001 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,01
ЗВП 60'. N95-P100, амплитуда, мВ	15,25 (14,9; 15,6)	11,4 (10,35; 15,6)	9,65 (6,46; 12,9)	p1-2 = 0,02 p1-3 = 0,01 p2-3 = 0,016
ЗВП 15'. N95-P100, латентность, мс	99,8 (98,7; 100,2)	108,3 (101,9; 113,6)	122,1 (113,3; 125)	p1-2 = 0,003 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,001
ЗВП 15'. P100, амплитуда, мВ	16 (14,9; 16,7)	15,1 (11,25; 20)	9,75 (6,06; 12,5)	p1-2 = 0,58 p1-3 = 0,005 p2-3 = 0,005

Результаты, полученные при проведении ЗВП у больных исследуемых групп, указывают на нарушение нейропроекции зрительного импульса по проводящим путям зрительного анализатора и дистальнее хиазмы. У пациентов 2-ой группы выявлено достоверное изменение показателя, характеризующего

скорость проведения нервного импульса – удлинение латентности P100 (по ЗВП15' и ЗВП60').

У пациентов с ДЭ, осложненной клинически выраженной ХИОН, более выражены нарушения нейрофизиологических механизмов проведения нервных импульсов от различных областей сетчатки (фовеа и парафовеа) до соответствующих им зон коры затылочных долей головного мозга. Об этом свидетельствует достоверное удлинение времени латентности P100 у пациентов 3-ей группы, при исследовании методом ЗВП 15' ($p=0,001$) и по методу ЗВП 60' ($p=0,01$) по сравнению с показателями у больных, составляющих 2-ую группу. Еще более выраженные изменения получены при сравнении показателей 1-ой и 3-ей групп – выявлено достоверное увеличение латентности ЗВП 15' и ЗВП 60' ($p=0,001$) в 3-ей группе. Снижена амплитуда N95-P100 при исследовании ЗВП 15' ($p=0,005$) и ЗВП 60' ($p\leq 0,02$) у пациентов 3-ей группы при сравнении с данным показателем пациентов 2-ой группы и контролем.

Важно отметить, что замедление проведения импульса по нервным волокнам головного мозга начинает формироваться уже при ДЭ без жалоб на нарушения зрения, а при прогрессировании заболевания и присоединении клинически выраженной ХИОН происходят дальнейшие структурно-функциональные деформации зрительной системы в виде нарушения нейрорелевации, зарегистрированной с помощью ЗВП.

3.1.4. Оценка изменений толщины слоя нервных волокон

Наряду с функциональными изменениями активности клеток различных слоев сетчатки и нарушением проведения нервных импульсов как в самой сетчатке, так и по проводящим путям головного мозга, важное значение в патогенезе зрительных расстройств при ишемическом поражении нервной системы являются и структурные изменения тех морфологических субстратов, которые и обеспечивают нормальную деятельность зрительного анализатора (рис. 4).

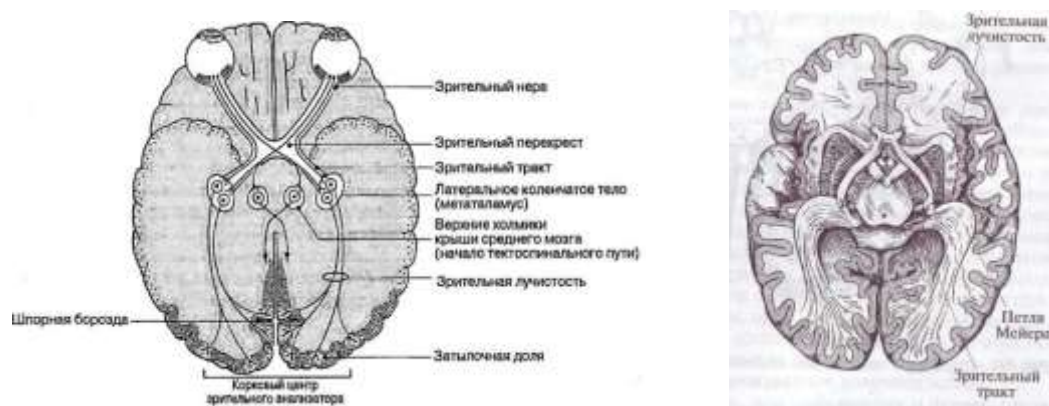


Рисунок 4 - Схема зрительного анализатора во аксиальной плоскости в норме (источник: www.gb5kirov.ru)

В связи с тем, что после вхождения нервных волокон в составе зрительного тракта в промежуточный мозг (в латеральные коленчатые тела таламуса), эти проводящие пути зрительного анализатора начинают считаться частью подкоркового белого вещества головного мозга (сначала в дистальных отделах задней ножки внутренней капсулы, а затем в составе зрительной лучистости в толще теменных, височных и затылочных долей), соответственно, ишемическое поражение этих областей со структурными изменениями в них может объяснять часть важных функциональных нарушений зрительной системы.

При проведении нейровизуализации головного мозга (МРТ) у пациентов всех групп, у пациентов 2-ой и 3-ей групп имеется диффузное поражение белого вещества лобных, теменных и височных долей с разряжением плотности белого вещества мозга, наличием в этих зонах дисциркуляторных и постишемических кист, полей лейкоареоза. Эти структурные изменения и могут являться субстратом, обеспечивающим возникновение у пациентов различных неврологических синдромов, в том числе и синдрома зрительных нарушений (рис. 5).

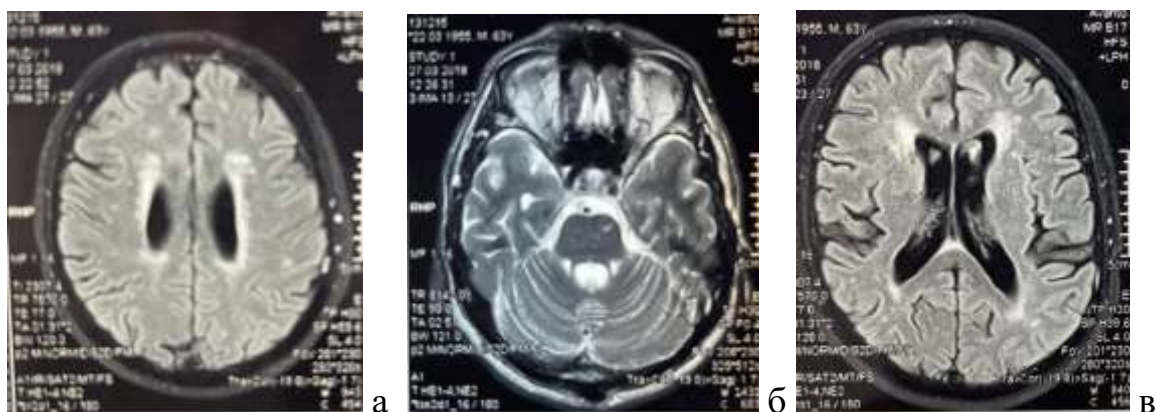


Рисунок 5 - T2-изображения МРТ головного мозга пациента К., 62 л., с дисциркуляторной энцефалопатией 2 ст., аксиальный срез (а - визуализируется диффузная выраженная зона лейкоареоза по периферии боковых желудочков, множественные глиозные очаги в теменных и затылочных долях (в зоне проводящих путей зрительного анализатора); б - визуализируются глиозные очаги в области четверохолмия (слева), где проходят пучки аксонов нейронов латеральных коленчатых тел; в - визуализируются глиозные очаги и поля лейкоареоза в области проводящих путей внутренней капсулы, а также в теменных, височных (где проходят волокна зрительной лучистости) и затылочных долях головного мозга (где находятся высшие корковые центры зрения))

Эти структурные изменения, в том числе и в зоне зрительного анализатора, выявленные при проведении нативной МРТ головного мозга, подтверждаются результатами МРТ-трактографии (рис. 6). Это метод неинвазивного исследования белого вещества головного мозга, позволяющий определять расположение и пути переплетения нервных волокон и визуализировать проводящие пути головного мозга в трехмерном формате.

Таким образом, диффузное ишемическое поражение белого вещества головного мозга может приводить к структурным и функциональным изменениям дистальной части зрительного анализатора и вызывать клинические проявления ХИОН различной степени выраженности.



Рисунок 6 - МРТ-трактография в различных режимах (представлен центральный отдел зрительного анализатора, состоящий из зрительных трактов, латеральных коленчатых тел и зрительной лучистости) (а - пациент К., 68 л. МРТ-трактография центрального отдела правого зрительного анализатора у пациента с ДЭ и ишемической невропатией зрительного нерва. Визуализируются пучки нервных волокон, соединяющих хиазму с латеральными коленчатыми телами и участок зрительной лучистости; б - пациент К., 68 л. МРТ-трактография. Реконструкция центрального отдела правого и левого зрительных анализаторов у пациента ДЭ и ишемической невропатией зрительного нерва. Определяется истончение нескольких нитей волокон зрительной лучистости; в - пациентка Л., 72 г. МРТ-трактография. Реконструкция центрального отдела правого и левого зрительных анализаторов у пациента с ХИОН при ДЭ. Помимо истончения волокон зрительной лучистости выявляются признаки частичного перерыва волокон затылочных щипцов)

Было предположено, что процесс ишемии нервной системы может приводить к поражению и проксимальных отделов зрительного анализатора, что также влечет за собой нарушения его структурно-функционального состояния. Эти морфологические изменения могут формироваться в сетчатке, преимущественно в слое, где находятся аксоны 3-го нейрона, формирующие зрительный нерв – так называемый слой нервных волокон. Для оценки изменения

толщины слоя нервных волокон сетчатки были использованы протоколы структурной ОКТ, где исследовались показатели средней толщины слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки, а также ее верхней и нижней половины (табл. 4).

Таблица 4 - Сравнительный анализ толщины слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки у пациентов с ДЭ

Показатель	Группа контроля	Пациенты с ДЭ без жалоб на нарушения зрения	Пациенты с ДЭ и клинически выраженной ХИОН	Р-уровень
	1	2	3	
Средняя толщина слоя нервных волокон, микрон	124 (124; 125)	107 (103,5; 108,5)	107 (102; 111)	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,87
Толщина слоя нервных волокон верхней половины, микрон	124 (123; 125)	110 (109,5; 111)	105 (102; 108)	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,006
Толщина слоя нервных волокон нижней половины, микрон	125 (124; 126)	106 (104; 106)	108 (104; 117)	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,09

По результатам исследования впервые выявлено, что во 2-ой группе пациентов с хронической ишемией головного мозга, не предъявлявших жалобы на нарушение зрения, выявлены достоверные структурные изменения в слое нервных волокон перипапиллярной сетчатки в виде диффузного уменьшения ее толщины, особенно в нижней половине, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Это свидетельствует о появлении дегенеративных изменений сетчатки

уже на этом (доклиническом) этапе ишемического поражения зрительного анализатора. У пациентов с прогрессирующим ишемическим поражением органа зрения в виде появления ХИОН достоверно уменьшается средняя толщина слоя нервных волокон по сравнению с группой контроля, при этом дегенеративные процессы затрагивают как нижнюю, так и верхнюю половину перипапиллярной сетчатки. При этом прогрессирование заболевания обусловлено достоверными изменениями в верхней половине сетчатки ($p < 0,01$). При сравнении результатов исследования зафиксировано снижение толщины слоя нервных волокон в верхней половине перипапиллярной сетчатки по сравнению с данным показателем 1-ой и 2-ой групп. Эти изменения являются отражением особенностей кровоснабжения диска зрительного нерва и закономерно соответствуют депрессии показателей полей зрения, преимущественно в нижней половине у больных с данной нозологией.

В целом, результаты данного этапа исследования и результаты МРТ-трактографии позволили установить, что у пациентов якобы с «изолированным» течением ДЭ (без жалоб на нарушения зрения) выявлен целый комплекс изменений как белого вещества головного мозга с частичной нейродегенерацией проводящих зрительных путей, так и атрофические процессы на уровне диска зрительного нерва по нисходящему типу, что может являться подтверждением формирования ишемической невропатии зрительного нерва у пациентов с ДЭ.

3.2. Сравнительная характеристика изменений параметров регионарного кровообращения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Известно, что кровоснабжение головного мозга и, соответственно зрительного анализатора, является достаточно сложно организованной системой и осуществляется через основные сосудистые коллекторы – правые и левые общие сонные и позвоночные артерии, соединенные в Виллизиев круг. В результате бифуркации общей сонной артерии, внутренняя сонная артерия дает начало глазной, передней и средней мозговой артериям, питающим глазное яблоко,

зрительный тракт и пучок Грациоле. При слиянии позвоночных артерий образуется базилярная артерия, ветви которой (задняя мозговая и артерия шпорной борозды) обеспечивают питанием корковые зрительные центры. Наружные сонные артерии, также формирующиеся при бифуркации общей сонной артерии, напрямую не участвуют в питании глазного яблока, но, тем не менее, через свои ветви – лицевую, верхнечелюстную и поверхностную височную артерии – могут формировать компенсаторное коллатеральное кровоснабжение при медленно прогрессирующем стенозе или окклюзии внутренней сонной артерии, и, соответственно, временно компенсировать глазной кровоток.

Учитывая выше изложенные данные, целью следующего этапа исследования была оценка степени и характера изменения регионарного кровотока головного мозга и ишемическим поражением органа зрения различной степени выраженности.

Различные патологические изменения брахиоцефальных сосудов, обусловленные атеросклеротическим поражением внутреннего и среднего слоев сосудистой стенки, а также ее морфологической перестройкой при гипертонической болезни с изменением реактивности стенки сосудов, приводят к локальным и системным сдвигам гемодинамики центральной нервной системы. Эти хронические, «исподволь» текущие, гемодинамические нарушения приводят к различным патологическим ишемическим и гипоксическим процессам в ткани головного мозга и его анализаторах с развитием структурно-функциональных патологических изменений в центральной и периферической нервной системе. Поэтому для оценки регионарного кровообращения головного мозга и определения выраженности его недостаточности была проведена УЗДГ БЦА.

Помимо расстройств гемодинамики в крупных сосудах шеи и мозга в развитии и прогрессировании ишемического поражения центральной нервной системы большое значение имеет дезорганизация церебральных сосудов мелкого калибра с формированием редуцированного внутриорганного кровотока и усугублением течения патологического процесса. С целью изучения

особенностей гемодинамических сдвигов в сосудах мелкого и среднего калибров головного мозга была проведена РЭГ.

3.2.1. Сравнительная характеристика показателей ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов

При проведении исследования оценивались систолическая скорость кровотока (общая сонная артерия (ОСА), внутренняя сонная артерия (ВСА), позвоночная артерия (ПА), толщина КИМ, диаметр сосудов и наличие в них атеросклеротических бляшек с определением степени стеноза. В таблице 5 представлены только те результаты, которые имеют достоверные отличия в сравниваемых группах.

Таблица 5 - Показатели УЗДГ БЦА в исследуемых группах.

Показатель	Группа контроля	Пациенты с ДЭ без жалоб на нарушения зрения	Пациенты с ДЭ и клинически выраженной ХИОН	Р-уровень
	1	2	3	
ОСА, скорость кровотока, м/с	0,88 (0,84; 0,90)	0,81 (0,76; 0,88)	0,66 (0,53; 0,73)	p1-2 = 0,9 p1-3 = 0,003 p2-3 < 0,001
ВСА, скорость кровотока, м/с	0,80 (0,75; 0,85)	0,75 (0,66; 0,82)	0,56 (0,48; 0,65)	p1-2 = 0,33 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
ПА, скорость кровотока, м/с	0,47 (0,45; 0,48)	0,43 (0,40; 0,50)	0,40 (0,36; 0,43)	p1-2 = 0,34 p1-3 = 0,003 p2-3 = 0,01
Стеноз бифуркации, %	10 (0; 12)	11 (10; 12)	25 (15; 30)	p1-2 = 0,32 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001

КИМ, см	0,06 (0,06; 0,07)	0,07 (0,06; 0,08)	0,08 (0,07; 0,09)	p1-2 = 0,64 p1-3 = 0,01 p2-3 = 0,01
---------	----------------------	----------------------	----------------------	---

Обращает внимание тот факт, что у пациентов 2-ой группы без предъявления жалоб на снижение зрительных функций отсутствуют значимые изменения исследуемых показателей, что может свидетельствовать о высоком уровне компенсаторно-адаптивных механизмов, направленных на сохранение адекватного кровоснабжения центральной нервной системы и препятствующих нарушениям регионарного кровотока.

У пациентов 3-ей группы на фоне увеличенного КИМ по сравнению с контролем и 2-ой группой обследуемых отмечается наличие более выраженной степени стеноза в бифуркации ($p < 0,001$), снижение скоростных показателей во всех сосудах шеи ($p \leq 0,01$).

Из полученных результатов обращает на себя внимание несколько основополагающих особенностей изменения регионарного кровообращения в группе пациентов с ДЭ и наличием жалоб на снижение зрительных функций, которые можно отнести к важным механизмам возникновения и формирования у них ХИОН – это снижение скорости кровотока в системе сонных артерий, увеличение толщины КИМ, и, что особенно важно, это 3-х кратное увеличение степени стеноза в бифуркациях общих сонных артерий именно у этой группы больных. Известно, что артерии человека представляют собой трехслойную структуру, состоящую из интимы, меди и адвентиции, между которыми располагаются внутренняя и наружная эластические мембраны. Сам КИМ представляет собой двухслойную структуру, состоящую из слоя эндотелия с мембраной и подлежащего мышечного слоя. Основные поражения, возникающие при атеросклерозе, сосредоточены в интимае, именно в ней формируются атеросклеротические бляшки, поэтому расчет расстояния между внутренней поверхностью интимы и наружной поверхностью меди, обозначаемая как толщина КИМ, и является важным диагностическим тестом, так как этот

показатель считается предиктором атеросклероза и ишемии центральной нервной системы, глаза, сердца и ряда других органов (рис. 7). Причем следует учесть, что толщина КИМ отражает не только местные изменения сонных артерий, но и также свидетельствует об общей распространенности атеросклероза.



Рисунок 7 - Схематическое изображение КИМ в норме и при его утолщении в результате развития атеросклеротических процессов (источник: <http://www.usclub.ru>).

Выявленные изменения показателя КИМ в виде ее утолщения у пациентов с сочетанной патологией (рис. 8, 9) могут отражать структурные нарушения сосудистой стенки не только в сосудах шеи, но в сосудах глаза, что позволяет предположить наличие ишемических процессов не только в головном мозге, но и в структурах органа зрения.

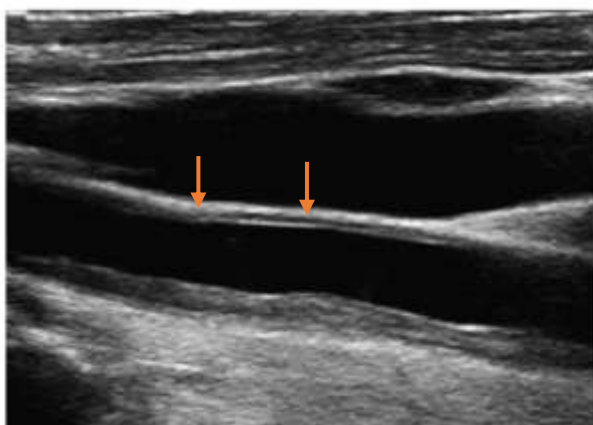


Рисунок 8 - Пациент К., 60 л. Ультразвуковая доплерография левой ОСА. Ультразвуковой срез ОСА в сагиттальной плоскости. Стрелками указана область утолщенного КИМ.

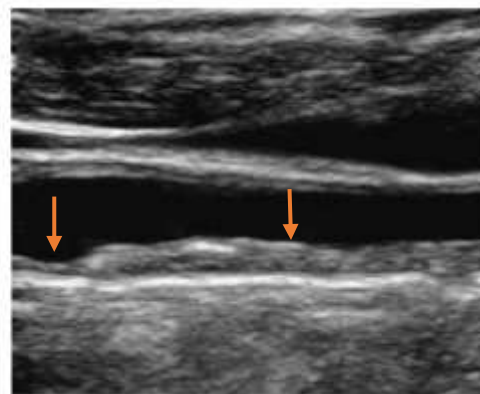


Рисунок 9 - Пациентка М., 67 л. Ультразвуковая доплерография левой ОСА. Ультразвуковой срез ОСА в сагиттальной плоскости. Визуализируется более обширная гетерогенная область изменения КИМ, а также всей сосудистой стенки с потерей ее послойного строения.

Также следует учесть и несколько других особенностей кровообращения в сосудах каротидных бассейнов головного мозга. Первая – это место отхождения общих сонных артерий: правая ОСА ответвляется от плечеголового ствола, который отходит от дуги аорты и делится на две ветви – правую общую сонную и правую подключичную артерии, левая же сонная артерия отходит непосредственно от дуги аорты. Эти артерии относятся к артериям эластического типа с мощным внутренним каркасом из волокон эластина и коллагена, которые выполняют транспортную функцию и функцию поддержания давления крови в артериальной системе во время диастолы сердца. Кровь в эти сосуды поступает под высоким давлением (120-130 мм рт. ст., при гипертонических кризах – до 200 мм рт ст и выше) и со скоростью от 0,7 до 1,3 м/с. При этом, при одинаковых условиях функционирования, левая ОСА больше подвержена «механическому изнашиванию», т.к. правая ОСА испытывает меньшее гидродинамическое влияние из-за эффекта «погашения» части пульсовой волны и давления крови на уровне плечеголового ствола, чего нет у левой ОСА. Таким образом, при стойком повышении и/или колебании уровня АД, при изменении реологических свойств крови, изменении реактивности сосудистой стенки именно в левой ОСА чаще происходят микротравмы интимы за счет гидродинамического удара при

каждом сердечном цикле, быстрее протекают процессы эндотелиальной дисфункции, раньше дебютируют процессы перестройки стенки сосуда в виде дегенерации эластина, усиления синтеза коллагена, гипертрофии гладкой мускулатуры и увеличения жесткости сосуда при снижении его эластичности. Это, в конечном итоге, ведет к утолщению КИМ, прогрессированию и развитию атеросклеротических процессов в стенке сосудов, снижению скорости кровотока и тромбообразованию (рис. 10). По-видимому, этими особенностями регионарного кровообращения мозга и объясняются более часто наблюдаемое в клинике поражение левого каротидного бассейна и выявленное нами относительно большее снижение функциональных показателей левого глаза.



Рисунок 10 - Пациент Е., 64 г. Ультразвуковая доплерография левой ВСА. Визуализируется две гиперэхогенные атеросклеротических бляшки (указаны стрелками) с развитием стеноза артерии до 60%.

Вторая особенность – это бифуркация ОСА на наружную и внутреннюю. В местах разветвления сосуда создаются структурные предпосылки для изменения кровотока – ток крови становится вихревым, турбулентным, снижается пристеночное напряжение сдвига, что ускоряет процессы атерогенеза. Появившаяся атеросклеротическая бляшка сама запускает ряд изменений локальной гемодинамики, которые стимулируют дальнейшее ее увеличение в

объеме и рост в проксимальном направлении, что ведет к формированию стенозирующего или окклюзионного поражения сонных артерий (рис. 11), что и отразилось почти в 3-кратном увеличении степени стеноза у больных с ДЭ в сочетании с клинически выраженной ХИОН.

Выявленное нами в результате исследования замедление скорости кровотока в сосудах шеи имеет несколько последствий: помимо прямого снижения поступления крови к тканям мозга нарастает выраженность эндотелиальной дисфункции, активируются местные воспалительные процессы в сосудистой стенке, ускоряются процессы атерогенеза и перестройки стенки сосуда, что усугубляет уменьшение поступления питательных веществ и кислорода к тканям глаза и головного мозга, а в конечном итоге, ведет к дегенеративным изменениям в них и снижению функциональной активности зрительной и нервной систем.

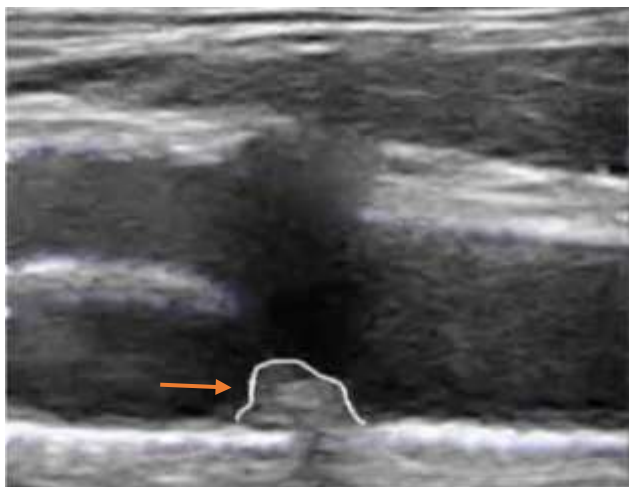


Рисунок 11 - Пациентка П., 68 л. Ультразвуковая доплерография области бифуркации левой ОСА на наружную и внутреннюю сонные артерии. На УЗ-скане в сагиттальной плоскости в области бифуркации визуализируется гетерогенная атеросклеротическая бляшка (выделена белым контуром).

Учитывая общность системы кровоснабжения глаза и головного мозга, представленной сосудами каротидного и вертебробазиллярного бассейнов, становится ясным, что атеросклеротические патологические изменения в общих

сонных, внутренних сонных и позвоночных артериях, сопровождающиеся снижением скорости кровотока, могут приводить к снижению уровня кровоснабжения центральной нервной системы, в том числе и нейрорпроводящей системы зрительного анализатора, что определяет снижение его функциональной активности, а при длительном стойком нарушении поступления кислорода и питательных веществ по системе регионарного кровообращения головного мозга – к необратимым патологическим структурным изменениям тканей.

3.2.2. Сравнительная характеристика показателей реоэнцефалографии

Следующим этапом исследования регионарной сосудистой системы головного мозга у обследуемых пациентов явилось изучение изменений церебральной гемодинамики в артериальном и венозном русле с помощью реоэнцефалографии, позволяющей оценить проходимость крупных артерий, объемное пульсовое кровенаполнение органа, тонус и эластичность артерий различного калибра и состояние венозного оттока из полости черепа в бассейне внутренних сонных артерий (фронтально-мастоидальные отведения (FMS)) и в ВББ (окципито-мастоидальные отведения (OMS)).

Анализ представленных результатов позволил выявить у пациентов 2-ой группы изменение только одного показателя – снижение максимальной скорости быстрого наполнения сосудов по сравнению с аналогичным показателем группы контроля (табл. 6). Характеризуя этот параметр, следует учитывать, этот индикатор способен отреагировать на изменения кровоснабжения органа уже в том случае, когда часть других показателей находится еще в пределах нормы. Депрессия выявленного признака подтверждает склонность крупных сосудов головного мозга у больных ДЭ к повышению тонуса с развитием дальнейшей дезорганизации местного кровообращения и возможным усугублением ишемического поражения центральной нервной системы и органа зрения. Видимо, выявленный ангиоспазм у пациентов с ДЭ и дополняет те изменения кровотока, обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов, то есть

именно этот показатель РЭГ и отвечает за те изменения зрительной системы у пациентов с ДЭ, которые были представлены в предыдущей главе, так как известно, что эти оба фактора могут приводить к нарушению структурно-функциональной активности зрительной системы.

При формировании сочетанного поражения центральной нервной системы и зрительного анализатора, выявлено продолжающееся, но недостоверное повышение тонуса крупных артерий мозга. Скорее всего, это обусловлено тем, что резкое повышение тонуса крупных сосудов по данным исследования произошло на этапе формирования ДЭ. Поэтому, переход ишемической невропатии в ХИОН при ДЭ обусловлено не только ангиоспазмом крупных артерий шеи и головного мозга, но и другими механизмами редукции кровотока.

У пациентов с клинически выраженной стадией ХИОН на фоне ДЭ установлено изменение еще одного скоростного показателя – средней скорости медленного наполнения сосудов. Он информирует о состоянии тонуса средних и мелких артерий (артерий сопротивления), и достоверное количественное снижение данного параметра отражает выраженное повышение тонуса мелких сосудов головного мозга. Этот процесс наиболее точно отражает гемодинамические нарушения в ткани мозга и может являться одним из механизмов проявления клинически выраженной ХИОН и прогрессирования зрительных нарушений у пациентов, так как именно за счет мелких артерий происходит кровоснабжение глубинных структур головного мозга, а также теменных, височных и затылочных долей, где проходят волокна зрительного анализатора от места частичного перекреста зрительных нервов до корковых центров зрения.

Так же, у этих пациентов выявлено достоверное снижение амплитудно-частотного показателя (АЧП) в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах по сравнению с аналогичными показателями группы контроля ($p < 0,01$). Так как этот параметр характеризует уровень систолического притока крови к головному мозгу за период одного сердечного цикла, то его снижение отражает ухудшение регионарного кровотока головного мозга на уровне мелких артерий и артериол.

Помимо этого, зарегистрировано достоверное повышение диастолического индекса (ДИК) в каротидных бассейнах по сравнению с группой контроля ($p=0,007$). Зафиксированное изменение этого показателя РЭГ зависит от способности к растяжению сосудистой стенки за счет ее эластичности и функционирования гладкомышечных клеток среднего слоя сосуда, от активности различных биологически активных веществ и состояния эндотелия. В связи со снижением эластических свойств крупных артерий теряется их основная функция – оптимизация АД в систолу и диастолу и способность снижать высоту пульсовой волны. Вследствие функционально-анатомических изменений в стенке крупных сосудов эта задача «падает» на другие, внутриорганные, более мелкие сосуды мышечно-эластического и мышечного типа – артерии и артериолы – которые для этого не предназначены, вследствие чего со временем в их сосудистой стенке также начинают формироваться сначала защитно-адаптивные, а затем и патологические изменения.

Оценивая результаты, полученные в этом разделе работы, следует признать, что значительное увеличение этого параметра, выявленное по результатам РЭГ в группе с сочетанной патологией, отражает нарушение функционирования резистивного отдела сосудистой системы, перераспределяющего кровь в органе и регулирующего степень регионарного кровоснабжения. Исходом сосудистых изменений при сочетании ДЭ и клинически выраженной ХИОН является повышение общего периферического сосудистого сопротивления, приводящее к снижению кровоснабжения центральной нервной системы и развитию местной ишемии.

В ВББ отмечается достоверное снижение показателя венозного оттока (ПВО) крови по сравнению с группой контроля ($p=0,01$), что объективизирует усугубляющиеся гемодинамические процессы в головном мозге в виде нарастания внутричерепного давления (и частично связанный с этим цефалгический синдром у пациентов), ухудшения микроциркуляции, что может дополнять те функциональные и структурные нарушения в головном мозге, выявленные при исследованиях зрения, представленных в предыдущей главе.

Таблица 6 - Сравнительная характеристика показателей РЭГ.

Показатель	Группа контроля	Пациенты с ДЭ без жалоб на нарушения зрения	Пациенты с ДЭ и клинически выраженной ХИОН	Р-уровень
	1	2	3	
АЧП, FMS, Ом	1,96 (1,65; 2,18)	2,08 (1,31; 2,33)	1,6 (1,11; 1,89)	p1-2 = 0,87 p1-3 = 0,01 p2-3 = 0,08
АЧП, OMS, Ом	1,70 (1,22; 1,84)	1,61 (1,06; 1,98)	1,14 (0,97; 1,49)	p1-2 = 0,74 p1-3 = 0,01 p2-3 = 0,09
ДИК, FMS, %	52,5 (51,5; 68)	74 (61; 82,5)	74 (68; 83)	p1-2 = 0,05 p1-3 = 0,007 p2-3 = 0,55
Максимальная скорость быстрого наполнения сосудов, OMS, м/с	1,96 (1,87; 2,01)	1,61 (1,30; 1,82)	1,7 (1,12; 1,89)	p1-2 = 0,01 p1-3 = 0,008 p2-3 = 0,98
Средняя скорость медленного наполнения сосудов, OMS, м/с	1,02 (0,75; 1,11)	0,77 (0,57; 0,96)	0,62 (0,43; 0,81)	p1-2 = 0,02 p1-3 = 0,01 p2-3 = 0,23
ПВО, OMS, %	11,5 (10; 13)	9 (4,5; 15)	6 (4; 9)	p1-2 = 0,5 p1-3 = 0,01 p2-3 = 0,23

Таким образом, анализ целого комплекса исследований позволил установить, что у группы пациентов, не предъявляющих жалоб на изменение зрения на фоне наличия у последних ДЭ, ключевым звеном нарушений регионарного кровотока является снижение максимальной скорости быстрого кровенаполнения сосудов в ВББ, которое может приводить к формированию начальных изменений органа зрения в форме ишемической невропатии зрительного нерва. Формирование же ХИОН с частичной атрофией зрительного нерва у пациентов с ДЭ обусловлено появлением более значительных нарушений

кровообращения головного мозга в виде: увеличения толщины КИМ; снижения скорости кровотока по сонным артериям и более мелким артериям мозга; увеличения степени стеноза в бифуркациях ОСА; ангиоспазма крупных и мелких сосудов шеи и головного мозга; формирования нарушения венозного оттока из полости черепа и снижения систолического притока крови к мозгу.

3.3. Сравнительная характеристика нарушений ретинального кровотока и микроциркуляции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Учитывая, что появление ишемической оптической невралгии различной степени тяжести у пациентов с ДЭ невозможно полностью объяснить нарушениями только регионарного (мозгового) кровообращения, то было предположено, что определенный вклад в структурную и функциональную реорганизацию зрительной системы вносят изменения локального кровотока. С этой целью выполнено исследование наиболее важных параметров микроциркуляции сетчатки у обследуемых больных.

Известно, что артериальная система сетчатки является терминальной, т.е. не существует межартериальных и артериовенозных анастомозов внутри сетчатки, так же отсутствуют коллатерали с другими системами кровообращения, за счет которых мог бы обеспечиваться компенсаторный кровоток в сетчатке при развитии ишемических процессов. Другой важной особенностью кровоснабжения глаза является его некоторая автономность и высокая степень ауторегуляции.

Всем пациентам проведено трехмерное сканирование макулярной и перипапиллярной области сканами 6x6 мм и 4,5x4,5 мм, соответственно. Параметры, характеризующие плотность сосудистого рисунка рассчитаны методом бинаризации, как соотношение площади сосудистого рисунка к общей площади изображения (в %). Для статистической обработки были отобраны протоколы с уровнем сигнала не менее 70%, содержащие минимальное количество артефактов, вызванных движением глаз.

Для характеристики микроциркуляторного русла использовали: показатели ФАЗ (площадь и периметр, плотность перифовеолярных капилляров в зоне 300 мкм вокруг ФАЗ), плотность макулярных капилляров (поверхностное сосудистое сплетение (ПСС), глубокое сосудистое сплетение (ГСС)) и перипапиллярных (радиальное перипапиллярное сплетение (РПС)) – плотность перфузии. Плотность перипапиллярных капилляров каждого сплетения для анализа разделяли на 2 сектора – верхний и нижний. При этом необходимо отметить, что длина глаза у всех пациентов была сопоставима. Наиболее значимые изменения микроциркуляции сетчатки представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Показатели кровотока ФАЗ, ПСС, ГСС и РПС.

Показатель	Группа контроля	Пациенты с ДЭ без жалоб на нарушения зрения	Пациенты с ДЭ и клинически выраженной ХИОН	Р-уровень
	1	2	3	
Площадь ФАЗ, мм ² (протокол Angio Retina FAZ)	0,23 (0,23; 0,24)	0,21 (0,18; 0,25)	0,29 (0,25; 0,32)	p1-2 = 0,59 p1-3 = 0,01 p2-3 = 0,01
Периметр ФАЗ, мм (протокол Angio Retina FAZ)	1,83 (1,8; 1,87)	1,83 (1,67; 2,02)	2,14 (1,99; 2,29)	p1-2 = 0,98 p1-3 = 0,01 p2-3 = 0,01
Плотность парафовеолярных капилляров на единицу площади (протокол Angio Retina FAZ), %	55,3 (54,2; 57,4)	51,7 (50,4; 53,1)	50,92 (46,9; 53,1)	p1-2 = 0,002 p1-3 = 0,002 p2-3 = 0,39
Общая плотность капиллярной сети всей исследуемой зоны, % (протоколы Angio Retina Superficialis)	53,6 (51,7; 55,8)	50,8 (50,2; 51,6)	45,6 (39,3; 47,8)	p1-2 = 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Общая толщина капиллярной сети всей	31,2	24,1	18,9	p1-2 = 0,009 p1-3 < 0,001

исследуемой зоны, % (протоколы Angio Retina Superficialis)	(29,6; 31,4)	(19,4; 27,7)	(13; 21,1)	p2-3 = 0,001
Парафовеа, общая плотность капилляров, % (протокол Angio Retina Superficialis)	54,8 (51,8; 55,7)	53,1 (51,7; 54,4)	49 (45; 51,2)	p1-2 = 0,35 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,006
Парафовеа, плотность капилляров верхней половины, % (протокол Angio Retina Superficialis)	53,3 (52,9; 54,5)	53,4 (52,5; 54,9)	48,3 (46,3; 51,7)	p1-2 = 0,77 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,001
Парафовеа, плотность капилляров нижней половины, % (протокол Angio Retina Superficialis)	51,8 (50,6; 52,4)	52,1 (50,8; 54,2)	48,3 (45,3; 50,8)	p1-2 = 0,72 p1-3 = 0,006 p2-3 = 0,005
Общая плотность капилляров, % (протокол Angio Retina Deep)	58,8 (57,4; 61,4)	53,3 (49; 59)	43,6 (41,7; 45)	p1-2 = 0,08 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Общая плотность капилляров парафовеолярной зоны, % (протокол Angio Retina Deep)	61,5 (61,2; 62,2)	58,2 (55,4; 62,4)	49,8 (48,7; 50,9)	p1-2 = 0,11 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Плотность капилляров верхней половины парафовеолярной зоны, % (протокол Angio Retina Deep)	62,8 (61,8; 63,1)	58,3 (56,6; 63,1)	49,9 (48,4; 51,7)	p1-2 = 0,08 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Плотность капилляров нижней половины парафовеолярной зоны, % (протокол Angio Retina Deep)	61,7 (61,2; 62,9)	57,2 (54,2; 61,1)	49,5 (47,5; 50,5)	p1-2 = 0,01 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Плотность капилляров верхнего сегмента	54,2 (53,9; 54,5)	54,5 (54; 54,8)	50,6 (49,8; 52)	p1-2 = 0,28 p1-3 = 0,002

РПС, % (протокол Angio Disc Quick Vie)				P2-3 < 0,001
Плотность капилляров нижнего сегмента РПС, % (протокол Angio Disc Quick Vie)	54,3 (54,2; 54,6)	52,4 (52,2; 53)	50,3 (49,2; 52,3)	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,015

При оценке показателей ФАЗ следует помнить, что последняя представляет собой свободную от капилляров область сетчатки в виде замкнутого кольца по окружности фовеолы. Благодаря отсутствию сосудов в этой зоне свет может достигать центральных фоторецепторов, поэтому сохранность архитектоники сетчатки в ФАЗ отвечает за высокую остроту зрения.

При анализе ФАЗ учитывают три параметра: площадь, периметр и плотность парафовеолярных капилляров. Эти показатели отражают наличие и выраженность ишемического поражения сетчатки. Так, чем больше площадь аваскулярной зоны и периметр этой области, тем интенсивнее ее ишемическое поражение; уменьшение другого параметра – показателя плотности парафовеолярных капилляров на единицу площади, отражающего плотность перфузии ФАЗ – информирует о резко возрастающем риске развития ишемии этой области сетчатки, что закономерно может приводить к снижению ее функциональной активности.

У больных 2-ой группы выявлено изменение только одного признака – снижение плотности парафовеолярных капилляров ($p=0,002$) при отсутствии изменений площади и периметра ФАЗ. У лиц 3-ей группы выявлено достоверное изменение всех трех показателей: расширение площади ФАЗ практически на 1/3 по сравнению с данными пациентов обеих групп сравнения при одновременном увеличении периметра этой зоны, а также снижение плотности перфузии этой зоны сетчатки ($p<0,01$).

Исследование ФАЗ осуществляется не только количественными признаками, но и качественной оценкой сканов ОКТ-А (рис.12).

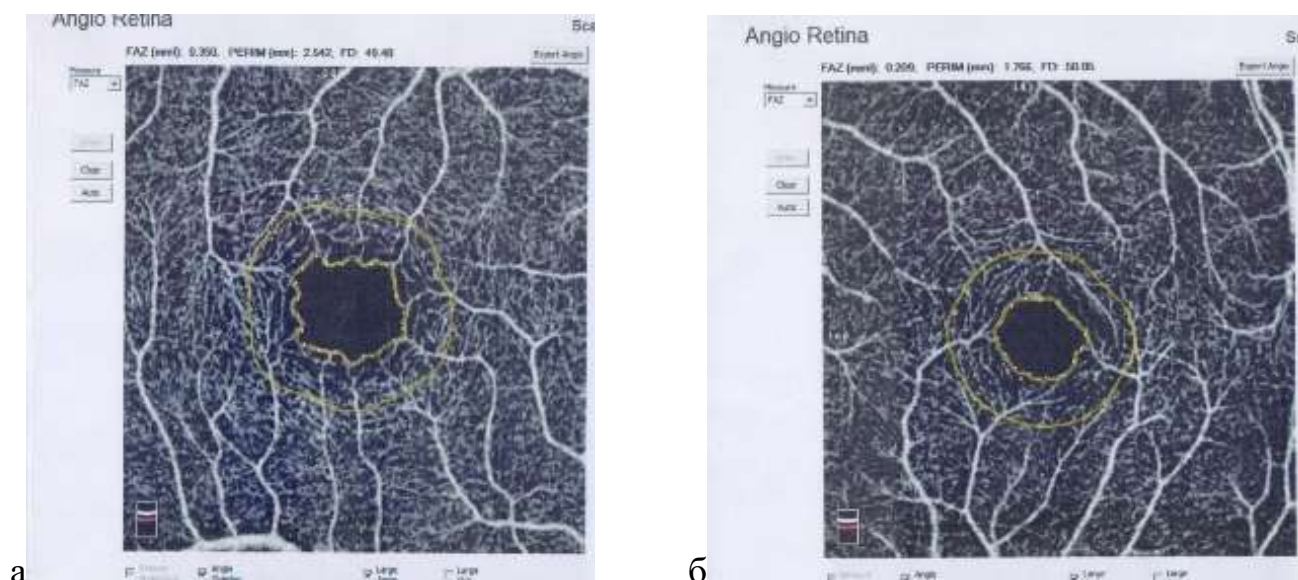


Рисунок 12 - ОКТ-А. Площадь и периметр ФАЗ у пациента Е., 68 л. с ДЭ и ХИОН (а), у пациента М., 69 л., с «изолированной» ДЭ (б).

При качественном анализе протокола Angio Retina FAZ обращало на себя внимание нарушение целостности перифовеолярной сосудистой аркады у пациентов с клинически выраженной ХИОН. Полученные в результате этого исследования данные свидетельствуют о разряжении капиллярной сети, ее обеднении, и указывают на снижение интенсивности кровоснабжения макулярной области обоих глаз.

При оценке ПСС по данным, представленным в таблице, выявлено, что общая плотность перфузии всей исследуемой зоны без деления на слои была достоверно снижена у пациентов 2-ой группы по сравнению с показателем группы контроля ($p < 0,01$).

Более серьезные изменения кровотока в ПСС зафиксированы в группе пациентов с клинически выраженной ХИОН. Плотность капиллярного русла в различных участках ПСС была достоверно ниже, причем наиболее выраженное снижение плотности капилляров выявлено в верхней половине парафовеолярной зоны, что позволяет сделать вывод о наличии снижения уровня кровотока в данном слое сетчатки и частично объяснить те функциональные изменения поля

зрения и нарушения нейропроводимости, которые были представлены в предыдущей главе.

Как и при оценке ФАЗ, для визуального контроля ПСС используется качественный анализ ОКТ-сканов, основанный на контроле сохранности определенной архитектоники сосудов: сплетение визуализируется в виде линейных светлых структур, делящиеся вблизи фовеолярной ямки на более мелкие веточки, образующие густую сеть без извитости сосудов и сосудистых петель (рис. 13).

При визуальном исследовании плотности капилляров ПСС у пациентов 3-ей группы отмечается её уменьшение, а также повышенная извитость перипапиллярных капилляров (что характерно для гипертонической болезни), увеличение площади гиповаскуляризированной сетчатки.

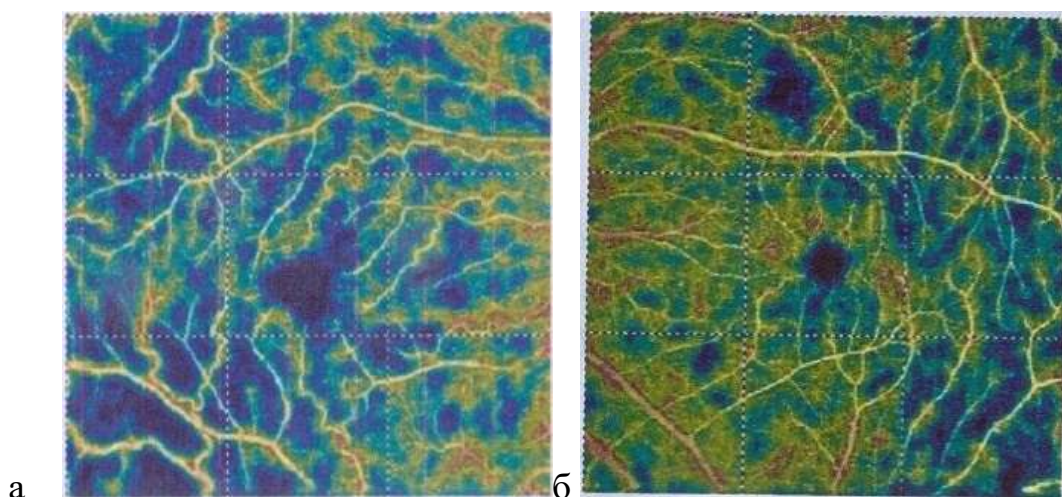


Рисунок 13 - ОКТ-ангиография. Цветная карта плотности капилляров ПСС центральной зоны сетчатки площадью 6×6 мм пациента с ДЭ и клинически выраженной ХИОН (а), у пациента с ДЭ без жалоб на нарушения зрения (б).

При количественном анализе данных, отражающих микроциркуляторные нарушения в ГСС, выявлено, что у пациентов с ДЭ без жалоб на нарушения зрения уже имелись начальные изменения микроциркуляции этого сплетения, преимущественно в нижней половине парафовеолярной области, в виде снижения плотности капилляров ($p=0,01$). У пациентов группы с сочетанием ДЭ и

клинически выраженной стадией ХИОН диффузное разряжение плотности капилляров во всех зонах прогрессировало.

Таким образом, можно утверждать, что постепенное ухудшение кровоснабжения клеток внутреннего ядерного слоя и их дендритно-аксональных синапсов в наружном плексиформном слое (слои сетчатки, получающие питание из капилляров глубокого сосудистого сплетения) ведет к появлению и прогрессированию ишемических изменений в этих областях сетчатки с последующим возрастающим нарушением нейрорепродукции, что в конечном итоге, приводит к снижению зрения.

Качественный анализ сканов ОКТ-А глубокого сосудистого комплекса (рис. 14) также, как и поверхностного, осуществляется на основании определенного распределения сосудистого рисунка. Так, ГСС состоит из более однородных и меньших, чем в поверхностном сосудистом сплетении, по диаметру капилляров с большим количеством горизонтальных и вертикальных анастомозов. Капиллярная сеть обеспечивает кислородом глубокие слои сетчатки, где амакриновые и горизонтальные клетки совместно с капиллярами формируют нейроваскулярные образования, потеря которых в результате ишемии ведет к снижению функции нейросенсорной сетчатки, что влечет за собой снижение остроты зрения у пациента.

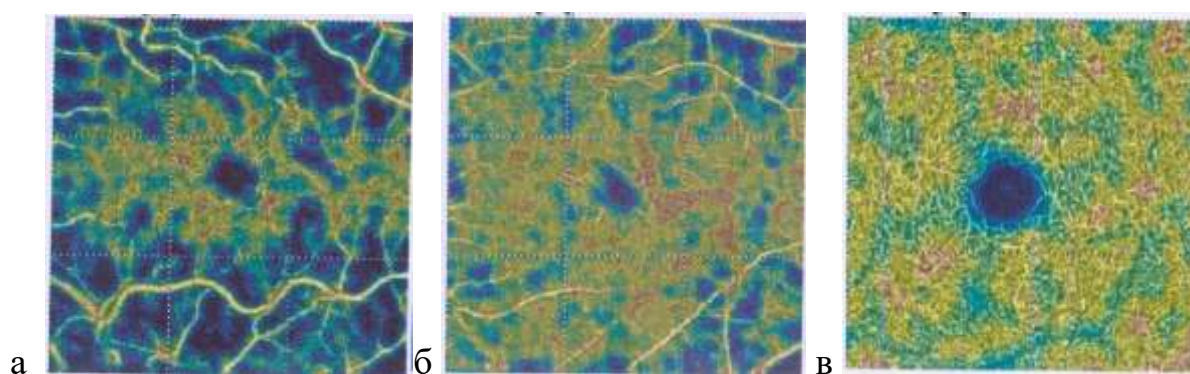


Рисунок 14 - ОКТ-ангиография. Цветная карта плотности капилляров ГСС центральной зоны сетчатки площадью 6×6 мм пациента с ДЭ и клинически выраженной ХИОН (а), у пациента с ДЭ без жалоб на нарушения зрения (б), обследуемого контрольной группы (в).

Как видно, отмечается прогрессирующее разряжение сосудистого рисунка с увеличением площади зон гипоперфузии, наиболее выраженных у пациентов с клинически выраженной стадией ХИОН.

При оценке показателей кровотока в слое нервных волокон выявлено, что у пациентов 2-ой группы уже выявляется достоверное снижение плотности сосудов в нижней половине РПС ($p < 0,01$). У пациентов с клинически выраженной ХИОН усугубляется перипапиллярный кровоток в виде прогрессирующего уменьшения плотности всего микроциркуляторного русла ($p < 0,01$) по сравнению с аналогичным показателем пациентов 2-ой группы и группы контроля.

Анатомические особенности РПС в виде наличия сети из длинных прямых капилляров, проходящих параллельно аксонам нервных волокон сетчатки, а также тот факт, что эти капилляры соединяют артериолы и более крупные артерии данной зоны с крупными венозными стволами непосредственно, без анастомозов, делают это сплетение более чувствительным к снижению кровотока, в отличие от других капилляров сетчатки. Вследствие того, что перипапиллярный кровоток обеспечивает кровоснабжение в первую очередь аксонов, которые отличаются высокой метаболической активностью, то поэтому становится понятным, что снижение плотности капилляров этого слоя будет приводить к нарушению функциональной активности аксонов ганглиозных клеток сетчатки, замедлению скорости проведения нервных импульсов по волокнам зрительного нерва, тем самым, снижению поступления зрительной информации дальше, по путям зрительного анализатора в первичные зрительные центры и в кору затылочных долей, что в конечном итоге будет приводить к ухудшению зрения.

3.4. Функциональные взаимосвязи между структурно-функциональными параметрами зрительного анализатора, показателями регионарного кровотока и микроциркуляторного кровообращения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Для выяснения взаимосвязей между нарушениями регионарного кровотока с функциональными и структурными изменениями зрительной системы, а также параметрами микроциркуляторного кровообращения у пациентов с ДЭ был проведен корреляционный анализ (табл. 8-13)

Корреляционный анализ показателей зрительных функций и регионарного кровотока у пациентов с ДЭ и без жалоб на нарушения зрения (доклинической стадией ХИОН) (табл. 8) установил четкие взаимосвязи между рядом признаков. Выявлены прямые корреляции между величиной пульсового кровенаполнения (реографический индекс (РИ)) и рядом показателей периметрии: потерей светочувствительности сетчатки (MD) и площадью дефектов полей зрения (sIV); максимальной скоростью кровенаполнения крупных сосудов (V_{max}) и площадью дефектов полей зрения (sIV); скоростью кровотока в подключичных артериях (ПКА) и латентностью P1 потенциала ЭРГ и латентностью P50 паттерн-ЭРГ. Обратные корреляционные связи выявлены между РИ и средней светочувствительностью сетчатки (MS), показателем АЧП и латентностью P100 (ЗВП 15'), ДИК и диастолическим индексом (ДИА) и амплитудой N75-P100 (ЗВП 60').

Полученные средней тесноты корреляционные связи свидетельствуют о том, что снижение кровотока в центральной нервной системе, как в каротидных, так и в вертебробазиллярном бассейнах, сопровождающийся повышением общего периферического сопротивления в сосудах различного калибра приводит к нарушению электрогенеза сетчатки, что ведет к снижению ее светочувствительности увеличением площади и дефектов полей зрения у пациентов с доклинической стадией ДЭ.

Корреляционный анализ между показателями регионарного и микроциркуляторного кровотока у этой же группы пациентов определил наличие обратных связей между толщиной КИМ и плотностью парафовеолярных капилляров ФАЗ, констатирующие, что утолщение КИМ сосудистой стенки может приводить к разрежению капиллярного русла, окружающего ФАЗ.

Корреляционный анализ, определяющий взаимосвязь между показателями микроциркуляции и зрительного анализатора у лиц этой исследуемой группы, выявил многочисленные связи. Так, имеется корреляция между средней светочувствительностью сетчатки и общей плотностью ПСС в области перифовеа, а также обратные связи высокой степени тесноты между плотностью капиллярного русла пара- и перифовеа ПСС с несколькими параметрами периметрии: потерей светочувствительности сетчатки и квадратом дисперсии потери светочувствительности сетчатки. Средняя степень тесноты обратных связей выявлена между показателями латентности P1 (ЭРГ) и общей капиллярной плотности сетчатки, общей плотностью капиллярного русла ПСС, а также плотностью в области перифовеа этого сплетения. Определена связь плотности кровотока в парафовеа ГСС и величиной латентности P1 (ЭРГ). Установлена обратная корреляция между рядом амплитудных показателей электрофизиологических исследований (индекс осцилляторных потенциалов) и периметром ФАЗ, а также латентностью а-волны (фотопическая ЭРГ) и плотностью капиллярного русла ГСС.

Выявленные изменения микроциркуляторного кровотока в виде снижения плотности капиллярного кровотока разных сосудистых сплетений приводит к нарушению функционирования различных нейронов сетчатки в виде снижения их функциональной активности, подтвержденной падением амплитудных характеристик и удлинением времени проведения нервного импульса по сетчатке, что, в конечном итоге, приводит к прогрессирующей потере светочувствительности сетчатки и увеличению площади дефектов полей зрения.

У пациентов с ДЭ и клинически выраженной ХИОН показатель общего дефекта полей зрения имел прямые корреляции с толщиной КИМ и величиной ДИК; амплитуда P100 (ЗВП 15') - обратную корреляционную связь с толщиной КИМ и прямую с АЧП; латентность b-волны скотопической 3,0 ЭРГ - с максимальной скоростью быстрого наполнения сосудов (прямая корреляционная связь) и АЧП (обратная корреляционная связь); амплитуда P2 осцилляторных потенциалов – со скоростью кровотока в ВСА (прямая корреляционная связь) и со

степенью стеноза в бифуркации общих сонных артериях (обратная корреляционная связь); показатель толщины слоя нервных волокон обратно коррелировал с показателем толщины КИМ.

Данные функциональные взаимосвязи свидетельствуют о том, что:

- увеличение степени стеноза общих сонных артерий с сопутствующим снижением скорости кровотока в ВСА взаимосвязано с углублением ишемических процессов во внутренних слоях сетчатки (снижение амплитуды P2 осцилляторных потенциалов);

- прогрессирование атеросклеротического поражения сосудистой стенки коррелирует с усугублением нейропроведения по зрительному анализатору внутри головного мозга (снижение амплитуды P100 зрительных вызванных потенциалов); появлением и прогрессированием дистрофических изменений сетчатки в слое нервных волокон (снижение показателя толщины слоя нервных волокон нижней половины сетчатки); увеличением площади и глубины дефектов полей зрения (увеличение квадрата дисперсии светочувствительности сетчатки);

- снижение уровня систолического притока крови к ткани мозга за один сердечный цикл (снижение АЧП) согласуется с ухудшением нейропроведения по центральной части зрительного анализатора (снижение амплитуды P100 ЗВП) и по периферической части зрительного анализатора (увеличение латентности b-волны скотопической 3.0 ЭРГ);

- повышение тонуса крупных сосудов шеи и головного мозга (снижение максимальной скорости быстрого наполнения сосудов) соотносится с усугублением нейропроведения между первыми двумя нейронами сетчатки (увеличение латентности b-волны скотопической 3.0 ЭРГ);

- повышение общего периферического сосудистого сопротивления (повышение показателя ДИК) коррелирует с увеличением площади и величины дефектов полей зрения (увеличение квадрата дисперсии светочувствительности сетчатки).

Площадь ФАЗ обратно коррелирует с максимальной скоростью быстрого кровенаполнения крупных сосудов в ВББ и скоростью кровотока в ВСА.

Плотность сосудов ФАЗ имеет прямые корреляционные связи с показателем РИ и средней скоростью медленного кровенаполнения сосудов в ВББ. Общая плотность капиллярного русла парафовеолярной области ПСС имеет взаимосвязи с рядом признаков РЭГ: обратную – с ДИК, прямые – с РИ и максимальной скоростью быстрого наполнения сосудов в ВББ. Общая плотность капиллярного русла ГСС зависит от уровня средней скорости медленного кровенаполнения сосудов в ВББ и толщины КИМ; уровень перипапиллярного кровотока – от скорости кровотока в позвоночных артериях.

Таблица 8 - Результаты корреляционного анализа между структурно-функциональными признаками зрительной системы и изменениями параметров регионарного кровотока у пациентов с ДЭ и доклинической стадией ХИОН ($p < 0,05$)

Признак	РИ OMS	АЧП OMS	Vmax OMS	ДИК OMS	ДИА OMS	ПкА	Бифуркация, стеноз
Средняя чувствительность сетчатки	-0,59	-	-0,54	-	-	-0,52	-
Средний дефект (потеря чувствительности) сетчатки	+0,51	-	-	-	-	-	-
Квадрат дисперсии потери светочувствительности сетчатки	+0,52	-	+0,55	-	-	-	-
Латентность P100, ЗВП 15`	-	-0,51	-	-	-	-	-
Латентность P100, ЗВП 60`	-	-	-	-	-	-	-0,52
N75-P100, амплитуда, ЗВП60'	-	-	-	-0,61	-0,53	-	-
P50 латентность (паттерн ЭРГ)	-	-	-	-	-	+0,56	-

Таблица 9 - Результаты корреляционного анализа между структурно-функциональными признаками зрительной системы и изменениями параметров регионарного кровотока у пациентов с ДЭ и клинически выраженной стадией ХИОН ($p < 0,05$)

Признак	V_{BCA}	Стеноз в бифуркации сонных артерий	КИМ	АЧП FMS	V_{max}	ДИК FMS
Квадрат дисперсии потери светочувствительности сетчатки	-	-	0,5	-	-	0,51
Амплитуда P100, ЗВП 15'	-	-	-0,5	0,56	-	-
Латентность b-волны скотопической 3.0 ЭРГ	-	-	-	-0,51	0,5	-
Амплитуда P2 осцилляторных потенциалов	0,5	-0,61	-	-	-	-
Толщина слоя нервных волокон нижней половины сетчатки	-	-	-0,5	-	-	-

Таблица 10 - Результаты корреляционного анализа между параметрами микроциркуляторного кровообращения и показателями регионарного кровотока у пациентов с ДЭ и доклинической стадией ХИОН ($p < 0,05$)

Признак	КИМ
Плотность парафовеолярных капилляров ФАЗ	-0,53
Общая плотность всех сосудистых сплетений	-0,55

Таблица 11 - Результаты корреляционного анализа между параметрами микроциркуляторного кровообращения и показателями регионарного кровотока у пациентов с ДЭ и клинически выраженной стадией ХИОН ($p < 0,05$)

Признак	ФАЗ	Плотность ФАЗ	Общая плотность капиллярного русла, парафовеа, ПСС	Общая плотность капиллярного русла, ГСС	Плотность нижней половины РПС
Дикротический индекс, каротидный бассейн	-	-	-0,5	-	-
Реографический индекс, ВББ	-	0,5	0,52	-	-
Максимальная скорость быстрого наполнения сосудов, ВББ	-0,51	-	0,5	-	-
Средняя скорость медленного наполнения сосудов, ВББ	-	0,5	-	0,5	-
Скорость кровотока в ВСА	-0,5	-	-	-	-
Скорость кровотока в ПА	-	-	-	-	0,53
Толщина КИМ	-	-	-	-0,5	-

Таблица 13 - Результаты корреляционного анализа между параметрами микроциркуляторного кровообращения и структурно-функциональными признаками зрительной системы у пациентов с ДЭ и клинически выраженной стадией ХИОН ($p < 0,05$)

Признак	Площадь ФАЗ	Периметр ФАЗ	Плотность ФАЗ	Общая плотность капиллярного русла, ПСС	Плотность капиллярного русла верхней $\frac{1}{2}$ параfoвеа, ПСС	Плотность капиллярного русла РПС	Плотность нижней половины РПС
Средний дефект светочувствительности сетчатки	-	-	-	-	-	-0,55	-0,52
Квадрат дисперсии потери светочувствительности сетчатки	-	-	-	-	-	-0,54	-0,52
Амплитуда N75-P100, ЗВП на мелкий стимул	-	-	-	-	-	0,51	0,5
Индекс ишемии в/а, Scotopic 3.0	-	0,51	-	-	-	-	-
Амплитуда P2, осцилляторные потенциалы	-0,5	-	-	0,54	-	-	-
Амплитуда пика P50паттерн ЭРГ	-	-	0,5	-	0,5	-	-

Средний показатель толщины слоя нервных волокон сетчатки, ОКТ	-	-	-	0,65	-	0,88	0,86
Толщина слоя нервных волокон, верхняя половина диска зрительного нерва, ОКТ	-	-	-	0,65	-	0,89	0,85

Иными словами, полученные результаты демонстрируют важные взаимосвязи нарушения кровоснабжения головного мозга и глаза. Так, прогрессирование атеросклеротических процессов в виде утолщения КИМ сосудистой стенки, сопровождающееся снижением скорости кровотока в ВСА, сопровождается разряжением плотности капиллярного русла преимущественно в ГСС. Немаловажный вклад в нарушение микроциркуляции зрительного анализатора вносит снижение скорости кровотока в позвоночных артериях. Кроме этого, процессам редукции микроциркуляторного кровообращения способствуют и другие изменения регионарного кровотока: нарастание ангиоспазма крупных и средних артерий головного мозга в ВББ, снижение систолического притока крови к головному мозгу, а также повышение общего периферического сосудистого сплетения.

Тесная корреляция выявлена между плотностью капилляров перипапиллярного кровотока и толщиной слоя нервных волокон. Прямая корреляционная связь определена между общей плотностью капиллярного русла ПСС и толщиной слоя нервных волокон, амплитудой P2 осцилляторных потенциалов. Показатель площади ФАЗ имеет отрицательную корреляционную взаимосвязь с амплитудой P2 осцилляторных потенциалов; периметр ФАЗ - прямую корреляцию с индексом ишемии b/a (нейроглиальный или трансретинальным индексом), а плотность ФАЗ – с амплитудой пика P50 паттерн ЭРГ.

Таким образом, комплекс проведенных исследований позволил установить, что формирование клинически выраженной стадии ХИОН обусловлено следующими нарушениями микроциркуляторного уровня кровообращения: уменьшением плотности капилляров ФАЗ с увеличением площади и периметра этого участка микроциркуляторного русла, что ведет к прогрессированию ишемических процессов в глубоких слоях сетчатки со снижением функциональной активности нейронов сетчатки (депрессия амплитуды P2 осцилляторных потенциалов) и отражает снижение функциональной активности макулярной области; разряжением плотности капиллярной сети ПСС, которое

может приводить не только к снижению уровня обменных процессов в клетках сетчатки с нарушением их активности (угнетение амплитуд P2 осцилляторных потенциалов), но и к дистрофическим изменениям, в виде уменьшения толщины слоя нервных волокон сетчатки; снижением интенсивности кровообращения на уровне перипапиллярного кровотока, что ведет к формированию и прогрессированию дистрофических процессов в слое нервных волокон со снижением нейрорепродукции и нарастанием площади дефектов полей зрения и одновременным повышением среднего дефекта светочувствительности сетчатки.

3.5. Наиболее информативные параметры зрительного анализатора, регионарного мозгового кровотока, ретинальной и хориоидальной микроциркуляции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Для выяснения механизмов, лежащих в основе разделения исследуемых групп, был применен многомерный дискриминантный анализ, позволяющий из всей совокупности полученных признаков, выявить наиболее информативные показатели рассматриваемых систем. При разделении трех групп между собой наибольшей дискриминирующей функцией обладают:

X^1 – квадрат дисперсии потери светочувствительности сетчатки (периметрия) ($F = 5,78$; $p = 0,006$)

X^2 – амплитуда N75-P100 (ЗВП 60') ($F = 7,33$; $p = 0,002$)

X^3 – трансретинальный индекс b/a (скотопическая 3,0 ЭРГ) ($F = 16,24$; $p < 0,001$)

X^4 – индекс P2-P3-P4/3 (осцилляторные потенциалы) ($F = 3,72$; $p = 0,033$)

X^5 – общая толщина слоя нервных волокон ($F = 9,14$; $p = 0,001$)

X^6 – толщина слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки в верхней половине ($F = 7,99$; $p = 0,001$)

X^7 – общая плотность ПСС, перифовеа ($F = 28,9$; $p < 0,001$)

X^8 – верхняя половина РПС ($F = 13,09$; $p < 0,001$)

X^9 – ОСА, скорость кровотока ($F = 4,5$; $p = 0,017$)

Уравнения линейной классификационной функции, которое дает возможность проверить принадлежность обследуемого к контрольной группе или группе с ДЭ имеет следующий вид:

$$F1 = -511,02 + 1,59X^1 - 5,04X^2 + 131,97X^3 - 0,38X^4 - 3,47X^5 + 6,27X^6 + 7,4X^7 - 2,68X^8 + 121,97X^9$$

$$F2 = -385,47 + 1,81X^1 - 4,25X^2 + 110,77X^3 - 0,19X^4 - 3,28X^5 + 5,24X^6 + 6,23X^7 - 1,04X^8 + 105,85X^9$$

$$F3 = -289,41 + 4,68X^1 - 3,5X^2 + 94,21X^3 - 0,46X^4 - 1,95X^5 + 3,82X^6 + 5,12X^7 - 0,88X^8 + 78,18X^9$$

где F1 – контроль, F2 – ДЭ и доклиническая стадия ХИОН, F3 – ДЭ и клинически выраженная стадия ХИОН.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = \overline{1, k})$, k – количество групп, $k = 3$.

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин, составило:

- между группами с ДЭ и доклинической стадией ХИОН и контролем - $D^2 = 29,3$ ($p < 0,001$);

- между группами с ДЭ и клинически выраженной стадией ХИОН и контролем - $D^2 = 90,25$ ($p < 0,001$);

- между группами пациентов с ДЭ - $D^2 = 33,75$ ($p < 0,001$).

На следующем этапе был проведен ROC-анализ для определения дискриминационных возможностей параметров регионарного и микроциркуляторного кровообращения в диагностике ХИОН у пациентов с ДЭ. Информативность изучаемых биомаркеров между исследуемыми группами представлена в таблицах 14-16. ROC-анализ показал диагностическую значимость параметров РЭГ и микроциркуляторного русла для группы пациентов с ДЭ и доклинической стадией ХИОН по сравнению с контролем (табл. 14); УЗДГ БЦА, РЭГ и микроциркуляции при сравнении группы с ДЭ и клинической стадией

ХИОН по сравнению с контролем (табл. 15); УЗДГ БЦА и микроциркуляции при сравнении основных групп между собой (табл. 16).

У пациентов с ДЭ даже на стадии отсутствия жалоб на снижение зрительных функций возникают нарушения микроциркуляции сетчатки в нижних половинах глубокого и перипапиллярного радиального сплетений, а также снижение плотности капиллярной сети ПСС.

Полученные данные позволяют считать, что патогенетическими механизмами формирования клинически выраженной ХИОН являются снижение уровня регионарного кровообращения вследствие развития более выраженного стеноза в бифуркациях общих сонных артерий; снижение скорости кровотока в сосудах каротидного бассейна; увеличение толщины КИМ, повышение тонуса крупных и средних артерий; повышение общего периферического сосудистого сопротивления, что приводит к снижению систолического притока крови к головному мозгу; нарушение венозного оттока. Более того, формирование клинически выраженной ХИОН обусловлено нарушением микроциркуляции в области ГСС в виде снижения плотности капилляров нижней половины парафовеолярной зоны и продолжающимся разряжением капиллярной сети ПСС, а также снижением плотности парафовеолярных капилляров, а, следовательно, и степенью перфузии, в ФАЗ. Выше перечисленные факторы могут служить причиной снижения кровоснабжения всех функционально значимых слоев сетчатки, причем наиболее выраженное изменение капиллярного русла происходит в области внутреннего ядерного и плексиформного слоев, где располагаются биполярные клетки, клетки Мюллера, амакриновые и горизонтальные клетки, а также связи биполярных клеток с фоторецепторами и дендритами ганглиозных клеток, нарушение работы которых выявлено при функциональных исследованиях, что в конечном итоге ведет к снижению зрения у пациентов с ДЭ.

Таблица 14 - ROC-анализ исследуемых параметров между контролем и группой с ДЭ и доклинической стадией ХИОН (p<0,05)

Показатель	AUC	p-value	Cut-off point	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
Максимальная скорость быстрого наполнения сосудов, OMS, м/с	0,795	0,001	≤ 1,74	0,609-0,920	70	100
Средняя скорость медленного наполнения сосудов, OMS, м/с	0,750	0,013	≤ 1,01	0,559-0,889	90	60
Плотность парафовеолярных капилляров на единицу площади (протокол Angio Retina FAZ), %	0,850	< 0,001	≤ 53,55	0,673-0,953	85	80
Общая толщина капиллярной сети всей исследуемой зоны, % (протоколы Angio Retina Superficialis)	0,798	< 0,001	≤ 26,2	0,612-0,921	70	90
Плотность капилляров нижней половины парафовеолярной зоны, % (протокол Angio Retina Deep)	0,773	0,007	≤ 61	0,584-0,905	75	90
Плотность капилляров нижнего сегмента РПС, % (протокол Angio Disc Quick Vie)	0,917	< 0,001	≤ 54	0,758-0,986	100	90

Таблица 15 - ROC-анализ исследуемых параметров между контролем и группой с ДЭ и клинически выраженной стадией ХИОН ($p < 0,05$)

Показатель	AUC	<i>p</i> -value	Cut-off point	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
ОСА, скорость кровотока, м/с	0,933	< 0,001	$\leq 0,81$	0,783-0,991	90,5	90
ВСА, скорость кровотока, м/с	0,888	< 0,001	$\leq 0,71$	0,723-0,972	90,5	80
ПА, скорость кровотока, м/с	0,833	< 0,001	$\leq 0,43$	0,656-0,942	76,2	90
Стеноз в бифуркации, %	0,881	< 0,001	> 12	0,714-0,969	90,5	80
КИМ, см	0,800	< 0,001	$> 0,07$	0,618-0,921	71,4	80
АЧП, FMS, Ом	0,750	0,009	$\leq 1,84$	0,563-0,887	71,4	70
АЧП, OMS, Ом	0,752	0,004	$\leq 1,18$	0,565-0,889	61,9	90
ДИК, FMS, %	0,807	0,001	$> 60,1$	0,626-0,926	90,5	70
Максимальная скорость быстрого наполнения сосудов, OMS, м/с	0,795	< 0,001	$\leq 1,7$	0,613-0,918	52,4	100
Средняя скорость медленного наполнения сосудов, OMS, м/с	0,786	0,001	$\leq 0,654$	0,602-0,912	61,9	90
ПВО, OMS, %	0,786	0,002	≤ 8	0,602-0,912	71,4	90
Площадь ФАЗ, мм ² (протокол Angio Retina FAZ)	0,790	0,001	$> 0,26$	0,607-0,915	71,4	100
Периметр ФАЗ, мм (протокол Angio Retina FAZ)	0,786	0,001	$> 1,964$	0,602-0,912	76,2	100
Плотность парафовеолярных капилляров на единицу площади (протокол Angio Retina FAZ), %	0,857	< 0,001	$\leq 54,04$	0,685-0,956	90,5	80
Общая плотность капиллярной сети всей исследуемой зоны, % (протоколы Angio Retina Superficialis)	0,981	< 0,001	$\leq 49,6$	0,854-1	90,5	100

Парафовеа, общая плотность капилляров, % (протокол Angio Retina Superficialis)	0,871	< 0,001	≤ 49,4	0,702-0,964	66,7	100
Парафовеа, общая толщина капилляров, % (протокол Angio Retina Superficialis)	0,864	< 0,001	≤ 21,9	0,693-0,96	81	100
Парафовеа, плотность капилляров верхней половины, % (протокол Angio Retina Superficialis)	0,886	< 0,001	≤ 49,6	0,72-0,971	66,7	100
Парафовеа, плотность капилляров нижней половины, % (протокол Angio Retina Superficialis)	0,783	0,001	≤ 49,7	0,599-0,91	71,4	90
Общая плотность капилляров, % (протокол Angio Retina Deep)	0,988	< 0,001	≤ 49,2	0,862-1	100	90
Общая плотность капилляров парафовеолярной зоны, % (протокол Angio Retina Deep)	0,955	< 0,001	≤ 56,2	0,81-0,997	100	90
Плотность капилляров верхней половины парафовеолярной зоны, % (протокол Angio Retina Deep)	0,958	< 0,001	≤ 56,9	0,814-0,998	100	90
Плотность капилляров нижней половины парафовеолярной зоны, % (протокол Angio Retina Deep)	0,958	< 0,001	≤ 55,4	0,814-0,998	100	90
Плотность капилляров верхнего сегмента РПС, % (протокол Angio Disc Quick Vie)	0,879	< 0,001	≤ 53	0,711-0,968	81	90
Плотность капилляров нижнего сегмента РПС, % (протокол Angio Disc Quick Vie)	0,905	< 0,001	≤ 54	0,744-0,98	90,5	90

Таблица 16 - ROC-анализ исследуемых параметров между группами пациентов с ДЭ и разными стадиями ХИОН (p<0,05)

Показатель	AUC	p-value	Cut-off point	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
ОСА, скорость кровотока, м/с	0,824	< 0,001	$\leq 0,73$	0,673-0,925	80	76,2
ВСА, скорость кровотока, м/с	0,858	< 0,001	$\leq 0,66$	0,714-0,947	85,7	75
ПА, скорость кровотока, м/с	0,7	0,015	$\leq 0,41$	0,537-0,833	66,7	65
Стеноз в бифуркации, %	0,87	< 0,001	> 12	0,728-0,955	90,5	80
КИМ, см	0,704	0,017	$> 0,07$	0,541-0,836	71,4	70
Площадь ФАЗ, мм ² (протокол Angio Retina FAZ)	0,725	0,007	$> 0,253$	0,563-0,853	71,4	80
Периметр ФАЗ, мм (протокол Angio Retina FAZ)	0,733	0,004	$> 1,936$	0,572-0,859	76,2	75
Общая плотность капиллярной сети всей исследуемой зоны, % (протоколы Angio Retina Superficialis)	0,883	< 0,001	$\leq 47,86$	0,745-0,962	81	90
Общая толщина капиллярной сети всей исследуемой зоны, % (протоколы Angio Retina Superficialis)	0,702	0,019	$\leq 21,9$	0,539-0,835	81	65
Парафовеа, общая плотность капилляров, % (протокол Angio Retina Superficialis)	0,757	0,002	$\leq 51,23$	0,598-0,877	81	80
Парафовеа, плотность капилляров верхней половины, % (протокол Angio Retina Superficialis)	0,807	< 0,001	$\leq 51,68$	0,654-0,913	76,2	85

Парафовеа, плотность капилляров нижней половины, % (протокол Angio Retina Superficialis)	0,743	0,004	$\leq 49,7$	0,583-0,866	71,4	85
Общая плотность капилляров, % (протокол Angio Retina Deep)	0,821	$< 0,001$	$\leq 46,4$	0,668-0,924	95	80
Общая плотность капилляров парафовеолярной зоны, % (протокол Angio Retina Deep)	0,879	$< 0,001$	$\leq 52,5$	0,737-0,96	95	80
Плотность капилляров верхней половины парафовеолярной зоны, % (протокол Angio Retina Deep)	0,881	$< 0,001$	$\leq 53,9$	0,74-0,962	95	80
Плотность капилляров нижней половины парафовеолярной зоны, % (протокол Angio Retina Deep)	0,886	$< 0,001$	$\leq 51,6$	0,746-0,965	90	85
Плотность капилляров верхнего сегмента РПС, % (протокол Angio Disc Quick Vie)	0,946	$< 0,001$	$\leq 51,6$	0,828-0,992	71,4	100
Плотность капилляров нижнего сегмента РПС, % (протокол Angio Disc Quick Vie)	0,712	0,019	$\leq 50,9$	0,549-0,842	66,7	90

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХИОН является одной из наиболее частых причин формирования постепенного снижения зрения у лиц среднего и преклонного возраста. Помимо наличия у этой категории людей целого ряда сопутствующих заболеваний, каждое из которых снижает качество жизни пациента, прогрессирующее нарушение зрительных функций дополнительно осложняет их профессиональную деятельность и обостряет социальную дезадаптацию. Проведенный анализ литературных данных четко обозначил наличие проблемы диагностики и лечения данного заболевания, так как отсутствует единое понимание процессов формирования зрительных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью, церебральным атеросклерозом и ДЭ. В связи с этим, сохраняется актуальность и важность развития тех направлений теоретической и клинической медицины, в том числе патологической физиологии, которые раскрывают неизвестные ранее факторы риска, патогенетические закономерности возникновения и особенности клинического течения заболеваний, требующих для диагностики и лечения междисциплинарного подхода. Особый интерес представляют патологические процессы, объединенные общими этиопатогенетическими факторами и оказывающими взаимное перmissive (потенцирующее) влияние.

Как правило, проводимые в этом направлении исследования, носят сугубо узкоспециализированный характер и не отражают всю многогранность, необходимую объемность и глубину изучения причин, условий и механизмов развития совместно протекающих заболеваний. Это приводит к несовершенству диагностики и снижению эффективности лечебных мероприятий, ограничивает перспективы разработки патогенетически обоснованных, более совершенных, методов лечения. Именно такой, недостаточно изученный, патологический процесс и составляет основу возникновения ишемической невропатии зрительного нерва, развивающийся у 12-15% пациентов с ДЭ. Несмотря на длительную историю изучения ДЭ, до конца не исследованы закономерности изменений мозгового кровотока и микроциркуляции глаза, их взаимосвязь, а

также их роль в детерминации нарушений зрительных функций. В настоящее время не установлены ключевые факторы риска и предикторы, отвечающие за переход «изолированной» ДЭ в заболевание, сочетающееся с клинически выраженной ХИОН, что, соответственно, препятствует своевременному применению патогенетически обоснованных способов лечения.

Это определило цель настоящего исследования, для достижения которой было исследовано 302 человека с патологией нервной системы с наличием/отсутствием жалоб на нарушение зрения. В результате обследования была сформирована основная группа с ДЭ и контрольная группа, которая состояла из практически здоровых лиц сопоставимого возраста без характерных нейровизуализационных изменений головного мозга по данным МРТ, отсутствием гипертонической болезни 2-3 стадии, структурно-функциональных нарушений органа зрения, а также отсутствием/наличием только начальных признаков атеросклеротического поражения сосудов шеи по данным УЗДГ БЦА.

Основная группа включала пациентов с подтвержденной ДЭ 2 стадии на фоне гипертонической болезни 2-3 стадии и церебрального атеросклероза. Группа была разделена на две подгруппы, в одну из которых вошли пациенты, предъявляющие жалобы на нарушение зрения, имеющие специфические изменения глазного дна и отклонения по периметрии и ЭРГ (ДЭ с клинически выраженной ХИОН); в другую – лица без жалоб на нарушение зрения и отсутствием морфофункциональных изменений зрительного анализатора по данным офтальмоскопии, периметрии и показателям ЭРГ.

У пациентов с ДЭ без жалоб на нарушения зрения по результатам исследования регионарного (как внечерепного, так и внутримозгового) кровотока выявлено достоверное изменение только одного показателя – максимальной скорости быстрого наполнения сосудов, отражающей повышение тонуса крупных сосудов шеи и головного мозга. Важным результатом работы является то, что у больных с ДЭ, которые не предъявляли жалоб снижение зрения, выявлены значительные нарушения зрительной системы. Так, при проведении структурной оптической когерентной томографии сетчатки выявлено достоверное снижение

толщины слоя нервных волокон в сравнении с контролем, преимущественно в верхне-носовом квадранте. Эти выявленные изменения позволяют говорить о формировании доклинических изменений зрительного анализатора в виде ишемической невропатии зрительного нерва у пациентов с ДЭ.

Ультразвуковое исследование сосудов шеи у пациентов с сочетанной патологией головного мозга и зрительного анализатора выявило более выраженные изменения последней, а именно, перестройку сосудистой стенки в виде значительного утолщения КИМ с формированием обширных стенозов в области бифуркации общих сонных артерий с обеих сторон, снижения скорости кровотока по сонным артериям и ее ветвям, а также по позвоночным артериям.

При проведении РЭГ у пациентов данной группы выявлен ряд гемодинамических перестроек, ведущих к дезорганизации и срыву кровотока в головном мозге: повышение ДИК, снижение АЧП в каротидных бассейнах и ВББ, средней скорости медленного кровенаполнения сосудов в каротидных бассейнах и снижение ПВО по сравнению с группой контроля.

При исследовании микроциркуляции сетчатки с помощью ОКТ-А у больных ДЭ и доклинической стадией ХИОН были выявлены умеренные, но достоверные нарушения микроциркуляции на различных уровнях: снижение плотности парафовеолярных капилляров, общей плотности капиллярной сети ПСС и нижних половин капиллярной сети ГСС и РПС по сравнению с группой контроля.

При углубленных электрофизиологических исследованиях пациентов этой группы также установлен ряд отклонений: по данным ЭРГ – снижение скорости проведения нервного импульса между первыми двумя нейронами сетчатки и ишемическое поражение внутренних слоев сетчатки.

Переход ишемической невропатии зрительного нерва из доклинической в клинически выраженную стадию заболевания характеризовался значительной потерей ганглиозных клеток и диффузным повреждением слоя нервных волокон, особенно в верхней половине перипапиллярной сетчатки, что соответствовало выявленным функциональным изменениям в нижних отделах полей зрения по

сравнению с группами пациентов с ДЭ и доклинической стадией ХИОН, а также контролем. Эти структурно-функциональные изменения зрительной системы обусловлены не только прогрессирующими нарушениями регионарного кровотока, но и ухудшением микроциркуляции сетчатки с нарастанием ишемических процессов, характеризующихся расширением площади ФАЗ при одновременном увеличении периметра этой зоны; прогрессирующим снижением плотности капилляров всего ПСС, наиболее выраженным в верхней половине парафовеолярной зоны; диффузным разряжением плотности капилляров во всех зонах ГСС; а также редукцией всего радиального перипапиллярного кровотока по сравнению с данными пациентов обеих групп сравнения, что в совокупности и определяет переход доклинической стадии в клинически выраженную стадию ишемической нейропатии.

По результатам ЭРГ подтверждено ишемическое поражение всех слоев сетчатки с заинтересованностью как палочкового, так и колбочкового аппаратов. Ишемическое поражение палочкового аппарата внутреннего ядерного слоя характеризовалось снижением амплитуды b-волны, индекса b/a; изменением индекса осцилляторных потенциалов P2-3-4/3 по сравнению с обеими группами. Установлено нарушение функциональной активности ганглиозных клеток сетчатки, о чем свидетельствовало снижение амплитуды P50 и N95 ПЭРГ на все стимулы при увеличении времени латентности по сравнению с группой ДЭ и доклинической стадией ХИОН. По итогам регистрации ЗВП установлено интенсивное нарушение нейропроекции: снижение амплитуды P100 и одновременное удлинение его латентности, что может свидетельствовать о формировании патологических изменений на уровне латерального колленчатого тела.

Корреляционный анализ показателей зрительных функций и регионарного кровотока у пациентов с ДЭ и клинически выраженной ХИОН установил четкие взаимосвязи между рядом признаков. Выявлены прямые корреляции между скоростью кровотока в ВСА и амплитудой осцилляторных потенциалов; между толщиной КИМ, ДИК и потерей светочувствительности сетчатки; между АЧП

каротидного бассейна и амплитудой P100 ЗВП; между максимальной скоростью быстрого кровенаполнения сосудов и латентностью b-волны ЭРГ. Обратные корреляционные связи выявлены между степенью стеноза в бифуркации сонных артерий и амплитудой P2 осцилляторных потенциалов; толщиной КИМ и слоем нервных волокон; АЧП каротидного бассейна и латентностью b-волны ЭРГ.

Корреляционный анализ, определяющий взаимосвязь между показателями микроциркуляции и зрительного анализатора, выявил прямые связи между кровотоком в радиальном перипапиллярном сплетении и толщиной слоя нервных волокон; степенью стеноза в сонных артериях, тонусом крупных сосудов мозга и плотностью капилляров ПСС; тонусом мелких артерий и активностью фоторецепторов; увеличением КИМ и плотностью сосудов радиального перипапиллярного сплетения, толщиной слоя нервных волокон, светочувствительностью сетчатки и общей площадью дефектов поля зрения.

Корреляционный анализ между показателями регионарного и микроциркуляторного кровотока определил наличие взаимосвязей между максимальной скоростью быстрого кровенаполнения крупных сосудов в ВББ, скоростью кровотока во внутренних сонных артериях и площадью ФАЗ; показателем РИ, средней скоростью медленного кровенаполнения сосудов в ВББ и уровнем перифовеолярного кровотока; ДИК и плотностью капилляров ПСС; толщиной КИМ, средней скорости медленного кровенаполнения сосудов в ВББ и плотностью капиллярного русла ГСС; скоростью кровотока в позвоночных артериях и уровнем перипапиллярного кровотока.

Резюмируя результаты исследования регионарного кровотока, можно сделать вывод, что основными патогенетическими причинами, определяющими формирование доклинических нарушений зрения у пациентов с ДЭ, можно считать повышение общего периферического сопротивления сосудов в каротидном бассейне с одновременным ухудшением венозного оттока, нарастанием выраженности гипертонуса крупных артерий головного мозга, что может служить диагностическими (прогностическими) критериями формирования нарушений зрения у пациентов с ДЭ.

Увеличение толщины КИМ, стеноз в бифуркации ОСА, повышение общего периферического сосудистого сопротивления, присоединение ангиоспазма мелких артерий головного мозга, прогрессирующее нарушение венозного оттока из полости черепа, снижение скоростных показателей кровотока в сонных и позвоночных артериях являются ключевыми патогенетическими механизмами перехода ишемической невропатии зрительного нерва из доклинической стадии в клинически выраженную у пациентов с ДЭ.

На основании полученных сведений была разработана концептуальная схема формирования ХИОН у пациентов с ДЭ (рис. 15).

В процессе онтогенеза организм претерпевает ряд неизбежных изменений, в частности, появление и прогрессирование атеросклеротических процессов в сосудах. При присоединении другого фактора риска – гипертонической болезни – возникают дополнительные гемодинамические и структурные изменения. В процессе воздействия факторов риска сначала срабатывают адаптивные, защитные сосудистые реакции, которые затем регрессируют и формируются патологические изменения в виде повышения тонуса крупных сосудов мозга, повышение общего сосудистого сопротивления мелких сосудов и нарушения венозного оттока из полости черепа. Это, в свою очередь, может нарушать перераспределение крови внутри сосудов мозга, повышать внутричерепное давление, что в итоге изменяет глазной кровоток, приводя к разрежению капиллярной сети, прежде всего в нижней части радиального перипапиллярного сосудистого сплетения.

Вслед за редукцией ретинального кровотока возникают ишемические процессы в сетчатке с нарушением проводимости между первыми двумя нейронами сетчатки и начальными дистрофическими изменениями в слое нервных волокон, что можно охарактеризовать как доклиническую стадию ишемической невропатии зрительного нерва.

При продолжающемся воздействии факторов риска, а также уже сформированных патологических сдвигов регионарного кровообращения и микроциркуляторного кровотока, происходит усугубление регионарного



Рисунок 15 - Концептуальная схема формирования ишемической невротии зрительного нерва у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

кровотока в виде увеличения степени стенозов в бифуркации ОСА, снижения скорости кровотока в крупных артериях мозга, утолщается КИМ, присоединяется ангиоспазм средних и мелких артерий мозга. Эти изменения можно назвать теми диагностическими (прогностическими) критериями, появление которых может привести к формированию клинически выраженной ХИОН у пациентов с ДЭ. Это, в свою очередь, приводит к редукции всего микроциркуляторного кровотока сетчатки с увеличением площади и периметра ФАЗ с выраженной гипоперфузией всех слоев. Снижение притока крови с кислородом и питательными веществами неизменно приводит к ишемическим, а затем и дистрофическим изменениям сетчатки со снижением толщины слоя нервных волокон, прогрессирующим нарушением нейронального проведения между всеми нейронными цепочками, что заканчивается выраженной потерей светочувствительности сетчатки с увеличением площади и глубины дефектов полей зрения. В конечном итоге, это приводит к социальной дезадаптации пациентов и существенно снижает качество их жизни.

Таким образом, результаты, полученные в ходе настоящего исследования, позволили выявить ключевые патогенетические механизмы формирования зрительных нарушений и больных с ДЭ, установить диагностические критерии ранних доклинических изменений органа зрения и факторы риска, определяющие переход в стадию клинически значимой ХИОН, обусловленную нарастанием хорио-ретиальной ишемии, что в целом является основой для определения вектора лечебных мероприятий, направленных на ограничение системных и локальных сосудистых нарушений в виде назначения статинов, антиагрегантов, вазоактивных и антиоксидантных лекарственных средств с целью предотвращения слепоты и слабовидения у данной категории пациентов (рис. 16).

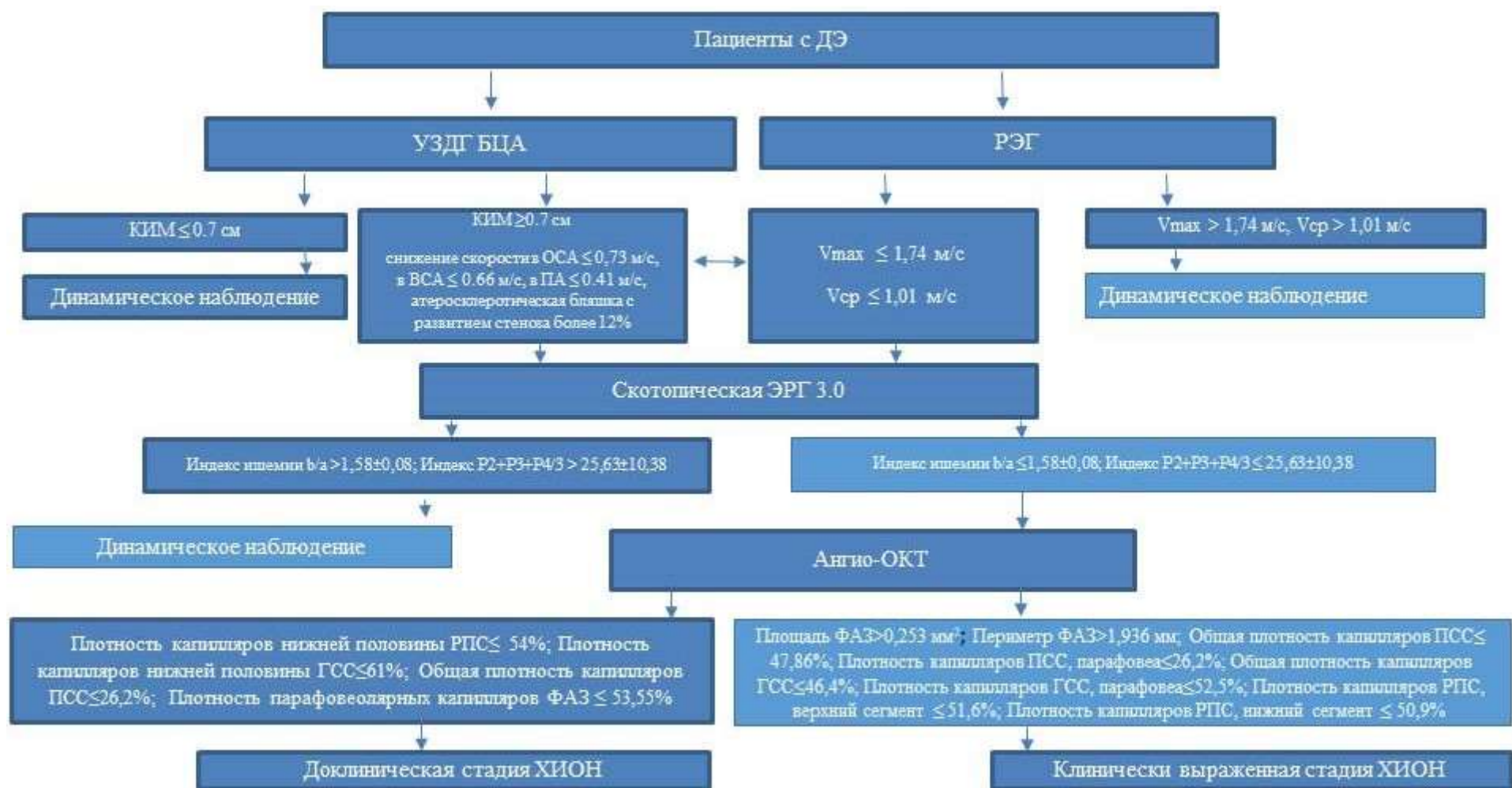


Рисунок 16 - Алгоритм действия врача в случае выявления ДЭ.

ВЫВОДЫ

1. Ранними доклиническими диагностическими критериями ишемического повреждения зрительной системы у пациентов с ДЭ является потеря ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки преимущественно в верхне-носовом сегменте, снижение капиллярной перфузии радиального перипапиллярного сплетения, показателей трансретинального индекса, амплитуды b-волны ЭРГ, увеличение латентности P100 по сравнению с группой контроля.
2. Формирование клинически значимых изменений зрения у больных ДЭ сопровождается диффузным снижением толщины слоя нервных волокон; регрессией световой чувствительности сетчатки; увеличением общей площади и глубины дефектов поля зрения; замедлением скорости проведения нервных импульсов по зрительным путям; снижением амплитуды осцилляторных потенциалов, амплитуды N95 паттерн-ЭРГ, падением показателя индекса b/a по сравнению с доклинической стадией ХИОН.
3. У пациентов с доклинической стадией ХИОН в каротидных бассейнах повышаются диастолический и диастолический индексы, в вертебробазиллярном бассейне снижаются максимальная скорость быстрого кровенаполнения сосудов. Клинически выраженная стадия ХИОН сопровождается увеличением толщины КИМ, степени стеноза в зоне бифуркации сонных артерий; снижением скоростей кровотока в сонных и позвоночных артериях, средней скорости медленного кровенаполнения сосудов.
4. Изменения микроциркуляторного русла сетчатки у пациентов с ДЭ и доклинической стадией ХИОН характеризуются уменьшением плотности капилляров радиального перипапиллярного и поверхностного сосудистого сплетения преимущественно в нижнем секторе; при клинически выраженной стадии ХИОН - увеличением периметра и площади ФАЗ, редукцией всего капиллярного кровотока, преимущественно в глубоком сосудистом сплетении.
5. Структурно-функциональные нарушения зрительного анализатора у пациентов с ДЭ и доклинической стадией ХИОН взаимосвязаны с изменением

регионарного (максимальная скорость быстрого наполнения сосудов, реографический индекс) и микроциркуляторного (преимущественно в области глубокого сосудистого сплетения) кровотоков; у пациентов с клинически выраженной стадией ХИОН - утолщением КИМ, нарастанием стеноза в бифуркации, изменением диастолического и диастолического индексов РЭГ, повышением общего сосудистого сопротивления, редукцией микроциркуляторного кровотока по всем сосудистым сплетениям.

6. Диагностическая значимость для группы пациентов с ДЭ и доклинической стадией ХИОН по сравнению с контролем определена для параметров РЭГ, характеризующих выраженность ангиоспазма крупных и мелких сосудов головного мозга в вертебробазилярном бассейне и микроциркуляторного русла, визуализирующих плотность кровотока в различных зонах всех сосудистых сплетений; при сравнении групп с ДЭ между собой – для всех параметров УЗДГ БЦА и микроциркуляции (капиллярный кровоток во всех сосудистых сплетениях сетчатки, периметр и площадь ФАЗ).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления скрытых нарушений зрительной системы у пациентов с ДЭ в виде увеличения площади дефектов полей зрения за счет ишемического поражения внутренних слоев сетчатки, снижения толщины слоя нервных волокон и нарушения процессов нейротрансмиссии по проводящим путям головного мозга, что определяет формирование доклинической стадии ХИОН необходимо проведение лечебных мероприятий, направленных на ограничение ключевых звеньев патогенеза с использованием высокоинформативных методов оценки функциональных и структурных изменений зрительной системы (электрофизиологические исследования, компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография).
2. Вектор лечебных мероприятий у пациентов с сочетанной патологией должен быть направлен на улучшение регионарного кровотока с целью ограничения спазма сосудов, профилактики их стенозирования, меры по улучшению венозного оттока, сохранению и восстановлению микроциркуляторного русла, уменьшению ишемического поражения головного мозга и зрительного анализатора, что в совокупности позволит предупредить нарушения кровообращения и, соответственно, зрительных функций у пациентов с ДЭ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДФ – аденозиндифосфорная кислота

АМФ – аденозинмонофосфорная кислота

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

АЧП – амплитудно-частотный показатель

ВББ – вертебробазиллярный бассейн

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГСС – глубокое сосудистое сплетение

ДИА – диастолический индекс

ДИК – дикротический индекс

ДЭ – Дисциркуляторная энцефалопатия

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

КИМ – комплекс «интима-медиа»

мВ – милливольт

Мин – минута

МКБ-10 – международная классификация болезней, 10 пересмотр

Мл – миллилитр

Млн – миллион

млрд – миллиард

мм - миллиметр

МРТ – магнитно-резонансная томография

МР трактография – магнитно-резонансная томография-трактография

мс - миллисекунда

м/с – метров в секунду

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОКТ-А - оптическая когерентная томография-ангиография

ОСА – общая сонная артерия

ПА – позвоночная артерия

ПкА – подключичная артерия

ПВО – показатель венозного оттока

ПСС – поверхностное сосудистое сплетение

РИ – реографический индекс

РПС – радиальное перипапиллярное сплетение

РЭГ – реоэнцефалография

Т – Тесла

T1-ВИ – T1 взвешенное изображение на МРТ

T2-ВИ – T2-взвешенное изображение на МРТ

УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗ-скан – ультразвуковой скан

ФАЗ – фовеолярная аваскулярная зона

ФК – функциональный класс

ХИОН – хроническая ишемическая оптическая нейропатия

ЭРГ – электроретинография

ЭЭГ – электроэнцефалография

дВ – децибел

FD FAZ – плотность парафовеолярных капилляров фовеолярной аваскулярной зоны

FMS – фронто-мастоидальное отведение

MD – показатель потери светочувствительности сетчатки

MS – средняя светочувствительность сетчатки

NMDA-рецепторы – N-метил-D-аспартат-рецепторы

OMS – окципито-мастоидальное отведение

V_{max} – максимальная скорость кровенаполнения крупных сосудов

sIV – площадь дефектов полей зрения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, П. Р. Способ лечения ишемических состояний зрительного нерва и сетчатки (литературный обзор) / П. Р. Абдуллаева, А.А. Ахмедов // Ethiopian International Journal of Multidisciplinary Research. - 2023. - Т.10, № 9. - С.18-23.
2. Азнабаев, Б.М. Микроциркуляция диска зрительного нерва у больных глаукомой: учеб. пособие / Б.М. Азнабаев, А.А. Александров, А.Ш. Загидуллина // Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. – 2019. — 74 с.
3. Акарачкова, Е.С., Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии / Е.С. Акарачкова, А.Р. Артеменко, А.А. Беляев [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. - №3 (4-2). – С.59-64.
4. Афанасьев, В.В. Клиническое применение цитиколина и его роль в гомеостазе клеточных мембран нейронов и органов-эффекторов / В.В. Афанасьев // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №1 (72). – С.46-50.
5. Бань, Е.В. Функциональное состояние органа зрения при острых артериальных нарушениях глазного кровообращения на фоне разных степеней стеноза ипсилатеральной внутренней сонной артерии / Е.В. Бань, А.В. Колесников, М.А. Колесникова // Современные технологии в офтальмологии. - 2015. - №3. - С.16-19.
6. Богданова, А. А. Факторы прогрессирования атеросклероза сонных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста / А. А. Богданова // Клиницист. – 2022. – Т.16, №2. – С.48–57.
7. Бричагина, А.С. Возрастная менопауза и карбонильный стресс / А.С. Бричагина, Н.В. Семёнова, Л.И. Колесникова // Успехи геронтологии. - 2022. - Т. 35, № 2. - С. 206-213.
8. Быковская, М. А. Биомаркеры повреждения сосудистой стенки у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа / М. А. Быковская // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – №2. – С.80–86.

9. Бяловский, Ю.Ю. Курс лекций по патофизиологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов: в 4-х ч. под ред. Ю.Ю. Бяловского, В.В. Давыдова / Рязань, 2018. – Ч. 1. – 261 с.
10. Верткин, А.Л. Хроническая ишемия головного мозга / А.Л. Верткин, Е.Г. Силина // Руководство для практических врачей. М.: Эксмо. – 2020. – 245 с.
11. Воробьева, О.В. Хроническая ишемия головного мозга: от патогенеза к терапии (рекомендации неврологу амбулаторного звена) / О.В. Воробьева // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2018. – №2(5). – С.26-31.
12. Гусейнова, А.Т. Патофизиологические аспекты развития атеросклероза церебральных сосудов / А.Т. Гусейнова, Н.В. Соловьева Н.В., Е.В. Тихонова [и др.] // Патогенез. – 2022. – №20(4). – С.27-34.
13. Диреев, А. О. Патологические изменения сетчатки глаза при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете / А.О. Диреев, И.В. Мунц, О.Н. Кулешова [и др.] // Атеросклероз. – 2020. – Т.16, №2. – С.49-62.
14. Добрынина, Л.А. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии / Л.А. Добрынина, Б.М. Ахметзянов, З.Ш. Гаджиева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – №13(2). – С.19-31.
15. Добрынина, Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера / Л.А. Добрынина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – №12(Специальный выпуск). – С.87-94.
16. Дорофиенко, Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) / Н.Н. Дорофиенко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №68. – С.107-116.
17. Дубошинская, З. А. Современные клинико-инструментальные характеристики дисциркуляторной энцефалопатии / З.А. Дубошинская, Т.Э.

Вербих, М.В. Деева и [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2024. – Т. 20, №4(105). – С.10-17.

18. Евдокименко, А. Н. Особенности регуляции ангиогенеза в атеросклеротических бляшках каротидного синуса на поздних стадиях развития атеросклероза / А. Н. Евдокименко // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2022. – Т.108, №5. – С.649–666.

19. Евдокименко, А. Н. Оценка неоваскуляризации атеросклеротической бляшки каротидного синуса с помощью контраст-усиленного УЗИ / А.Н. Евдокименко // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – №4. – С.25–33.

20. Евстратова, О.Р. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии патологий / О.Р. Евстратова, А.С. Харитонова, М.В. Луцкич // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – №4(2). – С.146-147.

21. Егоров, А. В. Новые возможности нейропротекторной терапии при дегенеративных и ишемических поражениях сетчатки и зрительного нерва / А.В. Егоров, В. В. Егоров, Г.П. Смолякова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – №3(85). – С.5-10.

22. Еманова, Л. П. Способы повышения эффективности медицинской реабилитации пациентов с острой ишемической нейрооптикопатией / Л.П. Еманова, Г.П. Смолякова, В.В. Егоров [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2022. – №2(42). – С.187-194.

23. Еникеев, Д.А. Основы патофизиологии. Типовые патологические процессы: учебное пособие / Д.А. Еникеев, Э.Н. Хисамов, Е.А. Нургалева [и др.] // Уфа: Изд.-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. – 2017. – 164 с.

24. Захаров, В.В. Диагностика и лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения. Эффективная фармакотерапия / В.В. Захаров, Д.О. Громова // Неврология и психиатрия. – 2015. – №13. – С.48-54.

25. Захаров, В.В. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина, А.Г. Гоголева [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – №8. – С.36-45.

26. Захаров, В.В. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века / В.В. Захаров, К.Б. Слепцова, О.О. Мартынова // РМЖ. – 2021. – №29(5). – С.45-49.
27. Зайниддинова, Г.У. Нейроофтальмологические исследования при ранней диагностике дисциркуляторной энцефалопатии головного мозга / Г.У. Зайниддинова // Современные технологии в офтальмологии. – 2024. – №1(53). – С.191-194.
28. Зайниддинова, Р.А. Особенности развития и течения нейропатий зрительного нерва у больных с дисциркуляторной энцефалопатией головного мозга / Р.А. Зайниддинова // Экономика и социум. – 2022. – №10-1(101). – С.358-360.
29. Иойлева Е. Э. Способ лечения передней ишемической оптической нейропатии при друзах диска зрительного нерва / Иойлева Е. Э., Кабанова Е. А., Сафоненко А. Ю. [и др.] // Патент № 2023101543; Заявлено 24-01-2023. Опубликовано 13-11-2023.
30. Каёткина, Е.В. Результаты комплексного лечения глазного ишемического синдрома / Е.В. Каёткина, С.В. Чистякова, Н.В. Иванова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – №12(187). – С.100-103.
31. Калошина, А. А. Значение оптической когерентной томографии-ангиографии и ультразвуковых доплеровских методов исследования в диагностике оптических нейропатий / А.А. Калошина, Н.Л. Шермет // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т.138, № 3. – С.132-139.
32. Камилов, Х.М. Состояние общей и регионарной гемодинамики при глазном ишемическом синдром / Х.М. Камилов, М.С. Касымова, Д.К. Махкамова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2015. – №20 (3). - С.596-599.
33. Камилов Х.М. Нейробиохимические критерии диагностики глазного ишемического синдрома / Х.М. Камилов, М.С. Касымова, Д.К. Махкамова // Национальный журнал глаукома. – 2016. – №15(1). – С.46-51.

34. Кожанова, Т.В. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза / Т.В. Кожанова, Е.В. Неудахин, С.С. Жилина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – №8(6). – С.407-417.
35. Колесникова, Л.И. Гендерные особенности процессов свободно-радикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2016. - Т.71, №3. - С.248-254.
36. Корнакова, Н.В. Функциональное состояние системы "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" у женщин с эндокринным бесплодием: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Научный центр медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. Иркутск. – 2008. – 21 с.
37. Латыпова, Э.А. Эффективность применения никотиновой кислоты и пентоксифиллина в комплексном лечении заболеваний зрительного нерва / Э.А. Латыпова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – №11 (1). – С.33-37.
38. Левин, О.С. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии – можно ли в старые веки налить молодое вино? / О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова, Т.А. Полякова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – №118 (6-2). – С.13-26.
39. Левин, О.С. Комбинированная фармакотерапия дисциркуляторной энцефалопатии / О.С. Левин // Фарматека. – 2015. – №9. – С.1–6.
40. Липовецкий, Б.М. Клиническая липидология. 2-е изд. Учебное пособие для академического бакалавриата. М.: Юрайт – 2019. – 148 с.
41. Маккаева, С. М. Офтальмологические особенности при сосудисто-мозговых заболеваниях / С.М. Маккаева, Т.Ю. Шилова // Клиническая неврология. – 2020. – №1. – С.3-7.
42. Мартюшева, О. А. Поражение зрительного нерва в молодом возрасте на фоне атеросклероза / О.А, Мартюшева // Конгресс «Человек и лекарство. УРАЛ

- 2021»: сборник материалов (тезисы докладов), Тюмень, 16–18 ноября 2021 г. – С.61-62.

43. Махкамова, Д. К. Мультиморбидность ишемических заболеваний органа зрения и хронической ишемии мозга при атеросклерозе / Д.К. Махкамова // Глаз – 2020. – Т.22, №2 (130). – С.7-11.

44. Махкамова, Д.К. Коморбидность ишемических заболеваний органа зрения и хронической ишемии мозга при атеросклерозе / Д.К. Махкамова // Стоматология – 2020. – Т.1, №1 (78). – С.90-93.

45. Махкамова, Д.К. Этиопатогенез развития глазного ишемического синдрома / Д.К. Махкамова // Вестник офтальмологии – 2017. - №133(2). – С.120-124.

46. Медведев, Р.Б. Структурные особенности атеросклеротических бляшек каротидного синуса и их предполагаемая роль в возникновении ишемических изменений головного мозга после каротидной эндартерэктомии / Медведев Р.Б. // Ангиология и сосудистая хирургия – 2016. – Т.22, № Приложение. – С.233-233.

47. Менделевич, Е.Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия / Е.Г. Менделевич // РМЖ – 2016. –№7. – С.424-428.

48. Мошетьева, Л.К. Результаты офтальмологического мониторинга пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца / Л.К. Мошетьева, И.В. Воробьева, А. Дгебуадзе [и др] // РМЖ. Клиническая офтальмология – 2021. – Т.21, №2. – С.51-57.

49. Наумова, Л.А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л.А. Наумова, О.Н. Осипова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5.

50. Неврология: национальное руководство / В. А. Абабков, Г. Н. Авакян, И. А. Авдюнина [и др.]. Том 1. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: ООО Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2018. – 880 с.

51. Нелидова А.В. Факторы, влияющие на приверженность к лечению у пациентов с коронарным атеросклерозом в отдаленном периоде сосудистого события / А.В. Нелидова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С.364.
52. Никитина, О.А. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения / О.А. Никитина, М.А. Даренская, Н.В. Семёнова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. - 2022. - Т.42, №3. - С.1-17.
53. Николаев Н. А. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) / Н. А. Николаев, Ю.П. Скирденко // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. - Т.1, №27. - С.74–78.
54. Новицкий, В.В. Патолофизиология: учебник с 2 т./под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой // 5-ое изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2022. – 640 с.
55. Общая заболеваемость взрослого населения в России в 2017 году / Статические материалы. Часть IV. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России // Москва. – 2018 г. – 318 с.
56. Остроумова, О.Д. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, И.И. Копченков [и др.] // Системные гипертензии. — 2015. - Т.12, №2. — С.43-48.
57. Остроумова, О.Д. Лекарственно-индуцированная токсическая оптическая невропатия / О.Д. Остроумова, Е.В. Ших, Е.В. Реброва // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т.136, №4. – С.156-164.
58. Офтальмология: национальное руководство / О. Н. Авдеева, С. Э. Аветисов, Н. А. Аклаева [и др.] ; Под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой, В. В. Нероева, Х. П. Тахчиди. – 2-е изд., перераб. и доп.. – М: ООО:"ГЭОТАР-Медиа", 2018. – 904 с.

59. Парфенов, В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства / В.А. Парфенов // М.: ИМА-ПРЕСС. – 2017. – 128 с.
60. Пирадов, М.А. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян // 2-е изд., перераб., и доп. М: ГЭОТАР-Медиа. – 2020. – 288 с.
61. Пирадов, М.А. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: руководство для врачей / М.А. Пирадов, М.М. Танащян, М.Ю. Максимова // 3-е изд., доп. и перераб. – М: МЕДпресс-информ. – 2018. – 360 с.
62. Полтанова, Т.И. Двусторонняя передняя ишемическая оптическая нейропатия на фоне впервые выявленного антифосфолипидного синдрома у молодой пациентки / Т.И. Полтанова, Н.Ю. Белоусова, С.А. Волкова // Уральский медицинский журнал. - 2022. – №21(3) – С.94-99.
63. Плюхова, А.А. Изменения органа зрения при системном атеросклерозе / А.А. Плюхова, Н.В. Балацкая, М.В. Будзинская // Вестник офтальмологии. – 2013. – №29 (1). – С.71-74.
64. Путилина, М.В. Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга / М.В. Путилина, Н.В. Теплова // М.: МЕДпресс-информ. – 2019. – 480 с.
65. Рачин, А.П. Хроническая ишемия головного мозга – от правильной диагностики к адекватной терапии / А.П. Рачин, С.Н. Выговская, М.Б. Нувахова // РМЖ – 2015. – №23(12). – С.694-698.
66. Садова, Н.Г. Патологическая физиология человека. Общая нозология. Типовые патологические процессы: учебное пособие / Н.Г. Садова, М.Е. Тучина, Т.М. Агапова // Владивосток: Издательство Дальневосточного федерального университета. – 2021. – 161 с.
67. Сагайдачный, А.А. Околлозионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения / А.А. Сагайдачный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – №17(3). – С.5-22.
68. Самойлов, А.Н. Ретроспективный анализ патологии зрительного нерва / А.Н. Самойлов, А.М. Бариева, А.А. Кузнецова // Новые технологии в

офтальмологии 2021: материалы Республиканской научно-практической конференции, Казань, 16–17 апреля 2021 года. Казань. – С.121-124.

69. Сарычева, А.А. Можно ли улучшить приверженность к лечению артериальной гипертензии и дислипидемий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза? / А. А. Сарычева, Д.В. Небиеридзе, Т.В. Камышова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т.13, №5. – С.602–608.

70. Саховская, Н. А. Клинико-функциональные особенности органа зрения у пациентов с хронической ишемической нейрооптикопатией после восстановления кровотока на различных уровнях поражения сердечно-сосудистой системы: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 3.1.5. / Н.А. Саховская // Российский университет дружбы народов. – Москва, 2023. - 22 с.

71. Саховская, Н.А. Современные методы лечения хронической ишемической оптической нейропатии сосудистого генеза / Н.А. Саховская, М.А. Фролов // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – №16(21). – С.28-32.

72. Саховская, Н. А. К вопросу о сосудистой оптической нейропатии / Н.А. Саховская, М.А., Фролов, Е.С. Беляева // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т.17, №37. – С.50-51.

73. Саховская, Н. А. Влияние стентирования коронарных артерий на орган зрения у пациентов с хронической ишемической оптической нейропатией / Н.А. Саховская, М.А. Фролов, А.Д. Прямиков // Точка зрения. Восток - Запад. – 2023. – №4. – С.22-27.

74. Семёнова, Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы) / Н.В. Семёнова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2014. - №2 (96).- С.120-125.

75. Сергиенко, И.В. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты / И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес // Кардиологический вестник. – 2021. – №16(1). – С.64-72.

76. Скворцов, В. В. Дисциркуляторная энцефалопатия в деятельности врача общей практики / В.В. Скворцов, Б.Н. Левитан, Э.А. Голиева // Лечащий врач. – 2021. – №5. – С.27-31.
77. Скворцова, В.И. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – №12(3). – С.5-12.
78. Сметнева, Н.С. Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общеврачебной практике / Н.С. Сметнева, И.В. Голобородова, А.М. Попкова [и др.] // РМЖ. – 2018. – № 26 (7). – С.15-22.
79. Соловьева, Э. Ю. Взаимосвязь воспаления, эндотелиальной дисфункции и клеточного звена гемостаза у больных в восстановительном периоде инсульта / Э. Ю. Соловьева // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т.13, №22. – С.560–562.
80. Танащян, М. М. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска / М.М. Танащян // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т.9, №3. – С.20–25.
81. Танащян, М. М. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга (по данным МРТ) у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации / М. М. Танащян // Сахарный диабет. – 2019. – Т.22, №1. – С.14–24.
82. Толмачева, А. В. Ишемическая оптическая нейропатия и тромбофилические состояния в практике врача / А.В. Толмачева, П.А. Копанева, И.Н. Куприянова [и др.] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов. Екатеринбург, 19-20 апреля 2023 г. – Екатеринбург. – С.332-336.

83. Терегулов, Ю.Э. Изменения эластических свойств артерий и гемодинамические процессы / Ю.Э. Терегулов, С.Д. Маянская, Е.Т. Терегулова // Практическая медицина. – 2017. – №2(103). – С.4-20.

84. Тузлаев, В.В. Клинические особенности глазного ишемического синдрома при атеросклеротических поражениях внутренней сонной артерии / В.В. Тузлаев, В.В. Егоров, И.З. Кравченко [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – №16(5). – С.173-178.

85. Федин, А.И. Дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление и окислительный стресс у пациентов с хронической ишемией мозга при стенозах внутренних сонных артерий / А.И. Федин // Лечебное дело. – 2018. – №1. – С.66–71.

86. Федин, А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга / А.И.Федин // Consilium Medicum. – 2016. – № 8(2). - С.8-12.

87. Фролов, М. А. Особенности нарушения световой чувствительности сетчатки у больных с хронической ишемией головного мозга в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии на фоне применения нейропептида / М.А. Фролов, А.М. Гасанханова // Офтальмология. – 2020. – Т.17, №4. – С.784-788.

88. Фролов, М. А. Особенности глазного ишемического синдрома при сердечно-сосудистой патологии. Обзор литературы / М.А. Фролов, Н.А. Саховская, А.М. Фролов [и др.] // Офтальмология. – 2020. – Т.17, №2. – С.188-194.

89. Фролов, М.А. Проявления глазного ишемического синдрома у больных с атеросклеротическим стенозом экстракраниальных отделов сонных артерий / М.А. Фролов, К.М. Алькам // Вестник РУДН. Медицина. – 2013. – №8(4). – С.25-28.

90. Хелимский, Д.А. Особенности локальной гемодинамики и формирования атеросклеротического поражения в бифуркациях сонных артерий / Д.А. Хелимский, А.Г. Бадоян, Т.Н. Эрмалиев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25(5). - С.106-113.

91. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы (Изд. 2-е, испр. и доп.). – СПб. – 2007. – 256 с.
92. Чечеткин, А.О. Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях / А.О. Чечеткин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2017. – Т.11, №1. – С.47–54.
93. Шабров, А.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – №12(6). – С.733-742.
94. Шеремет, Н. Л. Оптические нейропатии как предмет междисциплинарного изучения / Н.Л. Шеремет, Д.Д. Елисеева, В.В. Брюхов [и др.] // *Вестник офтальмологии*. – 2023. – Т.139, №3-2. – С.63-70.
95. Шеремет, Н.Л. Анализ структуры, причин и факторов риска развития ишемической оптической нейропатии / Н.Л. Шеремет, Т.В. Смирнова, И.А. Ронзина [и др.] // *Вестник офтальмологии*. – 2017. – №133 (6). – С.50-58.
96. Щербак, С.Г. Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний / С.Г. Щербак // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. – 2019. – Т.1, №2. – С.60–76.
97. Юрьева, Т.Н. ОКТ-ангиография в комплексной оценке эффективности гипотензивной терапии у больных с первичной открыто-угольной глаукомой / Т.Н. Юрьева, С.И. Жукова // *Российский офтальмологический журнал*. — 2019. — Т.12, №3. — С.43–49.
98. Яхно, Н.Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения / Н.Н. Яхно, О.С. Левин, И.В. Дамулин // *Неврологический журнал*. - 2011. - Т.6., №3. - С.10.
99. Aghsaei, Fard M. Follow-up of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy With Optical Coherence Tomography Angiography / M. Aghsaei Fard, H. Ghahvechian, P.S. Subramanian // *Journal of neuroophthalmology*. – 2021. – Vol.41, №4. – P.433-439.

100. Arenillas, J.F. Intracranial atherosclerosis current concepts / J.F. Arenillas / *Stroke*. – 2011. – №42 (1 Suppl). – P.20-23.
101. Athyros, V.G. Diabetes and lipid metabolism / V.G. Athyros, M. Doumas, K.P. Imprialos [et al.] // *Hormones (Athens)*. – 2018. – Vol.17, №1. – P.61.
102. Augstburger, E. Acute ischemic optic nerve disease: Pathophysiology, clinical features and management / E. Augstburger, E. Héron, A. Abanou [et al.] // *Journal francais d'ophtalmologie*. – 2020. – Vol.43, №2. – P.41-54.
103. Berntsson, J. Orosomucoid, carotid plaque, and incidence of stroke // J. Berntsson / *Stroke*. – 2016. – Vol.47, №7. – P.1858–1863.
104. Bezsonov, E.E. Immunopathology of atherosclerosis and related diseases: focus on molecular biology / E.E. Bezsonov, I.A. Sobenin, A.N. Orekhov [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol.22, №8. – P.4080.
105. Bonati, L. H. Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the International Carotid Stenting Study (ICSS): secondary analysis of a randomised trial / L.H. Bonati // *The Lancet Neurology*. – 2018. – Vol.17, №7. – P.587–596.
106. Byun, K. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: a common contributor to inflammation and degenerative diseases / K. Byun, Y. Yoo, M. Son [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol.177. – P.44–55.
107. Cannistraro, R.J. CNS small vessel disease: A clinical review/ R.J. Cannistraro, M. Badi, B.N. Eidelman // *Neurology*. - 2019. – Vol.92(24). - P.1146–1156.
108. Chatziralli, I.P. Cardiometabolic factors and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis / I.P. Chatziralli, D. Kazantzis, A.P. Chatzirallis [et al.] // *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. – 2022. – Vol.260, №5. – P.1445-1456.
109. Cheung, C. Y. Hypertensive eye disease / C.Y. Cheung, V. Bioussé, P.A. Keane [et al.] // *Nature reviews. Disease primers*. – 2022. – Vol.8, №1. – P.1-52.

110. Cho, S. Long-Term Clinical Outcomes and Optimal Stent Strategy in Left Main Coronary Bifurcation Stenting / S. Cho, T.S. Kang, J-S. Kim [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2018 – Vol.11(13). – P.1247-58.
111. Cismaru, G. Ultrasound methods in the evaluation of atherosclerosis: From path-ophysiology to clinic / G. Cismaru, T. Serban, F. Tirpe // *Biomedicines*. – 2021. – Vol.9, №4. – P.418.
112. De Bernardo, M. Optic Nerve Ultrasound Evaluation in Idiopathic Intracranial Hypertension / M. De Bernardo, L. Vitiello, I. De Pascale [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P.845554.
113. Donahue, M.J. Consensus statement on current and emerging methods for the diagnosis and evaluation of cerebrovascular disease / M.J. Donahue // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2018. – Vol.38, №9. – P.1391–1417.
114. Fan, J. Sphingomyelinases in retinas and optic nerve heads: Effects of ocular hypertension and ischemia / J. Fan, J. Liu, J. Liu [et al.] // *Experimental eye research*. – 2022. – Vol.224. – P.1-20.
115. Feigin, V.L. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022 / V.L. Feigin // *International Journal of Stroke*. – 2022. – Vol.17, №1. – P.18-29.
116. Feng, Y. Bifurcation Asymmetry of Small Coronary Arteries in Juvenile and Adult Mice / Y. Feng, X. Wang, T. Fan [et al.] // *Front Physiol*. - 2018 – Vol.9. – P.519.
117. Forrester, S.J. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling / S.J. Forrester, D.S. Kikuchi, M.S. Hernandez [et al.] // *Circ. Res*. – 2018. – Vol.122. – P.877–902.
118. Förstermann, U. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis / U. Förstermann, N. Xia, H. Li // *Circ. Res*. – 2017. – Vol.120. – P.713–735.
119. Georgakis, M. K. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 and risk of stroke: meta-analysis of population-based studies involving 17 180 individuals / M. K. Georgakis // *Circulation research*. – 2019. – Vol.125, №8. – P.773–782.

120. Gijssen, F. Expert recommendations on the assessment of wall shear stress in human coronary arteries: existing methodologies, technical considerations, and clinical applications / F. Gijssen, Y. Katagiri, P. Barlis [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019 – Vol.40(41). – P.3421-3433.
121. Ginsberg, H.N. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic in-sights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society / H.N. Ginsberg // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol.42, №47. – P.4791–4806.
122. Golabchi, K. Anterior ischemic optic neuropathy as a rare manifestation of COVID-19: a case report / K. Golabchi, A. Rezaee, D. Aghadoost // *Future Virology*. – 2022. – P.1-6.
123. Hayreh, S.S. Ischemic optic neuropathy / S.S. Hayreh // *PProg Retin Eye Res*. – 2009. – Vol.28(1). - P.34-62.
124. Hernández, R.F. Not everything is ischemic optic neuropathy / R.F. Hernández, J.E.M. Rodriguez, M.S. Trecu [et al.] // *Survey of ophthalmology*. – 2024. – Vol.69, №6. – P.984-989.
125. Hindy, G. Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study / G. Hindy // *Stroke*. – 2018. – Vol.49, №4. – P.820–827.
126. Hirano, T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia / T. Hirano // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2018. – Vol.25, №9. – P.771.
127. Hong, X.W. Lipoprotein (a) as a predictor of early stroke recurrence in acute ischemic stroke / X.W. Hong // *Molecular Neurobiology*. – 2018. – Vol.55. – P.718–726.
128. Hsia, Y. The Changes in Optic Nerve after Orbital Decompression Surgery for Thyroid Eye Disease and Case Reports of Ischemic Optic Neuropathy / Y. Hsia, C.C. Hsiao, Y.N. Wei [et al.] // *BioMed Research International*. – 2022. – Vol.2022. – P.4808194.

129. Jin, J. Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: a prospective, observational cohort study / J. Jin, H. Zhang, Y. Cao [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2020. – Vol.19, №1. – P.45.
130. Iemolo, F. The prognostic value of biomarkers in stroke / F. Iemolo // *Immunity & Ageing*. – 2016. – Vol.13, №1. – P.1–6.
131. Kok, A.M. The influence of multidirectional shear stress on plaque progression and composition changes in human coronary arteries / A.M. Kok, D.S. Molony, L.H. Timmins [et al.] // *EuroIntervention*. – 2019. – Vol.15(8). – P.692-699.
132. Koçak, N. Atherogenic indices in non-arteritic ischemic optic neuropathy / N. Koçak, V. Yeter, M. Turunç [et al.] // *International Journal of Ophthalmology*. – 2021. – Vol.14, №7. – P.1041-1046.
133. Kronenberg, F. Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: an European Atherosclerosis Society consensus statement / F. Kronenberg // *European heart journal*. – 2022. – Vol.43, №39. – P.3925–3946.
134. Lamberti, G. Adhesion patterns in the microvasculature are dependent on bifurcation angle / G. Lamberti, F. Soroush, A. Smith [et al.] // *Microvasc Res*. – 2015. – Vol.99. – P.19-25.
135. Lei, Ch. Association between silent brain infarcts and cognitive function: a systematic review and meta-analysis / Ch. Lei, Q. Deng, H. Li [et al.] // *Journal Stroke Cerebrovascular Disease*. – 2019. – Vol.28(9). – P.2376–2387.
136. Li, X. The correlation between non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and cerebral infarction / X. Li, X. Cao, F. Ma [et al.] // *Translational Neuroscience*. – 2023. – Vol.14, №1. – P.20220281.
137. Lin, T. *Physiology of the circulation. Fundamentals of Anaesthesia*. 2nd ed. Cambridge // Cambridge University Press. – 2016. – P.315-343.
138. Liu, B. Risk Factors for Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Large Scale Meta-Analysis / B. Liu, Y. Yu, W. Liu [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol.8. – P.1-14.

139. Ma, C.H. Risk factors of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and central retinal artery occlusion / C.H. Ma, C.T. Wang, T.T. Dai [et al.] // *International Journal of Ophthalmology*. – 2024. – Vol.17, №5. – P.869-876.
140. Martinez, E. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis / E. Martinez, J. Martorell, V. Riambau // *Journal of Vascular Surgery*. – 2020. – Vol.71, №1. – P.329–341.
141. Meissner, A. Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease / A. Meissner // *Cerebrovascular Disease*. – 2016. – Vol.42(3-4). – P.255–262.
142. Migliori, S. Application of an OCT-based 3D reconstruction framework to the hemodynamic assessment of an ulcerated coronary artery plaque / S. Migliori, C. Chiastra, M. Bologna [et al.] // *Med Eng Phys*. – 2020. – Vol.8. – P.74-81.
143. Morbiducci, U. Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry / U. Morbiducci, A. Kok, B. Kwak [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – Vol.15(3). – P.484-92.
144. Morris, P. Double-Kissing Nanocrush for Bifurcation Lesions: Development, Bioengineering, Fluid Dynamics, and Initial Clinical Testing / P. Morris, R. Gosling, A. Rothman [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol.36(6). – P.852-859.
145. Ong, C.T. Progression of mild to moderate stenosis in the internal carotid arteries of patients with ischemic stroke / C.T. Ong // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – Vol.9. – P.1043.
146. Patil, A. D. Ischemic Optic Neuropathies: Current Concepts / A.D. Patil, V. Biousse, N.J. Newman // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2022. – Vol.25, Suppl 2. – P.54-58.
147. Pi, S. Retinal capillary oximetry with visible light optical coherence tomography / S. Pi, T.T. Hormel, X. Wei [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 2020 – Vol.117(21). – P.11658-11666.

148. Pourcet, B. Alternative macrophages in atherosclerosis: not always protective! / B. Pourcet // *The Journal of clinical investigation*. – 2018. – Vol.128, №3. – P.910–912.
149. Puig, N. Search for reliable circulating biomarkers to predict carotid plaque vulnerability / N. Puig // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol.21, №21. – P.8236.
150. Rueløkke, L.L. Optic Disc Drusen Associated Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Prevalence of Comorbidities and Vascular Risk Factors / L.L. Rueløkke, L. Malmqvist, M. Wegener [et al.] // *Journal of neuro-ophthalmology*. – 2020. – Vol.40, №3. – P.356-361.
151. Safonenko, A. Combination of pathology of the brain and the optic nerve / A. Safonenko, E. Ioyleva, E. Kabanova [et al.] // *Malang Neurology Journal*. – 2022. – Vol.8, №2. – P.144-146.
152. Santamaria, S. ADAMTS proteases in cardiovascular physiology and disease / S. Santamaria, R. de Groot // *Open Biology*. – 2020. – Vol.10, №12. – P.200333.
153. Schinkel, A.F.L. Contrast-enhanced ultrasound: clinical applications in patients with atherosclerosis / A.F.L. Schinkel, M. Kaspar, D. Staub // *The international journal of cardiovascular imaging*. – 2016. – Vol.32. – P.35–48.
154. Scialò, F. Role of mitochondrial reverse electron transport in ROS signaling: potential roles in health and disease / F. Scialò, D.J. Fernández-Ayala, A. Sanz // *Front. Physiol.* – 2017. – Vol.8. – P.428.
155. Semenova, N.V. Enzymatic component of the glutathione system in russian and buryat women depends on the menopausal phase / N.V. Semenova, A.S. Brichagina, I.M. Madaeva [et al.] // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. - 2022. -Vol.58, №4. - P.971-978.
156. Semenova, N.V. Superoxide dismutase activity in male and female patients of different age with moderate COVID-19 / N.V. Semenova, L.V. Rychkova, M.A. Darenskaya [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2022. - Vol.173, №1. - P.51-53.

157. Sianos, G. Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis / G. Sianos, J. Sara, M. Zaromytidou [et al.] // *Journal Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol.1(19). - P.2092-2102.
158. Sorop, O. Endothelial dysfunction, atherosclerosis, and increase of von Willebrand factor and Factor VIII: a randomized controlled trial in swine / O. Sorop // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2021. – Vol.121, №5. – P.676–686.
159. Terelak-Borys, B. Ocular ischemic syndrome – a systematic review / B. Terelak-Borys, K. Skonieczna, I. Grabska-Liberek // *Medical Science Monitor.* – 2012. – Vol.18(8). – P.138-144.
160. Thrift, A.G. Global stroke statistics / A.G. Thrift, T. Thayabaranathan, G. Howard [et al.] // *Stroke.* – 2017. – Vol.12, №1. – P.13.
161. Tiwari, A. Multi-Scale Imaging of Vascular Pathologies in Cardiovascular Disease / A. Tiwari // *Frontiers in Medicine.* – 2022. – Vol.8. – P.754369.
162. Turpin, A. Customizing Structure-Function Displacements in the Macula for Individual Differences / A. Turpin, S. Chen, J.A. Sepulveda [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* – 2015. – Vol.56(10). – P.5984-5989.
163. Twine, C.P. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases / C.P. Twine // *The European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* – 2023. – Vol.65, №5. – P.627–689.
164. Wang, M.Y. Posterior ischemic optic neuropathy: Perioperative risk factors / M.Y. Wang, R. Brewer, A.A. Sadun // *Taiwan journal of ophthalmology.* – 2020. – Vol.10, №3. – P.167-173.
165. Wardlaw, J.M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J.M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurology.* – 2013. – Vol.12(5). – P.483-497.
166. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams // *European heart journal.* – 2018. – Vol.39, №33. – P.3021–3104.

167. Xiaolong, L. FGF21 induces autophagy-mediated cholesterol efflux to inhibit atherogenesis via RACK1 up-regulation / L. Xiaolong // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2020. – Vol.24, №9. – P.4992–5006.
168. Yanai, H. Atherogenic lipoproteins for the statin residual cardiovascular disease risk / H. Yanai // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol.23, №21. – P.13499.
169. Yonezawa, Y. A Successfully Treated Case of Posterior Ischemic Optic Neuropathy That Developed during Antihypertensive Therapy for Hypertensive Emergency / Y. Yonezawa, K. Koga, Y. Higashi [et al.] // *Internal Medicine*. – 2024. – Vol.63, №4. – P.1-6.
170. Zeiler, S.R. Paradoxical motor recovery from a first stroke after induction of a second stroke: reopening a postischemic sensitive period / S.R. Zeiler // *Neurorehabilitation and neural repair*. – 2016. – Vol.30, №8. – P.794–800.
171. Zhu, Y. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation / Y. Zhu // *Biomolecules*. – 2018. – Vol.8, №3. – P.80.