

Опенкова Елена Юрьевна

**ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СТОРОН ПАТОГЕНЕЗА И
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ
ГЛАУКОМЫ**

14.01.07 - глазные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук доцент **Рыкун Вадим Сергеевич**.

Официальные оппоненты:

Симакова Ирина Леонидовна, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, доцент кафедры офтальмологии

Бржеский Владимир Всеволодович, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом клинической фармакологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Защита диссертации состоится 1 июня 2015 года в ... часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.09 на базе Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации по адресу 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на сайте www.vmeda.org ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ

Автореферат разослан « ____ » 2015 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Куликов Алексей Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является одной из основных причин неизлечимой слепоты и инвалидности по зрению среди лиц зрелого возраста. Незаметное начало, бессимптомное течение, трудность диагностики на ранних этапах заболевания обуславливают актуальность и социальную значимость проблемы ПОУГ (Волков В.В., 2008; Егоров Е.А. с соавт., 2011).

За последнее десятилетие заметно активизировались научные исследования по глаукоме. Получены ценные данные, расширившие наши представления о патогенезе заболевания, открылись перспективы эффективной диагностики ПОУГ (Симакова И.Л., 2010; Балалин С.В. с соавт., 2013; Джумова А.А. с соавт., 2013; Курышева Н.И. с соавт., 2013). Несмотря на большие успехи, достигнутые в изучении ПОУГ, многие стороны этой проблемы ещё нуждаются в дальнейшей разработке.

Степень разработанности темы исследования. Вопреки убедительным данным о высокой степени информативности нагрузочной вакуум-периметрической пробы (ВПП) (Волков В.В. с соавт., 1985; Сухинина Л.Б. с соавт., 2004, 2005) в выявлении преглаукомы и ранней диагностике глаукомы, на сегодняшний день ее применяют только в клиниках Санкт-Петербурга и Волгограда (Астахов Ю.С. с соавт., 2001; Морозова Н.В. с соавт., 2002; Фокин В.П., Балалин С.В., 2008). Одной из причин этого обстоятельства является отсутствие в серийном производстве глаукотестера – прибора, предназначенного для выполнения данной нагрузочной пробы. Учитывая вышесказанное, представляется актуальным изучение эффективности собственной модификации ВПП.

В диагностике нарушения гемодинамики при ПОУГ недостаточно изучены возможности офтальмоплетизмографии (ОПГ). Встречаются единичные сведения о применении данного метода в его современном представлении (Страхов В.В. с соавт., 2009; Корчагин Н.В., 2013). В доступных литературных источниках не представлены данные о сравнении информативности методов

ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и ОПГ при изучении местной гемодинамики у больных глаукомой.

Становится очевидным, что без всестороннего изучения биохимических процессов, происходящих в глазу при глаукоме, представления о патогенезе не могут быть полными. В развитии ПОУГ особое место отводится нарушению метаболизма оксида азота (NO) (Курышева Н.И. с соавт., 1996, 2000, 2001; Кулешова О.Н. с соавт., 2003; Аникина А.Ю., 2006). Встречаются сообщения по изучению NO в крови и слезе больных глаукомой (Жабоедов Г.Д. с соавт., 2004; Аникина А.Ю., 2006; Курышева Н.И., 2006), однако подобные исследования немногочисленны, а их результаты противоречивы. Отсутствуют сведения о зависимости содержания в слезной жидкости (СЖ) NO, его метаболитов и степени компенсации внутриглазного давления (ВГД) при глаукоме. Нет публикаций о метаболизме оксида азота при преглаукоме. Доказана важная роль процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе ПОУГ (Бунин А.Я., 1999; Луценко Н.С., 1999; Курышева Н.И. с соавт., 2000). В то же время, исследования содержания продуктов липопероксидации в СЖ при глаукоме проводятся редко, а данные о состоянии процессов ПОЛ при преглаукоме относятся исключительно к единичным исследованиям крови (Кулешова О.Н. с соавт., 2003; Удовиченко О.Б. с соавт., 2007, 2010). В последнее время в литературе появились публикации, посвященные изучению роли нарушений структурных свойств склеры в патогенезе ПОУГ. Проведен морфологический анализ образцов склеры больных глаукомой, который свидетельствует о наличии дезорганизации соединительной ткани при этом заболевании. Однако подобные исследования – единичные (Журавлева А.Н., 2007, 2009, 2010). Отсутствуют сведения по изучению содержания оксипролина (ОП) в СЖ больных ПОУГ, а сообщения о наличии фибронектина (ФН) в слезе при данном заболевании встречаются лишь в работе А.Н. Журавлёвой (2010).

Цель исследования. Совершенствование ранней диагностики и изучение некоторых сторон патогенеза первичной открытоугольной глаукомы на основании современных офтальмоморфофункциональных и биохимических иссле-

дований.

Задачи исследования

1. Усовершенствовать методику ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы, в том числе стадии предболезни, путём разработки модификации нагрузочной вакуум-периметрической пробы.

2. Исследовать у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и преглаукомой состояние увеального кровотока с помощью офтальмоплетизмографии и сравнить информативность результатов, полученных при офтальмоплетизмографии и ультразвуковой доплерографии.

3. Изучить у больных первичной открытоугольной глаукомой и при преглаукоме: состояние липидного профиля в крови, содержание стабильных метаболитов оксида азота, фибронектина и оксипролина в слезной жидкости и крови, а также активность каталазы и уровень ТБК-активных продуктов в слезной жидкости.

4. Выявить взаимосвязь метаболических изменений в изучаемых биологических жидкостях и нарушений местной гемодинамики у пациентов с преглаукомой и первичной открытоугольной глаукомой.

Научная новизна работы. С помощью предложенной модификации ВПП (патент РФ на полезную модель № 130823 от 10.08.2013) уточнены и дополнены диагностические критерии, характерные для преглаукомы и начальной стадии ПОУГ и признаки, указывающие на стабилизацию процесса или её отсутствие, получена возможность контроля эффективности лечения заболевания.

Установлено, что для выявления нарушений гемодинамики при глаукоме целесообразно комплексное применение диагностических методов исследования объемного и линейного кровотока: ОПГ и УЗДГ.

С помощью биохимических методов исследования получены новые сведения, дополняющие представления о патогенезе ПОУГ: отмечено увеличение содержания суммарного оксида азота в слезе во всех стадиях заболевания, выявлена связь нарушения метаболизма NO в СЖ со степенью компенсации ВГД;

установлены изменения уровней ФН и ОП в слезе больных ПОУГ, которые могут свидетельствовать о дезорганизации соединительно-тканых структур глазного яблока. В качестве дополнительного диагностического теста предложен способ ранней диагностики ПОУГ (патент РФ на изобретение № 2513476 от 05.06.2013), который состоит в изучении активности каталазы (Кат), уровня ТБК-активных продуктов (ТБК-ап), коэффициента антиоксидантной защиты (Каоз) и концентрации метаболитов NO в СЖ.

С помощью корреляционного анализа получены сведения о связи при ПОУГ нарушения локальной микроциркуляции и метаболических изменений, которая характеризуется прогрессирующим затруднением кровотока в сосудах глаза при явлениях гиперхолестеринемии и дислиппротеинемии, увеличением концентрации NO, нитритов в крови и слезе, повышением уровня ТБК-ап в СЖ.

Сопоставлены результаты офтальмоморфофункциональных и биохимических исследований у пациентов с преглаукомой, показавшие наличие начальных микроциркуляторных и метаболических изменений в глазу, а также возможность использования их в диагностике этого состояния «предболезни».

Теоретическая и практическая ценность работы. Представленные в работе диагностические критерии, основанные на офтальмоморфофункциональных и лабораторных исследованиях, расширяют возможности выявления преглаукомы, ранней диагностики ПОУГ, позволяют осуществлять контроль эффективности лечения, судить о стабилизации патологического процесса и способствуют своевременному проведению адекватной патогенетически направленной терапии. Результаты проведенных исследований подтверждают важную роль в патогенезе глаукомы нарушений гемодинамики и метаболизма в глазу. Биохимический анализ СЖ может служить аргументом для коррекции комплексной терапии ПОУГ.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику офтальмологических отделений многопрофильных учреждений Челябинска: Клиники ГБОУ ВПО Южно-Уральского государственного медицинского университета МЗ РФ и офтальмологического отделения МБУЗ ГКБ№1.

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Предложенная модификация нагрузочной вакуум-периметрической пробы достаточно эффективна для выявления преглаукомы и ранней диагностики ПОУГ, она позволяет судить о стабилизации глаукомного процесса и осуществлять контроль эффективности проводимого лечения.

2. Офтальмоплетизмография – объективный метод регистрации нарушений хориоидального кровотока при преглаукоме и ПОУГ, не уступающий по информативности результатам методу УЗДГ.

3. В патогенезе ПОУГ важную роль играют метаболические нарушения, а именно: гиперлиппротеинемия, изменение обмена оксида азота, активация ПОЛ, нарушение антиоксидантной защиты и дезорганизация соединительной ткани глаза.

4. Биохимический анализ СЖ может служить в качестве дополнительного диагностического теста для выявления преглаукомы, подтверждения диагноза начальной стадии ПОУГ и быть аргументом для коррекции комплексной терапии заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VI Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии (Екатеринбург, 2012) и XI международном конгрессе «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ Клуб Россия – 2013» (Москва, 2013). Обоснованность и достоверность научных результатов подтверждены достаточным объемом изученного материала, использованием современных методов исследования и результатами статистической обработки полученных данных. Апробация работы состоялась 24 апреля 2014 года в ГБОУ ВПО ЮУГМУ МЗ РФ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, из них 3 работы в журналах, рецензируемых ВАК.

Личное участие автора. Обследование пациентов с ПОУГ и преглаукомой: визометрия, биомикроскопия переднего и заднего отделов глаза, гониоскопия, тонометрия, тонография, компьютерная периметрия, выполнение нагрузочной ВПП, ОПГ, сбор СЖ для биохимического анализа, статистический анализ полученных результатов.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности. В соответствии с формулой специальности 14.01.07 – «глазные болезни (медицинские науки)», включающей в себя изучение болезней глаза, разработку методов их диагностики, в диссертационной работе областью исследования является предложение новых и усовершенствование известных методов диагностики ПОУГ.

Объем и структура работы. Работа изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 28 рисунками, 10 таблицами. Список литературы содержит 294 источника, из них 241 работа отечественных авторов и 53 – иностранных.

Тема диссертации утверждена решением Ученого совета ГБОУ ВПО ЮУГМУ МЗ РФ, протокол №3 от 22.11.2011 (изменение формулировки темы 27.12.2013, протокол №4). Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ МЗ РФ, протокол заседания № 11 от 09.11.2013.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследования выполнялись на базах клиники ГБОУ ВПО ЮУГМУ МЗ РФ и офтальмологического отделения МБУЗ ГКБ №1 г. Челябинска за период 2009-2014 гг. В исследуемую группу вошли 282 пациента (466 глаз) с ПОУГ и преглаукомой, средний возраст – $65,8 \pm 8,5$ лет, мужчин – 123 человека (43,6%), женщин – 159 (56,4%). Контингент пациентов с ПОУГ, отобранных для исследований, классифицировали по стадиям болезни на основе существующих в мире рекомендаций (Волков В.В., 2008). Начальная катаракта (с остротой зре-

ния не ниже 0,5 без коррекции) у лиц исследуемой группы была выявлена в 43,6% случаев (123 человека). Весь контингент обследованных был разделен на 4 группы: в первую группу вошли пациенты с I стадией ПОУГ – 100 человек (157 глаз), во вторую – со II стадией болезни – 54 человека (90 глаз), в третью группу включены пациенты с III стадией глаукомы – 46 человек (83 глаза). Четвертую группу составили лица с преглаукомой – 82 человека (136 глаз). Сочетание стадий отмечалось у 58 пациентов. В группу контроля включены 60 человек (120 глаз), не имеющих офтальмологических заболеваний, кроме начальной катаракты с высокой остротой зрения (не ниже 0,5 без коррекции) в 36,6% случаев (22 человека). Средний возраст лиц контрольной группы составил $63,4 \pm 6,9$ лет. Из них мужчин было 18 человек, женщин – 42.

Среди пациентов 264 человека (93,6%) страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь (92,1%) и ее сочетание с ишемической болезнью сердца (23%), нарушением ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии (10%), хронической сердечной недостаточностью (26,9%). В группе контроля гипертоническая болезнь отмечена в 45% случаев (27 человек), в 10% (6 человек) выявлена ишемическая болезнь сердца.

Обследование всех пациентов включало: визометрию с коррекцией аметропии, компьютерную периметрию (периграф «Периком», СКТБ «Оптимед»), аппланационную тонометрию по Маклакову А.Н., электронную тонографию (Glau Test-60, Россия), биомикроскопию переднего отрезка глазного яблока и диска зрительного нерва (щелевая лампа Topcon SL-1E, TOPCON, Япония), гониоскопию.

Инструментальные исследования проведены у 147 человек с ПОУГ и преглаукомой. Для ранней диагностики ПОУГ и выявления преглаукомы использовали предложенную модификацию ВПП. УЗДГ сосудов шеи (общей и внутренней сонных артерий), глаза и орбиты (глазничной артерии, центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артерий) проводили на аппарате LOGIC – 5 XP (GE, США) у 52 пациентов. Изучались максимальная систоличе-

ская скорость, конечная диастолическая скорость, средняя скорость кровотока за сердечный цикл, индекс резистентности. ОПГ у 68 пациентов с ПОУГ и преглаукомой выполнялась с помощью индикатора увеального кровотока глаза «Офтальмоплетизмографа ОП-А» (СКТБ «Оптимед»), который позволяет оценивать временные (анакрота, катакрота, частота пульса), амплитудные (пульсовой, минутный объем), расходные (пульсовой, минутный объем) показатели гемодинамики, а также коэффициенты легкости внутриглазного кровотока.

Биохимические исследования крови и СЖ проводились у 188 пациентов (195 глаз) с ПОУГ и преглаукомой. Сбор слезы производили атравматично с помощью микрокапилляра. Липидный спектр сыворотки крови определяли ферментативным методом с помощью наборов «Labsystems» (Finland). Содержание NO в крови и СЖ изучали по суммарному уровню NO и его стабильных метаболитов, которые определяли по методу Емченко Н.Л. с соавт. (1994). Интенсивность процесса ПОЛ оценивали по содержанию ТБК-ап в СЖ, для этого использовали методику Стальной И.Д. с соавт., (1977). Активность Кат исследовали с помощью метода Королюка М.А. (1988). Для исследования ОП использовали методику П.Н.Шараева (1990). Методы определения в СЖ вышеуказанных биохимических показателей реализованы согласно модификации Коробейниковой Э.Н. (2002). Содержание ФН выявляли с помощью метода твердофазового иммуноферментного анализа.

Полученные результаты обработаны с помощью стандартных методов параметрической и непараметрической статистики. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента и Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи между показателями применялся корреляционный анализ (методы Пирсона и Спирмена). Расчеты проведены с помощью программ Biostat Professional 5.8.4. (2009). Для оценки информативности диагностических методов использовались критерии чувствительности, специфичности и точности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для ранней диагностики ПОУГ целесообразно использовать нагрузочные пробы, адекватно моделирующие это заболевание (Волков В.В., 2004). Таковой

является ВПП профессора Волкова В.В. с соавт. (1985). Сохраняя суть классической ВПП Волкова В.В., мы применяли свой вариант методики, стараясь добиться усовершенствования пробы в направлении точного дозирования вакуума. Предложенное устройство включает хирургический компрессор ОХ-2, создающий вакуум в подочковом пространстве, величина которого контролируется по шкале водяного манометра. При этом отсасываемый воздух проходит через выравнивающую разрежение ёмкость. В систему включены соединяющиеся последовательно с герметичными очками гибкие трубки с зажимами. Под наблюдением находились 92 пациента. У 37 из них (47 глаз) была диагностирована начальная стадия ПОУГ, у 55 человек (75 глаз) – преглаукома. Исследование светочувствительности сетчатки проводилось в наиболее уязвимых при повышении внутриглазного давления 28 точках центрального поля зрения и носовой его половине. Повышение офтальмотонуса на 10 мм ртутного столба по отношению к исходному достигалось при помощи дозированного вакуума, равного 35 мм ртутного столба (Волков В.В., 2008), т.е. 46 см водяного столба (Енохович А.С., 1976). У всех пациентов перед вакуумной нагрузкой определялся порог световой чувствительности (ПЧ) сетчатки. При отсутствии выпадений в изучаемых точках поля зрения под влиянием нагрузки при исходных ПЧ пробу оценивали как отрицательную, при появлении на фоне нагрузки 1-2 скотом пробу считали слабоположительной, при наличии скотом в количестве 3 и более пробу трактовали как положительную. У лиц контрольной группы (16 человек – 32 глаза) ВПП во всех случаях была отрицательной. Для подтверждения результатов пробы обследование повторялось через 1 неделю.

Диагноз «преглаукома» ставили пациентам, у которых в ходе традиционного обследования данных за глаукому не получено, но ВПП была положительной при нормальных исходных порогах светочувствительности сетчатки ($40,46 \pm 0,17$ dB). Суммарная светочувствительность сетчатки (ССС) при преглаукоме в среднем составила $1127,50 \pm 6,59$ dB (норма – $1131,46 \pm 4,80$ dB). При этом под вакуумной нагрузкой выявлялись преимущественно скотомы 1 порядка, абсолютные скотомы не регистрировались, и отмечалось достоверное

($p < 0,05$) относительно контрольной группы снижение ССС (до $1055,73 \pm 12,47$ dB). У лиц с начальной стадией глаукомы было выявлено снижение ССС ($1022,00 \pm 19,03$ dB). При вакуумной нагрузке у больных ПОУГ в поле зрения появлялись скотомы в количестве от 9-10 до 16-20 (в том числе, 2 и 3 порядков), и ССС опускалась ниже первоначального уровня ($870,00 \pm 47,35$ dB). Контрольное обследование проводилось через 1 и 6 месяцев. Если результаты повторной ВПП у больных ПОУГ совпадали с первоначальными данными или количество скотом при нагрузке уменьшалось, то состояние глаукомного процесса считали стабилизированным.

37 пациентов с преглаукомой (52 глаза) и все больные с I стадией ПОУГ (47 глаз) получали в инстилляциях гипотензивные препараты. При помощи ВПП оценивалась эффективность проводимой терапии (Таблица 1). Лечение считали эффективным, если у больных ПОУГ при вакуумной нагрузке повышалась ССС, исчезали скотомы или уменьшалось их количество. При преглаукоме под влиянием гипотензивной терапии ВПП была во всех случаях отрицательной, что подтверждает целесообразность назначения гипотензивной терапии на этапе предболезни.

Таблица 1.

Изменение суммарной светочувствительности сетчатки (dB) при ПОУГ и преглаукоме под влиянием местной гипотензивной терапии

Группы пациентов	До лечения			Лечение		
	ПЧ (dB)	ССС до нагрузки (dB)	ССС, нагрузка (dB)	ПЧ (dB)	ССС до нагрузки (dB)	ССС, нагрузка (dB)
ПОУГ I стадия (n=47)	36,50 $\pm 0,67^*$	1022,00 $\pm 19,03^*$	870,00 $\pm 47,35^*$	38,91 $\pm 0,70$	1089,66 $\pm 19,63$	1053,83 $\pm 25,91^*$
Преглаукома (n=52)	40,21 $\pm 0,27$	1126,32 $\pm 4,58$	1049,57 $\pm 10,18^*$	40,28 $\pm 0,14$	1129,34 $\pm 5,47$	1126,58 $\pm 6,74$
Контроль (n= 32)	40,46 $\pm 0,17$	1131,46 $\pm 4,80$	1131,46 $\pm 4,80$	—	—	—

Примечание: * - $p < 0,05$; n – количество глаз.

Был проведен анализ информативности ВПП. При этом чувствительность ВПП составила 93,3%, специфичность—90,6%, точность—92,5%.

С помощью метода УЗДГ у 26 больных (39 глаз) ПОУГ выявлены признаки нарушения региональной и местной гемодинамики, проявляющиеся преимущественным снижением скоростных показателей и увеличенным индексом циркуляторного сопротивления. Чёткой зависимости изменений кровотока от степени компенсации офтальмотонуса установлено не было. УЗДГ также проводилась у 8 пациентов с преглаукомой (13 глаз), при этом отмечена лишь тенденция к снижению скорости кровотока, индекс резистентности в сосудах глаза и орбиты у данной группы пациентов был выше такового в контрольной группе.

ОПГ выполнялась у 68 пациентов с ПОУГ и преглаукомой (89 глаз). У больных глаукомой определялось нарушение кровотока уже в I стадии болезни. Наиболее значимый показатель (Будник В.М., 2009), минутный объем кровотока (МОКv), прогрессивно снижался ($p < 0,05$) – Рисунок 1. Коэффициенты легкости амплитудного и расходного кровотока (K_a и K_c), зависящие от системного артериального давления и уровня истинного ВГД, во всех стадиях болезни были достоверно ниже таковых в группе контроля ($K_a = 6,53 \pm 0,36$ мкл/мм; $K_c = 3,63 \pm 0,21$ мкл/мм). Более заметное снижение коэффициентов легкости кровотока были отмечены в III и IV стадиях болезни ($K_a = 4,31 \pm 0,23$ мкл/мм; $K_c = 2,64 \pm 0,16$ мкл/мм).



Рисунок 1. Изменение объема хориоидальной циркуляции (МОКv) при ПОУГ и преглаукоме

Примечание: * - $p < 0,05$.

Выявлена зависимость состояния гемодинамики от степени компенсации ВГД: при повышенном офтальмотонусе отмечено более существенное нарушение объемного кровотока, чем в условиях нормализованного внутриглазного давления. У пациентов с ПОУГ наблюдались изменения плетизмографических кривых в виде уплощения вершин и наличия на них спорадических флюктуаций, что свидетельствует о наличии сосудистой облитерации (Будник В.М., 2009). При этом в контрольной группе отчетливо прослеживался равномерный, стабильный характер кривых, на их вершинах не было уплощений, отсутствовали временные и амплитудные асимметрии. При преглаукоме уровень объемного кровотока приближался к норме, однако отмечалась тенденция к снижению коэффициентов K_a и K_c .

Мы использовали ОПГ и для контроля эффективности проводимого лечения при ПОУГ. Данные первичного исследования принимали за исходные. Повторно проводили ОПГ через 1-3 месяца. Лечение считалось эффективным, если при снижении офтальмотонуса до нормы увеличивались объемные показатели кровотока. Эти результаты также могут служить благоприятным признаком стабилизации глаукоматозного процесса.

Проведен анализ информативности УЗДГ и ОПГ. Чувствительность УЗДГ при ПОУГ составила 82,05%, специфичность—30,4%, точность – 62,9%. Чувствительность ОПГ также составила 82,05%, специфичность достигала 60,8%, показатель точности был равен 74,1 %.

Наличие у большинства пациентов сердечно-сосудистой патологии обусловило исследование липидного спектра сыворотки крови, которое проводилось у 76 больных ПОУГ и 18 человек с преглаукомой. Отмеченные нами изменения показателей липидного обмена у пациентов с ПОУГ носили атерогенный характер, т.к. определялись признаки гиперхолестеринемии и дислипидемии ($p < 0,05$). У лиц с преглаукомой также отмечен атерогенный характер липидограммы, но выявленные изменения были менее выражены, чем у пациентов с начальной стадией ПОУГ (Рисунок 2).

В сыворотке крови у тех же 76 пациентов с ПОУГ выявлено увеличение

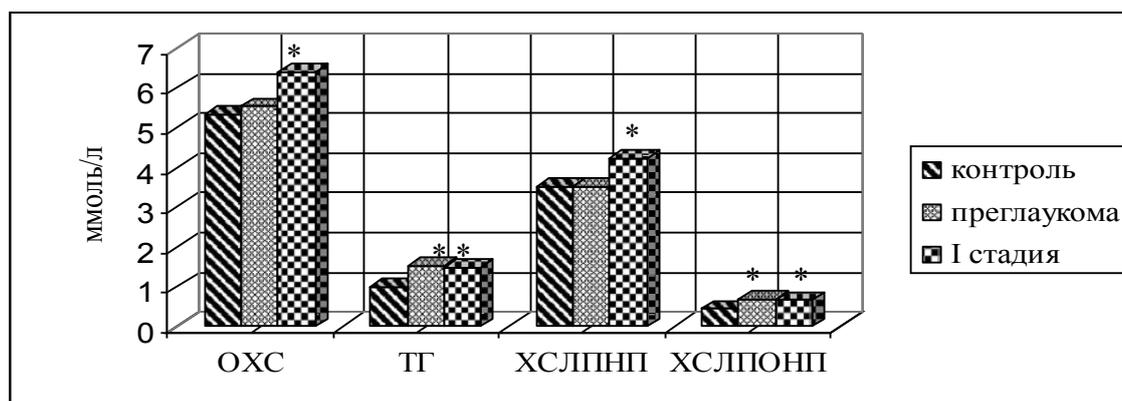


Рисунок 2. Состояние липидного обмена у пациентов с преглаукомой и ПОУГ (1 стадии)

Примечание: ОХС-общий холестерин, ТГ-триглицериды, ХСЛПНП-холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСЛПОНП-холестерин липопротеидов очень низкой плотности; * - $p < 0,05$.

($p < 0,05$) содержания нитритов (NO_2^-) во всех стадиях болезни. Уровень нитратов (NO_3^-) в крови больных с развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ достоверно ($p < 0,05$) снижался по сравнению с группой контроля. У пациентов с преглаукомой в крови выявлено повышение содержания суммарного NO ($p < 0,05$).

У 107 человек (153 глаза) было изучено содержание NO в СЖ. В слезе больных глаукомой уровень суммарного NO повышался постепенно и достигал самых высоких цифр в далекозашедшей стадии ($15,60 \pm 0,50$ мкмоль/л при контрольном значении $8,90 \pm 0,80$ мкмоль/л), при этом среднее содержание NO_2^- имело тенденцию к снижению в I стадии ($2,5 \pm 0,4$ мкмоль/л при контрольном уровне $2,83 \pm 0,31$ мкмоль/л), но достоверно ($p < 0,05$) повышалось в III и IV стадиях заболевания ($4,0 \pm 0,40$ мкмоль/л).

Выявлена зависимость содержания в СЖ суммарного NO и его метаболитов от степени компенсации ВГД: более значительные изменения наблюдались при некомпенсированном офтальмотонусе, что было особенно характерно для III и IV стадий ПОУГ. Наши исследования позволили также установить повышение суммарного NO в СЖ пациентов с преглаукомой ($11,60 \pm 0,50$, $p < 0,05$), что свидетельствует о развитии изменений метаболизма NO в глазу ещё до появления клинических симптомов ПОУГ.

В СЖ пациентов с преглаукомой (20 человек–25 глаз) и ПОУГ (87 человек–128 глаз) были исследованы содержание ТБК-ап и активность антиоксидантного фермента Кат (Таблица 2). Достоверное увеличение содержания ТБК-ап в слезе больных глаукомой по сравнению с группой контроля отмечалось во всех стадиях заболевания, а также при преглаукоме. Наибольшая интенсивность ПОЛ в СЖ определялась на этапе предболезни и в I стадии ПОУГ. По мере прогрессирования заболевания регистрировалось угнетение активности Кат в СЖ пациентов с ПОУГ, более заметное во II и III стадиях глаукомы ($p < 0,05$). Активность Кат при повышенном ВГД во всех стадиях ПОУГ была выше, чем при компенсированном давлении, но, в то же время, ниже, чем в группе контроля.

Таблица 2.

Содержание ТБК-ап и активность каталазы в слезе больных ПОУГ и пациентов с преглаукомой

Группы пациентов (n)	Степень компенсации ВГД (n)	Содержание ТБК-ап (нмоль/мл)	Содержание ТБК-ап по группе (нмоль/мл)	Активность каталазы (мкат/л)	Активность каталазы по группе (мкат/л)
I стадия (45)	Компенсация(21)	28,1 ± 0,5*	32,43 ± 0,5*	1,9 ± 0,1	2,01 ± 0,30
	Нет компенсации (24)	30,5 ± 0,7*		1,99 ± 0,30	
II стадия (45)	Компенсация (20)	29,3 ± 0,3*	28,9 ± 0,7*	1,80 ± 0,25*	2,6 ± 0,4
	Нет компенсации (25)	28,6 ± 0,5*		2,4 ± 0,4	
III стадия (38)	Компенсация(14)	25,7 ± 0,3*	23,3 ± 0,2*	1,6 ± 0,3*	1,3 ± 0,2*
	Нет компенсации (24)	24,40 ± 0,25*		1,9 ± 0,1*	
Преглаукома (25)		31,70 ± 0,51*		2,06 ± 0,18	
Контроль(30)		10,36 ± 0,65		2,60 ± 0,36	

Примечание: *- $p < 0,05$; n – количество глаз

Для более полного представления о состоянии антиоксидантной системы нами был рассчитан Каоз. Его определяли как отношение Кат/ТБК-ап (Нагорнев В.А., 1996). При глаукоме данный показатель в каждой стадии ($0,060 \pm 0,004$ – I стадия; $0,077 \pm 0,003$ –II; $0,085 \pm 0,002$ –III) и при преглаукоме ($0,067 \pm 0,004$), был снижен ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным значением ($0,25 \pm 0,03$). На основании результатов биохимических исследований нами предложен в качестве дополнительного к стандартным методам способ ранней диагностики ПОУГ и преглаукомы, который состоит в изучении в СЖ пациентов активности Кат, уровня ТБК-ап, Каоз и концентрации метаболитов NO. При значении активности Кат меньше $2,60 \pm 0,36$ мкат/л, ТБК-ап больше $10,36 \pm 0,65$ нмоль/мл, Каоз менее $0,25 \pm 0,03$, повышении уровня суммарного NO более $8,9 \pm 0,8$ мкмоль/л, снижении содержания NO_2^- менее $2,83 \pm 0,31$ мкмоль/л можно подтвердить начало глаукомного процесса в глазу – преглаукому или первую стадию болезни.

Мы изучали содержание ФН в СЖ 87 больных ПОУГ (128 глаз). Обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение его уровня и выявлена зависимость содержания ФН в слезе от стадии глаукомы (Таблица 3).

Таблица 3.

Содержание фибронектина в слезе пациентов ПОУГ и преглаукомой

Группы пациентов (n)	Содержание фибронектина (мкг/мл)
I ст. ПОУГ (45)	$0,70 \pm 0,07^*$
II ст. ПОУГ (45)	$0,62 \pm 0,05^*$
III ст. ПОУГ (38)	$0,41 \pm 0,04^*$
Преглаукома (25)	$0,90 \pm 0,21$
Контроль (30)	$1,25 \pm 0,14$

Примечание: * $p < 0,05$; n – количество глаз.

В СЖ 20 пациентов с преглаукомой (25 глаз) отмечалась тенденция к снижению уровня ФН, но изменения были недостоверными по сравнению с результатами, полученными в контрольной группе.

В СЖ пациентов с ПОУГ (30 человек – 42 глаза) мы определяли содержание общего ОП и его фракций (свободного и белковосвязанного), которые

могут отражать интенсивность распада коллагена и активность пролиферативных процессов в соединительной ткани. Детальный анализ полученных результатов при сравнении с таковыми, зарегистрированными в группе контроля, позволил установить следующее: 1) изменения содержания в СЖ как свободного, так и белковосвязанного ОП наблюдались у всех больных ПОУГ; 2) во всех стадиях ПОУГ чаще встречались случаи снижения уровня свободного ОП в слезе; 3) содержание белковосвязанного ОП в СЖ в далекозашедшей стадии ПОУГ снижалось в 45,5% случаев, а повышалось чаще – в 54,5%. Полученные нами при изучении содержания ФН и ОП в СЖ больных ПОУГ результаты могут свидетельствовать о дезорганизации соединительной ткани в глазу. При изучении ФН ($159,3 \pm 19,7$ мкг/мл) и ОП ($59,76 \pm 3,27$ мкМ/л) в крови отмечена лишь тенденция к увеличению их содержания по сравнению с контрольной группой ($135,6 \pm 24,1$ мкг/мл и $49,57 \pm 3,80$ мкМ/л соответственно).

Корреляционный анализ, проведенный между гемодинамическими и биохимическими показателями слезы и крови у пациентов с преглаукомой и глаукомой, выявил: 1. умеренную и сильную зависимость показателей ультразвуковой доплерографии и липидного профиля крови; 2. связь средней силы между показателями ОПГ и липидограммы; 3. умеренную и сильную корреляцию нарушений гемодинамики и метаболизма оксида азота; 4. зависимость средней силы между показателями ПОЛ и гемодинамики в сосудах глаза. Корреляционный анализ позволил выявить также некоторые особенности микроциркуляторных расстройств при прогрессировании ПОУГ. Так, на этапе предболезни изменения кровотока в задних коротких цилиарных артериях представляют, скорее, явления ангиоспазма. При ПОУГ появляются признаки гипоперфузии в мелких сосудах, и более определенно, чем при преглаукоме, выявляется влияние метаболических изменений на линейный и на объёмный кровоток в глазу.

Результаты проведенных нами биохимических и морфофункциональных исследований определили ряд важных, на наш взгляд, звеньев патогенеза ПОУГ. Нарушения липидного обмена в организме и изменения метаболизма NO на системном и местном уровнях способствуют активации процессов ПОЛ,

нарушению микроциркуляции в тканях глаза и могут привести к эндотелиальной дисфункции, которая усугубляет ток крови в капиллярах и не исключает развитие гипоксии тканей глаза. Активация же ПОЛ в условиях дисбаланса в работе клеточных ферментов антиоксидантной защиты и угнетения их активности, в свою очередь, провоцирует усиление состояния дисфункции сосудистого эндотелия и расстраивает процессы микроциркуляции. На фоне развивающихся метаболических и микроциркуляторных расстройств происходят морфофункциональные и стойкие гемодинамические изменения в глазу, приводящие к прогрессированию патологического процесса.

Полученные в работе результаты открывают перспективы дальнейших изысканий по пути изучения соединительнотканых структур глазного яблока при ПОУГ, а также оптимизации патогенетически ориентированного лечения этого заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Предложенная модификация нагрузочной вакуум-периметрической пробы – информативный диагностический тест, который целесообразно использовать для выявления преглаукомы и ранней диагностики глаукомы. Данный тест позволяет также проводить контроль эффективности лечения и осуществлять мониторинг глаукомного процесса. Эффективность вакуум-периметрической пробы в нашей модификации подтверждается высокой чувствительностью (93,3%), специфичностью (90,6%) и точностью (92,5%) её результатов.

2. Офтальмоплетизмография – объективный метод регистрации нарушений хориоидального кровотока при первичной открытоугольной глаукоме и преглаукоме, не уступающий по информативности результатов методу ультразвуковой доплерографии. При одинаковой чувствительности (82,05%), специфичность (60,8%) и точность (74,1%) офтальмоплетизмографии выше по сравнению со специфичностью (30,4%) и точностью (62,9%) ультразвуковой доплерографии. Проведенные с помощью офтальмоплетизмографии исследования

свидетельствуют о связи нарушений объемного кровотока в глазу со стадией глаукомы и степенью компенсации офтальмотонуса.

3. В происхождении преглаукомы могут иметь значение следующие метаболические изменения: увеличение содержания триглицеридов и холестерина липопротеидов очень низкой плотности в сыворотке крови; повышение суммарного уровня оксида азота в слезной жидкости и концентрации нитритов в крови; высокий уровень содержания ТБК-активных продуктов в слезе.

4. В патогенезе первичной открытоугольной глаукомы важную роль играют нарушения метаболизма липидов в виде гиперхолестеринемии и дислипидемии, увеличение содержания суммарного оксида азота и концентрации нитритов в слезной жидкости и крови, а также подъем уровня ТБК-активных продуктов и угнетение активности каталазы в слезной жидкости.

5. О дезорганизации соединительной ткани глаза при первичной открытоугольной глаукоме могут свидетельствовать: прогрессирующее снижение уровня фибронектина в слезной жидкости и изменение содержания оксипролина в слезе, проявляющееся преимущественным уменьшением концентрации свободной фракции во всех стадиях глаукомы и ростом уровня белковосвязанного оксипролина в далекозашедшей стадии заболевания.

6. С помощью корреляционного анализа установлена взаимосвязь метаболических изменений в изучаемых биологических жидкостях и нарушений местной гемодинамики у пациентов с преглаукомой и первичной открытоугольной глаукомой, которая характеризуется прогрессирующим затруднением кровотока в сосудах глаза при явлениях гиперхолестеринемии и дислипидемии, увеличением концентрации оксида азота, нитритов в крови и слезе, повышением уровня ТБК-активных продуктов в слезной жидкости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложенная модификация вакуум-периметрической пробы рекомендуется для ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы и выявления преглаукомы.

2. Для оценки стабилизации глаукомного процесса и контроля эффектив-

ности проводимого лечения следует использовать предложенную модификацию нагрузочной вакуум-периметрической пробы, а также офтальмоплетизмографию.

3. При динамическом наблюдении больных первичной открытоугольной глаукомой целесообразно комплексное использование ультразвуковой доплерографии и офтальмоплетизмографии для полноценного суждения о состоянии местной гемодинамики.

4. Наблюдение за больными с первичной открытоугольной глаукомой необходимо проводить совместно с кардиологом, по рекомендации которого пациенты должны получать препараты, нормализующие липидный обмен.

5. Наряду с общепринятыми методами диагностики первичной открытоугольной глаукомы и преглаукомы следует применять в качестве дополнительного теста биохимическое исследование слезной жидкости. Результаты данного исследования позволят диагностировать преглаукому или подтвердить диагноз первичной открытоугольной глаукомы на раннем этапе развития заболевания и аргументированно назначить комплексное лечение.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Винькова, Е.Ю. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с далекозашедшей открытоугольной глаукомой / Г.А. Винькова, Е.Е. Белгородская, Е.Ю. Винькова // Сборник научных статей V международного конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ клуб Россия – 2007». – Москва, 2007. – С. 95-97.

2. Винькова, Е.Ю. Применение вакуум-периметрической пробы при ранней диагностике открытоугольной глаукомы / Г.А. Винькова, Е.Ю. Винькова // Материалы XV научно-практической конференции офтальмологов. – Екатеринбург, 2007. – С. 17-18.

3. Винькова, Е.Ю. Состояние липидного обмена у больных открытоугольной глаукомой / Г.А.Винькова, Л.М.Яшина, И.Ю.Мельников, Э.Н. Коробейникова, Е.Ю. Винькова // Сборник научных статей VI международного кон-

гресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ клуб Россия – 2008». – Москва, 2008. – С. 147-151.

4. Винькова, Е.Ю. К вопросу о тактике ведения пациентов с открытоугольной глаукомой / Г.А. Винькова, Л.М. Яшина, Е.Ю. Винькова, Э.Н. Коробейникова // Материалы XVII научно-практической конференции офтальмологов. – Екатеринбург, 2009. – С. 24-27.

5. Винькова, Е.Ю. Особенности метаболизма оксида азота у пациентов с глаукомой, сочетающейся с сердечно-сосудистой патологией / Г.А. Винькова, Л.М. Яшина, И.Ю. Мельников, Е.Ю. Винькова // Сборник научно-практических работ «Проект ВОЗ: хронические неинфекционные болезни человека», посвященный 65-летию терапевтической службы Челябинской области и Челябинской областной общественной организации врачей-терапевтов. – Челябинск, 2009. – С. 15-21.

6. Винькова, Е.Ю. Исследование метаболизма оксида азота в крови и слезе у больных открытоугольной глаукомой, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями / Е.Ю. Винькова, Л.М. Яшина, Г.А. Винькова, Э.Н. Коробейникова, // Материалы V Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии. – Екатеринбург, 2009. – С.112-113.

7. Винькова, Е.Ю. Коррекция липидного обмена у больных открытоугольной глаукомой / Г.А. Винькова, Л.М. Яшина, И.Ю. Мельников, Е.Ю. Винькова // Материалы V Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии. – Екатеринбург, 2009. – С.113-114.

8. Винькова, Е.Ю. Опыт лечения открытоугольной глаукомы, сочетающейся с сердечно-сосудистой патологией / Г.А. Винькова, Л.М. Яшина, Е.А. Григоричева, Е.Ю. Винькова // VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения–2009»: сборник тезисов. – Москва, 2009. – С. 205-206.

9. Винькова, Е.Ю. Диагностические и лечебные подходы при открытоугольной глаукоме, сочетающейся с сердечно-сосудистой патологией / Г.А. Винькова, Л.М. Яшина, Е.А. Григоричева, Е.Ю. Винькова // Актуальные про-

блемы медицинской науки и практического здравоохранения (труды научной сессии, посвященные 65-летию медицинской академии). – Челябинск, 2009. – С. 7-8.

10. Винькова, Е.Ю. Тактика ведения больных открытоугольной глаукомой, сочетающейся с общей сосудистой патологией / Г.А. Винькова, Е.А. Григоричева, Е.Ю. Винькова, Э.Н. Коробейникова // Сборник научных статей VII международного конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ клуб Россия – 2009». – Москва, 2009. – С. 127-130.

11. Винькова, Е.Ю. Изучение некоторых сторон метаболизма на системном и местном уровне при открытоугольной глаукоме / Г.А. Винькова, Э.Н. Коробейникова, Е.Ю. Винькова // Тезисы докладов IX съезда офтальмологов России. – Москва, 2010. – С. 140.

12. Винькова, Е.Ю. Современные аспекты ведения больных с глаукомой при сочетанной патологии / Е.Ю. Винькова, Л.М. Яшина, Г.А. Винькова, Э.Н. Коробейникова // Материалы научно-практической конференции «Полипатии в семейной и клинической медицине». – Челябинск, 2010. – С. 27-28.

13. Опенкова, Е.Ю. К вопросу о диагностике преглаукомы / Е.Ю. Опенкова, Г.А. Винькова, В.С. Рыкун // Сборник научных статей VIII международного конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ клуб Россия – 2010». – Москва, 2010. – С. 307-310.

14. Опенкова, Е.Ю. Оценка эффективности лечения глаукомы / Е.Ю. Опенкова, В.С. Рыкун, Г.А. Винькова // Материалы XVIII научно-практической конференции офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения. – Екатеринбург, 2010. – С. 76-77.

15. Опенкова, Е.Ю. Изучение состояния увеального кровотока при первичной открытоугольной глаукоме / Г.А. Винькова, Е.Ю. Опенкова // Материалы VI Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии. – Екатеринбург, 2012. – С.116-118.

16. Опенкова, Е.Ю. Значение вакуум-периметрической пробы для диагностики и контроля эффективности лечения первичной открытоугольной глауко-

мы / Е.Ю. Опенкова, В.С. Рыкун, Г.А. Винькова // Материалы VI Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии. – Екатеринбург, 2012. – С.139-140.

17. Опенкова, Е.Ю. Значение изучения липидного обмена при глаукоме / Г.А. Винькова, Л.М. Яшина, И.Ю. Вахрушева, Е.Ю. Опенкова // Съезд терапевтов Уральского Федерального округа. – Екатеринбург, 2012. – С. 61.

18. Опенкова, Е.Ю. К вопросу о факторах риска развития первичной открытоугольной глаукомы / Г.А. Винькова, Е.Ю. Опенкова, Л.М. Яшина, И.Ю. Вахрушева // Материалы XX научно-практической конференции офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения. – Екатеринбург, 2012. – С. 28-30.

19. Опенкова, Е.Ю. Изучение местной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой / Г.А. Винькова, Е.Ю. Опенкова // Сборник научных статей X международного конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ клуб Россия – 2012». – Москва, 2012. – С.93-95.

20. Опенкова, Е.Ю. Анализ состояния биохимических показателей в сыворотке крови и слезной жидкости у больных первичной открытоугольной глаукомой / Е.Ю. Опенкова, Э.Н. Коробейникова, В.С. Рыкун, Г.А. Винькова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – №5. – С. 8-11.

21. Опенкова, Е.Ю. Биохимический статус слезы при первичной открытоугольной глаукоме / Е.Ю. Опенкова, Э.Н. Коробейникова, Г.А. Винькова, В.С. Рыкун // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. – 2013. – №3 (часть 2). – С. 103-110.

22. Опенкова, Е.Ю. Использование отечественного периграфа «Периком» для ранней диагностики глаукомы / Е.Ю. Опенкова, Г.А. Винькова // Сборник научных статей XI международного конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ клуб Россия – 2013». – Москва, 2013. – С.223-226.

23. Опенкова, Е.Ю. Вакуум-периметрическая проба и офтальмоплетизмография в ранней диагностике первичной открытоугольной глауко-

мы / Е.Ю. Опенкова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2013, Том 13. – №4. – С. 114-116.

24. Опенкова, Е.Ю. Изучение содержания фибронектина в слезной жидкости больных первичной открытоугольной глаукомой / Г.А. Винькова, Е.Ю. Опенкова // Материалы XXI научно-практической конференции офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения. – Екатеринбург, 2013. – С. 15-17.

Патенты:

1. Пат. 130823 Рос. Федерация: Вакуумное устройство для проведения вакуум-периметрической пробы / Е.Ю. Опенкова, Г.А. Винькова, В.С. Рыкун. – № 2013106308; заявл. 13.02.2013; опубл. 10.08.2013, Бюл. №22.

2. Пат. 2513476 Рос. Федерация: Способ ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы / Е.Ю. Опенкова, Г.А. Винькова, Э.Н. Коробейникова, В.С. Рыкун. – № 2012144067; заявл. 16.02.2012; опубл. 19.02.2014, Бюл. №11.

Список сокращений

ВГД – внутриглазное давление

ВПП – вакуум-периметрическая проба

Ка – коэффициент легкости амплитудного внутриглазного кровотока

Каоз – коэффициент антиоксидантной защиты

Кс – коэффициент легкости расходного внутриглазного кровотока

МОКv – минутный (расходный) объем кровотока

МОКа – минутный (амплитудный) объем кровотока

ОП – оксипролин

ОПГ – офтальмоплетизмография

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

ПЧ – порог светочувствительности

СЖ – слезная жидкость

ССС – суммарная светочувствительность сетчатки

ТБК-ап – ТБК- активные продукты

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФН – фибронектин

NO – оксид азота

NO₂⁻ – нитриты

NO₃⁻ – нитраты