

Иркутский филиал ФГАУ «МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»
имени академика С. Н. Фёдорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

на правах рукописи

САВИНА ЮЛИЯ НИКОЛАЕВНА

ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

14.03.03 – патологическая физиология

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук Т. Н. Юрьева

Доктор медицинских наук А. В. Погодина

Иркутск 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Современные представления о закономерностях и механизмах формирования эссенциальной артериальной гипертензии и структурно-функциональных изменений зрительной системы.....	10
1.1. Эпидемиология эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков.....	10
1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе эссенциальной артериальной гипертензией	11
1.3. Диагностика артериальной гипертензии у детей и подростков.....	18
1.4. Современные представления о нарушениях зрительной системы при артериальной гипертензии.....	24
Глава 2. Методы исследования и клиническая характеристика обследованных лиц	
2.1. Клиническая характеристика больных.....	32
2.2. Методы исследования соматического состояния и показателей крови	
2.3. Методы исследования зрительной системы.....	37
2.3.1. Методы, определяющие функциональную способность зрительной системы.....	37
2.3.2. Методы, оценивающие структуру органа зрения.....	40
2.4. Статистическая обработка результатов.....	44
Глава 3. Изменения соматического здоровья и зрительной системы у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией.....	46
3.1. Клинико-метаболические особенности детей и подростков с артериальной гипертензией.....	46
3.2. Изменения зрительной системы у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией.....	54

Глава 4. Закономерности структурно-функциональных изменений зрительной системы у детей и подростков в зависимости от стажа эссенциальной артериальной гипертензии.....	71
Глава 5. Офтальмологическая и клинико-биохимическая характеристика больных с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от наличия друз диска зрительного нерва.....	79
Заключение.....	98
Выводы.....	104
Список сокращений.....	106
Список литературы.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По определению Всемирной организации здравоохранения, эссенциальная артериальная гипертензия является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией [61, 148].

Известно, что повышенное артериальное давление негативно воздействует на микрососудистое русло сердца, почек, головного мозга, вызывая необратимые структурные и функциональные изменения [1, 9, 16, 18, 23, 27, 35, 36, 48, 49, 55, 72, 75, 77, 78, 79, 81, 91].

Артериальная гипертензия является одним из ведущих факторов риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта, которые ведут к инвалидизации людей молодого трудоспособного возраста, а также составляют от 40% в структуре причин смерти среди взрослого населения и более 80% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3, 6, 7, 14, 18, 25, 28, 29, 30, 31, 37, 46, 86, 87, 93, 99, 101, 122]. Вместе с тем И. В. Леонтьева (2010) отмечает, что рост заболеваемости артериальной гипертензии наблюдается не только у взрослого населения, но и среди детей и подростков [75].

Исследования, посвященные изменениям зрительной системы при ГБ, были систематизированы М. Л. Красновым еще в 1953 г. и представлены в виде классификации гипертонической ангиопатии сетчатки [66, 67]. Имеющиеся на сегодняшний день работы раскрывают осложнения и исходы сосудистых изменений глазного дна у больных, длительно страдающих гипертонической болезнью [59, 64, 94]. Так, по данным Л. А. Кацнельсона (1990), Т. И. Форофоновой (1989), М. Л. Краснова (1984), наиболее часто встречаются такие исходы гипертонической болезни как ангиопатия сетчатки, ангиосклероз и ретинопатия [51, 66, 67]. Необходимо отметить, что эти исследования проводились только у взрослых пациентов [159, 184].

Однако, по данным официальной статистики, среди детей и подростков распространенность артериальной гипертензии составляет от 2,4 до 18%. Каждый

третий ребенок, имеющий эпизоды подъема артериального давления, становится гипертоником [104, 155]. Но у детей артериальная гипертензия протекает чаще всего бессимптомно, вследствие чего диагностика органических изменений, особенно на ранних доклинических стадиях бывает затруднена [140]. Несмотря на имеющиеся успехи, достигнутые в изучении механизмов развития и течения ЭАГ у детей и подростков, в настоящее время отсутствует единая точка зрения на изменение зрительной системы при повышенном артериальном давлении. Так, в 2003 году Всемирной организацией кардиологов глаз был исключен из списка так называемых органов-мишеней, вовлекающихся в патологический процесс при ГБ [18].

В то же время, по мнению П. К. Анохина (1954), комплексное воздействие патогенных факторов, особенно у детей, способно «включить патофизиологические механизмы» гипертонической хориопатии, исходом которой является необратимое ухудшение зрительных функций. Не исключено, что АГ, запуская у детей и подростков комплекс морфологических и функциональных сдвигов зрительной системы, может выступать в качестве патологической детерминанты, деятельность которой приводит к образованию патологической функциональной системы по Г. Н. Крыжановскому (2008). Следовательно, реальным становится предположение, что патологические изменения зрительной системы, формирующиеся в детском возрасте при артериальной гипертензии, могут стать основой для дальнейших изменений структуры нейроретинальной ткани и, соответственно, снижения зрительных функций у больных с ЭАГ. Вместе с тем к настоящему времени практически отсутствуют систематические, углубленные исследования, касающиеся анализа изменений зрительной системы у детей и подростков с повышенным артериальным давлением и, в первую очередь, одной из наиболее распространенных форм – эссенциальной артериальной гипертензией [19, 102].

Таким образом, актуальность проводимой работы обусловлена тем, что до сих пор не изучены основные закономерности и механизмы изменения зрительной системы у детей с повышенным уровнем АД, отсутствуют систематизированные

сведения о ранних доклинических проявлениях гипертонической ангиохориоретинопатии, не разработаны алгоритмы диагностики и мониторинга патологических нарушений органа зрения.

Все вышеизложенное и определило основную цель исследования: раскрыть закономерности и механизмы структурно-функциональных изменений зрительной системы у детей и подростков с ЭАГ.

Для решения поставленной цели последовательно решались следующие **задачи**:

1. Оценить изменения соматического статуса и биохимических показателей крови у детей и подростков с ЭАГ.
2. Изучить изменения регионарной (орбитальной) гемодинамики у детей и подростков с ЭАГ.
3. Выяснить изменения электрогенеза сетчатки и зрительного нерва у детей и подростков с ЭАГ.
4. Выявить закономерности структурно-функциональных изменений зрительной системы и их взаимосвязь с соматическим состоянием у детей и подростков с ЭАГ.
5. Определить влияние длительности ЭАГ на формирование и нарастание патологических изменений зрительной системы у детей и подростков.
6. Разработать концептуальную схему включения механизмов формирования нарушений зрительной системы у детей и подростков с ЭАГ и на этой основе обосновать критерии их ранней диагностики.

Научная новизна работы. Впервые выявлено, что эссенциальная артериальная гипертензия сопровождается снижением скоростных показателей орбитального кровотока, повышением индекса резистентности сосудистой стенки на фоне компенсаторного усиления кровотока в глазничной и центральной артериях сетчатки, что указывает на гемодинамические нарушения в базовых системах кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва, ведущие к развитию ишемии.

Установлено, что важным звеном патологических изменений зрительной системы при ЭАГ является нарушение электрогенеза сетчатки. Патогномичным признаком хориоретинальной ишемии у пациентов с ЭАГ является снижение амплитуды, увеличение времени межпиковой латентности и деформация пиков осцилляторных потенциалов.

Приоритетными являются данные о том, что при ЭАГ у детей и подростков формируется синдром хориоретинальной ишемии, характеризующийся гемодинамическими нарушениями в системе хориоидальных и ретинальных сосудов, снижением электрической чувствительности сетчатки и увеличением ее толщины в центральной аваскулярной зоне.

Доказана коррелятивная зависимость между такими показателями соматического статуса как липидный профиль, уровень АД и критериями, характеризующими развитие хориоидальной ишемии.

Важными являются данные о том, что весь комплекс структурно-функциональных изменений зрительной системы формируется в течение первого года возникновения ЭАГ; у детей и подростков со стажем заболевания до пяти лет и более аналогичные нарушения не претерпевают клинически значимых изменений.

Важное клиническое значение имеют данные о том, что у большинства детей и подростков с ЭАГ в структурах глазного яблока формируется гиалиново-капельная дистрофия, проявляющаяся в виде друз диска зрительного нерва, что сопровождается изменением его морфологии и нарушением нейрорепродуктивности.

Разработана концептуальная схема включения патогенетических механизмов структурно-функциональных изменений зрительной системы у детей и подростков с ЭАГ, в которой показано, что ключевым звеном патологических изменений является нарушение хориоидального кровотока.

Положения, выносимые на защиту

1. Эссенциальная артериальная гипертензия у детей и подростков сопровождается формированием синдрома хориоретинальной ишемии, характеризующимся гемодинамическими нарушениями в системе хориоидальных

и ретинальных сосудов, снижением электрической чувствительности сетчатки и увеличением ее толщины в центральной аваскулярной зоне.

2. Независимо от длительности основного заболевания у всех детей и подростков имеются сопоставимые изменения хориоретинального комплекса, формирующиеся уже на первом году заболевания.

3. Для детей и подростков с ЭАГ является характерным формирование гиалиново-капельной дистрофии, проявляющейся в виде друз диска зрительного нерва и сопровождающейся изменением его морфологии и нарушением нейрорелевации.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований, статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Апробация материалов диссертации. Основные положения работы представлены и обсуждены на VIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2013); IX Всероссийской научно-практической конференции «Федоровские чтения 2013» (Москва, 2013); научной конференции офтальмологов «Невские горизонты 2014» (Санкт-Петербург, 2014); X съезде офтальмологов России (Москва, 2015); еженедельной научно-клинической конференции ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» (Москва, 2015).

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано десять печатных работ, в том числе четыре статьи в рецензируемых научных журналах, включенных ВАК Министерства образования и науки России в список изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов диссертационных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 131 странице и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и клинической характеристики больных, результатов собственных исследований и их обсуждений, заключения, выводов. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 18

таблицами. Список литературы содержит 215 работ (133 отечественных и 82 иностранных источника).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАКОНОМЕРНОСТЯХ И МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

1.1. Эпидемиология эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков

По определению Всемирной организации здравоохранения, эссенциальная артериальная гипертензия является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [42, 62, 72, 86].

По мнению О. А. Кисляк (2007), артериальная гипертензия представляет собой одну из ведущих проблем современной медицины, являясь значимой причиной инвалидизации и летальных исходов у лиц трудоспособного возраста. Она служит ведущим фактором риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта, которые составляют от 40% в структуре причин смерти среди взрослого населения и более 80% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [23, 36, 54, 126, 155]. Повышенное кровяное давление является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и причиной 54% инсультов и 47% случаев ишемической болезни сердца. Артериальная гипертензия ответственна за 7,6 миллиона преждевременных смертей в год (т. е. 13,5% всех случаев смерти в мире).

Среди детей и подростков, по данным эпидемиологических исследований, распространенность артериальной гипертензии составляет от 2,4 до 18%, из них дети (1-12 лет) и подростки (13-18 лет) болеют в 1-14% случаев, школьники составляют 12-18% [1, 46, 70, 92, 99, 109, 155].

По данным Всемирной организации кардиологов, у детей первого года жизни, а также раннего и преддошкольного возраста артериальная гипертензия развивается редко и имеет вторичный (симптоматический) характер [39]. Наиболее предрасположены к развитию артериальной гипертензии дети препубертатного и пубертатного возраста, что во многом определяется свойственными этим периодам детства вегетативными дисфункциями [40, 61, 101, 103].

Своевременное выявление заболевания, а, следовательно, и лечение затруднено, так как в половине случаев АГ протекает бессимптомно. У детей, имеющих повышенное артериальное давление, с возрастом сохраняется такая тенденция, и у 33-42% АД остается повышенным. Прогрессирует артериальная гипертензия в 17-26% случаев, т. е. у каждого третьего ребенка, имеющего подъемы артериального давления, возможно формирование гипертонической болезни [101, 75].

1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии

Считается, что этиология эссенциальной артериальной гипертензии полностью не выяснена. Обсуждается роль различных нервных, гуморальных и других факторов, участвующих в регуляции ударного объема сердца (УОС), сосудистого тонуса и объема циркулирующей плазмы (ОЦП). По-видимому, эссенциальная артериальная гипертензия является полиэтиологичным заболеванием (мозаичная теория), в возникновении которого играют роль одни факторы, а в закреплении – другие. Хотя концепция Г. Ф. Ланга (1950) [71], А. Л. Мясникова о нозологической обособленности эссенциальной артериальной гипертензии (гипертонической болезни) получила широкое признание и принята ВОЗ, продолжается обсуждение вопроса о возможности неоднородности этого заболевания. По мнению сторонников этой точки зрения, дальнейшие исследования внесут изменения в эту

теорию, и АГ будет рассматриваться как несколько отдельных нозологических единиц с различной этиологией. Однако, по мнению И. В. Леонтьевой, это утверждение представляется маловероятным [74].

Классические концепции этиологии и патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии включают:

1. нейрогенную теорию – Г. Ф. Ланга;
2. объемно-солевую – А. Гайтона;
3. объемную – Б. Фолкова.

Как пишет профессор И. В. Леонтьева в «Лекциях по кардиологии детского возраста» (2005), в настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что истоки артериальной гипертензии лежат в детском и подростковом возрасте [74].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что распространенность заболевания у школьников составляет от 2 до 18% [99]. Вариабельность данных может быть связана с различиями географических и экологических характеристик, социального статуса обследуемых, их питания и образа жизни.

По наблюдению В. Б. Розанова (2007), у половины детей заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет выявление, а значит, и его своевременное лечение [101]. Повышение АД в детском возрасте является ведущим фактором риска формирования гипертонической болезни у взрослых [183].

По мнению отечественных и зарубежных исследователей О. А. Кисляк (2007), Г. И. Сторожакова (2003), Е. В. Петрова (2003), П. Зиммет (2007), К. Альберти (2007), Ф. Кауфман (2007), для реального изменения существующего положения наибольшее значение имеет проведение первичной профилактики, в основу которой положена концепция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, подтвержденная многочисленными эпидемиологическими и клиническими исследованиями [54, 55, 215]. В педиатрии эта концепция еще не получила широкого распространения, так как до последнего времени доминировала точка зрения о том, что факторы риска в основном влияют на заболеваемость и смертность от сердечной патологии в пожилом возрасте [15]. Детей, подростков и

лиц молодого возраста традиционно относили к группе низкого риска. Однако появившиеся в последние годы результаты целого ряда исследований заставляют взглянуть на эту проблему по-новому и обратить внимание на необходимость учета факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в молодом и подростковом возрасте [3, 6, 7, 8, 10, 23, 28, 29, 30, 31, 35, 37, 49, 54, 57, 61, 65, 74]. Так, было показано, что в возрасте 18-55 лет самая низкая смертность от сердечно-сосудистых причин наблюдается у пациентов с нормальным артериальным давлением при отсутствии гиперхолестеринемии и некоторых других факторов риска [161]. На основании обследования подростков в возрасте 16-18 лет было выявлено, что распространенность известных факторов риска у них очень высока и существует настоятельная необходимость проводить немедикаментозную и медикаментозную коррекцию артериальной гипертензии начиная с этого возраста [76, 207]. В настоящее время АГ принято рассматривать как полиэтиологическое заболевание. Факторы, способствующие ее развитию, условно можно разделить на эндогенные и экзогенные. К эндогенным факторам можно отнести наследственность, вес, рост, пол, личностные характеристики, а к экзогенным – питание, низкую физическую активность, психоэмоциональное напряжение, курение, повышенное потребление поваренной соли [10, 18, 28, 33, 37, 54, 61, 65, 69, 71, 74, 93, 99, 106, 108, 128, 135, 162].

Отягощенная наследственность – один из значимых факторов риска для реализации артериальной гипертензии. На ее значение указывают наблюдаемая агрегация больных гипертонической болезнью в семьях, высокая конкордантность по уровню артериального давления и заболеваемости АГ среди монозиготных близнецов, а также частота развития АГ у ближайших родственников [112].

С развитием генетики проведены многочисленные исследования, посвященные изучению роли различных молекулярно-генетических маркеров развития артериальной гипертензии. Д. И. Садыкова (2010) в своей статье «Артериальная гипертензия у детей: причины и диагностика» [108] уделила большое внимание этой проблеме. Наибольший прогресс в понимании роли наследственной

предрасположенности к артериальной гипертензии достигнут при изучении генотипов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [14, 160]. Одним из первых был описан полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), расположенного на хромосоме 17 (17q23). Ген определяет образование ангиотензина II из ангиотензина I. Ген АСЕ может быть представлен длинными и короткими аллелями, так называемый Insertion/Deletion (I/D) полиморфизм, который определяется наличием или отсутствием блока из 287 пар нуклеотидов в 16-м интроне. DD-генотип расценивается как независимый фактор риска развития эссенциальной гипертензии. В русской популяции показана ассоциация аллеля D (особенно DD-генотипа) с неблагоприятным течением болезни и инфарктом миокарда. Наивысший уровень экспрессии гена АСЕ свойствен эндотелию мелких артерий и артериол мышц. Экспрессия гена АСЕ резко повышена у внезапно умерших больных с артериальной гипертензией. Выявлена ассоциация высокой распространенности повреждающих аллелей DD у больных с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка [39, 90]. Ген ангиотензиногена определяет уровень ангиотензина I. Установлено участие гена ангиотензиногена в формировании профиля ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [198]. Ген ангиотензиногена локализуется в хромосоме 1q42-q43. В настоящее время описано 10 полиморфных состояний этого гена. Наиболее изучен полиморфизм M235T (замена метионина треонином в положении 235) и T174M9 (замена треонина метионином в положении 174). При этом повреждающий эффект ассоциируется с аллелем M (метионин) и генотипом MM. Защитное действие связывают с аллелем T (треонин) и генотипом TT [193].

Ген сосудистого рецептора ангиотензина II определяет не только констриктивное действие, но и экспрессию фактора роста и пролиферацию гладкой мускулатуры. Описаны аллели данного гена, кодирующие различающиеся по аминокислотной последовательности варианты этого рецептора, что приводит к различиям в эффективности связывания ангиотензина II и, вследствие этого, к различиям в функционировании сосудистой стенки [198]. Полиморфизм рассматриваемого гена, локализованного в хромосоме 3q21-q25,

обусловлен вариабельностью оснований аденина и цитозина в положении 1166 нуклеотидной последовательности. Выявлена взаимосвязь аллеля 1166С с артериальной гипертензией. В работе С. Таками (2008) показано, что аллель А (аденин) и генотип АА ослабляют риск, аллель С (цитозин) ассоциируется с формированием сосудодвигательной дисфункции эндотелия и повышением риска осложнений [198]. Установлена ассоциативная связь АГ с носительством генов гистосовместительства HLA A11 и B22. Генетические факторы определяют до 38% фенотипической изменчивости систолического АД и до 42% – диастолического.

В то же время Д. И. Садыкова (2010) указывает, что генетические факторы не всегда приводят к развитию гипертонической болезни [108]. На уровне клеток и тканей прогипертензивные генетические эффекты могут ослабляться физиологическими механизмами, обеспечивающими стабильность уровня артериального давления (калликреин-кининовая система). Влияние генов на уровень артериального давления в значительной мере усиливается экзогенными факторами. Именно эти факторы являются модифицируемыми, и их устранение служит целью превентивного вмешательства.

Избыточная масса тела также является одним из ведущих факторов риска повышения артериального давления. Многие авторы отмечают существование тесной взаимосвязи между его уровнем и массой тела. Избыточный вес тела приводит к увеличению риска развития АГ в 2-6 раз [7, 183]. В работах S. R. Daniels, T. R. Kimball (1998) отмечено, что определенную роль в развитии артериальной гипертензии играет именно характер жировых отложений. Так, с систолической и с диастолической гипертензией коррелирует мужской тип ожирения (отложение жира в плечевом поясе и в области живота) [2]. Этот эффект объясняют меньшей плотностью рецепторов к инсулину на поверхности клеток жировой ткани брыжейки и сальника. При увеличении массы висцерального жира в кровотоки через систему воротной вены поступает избыточное количество свободных жирных кислот, которое может в 20-30 раз превышать их концентрацию, наблюдаемую при отсутствии висцерального

ожирения. В результате печень испытывает мощное и постоянное воздействие свободных жирных кислот, что приводит к развитию ряда метаболических нарушений. Свой вклад в прогипертензивный эффект ожирения вносит также лептин, вырабатываемый в адипоцитах, который, благодаря увеличению активности симпатической нервной системы, способствует повышению АД [161]. Начало полового созревания значительно влияет на показатели физического развития и уровень АД, в регуляцию которого вовлекаются гормоны гипофиза и половых желез. Повышение АД в это время рассматривается как физиологическая реакция, направленная на поддержание кровоснабжения на оптимальном уровне при быстром увеличении роста и массы тела [153]. Это определяет особенности возрастной динамики АД у подростков и лиц молодого возраста. У девушек наивысший уровень АД, превышающий таковой у юношей, выявляется в 13-14 лет. В 15 лет и старше данный показатель становится выше у лиц мужского пола. Различия в динамике показателей обусловлены разными сроками начала полового созревания у юношей и девушек. Возрастные эволюционные процессы, специфика нейрогуморальной регуляции обуславливают широкие физиологически колебания сосудистого тонуса, что создает определенные трудности в оценке отклонений АД у подростков и лиц молодого возраста [60, 85, 116]. В последние годы были выполнены исследования, подтверждающие взаимосвязь между факторами риска развития атеросклероза у детей и заболеваемостью артериальной гипертензией у их взрослых родственников [55, 63, 101, 191]. Это дает возможность экстраполировать концепцию факторов риска развития атеросклероза на детский возраст, которая с точки зрения профилактики имеет огромное значение [55, 58, 74, 87, 89, 92, 99, 103, 104, 108, 112, 122, 128, 166, 187]. Проблема метаболической сопряженности атерогенных нарушений и артериальной гипертензии более актуальна для мальчиков, поскольку именно для них в дальнейшем характерны ранний дебют и быстрое развитие сердечно-сосудистых осложнений и, соответственно, более высокая смертность во взрослом возрасте. Управление факторами атерогенного риска подразумевает не

только их раннюю идентификацию, но и, что более важно, выявление наиболее значимых факторов атерогенеза [101, 187].

Обзор литературных данных показывает, что артериальная гипертензия как фактор риска атеросклероза не вызывает сомнения. Чаще эти заболевания сочетаются. Артериальная гипертензия может усиливать темп развития атеросклероза, а нередко и инициировать его начало за счет травматизации сосудистой стенки, что облегчает проникновение липопротеидов под внутреннюю оболочку артерий [34, 187, 193].

В течение последних десяти лет связь между артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями стала одной из ключевых проблем для кардиологов, педиатров и эндокринологов [132, 206, 215]. В. Б. Розанов (2007) выявил, что у больных с метаболическим синдромом в 2-4 раза чаще развивается атеросклероз, а риск инфаркта миокарда в 6-10 раз выше, чем в общей популяции [101]. Метаболический синдром рассматривается как целостное нарушение обмена веществ, характеризующееся комплексом метаболических и гормональных изменений, которое приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность), способствует возникновению и прогрессированию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и гипертонической болезни [28, 132, 206, 215]. Основная роль в тесной сопряженности метаболического синдрома и быстрого развития атеросклероза отводится гиперинсулинемии, ведущей к пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в сосудистой стенке и стимулирующей синтез коллагена в атеросклеротических бляшках [206]. Активация симпатической нервной системы является одним из основных факторов, приводящих к периферической инсулинорезистентности, в то время как гиперинсулинемия становится важнейшим стимулом дальнейшей активации симпатической нервной системы, замыкая порочный круг. Механизмы, в результате которых активация симпатической нервной системы ведет к инсулинорезистентности, могут быть различными [132]. Уменьшается поступление глюкозы в клетки, увеличивается число инсулинорезистентных мышечных волокон, уменьшается плотность

сосудистого русла [153]. Одной из причин инсулинорезистентности также является вазоконстрикция, обусловленная стимуляцией альфа-адренорецепторов сосудов.

Для детей с метаболическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией характерен сдвиг липопротеидов в атерогенную сторону (повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности), гиперинсулинемия, что резко повышает вероятность развития ишемической болезни сердца и сахарного диабета II типа [28, 125, 206, 215].

1.3. Диагностика артериальной гипертензии у детей и подростков

Диагностика артериальной гипертензии у детей и подростков проводится с использованием специальных таблиц, основанных на результатах популяционных исследований. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и международного общества гипертензии следует выделять нормальное АД, высокое нормальное АД и повышенное АД. Сопоставление возраста и роста позволяет среди детей с низким ростом избежать недооценки значений уровня АД, а при высоком росте избежать гипердиагностики артериальной гипертензии [85]. Критериями нормального, высокого нормального АД и артериальной гипертензии считают [6, 116]:

- Нормальное АД – систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД), уровень которого ≥ 10 -го и < 90 -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.
- Высокое нормальное АД – САД и/или ДАД, уровень которого ≥ 90 -го и < 95 -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста или $\geq 120/80$ мм рт. ст. (даже если это значение < 90 -го перцентиля).

Артериальная гипертензия определяется как состояние, при котором средний уровень систолического и/или диастолического АД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений больше или равен значению 95-го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. На сегодняшний день различают первичную (эссенциальную) или вторичную (симптоматическую) артериальную гипертензию.

Первичная, или эссенциальная артериальная гипертензия это самостоятельное нозологическое заболевание, характеризующееся хроническим повышением систолического и/или диастолического АД с неустановленной причиной. Под вторичной гипертензией подразумевается гипертензия, причина которой может быть выявлена [126].

Степень тяжести артериальной гипертензии определяется в соответствии с принятой в настоящее время классификацией [6], согласно которой у детей и подростков выделяют две степени АГ:

I степень – средние уровни САД и/или ДАД из трех измерений, равные или превышающие значения 95-го перцентиля, установленные для данной возрастной группы, при условии, что они больше 99-го перцентиля не более чем на 5 мм рт. ст.

II степень (тяжелая) – средние уровни САД и/или ДАД из трех измерений превышают значения 99-го перцентиля более чем на 5 мм рт. ст., установленные для данной возрастной группы.

Если уровни САД и ДАД попадают в разные категории, то степень АГ устанавливается по более высокому значению одного из этих показателей.

Степень АГ определяется в случае впервые диагностированной АГ и у пациентов, не получающих гипотензивной терапии.

У подростков 12 лет и старше с первичной АГ по критериям стратификации могут определяться группы риска [3].

Группы риска АГ I степени:

низкий риск – нет факторов риска и нет поражения органов-мишеней;

высокий риск – три и более факторов риска и/или поражения органов-мишеней, и/или сопутствующие состояния.

Пациенты с АГ II степени относятся к группе высокого риска.

Учитывая особенности течения АГ у детей и подростков (связь с синдромом вегетативной дисфункции, часто лабильный характер АГ), диагноз следует ставить только у подростков 16 лет и старше в случае, когда первичная АГ сохраняется в течение года и более, или ранее (в возрасте до 16 лет) – при наличии поражений органов-мишеней [61, 65, 163].

Выявление повышенного уровня АД у пациента ставит перед интернистом задачу дифференциальной диагностики между эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией. По рекомендациям И. В. Леонтьевой (2005), для дискриминации этих состояний уже при сборе анамнеза следует обратить внимание на жалобы больного (головная боль, рвота, нарушения сна), наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы и травмы живота. Анализируется течение беременности и родов (преждевременные роды), патология раннего возраста (недоношенность, внутриутробная гипотрофия, бронхолегочная дисплазия и др.), преждевременное половое развитие (появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков – до 10 лет). Выясняется характер и уровень физических нагрузок, избыточное потребление поваренной соли (склонность к досаливанию уже приготовленной пищи), употребление алкоголя, курение, прием некоторых лекарственных препаратов (амфетамины, прессорные препараты, стероиды и нестероидные противовоспалительные препараты, трициклические антидепрессанты, оральные контрацептивы), наркотических средств и других стимуляторов. Собираются сведения о наследственной отягощенности по гипертонической болезни, другим сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету. Необходимо оценить психологические и средовые факторы (характер учебы и работы, атмосфера в семье, образовательный и эмоциональный статус родителей или опекунов, социально-экономические показатели семьи, жилищные условия, характер работы родителей, уровень взаимопонимания в семье) [60, 61, 65].

В имеющейся литературе, посвященной изучению артериальной гипертензии, большое внимание уделяется особенностям клинического обследования пациентов с этим заболеванием. Клиническое обследование проводится не только для выявления АГ и поражения органов-мишеней, но и для исключения вторичной АГ [4, 20, 38]

Согласно рекомендациям ВНОК целенаправленное объективное исследование пациентов с ЭАГ должно включать:

- 1) антропометрические измерения (масса и длина тела, окружность талии) – вычисление индекса Кетле (отношение массы тела в кг к квадрату длины тела в м²) с оценкой его клинической значимости;
- 2) измерение АД на верхних и нижних конечностях;
- 3) осмотр кожных покровов;
- 4) исследование глазного дна, позволяющее обнаружить сужение и извитость мелких артерий, расширение вен;
- 5) исследование сердечно-сосудистой системы с оценкой пульса на обеих руках, частоты и ритма сердечных сокращений; определение пульсации на периферических артериях с целью выявления асимметрии и снижения пульсации;
- 6) исследование бронхо-легочной системы;
- 7) исследование органов брюшной полости;
- 8) исследование неврологического статуса;
- 9) оценка полового развития по шкале Таннера.

Рутинные лабораторные тесты помогают выявить патологические изменения в органах-мишенях и наличие некоторых факторов риска.

В течение многих лет ведутся споры исследователей о включении тех или иных органов в разряд органов-мишеней, поражающихся при гипертонической болезни [9, 16, 18, 23, 55, 67, 75, 77, 79, 91, 95, 98, 107, 109, 115, 139].

По мнению W. de Leeuw, W. H. Birkenhager (1977), почка является одной из главных мишеней гипертонического процесса, и нарушения деятельности почек, наблюдающиеся при гипертонической болезни, часто представляются скорее

следствием заболевания, чем его причиной [170, 172]. Кроме того, считается, что такие нарушения могут способствовать прогрессированию болезни [137, 144].

Морфологические признаки поражения почек при всех типах гипертонии активно изучались в течение последних 125 лет. При незлокачественной гипертонической болезни были описаны два основных типа поражений внутрипочечных сосудов, их распространение зависело как от степени гипертонии, так и от возраста больного. Основным изменением внутривидовых артерий является гиперпластический эластический атеросклероз [9, 79, 81, 137, 144]. В патогенезе гломерулярных поражений при гипертонической болезни участвуют многие факторы. Согласно классической концепции, гломерулярное разрушение является прямым следствием ишемии, вызванной сужением афферентных артериол [9, 194]. Кроме того, как считается в настоящее время, остающиеся интактные нефроны могут подвергаться усиленному системному давлению и вследствие этого проявлять склонность к гломерулярному застою, гипертензии и гиперфилтрации, а также повреждаться в результате перегрузки [32, 136].

Один из органов, который единодушно считается органом-мишенью при артериальной гипертензии, это головной мозг [1, 9, 16, 18, 35, 36, 48, 49, 70, 72, 75, 77, 78, 91, 105, 109, 112, 115, 124, 140, 198].

Опасность артериальной гипертонии заключается в том, что она вызывает поражение артерий различных органов, в том числе головного мозга, что с течением времени может приводить к нарушениям мозгового кровообращения (НМК) как ишемического характера (инфаркт мозга), так и геморрагического (кровоизлияние в мозг). Большое значение для поражения артериальной стенки имеют не только абсолютные значения АД, но и гемодинамические особенности артериальной гипертонии: повышение диастолического давления, вариабельность систолического АД, нарушение циркадного ритма АД (отсутствие физиологического снижения АД в ночное время или его повышение, эпизоды чрезмерного ночного снижения АД) [143]. В связи с последним даже умеренная

артериальная гипертония требует своевременной коррекции, так как может приводить к мозговым осложнениям.

По мнению многих авторов, в том числе профессора Л. А. Калашниковой, при артериальной гипертонии преимущественно поражаются небольшие артерии (диаметром менее 500-800 мкм), снабжающие кровью глубокие отделы полушарий головного мозга (белое вещество, внутренняя капсула, подкорковые ганглии). Такая избирательность поражения обусловлена особенностями анатомического строения артериальной системы [97, 120], вследствие которых именно стенка небольших артерий глубоких областей головного мозга испытывает наибольшее давление и претерпевает наибольшие деструктивные изменения [48, 49].

Артериальная гипертония является причиной не только острых ишемических нарушений мозгового кровообращения (лакунарных инфарктов), но и постепенно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения головного мозга, приводящей к формированию сосудистой (дисциркуляторной) энцефалопатии. Ее развитие связано с распространенным поражением (артериолосклерозом) артерий диаметром менее 150-200 мкм, снабжающих кровью белое вещество полушарий головного мозга и подкорковые ганглии, что приводит к их ишемии [48]. Клинически энцефалопатия проявляется когнитивными нарушениями (в первую очередь, снижением памяти), изменением походки (замедление, пришаркивание, неустойчивость), нечеткостью речи, реже – поперхиванием при глотании, трудностью контроля мочеиспускания. По данным М. Т. Азнабаева (2004), большое значение в диагностике сосудистой (дисциркуляторной) энцефалопатии имеет нейровизуализация – рентгеновская компьютерная или магнитно-резонансная томография мозга [5]. Она обнаруживает диффузное изменение белого вещества полушарий головного мозга (обозначаемое термином «лейкоареоз»), небольшие лакунарные инфаркты (часто асимптомные), расширение желудочков головного мозга.

По мнению профессора Л. А. Калашниковой, первичная и вторичная профилактика острых и хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний

головного мозга при артериальной гипертонии состоит в своевременном выявлении повышенного АД и его коррекции. С этой целью используются различные группы гипотензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и его рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, бета-блокаторы, альфа-блокаторы [6, 29, 38]. Пациенты также нуждаются в назначении препаратов комплексного действия, улучшающих кровообращение и питание головного мозга, и препаратов, улучшающих реологические свойства крови, поскольку при артериальной гипертонии отмечаются выраженные нарушения кровообращения в мелких сосудах головного мозга [35, 181].

Своевременное выявление, комплексное лечение, регулярный контроль и нормализация АД, коррекция недостаточности мозгового кровообращения при артериальной гипертонии служат залогом предотвращения таких грозных осложнений, как инсульт и инфаркт головного мозга [49].

1.4. Современные представления о нарушениях зрительной системы при артериальной гипертензии

В течение многих десятилетий ведутся споры исследователей относительно вовлечения зрительного анализатора в патологический процесс, обусловленный повышенным артериальным давлением. По выражению И. К. Шхвацабая (1972), «глаз – это один из четырех органов-мишеней, которые поражаются при артериальной гипертонии» [128, 152, 210]. До 2003 г. орган зрения считался органом-мишенью при АГ в связи со специфичностью изменений на глазном дне, что имело прогностическое значение. Но в 2003 г. Европейским обществом кардиологов (ЕОК) глаз был исключен из списка органов-мишеней, а 3 и 4 степени гипертонической ретинопатии отнесены к ассоциированным клиническим состояниям [18]. Тем не менее результаты целого ряда исследований доказывают существование тесной связи ЭАГ и сосудистых ретинальных

нарушений [117, 119, 121, 127]. По данным Л. А. Кацнельсона, Т. И. Форофоновой, наиболее частой причиной возникновения сосудистой патологии глаза является гипертоническая болезнь (33% случаев) и атеросклероз (18%) [51].

Существует множество классификаций офтальмопатологии при гипертонической болезни. На основании результатов исследования, в ходе которого проводилась сравнительная оценка глазной патологии и клинического течения гипертонической болезни (ГБ), было предложено использовать различные виды глазной патологии в качестве критериев клинического течения гипертонии:

1. Ангиопатия сетчатки при ГБ I стадии.
2. Ангиосклероз сетчатки при ГБ II стадии.
3. Ретинопатия при ГБ II-III стадии.

Имеется значительное количество работ, в которых указывается на то, что больше половины больных гипертонической болезнью имеют признаки гипертонической ангио- и ретинопатии [53, 59, 64, 83, 177, 189, 192]. По данным некоторых отечественных и зарубежных авторов, в 90% случаев при исследовании глазного дна выявляется гипертонический ангиосклероз [42, 51, 52, 152, 153]. Авторы отмечают, что при тяжелом течении ГБ в 70% случаев развивается оптическая нейропатия, причем у каждого третьего больного она заканчивается атрофией зрительного нерва, в 30% случаев развивается поражение макулярной области, а у каждого пятого пациента имеется риск возникновения обширных ретинальных геморрагий [118, 145, 147, 204]. В макулярной зоне у взрослых пациентов появляется непостоянный симптом Гвиста (штопорообразная извилистость венул), могут быть небольшие кровоизлияния [66, 67, 73, 84]. Иногда наблюдается легкий отек сетчатой оболочки, небольшая ступенчатость границ диска зрительного нерва [17, 67, 96, 134, 182, 188, 206]. Офтальмоскопические изменения такого рода обратимы и при нормализации артериального давления (в I стадии болезни) глазное дно может принимать нормальный вид [114, 150, 151].

Одним из офтальмологических осложнений артериальной гипертензии является тромбоз центральной вены сетчатки, который сопровождается резким снижением зрения [117]. Часто причиной его возникновения является повышение артериального давления, физическое перенапряжение и стресс [208]. Тромбоз обычно происходит на одном глазу, но нередко аналогичные изменения бывают двусторонними. При тромбозе одной из ветвей центральной вены сетчатки патологический процесс ограничивается зоной пораженного сосуда. Расстройство зрения наступает в меньшей степени. Зрение после тромбоза центральной вены сетчатки значительно восстановить обычно не удается [67, 84, 96]. На глазном дне обнаруживается отек макулярной области и диска зрительного нерва – основная причина снижения центрального зрения; вены резко расширены и извиты, вокруг сосудов имеются множественные кровоизлияния [199, 201, 205]. Важным является тот факт, что диагностика этого заболевания может происходить уже на стадии претромбоза, когда офтальмоскопируются расширенные, извитые, застойные вены неравномерного калибра, штрихообразные единичные кровоизлияния, возможен отек макулярной области [211]. Некомпенсированное артериальное давление, нарушение реологических свойств крови и снижение перфузии являются, по мнению А. П. Нестерова (2001), пусковыми факторами для развития тромбоза центральной вены сетчатки или ее ветвей, когда на глазном дне появляются штрихообразные кровоизлияния по всей сетчатке (если поражена центральная вена) или в бассейне одной или нескольких ветвей, мягкие экссудаты, границы диска зрительного нерва нечеткие или не определяются, отек в макулярной области, возможны кровоизлияния в стекловидное тело. Появляются характерные жалобы на снижение остроты зрения до счета пальцев, появление скотомы (выпадение части поля зрения), пелена, туман перед глазами [4, 84].

М. Л. Краснов (1953), так же в числе проявлений гипертонической болезни назвал гипертонический ангиосклероз сетчатки. При этом ретинальные артерии сужены, неравномерного калибра, извилисты. Световая рефлексная полоса на них неравномерно расширена, контрастна, местами боковые стенки артерий видны

как четкие белые полосы (двуконтурность сосудов). По данным М. Л. Краснова, уплотненная стенка артерий становится менее прозрачной, приобретает желтоватый оттенок (симптом медной проволоки), местами артерии имеют вид белых тяжей (симптом серебряной проволоки) [17, 66, 67, 96], выражена штопорообразная извилистость венул в области желтого пятна (симптом Гвиста), характерно разветвление сосудов под более широким углом, чем в норме (симптом тюльпана, симптом бычьих рогов) [17]. В исследованиях Э. Рельмана, Р. Салюса (1958), Р. М. Гунна (1898) отмечается важное диагностическое значение симптома артерио-венозного перекреста (Салюса-Гунна), который наблюдается у большинства больных с гипертоническим ангиосклерозом. Степень выраженности его может быть различной:

I степень – уплотненная артерия с повышенным тонусом, проходя над веной, сдавливает ее, вызывая в месте сдавления сужение (Салюс I);

II степень – сдавление более значительно, отмечается сужение и дугообразный изгиб вены в месте перекреста (Салюс II);

III степень – вена на месте перекреста становится невидимой, как бы прерванной (Салюс III).

Многие авторы делают акцент на том, что к патогномичным для ретинального артериосклероза при ГБ симптомам относят появление боковых полос («футляров») вдоль сосуда, симптомы медной и серебряной проволоки. Появление белых боковых полос объясняется утолщением и снижением прозрачности сосудистой стенки. Полосы видны по краю сосуда, так как здесь более толстый слой стенки и более тонкий слой крови по сравнению с центральной частью сосуда. Одновременно световой рефлекс с передней поверхности сосуда становится более широким и менее ярким.

Симптомы медной и серебряной проволоки (термины предложены М. Gunn в 1898 г.) различными авторами трактуются неоднозначно. Большая часть исследователей придерживается следующего описания этих симптомов. Симптом медной проволоки обнаруживается преимущественно на крупных ветвях и отличается расширенным, с желтоватым оттенком световым рефлексом. Симптом

указывает на склеротические изменения сосуда с преобладанием эластической гипертрофии или на плазматическое пропитывание сосудистой стенки с липоидными отложениями. Симптом серебряной проволоки появляется на артериолах второго или третьего порядка: сосуд узкий, бледный, с ярким белым аксиальным рефлексом, нередко он кажется полностью запустевшим.

Еще одним симптомом, характерным для гипертонической болезни, являются ретинальные геморрагии.

Геморрагии в сетчатке при ГБ возникают путем диапедеза эритроцитов через измененную стенку капилляров, разрыва микроаневризм и мелких сосудов под влиянием повышенного давления или как следствие микротромбозов. Особенно часто геморрагии возникают в слое нервных волокон около ДЗН. В таких случаях они имеют вид радиально расположенных штрихов, полосок или языков пламени. В макулярной зоне кровоизлияния находятся в слое Генли и имеют радиальное расположение. Значительно реже геморрагии обнаруживаются в наружном и внутреннем плексиформных слоях [202]. В работах М. Л. Краснова было описано, что для тяжелой некомпенсированной гипертонической болезни характерно появление напоминающих вату мягких экссудатов. Эти серовато-белого цвета, рыхлые на вид проминирующие кпереди очаги появляются преимущественно в парапапиллярной и парамакулярной зонах. Они быстро возникают, достигают максимального развития в течение нескольких дней, но никогда не сливаются друг с другом [56, 57].

Ватообразный очаг представляет собой инфаркт небольшого участка нервных волокон, вызванный окклюзией микрососудов. В результате блокады нарушается аксоплазматический транспорт, нервные волокна набухают, а затем фрагментируются и распадаются. Басинский с соавторами отмечают, что подобные очаги не патогномоничны для гипертонической ретинопатии и могут наблюдаться при застойных дисках, диабетической ретинопатии, окклюзии ЦВС, некоторых других поражениях сетчатки, при которых развиваются некротические процессы в артериолах [12, 13]. По данным А. Г. Аллавердян, изменения артериол глазного дна при ГБ повторяют характер поражения артериол других систем [9].

Наиболее тесная зависимость выявлена между сосудами мозга и сетчатки [72, 136]. Известно, что ретинальные сосуды на повышение АД реагируют генерализованным сужением. Общеизвестно на сегодняшний день сужение ретинальных артерий как в функциональной, так и в органической стадии болезни [27, 51, 52, 66, 67, 68, 96, 141, 145, 175, 176]. Венозные сосуды, наоборот, нередко становятся более выраженными и приобретают темную, насыщенную окраску [67, 84, 96, 142]. Изменения артериального и венозного сосудистого русла проявляются и в изменении артериовенозного соотношения сосудов сетчатки. В норме соотношение диаметра артерий к диаметру вен равно 2:3, при гипертонической ангиопатии у пациентов отмечается изменение соотношения 1:3, 1:4, 1:5. Кроме того, меняется угол ветвления артерий сетчатки, в норме деление артерий второго порядка происходит под острым углом, при повышенном артериальном давлении отмечается тенденция к увеличению угла, он становится прямым или тупым (симптом бычьих рогов), чем больше угол ветвления, тем больше сопротивление движению крови в этой зоне.

А. П. Нестеров с соавторами в представленных результатах собственного исследования отмечают, что в отличие от ватообразных очагов твердые эксудаты при ГБ не имеют прогностического значения. Они могут быть точечными и более крупными, округлыми или неправильной формы, располагаются в наружном плексиформном слое и состоят из липидов, фибрина, клеточных остатков и макрофагов. Полагают, что эти отложения возникают в результате выхода плазмы из мелких сосудов и последующей дегенерации тканевых элементов. В макулярной области твердые очаги имеют полосчатую форму и радиальное расположение, образуя полную или неполную фигуру звезды. Они имеют такую же структуру, как и другие твердые очаги. При улучшении состояния больного фигура звезды может рассасываться, но этот процесс идет долго: в течение нескольких месяцев, а в некоторых случаях – нескольких лет [84].

По мнению Н. Б. Шульпиной (1985), отек сетчатки и ДЗН, сочетающийся с появлением мягких очагов, свидетельствует о тяжелом течении ГБ. Отек локализуется в основном в перипапиллярной зоне и по ходу крупных сосудов.

При большом содержании протеинов в транссудате сетчатка теряет прозрачность, становится серовато-белой и сосуды местами прикрываются отечной тканью. Отек ДЗН может быть выражен в различной степени – от легкой смазанности его контура до картины развитого застойного диска. Застойный диск при ГБ часто сочетается с отеком перипапиллярной сетчатки, ретинальными геморрагиями и ватообразными очагами.

Понижение темновой адаптации – один из самых ранних признаков функциональных расстройств при гипертонической ретинопатии. Одновременно наблюдается умеренное сужение изоптер и границ поля зрения, а также расширение «слепого пятна». При выраженной ретинопатии можно обнаружить скотомы, локализующиеся в парацентральной области поля зрения [4, 82].

Для определения клинической стадии артериальной гипертензии используется клиническая оценка состояния артерий и вен сетчатки, так как эти сосуды являются практически единственным сосудистым бассейном, доступным прямому визуальному осмотру [158, 170]. Для определения стадии гипертонической ангиопатии пользуются классификацией М. Л. Краснова, предложенной в 1948 г., эта классификация не является общепринятой, но пользуется популярностью в России и странах ближнего зарубежья. М. Л. Краснов выделил три стадии изменений глазного дна при ГБ:

1. Гипертоническая ангиопатия, характеризующаяся только функциональными изменениями ретинальных сосудов.
2. Гипертонический ангиосклероз сетчатки.
3. Гипертоническая ретино- и нейропатия, при которой поражаются не только сосуды, но и ткань сетчатки, а нередко и диск зрительного нерва.

Таким образом, в оценке вовлечения глаза в патологический процесс учитывается только состояние ретинальных сосудов и сетчатки при офтальмоскопическом анализе их состояния [66, 72, 84, 118].

Анализ литературных данных показал, что в настоящее время этиология гипертонической болезни до конца не выяснена, сведения о патогенезе носят несистематизированный характер. В большей степени это относится к ЭАГ у

детей и подростков. До сих пор остается открытым вопрос о включении глаза как органа-мишени в патологический процесс при артериальной гипертензии, а имеющиеся классификационные критерии офтальмологических проявлений артериальной гипертензии не отражают в полной мере особенностей клинического течения и прогноз основного заболевания у детей [140].

Значительную актуальность исследования закономерностей и механизмов поражения зрительной системы у детей и подростков при ЭАГ подтверждает тот факт, что процент детей с этим заболеванием неуклонно нарастает [93, 113]. Соответственно, можно предположить, что те изменения зрительной системы, которые будут выявлены у больных с эссенциальной артериальной гипертензией в юном возрасте, могут явиться основанием для развития тяжелой ангиоретинопатии у взрослых. Следовательно, выявление закономерностей и механизмов поражения зрительной системы у детей и подростков при ЭАГ, а также их предикторов, является одной из актуальных проблем педиатрии и патологической физиологии. Все это и определило цели и задачи исследования, представленные во введении.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

2.1. Клиническая характеристика больных

В рамках представленной работы на базе педиатрического отделения клиники ФГБНУ Научного центра «Проблем здоровья семьи и репродукции человека» было обследовано 365 человек, из которых отобрано 50 мальчиков (100 глаз) в возрасте от 10 до 17 лет с диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия. Из исследования были исключены лица женского пола, что связано с особенностями гормонального фона и его влияния на артериальное давление у девочек в период полового созревания.

АГ была верифицирована при повторных офисных измерениях и при суточном мониторинговании уровня АД (Oscar 2 для системы Medilog Prima, Oxford Medical, UK). Условием включения в исследование было наличие средних значений САД и/или ДАД выше 90 перцентиля для данного возраста, пола и роста и значений индексов нагрузки повышенным САД и/или ДАД выше 25% за любой период суток. Так как исследуемая группа состояла из детей разного возраста, средние значения АД за каждый период суток были ранжированы как нормальное АД (10-89 перцентиль для данного возраста, пола и роста), повышенное нормальное АД (90-94 перцентиль или $\geq 120/80$ мм рт. ст.) и высокое АД (≥ 95 перцентиля или $\geq 140/90$ мм рт. ст.).

В ходе обследования проводился тщательный сбор анамнеза, при этом особое внимание обращалось на: головные боли и их характер, проявления астено-вегетативных нарушений, особенности беременности и родов у матери, черепно-мозговые травмы и травмы живота в анамнезе, преждевременное половое развитие, наличие заболеваний почек, избыточное потребление поваренной соли, уровень и характер физической активности; употребление алкоголя, курение, прием некоторых лекарственных препаратов (амфетамины, прессорные

препараты, стероиды и нестероидные препараты, трициклические антидепрессанты, оральные контрацептивы), наркотические средства и другие стимуляторы, в том числе растительного происхождения (пищевые добавки); отягощенная наследственность по ГБ, другим сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету 2 типа (наличие этих заболеваний у родителей в возрасте младше 55 лет); психологические и средовые факторы, характер питания, уровень АД, отмечаемый ранее, продолжительность АГ, возраст, в котором впервые отмечено повышение уровня АД; проводимая ранее антигипертензивная терапия, ее продолжительность и применяемые препараты.

Всем пациентам проводилось полное клиническое обследование: антропометрические измерения (масса и длина тела, окружность талии и бедра); вычисление индекса массы тела (ИМТ) – индекса Кетле (ИК): $МТ(кг)/ДТ^2(м)$ с оценкой его значений по соответствующим таблицам; измерение АД на верхних и нижних конечностях (обязательно, если повышенное АД выявлено впервые); осмотр кожных покровов; исследование сердечно-сосудистой, бронхо-легочной системы, органов брюшной полости; неврологического статуса; оценка полового развития по шкале Таннера.

Лабораторно-инструментальные исследования включали: клинический анализ крови, общий анализ мочи; биохимический анализ крови (калий, натрий, мочевиная кислота, креатинин, глюкоза), исследование липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, триглицериды), ЭКГ, эхокардиография, УЗИ почек, определение микроальбумина в моче. При необходимости дополнительно определяли: клиренс креатинина, суточную экскрецию белка с мочой, альбумина с мочой, уровень кальция, мочевиной кислоты, гликированного гемоглобина в сыворотке крови, тиреотропный гормон, Т3, Т4, проводили пероральный глюкозотолерантный тест.

Дети, у которых по данным углубленного обследования был верифицирован вторичный характер АГ, из исследования исключались.

В группу также не вошли пациенты с аметропиями больше трех диоптрий и сопутствующей офтальмопатологией (косоглазие, амблиопия, анизометропия,

донная патология) так как исследования, проводимые при этих патологиях, показали изменения электрофизиологических показателей, нарушение кровотока, анатомо-морфологического строения сетчатки.

Корригированная острота зрения в 100% случаев составила 1,0, пациенты ранее не предъявляли жалоб на снижение зрения.

Контрольную группу составили 18 здоровых детей и подростков (36 глаз) того же возраста, не предъявлявших жалоб на зрение, не имевших в анамнезе травм и заболеваний органа зрения, без эпизодов повышения артериального давления в анамнезе, которые также были подвергнуты углубленному обследованию.

С учетом имеющихся данных о том, что зрительная система у детей разных возрастных групп (старше 7 лет) не имеет существенных различий (Е. Ж. Трон, 1947; Н. И. Пильман, 1967; А. П. Нестеров, А. Я. Бунин, Л. А. Кацнельсон, 1974; Э. С. Аветисов, Е. И. Ковалевский, А. В. Хватова, 1987; А. В. Короленко 2007; С. А. Puliafito, M. R. Hee, J. S. Schuman, J. G. Fujimoto, 1996), мы посчитали возможным при анализе полученных результатов не разделять пациентов по возрасту на отдельные подгруппы.

Согласно цели и поставленным задачам на разных этапах исследования пациенты с ЭАГ (50 человек) были разделены на группы.

- 1 группа – все пациенты с ЭАГ, 50 человек;
- 2 группа – пациенты со стажем ЭАГ менее года, 20 человек;
- 3 группа – пациенты со стажем ЭАГ от года до 5 лет, 15 человек;
- 4 группа – пациенты со стажем ЭАГ более 5 лет, 15 человек;
- 5 группа – пациенты с друзами ДЗН, 42 человека;
- 6 группа – контрольная группа, 18 человек.

Пациенты всех групп обследованы однократно. Обследование проводилось при личном участии автора в Иркутском филиале ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова.

Клинические исследования проведены в соответствии с Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г. с

поправками 2000 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздравсоцразвития РФ № 266 от 19.06.2003 г.).

2.2. Методы исследования соматического состояния и показателей крови

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

осуществлялось в течение 24 часов с помощью портативного аппарата для суточного мониторинга АД Oscar 2 для системы Medilog Prima, в котором используется осциллометрический метод измерения АД. Интервал между измерениями составлял днем 15 мин., во время ночного сна – 30 мин.

Непригодными для анализа признавались измерения, представляющие собой очевидные артефакты (с пульсовым АД менее 15 мм рт. ст. и диастолическим АД более 125 мм. рт. ст.), а также измерения, которые сам прибор признавал ошибочными, что наблюдалось, в основном, ночью. Пациенты согласно инструкции вели дневники, отражающие дневную активность и субъективные ощущения во время исследования [65, 97]. При анализе данных оценивались следующие параметры:

- 1.** средние значения артериального давления во время бодрствования и во время ночного сна – за артериальную гипертензию принимали значения АД выше 95 перцентиля распределения данного признака для соответствующего возраста, роста и пола, за артериальную гипотензию – значения АД ниже 5 перцентиля. Значения между 90 и 95 перцентилями расценивались как высокое нормальное АД;
- 2.** максимальные и минимальные значения САД и ДАД в разные периоды суток;
- 3.** индексы времени гипертензии и гипотензии (норма до 25%);
- 4.** показатели вариабельности АД во время бодрствования и во время ночного сна: стандартное отклонение от средней величины и коэффициент вариации;

5. суточный индекс (СИ) САД и ДАД (норма 10-22%) дает представление о циркадной организации суточного профиля АД. Рассчитывается как разность между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от средней дневной величины. По величине СИ АД выделялись 4 группы больных: *dippers* – СИ 10–22%; *non-dippers* – СИ 0–10%; *over-dippers* – СИ более 22%; *night-peakers* – СИ <0;

6. СИ числа сердечных сокращений.

Полученные результаты сравнивались с нормативными показателями, разработанными НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ (2000).

Определение концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак проводили глюкозооксидазным методом с помощью наборов Новоглюк-К, М («Вектор-Бест», Россия). Уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли с помощью ферментативного колориметрического метода, используя диагностические наборы фирмы CORMAY (Польша), фотометр BTS-330 (BioSystems S.A., Испания). Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. При определении пороговых уровней липидов и глюкозы ориентировались на критерии, предложенные педиатрической группой IDF (2007 г.).

2.3. Методы исследования зрительной системы

Для оценки реализации функций зрительной системы у здоровых детей и пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией отобраны методы исследования, наиболее полно характеризующие ее деятельность.

2.3.1. Методы, определяющие функциональную способность зрительной системы

Острота зрения (визометрия) – один из основных показателей функционального состояния зрительной системы. Определялась вдаль без коррекции и с максимальной коррекцией моно- и бинокулярно с использованием сменяющихся опто типов на фороптере АСР-6 Торсон (Япония) со встроенной системой смены корригирующих линз.

Компьютерная периметрия, позволяющая оценить световую чувствительность сетчатки как в каждой отдельно исследуемой точке, расположенной от другой на расстоянии в 6 градусов, так и предоставляющая возможность сравнивать рассчитанные коэффициенты и отклонения от средневозрастных параметров.

Кинетическая периметрия – определение границ поля зрения, дефектов внутри него и функции периферического зрения (проекторный сферопериметр МК-70 - ST L-1550 (Япония)).

Стандартная автоматическая периметрия (стратегия 30-2) – позволяет провести количественную оценку дефектов поля зрения (компьютерный анализатор поля зрения Twinfield (Германия))

Оценка электрофизиологических показателей (электроретинография – ЭРГ, регистрация зрительных вызванных потенциалов – ЗВП) выполнялась с использованием электрофизиологического комплекса TOMEY EP-1000 PC (Япония)

Электроретинография является объективным методом оценки функционального состояния структур сетчатки [123] и представляет собой графическое выражение фоторецепторной и нейрональной активности в ответ на световую стимуляцию в области клеточных мембран, изменяющих свою полярность и служащих источником тока. Все нейроны сетчатки принимают участие в генерации ЭРГ: фоторецепторы, пигментный эпителий, клетки биполярные, Мюллера, горизонтальные, амакриновые, интерплексиформные и ганглиозные. Каждый из компонентов ЭРГ генерируется различными структурами сетчатки, что позволяет с большей или меньшей степенью достоверности судить о локализации патологического процесса.

Для унификации результатов использовались стандарты регистрации ЭРГ, предложенные Международным обществом клинической электрофизиологии зрения (ISCEV).

Электроретинограмма глаза человека содержит две основные волны: а и b. При регистрации показателей исследуются амплитуда волн и так называемая латентность – время от начала импульса до пика волны. Амплитуда свидетельствует, прежде всего, об общей сохранности фоторецепторов, латентность (в первую очередь волны b) зависит от времени реполяризации мембран и характеризует состояние К-Na насоса. Волна а отражает функцию фоторецепторов, причем как палочек, так и колбочек, а также клеток Мюллера. Характер волны b свидетельствует о функционировании прежде всего мюллеровских клеток, а также о возможном вкладе горизонтальных и амакриновых клеток.

На основании рекомендаций ISCEV использовались несколько типов исследования ЭРГ:

- максимальный, или смешанный ответ в темно-адаптированном глазу на слабую вспышку (палочковый ответ и колбочковый ответ) после темновой адаптации. Состоит из комбинации компонентов палочковой и колбочковой систем, которые регистрируются при использовании стандартных стимулов $1,5-4,5 \text{ кд/м}^2 \text{ с}$ интервалом между ними 5-10 с при расширенном зрачке. Ведущим компонентом максимального ответа является а-волна, которая отражает гиперполяризацию палочковых фоторецепторов, а склон ее кривой представляет кинетику фототрансдукции. Позитивная b-волна генерируется после фоторецепторов, связана с деполяризацией оп-биполярных клеток и увеличением содержания ионов калия в межклеточной щели клеток Мюллера;
- палочковый ответ на слабую вспышку, или скотопическая ЭРГ – проводится после темновой адаптации. Это первый сигнал после завершения темновой адаптации, так как палочки очень чувствительны к свету, и дизадаптация происходит немедленно после освещения. Для регистрации ответа палочковой системы рекомендована предварительная темновая адаптация пациента.

Стандартный стимул ослабляют на 20 лог. ед. Минимальный интервал между стимулами – 2 с;

- простой колбочковый ответ, или фотопическая ЭРГ – регистрируется в фотопических условиях после световой адаптации в течение 10 мин.

Исследование проводилось на одиночный стимул с интервалом 0,5 с при светлом фоне с освещенностью 30 кд/м^2 , измеренной на поверхности ганцфельд-сферы.

Фотопическая ЭРГ характеризуется малой амплитудой волн и меньшей латентностью, чем скотопическая;

- мелькающая (ритмическая, фликер-ответ) ЭРГ – характеризует функциональное состояние колбочковой системы, в частности области желтого пятна.

Исследование проводилось на белый стимул с частотой 30 Гц, с постоянной интенсивностью, в фотопических условиях. При использовании данной ЭРГ может быть выделено четыре типа биоэлектрического ответа: нормальный, сглаженный, неправильный и нерегистрирующийся. Регистрация двух видов ЭРГ позволяет разделить общие поражения сетчатки и локальные нарушения макулярной области.

Осцилляторные потенциалы (ОП) – это волны (осцилляции) на восходящей части b-волны, регистрируемые при записи ЭРГ. Согласно общепринятым стандартам (ISCEV) их выделяют при темновой или световой адаптации при расширенном зрачке, используя стандартный белый стимул ($1,5\text{-}3,0$ фотопические $\text{кд}\cdot\text{с/м}^2$), предъявляемый с интервалом через каждые 15 с при темновой и 1,5 с – при световой адаптации с настроенным фильтром пропускания частот на диапазон от 75-100 до 300 Гц и выше. При этом в анализе используются только вторая и последующие волновые последовательности в связи с возможным влиянием артефактов и частым искажением первого сигнала.

Источником ОП являются внутренние слои сетчатки, в большей степени электрохимические процессы в аксонных терминалях биполярных клеток, в отростках амакриновых клеток, интерплексиформных клетках и дендритах ганглиозных клеток. Наибольшую роль в генерации ОП играют нейрональные взаимодействия. Эти нейроны обеспечивают центробежный путь в сетчатке путем

создания пре- и постсинаптических контактов с амакриновыми клетками во внутреннем плексиформном слое, пресинаптические контакты с биполярными и горизонтальными клетками в наружном плексиформном слое. ОП могут быть использованы как селективный зонд определения сохранности нейрональных связей в проксимальной сетчатке. ОП отображают активность нейронов, к которым стекается информация от всей сетчатки (пространственная интеграция), и являются индикатором ишемии и метаболических нарушений сетчатки центральных отделов глазного дна. Среди регистрируемых основных четырех (О1–О4) волн осцилляторных потенциалов выделяют ранние осцилляции (волны О1–О2) и поздние осцилляции (О3–О4). Ранние ОП происходят около внутренних плексиформных слоев, в то время как поздние ОП возникают более дистально – во внутреннем ядерном слое [168].

Зрительно-вызванные потенциалы (ЗВП) отражают функциональное состояние зрительного пути и электрическую активность макулярной области. В качестве стимуляции использовался реверсивный шахматный паттерн. Генератор основного компонента ЗВП располагается в окципитальной коре, однако его характеристики (латентность и амплитуда) могут изменяться в результате поражения на любом участке зрительного пути – от сетчатки до зрительной коры. Измерения проводились в комплексе волн P_{100} . [22].

2.3.2. Методы, оценивающие структуру органа зрения

Рефрактометрия определяет степень аметропии, **кератометрия** определяет кривизну роговицы. Выполнялись с помощью автокераторефрактометра KR-3500 фирмы Торсон (Япония).

Биомикроскопия глаза позволяет оценить состояние роговицы, радужки, хрусталика, передних отделов стекловидного тела, сетчатки, зрительного нерва, хориоидеи. Осуществлялась с помощью щелевой лампы фирмы Carl Zeiss (Германия). Именно биомикроскопия с использованием бесконтактных и контактных нейтрализующих фундус-линз в настоящее время является основным методом диагностики патологии макулярной области [127]. Глазное дно у всех

пациентов осматривалось с использованием бесконтактной (+90 дптр) и контактной (трехзеркальная линза Гольдмана) линз.

Предварительный осмотр выполнялся с помощью бесконтактных линз, которые дают реальное перевернутое изображение задних отделов стекловидного тела и сетчатки. Использовалась линза с оптической силой +90 дптр с более широким обзором (23°). Наиболее ясно структуры заднего полюса глаза видны через центр контактной трехзеркальной линзы Гольдмана, нейтрализующей силу рефракции роговицы и позволяющей фокусировать луч щелевой лампы на сетчатке (рис. 1).



Рисунок. 1. Микрофотография глазного дна в норме

Ультразвуковая эхобиометрия выполнялась в режиме А-сканирования для измерения переднезадней оси, глубины передней камеры и толщины хрусталика [130]. Исследование выполнялось с использованием ультразвукового А-скана BIO&RACHYMETRY QL-3000 TOMEY (Япония).

Для оценки внутриглазных структур (стекловидного тела, заднего отрезка глаза, ретробульбарного пространства) использовался сканер TOMEY UD-6000 (Япония) в режиме В-сканирования [131].

Оптическая когерентная томография-ОКТ (Optical Coherence Tomography – OCT) проводилась на томографе OCT-HD Cirrus фирмы Zeiss Meditec Inc. (США) (рис. 2).



Рисунок. 2. Оптический когерентный томограф ОСТ-HD Cirrus

Оптическая когерентная томография позволяет выявить, записать и количественно оценить состояние сетчатки и прилежащего стекловидного тела [88, 129, 174, 186]. Длина скана устанавливалась равной 3 мм. Мощность излучателя 750 и 500 мВт. Проводилось сканирование центральных отделов сетчатки в пределах 30° от точки фиксации. Результаты исследования изображаются в псевдоцветной шкале, где теплые цвета представляют участки высокой оптической отражающей способности, а холодные – минимальной отражающей способности или ее отсутствия. ОКТ является исследованием с высокой разрешающей способностью, которое с точностью до 5 мкм дает срезы сетчатки. Изображения, получаемые с помощью ОКТ, практически идентичны гистологическим срезам. Именно ОКТ, по мнению многих авторов, на сегодняшний день позволяет максимально полно оценить состояние структур заднего полюса глаза [129]. Высокая степень отражения характерна для слоя нервных волокон, пигментного эпителия, хориокапилляров, низкая – для стекловидного тела и фоторецепторов. На томограмме наружный край сетчатки ограничен высокорелефлирующим ярко-красным слоем. В фовеальной области отмечается диссоциация слоев. Более темная полоса, которая определяется непосредственно перед комплексом пигментный эпителий – хориокапилляры, представлена фоторецепторами. Ярко-красная линия на внутренней поверхности

сетчатки соответствует слою нервных волокон. Стекловидное тело в норме оптически прозрачно и имеет черный цвет (рис. 3).

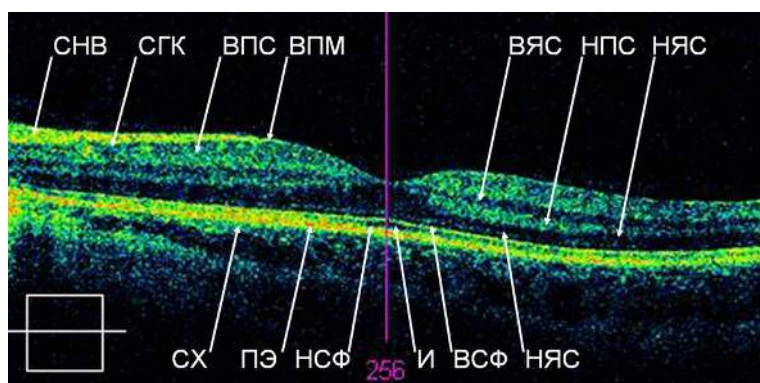


Рисунок. 3. Томограмма сетчатки в норме (цветное изображение): ВПМ – внутренняя пограничная мембрана; СНВ – слой нервных волокон; СГК – слой ганглиозных клеток; ВПС – внутренний плексиформный слой; ВЯС – внутренний ядерный слой; НПС – наружный плексиформный слой; НЯС – наружный ядерный слой; ВСФ – внутренние сегменты фоторецепторов; И – интерфейс между внутренними и наружными сегментами фоторецепторов; НСФ – наружные сегменты фоторецепторов; ПЭ – пигментный эпителий сетчатки; СХ – сосуды хориоидеи

При томографии диска зрительного нерва использовались радиальное и циркулярное линейное сканирование. Толщина слоя нервных волокон определялась по окружности диаметром 3,4 мм с центрацией на диске. Измерение проводилось по всему диску, перипапиллярно по секторам, разделенным на 90°. Рассчитывалась средняя толщина квадранта для следующих секторов Т, S, N, I: височного, верхнего, носового и нижнего. Анализ полученных данных дает полную качественную и количественную информацию о топографии и состоянии диска зрительного нерва, которая может быть сопоставлена с результатами других клинических исследований.

Допплеровское ангиографическое исследование сосудов глаза позволяет в режиме реального времени определять характеристики внутрипросветных потоков в глазных и глазничных сосудах. Интерпретация результатов обычно основана на сопоставлении полученных при измерениях и расчетах показателей,

отражающих величины линейных скоростей, уровень сопротивления потоков в артериях и венах, с нормативными значениями, полученными при исследовании в контрольных группах или приводимыми в многочисленных публикациях [121]. Проводилось на приборе Voluson 730 Pro, линейный датчик 6-12 мГц, в следующих сосудах: глазничная артерия, центральная артерия сетчатки, центральная вена сетчатки, задние короткие цилиарные артерии [72, 121].

Фоторегистрация глазного дна проводилась на фундус-камере Topcon TRC 50DX (Япония), с устройством захвата Nikon d300 с разрешением матрицы в 12 Мпикс.

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета современных статистических компьютерных программ и включал в себя следующие методы:

Дескриптивный анализ (описательная статистика результатов исследований). Для групп из описательной статистики были просчитаны следующие характеристики: среднее значение (M) со средней квадратической ошибкой (m), стандартное отклонение (σ) и т. д. Показатели групп проверены на нормальное распределение по критерию Манна-Уитни, основанному на сопоставлении средних значений в двух или нескольких группах. Отношение разности выборочных средних к стандартной ошибке разности выборочных средних определяло данный критерий. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% ($p < 0,05$) [41, 80].

Многофакторный регрессионный анализ взаимосвязей (установления причинной связи) функциональных показателей зрительной системы в группе пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией по сравнению с группой здоровых лиц [41,80]. Использовался для прогноза, т. е. предсказания значений

ряда зависимых переменных по известным значениям других независимых переменных.

Многофакторный дискриминантный анализ выявляет наиболее информативные показатели, определяющие различия между группами [41, 80]. Пошаговый дискриминантный анализ (вперед пошагово или назад пошагово) – это метод дискриминантного анализа, в котором параметры вводятся или исключаются последовательно, в зависимости от их информативности по F-критерию.

$$F = \frac{S_b^2}{S_w^2},$$

где S_b^2 – межгрупповая дисперсия признака; S_w^2 – внутригрупповая дисперсия признака. Очевидно, чем больше S_b^2 и меньше S_w^2 , тем больше диагностическая информативность признака. Обычно в модель включаются признаки, для которых уровень значимости по F-критерию $P < 0,05$.

В ходе проведенного анализа все параметры предварительно были стандартизованы. Затем была проведена проверка толерантности классификации, построена классификационная матрица отнесения обследуемых пациентов в группы и определен суммарный показатель правильной классификации. Проведен расчет линейной классификационной функции и меры Махаланобиса. Все расчеты производились с помощью программы STATISTICA 8.0, Stat Soft. Inc., США.

Корреляционный анализ используется как для количественных, так и для качественных данных. Понятие корреляции отражает, главным образом, степень выраженности связи между вариационными рядами [41, 80].

ГЛАВА 3. ИЗМЕНЕНИЯ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1. Клинико-метаболические особенности детей и подростков с артериальной гипертензией

При сборе анамнеза был выявлен высокий уровень семейной отягощенности по кардиоваскулярной и обменной патологии в группе мальчиков с АГ.

Наследственный анамнез у 80% подростков был отягощен по гипертонической болезни (у 20% – по линии отца, у 28 – по линии матери, у 32 – по линии обоих родителей), у 36% – по ИБС, у 38 – по ожирению, у 20 – по сахарному диабету 2 типа.

При оценке соматического здоровья мальчиков с АГ обращала на себя внимание высокая представленность среди них детей с избыточной массой тела (17%) и ожирением (48%).

Частой сопутствующей патологией в изучаемой группе также были заболевания ЛОР-органов (у 42% детей) – аллергические и вазомоторные риниты, гипертрофия небных миндалин, хронический тонзиллит, искривление носовой перегородки. Патология опорно-двигательной системы была диагностирована в 16% случаев и представлена нарушениями осанки, сколиозами, плоскостопием. 8% мальчиков страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта, 6% – аллергозаболеваниями (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по наличию сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Количество пациентов, чел. (%)
Избыточная масса тела	13 (17)
Ожирение	38 (48)

ЛОР-органы	34 (42)
Опорно-двигательная система	13 (16)
ЖКТ	6 (8)
Аллергозаболевания	5 (6)

Средний возраст дебюта АГ в целом по группе приходился на ранний подростковый период ($12,9 \pm 2,6$ лет). К моменту данной госпитализации длительность заболевания у обследуемых подростков составляла от 0 до 6 лет ($1,9 \pm 1,5$ года).

Особенности циркадной организации АД у мальчиков с АГ представлены в табл. 2. По результатам СМАД 48% больных имели лабильное и 52% больных – стабильное повышение уровня АД в течение суток. Изолированная систолическая АГ диагностирована у 76% и систоло-диастолическая АГ – у 24% мальчиков.

Таблица 2

Особенности циркадной организации АД у мальчиков с АГ

Параметр СМАД	Группа мальчиков с АГ n=50
Ср САД дн., мм рт. ст.	137±9,5
Ср САД н., мм рт. ст.	118,1±9,4
Ср ДАД дн., мм рт. ст.	74,6±5,7
Ср ДАД н., мм рт. ст.	58,5±6,5
ИВГ САД, %	47,8±23,7
ИВГ ДАД, %	16,3±13,5
ИВГ САД дн., %	48,3±25,7
ИВГ САД н., %	42±29,3
ИВГ ДАД дн., %	18,5±18,2
ИВГ ДАД н., %	16,2±19,5
СИ САД, %	13,8±4,3

СИ ДАД, %	21,9±6,4
СтОСАД дн., мм. рт. ст.	12,4±2,1
СтоСАД н., мм. рт. ст.	9,6±2,8
СтО ДАД дн., мм. рт. ст.	10,5±1,9
СтОДАД н., мм. рт. ст.	7,4±2,3
КВ САД дн., мм. рт. ст.	9±1,5
КВ САД н., мм. рт. ст.	8,2±2,4
КВ ДАД дн., мм. рт. ст.	14,3±2,7
КВ ДАД н., мм. рт. ст.	12,8±3,3

При анализе параметров variability АД у обследуемых детей нами было определено, что нормальное снижение уровня АД ото дня к ночи демонстрировали только 25% больных (тип *dipper* для САД и ДАД). Нарушение циркадной организации САД в виде недостаточного его снижения в ночное время (*non-dipper*) демонстрировали 19% мальчиков, избыточное снижение САД во время ночного сна (тип *over-dipper*) отмечалось у 6% детей. Недостаточное снижение ДАД в ночное время выявлено у 4% обследованных, избыточное – у 64%.

Вариабельность уровня АД, оцененная в среднем по группе, не превышала нормальных значений. При детальном анализе установлено, что повышенная variability САД в дневное время при оценке по стандартному отклонению (СтО) выявлена у 18% мальчиков, при оценке по коэффициенту вариации (КВ) – у 9%, в ночное время – у 16 и 11% соответственно. Повышенная variability ДАД в дневное время при оценке по СтО выявлена у 34% детей, в ночное время – у 9%, при оценке по КВ – у 26 и 33% соответственно.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сывороточные концентрации электролитов и некоторых показателей

углеводного и липидного обмена
у подростков с ЭАГ и в группе контроля (M±s)

Показатель	Контроль n=18	Пациенты с ЭАГ n=50	Манна-Уитни, p
Глюкоза, ммоль/л	4,12±0,58	5,07±0,60	0,0000001
Мочевая кислота, мкмоль/л	240,66±23,93	370,17±77,16	0,0000001
Креатинин, мкмоль/л	78,85±4,72	90,58±8,83	0,0000001
Триглицериды, ммоль/л	1,05±0,23	0,96±0,32	0,12
Холестерин, ммоль/л	3,05±0,067	4,08±0,75	0,0000001
ЛПВП, ммоль/л	1,17±0,30	1,39±0,28	0,00007
ЛПНП, ммоль/л	1,19±0,26	2,29±0,58	0,0000001
ЛПоНП, ммоль/л	0,27±0,04	0,44±0,15	0,0000001
К, ммоль/л	4,44±0,42	4,76±3,99	0,62
Na, ммоль/л	144,16±3,84	143,29±2,29	0,11
Ca, ммоль/л	2,38±0,13	2,25±0,10	0,0000001
Mg, ммоль/л	0,94±0,11	0,83±0,06	0,0000001
Cl, ммоль/л	101,09±2,62	99,39±2,91	0,002

Изучение липидного профиля пациентов, который складывается из определения концентрации триглицеридов, холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПоНП в сыворотке крови, имеет важное значение в оценке состояния сердечно-сосудистой системы и выявлении факторов риска развития атеросклероза и острых сосудистых заболеваний.

Из данных, представленных в табл. 3, видно, что все изучаемые характеристики липидного спектра значительно отличались от таковых у здоровых детей, несмотря на то, что в целом по группе находились в пределах референсных

значений (рис. 4-7). Дислипидемии были диагностированы у 15,2% детей. Наиболее частой находкой было изолированное повышение в сыворотке уровня триглицеридов (n=4). У двух детей выявлено снижение сывороточных уровней ХС-ЛПВП (изолированная гипоальфахолестеролемия), у одного подростка – повышение уровня ЛПНП.

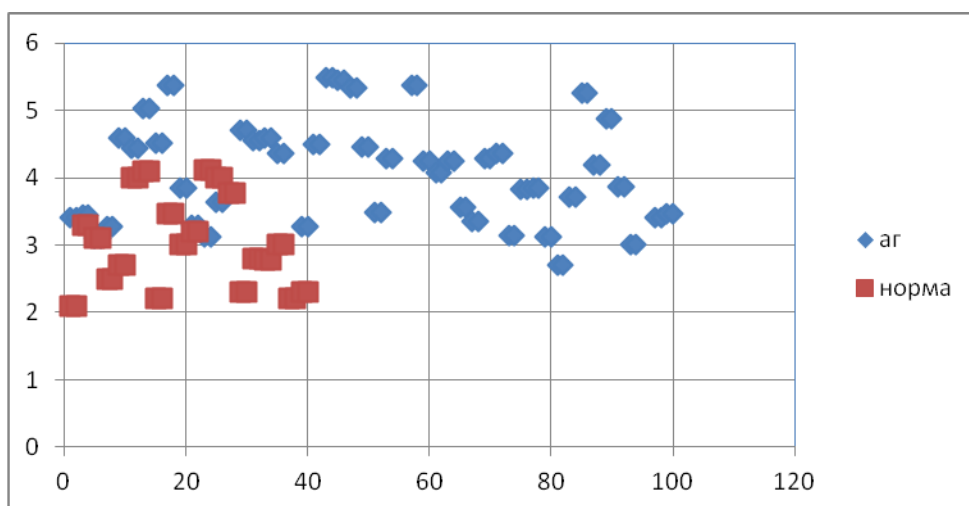


Рисунок 4. График индивидуального распределения уровня холестерина

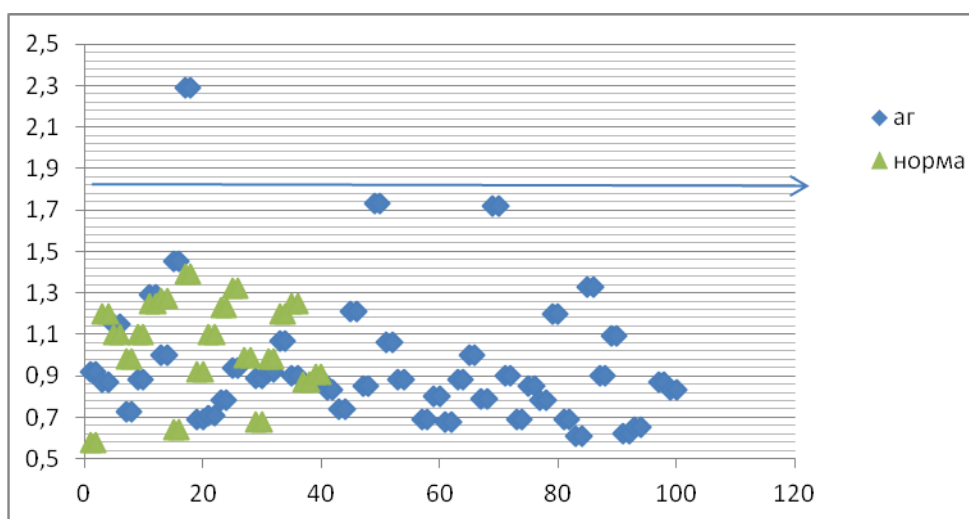


Рисунок 5. График индивидуального распределения уровня триглицеридов

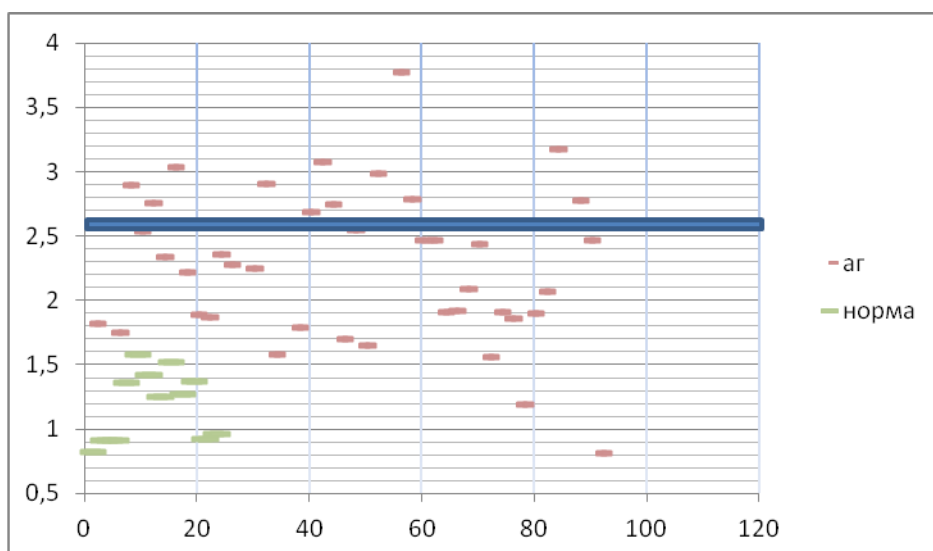


Рисунок 6. График индивидуального распределения уровня ЛПНП

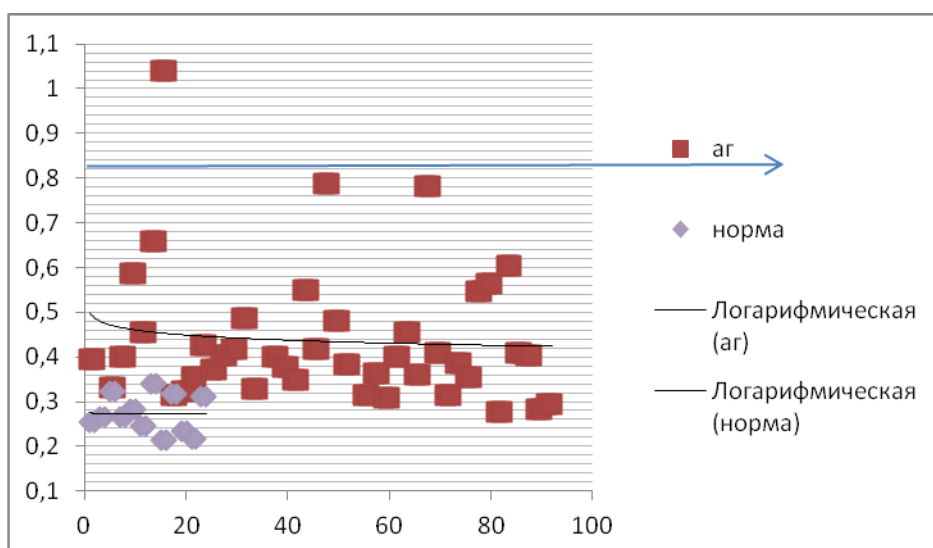


Рисунок 7. График индивидуального распределения уровня ЛПОНП

Анализ уровня глюкозы в сыворотке крови продемонстрировал наличие более высоких среднегрупповых значений у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми детьми и подростками. Как видно из графика индивидуального распределения (рис. 8), колебания уровня сахара среди пациентов с АГ составляют от 4,5 до 7,0 ммоль/л, и даже нижняя граница концентрации глюкозы во всех случаях, кроме одного, превышает показатели сахара крови здоровых детей.

Нарушение гликемии натощак было выявлено у 12% мальчиков с АГ.

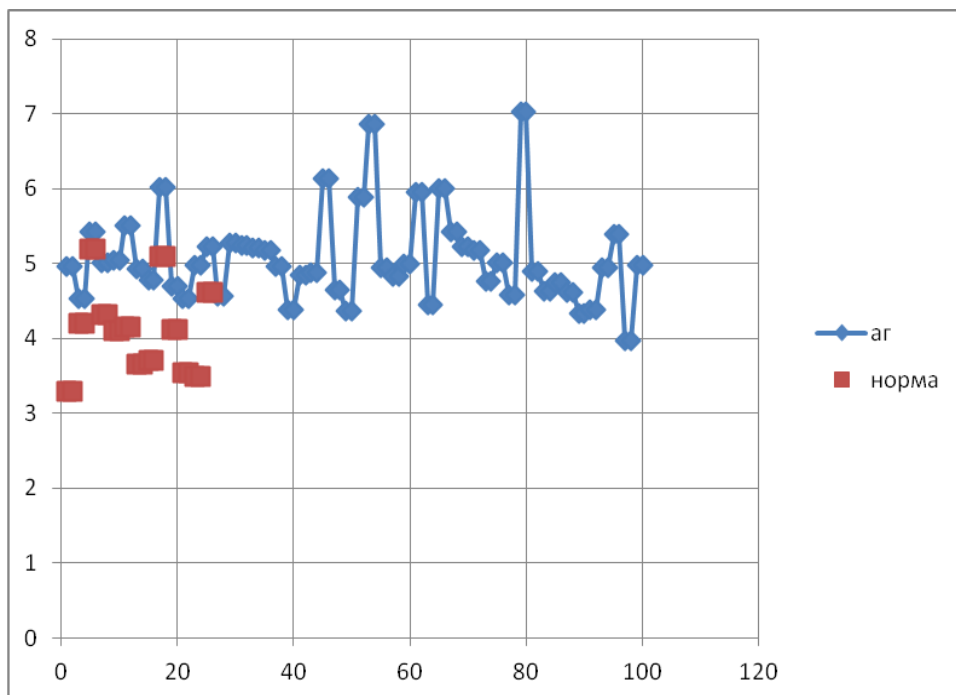


Рисунок 8. График индивидуального распределения уровня глюкозы

Сывороточный уровень креатинина, несмотря на индивидуально нормальные его значения, оказался одним из значимых факторов дискриминации больных АГ и здоровых подростков (рис. 9). Данный факт может отражать начинающееся уже в столь раннем возрасте ухудшение почечной функции, без органных проявлений почечной патологии, обусловленное артериальной гипертензией.

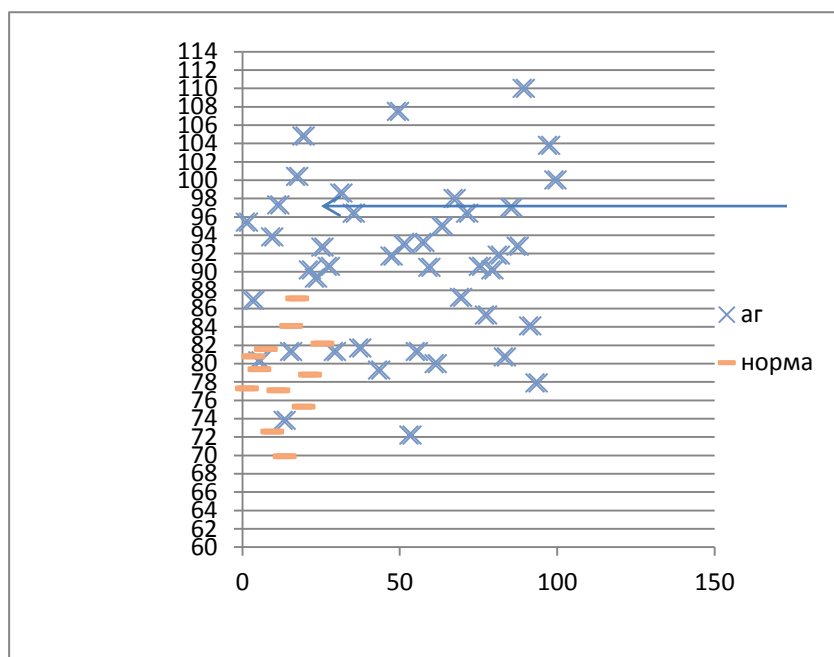


Рисунок 9. График индивидуального распределения креатинина

При анализе данных (см. табл. 3) обращают на себя внимание значительно более высокие сывороточные концентрации мочевой кислоты у детей и подростков с АГ, причем даже среднегрупповые значения превышают верхнюю границу нормы для данного возраста [100]. Значимость гиперурикемии как самостоятельного фактора кардиометаболического риска до настоящего времени остается предметом дискуссии. Однако в ранее опубликованных исследованиях убедительно показано, что повышение уровня сывороточных уратов широко распространено у мальчиков-подростков с АГ и ассоциировано с такими факторами кардиометаболического риска как ожирение и гипертриглицеридемия, что позволяет сделать вывод о том, что гиперурикемия в когорте подростков мужского пола с АГ является маркером высокого кардиометаболического риска [92].

Таким образом, исследуемую группу детей с АГ в целом характеризует высокая распространенность сопряженных факторов кардиометаболического риска: ожирение и избыточная масса тела (65%), дислипидемия (15,2%), нарушение тощаковой гликемии (12%). Причем в 60% случаев была отмечена

кластеризация этих факторов (рис. 10), что значительно повышает риск кардиоваскулярной и обменной патологии в дальнейшем онтогенезе.

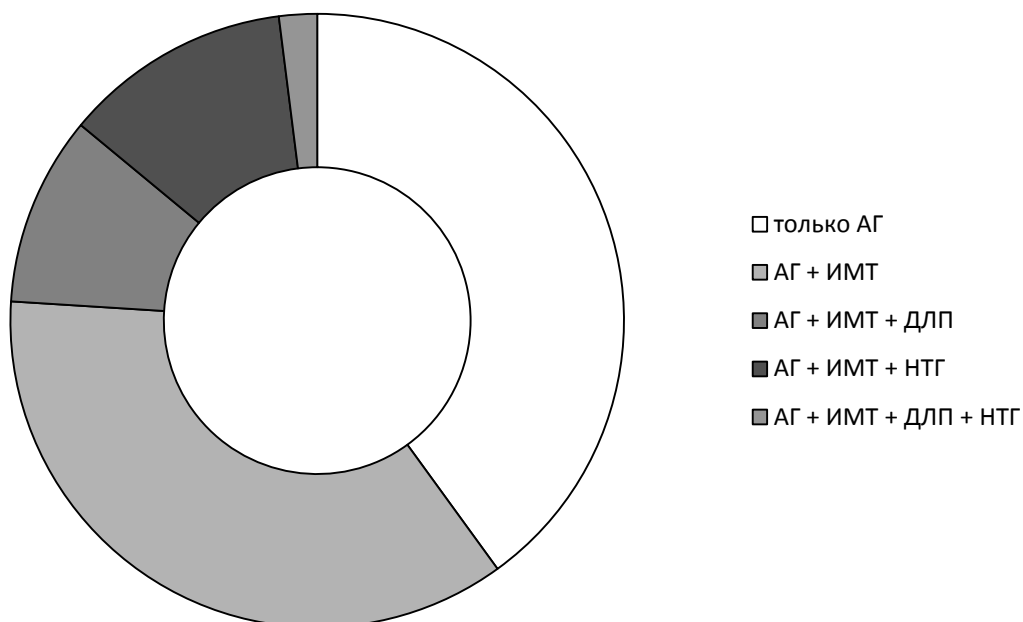


Рисунок 10. Частота и характеристика сопряженных факторов кардиометаболического риска у мальчиков с АГ: АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – избыточная масса тела и ожирение; ДЛП – дислипотеинемия; НТГ – нарушение тощаковой гликемии

3.2. Изменения зрительной системы у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией

Патологические изменения сосудов сетчатки, интерстициальный отек ретинальной ткани, интра- и субретинальные кровоизлияния на фоне гипертонической болезни являются частой причиной необратимого снижения зрения у пациентов зрелого возраста. Следовательно, реальным является предположение, что структурно-функциональные изменения зрительной системы у детей и подростков с ЭАГ могут являться предикторами более серьезных патологических процессов в дальнейшем, это и определило актуальность данного этапа исследования.

Исследование органа зрения у детей и подростков с ЭАГ было начато с проведения офтальмоскопии глазного дна, его фоторегистрации с дальнейшей экспертной оценкой. Патологических изменений, характерных для проявлений классической гипертонической ангиоретинопатии: сужение артерий, расширение вен, увеличение угла отхождения сосудов, симптомы патологического перекреста и т. д., ни у одного из 50 пациентов выявлено не было, у 5% определялась легкая извитость сосудов, что не является патогномоничным признаком гипертонической ангиопатии (рис. 11, табл. 4).

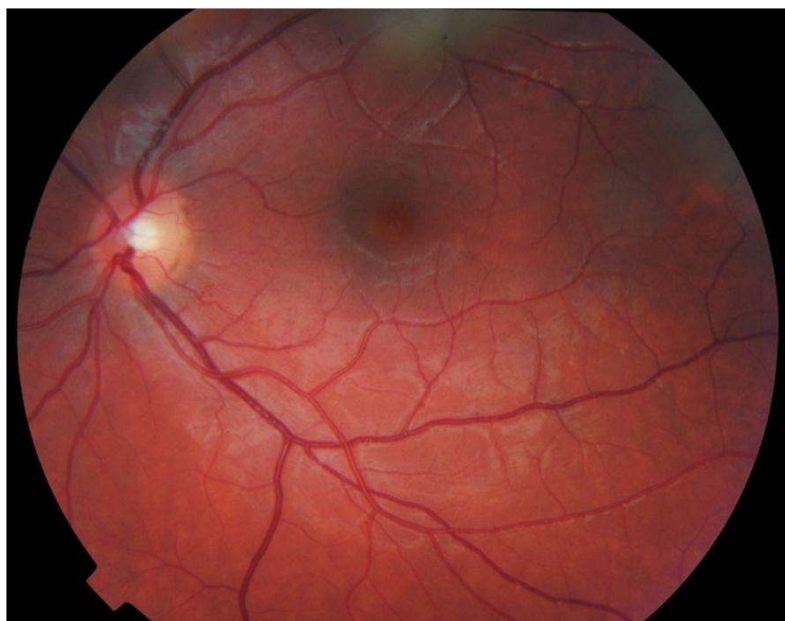


Рисунок 11. Картина глазного дна пациента С. с ЭАГ, легкая извитость артерий второго порядка

Таблица 4

Изменение остроты зрения и параметров стандартной автоматической периметрии у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией, $M \pm s$

Показатель	Контроль n=18 (36 глаз)	Пациенты с ЭАГ n=50 (100 глаз)	Манна-Уитни, p
Vis б/к	0,99±0,02	0,86±0,24	0,2
Vis с/к	0,99±0,02	0,99±0,02	0,58

MS	36,51±0,49	34,54±3,76	0,14
MD	0,50±0,59	0,02±1,82	0,46
PSD	2,15±0,43	2,88±1,26	0,10

Из представленных в табл. 4 данных следует, что существенных изменений остроты зрения, показателей компьютерной периметрии выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии клинически значимых изменений сетчатки и говорит о том, что при использовании только этих методов выявить значимые изменения органа зрения не удастся.

На следующем этапе проводилось исследование регионарной гемодинамики методом цветового доплеровского картирования орбитальных сосудов с изучением скоростных показателей и индекса резистентности сосудистой стенки в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), глазничной артерии (ГА), центральной артерии (ЦАС) и вене сетчатки (ЦВС) (табл. 5).

Таблица 5

Изменения показателей регионарной гемодинамики у пациентов с ЭАГ, М±s

Показатель	Исследуемый сосуд	Контроль n=18	Пациенты с ЭАГ n=50	Манна-Уитни, p
Систолическая скорость, см/с	ГА	32,47±6,44	41,64±6,83	0,0000001
	ЦАС	8,72±2,09	9,79±2,24	0,02
	ЗКЦА	10,67±2,88	10,61±2,46	0,90
	ЦВС	4,97±0,77	4,91±0,79	0,25
Диастолическая скорость, см/с	ГА	6,87±2,67	9,83±3,73	0,00002
	ЦАС	2,61±0,77	2,32±1,39	0,24
	ЗКЦА	3,57±1,38	3,04±1,23	0,04
Средняя скорость, см/с)	ГА	13,81±3,69	17,08±4,41	0,0001
	ЦАС	4,97±1,09	4,62±1,31	0,15

	ЗКЦА	6,21±1,97	5,49±1,25	0,02
Пульсовой индекс	ГА	1,91±0,60	1,97±0,65	0,66
	ЦАС	1,26±0,23	1,76±0,78	0,0001
	ЗКЦА	1,13±0,23	1,37±0,37	0,0003
Индекс резистентности	ГА	0,78±0,08	0,81±0,33	0,72
	ЦАС	0,70±0,07	0,78±0,19	0,01
	ЗКЦА	0,66±0,07	0,71±0,11	0,04

Из данных табл. 5 видно, что у пациентов с ЭАГ определено снижение средней скорости кровотока в ЗКЦА на 13% по сравнению с группой контроля. Снижение скорости кровотока в ЗКЦА у пациентов с ЭАГ за счет диастолической составляющей на 17% указывает на затруднение перфузии. Выявлено увеличение скоростных гемодинамических показателей глазничной артерии: скорость кровотока в систолу превышала показатели группы контроля на 22%, в диастолу – на 30%, средняя скорость кровотока была увеличена на 19%. Повышение систолической скорости на 10% по сравнению с нормой было отмечено и в ЦАС, что, по-видимому, является компенсаторной реакцией в ответ на снижение скорости линейного кровотока в ЗКЦА. Кроме того, увеличение систолической скорости в ГА и в ЦАС может быть обусловлено несоответствием диаметра сосуда объемному кровотоку (эффект Бернулли).

Данные изменения могут свидетельствовать о затруднении перфузии, характерной для сосудов, расположенных проксимальнее зоны аномально высокого гидродинамического эффекта [1,16], что в свою очередь неблагоприятно влияет на резистентность капиллярной сосудистой сети и находит свое отражение в достоверном повышении индекса резистентности.

Таким образом, выявленные изменения позволяют констатировать гемодинамический дисбаланс в ГА и в двух основных базовых системах кровоснабжения глазного яблока – ЦАС и ЗКЦА (рис. 12).

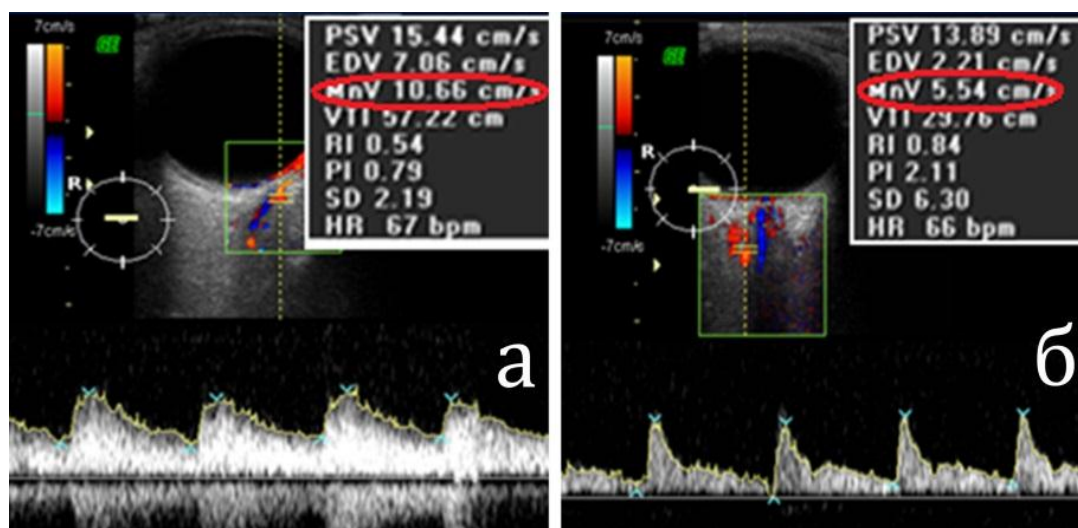


Рисунок 12. Средняя скорость кровотока в ЗКЦА в норме (а), у пациента с ЭАГ (б)

Представленные данные согласуются с изменениями, выявленными при формировании микроциркуляторных изменений сосудов головного мозга и почек при повышении артериального давления. В норме резистивные сосуды организма, к которым относятся артериолы и терминальные артерии, находятся в состоянии гипертонуса для обеспечения достаточной перфузии, а следовательно, процессов метаболизма органов и тканей [26, 50, 70]. Длительное повышение артериального давления сопровождается спазмом мелких периферических сосудов, к которым могут быть отнесены сосуды хориоидеи (рис.13). В свою очередь состояние постоянного спазма приводит к гипертрофии сосудистой стенки, постепенному сужению просвета сосуда, т. е. к ремодулированию резистивных артерий, увеличению их общего периферического сопротивления и, возможно, развитию ишемии [180].

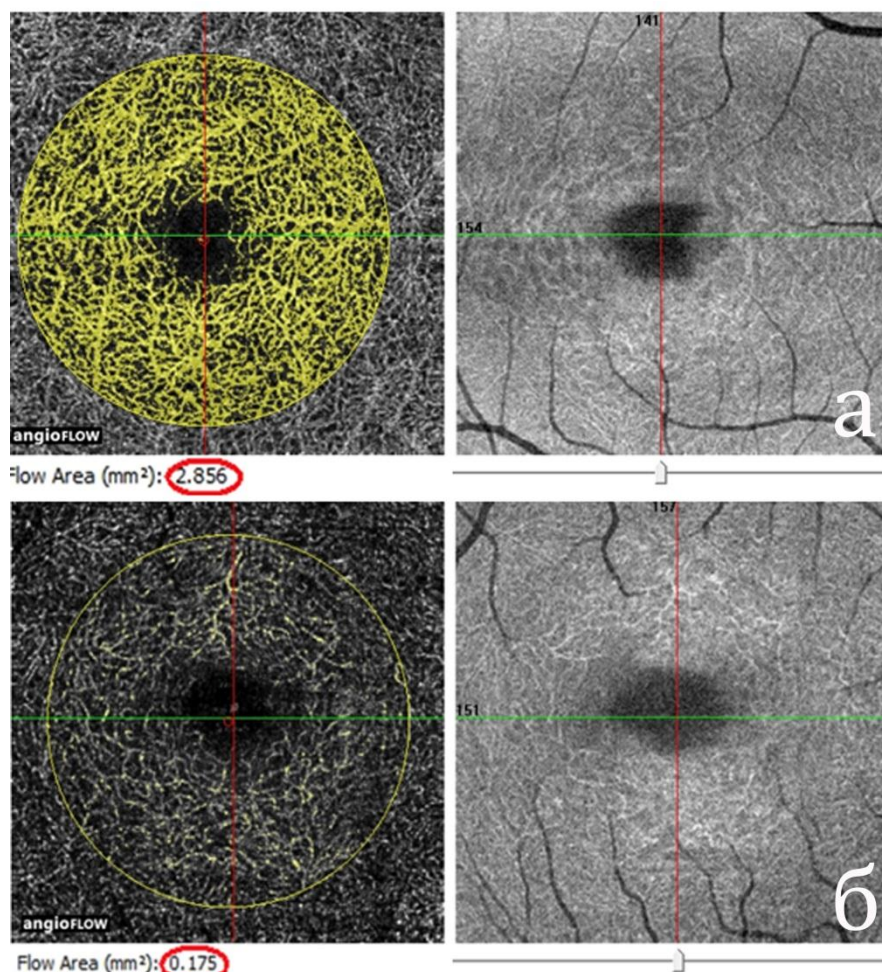


Рисунок 13. Картина глубокого сосудистого сплетения в норме (а), у пациента с ЭАГ (б)

Возможностями раннего и объективного исследования нарушений зрительных функций обладает клиническая электрофизиология. Специфика изменений отдельных видов электроретинограмм определяется патофизиологическими механизмами заболевания и преимущественным включением в патологический процесс на разных этапах его развития отдельных пулов фоторецепторов, ганглиозных клеток сетчатки и нейронных путей. Результаты электрофизиологических исследований детей и подростков с ЭАГ представлены в табл. 6.

Таблица 6

Изменения электрофизиологических показателей зрительного анализатора
у пациентов с ЭАГ, $M \pm s$

Показатель	Контроль n=18 (36 глаз)	Пациенты с ЭАГ n=50 (100 глаз)	Манна-Уитни, p
Паттерн-3ВП 1,0'латент.; ms	96,02±4,39	99,21±5,92	0,1
Паттерн-3ВП 1,0' ампл.; μV	14,71±5,31	11,93±5,63	0,05
Паттерн-3ВП 0,3'латент.; ms	101,17±4,57	104,28±8,17	0,24
Паттерн-3ВП 0,3' ампл.; μV	18,80±7,30	12,23±7,81	0,01
ЭРГ P50, латент.; ms	46,61±4,31	47,38±4,25	0,59
ЭРГ P50 ампл.; μV	4,20±1,11	2,81±1,23	0,001
ЭРГ N95, латент.; ms	98,39±7,34	93,71±9,61	0,14
ЭРГ N95, ампл.; μV	6,47±1,51	4,81±1,88	0,009
P1-2, латент.; ms	0,69±0,35	6,66±,054	0,80
P2-3, латент.; ms	6,68±0,44	8,21±5,90	0,28
P3-4, латент.; ms	6,83±0,38	7,86±1,99	0,03
P1, ампл.; μV	19,64±6,15	13,50±4,22	0,000001
P2, ампл.; μV	46,94±29,86	21,81±10,91	0,0000001
P3, ампл.; μV	29,21±20,64	13,87±7,65	0,0000001
P4, ампл.; μV	27,61±15,14	11,28±6,74	0,0000001
Коэффициент	48,55±22,60	15,26±6,56	0,0000001
Ганцфельд а-волна, латент.; ms	17,29±0,077	17,98±2,23	0,20
Ганцфельд а-волна, ампл.; μV	48,82±8,98	39,51±13,70	0,007
Ганцфельд б-волна, латент.; ms	37,44±1,62	37,66±1,76	0,63

Ганцфельд b-волна, ампл.; μV	148,31 \pm 21,09	109,62 \pm 34,19	0,00001
Ритм ЭРГ, 30 Гц	24,63 \pm 7,61	16,12 \pm 4,46	0,0000001

Сравнительный анализ данных электрофизиологических исследований позволил выявить у всех детей с ЭАГ снижение амплитуды и деформацию пиков осцилляторных потенциалов в среднем на 65% (рис.14), что характеризует нарушение нейрональных взаимоотношений во внутренних слоях сетчатки [21, 22, 44, 45, 47].

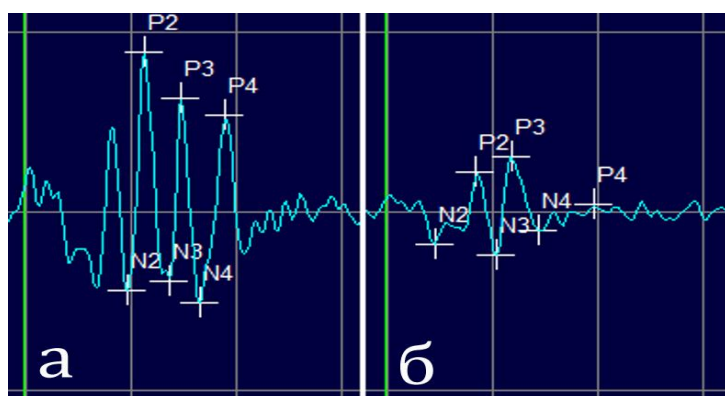


Рисунок 14. Пики осцилляторных потенциалов в норме (а) и у больного с ЭАГ (б)

При регистрации ганцфельд-ЭРГ диагностировано: снижение амплитуды а-волны на 19% и амплитуды ритмической ЭРГ 30 Гц на 34%, отражающее функциональную депрессию колбочковых фоторецепторов [47, 123]. Снижение амплитуды b-волны ганцфельд-ЭРГ на 26% свидетельствует о нарушении активности нейронов второго порядка [167]. Достоверное снижение амплитуды паттерн-ЗВП на мелкий стимул на 35% у пациентов с ЭАГ подтверждает заинтересованность в формировании патологических изменений макулярной зоны и папилломакулярного пучка.

Достоверное снижение амплитуды компонентов P50 паттерн-ЭРГ на 33%, источником генерации которых являются фоторецепторы макулярной области сетчатки [123], также подтверждает факт ее вовлечения в патологический

процесс. Редукция компонента N95 паттерн-ЭРГ на 25% по сравнению с группой контроля отражает снижение функциональной активности ганглиозных клеток сетчатки и согласуется с результатами исследований С. Каур [164, 165], установившим в эксперименте их высокую чувствительность к ишемии и эксайтотоксичности.

В целом результаты исследования позволяют говорить о том, что выраженное снижение амплитуды ранних осцилляций, генерируемых в нейронах, связанных с оп-путями палочковой системы, увеличение времени межпиковой латентности и снижение амплитуды поздних осцилляций, связанных с системой off-каналов колбочковой системы, характеризует нарушение межнейронных взаимоотношений, отражая степень их ишемии, что согласуется с результатами ЦДК (рис. 15). Следовательно, можно предположить, что ключевым патофизиологическим механизмом, запускающим изменения сетчатки при ЭАГ, является хориоидальная ишемия.

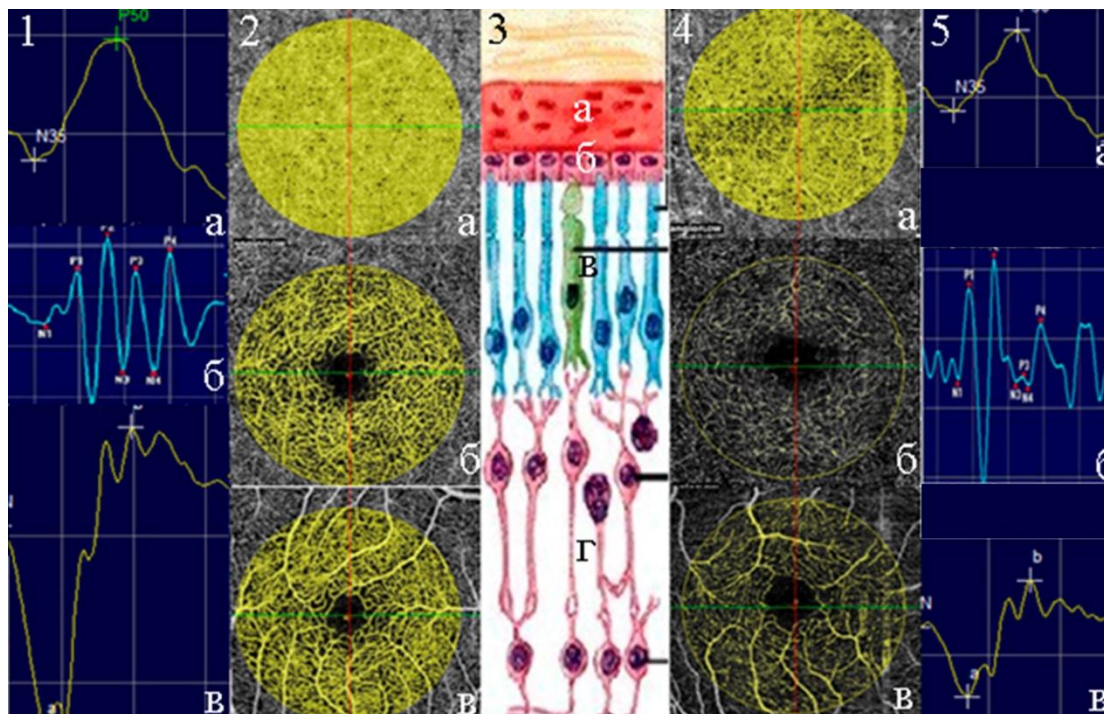


Рисунок 15. Интенсивность кровотока и функциональная активность сетчатки в норме (1, 2) и при ЭАГ (4, 5), схема (3).

1 – кривые ЭРГ в норме: а – паттерн-ЭРГ, б – осцилляторные потенциалы, в – смешанная ЭРГ.

2 –сосудистые карты в норме: а – хориокапиллярный кровоток, б – глубокое сосудистое сплетение, в – поверхностное сосудистое сплетение.

3 – схема сетчатки: а – хориоидея, б – пигментный эпителий сетчатки, в – наружная сетчатка, г – внутренняя сетчатка.

4 – сосудистые карты пациента с ЭАГ: а – хориокапиллярный кровоток, б – глубокое сосудистое сплетение, в – поверхностное сосудистое сплетение.

5 – кривые ЭРГ пациента с ЭАГ: а – паттерн-ЭРГ, б – осцилляторные потенциалы, в – смешанная ЭРГ

Совершенствование методов визуализации позволяет на новом уровне оценить изменения структурного состояния сетчатки и зрительного нерва начиная с ранних доклинических стадий заболевания. С этой целью был применен метод оптической когерентной томографии сетчатки и зрительного нерва с получением изображения продольных и поперечных срезов ретинальной ткани высокого разрешения (табл. 7).

Таблица 7

Изменения структуры сетчатки и зрительного нерва
по данным оптической когерентной томографии у пациентов с ЭАГ, М±s

Показатель, мкм	Контроль n=18 (36 глаз)	Пациенты с ЭАГ n=50 (100 глаз)	Манна-Уитни, p
ОКТ толщина в центре MZ	225,00±27,74	260,37±19,46	0,0008
ОКТ mz S	280,50±14,71	282,12±15,06	0,83
ОКТ mz I	266,00±14,33	271,34±23,75	0,66
ОКТ mz N	295,00±16,37	298,90±29,63	0,79
ОКТ mz T	264,50±11,79	270,77±16,52	0,46
Cube Volum	10,00±0,36	10,32±0,47	0,19
ОКТ ДЗН S	307,00±9,91	256,18±77,77	0,36

ОКТ ДЗН I	309,50±2,12	260,08±72,78	0,34
ОКТ ДЗН N	260,50±6,36	226,13±83,60	0,57
ОКТ ДЗН T	308,00±2,83	246,22±97,57	0,38

Анализ результатов оптической когерентной томографии сетчатки позволил выявить увеличение толщины ретинальной ткани в центре макулярной зоны на 15% по сравнению с группой контроля (рис. 16). То есть хориоретинальная ишемия и метаболические нарушения у больных с ЭАГ сопровождаются структурными изменениями сетчатки.

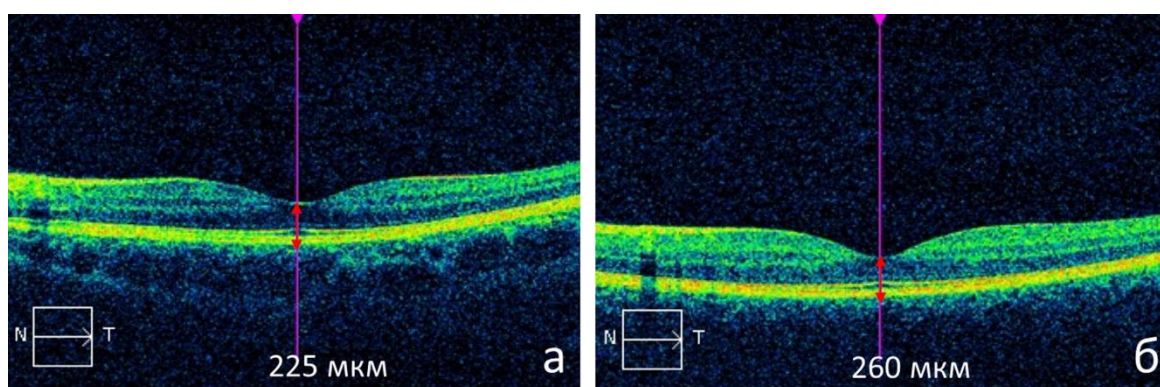


Рисунок 16. Толщина сетчатки в центре: в норме (а), у пациента с ЭАГ (б)

Для выявления наиболее информативных показателей, характеризующих различия между состоянием пациентов контрольной группы и больных с ЭАГ, был проведен многофакторный дискриминантный анализ, который включал всю совокупность офтальмологических показателей и характеристик соматического здоровья (табл. 8). Дискриминантный анализ состоял из:

- 1) построения уравнения канонической величины на основе выявленных наиболее информативных стандартизированных показателей, позволяющих установить максимально возможные различия между группами;
- 2) расчета величин, определяющих центры распределения в группах показателей и расстояние между центрами сравниваемых клинических групп по мере Mahalanobis (D^2), с оценкой уровня значимости (p).

На основании дискриминатного анализа было составлено следующее уравнение канонической величины.

$$K_{1-2} = 4,9 - 0,29 \times X1 - 0,46 \times X2 + 0,34 \times X3 - 0,41 \times X4 + 0,33 \times X5 - 1,39 \times X6 + 0,61 \times X7 + 1,04 \times X8 + 0,92 \times X9 + 0,23 \times X10 - 0,69 \times X11$$

Таблица 8

Классификационные признаки дискриминации
группы контроля и пациентов с ЭАГ

	Признак	F-критерий	Уровень достоверности, p
X1	Индекс ишемии	6,7	0,01
X2	Магний	23,9	0,000003
X3	Креатинин	10,4	0,001
X4	Кальций	19,4	0,00002
X5	Глюкоза	10,3	0,001
X6	Триглицериды	65,3	0,0000001
X7	Холестерин	36,3	0,0000001
X8	Липопротеиды очень низкой плотности	30,5	0,0000001
X9	p ЗКЦА	8,9	0,003
X10	PSD	5,4	0,02
X11	R ЗКЦА	4,8	0,02

Видно, что наиболее информативными биохимическими критериями дискриминации пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и лиц группы контроля были сывороточные уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности и глюкозы, что, как уже было показано нами ранее, свидетельствует о наличии проатерогенных и продиабетогенных сдвигов метаболического профиля у мальчиков с АГ уже на ранних стадиях данного заболевания.

На этапе включения пациентов в настоящее исследование мы проводили направленный диагностический поиск для исключения у них хронической почечной патологии, которая могла бы быть причиной повышения уровня АД. И хотя ни у одного из наших пациентов не было диагностировано болезней почек, сывороточный уровень креатинина, несмотря на индивидуально нормальные его значения, оказался одним из значимых факторов дискриминации больных АГ и здоровых подростков. Этот факт может отражать начинающееся уже в столь раннем возрасте ухудшение почечной функции, обусловленное артериальной гипертензией в сочетании с повышенными уровнями мочевой кислоты.

Ранее, в табл. 3, было показано, что мальчики с АГ имеют более низкие сывороточные концентрации магния и кальция, чем здоровые дети, при том, что индивидуальные значения этих показателей не выходили за границы возрастной нормы.

Кроме того, значимый вклад вносят и показатели содержания магния в сыворотке крови, возможным объяснением этого может быть то, что магний как активный регулятор многих физиологических процессов человеческого организма регулирует состояние клеточной мембраны и трансмембранный перенос ионов кальция и натрия, а также самостоятельно участвует во многих метаболических реакциях по образованию, накоплению, переносу и утилизации энергии, свободных радикалов и продуктов их окисления. Считается доказанным, что при дефиците ионов Mg^{2+} электрическая возбудимость клеток, в том числе и клеток гладкой мускулатуры сосудов, повышается, что проявляется различными нарушениями сосудистого тонуса, которые могут сопровождаться изменениями уровня АД [56].

Выявленные нами относительно более низкие уровни общего кальция в сыворотке крови мальчиков с АГ не имеют однозначной трактовки, но, по литературным данным, могут быть сопряжены с недостаточной активацией эндотелиальной NO-синтазы и падением концентрации генерируемого ферментом оксида азота (+2), что, в свою очередь, может сказаться на балансе гипо- и гипертензивных факторов в пользу последних [63].

Значимыми характеристиками, определяющими различия между мальчиками с АГ и здоровыми детьми, были показатели пульсового индекса и индекса резистентности сосудистой стенки в ЗКЦА, изменение которых свидетельствует о нарушении хориоидальной перфузии, что, возможно, и обуславливает ишемизацию сетчатки, усугубляет процесс эндотелиальной дисфункции в сосудах хориоидеи и находит свое отражение в виде включения в уравнение канонической величины коэффициента ишемии и показателя чувствительности сетчатки.

Далее, с целью определения согласованных изменений соматического и офтальмологического статуса пациентов, был проведен корреляционный анализ по Пирсону, демонстрирующий тот факт, что изменчивость одного признака находится в соответствии с изменчивостью другого, а также позволяющих оценить тесноту согласованных взаимосвязей, касающихся группы родственных показателей, которые формируют корреляционную плеяду.

Оценка достоверности корреляционных связей в зависимости от числа наблюдений проводилась с помощью соответствующих таблиц (Закс Л., 1976). Значимый коэффициент корреляции с учетом выборки превосходил критическое значение, равное 0,3. Сила, степень или теснота корреляционной связи определялась по абсолютному значению коэффициента корреляции и не зависела от ее направленности. При коэффициенте $r > 0,70$ связь считалась высокой, при $0,30 < r < 0,70$ – средней [41, 80].

При анализе полученных корреляционных связей установлено наличие 132 значимых корреляций. Выявлено, что каждый показатель имеет одну или несколько взаимосвязей с другими показателями. При этом выявлены как положительные связи, когда при увеличении одного параметра наблюдается увеличение другого, так и отрицательные – при увеличении одного параметра наблюдается уменьшение другого.

Из всей совокупности полученных корреляций были выбраны показатели, имеющие самые высокие связи $r > 0,70$ (рис. 17). Кроме того, отдельно проведено изучение корреляций между показателями, характеризующими соматическое состояние пациентов и их офтальмологический статус (рис. 18).

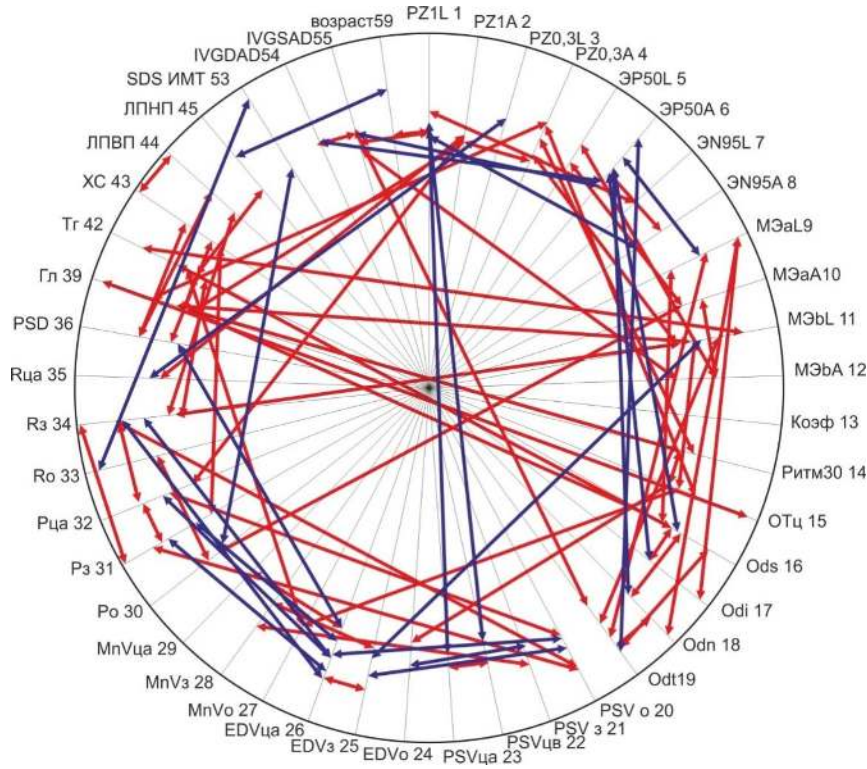


Рисунок 17. Корреляционная плеяда взаимоотношений структурных и функциональных параметров зрительного анализатора с основными биохимическими показателями крови и индексами АД (красным цветом отмечены положительные связи, синим – отрицательные).

Характер связи $r > 0,70$

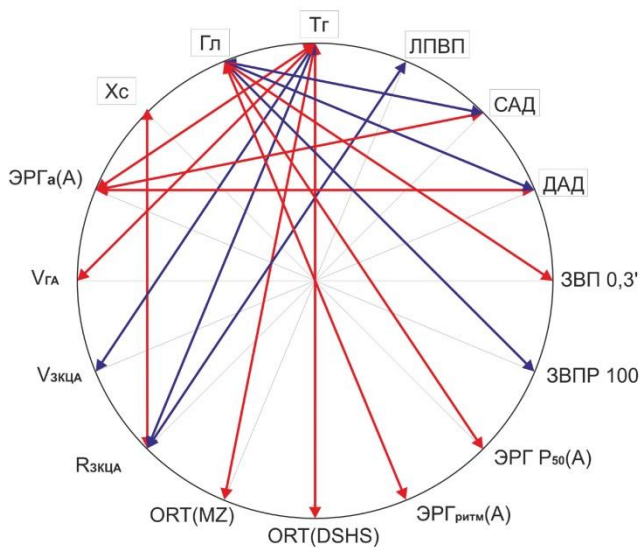


Рисунок 18. Фрагмент корреляционной карты, избирательно отражающий взаимосвязи только между соматическими показателями и показателями офтальмологического статуса. (красным цветом отмечены положительные связи, синим – отрицательные). Характер связи $r > 0,70$

Максимальное количество тесных корреляционных плеяд выявлено между показателями состояния зрительной системы и характеристиками углеводно-липидного обмена: уровня триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой плотности с индексом резистентности и скоростью кровотока в ЗКЦА, что может быть обусловлено структурной дезорганизацией базальных мембран и нарушением трансмембранных ионообменных механизмов при снижении уровня хориоидальной перфузии.

Основным критерием регуляции кровотока в орбитальных сосудах является уровень дыхательного метаболизма тканей сетчатки с учетом местных потребностей тканевого обмена, это нашло свое отражение в следующих корреляциях: взаимосвязь между уровнем триглицеридов с толщиной сетчатки в центре ($r=0,79$) и толщиной слоя нервных волокон зрительного нерва в верхнем сегменте ($r=0,74$).

Выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем глюкозы натощак и амплитудой ритмической ЭРГ ($r=0,72$), отражающей нейрональную активность колбочковой системы, уровнем систолического и диастолического АД и амплитудой компонента P50 паттерн-ЭРГ ($r=-0,76$, $r=-0,72$), источником генерации которого являются фоторецепторы макулярной области. Кроме того, выявлены согласованные взаимоотношения между уровнем глюкозы и амплитудой компонента P100 паттерн-ЗВП ($r=0,72$), которая зависит от функциональной целостности центрального зрения. Обратные сильные корреляционные связи выявлены между уровнем АД, амплитудой а-волны ЭРГ ($r=-0,7$) и временем пиковой латентности b-волны ЭРГ ($r=-0,76$), источником генерации которых являются фоторецепторы, нейроны внутреннего ядерного слоя и глиальные клетки Мюллера.

Полученные данные указывают на то, что формирование патологического процесса, обусловленного повышением АД и нарушением липидного обмена и метаболизма тканей, в первую очередь отражается на структурных и функциональных изменениях центральной аваскулярной зоны сетчатки на фоне

существенного снижения кровотока в системе ЗКЦА и сопровождается угнетением электрогенеза, нейрорепродуцируемости и увеличением толщины ретинальной ткани в макулярной области, что в целом свидетельствует о формировании у детей и подростков с ЭАГ синдрома хориоретинальной ишемии.

ГЛАВА 4. ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Одной из важных задач работы было выявление закономерностей изменения состояния зрительной системы у детей и подростков в зависимости от стажа эссенциальной артериальной гипертензии. С этой целью все обследуемые пациенты были разделены на группы, соответствующие стажу заболевания.

Первую группу обследуемых лиц составила группа контроля. В нее вошли 18 детей и подростков мужского пола, средний возраст $14 \pm 1,5$ лет, без патологии со стороны органа зрения и не имеющие эпизодов повышения артериального давления в анамнезе.

Вторая группа представлена 20 пациентами, средний возраст которых составил $14 \pm 0,75$ лет, имеющих стаж ЭАГ менее года.

В третью группу было включено 15 детей и подростков, средний возраст $14 \pm 1,5$ лет, со стажем ЭАГ от года до пяти лет.

Стаж ЭАГ больше пяти лет был отмечен в 15 случаях, средний возраст пациентов составил $14 \pm 0,58$ лет. Данные пациенты составили четвертую группу.

Длительность заболевания рассчитывалась с момента первой регистрации повышенного артериального давления.

Исследование состояния зрительной системы в подгруппах проводилось по следующим показателям:

1. Исследование остроты зрения и данных компьютерной периметрии.
2. Сравнительный анализ результатов доплерографии.
3. Сравнительный анализ данных электрофизиологических исследований.

У детей исследуемых групп (2, 3, 4) и группы контроля (1) была определена высокая острота зрения, которая составила $0,84 \pm 0,25$; $0,86 \pm 0,23$; $0,87 \pm 0,02$ и

0,99±0,02 соответственно, без статистически достоверной разницы между группами. Разницы в данных периметрии также отмечено не было.

Исследование регионарной гемодинамики у детей и подростков с ЭАГ позволило выявить существенные изменения в орбитальном кровоснабжении у больных с ЭАГ начиная со стажа заболевания до года. Как следует из данных табл. 9, у больных 2 группы в ЗКЦА и ЦАС произошло снижение скорости в диастолу на 20 и 26,8% соответственно, средняя скорость кровотока в этих сосудах отличалась от данного показателя у здоровых детей на 16,5 и 13,6%. Пульсовой индекс, отражающий степень периферического сопротивления, превышал значения контрольной группы как в ЗКЦА, так и в ЦАС на 44%. Индекс резистентности сосудистой стенки при этом увеличился в ЦАС на 15%, а в ЗКЦА – на 7,5%. В глазничной артерии наблюдалось увеличение, по-видимому компенсаторное, систолической скорости кровотока на 28%, диастолической – на 34-51% по сравнению с группой контроля.

Таким образом, изменения скоростных показателей ретинального и хориоидального кровотока и индексов резистентности были уже выявлены у пациентов со стажем заболевания до года.

Длительность ЭАГ оказывала негативное влияние лишь на гемодинамические показатели в ЦАС. Так, разница скорости кровотока в систолу у пациентов 2 и 4 групп составила 16,7%.

Таблица 9

Изменения показателей регионарной гемодинамики
в зависимости от стажа ЭАГ, М±s

Показатель	Сосуд	Контроль n=18 (36 глаз) 1	До года n=20 (40 глаз) 2	От 1 до 5 лет n=15 (30 глаз) 3	Больше 5 лет n=15 (30 глаз) 4	Манна-Уитни, p

PSV См/с	ГА	32,47±6,44	41,72±7,04	41,67±6,53	41,51±7,19	1-2<0,001 1-4<0,001 1-3<0,001
	ЗКЦА	10,67±2,88	10,42±2,39	10,15±2,17	11,28±2,75	0,15
	ЦВС	4,97±0,77	5,05±0,88	4,72±0,68	4,89±0,79	0,15
	ЦАС	8,72±2,09	9,00±1,86	10,01±2,23	10,51±2,45	1-4<0,01 2-4<0,05 1-3<0,05
EDV См/с	ГА	6,87±2,67	9,87±3,33	10,39±4,33	9,22±3,61	1-2<0,001 1-4<0,01 1-3<0,001
	ЗКЦА	3,57±1,38	2,84±1,29	2,92±1,07	3,39±1,29	1-2<0,05
	ЦАС	2,61±0,77	1,91±1,47	2,46±1,48	2,65±1,10	1-2<0,05
MnV См/с	ГА	13,81±3,69	17,44±4,26	17,21±4,36	16,52±4,77	1-2<0,001 1-4<0,05 1-3<0,01
	ЗКЦА	6,21±1,97	5,42±1,18	5,18±0,89	5,87±1,54	1-3<0,05
	ЦАС	4,97±1,09	4,29±1,25	4,68±1,21	4,96±1,38	1-2<0,05
P	ГА	1,91±0,60	1,94±0,70	1,94±0,68	2,02±0,56	0,1
	ЗКЦА	1,13±0,23	1,41±0,42	1,39±0,39	1,30±0,27	1-2<0,001 1-3<0,001
	ЦАС	1,26±0,23	1,82±0,79	1,72±0,78	1,73±0,78	1-2<0,001 1-4<0,001 1-3<0,001
R	ГА	0,78±0,08	0,76±0,08	0,91±0,59	0,78±0,06	0,24
	ЗКЦА	0,66±0,07	0,71±0,12	0,70±0,12	0,68±0,08	1-2<0,05
	ЦАС	0,70±0,07	0,81±0,15	0,80±0,29	0,75±0,10	0,2

Иными словами, представленные в табл. 9 результаты наглядно свидетельствуют о том, что ЭАГ уже к первому году заболевания ребенка оказывает практически необратимое патогенное воздействие на кровообращение в орбитальных сосудах.

Известно, что тканевая гипоксия является одним из ключевых звеньев, приводящих к патологическому функционированию рецепторных клеток сетчатки, которое проявляется генерализованным снижением ее биоэлектрической активности.

Анализ данных электрофизиологических исследований, представленных в табл. 10, показал, что формирование эссенциальной артериальной гипертензии у детей при стаже заболевания до года сопровождается функциональной депрессией фоторецепторов. Выявлено снижение амплитуд а- волны ганцфельд-ЭРГ на 28,2%, компонента Р50 паттерн-ЭРГ на 36,6% (рис. 19), высокочастотной ритмической ЭРГ – на 37,3% по сравнению с группой контроля. Кроме того, наблюдалось угнетение функциональной активности ганглиозных клеток и нейроглии сетчатки: снижение его амплитуды компонента N95 паттерн-ЭРГ на 28,7%; снижение амплитуды b-волн ганцфельд-ЭРГ на 34,5%.

Таблица 10

Изменение электрофизиологические показатели зрительной системы у пациентов с ЭАГ в зависимости от стажа заболевания, $M \pm s$

Показатель	Контроль n=18 (36 глаз) 1	До года n=20 (40 глаз) 2	От 1 до 5 лет n=15(30 глаз) 3	Больше 5 лет n=15 (30 глаз) 4	Манна- Уитни, p
Паттерн-ЗВП 1,0' латент.; ms	96,02±4,39	100,80±5,45	98,34±6,26	98,13±0,31	1-2<0,05

Паттерн-ЗВП 1,0' ампл.; μV	14,71 \pm 5,31	11,22 \pm 6,19	11,65 \pm 5,69	9,93 \pm 4,85	1-4<0,05 1-3<0,01
Паттерн-ЗВП 0,3' латент.; ms	101,17 \pm 4,5 7	105,10 \pm 7,52	103,19 \pm 7,82	104,31 \pm 9,32	0,1
Паттерн-ЗВП 0,3' ампл.; μV	18,80 \pm 7,30	13,14 \pm 9,66	11,94 \pm 6,19	11,4 \pm 6,74	1-4<0,01
ЭРГ Р 50, латент.; ms	46,61 \pm 4,31	48,63 \pm 4,32	45,97 \pm 3,72	47,32 \pm 4,39	2-3<0,05
ЭРГ Р 50 ампл.; μV	4,20 \pm 1,11	2,66 \pm 1,05	2,65 \pm 1,21	3,2 \pm 1,44	1-2<0,001 1-3<0,001
ЭРГ N95, латент.; ms	98,39 \pm 7,34	93,46 \pm 9,59	90,96 \pm 7,91	97,37 \pm 10,68	0,09
ЭРГ N95, ампл.; μV	6,47 \pm 1,51	4,61 \pm 1,66	4,59 \pm 2,07	5,37 \pm 1,93	1-2<0,01 1-3<0,05
Осцилляторы й индекс	48,55 \pm 22,6 0	14,17 \pm 3,98	15,40 \pm 3,93	16,58 \pm 10,33	1-2<0,001 1-4<0,001 1-3<0,001
Ганцфельд а- волна, латент.; ms	17,29 \pm 0,07 7	18,03 \pm 2,48	17,91 \pm 1,89	17,98 \pm 2,26	0,2
Ганцфельд а- волна, ампл.; μV	48,82 \pm 8,98	35,07 \pm 14,25	43,58 \pm 11,79	41,21 \pm 13,56	1-2<0,001 2-3<0,05 1-4<0,05
Ганцфельд б- волна, латент.; Ms	37,44 \pm 1,62	37,76 \pm 2,14	37,22 \pm 1,38	38,00 \pm 1,48	3-4<0,05
Ганцфельд б- волна, ампл.; μV	148,3 \pm 21,1	97,1 \pm 32,96	116,8 \pm 33,4	118,83 \pm 32,6	1-2<0,001 2-3<0,05 1-4<0,01

					2-4<0,01
					1-3<0,001
Ритм ЭРГ, 30 Гц	24,63±7,61	15,45±4,61	16,37±3,07	16,81±5,43	1-2<0,001
					1-4<0,001
					1-3<0,001

Важным является то, что к году течения ЭАГ у всех пациентов было выявлено снижение амплитуды осцилляторных потенциалов на 70% и увеличение времени межпиковой латентности, что указывает на формирование нарушений межнейрональных взаимоотношений во внутренних слоях сетчатки, обусловленных ишемией ее проксимальных отделов.

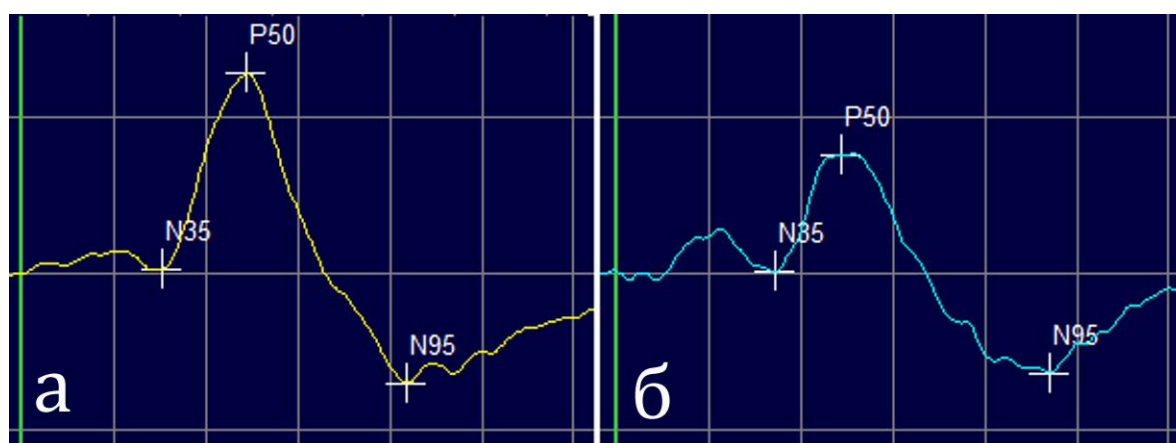


Рисунок 19. Картина паттерн-ЭРГ в норме (а), у пациента с ЭАГ (б)

При сравнении полученных результатов между группами пациентов установлено, что с увеличением стажа заболевания происходит уменьшение латентного времени компонента P-50 паттерн-ЭРГ, что говорит о тенденции к нормализации функции сетчатки в центральных отделах (группы 2-3), но при этом остается сниженной амплитуда ритмической ЭРГ на 30 Гц, т. е. сохраняется угнетение функциональной активности колбочкового аппарата и проведения по папилломакулярному пучку [11].

Несмотря на то, что максимальное снижение амплитуды b-волны ЭРГ (на 34,5% по сравнению с группой контроля) отмечается на ранних сроках ЭАГ, в

дальнейшем происходит незначительное улучшение данного показателя, но его параметры остаются по-прежнему низкими по сравнению с нормой, что свидетельствует о сохранении дегенеративных процессов в сетчатке (в нейроглии и Мюллеровских клетках) [12].

При оценке данных оптической когерентной томографии у пациентов всех исследуемых групп выявлена прямая зависимость между стажем заболевания и уменьшением толщины слоя нервных волокон диска зрительного нерва, представленного аксонами ганглиоцитов (табл. 11). От снижения на 16% у лиц второй группы до уменьшения на 28% при стаже заболевания более пяти лет. Увеличение толщины сетчатки в центре на 14-16% выявлено у больных во всех группах по сравнению с группой контроля.

Таблица 11

Показатели оптической когерентной томографии сетчатки
и зрительного нерва у пациентов с различной длительностью ЭАГ

Показатель	Контроль n=18 (36 глаз) 1	До 1 года n=20 (40 глаз) 2	От 1 до 5 лет n=15 (30 глаз) 3	Больше 5 лет n=15 (30 глаз) 4	Манна- Уитни, p
ОКТ толщина в центре MZ	225,00±27,7	262,06±27,3	259,43±13,2	259,09±11,2	1-2<0,05 1-4<0,001 1-3<0,001
ОКТ mz S	280,50±14,7	281,31±15,5	282,54±18,0	282,77±10,0	0,15
ОКТ mz I	266,00±14,3	263,59±34,2	277,57±10,8	274,32±12,2	2-3<0,05
ОКТ mz N	295,00±16,4	265,09±42,2	303,79±17,2	298,23±17,8	0,2
ОКТ mz T	264,50±11,8	267,50±18,6	273,39±13,7	272,18±16,5	0,2
ОКТ ДЗН S	307,00±9,9	302,19±23,8	244,32±81,1	224,14±89,2	2-3<0,05

					2-4<0,001
ОКТ ДЗН I	309,50±2,1	297,95±25,5	248,05±76,2	234,86±86,7	2-3<0,01 2-4<0,01
ОКТ ДЗН N	260,50±6,4	269,52±21,6	216,09±91,3	194,27±97,7	2-3<0,05 2-4<0,01
ОКТ ДЗН T	308,00±2,8	300,05±19,3	225,82±105, 3	215,23±115, 1	2-3<0,01 2-4<0,01

Таким образом, важным результатом описанных в этой главе исследований является тот факт, что гемодинамические нарушения, выявленные у пациентов со стажем заболевания до года, сохраняются и в дальнейшем, участвуя в формировании и поддержании ретинальной и хориодальной ишемии. Этим объясняется изменение показателей электрофизиологических исследований, наиболее значимыми из которых является выраженное снижение амплитуды и деформация зубцов осцилляторных потенциалов, отражающих функциональную активность внутренних слоев сетчатки и их кровоснабжение. Являясь индикатором ишемического состояния сетчатки, осцилляторные потенциалы отражают степень циркуляторных нарушений внутренних слоев ретинальной ткани у детей и подростков с ЭАГ, т. е. формирования у пациентов хориоретинальной ишемии, которая остается постоянной у больных с длительным сроком заболевания.

ГЛАВА 5. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДРУЗ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Результаты проведенных исследований, представленные в предыдущих главах, показали, что артериальная гипертензия сопровождается целым комплексом нарушений зрительной системы, наиболее значимыми из которых являются снижение электрической чувствительности сетчатки и нейрорепродуцируемости на фоне нарушений регионарной гемодинамики. Важным является тот факт, что у 80% детей и подростков с ЭАГ, кроме описанных выше изменений, были выявлены друзы диска зрительного нерва (рис. 20, 21).

Известно, что друзы ДЗН диагностируются в 4% случаев у здоровых взрослых людей и представляют собой отложения хондроитинсульфатов, склонных к прогрессирующей кальцификации с возрастом [110, 111, 131, 138,214].

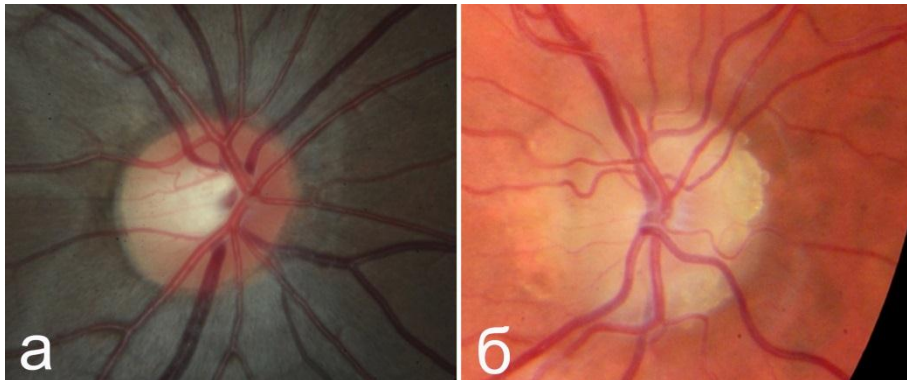


Рисунок 20. ДЗН в норме (а) и с друзами (б)

Как правило, они обнаруживаются в обоих глазах, но в то же время расположены асимметрично [146, 154, 156]. Встречаются одинаково часто как у мужчин, так и у женщин и нередко могут потенцировать такие серьезные осложнения как: перипапиллярные кровоизлияния (в том числе массивные), перипапиллярные субретинальные неоваскулярные мембраны, интравитреальную

экстравазацию плазмы крови, повреждение пигментного эпителия в макуле и папилломакулярном пучке [157, 173, 195, 197, 200, 203, 209, 212, 213]. Вместе с тем, сведения о наличии друз ДЗН и их осложнений у детей, по данным литературы, носят единичный характер [169, 171, 178, 179, 185, 190].

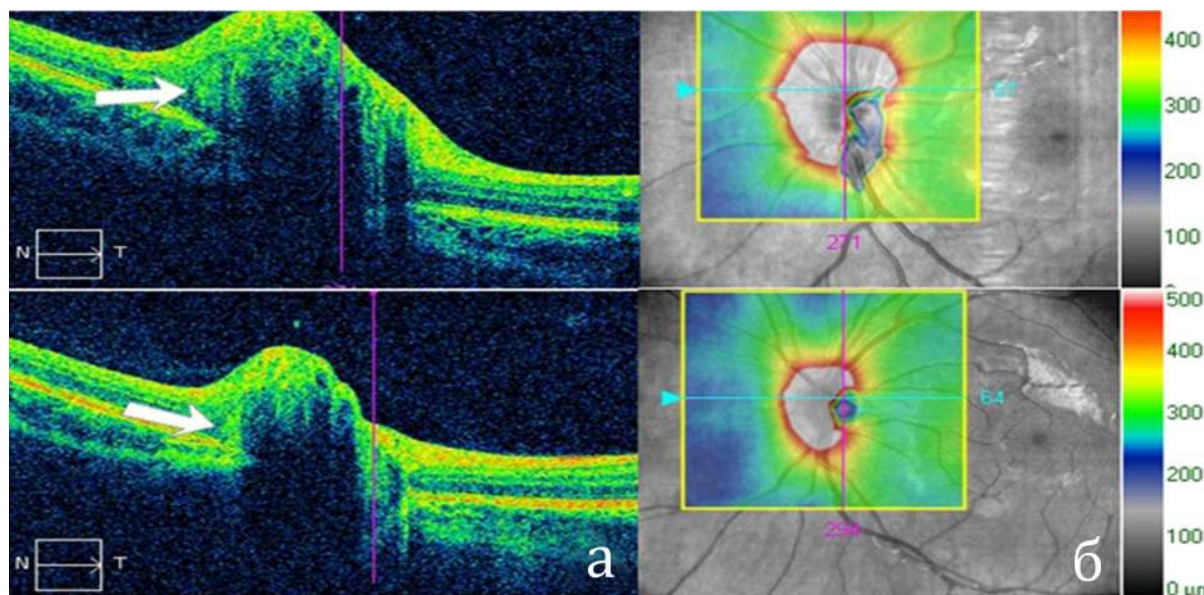


Рисунок 21. Друзы ДЗН. На аксиальных сканах (а) (Cirrus) в толще диска визуализируются друзы в виде гиперрефлективных включений округлой формы. Интегральная карта (б) отображает степень проминенции ДЗН и топографию друз

Задачей следующего этапа работы было определение характеристики друз ДЗН и их влияния на изменение зрительных функций у детей и подростков с ЭАГ, а также выявление взаимосвязи между изменениями соматического здоровья и наличием друз ДЗН. Для этого был проведен сравнительный анализ результатов всех исследований в трех группах:

1. Группа контроля (n=18).
2. Пациенты с ЭАГ и друзами ДЗН (n=42).
3. Пациенты с ЭАГ без друз ДЗН (n=8).

Сравнительный анализ офтальмологических характеристик у обследованных детей представлен в табл. 12.

Сравнительный анализ электрофизиологических показателей
у пациентов с друзами ДЗН и без друз, M±s

Показатель	Контроль n=18 (36 глаз)	Пациенты с друзами ДЗН n=42 (84 глаза)	Пациенты без друз ДЗН n=8 (16 глаз)	Манна-Уитни, p p1-2 p1-3 p2-3
	1	2	3	
Паттерн-ЗВП 1,0' латент.; ms	96,02±4,39	99,46±6,29	98,04±3,46	p1-2<0,9 p1-3<0,2 p2-3<0,39
Паттерн-ЗВП 1,0' ампл.; μV	14,71±5,31	10,69±5,68	12,13±5,39	p1-2<0,04 p1-3<0,24 p2-3<0,35
Паттерн-ЗВП 0,3' латент.; ms	101,17±4,57	104,51±8,79	103,15±3,93	p1-2<0,24 p1-3<0,25 p2-3<0,55
Паттерн-ЗВП 0,3' ампл.; μV	18,80±7,30	11,94±7,91	13,61±7,37	p1-2<0,01 p1-3<0,09 p2-3<0,44
ЭРГ P50, латент.; ms	46,61±4,31	47,46±4,17	47,09±4,64	p1-2<0,56 p1-3<0,79 p2-3<0,76
ЭРГ P50 ампл.; μV	4,20±1,11	2,88±1,33	2,54±0,74	p1-2<0,004 p1-3<0,0001 p2-3<0,33
ЭРГ N95, латент.; ms	98,39±7,34	93,39±9,20	94,84±11,11	p1-2<0,11 p1-3<0,38

				p2-3<0,59
ЭРГ N95, ампл.; μV	6,47 \pm 1,50	4,87 \pm 2,06	4,61 \pm 1,08	p1-2<0,02 p1-3<0,001 p2-3<0,62
P1-2, ms	6,69 \pm 0,35	6,69 \pm 0,55	6,66 \pm 0,44	p1-2<0,97 p1-3<0,08 p2-3<0,1
P2-3, ms	6,68 \pm 0,44	8,38 \pm 6,41	7,29 \pm 1,11	p1-2<0,27 p1-3<0,04 p2-3<0,5
P3-4, ms	6,83 \pm 0,38	7,82 \pm 2,09	8,08 \pm 1,36	p1-2<0,05 p1-3<0,0008 p2-3<0,64
P1, μV	19,64 \pm 6,15	13,53 \pm 4,02	13,39 \pm 5,32	p1-2<0,000001 p1-3<0,004 p2-3<0,91
P2, μV	49,94 \pm 29,86	21,53 \pm 11,03	23,25 \pm 10,53	p1-2<0,000001 p1-3<0,005 p2-3<0,57
P3, μV	29,19 \pm 20,64	13,34 \pm 7,34	16,69 \pm 8,84	p1-2<0,000001 p1-3<0,03 p2-3<0,11
P4, μV	27,61 \pm 15,14	10,60 \pm 5,89	14,81 \pm 9,59	p1-2<0,000001 p1-3<0,007 p2-3<0,02
Коэффициент	48,55 \pm 22,60	14,93 \pm 6,50	17,03 \pm 6,79	p1-2<0,000001 p1-3<0,000007 p2-3<0,24
Ганцфельд а-	17,29 \pm 0,77	17,94 \pm 2,10	18,21 \pm 2,93	p1-2<0,21

волна, латент.; ms				p1-3<0,21 p2-3<0,68
Ганцфельд а- волна, ампл.; μV	48,82±8,98	29,02±11,28	41,31±13,32	p1-2<0,03 p1-3<0,000005 p2-3<0,002
Ганцфельд б- волна, латент.; ms	37,44±1,83	37,72±1,83	37,29±1,20	p1-2<0,55 p1-3<0,76 p2-3<0,39
Ганцфельд б- волна, ампл.; μV	148,31±21,09	87,98±25,46	113,31±34,24	p1-2<0,00007 p1-3<0,00001 p2-3<0,009
Ритм ЭРГ, 30 ГЦ μV	24,63±7,61	13,60±2,91	16,54±4,55	p1-2<0,000001 p1-3<0,00002 p2-3<0,02

При анализе полученных результатов было выявлено, что у детей и подростков с ЭАГ с друзьями ДЗН, так же, как и без друзей, отмечалось значительное снижение амплитуды паттерн-ЗВП на крупный и мелкий стимул (на 25,4 и 36,5% соответственно), амплитуды паттерн ЭРГ компонентов P50 и N95 (на 31,4 и 24,7% соответственно), что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс центральных аваскулярных отделов сетчатки. Снижение амплитуды осцилляторных потенциалов на 30-60% по сравнению с контролем говорит о выраженной ишемии внутренних слоев сетчатки у всех пациентов с ЭАГ.

Как видно из данных табл. 12, разница в электрогенезе сетчатки у пациентов с друзьями и без была получена при регистрации Ганцфельд-ЭРГ на одиночную вспышку, выявлено значительное снижение амплитуды волн а- и б- у пациентов с друзьями (на 40,5 и 15,5% соответственно) по сравнению с аналогичными показателями у детей без друзей, что является индикатором функции фоторецепторов, деполяризующих и гиперполяризующих биполярных клеток и клеток Мюллера. Подобным образом в среднем на 40% снижалась амплитуда

ритмической ЭРГ на 30 Гц, отражающая функциональную депрессию колбочковых фоторецепторов [43, 45, 196].

На наш взгляд, важным результатом, представленным в табл.12, является почти трехкратное снижение амплитуды зубца P4 с его выраженной деформацией. Эти изменения были выявлены у всех пациентов с друзами ДЗН, что позволило нам считать этот показатель электрофизиологического исследования патогномичным признаком друз ДЗН. С учетом того, что депрессия P4 ОП характеризует ишемию в проксимальных отделах сетчатки, можно предположить, что наличие друз, по-видимому, усугубляет эти изменения (рис. 22) [44, 45, 168].

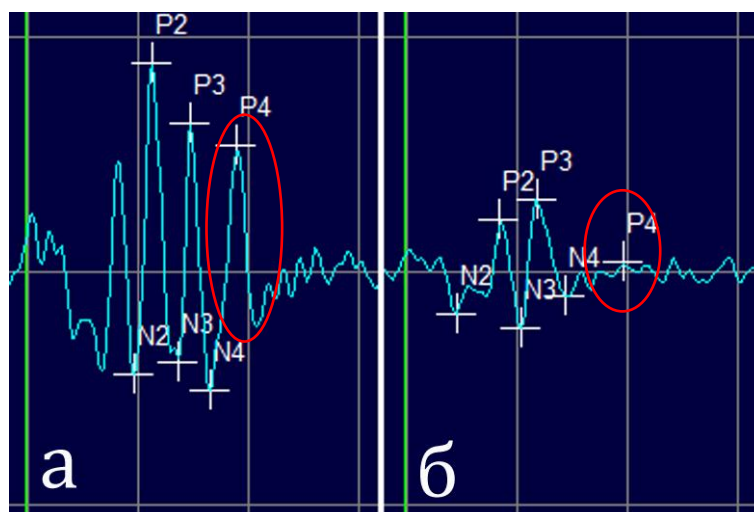


Рисунок 22. Осцилляторные потенциалы в норме (а) и у пациентов с друзами ДЗН (б)

Располагаясь в слое нервных волокон, друзы обуславливают увеличение объема головки зрительного нерва, что по данным ОКТ (табл. 13) регистрируется в виде увеличения толщины слоя нервных волокон в различных сегментах от 234,88 до 267,25 мкм по сравнению с аналогичными показателями пациентов без друз 164,88 и 210,75 мкм соответственно ($p < 0,05$). При анализе томограмм был выявлен большой разброс показателей, что объясняется различной локализацией и глубиной залегания друз.

Сравнительный анализ показателей ОКТ сетчатки у пациентов
с друзами ДЗН и без друз, $M \pm s$

Показатель, мкм	Контроль n=18 (36 глаз) 1	Пациенты с друзами ДЗН n=42 (84 глаза) 2	Пациенты без друз ДЗН n=8 (16 глаз) 3	Манна- Уитни, p p1-2 p 1-3 p 2-3
ОКТ центр mz	225,00±27,74	260,47±20,01	259,60±15,78	0,001 0,01 0,08
ОКТ mz S	280,50±14,71	283,11±15,53	275,00±8,55	0,74 0,39 0,11
ОКТ mz I	266,00±14,33	272,31±25,02	263,60±8,02	0,62 0,69 0,28
ОКТ mz N	295,00±16,37	299,33±31,41	295,80±10,36	0,79 0,91 0,73
ОКТ mz T	264,50±11,79	272,38±16,63	259,20±10,24	0,35 0,42 0,02
ОКТ ДЗН S	307,00±9,91	263,39±71,88	204,88±102,62	0,39 0,16 0,05
ОКТ ДЗН I	309,50±2,12	267,25±68,62	210,75±89,11	0,39 0,16 0,04
ОКТ ДЗН N	260,50±6,36	234,88±77,69	164,88±102,86	0,65

				0,24 0,03
ОКТ ДЗН Т	308,00±2,83	254,88±92,30	184,88±118,27	0,42 0,19 0,06

Сравнительный анализ результатов ЦДК орбитальных сосудов не выявил значимых различий в двух сравниваемых клинических группах – с друзами и без друз (табл.14). У пациентов как с друзами зрительного нерва, так и без них было выявлено повышение индекса резистентности и пульсового индекса в центральной артерии сетчатки, отражающих состояние ретинального кровоснабжения, на фоне адаптивного повышения скоростных показателей.

Таблица 14

Сравнительный анализ гемодинамических показателей у пациентов с друзами ДЗН и без них, М±s

Показатель	Исследуемый сосуд	Контроль n=18 (36 глаз) 1	Пациенты с друзами ДЗН n=42 (84 глаза) 2	Пациенты без друз ДЗН n=8 (16 глаз) 3	Манна-Уитни, p p1-2 p1-3 p2-3
PSV, см/с	ГА	32,47±6,44	40,97±6,53	45,64±7,58	0,00001 0,00001 0,04
	ЗКЦА	10,67±2,88	10,57±2,39	10,84±3,00	0,85 0,87 0,75
	ЦВС	4,98±0,77	4,78±0,83	5,05±0,49	0,77

					0,51 0,5
	ЦАС	8,72±2,09	9,61±2,28	10,84±1,73	0,05 0,005 0,11
EDV, см/с	ГА	6,87±2,67	9,66±3,65	10,88±4,22	0,00007 0,0005 0,34
	ЗКЦА	3,57±1,38	3,11±1,19	2,59±1,48	0,08 0,05 0,22
	ЦАС	2,61±0,77	2,23±1,42	2,81±1,11	0,14 0,48 0,23
MnV, см/с	ГА	13,81±3,71	16,74±4,23	19,09±5,12	0,0006 0,0005 0,12
	ЗКЦА	6,21±1,97	5,45±1,21	5,72±1,48	0,02 0,48 0,52
	ЦАС	4,97±1,09	4,50±1,32	5,34±0,92	0,06 0,33 0,06
P	ГА	1,91±0,60	1,97±0,66	1,93±0,58	0,64 0,93 0,85
	ЗКЦА	1,13±0,23	1,37±0,38	1,40±0,33	0,0006 0,004 0,76

	ЦАС	1,26±0,23	1,80±0,82	1,53±0,42	0,00009 0,007 0,32
R	ГА	0,78±0,08	0,81±0,36	0,77±0,07	0,67 0,59 0,73
	ЗКЦА	0,66±0,08	0,69±0,11	0,73±0,11	0,07 0,01 0,3
	ЦАС	0,70±0,07	0,79±0,20	0,74±0,10	0,009 0,19 0,44

В задних коротких цилиарных артериях, представляющих собственно хориоидею, отмечалось снижение диастолической скорости кровотока на фоне повышения пульсового индекса и индекса резистентности по сравнению с нормой

Различия в двух сравниваемых группах (дети и подростки с ЭАГ с друзьями ДЗН и без друз) были отмечены только по уровню показателя систолической скорости кровотока в глазничной артерии, которая оказалась ниже у лиц с друзами, но в то же время превышала значения группы контроля.

Компьютерная периметрия, позволяющая оценить световую чувствительность сетчатки как в каждой отдельно исследуемой точке, расположенной от другой на расстоянии в 6 градусов, так и предоставляющая возможность сравнивать рассчитанные коэффициенты и отклонения от средневозрастных параметров, показала, что пациенты двух клинических групп имели отличия по показателю MS – средняя световая чувствительность сетчатки (табл.15).

Таблица 15

Сравнительный анализ периметрических показателей у пациентов с друзами ДЗН и без них, M±s, min-max

Показатель	Контроль n=18 (36 глаз) 1	Пациенты с друзами ДЗН n=42 (84 глаза) 2	Пациенты без друз ДЗН n=8 (16 глаз) 3	Манна- Уитни, p p1-2 p1-3 p2-3
MS	36,51±0,49 35,87-37,17	34,86±3,70 24,48-39,98	32,28±3,51 28,45-36,78	0,21 0,004 0,04
MD	0,51±0,59 (-)0,02-1,17	0,004±1,93 (-)8,44-2,54	0,16±0,72 (-)1,0-0,99	0,47 0,29 0,8
PSD	2,15±0,43 1,58-3,06	2,80±1,30 1,4-6,41	3,45±0,73 2,15-4,77	0,16 0,0004 0,12

Несмотря на то, что достоверной разницы в критерии MD выявлено не было, из данных, представленных в табл. 15, видно, что этот показатель имеет значительную девиацию и его минимальные значения достигают -8,44 у пациентов с друзами, что в 8,5 раза меньше такого же значения у пациентов без друз. Это указывает на значительную глубину периметрических скотом, что может быть отражением наличия у некоторых пациентов морфологических изменений зрительного нерва, предположительно компрессионного характера (рис. 23).

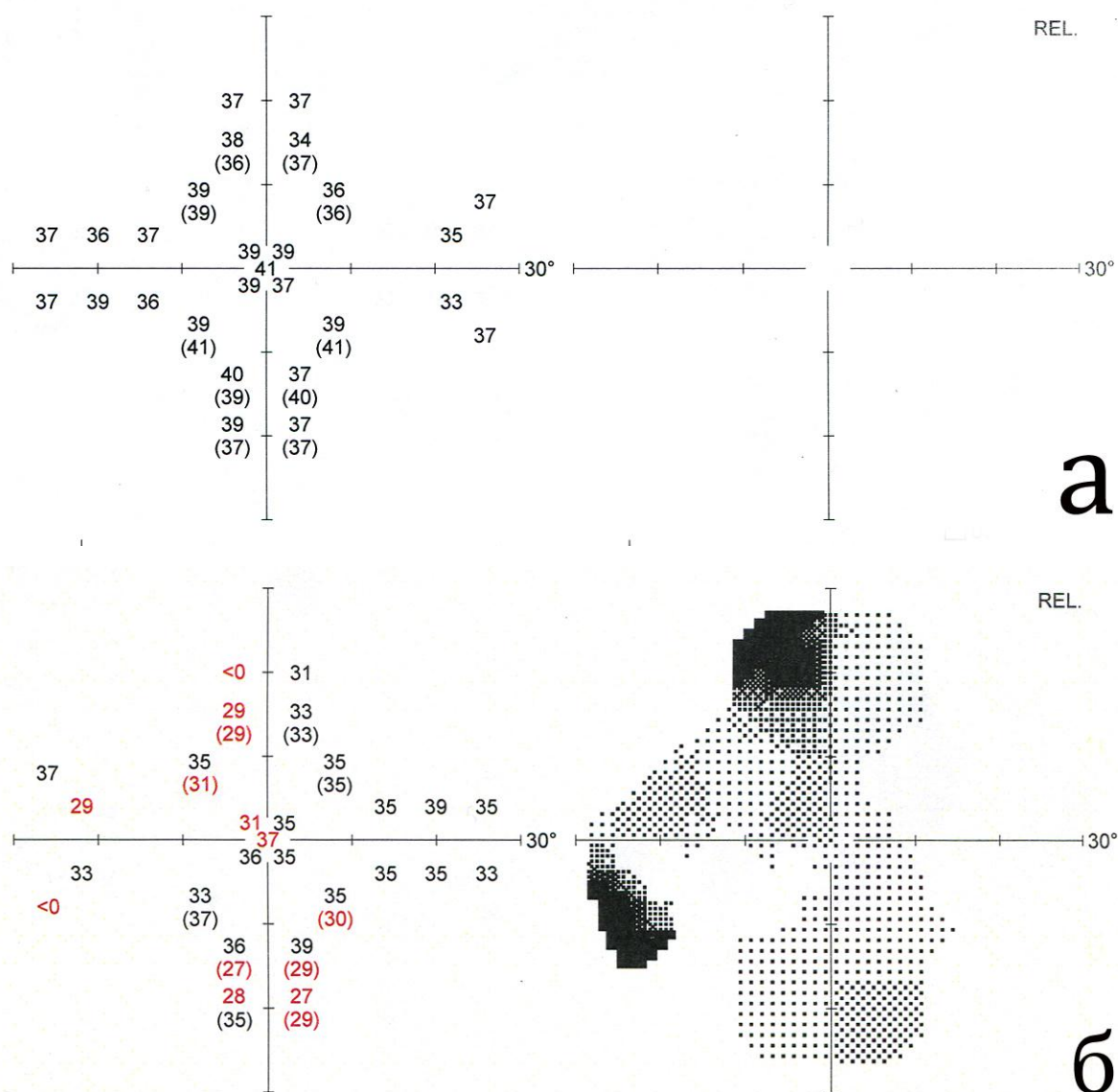


Рисунок 23. Данные компьютерной периметрии в норме (а), у пациента с ЭАГ (б) и друзьями ДЗН (черным цветом обозначены скотомы)

Клинико-биохимическая характеристика мальчиков с АГ в зависимости от наличия друз ДЗН

При сравнительном анализе показателей соматического статуса у детей с АГ в зависимости от наличия или отсутствия у них друз ДЗН было выявлено, что длительность заболевания не оказывает влияния на частоту встречаемости и степень офтальмологических изменений, вызванных друзами (табл. 16).

Сравнительный анализ биохимических показателей у пациентов
с друзами ДЗН и без них, $M \pm s$

Показатель	Контроль n=18 (36 глаз) 1	Пациенты с ЭАГ с друзами ДЗН n=42 (84 глаза) 2	Пациенты с ЭАГ без друз ДЗН n=8 (16 глаз) 3	Манна- Уитни, p p1-2 p1-3 p2-3
Глюкоза, ммоль/л	4,12±0,58	5,04±0,62	5,23±0,52	0,0000001 0,0000001 0,26
Мочевая кислота, мкмоль/л	240,66±23,93	375,07±78,99	339,84±59,03	0,0000001 0,000001 0,18
Креатинин, мкмоль/л	78,85±4,72	90,73±8,97	89,83±8,35	0,0000001 0,0000008 0,73
Триглицериды, ммоль/л	1,05±0,23	0,98±0,34	0,86±0,17	0,29 0,004 0,15
Холестерин, ммоль/л	3,05±0,67	4,09±0,76	4,03±0,75	0,0000001 0,000002 0,76
ЛПВП, ммоль/л	1,17±0,30	1,36±0,26	1,52±0,35	0,0004 0,0004 0,05
ЛПНП, ммоль/л	1,19±0,26	2,33±0,54	2,06±0,76	0,0000001 0,000001 0,14

ЛПоНП, ммоль/л	0,27±0,04	0,45±0,16	0,37±0,09	0,0000001 0,00006 0,1
К, ммоль/л	4,44±0,42	4,82±4,28	4,35±0,22	0,58 0,48 0,71
Na, ммоль/л	144,16±3,84	143,28±2,36	143,37±1,82	0,12 0,49 0,91
Ca, ммоль/л	2,38±0,13	2,25±0,11	2,29±0,09	0,0000001 0,03 0,24
Mg, ммоль/л	0,94±0,11	0,83±0,06	0,83±0,05	0,0000001 0,0009 0,7
Cl, ммоль/л	101,11±2,62	99,38±3,08	99,52±1,54	0,003 0,05 0,88

Как видно из табл. 16, значимых различий анализируемых биохимических характеристик выявлено не было, за исключением тенденции к более низким сувороточным концентрациям ХС ЛПВП у мальчиков с друзьями ДЗН.

Уровни среднего САД в течение суток и среднего ДАД в дневное время в течение настоящей госпитализации также были сопоставимы у детей с друзьями ДЗН и без них. Среднее ДАД в ночное время оказалось более низким у пациентов, имеющих друзья (табл. 17).

Таблица 17

Сравнительный анализ изменения уровня АД
у детей с друзьями и без друз

Показатель	Пациенты с ЭАГ с друзами ДЗН n=42 (84 глаза) 2	Пациенты с ЭАГ без друз ДЗН n=8 (16 глаз) 3	Манна-Уитни, p
Длительность заболевания, лет	1,8 ±1,5	1,9±0,8	p2-3=0,322
SDS ИМТ	1,7±1	1,3±1,1	p2-3=0,308
Ср САД дн., мм рт. ст.	137,1±9	133±8,9	p2-3=0,368
Ср САД н., мм рт. ст.	117,4±8,9	116,8±12,2	p2-3=0,926
Ср ДАД дн., мм рт. ст.	74,3±5,8	75,5±2,5	p2-3=0,387
Ср ДАД н., мм рт. ст.	57,3±6,4	62,7±4,7	p2-3=0,044

Из представленного выше материала становится очевидным, что в целом друзы диска зрительного нерва, выявленные у пациентов детского и подросткового возраста с ЭАГ, существенно не отягощают изменений зрительной системы, обусловленных артериальной гипертензией, но в некоторых случаях являются причиной снижения световой и электрической чувствительности сетчатки, по-видимому, вследствие компрессионного воздействия друз на глиальную ткань и усугубления тем самым ишемических нарушений.

В то же время остается открытым вопрос, почему частота встречаемости друз у детей с ЭАГ более чем в 20 раз превышает таковую у здоровых взрослых людей.

Оценивая полученные результаты, следует учесть, что друзы диска зрительного нерва относятся к глиальной дистрофии, возникающей в соединительной ткани, строме органов и стенке сосудов в исходе разнообразных патологических процессов [133, 149]. Одним из пусковых моментов при этом

может служить нарушение обмена в сосудистой ткани, приводящее к плазматическому пропитыванию, фибриноидному набуханию и к гиалинозу, которые часто рассматривают как последовательные стадии дезорганизации соединительной ткани. Следует подчеркнуть, что гипертоническая болезнь, как правило, сопровождается плазматическим пропитыванием и последующим гиалинозом сосудистых стенок, особенно сосудов головного мозга и сетчатки глаза [133]. Следовательно, исходя из представленных данных об этиологии и некоторых патогенетических механизмах гиалиноза, можно предположить, что метаболические нарушения, рефлекторный спазм сосудов, сопутствующий или предшествующий артериальной гипертензии, могут служить пусковыми факторами альтерации сосудистой стенки, выходу плазмы и белковых фракций в ткань, что ведет к деградации коллагеновых волокон и адсорбции на них белков плазмы с последующей преципитацией и образованием гиалина. В настоящее время известно, что гиалин сосудистых стенок и гиалин в сосудистой ткани могут иметь существенные отличия в химическом составе [133]. Кроме того, детский организм отличается от взрослого значительно более высокой проницаемостью соединительной ткани и сосудов микроциркуляторного русла, за счет этого у детей выше интенсивность обменных процессов. Возможно, именно в этом и заключается причина более частого образования друз у детей. Вероятно, вследствие этих возрастных особенностей у детей и подростков гиалиновые массы образуются преимущественно в периваскулярной соединительной ткани, поэтому в составе гиалина могут присутствовать хондроитинсульфаты А и С, способные связывать катионы кальция. Наличие у некоторых детей и подростков без друз ДЗН повышенного уровня ЛПВП может рассматриваться как фактор, препятствующий пропотеванию плазмы из сосудов в ткани [34].

Далее для выявления наиболее информативных критериев, характеризующих различия состояния зрительной системы и общесоматического статуса у пациентов с наличием друз ДЗН и без них был проведен многофакторный дискриминантный анализ.

Ниже представлено уравнение канонической величины, отражающее совокупность наиболее информативных признаков, согласно которому зрительная система и показатели, описывающие соматический статус пациентов с ЭАГ друзами зрительного нерва, отличаются от таковых у пациентов с ЭАГ без друз.

$$K_{1-2} = -2,64 - 0,05 \times X1 + 2,18 \times X2 - 0,007 \times X3 + 0,06 \times X4 + 0,06 \times X5$$

Информативность признаков, рассчитанная по F-критерию Фишера, представлена в табл. 18 и распределилась следующим образом.

Таблица 18

Классификационные признаки дискриминации пациентов с ЭАГ

	Признак	F-критерий	Уровень достоверности, p
X1	Ганцфельд-ЭРГ, амплитуда а-волны	16,61	0,000009
X2	ЛПВП	9,4	0,002
X3	ОКТ (толщина слоя нервных волокон с назальной стороны)	6,04	0,015
X4	P4	5,72	0,01
X5	PSV глазничная артерия	4,02	0,04

Таким образом, наиболее информативной, с высокой степенью достоверности, была амплитуда Ганцфельд-ЭРГ а-волны, снижение которой у пациентов с друзами говорит об угнетении функции фоторецепторов. ЛПВП, ОКТ (толщина слоя нервных волокон с назальной стороны – место излюбленной локализации друз ДЗН), амплитуда зубца P4 (показатель ишемии сетчатки) и скорость кровотока в систолу в глазничной артерии также были значимы с высокой степенью достоверности.

На следующем этапе работы был проведен анализ всего комплекса взаимосвязей офтальмологического и общесоматического статуса у пациентов с ЭАГ обеих групп (с друзьями ДЗН и без друз ДЗН) с применением метода множественной регрессии [41, 80].

Метод множественной регрессии основан на пошаговом алгоритме включения всех исследуемых переменных в уравнение для определения степени влияния (процента вклада) каждого показателя на исследуемый процесс:

$$Y = a_0 + a_1x_1 + \dots + a_nx_n,$$

где Y – зависимая величина; x_1, x_n – независимые величины; a_1, a_n – коэффициенты при независимых переменных.

В качестве зависимой величины (переменной отклика) в уравнении множественной регрессии, построенном для каждой группы, была избрана величина P_4 – зубец поздних осцилляций, так как изменение его амплитуды и конфигурации были выявлены у всех пациентов с друзьями ДЗН, что позволяет считать его патогномичным признаком. Остальные показатели исследовались как независимые (предикторные) переменные.

Уравнение множественной регрессии для первой группы (пациенты с друзьями ДЗН) выглядит следующим образом:

$$P_4 = 0,248 + 0,37 \times X_1 + 0,29 \times X_2 + 0,34 \times X_3 - 0,25 \times X_4 \quad (P < 0,01),$$

где X_1 – уровень магния в сыворотке крови; X_2 – уровень тощачковой глюкозы в сыворотке крови; X_3 – ЛПНП; X_4 – индекс диастолического артериального давления.

Коэффициент множественной детерминации (R^2) данного уравнения равен 0,22.

Далее было построено уравнение множественной регрессии для пациентов второй группы (без друз ДЗН):

$$P_4 = 15,51 - 0,95 \times X_1 + 0,57 \times X_2 \quad (P < 0,02),$$

где X_1 – ЛПНП; X_2 – ЛПоНП.

Коэффициент множественной детерминации R^2 данного уравнения равен 0,54.

Очевидно, что уравнения регрессии в группах сравнения принципиально различны. У пациентов первой группы (с друзьями ДЗН) изменения уровня P4 согласуются с изменениями биохимических показателей, такими как глюкоза, магний и ЛПНП, а также уровень диастолического давления. Совокупность данных признаков указывает на влияние общесоматического состояния и уровня АД на изменение осцилляторных потенциалов, в частности зубца P4, отражая наличие ишемических процессов сетчатки.

При анализе регрессионного уравнения для пациентов второй группы (без друзей ДЗН) установлено, что изменения амплитуды P4 согласуются с уровнем липопротеидов низкой и очень низкой плотности, снижение концентрации которых по сравнению с ЛПВП, как было сказано выше, и может определять устойчивость сосудистой стенки к повреждению и образованию гиалиново-капельной дистрофии.

Таким образом, в результате проведенного исследования детей и подростков с ЭАГ с друзьями ДЗН и без друзей ДЗН, было выявлено, что одним из ведущих механизмов образования друз являются глубокие метаболические изменения, в первую очередь касающиеся липидного профиля, а также глюкозы. Кроме того, значимое влияние на их формирование оказывает уровень диастолического АД.

Безусловно, для большего понимания механизма образования друз ДЗН и их влияния на зрительные функции требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертензия во всем мире является одним из важнейших факторов риска развития кардиоваскулярной патологии и смертности. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что истоки артериальной гипертензии находятся в детском и подростковом возрасте, когда происходит становление основных механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

Эссенциальная артериальная гипертензия формируется при участии сложного взаимодействия метаболических, нейрофизиологических и нейрогуморальных факторов, проявляющихся нарушениями обменного характера, которые приводят к изменениям функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы. В подростковом возрасте выявление подобных нарушений особенно актуально, поскольку именно этот период жизни сопровождается мощной гормональной перестройкой организма.

У детей первого года жизни, а также раннего и дошкольного возраста артериальная гипертензия чаще всего имеет вторичный (симптоматический) характер. Наиболее предрасположены к развитию эссенциальной артериальной гипертензии дети препубертатного и пубертатного возраста, что во многом определяется свойственными этим периодам детства вегетативными дисфункциями.

Важно, что некомпенсированная АГ, независимо от этиологии, существуя длительно, приводит к возникновению серьезных осложнений со стороны так называемых органов-мишеней (почки, сердце, головной мозг, сетчатка глаза). В конечном итоге именно эти осложнения и определяют прогноз заболевания. Изменения органа зрения у взрослых при повышенном артериальном давлении среди других проявлений этой патологии занимают особое место. Картина глазного дна и показатели местной гемодинамики могут существенно дополнить представления исследователей об особенностях течения заболевания, выявить начальные признаки органических изменений сосудов сетчатки и по их

состоянию с известной степенью достоверности судить как об изменениях регионарного сосудистого русла (в первую очередь головного мозга), так и о сосудистой системе организма в целом.

Несмотря на имеющиеся успехи, достигнутые в изучении механизмов развития и течения ЭАГ у детей и подростков, до сих пор не определена единая точка зрения на изменения зрительной системы при повышенном артериальном давлении, имеющиеся данные носят несистематизированный характер.

Было предположено, что всестороннее исследование зрительной системы и регионарной гемодинамики у детей и подростков с ЭАГ позволит выявить ранние изменения органа зрения и определить предикторы развития гипертонической ангиохориоретинопатии.

Поэтому основной целью работы явилось раскрытие закономерностей структурно-функциональных изменений зрительной системы у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией.

Для достижения поставленной цели в ходе работы проводилось изучение соматического состояния и зрительной системы у пациентов с ЭАГ. В исследование было последовательно включено 50 мальчиков в возрасте 11-17 лет ($14,7 \pm 2,0$) из числа детей, направленных в Клинику ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН для обследования по поводу повышенного уровня АД. Средний возраст дебюта АГ в целом по группе приходился на ранний подростковый период ($12,9 \pm 2,6$ лет). К моменту обследования стаж ЭАГ у подростков составлял от 0 до 6 лет ($1,9 \pm 1,5$ года). Пациенты имели высокую корригированную остроту зрения, допустимая степень аметропии $\pm 3,0$ дптр.

Всем детям в комплекс обследования было включено суточное мониторирование АД, измерение линейного роста и массы тела с последующим вычислением индекса массы тела, определение концентрации глюкозы натощак в сыворотке крови, сывороточные уровни мочевой кислоты, общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности.

При направленном диагностическом поиске симптоматический характер АГ был исключен у всех пациентов. При этом все мальчики с ЭАГ имели высокий уровень семейной отягощенности по сердечно-сосудистой и обменной патологии. Наследственный анамнез у большинства подростков был отягощен по гипертонической болезни, ИБС, у каждого третьего – по ожирению, у каждого пятого – по сахарному диабету 2 типа. При оценке соматического здоровья мальчиков с АГ обращала на себя внимание высокая представленность среди них детей с избыточной массой тела и ожирением. Частой сопутствующей патологией в изучаемой группе были заболевания ЛОР-органов, наблюдалась патология опорно-двигательной системы. При детальном анализе соматического статуса у детей с ЭАГ диагностирована значительная вариабельность САД и ДАД, дислипидемия, относительное изменение концентрации глюкозы и микроэлементов в сыворотке крови.

Второй этап обследования пациентов заключался в детальной оценке состояния зрительного анализатора. Использование современных высокоинформативных методов исследования позволило выявить существенные изменения электрогенеза сетчатки и нейропроекции, нарушение регионарной гемодинамики в орбитальных сосудах. С помощью оптической когерентной томографии диагностированы ранние доклинические нарушения морфологии сетчатки и зрительного нерва.

В целом выявленные закономерности изменения соматического состояния пациентов с ЭАГ и функционирования их зрительной системы позволили разработать концептуальную схему включения патогенетических механизмов формирования нарушений органа зрения (рис. 24).

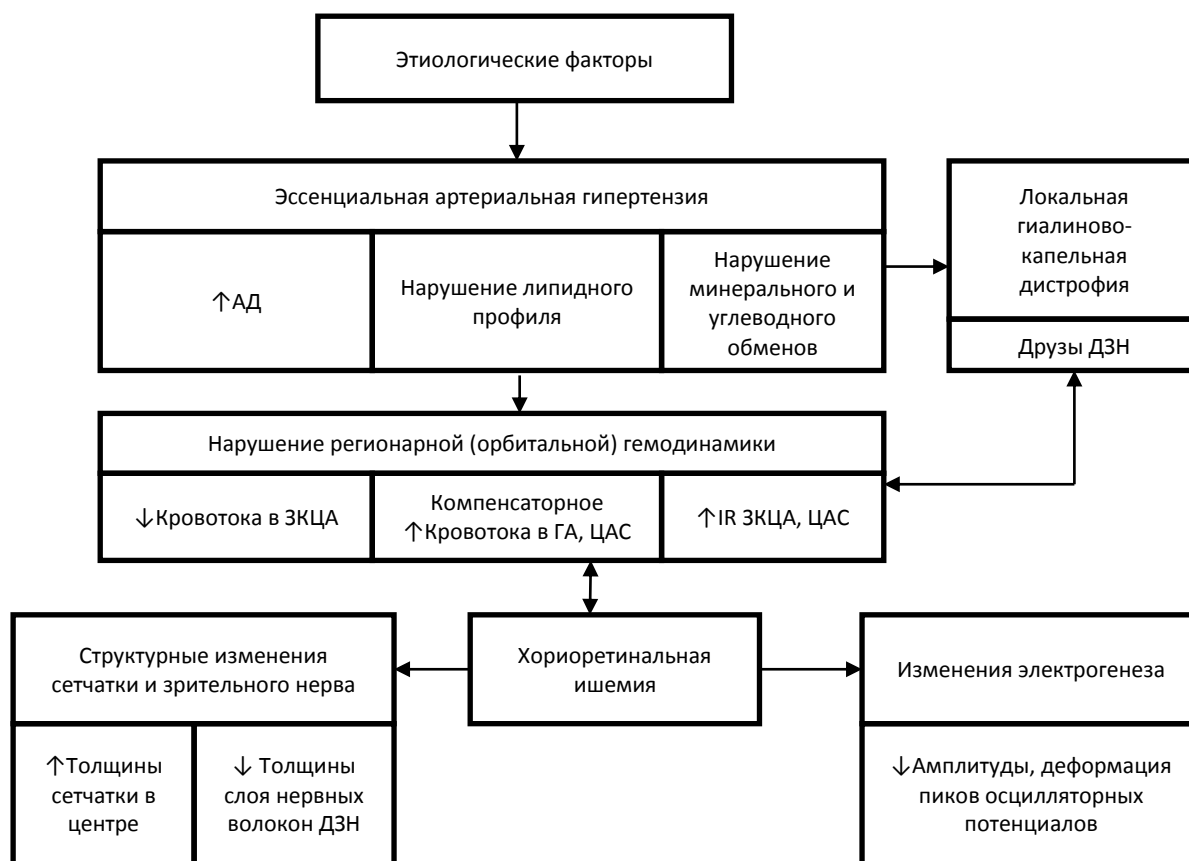


Рисунок 24. Концептуальная схема включения патогенетических механизмов формирования нарушений органа зрения у детей и подростков с ЭАГ

Из схемы видно, что ЭАГ характеризуется повышением уровня АД, изменением липидного профиля, минерального и углеводного обмена. На уровне зрительного анализатора это сопровождается значительным гемодинамическим дисбалансом в глазничной артерии и в двух основных базовых системах кровоснабжения глазного яблока – центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях, свидетельствуя о патологических изменениях регионарной (орбитальной) гемодинамики в целом, что приводит к формированию хориоретинальной ишемии, которая, в свою очередь, вызывает морфологические изменения сетчатки и зрительного нерва, а также нарушение их функциональной активности. Основной характеристикой угнетения электрогенеза сетчатки является снижение амплитуды и деформация зубцов осцилляторных потенциалов электроретинографии, что, на наш взгляд, можно рассматривать в качестве патогномоничного признака формирования ЭАГ-зависимой

хориоретинальной ишемии и предиктора развития ангиохориоретинопатии у взрослых больных с артериальной гипертензией.

Несмотря на столь значимые результаты исследования, свидетельствующие о включении зрительной системы в патологический процесс, обусловленный АГ, оставался нераскрытым вопрос о влиянии длительности основного заболевания на степень тяжести изменений зрительной системы. Для решения данной задачи все пациенты были разделены на группы в зависимости от стажа АГ.

Сравнительный анализ результатов данного этапа работы выявил максимально достоверные отличия в показателях, отражающих состояние глазного кровотока и электрогенеза сетчатки у пациентов со стажем основного заболевания менее года и группой контроля, что может быть обусловлено значительной декомпенсацией уровня артериального давления в период диагностики основного заболевания до назначения гипотензивной терапии. Было доказано, что увеличение стажа ЭАГ до 5-8 лет не является фактором, отягощающим патологические изменения зрительного анализатора. В то же время, несмотря на высокие компенсаторные возможности детского организма, изменения гемодинамических показателей микрососудистого русла глаза и снижение функциональной активности ганглиозных клеток сетчатки и фоторецепторов носят стойкий и необратимый характер.

Кроме того, было выявлено, что ЭАГ в 80% случаев у детей и подростков сопровождается формированием локальной гиалиновой дистрофии в виде друз диска зрительного нерва, одним из ведущих механизмов образования которых является повышение уровня диастолического артериального давления. Значимое влияние на формирование данной патологии оказывают и глубокие метаболические нарушения, в первую очередь касающиеся липидного профиля и глюкозы.

В целом это позволяет говорить о том, что эссенциальная артериальная гипертензия у детей и подростков сопровождается целым комплексом структурно-функциональных изменений зрительной системы, которые на данной стадии патологического процесса носят доклинический характер, но в

дальнейшем могут явиться основой для формирования гипертонической хориоретинопатии и стойкого снижения зрительных функций.

Таким образом, результаты данной работы свидетельствуют о необходимости включения в алгоритм обследования больных с ЭАГ высокоинформативных методов исследования офтальмологического статуса с целью диагностики и дальнейшей коррекции выявленных нарушений на стадии так называемого терапевтического окна

ВЫВОДЫ

1. Детей и подростков с ЭАГ характеризует высокая распространенность сопряженных факторов кардиометаболического риска: ожирение и избыточная масса тела (65%), дислипидемия (15,2%), нарушение гликемии натощак (12%) с их кластеризацией в 60% случаев.
2. ЭАГ у детей и подростков сопровождается снижением линейного кровотока в ЗКЦА на 13-17% на фоне компенсаторного повышения скоростных показателей кровотока в ЦАС и ГА от 10 до 30% соответственно.
3. Изменение показателей ЭРГ и ЗВП у пациентов с ЭАГ отражает снижение функциональной активности сетчатки в макулярной области (снижение амплитуды P100 паттерн-ЗВП и P50 паттерн-ЭРГ), фоторецепторов (снижение амплитуды ритмической ЭРГ и а-волны ганцфельд-ЭРГ), нейроглии (снижение амплитуды b-волны ганцфельд-ЭРГ), ганглиозных клеток (снижение амплитуды N95 паттерн-ЭРГ) и нарушение межнейрональных взаимоотношений во внутренних слоях сетчатки (увеличение времени межпиковой латентности и снижение амплитуды ОП).
4. У детей и подростков с ЭАГ выявлен синдром хориоретинальной ишемии, патогномоничным признаком которого является более чем двукратное снижение амплитуды ОП и угнетение кровотока в сосудах хориоидеи.
5. У пациентов с ЭАГ выявлены тесные корреляционные взаимоотношения между критериями хориоидальной ишемии и признаками, характеризующими соматическое состояние: уровнем систолического и диастолического давления, индексом массы тела, показателями липидного профиля (ЛПНП, ЛПВП, холестерин, триглицериды), концентрацией глюкозы в крови.
6. Хориоретинальная ишемия формируется уже в течение первого года развития ЭАГ, и дети с разной длительностью заболевания имеют сопоставимые изменения зрительной системы.

7. ЭАГ у детей и подростков в 80% случаев сопровождается формированием глииново-капельной дистрофии в виде друз диска зрительного нерва и сопровождается прогрессирующим снижением амплитуды ритмической ЭРГ, а- и b-волн ганцфельд-ЭРГ, изменением поздних осцилляторных потенциалов и депрессией световой чувствительности сетчатки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония (гипертензия)
АД	артериальное давление
ГА	глазничная артерия
ГБ	гипертоническая болезнь
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДЗН	диск зрительного нерва
ЗВП	зрительные вызванные потенциалы
ЗКЦА	задние короткие цилиарные артерии
ЗС	зрительная система
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
КВ	коэффициент вариации
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПоНП	липопротеиды очень низкой плотности
ОКТ	оптическая когерентная томография
ОП	осцилляторные потенциалы
САД	систолическое артериальное давление
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СтО	стандартное отклонение
СИ	суточный индекс
ЦАС	центральная артерия сетчатки
ЦВС	центральная вена сетчатки
ЦДК	цветовое доплеровское картирование
ЭАГ	эссенциальная артериальная гипертензия
ЭРГ	электроретинография
EDV	скорость кровотока в диастолу

Mnv	средняя скорость кровотока
p	пульсовой индекс
PSV	скорость кровотока в систолу
R	индекс резистентности сосудистой стенки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авроров, В. П., Шершенко, Т. Е., Куцеволова, Н. В. Регуляция мозгового кровообращения в норме и патологии / В. П. Авроров, Т. Е. Шершенко, Н. В. Куцеволова // Материалы симпозиума «Механизмы регуляции мозгового кровообращения». – Ростов н/Д., 1999. – 49 с.
2. Автандилов, А. Е. Артериальная гипертензия у подростков мужского пола (клиника, диагностика и медицинское освидетельствование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Автандилов А. Е. – М., 1998. – 35 с.
3. Автандилов, А. Г., Александров, А. А., Кисляк О. А. и др. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков / А. Г. Автандилов, А. А. Александров, О. А. Кисляк и др. – М., 2004. – 44 с.
4. Агеев, Ф. Т., Ощепкова, Е. В., Орлова Я. А. Современные технологии обследования и ведения больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике / Ф. Т. Агеев, Е. В. Ощепкова, Я. А. Орлова // Сердце. – 2007. – Т. 6, № 3(35). – С. 124-126.
5. Азнабаев, М. Т., Оренбуркина, О. И., Аверцев, Г. Н. Современные методы лучевой диагностики в офтальмологии / М. Т. Азнабаев, О. И. Оренбуркина, Г. Н. Аверцев // Материалы науч.-практ. конф. – М., 2004. – С. 170-171.
6. Александров, А. А. Российские рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) / А. А. Александров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 4. Приложение. – 529 с.
7. Александров, А. А., Розанов, В. Б. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков / А. А. Александров, В. Б. Розанов // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 2. – С. 16-20.

8. Александров, А. А. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертензия) / А. А. Александров // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т. 9, № 5. – С. 59-65.
9. Аллавердян, А. Г. Сравнительная морфология изменений кровеносных сосудов глаза, мозга и почек при гипертонической болезни / А. Г. Аллавердян // Архив патологии. – 1957. – № 7. – С. 49.
10. Ан, А. Р. Прогностическая значимость артериальной гипертензии в формировании гипертонической болезни у юношей / А. Р. Ан // Военно-медицинский журнал. – 2003. – Т. 324, № 3. – С. 41-44.
11. Аракелян, М. А. Функция сетчатки при артериальной гипертензии / М. А. Аракелян // Федоровские чтения 2006 : сб. науч. ст. – М., 2006. – С. 13-15.
12. Басинский, С. Н. Теоретические и клинические аспекты исследования гемодинамики глаза / С. Н. Басинский // Вестник офтальмологии. – 1990, № 5. – С. 33-37.
13. Басинский, С. Н., Будник, В. М., Гуров, А. С. Информативность показателей офтальмосфигмографии в оценке гемодинамики глаз здоровых пациентов с глазной гипертензией и больных глаукомой / С. Н. Басинский, В. М. Будник, А. С. Гуров // Физиология и патология внутриглазного давления. – М., 1985. – С. 74-84
14. Беленков, Ю. Н., Привалова, Е. В., Каплунова, В. Ю. и др. Анализ морфофункциональных параметров сердца и полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова и др. // Кардиология. – 2010. – Т. 50. – С. 27-34.
15. Белоусов, Ю. Б. Лечение артериальной гипертензии: антагонисты кальция / Ю. Б. Белоусов // Российский медицинский журнал. – 2000. – Т. 1. – С. 24-27.
16. Белоусов, Ю. Б. Поражение органов- мишеней при артериальной гипертензии / Ю. Б. Белоусов // Терапевтический архив. – 1997. – Т. 69. – С. 12-15.

17. Березинская, Д. И. Сравнительные данные об изменениях сосудов глаза при гипертонической болезни / Д. И. Березинская // Сосудистая патология органа зрения. – М. – 1965. – № 1. – С. 16-20.
18. Боголюбская, А. Ю. Комплексная оценка состояния органов-мишеней у больных артериальной гипертонией : дис. ... канд. мед. наук / Боголюбская А. Ю. – М., 2009. – 135 с.
19. Бугун, О. В. Клинико-функциональные варианты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Бугун О. В. – М., 2008. – 39 с.
20. Бурсикив, А. В. Возможности оценки функционального состояния пациентов с артериальной гипертонией различной давности ее выявления / А. В. Бурсикив // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 330-334.
21. Важенков, С. Н. Происхождение осцилляторных потенциалов и их роль в диагностике глазных болезней / С. Н. Важенков // Клиническая офтальмология. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 71-73.
22. Важенков, С. Н., Шамшинова, А. М. Взаимосвязь палочковых и колбочковых осцилляторных потенциалов с морфометрическими параметрами диска зрительного нерва / С. Н. Важенков, А. М. Шамшинова // Материалы VII международной научно-практической конференции «Глаукома : теории, тенденции, технологии». – М., 2009. – С. 123-127.
23. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин. – М., 1997. – 228 с.
24. Вит, В. В. Строение зрительной системы человека / В. В. Вит. – М. : Астропринт, 2003. – 664 с.
25. ВНОК 2010 Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – 34 с.
26. Возженников, А. Ю., Мидленко, Т. А. Динамика центрального и периферического кровообращения, сосудов и функционального состояния сетчатки за период 24-месячного наблюдения и лечения эссенциальной

артериальной гипертензии / А. Ю. Возженников, Т. А. Мидленко // Практическая медицина. – 2012. – № 4-2 (59). – С. 92-96.

27. Возженников, А. Ю., Мидленко, Т. А. Ультразвуковые аспекты гипертонического ремоделирования глазничной артерии и функциональное состояние сетчатки при артериальной гипертензии 1-й стадии, 1-2-й степени, без субклинического поражения органов-мишеней / А. Ю. Возженников, Т. А. Мидленко // Практическая медицина. – 2013. – № 1-3 (70). – С. 56-59.

28. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. – М. : Медицина, 2004. – 21 с.

29. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. – М. : Медицина, 2004. – 32 с.

30. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. – М. : Медицина, 2008. – 32 с.

31. Всероссийское научное общество кардиологов. Российские рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. – М. : Медицина, 2007. – 26 с.

32. Ганиева, Р. Т., Макарова, Т. П., Ослопов, В. Н. и др. Взаимосвязь функционального состояния мембран и эссенциальной гипертензии у детей и подростков / Р. Т. Ганиева, Т. П. Макарова, В. Н. Ослопов и др. // Тезисы докладов XIV Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2009. – С. 95-96.

33. Ганиева, Р. Т., Макарова, Т. П., Ослопов, В. Н. и др. Мембранные основы у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией и их родителей / Р. Т. Ганиева, Т. П. Макарова, В. Н. Ослопов и др. // Практическая медицина. – 2009. – № 8 (40). – С. 24.

34. Гребенников, И. Н., Куликов, В. А. Липопротеины высокой плотности: не только обратный транспорт холестерина / И. Н. Гребенников, В. А. Куликов // Вестник ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 12-19.
35. Гулевская, Т. С., Моргунов, В. А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов. – М. : Медицина, 2009. – 296 с.
36. Гусев, Е. И., Скворцова, В. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М., 2001. – 327с.
37. Диагностика и лечение артериальной гипертензии : национальные клинические рекомендации : сборник / под. ред. Р. Г. Оганова. 3-е изд. – М. : Силицея-Полиграф, 2010. – С. 464-500.
38. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков : клинические рекомендации / под ред. А. А. Александрова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (4). – С. 253-288.
39. Долгих, В. В., Колесникова, Л. И., Леонтьева, И. В. и др. Эссенциальная артериальная гипертензия у подростков: клинико-функциональные варианты и молекулярно-генетические маркеры / В. В. Долгих, Л. И. Колесникова, И. В. Леонтьева и др. – Новосибирск : Наука, 2013. – 337 с.
40. Долгих, В. В., Рычкова Л. В., Погодина А. В. и др. Программа дифференцированного наблюдения за детьми и подростками с синдромом артериальной гипертензии / В. В. Долгих, Л. В. Рычкова, А. В. Погодина и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007, № 2 (54). – С.19-23.
41. Докин, В.Н., Михалевич, И.М. Основы теории вероятности и математической статистики в медико – биологических исследованиях : учебное пособие/ В.Н. Докин, И.М. Михалевич. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 79 с.
42. Елисеева, Т. О., Свирин, А. В. Методы лечения ишемических состояний зрительного нерва и сетчатки / Т. О. Елисеева, А. В. Свирин // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 106-112.

43. Жукова, С. И., Самсонов, Д. Ю., Юрьева, Т. Н. Оценка состояния зрительного нерва и сетчатки у детей с друзами зрительного нерва / С. И. Жукова, Д. Ю. Самсонов, Т. Н. Юрьева // Российский общенациональный офтальмологический форум : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2013. – С. 12.
44. Жукова, С. И., Самсонов, Д. Ю., Юрьева, Т. Н. Осцилляторные потенциалы в комплексной оценке состояния зрительного нерва и сетчатки у детей с друзами диска зрительного нерва / С. И. Жукова, Д. Ю., Самсонов, Т. Н. Юрьева // Современные технологии диагностики и лечения при поражениях органа зрения : материалы юбил. конф. – СПб. : ВМедА, 2013. – С. 50.
45. Жукова, С. И., Самсонов, Д. Ю., Юрьева, Т. Н. Электрофизиологические исследования в оценке функционального состояния зрительного нерва и сетчатки у пациентов с друзами диска зрительного нерва / С. И. Жукова, Д. Ю. Самсонов, Т. Н. Юрьева // X съезд офтальмологов России. – М. : Офтальмология, 2015. – С. 309.
46. Жуковский, Г. С., Константинов, В. В., Варламова, Т. А. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и в других странах / Г. С. Жуковский, В. В. Константинов, Т. А. Варламова // Российский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5, № 9. – С. 12-16.
47. Зуева, М. В., Цапенко, И. В., Пак, Н. В. и др. Источники генерации ритмической ЭРГ в сетчатке кролика / М. В. Зуева, И. В. Цапенко, Н. В. Пак и др. // Труды I международного междисциплинарного конгресса «Достижения нейронауки для современной медицины и психологии». – Судак, 2005. – С. 79-81.
48. Калашникова, Л. А. Лакунарные инфаркты мозга / Л. А. Калашникова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1988. – Т. 88, № 1. – С. 131-140.
49. Калашникова, Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте : роль антифосфолипидных антител / Л. А. Калашникова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 8-12.

50. Катькова, Е. А. Диагностический ультразвук. Офтальмология / Катькова Е. А. – М., 2002. – 120 с.
51. Кацнельсон, Л. А., Форофонова, Т. И., Бунин, А. Я. Сосудистые заболевания глаза / Л. А. Кацнельсон, Т. И. Форофонова, А. Я. Бунин. – М. : Медицина, 1990. – 272 с.
52. Киселева, Т. Н., Власов, С. К. Современные принципы скрининга и диагностики гипертонической ретинопатии / Т. Н. Киселева, С. К. Власов // Вестник офтальмологии. – 2011. – Т. 127, № 3. – С. 44-48.
53. Киселева, Т. Н., Ежов, М. В., Аджемян, Н. А. Нарушение ретинальной циркуляции при артериальной гипертензии / Т. Н. Киселева, М. В. Ежов, Н. А. Аджемян // Фарматека. – 2014. – № 20 (293). – С. 14-18.
54. Кисляк, О. А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О. А. Кисляк. – М. : Миклош, 2007. – 288 с.,
55. Кисляк, О. А., Сторожаков, Г. И., Петрова, Е. В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией / О. А. Кисляк, Г. И. Сторожаков, Е. В. Петрова и др. // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 16-20.
56. Клиническая биохимия / под ред. В. А. Ткачука. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 512 с.
57. Кобалава, Ж. Д. Новое во взглядах на артериальную гипертензию / Ж. Д. Кобалава // Лечащий врач. – 2001. – № 2. – С. 4-14.
58. Кобалава, Ж. Д., Котовская, Ю. В. Артериальная гипертензия. Ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники, лечения / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская. – М. : Медицина. – 2000. – 208 с.
59. Ковалевский, Е. И. Болезни глаз при общих заболеваниях / Е. И. Ковалевский. – М. : Медицина, 2003. – 287с.
60. Колгудаева, Л. А. Артериальная гипертензия у подростков и лиц молодого возраста: особенности клинического течения, нейровегетативная регуляция и психоэмоциональный статус : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Колгудаева Л. А. – Иваново : 2006. – 23 с.

61. Колесникова, Л. И. Диагностика, лечение, принципы профилактики артериальной гипертензии у детей и подростков : методические рекомендации / Л. И. Колесникова // – Иркутск: Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. — 2010. — 43с.
62. Колесникова, Л. И., Долгих, В. В., Леонтьева, И. В. и др. Эссенциальная артериальная гипертензия у детей и подростков : клинико-функциональные варианты / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, И. В. Леонтьева и др. – Иркутск : РИЭЛ, 2008. – 180 с.
63. Колесникова, Л. И., Долгих, В. В., Прохорова, Ж. В. и др. Особенности состояния системы «перекисного окисления липидов–антиоксидантной защиты» и обмена кальция у детей подросткового возраста при эссенциальной артериальной гипертензии / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Ж. В. Прохорова и др. // Педиатрия. – 2010, № 89 (3). – 10-14 с.
64. Комаров, Ф. И., Нестеров, А. П., Марголис, М. Г. и др. Патология органа зрения при общих заболеваниях / Ф. И. Комаров, А. П. Нестеров, М. Г. Марголис и др. – М. : Медицина, 1982. – С. 28-42.
65. Кондратьева, Т. Г., Брегель, Л. В. Артериальная гипертензия у детей и подростков : пособие для врачей / Т. Г. Кондратьева, Л. В. Брегель. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. – 64 с.
66. Краснов, М. Л., Шульпина, Н. Б. Терапевтическая офтальмология / М. Л. Краснов, Н. Б. Шульпина. – М. : Медицина. – 1985. – 360 с.
67. Краснов, М. М. Изменения глазного дна при гипертонической болезни и их классификация / М. М. Краснов // Советская медицина. – 1984. – № 5. – С. 12-14.
68. Кубарко, А. И., Кубарко, Н. П., Кубарко, Ю. А. и др. Состояние сосудов сетчатки световой и контрастно-цветовой чувствительности у пациентов с артериальной гипертензией / А. И. Кубарко, Н. П. Кубарко, Ю. А. Кубарко и др. // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – № 4 (23). – С. 223-231.
69. Кушаковский, М. С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение / М. С. Кушаковский. – СПб. : Фолиант, 2002. – С. 22-239.

70. Лазаренко, В. И., Ильенко, С. С., Комаровских, Е. Н. Автоматизированный реографический комплекс для исследования гемодинамики глаз и головного мозга : методические рекомендации / В. И. Лазаренко, С. С. Ильенко, Е. Н. Комаровских. – Красноярск, 1996. – 63 с.
71. Ланг, Г. В. Гипертоническая болезнь / Г. В. Ланг. – Л. : Медицина, 1950. – 496 с.
72. Лелюк, В. Г., Лелюк, С. Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М. : Реальное время, 2004. – С. 168-174.
73. Леонова, Е. С., Усикова, Т. Е., Карауловская, Е. А. Оптимизация оценки функционального состояния органа зрения при гипертонической болезни / Е. С. Леонова, Т. Е. Усикова, Е. А. Карауловская // Федоровские чтения 2006 : сб. науч. ст. – М., 2006. – С. 13-15.
74. Леонтьева, И. В. Лекции по кардиологии детского возраста / И. В. Леонтьева. – М. : Медпрактика, 2005. – 536 с.
75. Леонтьева, И. В. Поражение органов-мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией / И. В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 30-41.
76. Лутфуллин, И. Я., Садыкова, Д. И., Хабибрахманова, З. Р. и др. Влияние препаратов сосудисто-ноотропного действия на качество жизни у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией / И. Я. Лутфуллин, Д. И. Садыкова, З. Р. Хабибрахманова и др. // Всемирный форум педиатров : тез. междунар. конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. – Казань, 2009. – Т. 10, № 1. – С. 62.
77. Лутфуллин, И. Я., Хабибрахманова, З. Р. Когнитивные возможности как «функция-мишень» при эссенциальной артериальной гипертензии у подростков / И. Я. Лутфуллин, З. Р. Хабибрахманова // Тезисы докладов XIV Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2009. – С. 94.
78. Маквелов, Л. С. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга / Л. С. Маквелов // Лечащий врач. – 1999. – № 5. – С. 44-45.

79. Маколкин, В. И., Подзолков, В. И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 36-39.
80. Михалевич, И.М., Алферова, М.А., Рожкова, Н.Ю. Основы прикладной статистики. Ч. III : учебное пособие / И.М. Михалевич, М.А. Алферова, Н.Ю. Рожкова. – Иркутск : РИО ИГИУВа, 2008. – 92 с.
81. Мухин, А. Н., Фомин, В. В. Поражение почек при гипертонической болезни : руководство по артериальной гипертензии / А. Н. Мухин, В. В. Фомин. – М. : Медиа Медика, 2005. – С. 265-288.
82. Нероев, В. В. Новые аспекты и проблемы патологии сетчатки и зрительного нерва / В. В. Нероев // Вестник офтальмологии. – 2000. – № 5. – С. 14-16.
83. Нероев, В. В., Зуева, М. В., Цапенко, И. В. и др. Ишемические аспекты патогенеза заболеваний сетчатки / В. В. Нероев, М. В. Зуева, И. В. Цапенко и др. // Российский офтальмологический журнал. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 42-49.
84. Нестеров, А. П. Изменения глазного дна при гипертонической болезни / А. П. Нестеров // Клиническая офтальмология. – 2001. – Т. 2, № 4. – С. 131-135.
85. Образцова, Г. И., Черемных, Т. В., Ковалев, Ю. Р. и др. Результаты суточного мониторирования артериального давления у детей и подростков с повышенным уровнем артериального давления при случайных измерениях / Г. И. Образцова, Т. В. Черемных, Ю. Р. Ковалев и др. // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 55-58.
86. Оганов, Р. Г., Леонтьева, И. В. Артериальная гипертензия и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний / Р. Г. Оганов, И. В. Леонтьева // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 4. – С. 45-51.
87. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : возможности практического здравоохранения / Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 5-9.
88. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней. Под ред. А. Г. Щуко, В. В. Малышева. – М., 2010. – 128 с.

89. Ослопов, В. Н., Фассахов, Р. Р., Вахитов, Х. М. и др. Показатели активности натрий-литиевого противотранспорта и липидного спектра у подростков с частыми респираторными заболеваниями / В. Н. Ослопов, Р. Р. Фассахов, Х. М. Вахитов и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 8-10.
90. Ослопов, В. Н., Федосеева, Т. С., Кальчева, Е. Ю. и др. Различия полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных гипертонической болезнью в квартилях скорости $Na\pm Li\pm$ противотранспорта в мембране эритроцита / В. Н. Ослопов, Т. С. Федосеева, Е. Ю. Кальчева и др. // Практическая медицина. – 2011. – № 4. – С. 42-45.
91. Остроумова, О. Д., Смолярчук, Е. А. Головной мозг как орган-мишень артериальной гипертензии / О. Д. Остроумова, Е. А. Смолярчук // Фарматека. – 2010. – № 20. – С. 48-53.
92. Погодина, А. В., Долгих, В. В., Рычкова, Л. В. Мочевая кислота и факторы кардиометаболического риска при артериальной гипертензии у подростков / А. В. Погодина, В. В. Долгих, Л. В. Рычкова // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 7. – С. 36-42.
93. Погодина, А. В., Долгих, В. В., Рычкова, Л. В. Эпидемиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков / А. В. Погодина, В. В. Долгих, Л. В. Рычкова // Кардиология 2006 : материалы VIII Всерос. науч.-образоват. форума. – М., 2006. – С. 111-112.
94. Поздеева, О. Г., Коваленко, Т. Г., Лапина, Е. Б. Особенности гемодинамики сосудов глазного яблока у пациентов с ранней артериальной гипертензией в сочетании с гипервентиляционным синдромом / О. Г. Поздеева, Т. Г. Коваленко, Е. Б. Лапина // Вестник ОГУ. – 2013. – № 4 (153). – С. 209-211.
95. Поляков, В. М. Закономерности формирования когнитивных нарушений у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Поляков В. М. – Иркутск, 2012. – 39 с.
96. Пьянков, В. З. Закономерности и механизмы нарушений регионарной гемодинамики, микроциркуляции и функций глаза при артериальной гипертензии

различного генеза : дис. ... д-ра мед. наук / Пьянков В. З. – Иркутский государственный медицинский институт. – 1995. – 283 с.

97. Рависсин, П., Бранко, Д. Патофизиология мозгового кровообращения / П. Рависсин, Д. Бранко // Российский журнал анестезиологии и реанимации. – 1999. – № 1. – С. 6-10.

98. Разин, В. А., Возженников, А. Ю. Эндотелийнезависимая вазодилатация глазничных артерий у больных артериальной гипертензией 1-2 степени, без субклинического поражения органов-мишеней / В. А. Разин, А. Ю. Возженников // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 996.

99. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 4. Приложение. – 32 с.

100. Ровда, Ю. И. Мочевая кислота и артериальная гипертензия / Ю. И. Ровда // Педиатрия. – 1992. – № 10. – С. 74-78.

101. Розанов, В. Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Б. Розанов. – М., 2007. – 42 с.

102. Рузов, В. И., Возженников, А. Ю., Мидленко, Т. А. Гипертоническое ремоделирование задних коротких цилиарных артерий у больных артериальной гипертензией 1-2 степени / В. И. Рузов, А. Ю. Возженников, Т. А. Мидленко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1144.

103. Садыкова, Д. И., Ганиева, Р. Т., Лутфуллин, И. Я. и др. Суточное мониторирование артериального давления, атерогенные факторы риска и ангиотензин-альдостероновая система у детей и подростков с артериальной гипертензией / Д. И. Садыкова, Р. Т. Ганиева, И. Я. Лутфуллин и др. // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 5. – С. 622-627.

104. Садыкова, Д. И., Леонтьева, И. В., Лутфуллин И. Я. и др. Качество жизни у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией / Д. И. Садыкова, И. В.

- Леонтьева, И. Я Лутфуллин и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54. – С. 12-18.
105. Садыкова, Д. И., Булатов, В. П., Лутфуллин, И. Я. и др. Когнитивные возможности и показатели мозгового кровообращения у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией / Д. И. Садыкова, В. П. Булатов, И. Я. Лутфуллин и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 51-55.
106. Садыкова, Д. И., Лутфуллин, И. Я. Качество жизни подростков с эссенциальной артериальной гипертензией / Д. И. Садыкова, И. Я. Лутфуллин // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 117-119.
107. Садыкова, Д. И., Лутфуллин, И. Я. Первичная артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда в детском и подростковом возрасте / Д. И. Садыкова, И. Я. Лутфуллин // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 16-21.
108. Садыкова, Д. И. Артериальная гипертензия у детей : причины и диагностика / Д. И. Садыкова // Практическая медицина. – 2010. – № 44. – С. 36-41.
109. Самарина, О. В., Ковтун, О. П. Артериальная гипертензия у детей – частота встречаемости, факторы риска и поражение органов-мишеней / О. В. Самарина, О. П. Ковтун // Системная интеграция в здравоохранении. – 2012. – № 2. – С. 38-44.
110. Самсонов, Д. Ю., Жукова, С. И. Двумерная эхобиометрия в диагностике друз диска зрительного нерва у детей / Д. Ю. Самсонов, С. И. Жукова // Актуальные проблемы офтальмологии : VIII Всерос. науч. конф. молодых ученых с междунар. участием. – М.: Офтальмология, 2013. – С. 231-233.
111. Самсонов, Д. Ю., Щуко, А. Г., Жукова, С. И. И др. Оценка морфофункционального состояния зрительного нерва и сетчатки у детей с друзами диска зрительного нерва / Д. Ю. Самсонов, А. Г. Щуко, С. И. Жукова и др. // Актуальные проблемы офтальмологии : IX Всерос. науч. конф. молодых ученых с междунар. участием. – М. : Офтальмология, 2014. – С. 55-57.
112. Сариева, Э. М. Клинико-инструментальная характеристика и факторы риска формирования эссенциальной артериальной гипертензии у подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сариева Э. М. – Ставрополь, 2011. – 23 с.

113. Свищенко, Е. П., Коваленко, В. Н., Морион, К. Артериальная гипертензия : практическое руководство / Е. П. Свищенко, В. Н. Коваленко, К. Морион. – М., 2001. – 528 с.
114. Семенова, Н. С., Акопян, В. С., Филоненко, И. В. Возможности калибromетрии сосудов сетчатки у больных артериальной гипертензией / Н. С. Семенова, В. С. Акопян, И. В. Филоненко // Офтальмология. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 58-62.
115. Скворцова, В. И. Артериальная гипертензия и головной мозг / В. И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2006. – № 10. – С. 68-78.
116. Стародубова, А. В., Копелев, А. А. Суточное мониторирование артериального давления / А. В. Стародубова, А. А. Копелев // Лечебное дело. – 2010. – № 1. – С. 59-67.
117. Сюняева, С. И., Ахметшина, Н. С., Рахматуллин, А.Л. и др. Острые сосудистые катастрофы глазного дна / С. И. Сюняева, Н. С. Ахметшина, Рахматуллин, А.Л. и др // Актуальные проблемы офтальмологии : сб. науч. тр. – Уфа, 1996. – С. 327-331
118. Тарасова, Л. Н., Киселева, Т. Н., Фокин, А. А. Глазной ишемический синдром / Л. Н. Тарасова, Т. Н. Киселева, А. А. Фокин. – М.: Медицина, 2003. – 173 с.
119. Форофонова, Т. И., Кацнельсон, Л. А., Покровский, А. В. Офтальмопатология при неспецифическом аортоартериите / Т. И. Форофонова, Л. А. Кацнельсон, А. В. Покровский // Вестник офтальмологии. – 1989. – № 2. – С. 55-58.
120. Фридман, Ф. Е. Клиническая ультразвуковая диагностика / Ф. Е. Фридман. – М., 1987. – Т. 2. – С. 217-283.
121. Харлап, С. И. Анатомо-диагностические параллели состояния сосудов глаза и орбитального пространства по результатам цветового доплеровского картирования / С. И. Харлап // Вестник офтальмологии. – 2000. – Т. 115, № 1. – С. 30-33.

122. Шальнова, С. А. Артериальная гипертония : распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С. А. Шальнова // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 45-50.
123. Шамшинова, А. М. Клиническая физиология зрения / А. М. Шамшинова. – М. : Научно-медицинская фирма МБН, 2006. – 956 с.
124. Шахнович, А. Р., Шахнович, В. А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения / А. Р. Шахнович, В. А. Шахнович // Транскраниальная доплерография. – М., 1996. – 446 с.
125. Шилов, А. М. Артериальная гипертензия и метаболический синдром / А. М. Шилов // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 21. – С. 1145-1149.
126. Шулутко, Б. И. Артериальная гипертензия / Б. И. Шулутко. – СПб. : РЕНКОР, 2001. – 382 с.
127. Шульпина, Н. Б., Кружкова, Г. В., Габриэлян, К. Э. Состояние гемодинамики в сосудах бассейна сонной и глазничной артерий при острых нарушениях кровообращения зрительного нерва / Н. Б. Шульпина., Г. В. Кружкова, К. Э. Габриэлян // Патология глазного дна : тез. докл. науч. конф. с участием иностр. специалистов. – М., 1986. – С. 59.
128. Шхвацабая, И. К. Некоторые вопросы патогенеза гипертонической болезни. / И. К. Шхвацабая // Кардиология. – 1972. – № 8. – С. 5-11.
129. Щуко, А. Г., Жукова, С. И. Оптическая когерентная томография глаза / А. Г. Щуко, С. И. Жукова // Офтальмология. Национальное руководство. – М., 2014. – С. 119-123.
130. Щуко, А. Г., Жукова, С. И., Юрьева и др. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии / А. Г. Щуко, С. И. Жукова, Т. Н. Юрьева и др. – М. : Офтальмология, 2013. – 128 с.
131. Щуко, А. Г., Самсонов, Д. Ю., Жукова и др. Алгоритм диагностики друз диска зрительного нерва у детей / А. Г. Щуко, Д. Ю. Самсонов, С. И. Жукова и др. // Практическая медицина. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 111-115.

132. Яковлев, В. М., Ягода, А. В. Метаболический синдром и сосудистый эндотелий / В. М. Яковлев, А. В. Ягода. – Ставрополь, 2008. – 208 с.
133. Ярыгин, Н. Е., Серов, В. В. Атлас патологической гистологии. Под ред. А. И. Струкова. – 2-е изд., испр. и доп. / Н. Е. Ярыгин, В. В. Серов. – М. : Медицина, 1977. – 255 с.
134. Alwassia, A. A., Adhi, M., Duker, J. S. Bilateral simultaneous central serous chorioretinopathy in a teenage girl with systemic arterial hypertension / A. A. Alwassia, M. Adhi, J. S. Duker // *Int. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 33 (1). – P. 79-82.
135. Archer, D. V., Ernst, I. T., Newell, F. W. Classification of branch retinal vein obstruction / D. V. Archer, I. T. Ernst, F. W. Newell // *Trans. Amer. Acad. Ophthalmol. Otolaryng.* – 1974. – Vol. 78, № 2. – P. 148-165.
136. Barnes, V., Traiber, F., Davis, H. Impact of transcendental meditation on carotidovascular function at rest and during acute stress in adolescents with high normal blood pressure / V. Barnes, F. Traiber, H. Davis // *J. Psychosom Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 597-605.
137. Bauer, J. H., Reams, G. P, Wu, Z. The aging hypertensive kidney: pathophysiology and therapeutic options / J. H. Bauer, G. P. Reams, Z. Wu // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 90. – P. 21-27.
138. Bec P., Adam P., Mathis A. et al. Optic nerve head drusen. High-resolution computed tomographic approach / P. Bec, P. Adam, A. Mathis et al. // *Arch. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 102, № 5. – P. 680-682.
139. Beck, R. W., Corbett, J. J., Thompson, H. S. et al. Decreased visual acuity from optic disc drusen / R. W. Beck, J. J. Corbett, H. S. Thompson et al. // *Arch. Ophthalmol.* – 1985. – Vol. 103, № 8. – P. 1155-1159.
140. Belsha, C. Ambulatory blood pressure monitoring and hypertensive target-organ damage in children / C. Belsha // *Blood pressure monitoring.* – 1999. – № 4. – P. 161-164.
141. Bill, E. Blood circulation and fluid dynamics in the eye / E. Bill // *Physiol. Rev.* – 1975. – Vol. 55, № 3. – P. 383-417.

142. Bonamour, M. J. Place des minifestations ophthalmologiques dans les formes cliniques des hipertensions arterielles permanentes / M. J. Bonamour // I. Med. Lion. – 1965. – B. 46. – № 1076. – P. 849-856.
143. Bruce, B. B., Lamirel, C., Wright, D. W. et al. Blood pressure threshold for abnormal ocular fundus findings is lower than expected / B. B. Bruce, C. Lamirel, D. W. Wright et al. / Hypertension. – 2012. – Vol. 59 (2). – P. 8-9.
144. Castleman, B., Smithwick, R. H. The relation of vascular disease to the hypertensive state. II. The adequacy of renal biopsy as determined from a study of 500 patients / B. Castleman, R. H. Smithwick // N. Engl. J. Med. – 1948. Vol. 20. – P. 729-732.
145. Chaine, J., Kohner, E. M. La retinopathy hypertensive / J. Chaine, E. Kohner // J. Franc. Ophthalmol. – 1983. – Vol. 6, № 12. – P. 995-1005.
146. Chan J. W. Optic Nerve Disorders: Diagnosis and Management / J. W. Chan // Neurology Kentucky. – Lexington : KYUSA, 2007. – 210 p.
147. Coll-de-Tuero, G., González-Vázquez, S., Rodríguez-Poncelas, A. et al. Retinal arteriole-to-venule ratio changes and target organ disease evolution in newly diagnosed hypertensive patients at 1-year follow-up / G. Coll-de-Tuero, S. González-Vázquez, A. Rodríguez-Poncelas et al. // J. Am. Soc. Hypertens. – 2014. – Vol. 8 (2). – P. 83-93.
148. Conkar, S., Yilmaz, E., Hacıkara, S. et al. Is Daytime Systolic Load an Important Risk Factor for Target Organ Damage in Pediatric Hypertension? / S. Conkar, E. Yilmaz, S. Hacıkara et al. // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2015, Jul 3.
149. Demirci, H., Mashayekhi, A. et al. Melanocytoma of the optic disc: a review / H. Demirci, A. Mashayekhi et al. // Surv. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 51, № 2. – P. 93-104.
150. Erden S., Bıçakçı E. Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities // Clin. Exp. Hypertens. – 2012. – Vol. 34 (6). – P. 397-401.
151. Figueiredo Neto, J. A., Palácio, G. L., Santos, A. N. et al. Direct ophthalmoscopy versus detection of hypertensive retinopathy: a comparative study / J. A. Figueiredo Neto, G. L. Palácio, A.N. Santos et al. // Arq. Bras. Cardiol. – 2010. – Vol. 95 (2). – P. 215-221.

152. Foster, B. J., Ali, H., Mamber, S. et al. Prevalence and severity of hypertensive retinopathy in children / B. J. Foster, H. Ali, S. Mamber et al. // *Clin. Pediatr. (Phila)*. – 2009. – Vol. 48 (9). – P. 926-930.
153. Gepstein, R., Rosman, Y., Rechtman, E. et al. Association of retinal microvascular caliber with blood pressure levels / R. Gepstein, Y. Rosman, E. Rechtman et al. // *Blood Press*. – 2012. – Vol. 21(3). – P. 191-196.
154. Golnik, K. C., Payesse, E. A., Torchia, M. M. Congenital Anomalies and Acquired Abnormalities of the Optic Nerve / K. C. Golnik, E. A. Payesse, M. M. Torchia. – Philadelphia: Wolters Kluwer, 2014. – P. 15-20.
155. Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L. et al. American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 28.
156. Grippo, T. M., Rogers, S. W., Tsai, J. C. Optic Disc Drusen / T. M. Grippo, S. W. Rogers, J. Tsai // *Glaucoma Today*. – 2012. – № 2. – P. 19-24.
157. Grippo, T., Shihadeh, W., Schargus, M. et al. Optic nerve head drusen and visual field loss in normotensive and hypertensive eyes / T. Grippo, W. Shihadeh, M. Schargus et al. // *J. Glaucoma*. – 2008. – Vol. 17, № 2. – P. 100-104.
158. Hayreh, S. S. Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance / S. S. Hayreh // *Ophthalmologica*. – 1989. – Vol. 198, № 4. – P. 247-260.
159. Hayreh, S. S., Servais, G. E., Viridi, P. S. Retinal arteriolar changes in malignant arterial hypertension / S. S. Hayreh, G. E. Servais, P. S. Viridi // *Ophthalmologica*. – 1989. – Vol. 198, № 4. – P. 178-196.
160. Inglis, G. C., Plouin, P. F., Friel, E. C. Polymorphic differences from normal in the aldosterone synthase gene (CYP11B2) in patients with primary hyperaldosteronism and adrenal tumour (Conn's syndrome) / G. C. Inglis, P. F. Plouin, E. C. Friel // *Clin. Endocrinol*. – 2001. – № 54. – P. 725-730.
161. Jolliffe, C. J., Janssen, I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents / C. J. Jolliffe, I. Janssen // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1056.

162. Kamath, G. G., Prasad, S., Phillips, R. P. Bilateral anterior 20 ischaemic optic neuropathy due to optic disc drusen / G. G. Kamath, S. Prasad, R. P. Phillips // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 10, № 4. – P. 341-343.
163. Kashgarian, M. Hypertensive disease and kidney structure / M. Kashgarian // *Hypertension : pathophysiology, diagnosis and management.* – NY : Raven Press Ltd., 1990. – P. 389-398.
164. Kaur, C., Sivakumar, V., Yong, Z. et al. Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration / C. Kaur, V. Sivakumar, Z. Yong et al. // *J. Pathol.* – 2007. – Vol. 212 (4). – P. 429-439.
165. Kaur, C., Foulds, W.S., Ling, E.A. Bloodretinal barrier in hypoxic ischaemicconditions: basic concepts, clinical features and management / C. Kaur, W.S. Foulds, E.A. Ling // *Prog. Retin Eye Res.* – 2008. – Vol. 27 (6). – P. 622-647.
166. Katsi, V., Marketou, M., Vlachopoulos, C. et al. Impact of arterial hypertension on the eye / V. Katsi, M. Marketou, C. Vlachopoulos et al. // *Curr. Hypertens Rep.* – 2012. – Vol. 14 (6). – P. 581-590.
167. Katsi, V., Souretis, G., Alexopoulos, N. et al. Exploring the association of retinopathy with metabolic syndrome, ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in hypertensive individuals / V. Katsi, G. Souretis, N. Alexopoulos et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2013. –Vol. 1, № 166(3). – P. 764-766.
168. Kazaryan, A. A., Shamshinova, A. M. Oscillatory potentials and ischemic processes in glaucoma / A. A. Kazaryan, A. M. Shamshinova // *Ann. of Ophthalmology.* – 2006. – № 4.
169. Lam, B. L., Morais, C. G. Jr, Pasol, J. Curr Drusen of the optic disc / B. L. Lam, C. G. Jr Morais, J. Pasol // *Neurol. Neurosci. Rep.* – 2008. – Vol. 8, № 5. – P. 404-408.
170. Lehmann, M.V., Schmieder, R. E. Remodeling of retinal small arteries in hypertension / M.V. Lehmann, R. E. Schmieder // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24 (12). – P. 1267-1273.

171. Liew, S. C., Mitchell, P. Anterior ischaemic optic neuropathy in a patient with optic disc drusen / S. C. Liew, P. Mitchell // *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 27, № 2. – P. 57-60.
172. Ljungquist, A. The intrarenal arterial pattern in the normal and diseased human kidney / A. Ljungquist // *Acta Med. Scand.* – 1963. – Vol. 401. – P. 5-38.
173. Lodato, G. Hemorrhagic complications in drusen of the optic papilla / G. Lodato // *J. Fr. Ophtalmol.* – 1986. – Vol. 9 (8-9). – P. 567-572.
174. Lumbrozo, B., Huang, D., Romano, A. et al. *Clinical Enface OCT Atlas* / B. Lumbrozo, D. Huang, A. Romano et al. – NY : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013. – 483 p.
175. Minski, H. Early retinal changes in essential hypertension correlated with the deastolic blijd pressure / H. Minski // *Amer. J. Ophthalmol.* – 1955. –Vol. 34, № 1. – P. 243-245.
176. Miyake, Y. *Electro diagnosis of retinal Diseases* / Y. Miyake. – Tokyo : Springer-Verlag, 2006. – 231 p.
177. Murgan, I., Beyer, S., Kotliar, K.E. et al. Arterial and retinal vascular changes in hypertensive and prehypertenive adolescents / I. Murgan, S. Beyer, K.E. Kotliar et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 26 (3). – P. 400-408.
178. Mustonen, E. Pseudopapilloedema with and without verified optic disc drusen. A clinical analysis II: visual fields / E. Mustonen // *ActaOphthalmol.* – 1983. – Vol. 61, № 6. – P. 1057-1066.
179. *Optic Nerve Head Drusen. Handbook of Ocular Disease Management.* – Richmond : Jobson Publishing L. L. C., 2001.
180. Ott, C., Raff, U., Harazny, J. M. et al. Central pulse pressure is an independent determinant of vascular remodeling in the retinal circulation / C. Ott, U. Raff, J. M. Harazny et al. // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61 (6). – P. 1340-1345.
181. Perera, C. A. Hypertennsive vascular disease: description and natural history / C. A. Perera // *J. Chron. Dis.* – 1955. – Vol. 1. – P. 33-42.
182. Peters, J., Leitz, R. Pervascular steating in the retina / J. Peters, R. Leitz // *Klin. Mol. Augenhk.* – 1958. –Vol. 132. – P. 337-383.

183. Pickering, J. W. Hypertension. Causes consequences and management / J. W. Pickering. – Edinburg; London. – 1974. – 141 p.
184. Poss, E. E. Jeriatric ophthalmologi / E. E. Poss // Jeriatrics. – 1956. – Vol. 11. – P. 83-85.
185. Purvin, V., King, R., Kawasaki, A. et al. Anterior ischemic optic neuropathy in eyes with optic disc drusen / V. Purvin, R. King, A. Kawasaki et al. // Arch. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 122, № 1. – P. 48-53.
186. Razavi, S. Images de la choroïde obtenues par un OCT Swept Source imettant dans l'infrarouge Imagerie / S. Razavi // Les Cahiers. – 2013. – № 167. – P. 26-30.
187. Rubinstein, K., Ali, M. Retinal complications of optic disc druse / K. Rubinstein, M. Ali // Br. J. Ophthalmol. – 1982. – Vol. 66, № 2. – P. 83-95.
188. Salus, R. A contribution to the diagnosis of arteriosclerosis and hypertension / R. Salus // Amer. J. Ophtalm. – 1958. – Vol. 45, № 1. – P. 81-83.
189. Salvetti, M., Agabiti Rosei, C., Paini, A. et al. Relationship of wall-to-lumen ratio of retinal arterioles with clinic and 24-hour blood pressure / M. Salvetti, C. Agabiti Rosei, A. Paini et al. // Hypertension. – 2014. – Vol. 63 (5). – P. 1110-1115.
190. Sanders, T. E., Gay, A. J., Newman, M. Drusen of the optic disk-hemorrhagic complications / T. E. Sanders, A. J. Gay, M. Newman // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 1970. – Vol. 68. – P. 186-218.
191. Seitz, R. Uber die Scheinbare und Wirclich Anderung der Blutsaubenbreite der Netzhautgtfasse / R. Seitz // Klin. Mol. Augtnhk. – 1966. – Vol. 149, № 1. – S. 1-19.
192. Shirafkan, A., Motahari, M., Mojerlou M. et al. Association between left ventricular hypertrophy with retinopathy and renal dysfunction in patients with essential hypertension / A. Shirafkan, M. Motahari, M. Mojerlou et al. // Singapore Med. J. – 2009. – Vol. 50 (12). – P. 1177-1183.
193. Soergel, M. S., Kirschstein, M., Busch C. et al. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: multicenter trial including 1141 subjects / M. S. Soergel, M. Kirschstein, C. Busch et al. // J. Pediatrics. – 2007. – № 130. – P. 178-184.

194. Sommers, S. C., Relman, A. S., Smithwick, R. M. Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension / S. C. Sommers, A. S. Relman, R. M. Smithwick // *Am. J. Pathol.* – 1958. – Vol. 34. – P. 685-715.
195. Spalding J. M. Visual-field loss with optic nerve drusen and ocular hypertension: a case report // *Optometry.* – 2002. – Vol. 73, № 1. – P. 24-32.
196. Spencer, T. S., Katz, B. J., Weber, S. W. et al. Progression from anomalous optic discs to visible optic disc drusen / T. S. Spencer, B. J. Katz, S. W. Weber et al. // *Neuroophthalmol.* – 2004. – Vol. 24, № 4. – P. 297.
197. Spencer, W. H. XXXIV Edward Jackson Memorial Lecture: drusen of the optic disc and aberrant axoplasmic transport / W. H. Spencer // *Ophthalmology.* – 1978. – Vol. 85, № 1. – P. 21-38.
198. Takami, S., Katsuya, T., Rakugi, H. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension / S. Takami, T. Katsuya, H. Rakugi et al. // *Am. J. Hypertension.* – 2008. – № 11. – P. 316-321.
199. Tatasciore, A., Renda, G., Zimarino, M. et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects / A. Tatasciore, G. Renda, M. Zimarino et al. // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50 (2). – P. 325-332.
200. Tomas, M., Grippo T., Spencer, W. et al. Optic Disc Drusen / M. Tomas, T. Grippo, W. Spencer et al. // *Glaucoma Today.* – 2012. – № 2. – P. 19-23.
201. Triantafyllou, A., Doumas, M., Anyfanti, P. et al. Divergent Retinal vascular abnormalities in normotensive persons and patients with never-treated, masked, white coat hypertension / A. Triantafyllou, M. Doumas, P. Anyfanti et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 26 (3). – P. 318-325.
202. Triantafyllou, A., Al-Diri, B., Anyfanti, P. et al. Detecting hypertensive retinopathy using retinal vascular geometry / A. Triantafyllou, B. Al-Diri, P. Anyfanti et al. // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33.
203. Tso, M. O. Pathology and pathogenesis of drusen of the optic nerve head / M. O. Tso // *Ophthalmology.* – 1981. – Vol. 88, № 10. – P. 1066-1080.

204. Van Buchem, F., Van den Henvel-Aghina, J. Hypertension and changes of the fundus oculi / F. Van Buchem, J. Van den Henvel-Aghina // *Act. Med. Scand.* – 1964. – Vol. 176. – P. 539-541.
205. Wakakura, M., Ishikawa, S. Neuro-ophthalmic aspects of vascular disease / M. Wakakura, S. Ishikawa // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 5, № 6. – P. 18-22.
206. Walsh, J. Hypertensive retinopathy. Description, classification and prognosis / J. Walsh // *Ophthalmology.* – 1982. – Vol. 89, № 10. – P. 1127-1131.
207. WHO. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva : World Health Organization, 2006. – P. 1-46.
208. Wiegman, A., de Groot, D., Papasota, O. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterinemia / A. Wiegman, D. de Groot, O. Papasota // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 369-370.
209. Wilkins, J. M., Pomeranz, H. D. Visual manifestations of visible and buried optic disc drusen / J. M. Wilkins, H.D. Pomeranz // *J. Neuroophthalmol.* – 2004. – Vol. 24, № 2. – P. 125-129.
210. Williams, J. H., Braunwald, T. Harrison's Principles of internal medicine. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 5. (перевод с англ.) / J. H. Williams, T. Braunwald. – М. : Медицина, 1995. – 448 с.
211. Williams, K. M., Shah, A. N., Morrison, D. et al. Hypertensive retinopathy in severely hypertensive children: demographic, clinical, and ophthalmoscopic findings from a 30-year British cohort / K. M. Williams, A. N. Shah, D. Morrison et al. // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* – 2013. – Vol. 50 (4). – P. 222-228.
212. You, Q., Xu, L., Wang, Y. et al. Prevalence of optic disc drusen in an adult Chinese population: The Beijing Eye Study / Q. You, L. Xu, Y. Wang et al. // *Acta Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 87, № 2. – P. 227-228.
213. Younan, N. M., Francis, I. C. Progressive Visual Failure in an Eye with Optic Disc Drusen and an Orbital Mass / N. M. Younan, I. Francis // *J. Neuro-Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 23, № 1. – P. 31-33.

214. Zanella, F. E., Kirchof, B. Calcification of optic disk drusen on CT / F. E. Zanella, B. Kirchof // Medder U. Rofo. – 1984. – Vol. 141, № 6. – P. 647-832.
215. Zimmet P., Alberti K. G., Kaufman F. et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report / P. Zimmet, K. G. Alberti, F. Kaufman et al. // *Pediatr. Diabetes*. – 2007. – Vol. 8 (5). – P. 299-306.