



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Kristīne Baumanē

PRIMĀRAS ATVĒRTA KAKTA
GLAUKOMAS ĶIRURGISKĀS
ĀRSTĒŠANAS IETEKME UZ
REDZES NERVA STRUKTURĀLAJIEM UN
FUNKCIONĀLAJIEM RĀDĪTĀJIEM UN
SAISTĪBA AR ĀTRĪJA NĀTRIJURĒTISKĀ
PEPTĪDA LĪMENI

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – medicīna

Rīga, 2019

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē.

Darba zinātniskā vadītāja:

Dr. med. profesore **Guna Laganovska**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Darba zinātniskie konsultanti:

Dr. med. profesors **Aivars Lejnieks**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija
Dr. biol. asociētā profesore **Renāte Ranka**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija,
Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

Oficiālie recenzenti:

Dr. biol. docents **Kalvis Brangulis**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija,
Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs
Dr. med. profesore **Ingrīda Januleviciene**,
Lietuvas Veselības zinātņu universitāte
Dr. med. docents **Rimvydas Ašoklis**,
Viļņas universitāte, Lietuva

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2019. gada 12. decembrī plkst. 16.00
Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē
Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
www.rsu.lv.

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. docente **Gunta Sumeraga**

SATURS

IEVADS	5
1. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES	8
1.1. Promocijas darba mērķis	8
1.2. Promocijas darba uzdevumi	8
1.3. Promocijas darba hipotēzes.....	8
2. MATERIĀLI UN METODES	9
2.1. Pētījuma dizains	9
2.2. Tonometrija – acs intraokulārā spiediena mērīšana	11
2.3. Oftalmoskopija.....	11
2.4. Optiskā koherences tomogrāfija.....	12
2.5. Redzes lauki	12
2.6. NT–proANP (1–98) koncentrācijas noteikšana	13
2.7. Glaukomas operācija.....	14
2.8. Kataraktas operācija.....	14
2.9. Datu statistiskā analīze.....	15
3. REZULTĀTI	16
3.1. Trabekulektomijas ietekme uz acs strukturālajiem un funkcionālajiem parametriem	16
3.1.1. Redzes lauka izmaiņas	16
3.1.2. Tiklenes nervu šķiedru slāņa izmaiņas	17
3.1.3. Nerva ekskavācijas / diska attiecības izmaiņas	18
3.2. Ātrija nātrijurētiskā peptīda daudzuma izmaiņas intraokulārajā šķidrumā.....	20
3.2.1. NT–proANP sensitivitāte un specifitāte glaukomas gadījumā	22
4. DISKUSIJA	23
4.1. Glaukomas operācijas ietekme uz acs funkcionāliem un strukturāliem parametriem	23
4.2. Nātrijurētisko peptīdu loma primāras atvērta kakta glaukomas patogēnēzē	32
SECINĀJUMI	37
IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	38
PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR DARBA TĒMU	43
PATEICĪBAS	47

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ANOVA	dispersijas analīze (angl. <i>analysis of variance</i>)
ANP	ātrija nātrijurētiskais peptīds
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
AUC	laukums zem ROC līknes (angl. <i>area under the curve</i>)
BNP	B-tipa nātrijurētiskais peptīds
cGMP	cikliskais guanozīna monofosfāts (angl. <i>cyclic guanosine monophosphate</i>)
e/d	ekskavācijas / diska attiecība
MD	vidējā novirze (angl. <i>mean deviation</i>)
NO	slāpekļa oksīds (angl. <i>nitric oxide</i>)
NP	nātrijurētiskais peptīds (angl. <i>natriuretic peptide</i>)
NPV	negatīvā paredzamā vērtība (angl. <i>negative predictive value</i>)
NT-pro ANP	N-termināļa proatriālais nātrijurētiskais peptīds (angl. <i>N-terminal proatrial natriuretic peptide</i>)
OCT	optiskā koherences tomogrāfija (angl. <i>optical coherence tomography</i>)
<i>p</i>	ticamības koeficients
PAKG	primāra atvērta kakta glaukoma
PPV	pozitīvā paredzamā vērtība (angl. <i>positive predictive value</i>)
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
RNFL	tīklenes nervu šķiedru slānis (angl. <i>retinal nerve fiber layer</i>)
ROC	ROC līkne (angl. <i>Receiver-Operational characteristic curve</i>)
ROCK	rho kināze (angl. <i>rho kinase</i>)
SD	standartdeviācija
sGC	šķīstošā guanilātciklāze (angl. <i>soluble guanylate cyclase</i>)
VDEĀVK	Veselības un darbspēju ekspertīzes ārstu valsts komisija

IEVADS

Glaukoma ir acu slimība, kas rodas 2–10 % indivīdu vecumā pēc 50 gadu vecuma, un tā ieņem vadošo vietu kā neatgriezeniska akluma cēlonis. Primāra atvērta kakta glaukoma (PAKG) ir biežākā ar novecošanos saistītā slimības forma. Galvenais un svarīgākais glaukomas riska faktors ir paaugstināts intraokulārais spiediens virs normas robežas (norma 10–21 mmHg). Citi būtiski riska faktori ir ģenētiskā predispozīcija, vecums, dzimums, rase, kā arī kardiovaskulārās slimības un cukura diabēts. (Liu et al, 2014)

Ar katru gadu pasaulē, arī Latvijā, palielinās saslimušo skaits. Piemēram, 2010. gadā ar glaukomu pasaulē slimoja vidēji 60,5 miljoni iedzīvotāju (Quigley and Broman, 2006), bet 2013. gadā slimojošo skaits palielinājās līdz 64,3 miljoniem; 2020. gadā paredzamais slimnieku skaits ir 76 miljoni, bet 2040. gadā to skaits sasniegs vidēji 111,8 miljonus (Tham et al, 2014). Saslimušo skaita pieaugums gan pasaulē, gan Latvijā jāsaista ar iedzīvotāju vidējā dzīves ilguma palielināšanos, kas Latvijā pēc Centrālās statistikas pārvaldes datiem pēdējo 18 gadu laikā pieaudzis vidēji par 5 gadiem (Centrālā statistikas pārvalde, 2018). Latvijā nav glaukomas reģistra, tāpēc precīzs ar glaukomu slimojošo skaits nav zināms. Pasaulē un arī Latvijā pieaug saslimšanas biežums: glaukomas prevalence pasaulē 2010. gadā vidēji bija 2,65 % (Quigley and Broman, 2006), savukārt 2014. gadā Tham ar līdzautoriem aprēķināja, ka globālā glaukomas prevalence bija 3,54 % (Tham et al, 2014). Netieši par saslimšanas biežuma pieaugumu Latvijā var spriest pēc Zāļu valsts aģentūras datiem, izvērtējot medikamentu definēto diennakts devu (DDD) laika periodā no 2013. gada līdz 2017. gadam. Iegūtie dati liecina par to, ka 2013. gadā 0,18 % Latvijas iedzīvotāju katru dienu patērēja vienu terapeitisko glaukomas medikamentu devu, savukārt 2017. gadā šo iedzīvotāju skaits pieauga līdz 0,22 %. (Zāļu valsts aģentūra, 2018)

Biežākās PAKG formas ir saistītas ar vecumu – slimība sākas pusmūžā, progresē lēni, bet nemitīgi. Slimības gaita ir nemanāma, jo centrālā redze parasti ir saglabāta līdz pat tālu progresējušai glaukomas stadijai. Slimība savlaicīgi var netikt diagnosticēta, ja netiek apmeklēts acu ārsts. Tādējādi pacienti savlaicīgi neuzsāk ārstēšanos, kas varētu palīdzēt saglabāt redzi un izvairīties no redzes neatgriezeniskas zaudēšanas (Fernandez et al, 2010). Biežas ir situācijas, kad pacients pie ārsta vēršas novēloti, kad slimība jau ir beigu stadijā, redzes funkcijas ir neatgriezeniski zaudētas un tās atgriezt vai uzlabot vairs nav iespējams. Arī Latvijā šī problēma ir ļoti aktuāla. Pacienti pie ārsta ļoti bieži nonāk vēlīnās slimības stadijās, turklāt valstī nav izstrādāta skrīninga sistēma agrīnai glaukomas diagnostikai. No tā var secināt, ka Latvijā joprojām ir daudz nediagnosticētu glaukomas gadījumu, un ir jāiegulda visi nepieciešamie resursi, lai panāktu slimības savlaicīgas diagnostikas risinājumus. Glaukoma ir slimība, kurai ir būtiska personiska, sociāla un ekonomiska ietekme. Pēc 9. Veselības un darbspēju ekspertīzes ārstu valsts komisijas (9. VDEĀVK) (Ausekle, 2015) datiem, ar katru gadu palielinās pirmreizējo redzes invalīdu skaits tieši glaukomas dēļ.

Intraokulārā spiediena samazināšana glaukomas ārstēšanā ir galvenā un līdz šim vienīgā pierādītā ārstēšanas metode (Quigley and Broman, 2006). Glaukomas ārstēšanu uzsāk ar lokāli lietojamiem medikamentiem. Ja acu intraokulārais spiediens ar medikamentiem netiek samazināts pietiekoši zemu un netiek sasniegts mērķa intraokulārā spiediena lielums, pie kura slimības progresijas ātrums ļautu saglabāt redzes funkcijas visu pacienta paredzamo dzīves ilgumu, tad izmanto lāzerterapiju vai veic glaukomas operāciju. Ķirurģisku ārstēšanas metodi lieto arī gadījumos, kad, neskatoties uz samazināto acs spiedienu, novēro slimības progresiju, vai arī kad pacientam citas metodes nav pielietojamas (ir slikta līdzestība vai tiek novēroti blakus efekti no lokāli lietojamiem medikamentiem). Ķirurģiska ārstēšanas metode ir indicēta arī tajos gadījumos, kad tālu progresējušas glaukomas gadījumā jau

atklāšanas brīdī ir augsts acu spiediens un ir prognozējams, ka citas ārstēšanas metodes nedos vēlamo efektu. (European Glaucoma Society, 2014) Praksē un klīniskajos pētījumos ir novērots, ka intraokulārā spiediena samazināšana ar ķirurģisku metodi ietekmē glaukomas progresijas ātrumu (Bertrand et al., 2014). Ķirurģiska iejaukšanās var uzlabot gan strukturālos (Sarkar et al., 2014; Irak et al., 1996), gan funkcionālos acs rādītājus (Bertrand et al., 2014).

Par glaukomas operācijas ietekmi uz acs strukturālajiem un funkcionālajiem rādītājiem dažādu glaukomas stadiju gadījumos ir ļoti maz pētījumu, un iegūtie rezultāti ir pretrunīgi. Ir zināmi gadījumi, kad slimības progresija turpinās pat pie pilnībā kompensēta, samazināta acu spiediena. Aptuveni 1/3 pacientu pēc ķirurģiskas intraokulārā spiediena samazināšanas turpmāko piecu gadu laikā lēnām progresē gan strukturālās, gan funkcionālās glaukomatozās izmaiņas (Kotecha et al., 2009). Tas apstiprina glaukomas multifaktoriālo būtību, uzsverot, ka acu spiediens nav vienīgais redzes nerva progresējošo neiropātiju ietekmējošais faktors. Glaukomas ārstēšanas rezultātus var ietekmēt gan humorāli, gan ģenētiski faktori. Tāpēc ir svarīgi noteikt jebkuru ārstēšanas rezultātu ietekmējošu faktoru, un šīs zināšanas iespēju robežās izmantot, lai panāktu maksimāli labu ārstēšanas rezultātu.

Kaut arī pēdējo gadu laikā ir notikuši būtiski pētījumi un atklājumi glaukomas patoģenēzē, joprojām ir daudz neskaidrību par virzieniem, kuros turpināt veikt izmeklējumus un meklēt nozīmīgas sakarības (Knepper et al., 2016). Viens no tādiem virzieniem ir ātrija nātrijurētiskā peptīda (ANP) receptoru atklāšana acī (Diestelhorst and Krieglstein, 1989; Goldmann and Waubke, 1989) un paaugstinātā ANP līmeņa novērošana intraokulārajā šķidrumā glaukomas pacientiem (Salzmann et al., 1998).

1. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES

1.1. Promocijas darba mērķis

Veikt primāras atvērta kakta glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas ietekmes izpēti uz acs funkcionāliem un strukturāliem parametriem, un izvērtēt ANP lomu glaukomas patoģenēzē.

1.2. Promocijas darba uzdevumi

1. Noteikt antiglaukomatozas operācijas ietekmi uz acs funkcionālajiem parametriem, novērtējot redzes lauka izmaiņas pacientiem ar dažādām PAKG stadijām.
2. Novērtēt antiglaukomatozas operācijas ietekmi uz acs strukturālajiem parametriem – tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu un nerva ekskavācijas / diska attiecību pacientiem ar dažādām PAKG stadijām.
3. Noteikt NT-pro ANP līmeņa izmaiņas asins plazmā un priekšējās kameras šķidrumā PAKG un kataraktas pacientiem (kā kontroles grupai) un izvērtēt, vai starp tām pastāv kāda saistība.

1.3. Promocijas darba hipotēzes

1. Glaukomas ķirurģiska ārstēšana – intraokulārā spiediena samazināšana ar trabekulektomijas metodi – uzlabo acs funkcionālos rādītājus: samazinās redzes lauka vidējā novirze.
2. Glaukomas ķirurģiska ārstēšana – intraokulārā spiediena samazināšana ar trabekulektomijas metodi – uzlabo acs strukturālos rādītājus: RNFL biezums palielinās, c/d vertikālais un horizontālais izmērs samazinās.
3. ANP ir nozīme PAKG patoģenēzē: progresējot glaukomi, acs priekšējās kameras šķidrumā palielinās ANP daudzums.

2. MATERIĀLI UN METODES

2.1. Pētījuma dizains

Tika veikti divi atsevišķi pētījumi. Abos pētījumos tika iekļauti glaukomas pacienti, kuriem bija nepieciešams veikt trabekulektomiju vienā acī sakarā ar glaukomas procesa progresiju un nepietiekoši samazinātu intraokulāro spiedienu, pielietojot medikamentozu terapiju. Pacienti tika stacionēti PSKUS 1. acu nodaļā, lai veiktu glaukomas operāciju.

Pirmajā pētījumā, kas norisinājās laika posmā no 2007. gada 2. aprīļa līdz 2007. gada 19. jūnijam, kopumā tika iekļauti 96 glaukomas pacienti (96 acis), kuriem tika noteiktas funkcionālās un strukturālās izmaiņas pirms un pēc glaukomas operācijas. Pacientiem tika veikta trabekulektomijas operācija ar antimetabolīta mitomicīna C (MMC) pielietošanu saistībā ar glaukomas progresiju un nepietiekoši zemu intraokulārā spiediena līmeni, lietojot medikamentozu terapiju.

Pētījuma iekļaušanas kritēriji:

- 1) pacients ar nekompensētu primāru atvērta kakta glaukomu;
- 2) pacients virs 18 gadu vecuma;
- 3) intraokulārais spiediens $> 30\text{mmHg}$;
- 4) nepieciešama pirmreizēja glaukomas operācija;
- 5) dzidras optiskās vides;
- 6) pacients rakstiski piekrīt piedalīties pētījumā.

Pētījuma izslēgšanas kritēriji:

- 1) nopietas intraoperatīvas vai postoperatīvas komplikācijas;
- 2) pēcoperācijas intraokulārais spiediens $> 18\text{mmHg}$;
- 3) nedzidras optiskās vides.

Pētījumā iekļautie pacienti tika sadalīti trīs grupās, pamatojoties uz iegūto datu pieejamību un ticamību. No iegūtajiem mērījumiem analizēšanai

tika izvēlēti galvenie rādītāji, kas raksturo acs strukturālās un funkcionālās izmaiņas: redzes lauka vidējā novirze (MD – *mean deviation*), tīklenes nervu šķiedru slāņa biezums (RNFL – *retinal nerve fiber layer*), redzes nerva ekskavācijas / diska attiecība (e/d – *cup-to-disc ratio*) un intraokulārais spiediens. Visi parametri tika noteikti līdz vienai nedēļai pirms veiktās operācijas un vienu mēnesi (30–40 dienas) pēc veiksmīgas glaukomas operācijas. Veiksmīgi noritējuši glaukomas operācija tika definēta kā acs bez vispārējām iekaisuma pazīmēm, pēcoperācijas sarežģījumu neesamība un intraokulārais spiediens < 18 mmHg bez medikamentozas terapijas.

Otrajā pētījumā, kas norisinājās laika posmā no 2011. gada 22. marta līdz 2011. gada 14. jūnijam, tika iekļauti 58 pacienti (58 acis) ar PAKG, kuriem bija nepieciešama glaukomas ķirurģiska ārstēšana, un 32 pacienti (32 acis) ar kataraktu, kuriem bija nepieciešama kataraktas ķirurģiska ārstēšana. Tika izveidotas divas pacientu grupas: pētāmā grupa, kur tika iekļauti 58 pacientiem ar PAKG, un kontroles grupa, kura tika iekļauti 32 pacienti ar kataraktu. Visiem pacientiem abās pacientu grupās tika veikta unilaterāla operācija. Pirms katras operācijas tika iegūts asins plazmas paraugs pro-ANP līmeņa noteikšanai asinīs. Katras operācijas laikā tika iegūts acs priekšējās kameras šķidruma paraugs pro-ANP līmeņa noteikšanai acī.

Pētījuma iekļaušanas kritēriji:

- 1) pacients ar nekompensētu primāru atvērta kakta glaukomu;
- 2) pacients vecumā virs 50 gadu vecuma;
- 3) nav konstatējami citi patoloģiski acu stāvokļi, kā, piemēram, uveīts, rubeoze, sekundāra glaukoma;
- 4) nav bijusi iepriekšēja jebkura intraokulāra operācija, tai skaitā lāzertapija;
- 5) pacients rakstiski piekrīt piedalīties pētījumā.

Pētījuma izslēgšanas kritēriji:

- 1) cukura diabēts;

2) pacienti ar sirds mazspējas klīnisko simptomātiku.

Pacienti tika informēti par pētījuma norisi un no katra pacienta vēl individuāli tika iegūta piekrišana, kas tika apstiprināta ar pacienta parakstu uz pacienta apzinātās piekrišanas- informācijas formas. Darba veikšanai tika saņemta PSKUS Attīstības biedrības klīniskās izpētes ētikas komisijas atļauja.

Kataraktas diagnoze

Kataraktas diagnoze tika apstiprināta, pacientu izmeklējot ar spraugas lampu jeb biomikroskopu. Visiem pacientiem tika veikta pilna oftalmoloģiskā izmeklēšana.

2.2. Tonometrija – acs intraokulārā spiediena mērīšana

Intraokulārā spiediena rādītāji tika iegūti pacientam atrodoties sēdus pozīcijā. Visus mērījumus veica viena un tā pati ārstniecības persona. Intraokulārā spiediena lieluma noteikšanai tika izmantota Goldmana aplanācijas tonometrijas metode. Tonometrija tika veikta katram pacientam pirms un pēc operācijas. Tonometrija tika veikta ar Goldmana aplanācijas tonometru. Procedūras laikā, kur ar biprizmas veida tonometra galviņu, kas apgaismota ar zilo gaismu, pieskaras anestezētai radzenes virsmai, to saplacinot, tiek mērīts spēks, ar kādu notiek šī radzenes saplacināšana. Metode pamatojas uz to, ka brīdī, kad saskares laukuma virsma sasniedz 3,06 mm diametra laukumu, tiek izspiests apmēram 0,5 mikrolitri asaru plēvītes šķidruma.

2.3. Oftalmoskopija

Redzes nerva disks tika izvērtēts ar netiešās oftalmoskopijas metodi. Tika izmantota spraugas lampa un dubultsfēriska, kondensējoša lēca (*Superfield* lēca (*Volk*)), kas rada apgrieztu, īstu attēlu. Oftalmoskopijas laikā tika aplūkots redzes nervs, novērtējot tā krāsu, izmērus, robežu asumu, diska

ekskavācijas un redzes nerva attiecību, neiroretinālās apmales platumu četros kvadrantos.

2.4. Optiskā koherences tomogrāfija

Tika analizēts redzes nerva šķiedru slāņa biezums glaukomas pacientiem četros kvadrantos – augšējā, apakšējā, nazālajā un temporālajā –, un tika izvērtēta redzes nerva vertikālā un horizontālā e/d pirms glaukomas operācijas un vienu mēnesi pēc glaukomas operācijas, pielietojot *Zeiss* optiskās koherences tomogrāfu *Stratus* OCT versiju 4.0.5 (*Carl Zeiss Meditec Ophthalmic Systems Inc., Dublin, CA, USA*). Visus mērījumus veica darba autore. Pacients tika izmeklēts pēc zīlītes paplašināšanas, kad tā paplašinājās līdz vismaz 5 mm diametram. OCT aparāta attēla veidošanas lēca tika pietuvināta acij viena centimetra attālumā un tika meklēta tās precīza pozīcija, kamēr tika iegūts tīklenes attēls, kas bija fokusā. Ar OCT iegūtie attēli tika analizēti, lietojot OCT iekārtā (*OCT Stratus version 4.0.5.; Carl Zeiss Meditec*) iebūvēto programmu. RNFL biezums tika noteikts vienas skenēšanas laikā trīs rīezes skennējot 256 punktus, kas atrodas uz riņķveida līnijas 3,4 mm attālumā no redzes nerva diska centra. Tika lietota ātrā RNFL programma, iegūstot vidējās vērtības 12 pulksteņstundu RNFL biezumam, četrus kvadrantu biezumam un kopējam vidējam 360 grādu RNFL biezuma mērījumam. Iegūtie mērījumi tika salīdzināti ar OCT ievadīto normatīvo datubāzi, iegūtu no konkrēta vecuma kontroles grupas subjektiem atvasinātās percentīlu vērtībās. Vertikālā un horizontālā e/d tika mērīta ar to pašu ierīci, izmantojot ātro redzes nerva programmu.

2.5. Redzes lauki

Redzes lauki tika veikti ar *Centerfield* perimetru (*OCULUS Optikgeräte GmbH, Germany*). Dati tika analizēti ar pilna sliekšņa programmu (SITA –

Swedish Interactive Thresholds Algorithm) standarta 30–2 stratēģiju. Visiem iekļautajiem pacientiem bija labs redzes asums, kā arī iepriekšēja pieredze darbā ar perimetru (pirms tam bija noteikti vismaz 5 redzes lauki ar labu testa ticamību). Pacientiem bija pietiekoši dzidras lēcas, lai to apduļķojums neietekmētu rezultātu un arī zīlīšu platums bija atbilstošs izmeklējuma prasībām (ne šaurākas par trīs milimetriem). No analīzes tika izslēgti to acu redzes lauki, kuru ticamības rādītāji bija ārpus pieļaujamo normu robežām (kļūdaini negatīvi 33 %, kļūdaini pozitīvi 33 % un fiksācijas zudums 20 %). Glaukomas stadijas tika noteiktas pēc konkrētām redzes lauka izmaiņām, izmantojot glaukomas smaguma jeb izteiktības stadiju sistēmas (GSSS – *Glaucoma Severity Staging System*) modificētās *Hodapp–Anderson–Parrish* versiju (Mills et al., 2006).

Visos izmeklētajos testa punktos tika noteikta MD, kas ir starpība starp normālu (vecuma koriģētu) gaismas jūtību un pacienta tīklenes gaismas jūtību. Tā tika noteikta ar standarta automātisko perimetriju (SAP – *Standard Automated Perimetry*), pielietojot sliekšņa noteikšanas taktiku ar divkāršo testēšanas taktiku.

Mūsu pētījumā 2. stadija tika definēta kā sākotnēja glaukoma ar redzes lauka MD rādījumiem robežās ≤ 6 dB, 3. stadija kā vidēji izteikta glaukoma ar MD robežās no 6–12 dB un 4. stadija kā izteikta glaukoma ar MD lielāku kā 12 dB.

2.6. NT–proANP (1–98) koncentrācijas noteikšana

Visu pacientu pirmsoperācijas atsāpināšana tika īstenota ar lokālu, konjunktīvas maisā lietotu virsmas anestēziju ar proksimetakaīnu 0,5 % un subtenona bloku, pielietojot lidokaīnu 2 % kopā ar bupivakaīnu 0,5 % attiecībā 50:50. Acs priekšējās kameras šķidrums tika paņemts glaukomas operācijas vai kataraktas operācijas sākumā ar 27 geidžu priekšējās kameras kanulu caur paracentēzes griezienu. Iegūtie paraugi tika sasaldēti un uzglabāti - 80 °C

temperatūrā. Plazmas paraugi tika iegūti tieši pirms acu operācijām un uzreiz sasaldēti un uzglabāti - 80 °C temperatūrā.

NT-proANP (1-98) koncentrācija acs priekšējās kameras šķidrumā tika noteikta, izmantojot enzīmu imunoloģisko komplektu proANP (ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) (*Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG, Wien, Austria*). Saskaņā ar ražotāja protokolu tests tika veikts divos etapos.

2.7. Glaukomas operācija

Visas glaukomas operācijas bija trabekulektomijas ar mitomicīna C, kā anitifibrotiskas vielas, pielietošanu. Visas operācijas veica darba autore, pielietojot vienu un to pašu ķirurģisko tehniku. Operācijas laikā augšējā temporālajā kvadrantā cauri dzidrai radzenei tika izveidota paracentēze, caur kuru, ievadot 27 kalibra priekšējās kameras kanulu, tika paņemts acs priekšējās kameras šķidruma paraugs. Acs priekšējās kameras šķidrums tika ielaists speciālā sterilā transporta konteinerī, sasaldēts un uzglabāts - 80 °C temperatūrā.

2.8. Kataraktas operācija

Visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem katarakta tika operēta ar fakoemusifikācijas metodi. Visas kataraktas operācijas veica darba autore, pielietojot vienu un to pašu metodi un ķirurģisko pieeju. Operācijas laikā ar 27 kalibra priekšējās kameras kanulu cauri paracentēzei tika atsūkts priekšējās kameras šķidrums, kas pēc tam tika iepildīts speciālā sterilā transporta konteinerī, sasaldēts un uzglabāts - 80 °C temperatūrā.

2.9. Datu statistiskā analīze

Kvantitatīvie mainīgie tika aprakstīti ar vidējo aritmētisko un standartnovirzi (SD). Rezultāti tika izteikti kā vidējie lielumi $\pm$ SEM (Standard Error of the Mean). Normāli sadalīto kvantitatīvo mainīgo salīdzinājumi tika veikti ar vienvirziena ANOVA analīzi, kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie tika salīdzināti ar Pīrsona (*Pearson chi-square*) testu. Nepāra un pāra t-tests tika izmantots, lai novērtētu nozīmi, kad tas bija nepieciešams. P vērtība $< 0,05$ tika uzskatīta par divpusējo testu statistiskās ticamības sliekšni. Divu pazīmju saistības analīzei tika izmantota Pīrsona korelāciju analīze. ROC līkņu analīze tika izveidota, lai noteiktu glaukomas esamību vai neesamību, izmantojot NT-proANP līmeni acs iekšējā šķidrumā un asins plazmā. Tika aprēķināts laukums zem līknes (AUC), kā arī 95 % konfidences intervāls. Tika noteikta optimālā references vērtība un aprēķināta sensitivitāte, specifitāte, pozitīvā paredzamā vērtība (PPV) un negatīvā paredzamā vērtība (NPV), izmantojot šķērstabulu testu (*crosstabs*). Datu statistiskā apstrāde tika veikta ar *R 3.1.1*. (*Core Team, 2014*) programmu, *GraphPad Software* (*GraphPad Software Inc., ASV*) un *IBM SPSS statistics version 24* programmu (*Armonk, NY: IBM Corp., 2016*).

3. REZULTĀTI

3.1. Trabekulektomijas ietekme uz acs strukturālajiem un funkcionālajiem parametriem

Glaukomas pacientiem tika analizēti trīs dažādi strukturāli un funkcionāli acu parametri: MD, RNFL un e/d, kā arī novērtētas intraokulārā spiediena izmaiņas pēc glaukomas operācijas. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar glaukomas 2. stadiju (agrīnā glaukomas stadija), 3. stadiju (vidēji izteikta glaukomas stadija) un 4. stadiju (izteikta glaukoma).

Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem pēc operācijas bija samazinājies acu spiediens, salīdzinot ar pirmsoperācijas rādītājiem. Vienu mēnesi pēc operācijas vidējais intraokulārais spiediens bija 12,3 mmHg. Pētījumā iekļautajiem pacientiem netika novēroti būtiski pēcoperācijas perioda sarežģījumi.

3.1.1. Redzes lauka izmaiņas

Redzes lauka vidējās novirzes (MD) izmaiņas tika analizētas, salīdzinot rādītājus pacientiem pirms un vienu mēnesi pēc veiktās glaukomas operācijas. Dati tika iegūti 27 glaukomas pacientiem, no kuriem 51,8 % tika konstatēta 2. glaukomas stadija, 26,0 % 3. glaukomas stadija un 22,2 % 4. glaukomas stadija.

Pirms veiktās glaukomas operācijas MD vidējais lielums bija $10,93 \pm 4,79$ dB, bet pēc veiktās glaukomas operācijas MD vidējais lielums samazinājās līdz $9,99 \pm 4,75$ dB, tomēr netika sasniegts ticamības sliekšnis ($p = 0,0916$). Analizējot katras glaukomas stadijas pacientu grupu datus atsevišķi, tika novērota MD vērtības uzlabošanās tendence gan 3., gan 4. stadijas grupām, taču statistiski ticama uzlabošanās tika novērota tikai 4. stadijas pacientu grupā. Attiecīgi 4. stadijas grupas pacientiem MD vidējā vērtībā uzlabojās no $14,82 \pm 0,29$ dB līdz $13,24 \pm 2,75$ dB ($p = 0,0482$). 2. stadijas pacientu grupā tika novērota neliela MD vērtības pasliktināšanās, taču iegūtie rādītāji nebija

statistiski ticami ($p = 0,7865$). Pusei 2. glaukomas stadijas pacientu tika novērota MD samazināšanās, turpretīm MD rādītāju uzlabošanās tendence tika konstatēta 85,7 % pacientu ar 3. stadijas glaukomu, kas nebija statistiski ticama. 71,4 % 4. glaukomas stadijas pacientiem tika konstatēts statistiski ticams MD uzlabojums. Kopumā tika novērota MD vērtības uzlabošanās tendence 70,4 % pacientu – rezultāti atspoguļoti 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Redzes lauka vidējā novirze (MD) pēc glaukomas operācijas

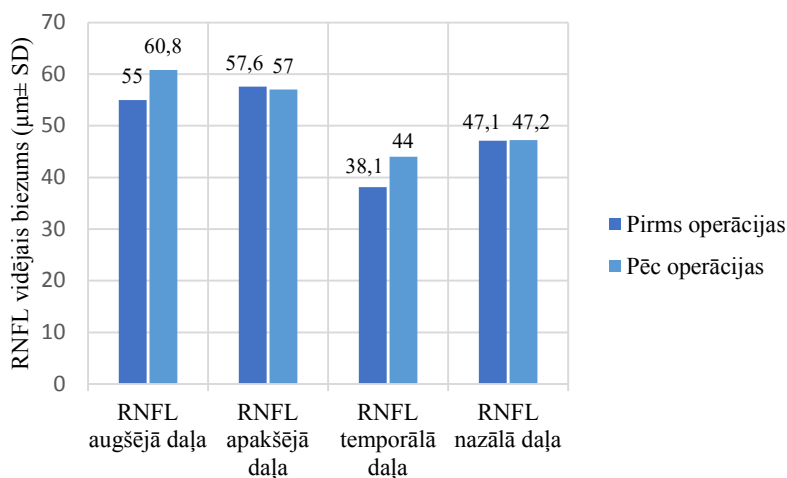
Glaukomas stadija	Acu skaits		Vidējā MD vērtība (dB) $\pm$ SD			
	n	%, ar uzlabojumu	Pirms operācijas	Pēc operācijas	m.d.	p vērtība
2.	6	3 (50,0)	$3,72 \pm 2,08$	$4,19 \pm 4,22$	-0,47	0,7865
3.	7	6 (85,7)	$9,34 \pm 1,8$	$8,46 \pm 2,36$	0,89	0,1341
4.	14	10 (71,4)	$14,82 \pm 0,29$	$13,24 \pm 2,75$	1,58	0,0482
Visas stadijas	27	19 (70,4)	$10,93 \pm 4,79$	$9,99 \pm 4,75$	0,94	0,0916

SD – standartdeviācija; m.d. – vidējā starpība starp divām vidējām vērtībām.

3.1.2. Tiklenes nervu šķiedru slāņa izmaiņas

RNFL izmaiņas pirms un pēc glaukomas operācijas tika analizētas ar OCT metodi 33 pacientiem (11 sievietēm un 22 vīriešiem, vidējais vecums 68 ± 8 gadi). Mērījumi tika veikti visos četros kvadrantos ap redzes nerva disku, 3,4 mm no diska centra: augšējā, apakšējā, nazālajā un temporālajā kvadrantā pirms un pēc veiktās glaukomas operācijas. Dati tika iegūti 33 glaukomas pacientiem, no kuriem 27,3 % tika konstatēta 2. glaukomas stadija, 51,5 % 3. glaukomas stadija un 21,2 % 4. glaukomas stadija.

Iegūtie rezultāti parādīja, ka vidējais RNFL lielums statistiski nozīmīgi neatšķiras pacientiem pirms un 1 mēnesi pēc glaukomas operatīvās terapijas. Analizējot RNFL katrā no četriem kvadrantiem, tika novērota statistiski nenozīmīga viegla RNFL uzlabošanās tendence augšējā ($p = 0,134$), temporālajā ($p = 0,114$) un nazālajā ($p = 0,984$) kvadrantā (3.1. attēls). Atsevišķi analizējot iegūtos rezultātus katrā no glaukomas stadiju grupām, tika novērota statiski nenozīmīga RNFL samazināšanās tendence visos kvadrantos pacientiem ar 4. stadijas glaukomu.



3.1. attēls. RNFL kopējās izmaiņas četros redzes nerva diska kvadrantos

3.1.3. Nerva ekskavācijas / diska attiecības izmaiņas

Pacientiem tika analizēta redzes nerva ekskavācijas / diska attiecība pirms un 1 mēnesi pēc glaukomas operācijas; kopumā tika iegūti dati 36 dažādu glaukomas stadiju pacientiem, no kuriem 25 % bija 2. stadijas glaukoma, 52,8 % bija 3. stadijas glaukoma un 22,2 % – 4. stadijas glaukoma. Ekskavācijas / diska attiecības tika mērītas abos virzienos – gan horizontālajā, gan vertikālajā –, un jebkura šī rādītāja samazināšanās tika uzskatīta par uzlabošanos. Kopumā

horizontālās un vertikālās ekskavācijas / diska attiecības uzlabošanās tendence tika konstatēta attiecīgi 61,1 % un 55,6 % pacientu. Iegūtie rezultāti uzrādīja statistiski nozīmīgas izmaiņas redzes nerva horizontālajām diska/ekskavācijas vidējām vērtībām pēc glaukomas operācijas, attiecīgi diska/ekskavācijas vidējā vērtība uzlabojās no $0,84 \pm 0,16$ līdz $0,81 \pm 0,2$ ar vidējo samazinājumu 0,04 ($p = 0,033$). Pretstatā tam, ekskavācijas / diska attiecības vertikālajām vidējām vērtībām statistiski nozīmīgas pārmaiņas netika novērotas ($p = 0,77$). Iegūtie rezultāti attēlota tabulā 3.2.

3.2. tabula

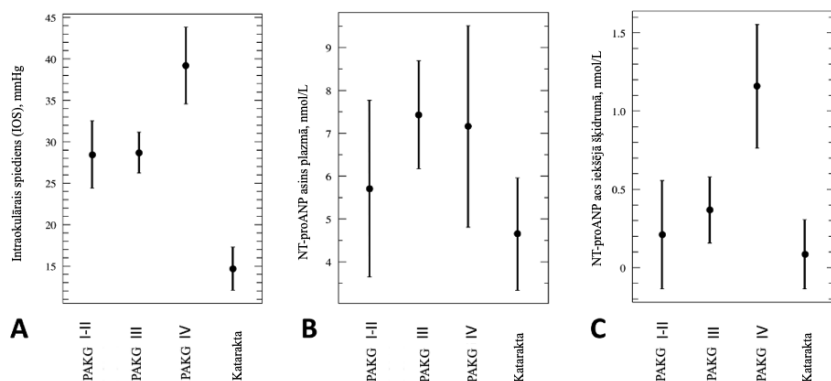
Optiskā nerva ekskavācijas/diska (e/d) attiecība pēc glaukomas operācijas

Glaukomas stadija	Pacientu skaits	Horizontālā e/d attiecība					Vertikālā e/d attiecība				
		Pirms operācijas	Pēc operācijas	Vidējais samazinājums	p	n (%) pacientu ar uzlabošanos	Pirms operācijas	Pēc operācijas	Vidējais samazinājums	p	n (%) pacientu ar uzlabošanos
2.	9	$0,634 \pm 0,19$	$0,58 \pm 0,2$	0,05	0,09	7 (77,8)	$0,67 \pm 0,18$	$0,67 \pm 0,17$	0,001	0,97	5 (55,6)
3.	19	$0,90 \pm 0,06$	$0,89 \pm 0,12$	0,02	0,40	9 (47,4)	$0,88 \pm 0,8$	$0,88 \pm 0,06$	0,001	0,98	12 (63,2)
4.	8	$0,94 \pm 0,04$	$0,87 \pm 0,18$	0,07	0,24	6 (75,0)	$0,91 \pm 0,06$	$0,93 \pm 0,05$	-0,02	0,43	3 (37,5)
Visas stadijas	36	$0,84 \pm 0,16$	$0,81 \pm 0,2$	0,04	0,03	22 (61,1)	$0,84 \pm 0,15$	$0,84 \pm 0,14$	-0,004	0,77	20 (55,6)

3.2. Ātrija nātrijurētiskā peptīda daudzuma izmaiņas intraokulārajā šķidrumā

Ātrija nātrijurētiskā peptīda (ANP) izmaiņas intraokulārajā šķidrumā tika novērtētas 58 PAKG pacientiem ar dažādām glaukomas stadijām, no kuriem 1.–2. glaukomas stadija bija 22,4 %, 3. glaukomas stadija bija 60,3 % un 4. glaukomas stadija – 17,3 %. Paralēli tika veikti mērījumi šo pacientu asins plazmas paraugos. Pacientu vidējais vecums bija 72 ± 8 gadi. Kā kontroles grupa bija 32 kataraktas pacienti, kuru vidējais vecums bija 75 ± 9 gadi. Pētījumā tika iekļauti tikai tie pacienti, kuru operācijas noritēja veiksmīgi, un pēcoperācijas periodā neattīstījās nekādi būtiski sarežģījumi.

Salīdzinot visas trīs glaukomas stadiju pacientu grupas, intraokulārais spiediens bija ievērojami augstāks 4. glaukomas stadijas pacientu grupai ($39,20 \pm 12,68$ mmHg), izmantojot ANOVA metodi ($p = 0,0049$); bet abām pārējām pacientu grupām – 1.–2. glaukomas stadijas un 3. stadijas pacientu grupām vidējais intraokulārais spiediens bija savstarpēji līdzīgs (attiecīgi $28,46 \pm 7,71$ mmHg un $28,69 \pm 8,02$ mmHg) (3.2.A attēls).



3.2. attēls. Intraokulārais spiediens, NT–proANP koncentrācija plazmā un priekšējās kameras šķidrumā PAKG un kataraktas pacientiem

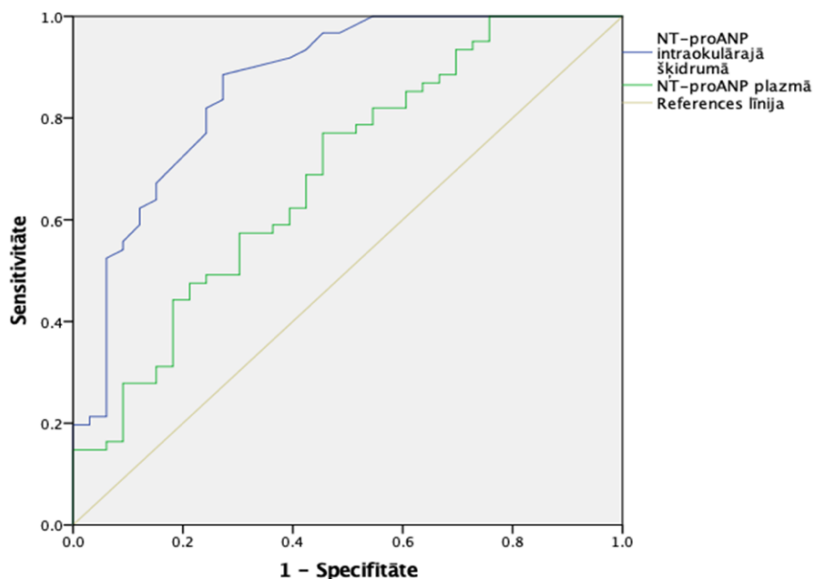
NT-proANP koncentrācija asins plazmā bija ievērojami augstāka PAKG pacientiem, salīdzinot ar kataraktas (kontroles) grupu (attiecīgi, 7,00 un 4,65 nmol/l, $p = 0.0054$) (3.2.B attēls).

NT-proANP līmenis asins plazmā, izmantojot ANOVA metodi, tika salīdzināts starp dažādu glaukomas stadiju grupām un kontroles grupu. Tika iegūta statistiski ticama atšķirība ($p = 0,0210$). Līdzīgi arī acs priekšējās kameras šķidrumā PAKG pacientiem NT-proANP koncentrācija bija ievērojami augstāka nekā kataraktas pacientiem (0,47 pret 0,09 nmol/l, $p = 0,0112$), un starpība bija arī statistiski nozīmīga, salīdzinot dažādās PAKG stadiju grupas ar kontroles grupu ($p = 0,0001$). Rezultāti uzrādīja, ka, progresējot PAKG no 1.–2. līdz 4. PAKG stadijai, NT-proANP līmeņa vidējās vērtības intraokulārajā šķidrumā pakāpeniski palielinājās (Attēls 3.2. C).

Izvērtējot korelāciju starp dažādiem analizētiem parametriem, tika novērota statistiski ticama korelācija starp asins plazmas un intraokulārā šķidruma NT-proANP līmeni kataraktas pacientiem ($R = 0,5465$, $p = 0,001$). Savukārt, izmantojot Pīrsona korelācijas analīzi, PAKG pacientiem netika novērota korelācija starp asins plazmas un intraokulārā šķidruma NT-proANP līmeni ($R = 0,2579$; $p = 0,051$). Netika novērota statistiski nozīmīga saistība starp intraokulāro spiedienu un NT-proANP līmeni ne asins plazmā, ne arī intraokulārajā šķidrumā (attiecīgi, $p = 0,800$ un $p = 0,355$).

3.2.1. NT–proANP sensitivitāte un specifitāte glaukomas gadījumā

Veicot ROC līknes analīzi NT–proANP līmenim, tika konstatēta augstāka izšķiršanas spēja NT–proANP intraokulārajā šķīdumā glaukomas gadījumā salīdzinot ar NT–proANP asins plazmā. ROC analīzes rezultātā NT–proANP intraokulārajā šķīdumā tika iegūta AUC 0,865, sensitivitāte 88,5 %, specifitāte 72,7 %, references vērtība 0,075 nmol/L, 95 % KI 0,784–0,947, PPV 0,857, NPV 0,774 ($p < 0,001$). Analizējot NT–proANP asins plazmā, tika iegūta AUC 0,689, sensitivitāte 75,4 %, specifitāte 48,5 %, references vērtība 3,950 nmol/L, 95 % KI 0,575–0,803, PPV 0,730, NPV 0,516 ($p = 0,003$) (3.3. attēls).



3.3. attēls. ROC līkne, analizējot NT–proANP acs iekšējā šķīdumā un asins plazmā glaukomas gadījumā

4. DISKUSIJA

4.1. Glaukomas operācijas ietekme uz acs funkcionāliem un strukturāliem parametriem

Gan glaukomas stadijas noteikšanai, gan slimības progresijas ātruma noteikšanai būtiska ir precīza redzes nerva diska, tīklenes nervu šķiedru slāņa un redzes funkciju izmeklēšana. Tomēr ir maz zināms, kādas ir iespējamās minēto parametru izmaiņas, kad veiksmīgi notikušas glaukomas operācijas rezultātā būtiski un strauji samazinās intraokulārā spiediena lielums. Ir publikācijas (Panda-Jonas et al., 2014; Yuen et al., 2010), kurās atrodami apstiprinājumi sekmīgas glaukomas operācijas pozitīvai ietekmei uz redzes nerva morfoloģiskajām izmaiņām. Mūsu pētījumā PAKG pacientiem redzes lauka vidējās novirzes (MD) izmaiņas tika analizētas pirms un 1 mēnesi pēc glaukomas operācijas. Rezultāti uzrādīja redzes lauka MD uzlabošanās tendenci pēc operācijas, bet statistiski nozīmīga MD uzlabošanās tika novērota pacientiem ar 4. glaukomas stadiju ($p = 0,0482$). Tas apliecina, ka arī vēlīnās glaukomas stadijās ir nozīmīgi veikt antiglaukomatozo operāciju un samazināt intraokulāro spiedienu. Iespējams, ka agrīnāko stadiju pacientiem redzes lauka uzlabošanās bija novērojama vēlāk nekā pēc mēneša kopš operācijas veikšanas.

Ir zināms, ka glaukomas attīstību un progresiju ietekmē intraokulārais spiediens, kas ir galvenais glaukomas riska faktors un līdz šim arī vienīgais ārstējamais un ietekmējamais parametrs. Šo apgalvojumu apstiprina gan klīniskā pieredze, gan daudzu publikāciju autoru pētījumu rezultāti (Heijl et al., 2002; Miglior et al., 2007; Ekstrom, 2012). Arī promocijas darba pētījums parādīja, ka, samazinot intraokulāro spiedienu, veicot glaukomas operatīvo terapiju, iespējams panākt redzes lauka uzlabošanos mēneša laikā tālu progresējušas glaukomas pacientiem. Glaukomas klīniskie pētījumi sniedz pārliecinošus pierādījumus, kas apstiprina, ka intraokulārā spiediena samazināšana pazemina optiskās neiropātijas progresijas risku. Katrs

intraokulārā spiediena mmHg, kas ir augstāks (vai zemāks) dinamikā progresijas risku izmaina apmēram par 10 %, to samazinot vai palielinot (Leske et al., 2003). Glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas uzdevums ir tāds pats, kā medikamentozajai terapijai vai lāzerterapijai: samazināt intraokulāro spiedienu glaukomas skartajās acīs, tādējādi stabilizējot redzi un kavējot turpmāko redzes lauka zudumu. Tomēr pētījumi rāda, ka operatīva terapija nespēj atjaunot glaukomas dēļ zaudēto redzes lauku (Lamping et al., 1986). Līdzīgi arī mūsu pētījums apstiprina, ka redzes lauka uzlabošanās bija novērojama tikai 4. stadijas glaukomas pacientiem ($p = 0,0482$). Mūsu pētījumā iekļauto otrās un trešās stadijas pacientu skaits bija uz pusi mazāks nekā ceturrtās stadijas pacientu skaits. Iespējams, ka izlīdzinot pacientu skaitu tiktu iegūti statistiski ticami rezultāti.

Daži pētnieki ir novērojuši redzes funkciju un struktūru uzlabošanos pēc glaukomas operācijas (Aydin et al., 2003; Raghu et al., 2012; Chang et al., 2007). *Raghu et al.* novēroja īstermiņā RNFL biezuma izmaiņu svārstības pēc glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas, novērojot īslaicīgu RNFL biezuma palielināšanos, kas pēc trīs mēnešiem atkal atgriezās pirms operācijas līmenī. RNFL biezuma palielināšanās varētu tikt skaidrota ar pēcoperācijas tūsku. Pretēji šiem novērojumiem, *Rebolleda et al.* pētījumi, kā arī *Topouzis et al.* neatrada nozīmīgas izmaiņas šajos acs parametros sešus un astoņus mēnešus pēc glaukomas operācijas (Rebolleda et al., 2007; Topouzis et al., 1999). Līdzīgi rezultāti tika iegūti pētījumā, kuru 11 operētiem glaukomas pacientiem veica Vitstroma (Wittström et al., 2010). Vitstroma saviem pacientiem veica redzes lauku un OCT izmeklējumus divus un sešus mēnešus pēc operācijas. Izmeklējumu rezultāti neuzrādīja nozīmīgu starpību starp pirmsoperācijas un pēcoperācijas rezultātiem. Savukārt papildus veiktajā multifokālajā elektroretinogrāfijā tika konstatēta centrālās tīklenes funkciju uzlabošanās sešus mēnešus pēc operācijas. Mūsu pētījumā RNFL mērījumi tika veikti visos četros kvadrantos ap redzes nerva disku: augšējā, apakšējā, nazālajā un temporālajā

kvadrantā. Rezultāti parādīja, ka vidējais RNFL biezums statistiski nozīmīgi neatšķiras pirms un vienu mēnesi pēc ķirurģiskas ārstēšanas. Šie rezultāti sakrīt ar *Raghu et al.* pētījuma datiem un apstiprina, ka glaukomas operatīvā terapija būtiski neietekmē tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu.

Saistībā ar pozitīvajām izmaiņām e/d attiecībā pēc sekmīgas glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas, eksperimentālie pētījumi uzrādīja, ka ekskavācijas reversija ir vairāk iespējama agrīnās glaukomas stadijās (Coleman et al., 1991). Promocijas darba pētījumā horizontālās un vertikālās diska ekskavācijas attiecības uzlabošanās tendence tika konstatēta 61,1 % un 55,6 % respektīvi, vienu mēnesi pēc glaukomas operācijas. Konstatētās izmaiņas mūsu pētījumā statistiski ticamas bija horizontālajā diska ekskavācijas attiecībā ($p = 0,03$), savukārt vertikālajā diska ekskavācijas attiecībā rezultātu statistiskas ticamības sliekšnis netika sasniegts. No neseniem pētījumiem, kuros ir apgalvots, ka ļoti svarīgi ir samazināt intraokulāro spiedienu izteikti agresīvi, izriet, ka pacientiem glaukomas operācijas ir jārekomendē pēc iespējas savlaicīgi. Dažos gadījumos glaukomas ķirurģiju rekomendē veikt agrāk, piemēram, pacientiem ar normāla jeb zema spiediena glaukomu, pacientiem, kas ir izteikti nelīdzestīgi, kā arī pacientiem, kam izteikti zūd redzes funkcijas. Mūsu pētījums pierāda, ka glaukomas operācijass rezultātā ne tikai samazinās intraokulārais spiediens, kas ir svarīgi, lai pasargātu pacientu no neiroptijas progresijas, bet arī vērojama strukturālo un funkcionālo acu parametru uzlabošanās tendence. Kaut arī statistiski nenozīmīga, neliela uzlabošanās tika konstatēta 2., 3. stadijas glaukomas pacientiem. Pacientiem ar 4. stadijas PAKG tika konstatētas ticamas pozitīvas izmaiņas pēc ķirurģiskas terapijas. Tādējādi nekavējoša ķirurģiska iejaukšanās būtu rekomendējama visos nepietiekoši samazināta intraokulārā spiediena gadījumos, kad maksimālā medikamentozā terapija jau tikusi izmantota un ir apstiprināts funkciju zudums.

Literatūrā atrodami dati par redzes nerva diska ekskavācijas izmaiņām – redzes nerva diska ekskavācijas samazināšanos pēc terapijas saņemšanas

(Azuara–Blanco et al., 1997), un pēc literatūras datiem tas sastopams 6–31 % gadījumos (Lesk et al., 1999; Parrish et al., 2009; Katz et al., 1989; Kotecha et al., 2001). Pierādījumi liek domāt, ka tas korelē ar intraokulārā spiediena samazināšanos (Azuara–Blanco, 1997; Lesk et al., 1999; Parrish et al., 2009). *Azuara–Blanco et al.* min sešus iespējamus mehānismus, kuri var ietekmēt diska ekskavācijas attiecību. Tie ir mehāniska audu pārvietošanās, ekstravaskulārā šķidruma akumulācija, audu proliferācija, optiskā ilūzija (ekskavācijas pseidoreversija pretēji īstenajai ekskavācijas reversijai), audu dekompresija, izmaiņas redzes nerva diska asins plūsmā. (Azuara–Blanco et al., 1997) Tomēr ir konfliktējoši pētījumu rezultāti par to, vai funkcionāla uzlabošanās ir saistīta ar diska ekskavācijas reversiju. Sākotnējās glaukomas ārstēšanas sadarabības pētījumā (CIGTS – *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study*) nekonstatēja redzes lauka uzlabošanos vai redzes asuma uzlabošanos (Parrish et al., 2009), kamēr citi pētījumi apstiprina redzes lauka (Lesk et al., 1999; Parrish et al., 2009; Katz et al., 1989) un tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma uzlabošanos (Kotecha et al., 2001; Park et al., 1997; Harju et al., 2008).

Panda-Jonas ar līdzautoriem 2014. gadā *Acta Ophthalmologica* publicēja savu pētījumu par redzes nerva diska parametru izmaiņām gados jauniem pacientiem pēc glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas (Panda-Jonas et al., 2014). Līdzīgi kā mūsu pētījumā, arī tika iegūti statistiski ticami dati par to, ka, izteikti samazinot intraokulāro spiedienu līdz 10 mmHg, horizontālais diska diametrs pēc operācijas statistiski ticami samazinājās ($p < 0,001$), kamēr vertikālais diska diametrs izmēros nemainījās ($p = 0,54$).

Panda-Jonas pētījumā tika konstatēts, ka visos četros kvadrantos būtiski palielinājās neiroretinālās apmales platums ($p = 0,01$ vai mazāks), kamēr redzes nerva ekskavācijas dziļums samazinājās būtiski un statistiski ticami ($p < 0,001$). Netika konstatētas ievērojamas izmaiņas peripapillārās atrofijas alfa un beta zonas platumā, kā arī tīklenes vēnu diametrā. Palielinājās atstarošanās

intensitāte no iekšējās tīklenes virsmas ($p < 0,001$). Rezultāti uzrādīja, ka paaugstināta intraokulārā spiediena samazināšana ir savienojama ar daudzām un dažādām iespējamām redzes nerva diska izmaiņām, tai skaitā, horizontālā diska diametra samazināšanos vienās acīs, bet citās – redzes nerva diska izmēru palielināšanos, parapapilārās atrofijas beta zonas platuma palielināšanos, redzes nerva diska ekskavācijas dziļuma samazināšanos, atstarošanās intensitātes palielināšanos no tīklenes iekšējās virsmas, kas korelē ar nozīmīgu neirotinālās apmales laukuma un platuma palielināšanos (Panda–Jonas et al., 2014). Dažas no izmaiņām papildināja viena otru, piemēram, beta zonas paplašināšanās un diska diametra samazināšanās, kā arī otrādi. Klīniskajos pētījumos par pieaugušo glaukomas pacientu atbildes reakciju uz ļoti paaugstināta intraokulārā spiediena samazināšanu ar ķirurģisko metodi ir konstatēta neirotinālās apmales palielināšanās ar attiecīgu glaukomatozās ekskavācijas samazināšanos (Harju et al., 2008; Yuen et Buys, 2010). Īslaicīga acu spiediena paaugstināšanās gadījumā no aptuveni 13 mm Hg uz 35 mm Hg *Azuara–Blanco* ar līdzautoriem (*Azuara–Blanco* et al., 1998) konstatēja nozīmīgu ($p < 0,05$) redzes nerva diska ekskavācijas palielināšanos.

Panda–Jonas un līdzautoru pētījumā par redzes nerva diska morfoloģiskajām izmaiņām gados jauniem pieaugušiem glaukomas pacientiem (vidējais vecums $28,7 \pm 6$ gadi) gadījumos pēc intraokulārā spiediena samazināšanas ar filtrācijas operācijas palīdzību (*Panda–Jonas* et al., 2014), ziņoja par jaunu atradni redzes nerva izmēru izmaiņās pretēji iepriekš veiktajiem skaitliski liela apjoma, slimnīcās veiktajiem pētījumiem, kuros netika atklāta nozīmīga starpība starp diska lielumu veseliem indivīdiem un glaukomas pacientiem (*Jonas* et al., 1989; *Quigley* et al., 1999). Iespējamie rezultātu nesakrīšanas iemesli starp pētījumiem varētu būt saistīti ar pētījumā iekļauto pacientu vecumu. *Panda–Jonas* un līdzautoru iegūtie dati sakrīt ar *Poostchi et al.* datiem, kas konstatēja, ka pārejoša eksperimentāla intraokulārā spiediena paaugstināšanās līdz 64 mm Hg uz mazāk kā 30 sekundēm pieauguša

cilvēka acīs izraisa mazu (3,89 %), bet nozīmīgu ($p < 0,0001$) redzes nerva diska laukuma un lineāro diska izmēru palielināšanos. (Poostchi et al., 2010) Šie rezultāti nav arī pretrunā ar Nikolela un līdzautoru (Nicolela et al., 2006) pētījuma rezultātiem, kas nekonstatēja izmaiņas redzes nerva topogrāfijā pēc mērenas intraokulārā spiediena paaugstināšanas un samazināšanas 5 mmHg apjomā, kas ir pārāk mazas spiediena svārstības.

Rezultāti, kas apstiprina redzes nerva diska izmēru samazināšanos pacientiem ar glaukomu pēc izteiktas augsta intraokulārā spiediena samazināšanas varētu būt līdzīgi atradnei, kad pērtiķiem eksperimentālās glaukomas gadījumā tiek konstatēta redzes nerva diska izmēru palielināšanās (Yang et al., 2011). *Panda-Jonas* pētījuma atradne ļauj runāt par vairākiem novērojumiem, kas skar gados jaunu glaukomatozu acu redzes nervus pēc izteiktas intraokulārā spiediena samazināšanas. Novērojums, ka dažas acis var reaģēt ar redzes nerva diska diametra samazināšanos, ļauj secināt, ka audiem, kas atrodas uz redzes nerva diska robežas, joprojām ir saglabāta elasticitāte, tādējādi, acu spiediena samazināšana ir saistīta ar nelielu diska izmēru samazināšanos. Tā kā ir zināma korelācija starp redzes nerva diska izmēru un redzes nerva diska ekskavācijas izmēru, diska izmēru samazināšanās izraisa sekundāru redzes nerva diska ekskavācijas un ekskavācijas / diska diametru attiecības samazināšanos. Īsti nav skaidrs, kāpēc dažās acīs notiek diska izmēru samazināšanās un kādi faktori ietekmē šo procesu. Daži autori uzskata, ka šis process ir tieši saistīts ar samazinātā intraokulārā spiediena apjomu un laiku, kādā tas ir izdarīts. Citi savukārt uzskata, ka galvenie faktori varētu būt perioda ilgums, kura laikā acs tikusi pakļauta paaugstināta intraokulārā spiediena ietekmei, iegūtajam pēcoperācijas intraokulārā spiediena lielumam un pacienta vecumam (Panda-Jonas et al., 2014).

Promocijas darbā ir analizētas glaukomatozas operācijas rezultātā samazinātā acs spiediena radītās izmaiņas redzes nerva diska parametros, iegūstot datus, kas apstiprina, ka acu spiediena samazināšana pozitīvi ietekmē

tādus redzes nerva parametrus, kā redzes nerva diska ekskavācijas horizontālais izmērs, iegūstot datus par tā samazināšanos. Šajā pētījumā nav analizēts samazinātā intraokulārā spiediena apjoms un laiks, t.i. cik ilgam paaugstināta intraokulārā spiediena periodam acs bijusi pakļauta pirms operācijas, kā arī tas, vai tam ir bijusi ietekme. Pētījumā analizēto pacientu vidējais vecums bija 68 ± 8 gadi, kas būtiski atšķīrās no Panda–Jonas pētījuma grupas vidējā vecuma. Iespējams, ka lielāks vidējais pacientu vecums mūsu pētījumā bija par iemeslu tam, ka gaidītais ekskavācijas samazinājums netika konstatēts arī vertikālās redzes nerva diska ekskavācijas attiecībā.

Šajā pētījumā netika mērīts redzes nerva diska parapapilārās atrofijas lielums un tās izmaiņas, bet citi autori šīs zonas izmērus un tās izmaiņas analizē, uzskatot šīs zonas izmaiņas par būtiskām un raksturīgām glaukomas progresijas un iespējamās regresijas pazīmēm. Parapapilārās atrofijas beta zonas lieluma samazināšanās iemesli nav skaidri. (Panda–Jonas et al., 2014) Daži autori par beta zonas samazināšanos ietekmējošiem faktoriem uzskata tos pašus faktorus, kas ietekmē redzes nerva diska parametrus. Tas, ka pēcoperācijas intraokulārā spiediena samazināšanās rezultātā ievērojami palielinās neiroretinālās apmales laukums un tās forma atgriežas tuvu normālam apveidam, ir bijis aprakstīts jau agrāk. Pēc neseniem ar OCT veiktiem pētījumiem, kuros tika mērīts attālums no Bruha membrānas atveres līdz iekšējai limitējošajai membrānai, lai noteiktu šī rādītāja pielietojamību agrīnas glaukomas stadijas diagnosticēšanā (Panda–Jonas et al., 2014) tika secināts, ka šī metode nav precīza veselās acīs ar fizioloģisku dziļu redzes nerva ekskavāciju, kā arī Bruha membrānas atveres – minimālās apmales platuma analīze nekorelē ar jau esošiem defektiem redzes laukā un cirkumpapilāro RNFL analīzi, iespējams, sakarā ar aksonu konvergenci redzes nerva diskā.

Saskaņā ar redzes nerva diska glaukomatozo izmaiņu klīniskajiem pētījumiem, kuros izmantota OCT metode, visās acīs Bruha membrāna nesniedzas līdz redzes nerva diska robežai (Lee et al., 2010; Na et al., 2010;

Manjunath et al., 2011; Reis et al., 2012). Pārsvārā Bruha membrāna nesniedzas līdz redzes nerva diska robežai temporālajā redzes nerva pusē, īpaši vidējās pakāpes tuvredzīgās acīs. Šādās acīs nav iespējams definēt alfa un beta zonu, bet tiek runāts par gamma zonu. Autori teorētiski uzskata, ka Bruha membrānas mugurējās atveres atrašanās vieta ir identiska ar redzes nerva diska izmēru un formu. Vidējās pakāpes tuvredzības gadījumā, kad attīstās pagarināta acs ābola ass, novēro Bruha membrānas atveres palielināšanos, kamēr pats redzes nerva disks ievērojami nemainās. Šajā redzes nerva parapapillārārajā temporālajā rajonā, kur nav Bruha membrānas, darbojas tā saucamā bīdāmās Bruha membrānas koncepcija. *Panda–Jonas* pētījumu atradne par redzes nerva diska parapapillārās zonas izmaiņām atbalsta šo bīdāmās Bruha membrānas koncepciju. (*Panda–Jonas et al., 2014*) Pēc intraokulārā spiediena samazināšanas Bruha membrāna spēj atslīdēt atpakaļ tuvāk redzes nerva diska robežai, kas izraisa redzes nerva parapapillārās atrofijas izmēru izmaiņas OCT. Ir nepieciešami turpmākie pētījumi, kuru mērķis būtu ar OCT metodi izmeklēt redzes nerva parapapillārās zonas izmaiņas, kas saistītas ar intraokulārā spiediena samazināšanu.

Diagnosticisko iespēju pētījums, kurā ar SD–OCT metodi tika izmeklēti glaukomas pacienti un līdzīga vecuma veseli kontroles grupas pacienti, apstiprināja, ka šie redzes nerva diska parametri spēj atšķirt veselas un ar glaukomu slimas acis tikpat labi kā tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma noteikšana (*Mwanza et al., 2011*). Cits pētījums ar glaukomas, preperimetriskās glaukomas un veselajiem kontroles grupas indivīdiem demonstrēja, ka tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma noteikšana labāk apstiprina atšķirību starp izmeklētajām grupām nekā redzes nerva diska parametru noteikšana (*Sung et al., 2012*). Šo divu pētījumu pretrunīgie rezultāti var būt saistīti ar to, ka pētījumos tika izmantoti un analizēti glaukomas pacienti ar atšķirīgām glaukomas stadijām: vienā vairāk ar agrīnu glaukomu, bet otrā – ar izteiktu glaukomu. Kaut gan abos pētījumos iegūtie dati par izteiktas glaukomas

gadījumiem sakrīt, OCT ir līdzīgas diagnostiskās iespējas, nosakot neirotretinālās apmales laukumu un vidējo tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu. SD-OCT redzes nerva diska parametru analīzi glaukomas diagnozes gadījumā vēl ir jāturpina pētīt.

Veiktie pētījumi apstiprina, ka tīklenes nervu šķiedru slāņa biezums ir diagnostiski precīzākais parametrs glaukomas diagnosticēšanai. Vairākos pētījumos tiek runāts par diagnostiskajām iespējām, kas iegūtas, izmeklējot un analizējot atsevišķus makulas un redzes nerva diska parametrus, kuru diagnostiskā nozīme esot salīdzināma ar tīklenes nervu šķiedru slāņa izmeklējumu. Ir ziņojumi par dažādos SD-OCT izmeklējumos iegūtiem atšķirīgiem tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma mērījumiem, ko saista ar optisko iespēju un segmentācijas algoritmu atšķirību dažādām iekārtām. Tas nozīmē, ka ar dažādām OCT iekārtām veiktie mērījumi nav salīdzināmi savā starpā un pacients dinamikā jāizmeklē ar to pašu iekārtu, kas izmantota iepriekšējo izmeklēšanu veikšanai (Pierro et al., 2012). Tomēr, lai gan pastāv šādas atšķirības, visām OCT iekārtām ir līdzīgas diagnostiskās iespējas (Akashi et al., 2013).

Promocijas darba pētījumā viena un tā pati izmantotā OCT metode sniedza iespēju analizēt tīklenes nervu šķiedru slāņa (RNFL) un nerva ekskavācijas / diska attiecības izmaiņu mērījumus dinamikā precīzi vienā un tajā pašā vietā, kas veiksmīgi ļāva novērtēt glaukomas operatīvās terapijas ieteikmi uz acs strukturālajiem parametriem. Promocijas darba mērķis nebija izvērtēt RNFL un nerva ekskavācijas / diska attiecības mērījumu lietderību kā diagnostikas parametriem, tādēļ šo rādītāju diagnostikas spējas netika darbā analizētas.

4.2. Nātrijurētisko peptīdu loma primāras atvērta kakta glaukomas patoģenēzē

Nātrijurētisko peptīdu klātbūtne acs audos, to spēja ietekmēt asinsvadu tonusu un samazināt intraokulāro spiedienu apstiprina, ka tiem piemīt ievērojama loma PAKG patoģenēzē. Papildus tam ir novērota un apstiprināta savstarpēja iedarbība, kā arī saistība starp kardiovaskulārās sistēmas funkcijām un riska faktoriem, un daudzu acu slimību, ieskaitot glaukomu, attīstīšanos un progresiju. (Flammer et al., 2013)

Promocijas darbā veiktajā pētījumā tika konstatēta sakarība starp NT–proANP līmeni asins plazmā un acs priekšējās kameras šķidrumā, un PAKG. Gan plazmā, gan acs priekšējās kameras šķidrumā NT–proANP koncentrācija bija būtiski paaugstināta PAKG pacientiem, salīdzinoši ar kataraktas (kontroles) grupas rādītājiem. Papildus tam, tika noteikts, ka vidējie NT–pro ANP koncentrācijas lielumi acs priekšējās kameras šķidrumā atšķiras starp glaukomas stadijām un pakāpeniski pieaug, slimībai progresējot. Progresējot PAKG no 1.–2. līdz 4. PAKG stadijai, NT–proANP līmeņa vidējās vērtības priekšējās kameras šķidrumā pakāpeniski palielinājās, attiecīgi 1.–2. stadijai NT–proANP līmeņa vidējā vērtība priekšējās kameras šķidrumā bija $0,21 \pm 0,18$, 3. stadijai – $0,37 \pm 0,35$ un 4. stadijai – $1,16 \pm 1,78$ ($p = 0,0001$). Tika novērota starpība starp NT–pro ANP koncentrācijas līmeni acs priekšējās kameras šķidrumā 3. un 4. stadijas PAKG pacientiem, bet tā līmenis plazmā šo stadiju glaukomas pacientiem bija praktiski vienāds. Šo novērojumu pastiprina fakts, ka PAKG pacientiem korelācija starp NT–pro ANP līmeni asins plazmā un acs priekšējā kameras šķidrumā nebija statistiski ticama ($p = 0,0506$), salīdzinoši ar kataraktas pacientiem, kuriem šī korelācija bija statistiski ticama ($p = 0,0012$).

Vairākos pētījumos ir pierādīta nātrijurētisko peptīdu, tai skaitā ātrija nātrijurētiskā peptīda loma intraokulārā spiediena regulācijā caur cGMP ceļu. Ir

konstatēts, ka cGMP ceļš, aktivizējot proteīnkināzes, izraisa ROCK inhibēšanu, izraisot gludās muskulatūras relaksāciju un trabekulārā tīkla atslābšanu, kas uzlabo intraokulārā šķidruma attēci. (Quigley et al., 2000; Wareham et al., 2018; Tanna and Johnson, 2018; Kotikoski et al., 2002, 2003)

Promocijas darbā iegūtie rezultāti varētu liecināt par ANP kompensatoru pieaugumu uz intraokulārā spiediena palielināšanos, progresējot glaukomas procesam, ko apstiprina arī citos klīniskajos pētījumos iegūtie rezultāti gan ar cilvēkiem, gan ar eksperimentālajiem dzīvniekiem (Fernandez–Durango et al., 1999; Goldman et al., 1989; Wolfensberger et al., 1994). Šāds statistiski ticams ANP pieaugums acs iekšējā šķidrumā pieļauj NT–proANP izvirzīt kā iespējamu glaukomas biomarķieri. Līdz šim nav daudzu pētījumu, kuros ANP būtu identificēts kā iespējams glaukomas biomarķieris. *Salzmann et al.* pētījumā pirmo reizi cilvēka priekšējās kameras acs šķidrumā tika noteikts ANP un BNP līmenis, savstarpēji tos salīdzinot starp glaukomas un kontroles grupas (kataraktas) pacientiem. Pētījumā tika konstatēts, ka glaukomatozās acīs ANP līmenim ir tendence būt augstākam, nekā kontroles grupas acīs (Salzmann et al., 1998).

Promocijas darba pētījumā tika veikta ROC līknes analīze NT–proANP līmenim intraokulārajā šķidrumā un asins plazmā. NT–proANP intraokulārajā šķidrumā tika identificēts kā labas izšķirtspējas biomarķieris glaukomas gadījumā. Iegūtais AUC bija 0,865 ar sensitivitāti 88,5 %, specifitāti 72,7 %, iegūtā references vērtība 0,075 nmol/L ($p < 0,001$). Savukārt NT–proANP līmenis asins plazmā bija ar zemāku sensitivitāti un specifitāti (attiecīgi 75,4 %, 48,5 %; $p = 0,003$). Vairākos pētījumos ir konstatēts, ka PAKG potenciālie biomarķieru kandidāti ir tās molekulas, kas piedalās trabekulārā tīkla ekstracelulārās matricas izmaiņās, kas veicina trabekulārā tīkla matricas sintēzi, degradāciju un modifikāciju. Taču intraokulārā šķidruma paraugu iegūšana visur tiek minēta kā ļoti invazīva procedūra, kas prasa ķirurģisku pieeju (Duan et al., 2008; Alvarado et al., 2005; Fuchshofer and Tamm, 2009). Iepriekš

minētais skaidro situāciju, kādēļ līdz šim literatūrā nav plaši pieejami pētījumi par PAKG biomarkšiem acs priekšējā kameras šķidrumā.

Līdz šim veiktajos pētījumos ir secināts, ka glaukomas biomarkšerus var labi izmantot gan epidemioloģijā, gan profilaksē, gan skrīningā, gan slimības progresijas noteikšanā, gan izvērtējot lietotās ārstēšanas efektivitāti (Agnifili et al., 2015). Ņemot vērā, ka ANP patoģenētiski ir saistīts ar trabekulāro atteces ceļu un intraokulārā šķidruma atteces rezistences regulāciju, promocijas darbā konstatētais NT–proANP līmeņa pieaugumu varētu attiecināt tieši uz klasisku PAKG procesu un tā progresiju. Promocijas darbā NT–proANP references vērtība intraokulārajā šķidrumā tika noteikta 0,075 nmol/L. Identificējot NT–proANP līmeni acs iekšējā šķidrumā virs šīs noteiktās robežas ar lielāku varbūtību varētu noteikt glaukomas diagnozes esamību.

Promocijas darba pētījumā ir iegūts apstiprinājums tam, ka NT–proANP līmenis intraokulārajā šķidrumā pieaug līdz ar glaukomas stadijas pakāpi. Šis novērojums sakrīt ar NT–proANP līmeņa paaugstināšanos intraokulārajā šķidrumā, kad tā līmenis kompensatori paaugstinās pieaugot intraokulārajam spiedienam. Promocijas darba pētījumā tika iekļauti glaukomas pacienti, kuriem dažādās glaukomas stadijās intraokulārais spiediens bija nekompensēts, attiecīgi 1.–2. stadijā intraokulārais spiediens vidēji bija $28,46 \pm 7,71$ mmHg, 3. stadijā intraokulārais spiediens vidēji bija $28,69 \pm 8,02$ mmHg un 4. stadijā intraokulārais spiediens vidēji bija $39,20 \pm 12,68$ mmHg ($p = 0,0001$). Tā kā glaukoma ir progresējoša neiropātija, kura turpina progresēt arī pie kompensēta acu spiediena (intraokulārais spiediens < 21 mmHg) (Heijl et al., 2009), turpmākie pētījumi būtu jāvelta NT–proANP līmeņa noteikšanai intraokulārajā šķidrumā acīs ar kompensētu acu spiedienu, kad varētu noteikt, vai pie kompensēta acu spiediena NT–proANP līmenis pieaug, palielinoties glaukomas stadijai. Šos mērījumus varētu veikt jebkuras oftalmoloģiskas ķirurģiskas manipulācijas laikā, piemēram, veicot kataraktas operāciju vai veicot

intravitreālu medikamenta ievadīšanu. Tas dotu iespēju efektīvāk noteikt slimības progresiju un intensificēt lietoto terapiju.

Vairākos pētījumos ar dzīvniekiem tika identificēti vairāki medikamenti kā, piemēram, opioīdo K receptoru agonists (bremazocīns) un imidazolīns-1 (alfa-2 agonists), kas palielināja ANP līmeni intraokulārajā šķidrumā. Tika secināts, ka medikamentu izraisīta NP izdale no ciliārā ķermeņa epitēlija šūnām var modificēt intraokulārā spiediena līmeni kā autokrīns vai parakrīns faktors (Alexandrescu et al., 2010).

Promocijas darbā tika apstiprināta sakarība starp ANP līmeni intraokulārajā šķidrumā un tā lomu glaukomas patoģenēzē. Ņemot vērā, ka glaukomas ārstēšanai ir jābūt patoģenētiski pamatotai, konkrētā potenciālā glaukomas biomarķiera NT-proANP līmeņa noteikšana intraokulārajā šķidrumā ļautu spriest par slimības kompensācijas pakāpi uz esošās terapijas fona. Pēdējos gados ir būtiski pieaugusi interese par jaunas glaukomas medikamentu grupas attīstīšanu.

Jaunākā antiglaukomatozo medikamentu grupa, kas ir izstrādāta pēdējos gados ir Rho kināžu inhibitori, no kuriem pagaidām tikai divi medikamenti ir apstiprināti klīniskai lietošanai Japānā un ASV. Ir pierādīta Rho kināžu inhibitoru neiroprotektīvā aktivitāte, acs asins apgādes uzlabošana, kā arī antifibrotiskā darbība. Dažādos klīniskajos pētījumos ir pierādīta izteikti efektīva darbība Rho kināžu inhibitoriem kā papildinoša terapija jau esošajām antiglaukomatozo medikamentu grupām, ņemot vērā Rho kināžu inhibitoru atšķirīgo darbības mehānismu – intraokulārā šķidruma plūsmas rezistences mazināšana. (Tanna et al., 2018) Nesenā pētījumā preklīniskos modeļos tika konstatēta topiski lietota sGC aktivatora MGV354 spēja mazināt intraokulāro spiedienu. Saistībā ar šo novērojumu ir uzsākti agrīnās fāzes pētījumi intraokulārā spiediena samazinošas terapijas izstrādei glaukomas gadījumā. (Buys et al., 2018) Nesenos pētījumos ir pierādīta NO efektivitāte intraokulārā spiediena mazināšanā. Otrās un trešās fāzes klīniskajos pētījumos ir konstatēta

antiglaukumatozā medikamenta latanoprostēna bunoda efektivitāte, kur tika novērota ātra vielas metabolizēšanās *in situ*, radot gan prostaglandīna efektu, uzlabojot uveosklerālo attēci, gan NO efektu, mazinot trabekulārā tīkla un Šlemma kanāla rezistenci. (Wareham et al., 2018). Ņemot vērā ANP ciešo patoģenētisko saistību ar Rho kināzēm un NO–sGC–cGMP signālceļu, ir nepieciešams veikt turpmākus pētījumus ANP antiglaukumatozās darbības izvērtēšanai un iespējamā medikamentozā pielietojuma noteikšanai.

Kaut arī pētījumā tika iegūti statistiski ticami rezultāti, tomēr jāatzīst daži tā ierobežojumi. Relatīvi mazs paraugu skaits neļauj iegūtos pētījuma rezultātus vispārināt. Turpmākajos pētījumos vajadzētu iekļaut lielāku pētāmo paraugu skaitu, analizēt dažādas populācijas un dažādus glaukomas veidus (slēgta kakta glaukomas, sekundārās glaukomas gadījumus). Lietderīga būtu arī kardiovaskulāras patoloģijas pacientu iekļaušana, iegūstot papildus informāciju par viņu acu priekšējās kameras šķidruma un plazmas NT–proANP koncentrācijas attiecībām. Jāsecina, ka ir iegūts apstiprinājums saistībai starp PAKG un NT–proANP līmeņa izmaiņām intraokulārajā šķidrumā un plazmā. Promocijas darbā iegūtie dati atbalsta ideju par nātrijurētisko peptīdu sistēmas lomu PAKG attīstībā un izvirza ANP kā iespējamo glaukomas biomarķieri.

SECINĀJUMI

1. Statistiski nozīmīgas funkcionālās izmaiņas pēc antiglaukumatozas operācijas tika identificētas PAKG pacientiem slimības 4. stadijā. Citās PAKG stadiju grupās iegūtais funkcionālo izmaiņu uzlabojums nebija statistiski nozīmīgs. Tika secināts, ka antiglaukumatozai operācijai agrīnajās PAKG stadijās nav būtiskas ietekmes uz acs funkcionālajiem parametriem vienu mēnesi pēc operācijas.
2. Analizējot strukturālās redzes nerva izmaiņas, netika noteikts statistiski nozīmīgs uzlabojums tīklenes nervu šķiedru biezumā PAKG pacientiem pēc antiglaukumatozas operācijas. Tika identificēts statistiski nozīmīgs horizontālās redzes nerva ekskavācijas / diska attiecības samazinājums PAKG pacientiem pēc antiglaukumatozas operācijas. Secināms, ka antiglaukumatozai operācijai ir ietekme uz redzes nerva horizontālās ekskavācijas / diska attiecības samazinājumu vienu mēnesi pēc veiktās operācijas.
3. PAKG pacientiem tika konstatēts paaugstināts ANP līmenis priekšējās kameras šķidrumā. Tika identificēta statistiski nozīmīga korelācija starp ANP koncentrāciju priekšējās kameras šķidrumā un glaukomas stadiju. Tika identificēta intraokulārā šķidruma ANP līmeņa augsta izšķirtspēja PAKG gadījumā ar sensitivitāti 88,5 %, specifitāti 72,7 % un references vērtību 0,075 nmol/L. ANP var tikt izvirzīts kā potenciāls glaukomas biomarķieris.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Agnifili, L., Pieragostino, D., Mastropasqua, A., Fasanella, V., et al. 2015. *Molecular biomarkers in primary open-angle glaucoma: from noninvasive to invasive. Progress in Brain Research*. Volume 221. Amsterdam, Oxford, Waltham: Elsevier B.V., 1–32. ISBN 0079–6123.
2. Aydin, A., Wollstein, G., Price, L.L., Fujimoto, J.G., Schuman, J.S. 2003. Optical coherence tomography assessment of retinal nerve fiber layer thickness changes after glaucoma surgery. *Ophthalmology*. 110(8), 1506–1511.
3. Akashi, A., Kanamor, A., Nakamura, M., et al. 2013. Comparative Assessment of the Ability of Cirrus, RTVue, and 3D-OCT to Diagnose Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 54, 4478–4484.
4. Alexandrescu, C., Dascalu, A.M., Mitulescu, C., Panca, A., Pascu, R., Ciuluvica, R., Potop, V., Voinea, L.M. 2010. Evidence-based pathophysiology of glaucoma. *Medica A Journal of Clinical Medicine*. 5(3), 207–213.
5. Alvarado, J.A., Yeh, R.F., Franse-Carman, L., Marcellino, G., Brownstein, M.J. 2005. Interactions between endothelia of the trabecular meshwork and of Schlemm's canal: a new insight into the regulation of aqueous outflow in the eye. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 103, 148–162, discussion, 162–143.
6. Ausekle, S. 05.12.2015. Redzes lauks un invaliditātes ekspertīze. 9.VDEĀK.
7. Azuara-Blanco, A., Spaeth, G.L. 1997. Methods to objectify reversibility of glaucomatous cupping. *Curr Opin Ophthalmol*. 8(2), 50–54.
8. Bertrand, V., Fieuws, S., Stalmans, I., Zeyen, T. 2014. Rates of visual field loss before and after trabeculectomy. *Acta Ophthalmologica*. 2, 116–120.
9. Buys, E.S., Zimmer, D.P., Chickering, J., Graul, R., Chien, Y.T., Profy, A., Hadcock, J.R., Masferrer, J.L., Milne, G.T. 2018. Discovery and development of next generation sGC stimulators with diverse multidimensional pharmacology and broad therapeutic potential. *Nitric Oxide*. 78, 72–80.
10. Centrālā Statistikas Pārvalde. 2018. *Demogrāfija*. Statistisko datu krājums. Rīga, 18. ISSN 2501–0034
11. Chang, P.T., Sekhon, N., Budenz, D.L., Feuer, W.J., Park, P.W., Anderson, D.R. 2007. Effect of lowering intraocular pressure on optical coherence tomography measurement of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology*. 114, 488–493.
12. Coleman, A.L., Quigley, H.A., Vitale, S., Dunkelberger, G. 1991. Displacement of the optic nerve head by acute changes in intraocular pressure in monkey eyes. *Ophthalmology*. 98, 35–40.
13. Diestelhorst, M., Krieglstein, G.K. 1989. The intraocular pressure response of human atrial natriuretic factor in glaucoma. *Int Ophthalmol*. 13(1–2), 99–101.
14. Duan, X., Lu, Q., Xue, P., Zhang, H., Dong, Z., Yang, F., Wang, N. 2008. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with myopia. *Mol Vis*. 14, 370–377.
15. Ekstrom, C. 2012. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. Jun, 90(4), 316–321.

16. European Glaucoma Society. 2014. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*, 4rd ed. Savona, Italy: Editrice DOGMA, 36, 37, 51, 75–119, 170. ISBN 978–88–98320–05–9
17. Fernandez, M.J., Leal, M.A., Guzman, J. 2010. Appropriateness of treating glaucoma suspects. Concordancy study with the RAND study group. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 85(5), 174–178.
18. Fernandez-Durango, R., Moya, F.J., Ripodas, A., DeJuan, J.A., Fernandez-Cruz, A., Bernal, R. 1999. Type B and type C natriuretic peptide receptors modulate intraocular pressure in the rabbit eye. *Eur J Pharmacol*. 364, 107–113.
19. Flammer, J., Konieczka, K., Bruno, R.M., Virdis, A., Flammer, A.J., Taddei, S. 2013. The eye and the heart. *European Heart Journal*. 34, 1270–1278.
20. Fuchshofer, R., Tamm, E.R. 2009. Modulation of extracellular matrix turnover in the trabecular meshwork. *Exp Eye Res*. 88, 683–688.
21. Goldmann, D.B., Waubke, N. 1989. A pilot study on the effect of atrial natriuretic peptide on intraocular pressure in the human. *Fortschr Ophthalmol*. 86(5), 494–496.
22. Harju, M., Saari, J., Kurvinen, L., Vesti, E. 2008. Reversal of optic disc cupping in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 92(7), 901–905.
23. Heijl, A., Leske, M.C., Bengtsson, B., Hyman, L., Bengtsson, B., Hussein, M. 2002. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 120(10), 1268–1279.
24. Heijl, A., Bengtsson, B., Hyman, L., Leske, M.C. 2009. The Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural History of Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 116(12), 2271–2276.
25. Yang, H., Thompson, H., Roberts, M.D., Sigal, I.A., Dows, J.C., Burgoyne, C.F. 2011. Deformation of the early glaucomatous monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation in 3-D histomorphometric reconstructions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52, 345–363.
26. Irak, I., Zangwill, L., Garden, V., Shakiba, S., Weinreb, R.N. 1996. Change in optic disc topography after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 122, 690–695.
27. Yuen, D., Buys, Y.M. 2010. Disc photography and Heidelberg retinal tomography documentation of reversal of cupping following trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 248(11), 1671–1673.
28. Jonas, J.B., Nguyen, X.N., Gusek, G.C., Naumann, G.O. 1989. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 30(5), 908–918.
29. Katz, L.J., Spaeth, G.L., Cantor, L.B., Poryzees, E.M., Steinmann, W.C. 1989. Reversible optic disk cupping and visual field improvement in adults with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 107(5), 485–492.
30. Knepper, P.A., Kelsey, A.G., Samples, J.R. 2016. *Glaucoma Research and Clinical Advances: 2016 to 2018*. Amsterdam: The Netherlands. Kugler Publications. 99–106. ISBN 978–90–6299–247–8.
31. Kotecha, A., Siriwardena, D., Fitzke, F.W., Hitchings, R.A., Khaw, P.T. 2001. Optic disc changes following trabeculectomy: longitudinal and localisation of change. *Br J Ophthalmol*. 85(8), 56–61.

32. Kotecha, A., Spratt, A., Bunce, C, Garway-Heath, D.F., Khaw, P.T., Viswanathan, A. 2009. Optic disc and visual field changes after trabeculectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 50(10), 4693–4699.
33. Kotikoski, H., Alajuu, P., Moilanen, E., Salmenpera, P., Oksala, O., Laippala, P., et al. 2002. Comparison of nitric oxide donors in lowering intraocular pressure in rabbits: role of cyclic GMP. *J Ocul Pharmacol Ther.* 18, 11–23.
34. Kotikoski, H., Vapaatalo, H., Oksala, O. 2003. Nitric oxide and cyclic GMP enhance aqueous humor outflow facility in rabbits. *Curr EyeRes.* 26, 119–123.
35. Lamping, K.A., Bellows, A.R., Hutchinson, B.T., Afran, S.I. 1986. Long-term evaluation of initial filtration surgery. *Ophthalmology.* 93(1), 91–101.
36. Lee, K.Y., Tomidokoro, A., Sakata, R., et al. 2010. Cross-sectional anatomic configurations of peripapillary atrophy evaluated with spectral domain-optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51, 666–671.
37. Lesk, M.R., Spaeth, G.L., Azuara-Blanco, A., Araujo, S.V., Katz, L.J., Terebuh, A.K., Wilson, R.P., Moster, M.R., Schmidt, C.M. 1999. Reversal of optic disc cupping after glaucoma surgery analysed with a scanning laser tomograph. *Ophthalmology.* 106(5), 1013–1018.
38. Leske, M.C., Heijl, A., Hussein, M., Bengtsson, B., Hyman, L., Komaroff, E. 2003. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch. Ophthalmol.* 121(1), 48–56.
39. Liu, Y., Garrett, M.E., Yaspan, B.L., et al. 2014. DNA Copy Number Variants of Known Glaucoma Genes in Relation to Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 55(12), 8251–8258.
40. Manjunath, V., Shah, H., Fujimoto, J.G., Duker, J.S. 2011. Analysis of peripapillary atrophy using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 118, 531–536.
41. Miglior, S., Pfeiffer, N., Torri, V., Zeyen, T., Cunha-Vaz, J., Adamsons, I. 2007. Predictive factors for open angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 114(1), 3–9.
42. Mills, R.P., Budenz, D.L., Lee, P.P., Noecker, R.J., Walt, J.G., Siegartel, L.R., Evans, S.J., Doyle, J.J. 2006. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol.* 141(1), 24–30.
43. Mwanza, J.C., Oakley, J.D., Budenz, D.L., et al. 2011. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. Cirrus Optical Coherence Tomography Normative Database Study Group. *Ophthalmology.* 118, 241–248.
44. Na, J.H., Moon, B.G., Sung, K.R., Lee, Y., Kook, M.S. 2010. Characterization of peripapillary atrophy using spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol.* 24, 353–359.
45. Nicolela, M.T., Soares, A.S., Carrillo, M.M., Chauhan, B.C., LeBlanc, R.P., Artes, P.H. 2006. Effect of moderate intraocular pressure changes on topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 124(5), 633–640.
46. Panda-Jonas, S., Xu, L., Yang, H., Wang, Y.X., Jonas, S.B., Jonas, J.B. 2014. Optic nerve head morphology in young patients after antiglaucomatous filtering surgery. *Acta Ophthalmol.* 92, 59–64.

47. Park, K.H., Kim, D.M., Youn, D.H. 1997. Short-term change of optic nerve head topography after trabeculectomy in adult glaucoma patients as measured by Heidelberg retina tomograph. *Korean J Ophthalmol.* 11(1), 1–6.
48. Parrish, R.K.^{2nd}, Feuer, W.J., Schiffman, J.C., Lichter, P.R., Much, D.C., CIGTS Optic Disc Study Group. 2009. Five-year follow-up optic disc findings of the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 147(4), 717–724.e1.
49. Pierro, L., Gagliardi, M., Iuliano, L., et al. 2012. Retinal nerve fiber layer thickness reproducibility using seven different OCT instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53, 5912–5920.
50. Poostchi, A., Wong, T., Chan, K.C., Kedzlie, L., Sachdev, N., Nicholas, S., Garway-Heath, D.F., Wells, A.P. 2010. Optic disc diameter increases during acute elevations of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51(5), 2313–2316.
51. Quigley, H.A., Broman, A.T. 2006. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 90(3), 262–267.
52. Quigley, H.A., McKinnon, S.J., Zack, D.J., et al. 2000. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 41, 3460–3466.
53. Quigley, H.A. 1999. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 18, 39–57.
54. Raghu, N., Pandav, S.S., Kaushik, S., Ichhpujani, P., Gupta, A. 2012. Effect of trabeculectomy on RNFL thickness and optic disc parameters using optical coherence tomography. *Eye (Lond).* 26(8), 1131–1137.
55. Rebolleda, G., Muñoz-Negrete, F.J., Noval, S. 2007. Evaluation of changes in peripapillary nerve fiber layer thickness after deep sclerectomy with optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 114(3), 488–493.
56. Reis, A.S., Sharpe, G.P., Yang, H., Nicolela, M.T., Burgoyne, C.F., Chauhan, B.C. 2012. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 119, 738–747.
57. Salzmann, J., Flitcroft, D., Bunce, C., Gordon, D., Wormald, R., Migdal, C. 1998. Brain natriuretic peptide: identification of a second natriuretic peptide in human aqueous humour. *Br J Ophthalmol.* 82(7), 830–834.
58. Sarkar, K.C., Das, P., Pal, R., Shaw, C. 2014. Optical coherence tomographic assessment of retinal fiber layer thickness changes before and after glaucoma filtration surgery. *Oman J Ophthalmol.* 7, 3–8.
59. Sung, K.R., Wollstein, G., Kim, N.R., et al. 2012. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 96, 1452–1455.
60. Tanna, A.P., Johnson, M. 2018. Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology.* 125, 1741–1756.
61. Tham, Y.-C., Li, X., Wong, T.Y., Quigley, H.A., Aung, T., Cheng C.-Y. 2014. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology.* 121(11), 2081–2090.
62. Topouzis, F., Peng, F., Kotas-Neumann, R., Garcia, R., Sanguinet, J., Yu, F., Coleman, A.L. 1999. Longitudinal changes in optic disc topography of adult patients after trabeculectomy. *Ophthalmology.* 106(6), 1147–1151.
63. Wareham, L.K., Buys, E.S., Sappington, R.M. 2018. The nitric oxide–guanylate cyclase pathway and glaucoma. *Nitric Oxide.* 77, 75–87.

64. Wittström, E., Schatz, P., Lövesta-Adrian, M., Ponjavic, V., Bergström, A., Andreasson, S. 2010. Improved retinal function after trabeculectomy in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 248, 485–495.
65. Wolfensberger, T.J., Singer, D.R., Freegard, T., Markandu, N.D., Buckley, M.G., MacGregor, G.A. 1994. Evidence for a new role of natriuretic peptides: control of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 78, 446–448.
66. Zāļu valsts aģentūra. Zāļu patēriņa statistika 2017. *Zāļu valsts aģentūra.* 2018. 53, [Tiešsaiste] Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/sites/default/files/2018-05/zva-zstat-2017.pdf> [sk. 05.05.2017.].

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR DARBA TĒMU

Publikācijas

1. Aitullina, A., **Baumane K.**, Zalite, S., Ranka, R., Zole, E., Pole, I., Sepetiene, S., Laganovska, G., Baumanis, V., Pliss, L. *Point mutations associated with Leber hereditary optic neuropathy in a Latvian population*. Molecular Vision. 2013 Nov 21; 19:2343–2351. eCollection 2013
2. **Baumane, K.**, Laganovska, G., Pliss, L. *Atrial natriuretic paptide gene and plasma pro-ANP concentration in patients with primary open-angle glaucoma*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, section B, Vol. 62, 2008, No 6(659), 193–198.
3. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *The effect of glaucoma filtration surgery on structural and functional eye parameters in short-term study*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Vol. 71, 2017, No. 1/2 (706/707), pp.27–32. DOI: 10.151/prolas-2017-0005
4. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *Association of NT-proANP Level in Plasma and Humor Aqueous with Primary Open-Angle Glaucoma*. Current Eye Research. 2017, Feb; 42(2), 233–236. doi: 10.1080/02713683.2016.1180397. Epub 2016 Oct 10
5. Egorov, E., Erichev, V., Astakhov, Y., Alekseev, V., Takhchidi, K., Zhaboedov, G., Eugeny, E., Eugeny, A., Staritskaya, T. V., Evgenevna, E. T., Borisovna, R., T., Sheremetyeva, S., Oganezova, J., G., Petrovich, E., V., Vagizona, Y., L., Sergueevich, A., Y., Alekseevna, D., G., Borisovna, L., A., Kasimovna, A., Victorovich, P., A., Alexeev, V., Levko, M., Martynova, E., Kolotov, A., Mironova, E., M., Proshina, O., I., Kozlova, E., E., Sochinskaya, V., K., Grishina, T., S., Zhaboedov, G., D., Petrenko, O., V., Tymoshenkova, O., V., Vitovska, O., P., Kurilina, O., I., Parkhomenko, O., G., Pasechnokova, N., V., Korol, A., R., Klyuev, G., O., Romodanova, K., S., Nevskaya, A., Padanevych, E., Kaljurand, K., Pastak, M., Seljagina, N., Palumaa, K., Somma, K., Laganovska, G., **Baumane, K.** *Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma*. Eur J Ophthalmol. 2009 Mar–Apr; 19(2), 214–222.
6. Gandolfi, S., Paredes, T., Goldberg, I., Coote, M., Wells, A., Volksone, L., Pillai, M., R., Stalmans, I., Denis, P., Clinical Study Group (**Baumane, K.**) *Comparison of a travoprost BAK-free formulation preserved with polyquaternium-1 with BAK-preserved travoprost in ocular hypertension or open-angle glaucoma*. Eur J Ophthalmol. 2012 Jan–Feb; 22(1), 34–44. doi:10.5301/ejo.5000001.

Ziņojumi konferencēs

1. **Baumane, K.** Association of NT-proANP Level in Plasma and Aqueous Humor with Primary Open-Angle Glaucoma. International Ophthalmology Conference – OphthalmicHub 2019. Kiev, Ukraine. March 15, 2019. Oral presentation.
2. **Baumane, K.**, Laganovska, G., Pliss, L., Krūmiņa, A., Brakmanis, A. *Confirmed family case of Leber's hereditary optic neuropathy*. XIII Forum Ophthalmologicum

- Balticum, August 20th–22nd, 2010, Vilnius, Lithuania. Abstract book, p. 92. Poster presentation.
3. **Baumane, K.**, Aitullina, A., Zalite, S., Laganovska, G., Ranka, R., Sepetiene, S., Pliss, L. *Point mutations associated with Leber hereditary optic neuropathy in a Latvian population.* DOG 2014, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 112. DOG-Kongress, 25.–28.09.2014., Leipzig, Germany, p.141. Poster presentation.
 4. **Baumane, K.**, Aitullina, A., Zalite, S., Pliss, L., Kimsis, J., Pole, I., Sepetiene, S., Laganovska, G., Baumanis, V. *With Leber hereditary optic neuropathy associated common and rare point mutations in Latvian population.* SOE 2013, 19th Congress of the European Society of Ophthalmology Copenhagen, Denmark, June 8–11, 2013, p.74. Poster presentation.
 5. **Baumane, K.**, Aitullina, A., Zalite, S., Pliss, L., Sepetiene, S., Laganovska, G., Baumanis, V. *With Leber hereditary optic neuropathy associated common and rare point mutations in Latvian population.* XIV Forum Ophthalmologicum Balticum, August 23–24, 2013, Tallinn, Estonia. p.85. Poster presentation.
 6. **Baumane, K.**, Dambite, G., Laganovska, G. *Glaucoma Patients Dry Eye Syndrome.* IX Baltic Congress of Ophthalmology & Optometry, Riga, Latvia, October 2–4, 1998, p.44, Oral presentation.
 7. **Baumane, K.**, Laganovska, G., Meškowska, L., Ranka, R. *Analysis of genetic polymorphisms in operated primary open angle glaucoma patients in Latvian population.* SOE 2017 Congress, 10–13 June, 2017, Barcelona, Spain. Electronic poster A-874-0007-00677.
 8. **Baumane, K.**, Laganovska, G., Meškowska, L., Ranka, R. *Analysis of genetic polymorphisms in operated primary open angle glaucoma patients in Latvian population.* WGC 2017, 7th World Glaucoma Congress, Helsinki, Finland, June 28–July 1, 2017. Poster presentation and oral presentation. WGCSUB-1337.
 9. **Baumane, K.**, Laganovska, G. *The influence of antiglaucoma operation on structural and functional properties of ONH and RNFL.* XII Forum Ophthalmologicum Balticum. August 24–26, 2007, Riga, Latvia, p.66. Oral presentation.
 10. **Baumane, K.**, Laganovska, G. *Outcomes of post-penetrating keratoplasty glaucoma surgery.* XIV Forum Ophthalmologicum Balticum, August 23–24, 2013, Tallinn, Estonia. p.36. Oral presentation.
 11. **Baumane, K.**, Laganovska, G. *The importance of atrionatriuretic peptide in detection of glaucoma progression.* The 1 st Baltic Glaucoma Expert meeting, February 1–2, 2008, Riga, Latvia. Oral presentation.
 12. **Baumane, K.**, Laganovska, G. *The influence of Antiglaucoma Operation on Structural and Functional Properties of ONH and RNFL and pro ANP (Atrial Natriuretic Peptide) Level in the Blood Plasma.* WOC 2008, World Ophthalmology Congress, Hong Kong, 28 June–2 July 2008, Clinical & Experimental Ophthalmology, Volume 36, Supplement 1, June 2008, ISSN 1442–6404, p. A236, Poster No GC-D2-178, Panel No 178. Poster presentation.
 13. **Baumane, K.**, Laganovska, G., Meškowska, L., Ranka, R. *Analysis of genetic polymorphisms in operated primary open angle glaucoma patients in Latvian population.* XV Forum Ophthalmologicum Balticum, August 19–21, 2016, Riga, Latvia, p.42. Oral presentation.

14. **Baumane, K.,** Laganovska, G., Ranka, R. *Pro-ANP (atrial natriuretic peptide) concentration differences in aqueous humor and plasma in open-angle glaucoma (OAG) patients compared with cataract patients (CP).* 10 th EGS European Glaucoma Society Congress, Copenhagen, June 17–22, 2012, p. 51. E-poster presentation.
15. **Baumane, K.,** Meskovska, L., Laganovska, G., Ranka, R. *Analysis of genetic polymorphisms in Latvian patients with primary open angle glaucoma.* DOG 2016, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 114. DOG-Kongress, 29.09.–02.10.2016, Berlin, Germany, p.135. Poster presentation.
16. **Baumane, K.,** Pliss, L. *Increase of the Plasma Proatrial Natriuretic Peptide in Primary Open Angle Glaucoma.* X Forum Ophthalmologicum Balticum, October 25–27, 2001, Vilnius, Lithuania. Oral presentation.
17. **Baumane, K.,** Pliss, L. *Primary open angle glaucoma (POAG) and natriuretic peptides as criteria of ocular ischemia.* SOE 2003, 14th Congress of the European Society of Ophthalmology, Madrid, Spain, June 7–12, 2003, p.179. Poster presentation.
18. **Baumane, K.,** Ranka, R., Laganovska, G. *ANP – atrial natriuretic peptide concentration differences in aqueous humour and plasma in open-angle glaucoma patients compared with cataract patients.* NOK 2012, XXXX Nordic Congress of Ophthalmology, 24–28, august, 2012, Paasitorni, Helsinki, Finland. Abstract book, p. 66. Oral presentation.
19. **Baumane, K.,** Ranka, R., Laganovska, G. *Pro ANP (atrial natriuretic peptide) concentration differences in aqueous humor and plasma in Open-Angle Glaucoma patients compare with cataract patients.* WOC 2012, World Ophthalmology Congress, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 16–20 February 2012. Poster presentation.
20. **Baumane, K.,** Ranka, R., Laganovska, G. *Pro ANP (Atrial natriuretic peptide) concentration differences in aqueous humor and plasma in open angle glaucoma (OAG) patients compare with cataract patients (CP).* XIV Forum Ophthalmologicum Balticum, August 23–24, 2013, Tallinn, Estonia. p.75. Poster presentation.
21. **Baumane, K.,** Ranka, R., Laganovska, G. *Pro ANP (Atrial natriuretic peptide) concentration differences in aqueous humor and plasma in open angle glaucoma (OAG) patients compare with cataract patients (CP).* XXXI Congress of the ESCRS 5–9oct 2013, Amsterdam, p.128. E-poster presentation.
22. **Baumane, K.,** Ranka, R., Laganovska, G. *The influence of glaucoma surgery on the structural and functional eye parameters in different glaucoma stages.* SOE 2015, 20th Congress of the European Society of Ophthalmology Vienna, Austria, June 6–9, 2015, p.76, EP–GLA–0427. Electronic poster presentation.
23. Drucka, E., Borroni, D., Valeina, S., Viksnins, M., Sperga, V., Treija, A., **Baumane, K.,** Laganovska, G. *Long-Term Outcomes of Trabeculectomy Undertaken within the First 2 Years of Life for Primary Congenital Glaucoma.* SOE 2017 Congress, 10–13 June, Barcelona, Spain. Electronic poster.
24. Drucka, E., Borroni, D., Valeina, S., Viksnins, M., Sperga, V., Treija, A., **Baumane, K.,** Laganovska, G. *Assessment of Primary Congenital Glaucoma in Latvia.* WGC 2017, 7th World Glaucoma Congress, Helsinki, Finland June 28–July 1, 2017. Poster presentation. WGCSUB–2035.

25. Pliss, L., **Baumane, K.**, Laganovska, G., Aitullina, A., Krūmiņa, A. *Genetic analysis of the mitochondrial DNA (mtDNA) in patients with ocular pathology*. 36th FEBS (Federation of European Biochemical Societies) Congress, Torino, Italy, June 25–30, 2011. The FEBS Journal, June, Volume 278 (Suppl.1) 74–445, 2011, ISSN 1742–464X, p.254–255. Poster presentation.
26. Pliss, L., Laganovska, G., **Baumane, K.**, Brakmanis, A., Krūmiņa, A. *Confirmed family case of Leber's hereditary optic neuropathy*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B, Vol.61, 2007, No.5., p.176. Abstracts of the IV Baltic Genetical Congress.
27. Ranka, R., Gustina, A., **Baumane, K.**, Pliss, L., Laganovska, G., Baumanis, V. The study of genetic factors in primary open-angle glaucoma patients in Latvia. FEBS J. 2012 Sep, 279 Suppl 1, 1–598. doi: 10.1111/j.1742–4658.2010.08701.x. Abstracts of the 22nd IUBMB & 37th FEBS Congress, Sevilla (Spain), 4–9 September, 2012. Poster presentation.
28. **Baumane, K.**, Laganovska, G. *Antiglaukomatozas operācijas ietekme uz acs strukturālajiem un funkcionālajiem rādītājiem, to saistība ar pro-ANP (ātrija nātrijurētiskā peptīda) līmeni asins plazmā*. RSU zinātniskās konferences tēzes. 2008. gada 13. un 14. martā, 64. lpp, mutiskā uzstāšanās.
29. **Baumane, K.**, Pliss, L. *Ātrija nātrijurētiskā peptīda (ANP) saistība ar primāru atvērtā kakta glaukomu*. RSU zinātniskās konferences tēzes. 2003. gada 7. martā, 129. lpp, mutiskā uzstāšanās.
30. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *Antiglaukomatozas operācijas ietekme uz acs strukturālajiem un funkcionālajiem parametriem dažādu glaukomas stadiju gadījumos*. RSU zinātniskās konferences tēzes. 2015. gada 26. un 27. martā, 10. lpp., mutiska uzstāšanās.
31. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *Pro-ANP (atrial natriuretic peptide) Concentration Differences in Aqueous Humor and Plasma in Open-angle Glaucoma (OAG) Patients Compared with Cataract Patients (CP)*. RSU zinātniskās konferences tēzes. 2012. gada 29. un 30. martā, 116. lpp., mutiska uzstāšanās.
32. Krūmiņa, A., Laganovska, G., **Baumane, K.**, Pliss, L., Brakmanis, A., Lāce, B., Krūmiņa, Z., Baumanis, V. *Mitochondriālās DNS analīze cilvēka patoloģijas diagnostikā*. RSU zinātniskās konferences tēzes. 2008. gada 13. un 14. martā, 102. lpp.

PATEICĪBAS

Izsaku lielu pateicību promocijas darba vadītājai profesorei Gunai Laganovskai par doto iespēju izstrādāt un aizstāvēt promocijas darbu, kā arī par citas zinātniskās darbības veicināšanu.

Pateicos profesoram Aivaram Lejniekam par vērtīgajiem padomiem un atbalstu darba tapšanas laikā.

Izsaku dziļu pateicību asociētajai profesorei Renātei Rankai par sniegto zinātnisko atbalstu un par palīdzību pētījuma materiāla apstrādāšanā.

Izsaku visdziļāko pateicību savai ģimenei par izturību, sapratni un nenovērtējamo atbalstu promocijas darba tapšanas laikā.