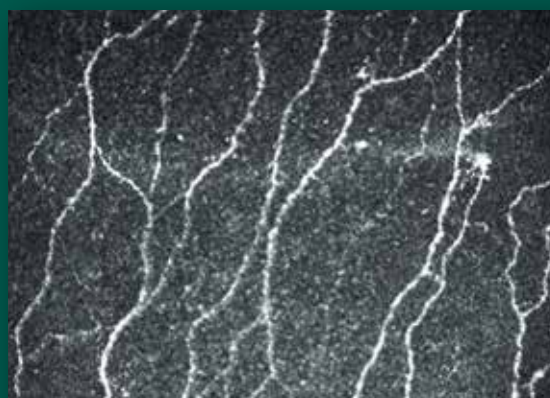


НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

4
Том 16/2017



В НОМЕРЕ:

Эффективность микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии

Морфофункциональные методы оценки неврита зрительного нерва

Дегенеративные изменения в слое нервных волокон роговицы при глаукоме

Способы моделирования глаукомной оптической нейропатии

Ретинопротекция как терапевтическая стратегия глаукомы



НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

ТАПТИКОМ®

(тафлупрост 15 мкг/мл + тимолол 5 мг/мл, капли глазные)

СВОБОДА ОТ КОНСЕРВАНТОВ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ВГД

- **Выраженный гипотензивный эффект, снижение ВГД до 40% от исходного уровня¹**
- **Низкая вероятность развития гиперемии^{1, 2}**
- **Не содержит консервантов³**

1. Holo G et al. Fixed-Dose Combination of Tafluprost and Timolol in the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Comparison with Other Fixed-Combination Products. Adv Ther 2014;31:932-941. 2. Holo G, Katsanos A. Safety and tolerability of the tafluprost/timolol fixed combination for the treatment of glaucoma. Expert Opin Drug Saf. 2015 Apr;14(4):609-17. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Таптикам®. ЛП-003372 от 17.12.2015.

ВГД – внутриглазное давление. * Ясное зрение для жизни.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Таптикам®. **Международное непатентованное название:** тафлупрост + тимолол. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Фармакотерапевтическая группа:** Противоглаузные средства комбинированные (простаглин + бета-адреноблокатор). **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Таптикам® – лекарственный препарат, содержащий фиксированную комбинацию двух действующих веществ – тафлупроста и тимолола. Оба действующие вещества снижают внутриглазное давление (ВГД), взаимно усиливая действие друг друга, в результате чего эффект снижения ВГД при применении комбинированного препарата более выражен, чем эффект каждого из действующих веществ в отдельности. **Показания к применению.** Снижение внутриглазного давления (ВГД) у взрослых пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией при недостаточной реакции на местную монотерапию препаратами группы бета-адреноблокаторов или аналогов простагландина в случаях, когда показана комбинированная терапия, а также у пациентов, при применении у которых ожидается улучшение переносимости лечения за счет применения глазных капель, не содержащих консервантов. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тафлупросту, тимололу или любому из компонентов препарата; Синдром повышенной реактивности дыхательных путей, включая бронхиальную астму или анамнез бронхиальной астмы, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; Синдром брадикардии, синдром слабости синусового узла, включая синоатриальную блокаду сердца, атриовентрикулярную блокаду II и III степени без кардиостимулятора; Декомпенсированная сердечная недостаточность, кардиогенный шок. **Возраст.** До 18 лет (нет данных клинического применения); **Беременность.** Грудное вскармливание. **С осторожностью.** Таптикам® следует применять с осторожностью в связи с ограниченным опытом применения у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, у пациентов с атаксией, псевдофакцией с разрывом задней капсулы хрусталика или имплантацией хрусталика в переднюю камеру глаза, псевдоэкзофтальмом или легочной глаукомой, а также у пациентов с установленными факторами риска развития местного макулярного отека или кератита/увеита. Отсутствует опыт применения тафлупроста при неинфекционной, закрытоугольной, узкоугольной и врожденной глаукоме. Препарат также следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями зрительного нерва (может вызывать синдром «сухого глаза»), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезни сердца, стенокардией Прингетала, сердечной недостаточностью, атриовентрикулярной блокадой I степени), нарушениях периферического кровообращения (при тяжелых формах болезни Рейно или синдрома Рейно), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) легкой и средней тяжести. (Применение препарата возможно только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск), либидо, наличием сахарного диабета или спонтанной гипогликемией (поскольку бета-адреноблокаторы могут скрывать клинические признаки и симптомы острой гипогликемии), сопутствующим лечением бета-адреноблокаторами (при приеме внутрь и в виде глазных средств). **Беременность, период лактации и фертильность.** Грудное вскармливание. С целью предосторожности, не рекомендуется грудное вскармливание детей, если матери требуется терапия препаратом Таптикам®. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для офтальмологического применения. Рекомендуемая доза – одна капля препарата Таптикам® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) один раз в сутки. **Побочное действие.** Наиболее часто выявленным побочным эффектом, связанным с проводимым лечением, является гиперемия конъюнктивы/глаз, в большинстве случаев легкой степени. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Отсутствует по решению. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: Московское представительство компании «АО Сантен» (Финляндия) Нижний Сусальный переулок, д. 5, стр. 19, офис 402, г. Москва, Россия, 105064, тел. представительства: +7 (495) 965-80-79, тел. горячей линии: +7 (499) 677-60-85 (для сообщений о побочных эффектах и запроса медицинской информации профессионалам здравоохранения), адрес электронной почты: modinfo@santen.ru. Более подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по медицинскому применению. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-003372 от 17.12.2015.

Оригинальные статьи

Фурсова А.Ж., Гусаревич О.Г., Литвинова Н.В., Ушакова С.Ф.

Бесконсервантная фиксирующая комбинация: рациональный
подход к лечению больных первичной глаукомой 3

Вурдафт А.Е.

О точности измерительных линеек Б.Л. Поляка 11

Егоров В.В., Поступаев А.В.

Эффективность микроинвазивной непроникающей глубокой
склерэктомии в хирургическом лечении первичной
открытоугольной глаукомы в отдаленные сроки 23

Егорова Г.Б., Еричев В.П., Суббот А.М., Федоров А.А.,

Нестерова Т.В., Габашвили А.Н., Аверич В.В.

Оценка возможностей снижения токсического действия
антиглаукомного гипотензивного препарата, содержащего
консервант бензалкония хлорид, на первичную культуру клеток
лимба роговицы с помощью слезозаменителя Стиллавит®
(экспериментальное исследование) 31

Камилов Х.М., Касимова М.С., Хамраева Г.Х.

Морфофункциональные методы оценки динамики
неврита зрительного нерва 37

Кладко М.А., Правосудова М.М., Науменко В.В.

Метод хирургического лечения пациентов
с рефрактерным течением глаукомы с применением
дренажа из лейкосапфира 44

Страхов В.В., Сурнина З.В., Малахова А.И., Климова О.Н.,

Попова А.А.

Дегенеративные изменения в слое нервных волокон роговицы
у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой 52

Ковальчук А.Г.

Теоретическое обоснование нового способа диагностики
микроциркуляторной ишемии цилиарного тела 69

Обзор литературы

Петров С.Ю., Суббот А.М., Габашвили А.Н., Волжанин А.В.,

Витков А.А.

Способы моделирования глаукомной оптической
нейропатии в эксперименте на крысах 79

Лоскутов И.А., Саверская Е.Н., Лоскутова Е.И.

Ретинопротекция как терапевтическая стратегия глаукомы:
обзор исторических и современных мировых тенденций 86

Курешева Н.И.

Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии:
физиологическое и патофизиологическое обоснование.
Часть 2 98

Малишевская Т.Н.

Хронобиологические нарушения в патогенезе ассоциированных
с возрастом заболеваний. Значение десинхронизации
биологических ритмов в патогенезе первичной глаукомы 110

Фото на обложке:

1. Филтрационная подушка при микроинвазивной непроникающей глубокой
склерэктомии на 1-й день после операции.

2. Конфокальный снимок нервных волокон роговицы в норме.

Editor-in-chief

Erichiev V.P. – professor

Assisting Editor

Petrov S.Yu. – Ph.D.

Editorial board:

Alekseev V.N. – professor (St.-Petersburg)

Alekseev I.B. – professor (Moscow)

Aliyev A.G.-D. – professor (Makhachkala)

Kuryshcheva N.I. – professor (Moscow)

Lebedev O.I. – professor (Omsk)

Loskutov I.A. – Ph.D. (Moscow)

Strakhov V.V. – professor (Yaroslavl)

Executive Secretary

Makarova A.S.

Editorial council:

Avetisov S.E. – Member of the Russian Academy of Sciences, professor (Moscow)

Astakhov Y.S. – professor (St.-Petersburg)

Botabekova T.K. – professor (Almaty)

Volkov V.V. – professor (St.-Petersburg)

Egorov E.A. – professor (Moscow)

Mamikonian V.R. – professor (Moscow)

Moshetova L.K. – Member of the Russian Academy of Sciences, professor (Moscow)

Pasechnikova N.V. – professor (Odessa)

Tarek Shaarawy – privat docent (Switzerland)

John Thygesen – professor (Denmark)

Josef Flammer – professor (Switzerland)

Gábor Holló – professor (Hungary)

Literature Editor Velichko O.M.

Translator Safonova D.M.

Tel. for advertising proposals:

8 499-766-49-73; 8 917-541-70-73.

Editorial staff is not responsible for content of advertising materials and has not possibilities to return and review manuscripts.

Reprint and any reproduction of materials and illustrations from the journal «Natsional'nyi zhurnal glaukoma» is possible only on permission of the editorial staff.

The publication date for the journal is december 2017.

Circulation 1000 copies.

Published by the LLC «Publishing house «April».

© «Natsional'nyi zhurnal glaukoma», 2017

Editorial Office address:

Scientific Research Institute of Eye Diseases

119021, Rossolimo str., 11, Moscow, Russia

Tel.: +7 (499) 248-74-43

E-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

http://eng.glaucomajournal.ru/

Publishing House address:

107023 Moscow, Zhuravleva square,

build. 10, office 202.

Tel.: +7 (495) 640-32-24

E-mail: aprilpublish@mail.ru

Printed by «CAPITAL PRESS».

Original articles

Fursova A.Zh., Gusarevich O.G., Litvinova N.V., Ushakova S.F.

Preserved fixed combination: a confident step towards effective treatment of primary open-angle glaucoma 3

Vurdaft A.E.

On the precision of Polyak measuring scales in Maklakov tonometry 11

Egorov V.V., Postupaev A.V.

Long-term efficiency of the microinvasive nonpenetrating deep sclerectomy in primary open-angle glaucoma surgical treatment 23

Egorova G.B., Erichiev V.P., Subbot A.M., Fedorov A.A.,

Nesterova T.V., Gabashvili A.N., Averich V.V.

Evaluation of Stillavit® artificial tears potential in reducing the toxic effect of benzalkonium chloride-containing hypotensive instillations on primary cell culture of the corneal limbus (experimental study) 31

Kamilov H.M., Kasimova M.S., Khamraeva G.H.

Morphofunctional methods of assessing optic neuritis dynamics 37

Kladko M.A., Pravosudova M.M., Naumenko V.V.

Refractory glaucoma surgical treatment with leucosapphire drainage device implantation 44

Strakhov V.V., Surnina Z.V., Malakhova A.I., Klimova O.N.,

Popova A.A.

Degenerative changes of the corneal nerves in patients with primary open-angle glaucoma 52

Kovalchouk A.G.

Theoretical justification of a new method in ciliary body microcirculatory ischemia diagnostics 69

Review of literature

Petrov S.Yu., Subbot A.M., Gabashvili A.N., Volzhanin A.V.,

Vitkov A.A.

Rat models of glaucomatous optic neuropathy 79

Loskutov I.A., Saverskaya E.N., Loskutova E.I.

A review of the historical context and emerging trends in relation to retinoprotection as a therapeutic strategy for glaucoma 86

Kuryshcheva N.I.

Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: physiological and pathophysiological rationale. Part 2 98

Malishevskaya T.N.

Chronobiological disturbances in the pathogenesis of age-associated diseases. The significance of biological rhythms desynchronization in the pathogenesis of primary glaucoma 110

Cover photos:

1. Filtration bleb after microinvasive non-penetrating deep sclerectomy on the 1st day after the surgery.
2. Confocal microscopy of the normal corneal nerve fibers.

УДК 617.7-007.681-085

Бесконсервантная фиксированная комбинация: рациональный подход к лечению больных первичной глаукомой

Фурсова А.Ж., д.м.н., заведующая офтальмологическим отделением^{1,2};

Гусаревич О.Г., д.м.н., профессор^{1,2};

Литвинова Н.В., врач-офтальмолог¹;

Ушакова С.Ф., врач-офтальмолог¹.

¹ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»,
630087, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный проспект, 52.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить эффективность, безопасность и переносимость бесконсервантных фиксированных комбинаций в лечении пациентов с открытоугольной глаукомой.

МЕТОДЫ. В исследование включено 147 пациентов (289 глаз), разделенных на 4 группы: 1-я группа — 35 человек (69 глаз) переведены с лечения препаратом Дуотрав (тавопрост 0,004% раствор, тимолола малеат 0,5%, «Новартис») вследствие плохой переносимости; 2-я группа — 38 человек (74 глаза), с неселективных β-блокаторов (тимолола малеат 0,5% раствор разных производителей); 3-я группа — 31 человек (60 глаз), с Тафлотана (тафлупрост 0,0015% раствор без консерванта, «Сантен») и 4-я группа — 43 человека (86 глаз), ранее не получавшие гипотензивной терапии. Все пациенты были переведены на однократный режим инстилляций препарата Таптиком (0,0015% раствор тафлупроста в фиксированной комбинации с 0,5% тимололом малеатом). Проводился контроль внутриглазного давления (ВГД), статическая компьютерная периметрия, биомикроскопия, оценивалась переносимость препарата по субъективным жалобам пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При применении фиксированной бесконсервантной комбинации препарата Таптиком (0,0015% раствор тафлупроста с 0,5% тимололом малеатом) у больных первичной открытоугольной глаукомой отмечено снижение уровня ВГД в среднем на 37,5%, с достижением целевого давления у 83% пациентов в качестве стартовой терапии, дополнительное снижение ВГД от исходного на 22-25% при переводе с монотерапии β-блокаторами и аналогами простагландинов с достижением целевого ВГД в 86-91% случаев. Достигнута стабилизация функциональных периметрических показателей, отмечено повышение суммарной светочувствительности центрального и периферического полей зрения, выразившееся в достоверном увеличении периметрических индексов MD и PSD во всех группах исследования к 3-му месяцу лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, бета-блокаторы, аналоги простагландинов, фиксированные комбинации.

Для контактов:

Фурсова Анжелла Жановна, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

ENGLISH

Preserved fixed combination: a confident step towards effective treatment of primary open-angle glaucoma

FURSOVA A.ZH., Med.Sc.D., Head of ophthalmologic department^{1,2};

GUSAREVICH O.G., Med.Sc.D., Professor^{1,2};

LITVINOVA N.V., M.D.¹;

USHAKOVA S.F., M.D.¹

¹Novosibirsk State Clinical Hospital, 130 Nemirovicha-Danchenko st., Novosibirsk, Russian Federation, 630087;

²Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630091.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To study the efficacy, safety and tolerability of preservative-free fixed combination in the treatment of patients with open-angle glaucoma.

METHODS: The study included 147 patients (289 eyes) divided into 4 groups: Group I included 35 people (69 eyes) who previously received Duotrav (travoprost 0.004% solution, timolol maleate 0.5%, "Novartis"), Group II comprised 38 people (74 eyes) with previous instillations of nonselective-blockers (timolol maleate 0.5% solution), Group III consisted of 31 people (60 eyes) with prior hypotensive therapy with Taflotan (tafluprost 0.0015% solution, "Santen") and Group IV — 43 people (86 eyes) who had not previously received any hypotensive therapy. All patients were transferred to a standard mode of Tapticom instillation (0.0015% solution of tafluprost in fixed combination with 0.5% timolol maleate). All patients underwent IOP monitoring, automated computer perimetry, biomicroscopy and drug tolerability assessment according to subjective complaints of the patient.

RESULTS and CONCLUSION: A decrease in IOP level by an average of 37.5% was noted among POAG patients after they changed their current hypotensive drug to a fixed preservative-free combination drug Tapticom (0.0015% solution of tafluprost with 0.5% timolol maleate). Target IOP was reached in 83% of patients, using Tapticom as the starting therapy. In patients who previously instilled beta-blockers and analogues of prostaglandins, the alteration in hypotensive scheme allowed an additional decrease in intraocular pressure from the initial 22-25%, achieving target IOP in 86-91% of cases. Functional perimetry parameters stabilization was achieved, an increase in the total photosensitivity of the central and peripheral fields was observed, which was expressed in a significant increase in the perimetrical indices of MD and PSD in all study groups by the 3rd month of treatment.

KEYWORDS: glaucoma, beta-blockers, analogues of prostaglandins, fixed combination.

Глаукома — нейродегенеративное хроническое заболевание и одна из главных причин необратимой слепоты в мире. В 2015 г. в мире зарегистрировано более 57,5 млн больных глаукомой и к 2020 г. это число вырастет до 65,5 млн человек. Заболеваемость варьирует от 0,9 до 3,5% в разных регионах и среди различных расовых принадлежностей [1]. В Российской Федерации зарегистрировано более 1 млн человек [2], в Новосибирской области на 1 июня 2017 г., по данным регионального глаукомного регистра, болеют глаукомой 18 309 человек. Большинство больных глаукомой должны использовать гипотензивные препараты постоянно и непрерывно в течение всей жизни. Несмотря на тот факт, что аналоги простагландинов и β -блокаторы используются в качестве первой линии терапии глаукомы, их потенциальные возможности недостаточны и более 40% пациентов вынуждены использовать комбинацию двух и более препаратов [3], одновременное применение

которых может вызывать снижение приверженности к лечению из-за сложного режима дозирования, ослабления гипотензивного эффекта вследствие симптома вымывания (короткий интервал закапывания, менее 5 минут) и токсического воздействия консерванта на глазную поверхность. Именно поэтому фиксированная комбинация является предпочтительней, чем инстилляцией двух отдельных агентов [4].

Разнообразный спектр гипотензивных лекарственных препаратов для местного применения в офтальмологии, зарегистрированных в России, позволяет практическому врачу использовать лекарственные средства (ЛС) разной эффективности и различного механизма действия.

Анализ назначаемых врачами региона ЛС, с использованием данных регионального Регистра глаукомных больных, позволил выявить определенную тенденцию: при сокращении применения β -блокаторов отмечено значительное увеличение

Состав групп пациентов

Таблица 1

Группы исследования	Исходная терапия	Мужчин	Женщин	Возраст, лет	
				разброс	средние показатели
1-я	тавопрост 0,004% / тимолола малеат 0,5%	17	18	34-74	57,47±11,07
2-я	тимолола малеат 0,5%	18	20	54-78	64,61±8,15
3-я	тафлупрост 0,0015%	17	14	44-70	61,73±9,73
4-я	без лечения	24	19	40-65	54,96±6,46
Всего	–	76	71	34-78	59,13±9,46

применения аналогов простагландинов. Быстрое истощение эффективности монотерапии при медикаментозном лечении глаукомы в течение первых двух лет наблюдения вызывает необходимость добавления к режиму дополнительных гипотензивных препаратов с другой точкой приложения в 40-45% случаев, что приносит определенные неудобства пациентам и снижает их приверженность к лечению (комплаентность) более чем в 50% случаев. Кроме того, добавление еще одной инстилляции глазных капель усиливает отрицательное влияние ЛС на состояние конъюнктивы и роговицы (т. н. глазной поверхности).

Особое отрицательное воздействие на глазную поверхность при «пожизненном» применении лекарства оказывает консервант. Обычно в офтальмологических препаратах это бензалкония гидрохлорид (БГХ), который не только оказывает токсическое действие на состояние глазной поверхности, но и на состояние зоны трабекулы, угла передней камеры, и, как показано Р. Denis et al. (2004), усиливает риск прогрессирования глаукомы [5].

Именно поэтому появление на российском рынке фиксированной комбинации тафлупроста (0,0015%) и тимолола малеата 0,5% (Таптиком, «Сантен», Япония) без консерванта позволило с оптимизмом начать применение этого лекарственного средства у больных глаукомой [6,7].

Цель настоящего исследования — изучить эффективность, безопасность и переносимость препарата Таптиком в терапии пациентов с открытоугольной глаукомой.

Задачи исследования:

1. Выявить степень снижения внутриглазного давления (ВГД) у впервые выявленных больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с высокими исходными уровнями давления.

2. Определить эффективность гипотензивного эффекта препарата у пациентов с недостижимым уровнем целевого ВГД при переводе с других лекарственных средств.

3. Оценить динамику прогрессирования заболевания при применении изучаемого препарата.

4. Изучить переносимость препарата Таптиком и удовлетворенность лечением у различных групп пациентов как при первично начатой терапии, так и при переводе с других гипотензивных медикаментов местного применения.

Материалы и методы

Всего были обследованы и получили лечение 147 пациентов (76 мужчин, 71 женщины) в возрасте от 34 до 78 лет (средний возраст 59,13±9,46 года).

Пациенты разделены на 4 группы по признаку ранее получаемой терапии:

1-я группа — 35 человек (69 глаз), получали в качестве гипотензивного препарата Дуотрав (тавопрост 0,004% раствор, тимолола малеат 0,5%, «Новартис»);

2-я группа — 38 человек (74 глаза), получавшие неселективные β-блокаторы (тимолола малеат 0,5% раствор разных производителей);

3-я группа — 31 человек (60 глаз), получали монотерапию в виде Тафлотана (тафлупрост 0,0015% раствор без консерванта, «Сантен»);

4-я группа — 43 человека (86 глаз), гипотензивного лечения не получали, имели при постановке диагноза высокие цифры ВГД, для снижения которого монотерапия представлялась недопустимой для нормализации офтальмотонуса (достижения «давления цели»).

Данные по полу и возрасту каждой из групп представлены в табл. 1, значительных различий в группах нет.

Диагноз ПОУГ установлен у 68 пациентов (133 глаза, 46%), глаукома нормального давления — у 50 человек (98 глаз, 34,5%), ПЭГ — у 29 пациентов (58 глаз, 19,5%). Распределение по стадиям в группах исследования представлено в табл. 2.

Всем пациентам проводилась компьютерная периметрия в пороговом режиме 30-2 на периметре Humphrey («Carl Zeiss», Germany) перед сменой/назначением препарата, затем через 2 и 3 месяца. При этом анализировали сумму децибел (дБ) пороговых значений в каждом квадранте, по всему полю

Таблица 2

Распределение больных (глаз) по стадиям глаукомы в группах исследования

Группа исследования	Исходная терапия	II стадия, чел./глаз (%)	III стадия, чел./глаз (%)
1-я	травопрост 0,004% / тимолола малеат 0,5%	6/12	29/57
2-я	тимолола малеат 0,5%	8/16	30/58
3-я	тафлупрост 0,0015%	11/22	20/38
4-я	без лечения	13/26	30/60
Всего	–	38/76 (26%)	109/213 (74%)

Таблица 3

Уровни ВГД в различные сроки наблюдения

Группы	ВГД, мм рт.ст.				
	исходное	через 2 недели	через 1 месяц	через 2 месяца	через 3 месяца
1-я	22,11±1,82	21,00±1,19*	19,53±1,07*	17,53±1,61*	17,11±1,59*
2-я	22,61±1,94	21,72±2,14*	17,94±1,80*	16,22±1,11*	16,28±2,14*
3-я	21,27±1,27	17,36±0,67*	15,64±0,81*	14,73±1,42*	14,91±1,14*
4-я	28,04±1,74**	21,61±2,15*	18,70±2,22*	17,30±1,61*	17,48±1,73*
Все	24,03±3,31	20,82±2,34*	18,25±2,08*	16,69±1,75*	16,68±1,92*

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверное различие от исходного; ** — $p < 0,05$, достоверное различие от 1-3 групп.

зрения, показатели среднего отклонения (mean deviation, MD) и среднеквадратичного отклонения (pattern standart deviation, PSD), рассчитываемые прибором автоматически с учетом собственной базы данных.

ВГД измеряли тонометром Маклакова (10 г) перед сменой/назначением препарата, далее через 2 недели, 1 месяц, 2 и 3 месяца в утренние часы (9-11 часов).

Для определения переносимости препарата использовали опросник по субъективным жалобам пациента (болевые ощущения, чувство инородного тела в глазу, «саднение») и оценку врачом-офтальмологом степени гиперемии при биомикроскопии переднего отрезка глаза. Из общесоматических нарушений отмечали наличие колебаний уровня артериального давления, нарушений ритма сердца и дыхательных расстройств.

Кроме того, пациентам предлагалось оценить степень комфортности использования препарата по разработанному опроснику в баллах: от 1 балла (очень хорошее) до 4 баллов (плохое), а также желание продолжать лечение назначенным лекарственным средством (ЛС).

Статистическая обработка данных клинического исследования выполнялась по стандартным статистическим алгоритмам с применением пакетов

программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 8.0. Сравнительный анализ проводился непараметрическими методами, которые не требуют нормальности распределения. Сравнение между группами проводилось с помощью критерия Шеффе, сравнение внутри групп — критерием Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика уровня ВГД и его снижения представлены в табл. 3 и 4. Исходные цифры офтальмотонуса у пациентов, предварительно получавших гипотензивную терапию, значительно не различались и в среднем составили 21,27-22,11 мм рт.ст. В группе с впервые выявленной ПОУГ средний уровень базового ВГД составил 28,04 мм рт.ст.

Самый высокий процент снижения уровня ВГД достигнут в группе нативных пациентов с исходно более высокими базовыми цифрами давления и впервые начатым лечением. Так, уже через 2 недели ВГД снизилось на $6,43 \pm 1,88$ (22,91%) мм рт.ст., через 3 месяца — на $10,57 \pm 2,31$ ($37,48 \pm 6,82\%$) мм рт.ст. В группе пациентов с переключением с фиксиро-

Таблица 4

Динамика уровня ВГД в различные сроки наблюдения

Группы	Δ ВГД			
	через 2 недели, мм рт.ст.	через 2 недели, %	через 3 месяца, мм рт.ст.	через 3 месяца, %
1-я	1,11±1,24	4,77±5,39	5,00±1,67	22,41±6,50
2-я	3,91±1,70	18,05±6,69	6,36±1,63	29,71±6,58
3-я	0,89±1,13	3,93±5,17	6,33±2,52	27,71±9,66
4-я	6,43±1,88	22,91±6,41	10,57±2,31	37,48±6,82
Все	3,21±2,88	12,49±10,43	7,35±3,10	29,77±9,47

ванной комбинации (тавропрост/тимолол) уровень снижения ВГД через 2 недели составил $1,11 \pm 1,24$ ($4,77 \pm 5,39\%$) мм рт.ст., через 3 месяца $5,00 \pm 1,67$ мм рт.ст. Такое снижение ВГД, несмотря на состав препарата из компонентов аналогичных фармацевтических групп, очевидно, связано с низким комплаенсом пациентов, поскольку у всех причиной переключения на другую фиксированную комбинацию явилась плохая переносимость препарата. Подтверждением большей эффективности явились результаты лечения в группе пациентов, переведенных с тимолола малеата на его комбинацию с тафлупростом, на $3,91 \pm 1,70$ ($18,05 \pm 6,69\%$) мм рт.ст. через две недели и на $6,36 \pm 1,63$ ($29,71 \pm 6,58\%$) мм рт.ст. — через 3 месяца. Добавление же β -блокаторов к исходно получаемому тафлупросту (в составе фиксированной комбинации) также привело к дополнительному снижению на $0,89 \pm 1,13$ ($3,93 \pm 5,17\%$) мм рт.ст., через 3 месяца — на $6,33 \pm 2,52$ ($27,71 \pm 9,66\%$) мм рт.ст.

При этом целевое ВГД было достигнуто в среднем у 86% пациентов. На рис. 1 изображено распределение достижения цифр целевого ВГД в зависимости от группы исследования.

При дальнейшем изучении состояния функциональных показателей наличия прогрессирующей глаукомной оптической нейропатии следует

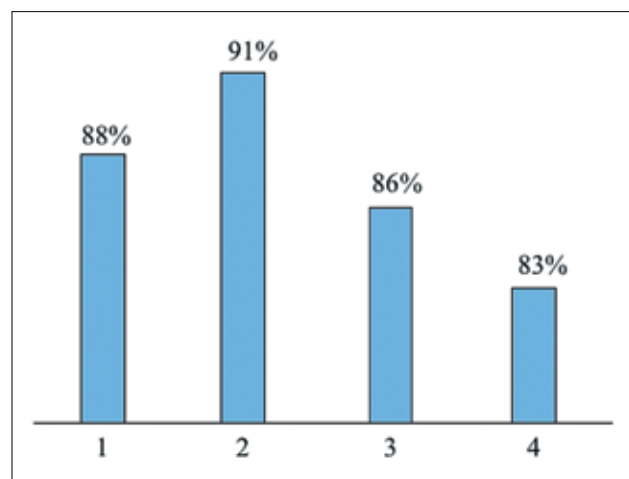


Рис. 1. Достижение целевого ВГД (% в группах исследования)

отметить, что повышение суммарной светочувствительности центрального и периферического полей зрения произошло за счет равномерного увеличения светочувствительности в каждой исследуемой точке, а не за счет уменьшения глубины или распространенности дефектов поля зрения. На это указывает динамика показателей MD (показатель среднего отклонения, mean deviation) и PSD (показатель

Изменения показателей MD в период наблюдения, дБ

Таблица 5

Группы	Показатель MD, дБ					
	базовое	через 2 мес.	Δ MD через 2 мес.	Δ MD через 2 мес., %	через 3 мес.	Δ MD через 3 мес., %
1-я	10,26±1,82	10,00±1,73*	0,26±0,87	1,96±9,42	9,17±1,58*	9,86±9,97*
2-я	11,06±2,10	10,28±1,90*	0,78±1,00	6,71±8,90	9,66±1,83*	12,13±10,88*
3-я	10,00±2,45	9,01±2,32*	0,99±0,88	9,69±8,40	8,20±1,93*	17,36±8,85*
4-я	12,08±3,59	11,22±3,21*	0,86±1,06	6,53±7,67	10,80±2,87*	15,00±19,91
Все	11,01±2,74	10,31±2,49*	0,70±0,99	5,84±8,80	9,66±2,31*	13,26±14,04*

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверное различие от исходного.

Изменения показателей PSD в период наблюдения, дБ

Таблица 6

Группы	Показатель PSD, дБ						
	базовое	через 2 месяца	Δ PSD через 2 мес., абс	Δ PSD через 2 мес., %	PSD через 3 мес.	Δ PSD через 3 мес., абс	Δ PSD через 3 мес., %
1-я	5,27 $\pm$ 0,68	4,86 $\pm$ 0,76	0,42 $\pm$ 0,25	8,12 $\pm$ 5,62	4,77 $\pm$ 0,61	0,50 $\pm$ 0,32	9,28 $\pm$ 5,55
2-я	4,88 $\pm$ 0,72	4,49 $\pm$ 0,66*	0,39 $\pm$ 0,23	7,95 $\pm$ 3,94	4,32 $\pm$ 0,64	0,57 $\pm$ 0,34	11,42 $\pm$ 5,92*
3-я	5,01 $\pm$,80	4,70 $\pm$ 0,92*	0,31 $\pm$ 0,18	6,63 $\pm$ 4,04	4,47 $\pm$ 0,86	0,54 $\pm$ 0,16	11,08 $\pm$ 3,59*
4-я	5,59 $\pm$ 1,21	5,41 $\pm$ 1,18*	0,18 $\pm$ 0,18	3,17 $\pm$ 3,15	4,89 $\pm$ 1,14	0,70 $\pm$ 0,36	12,51 $\pm$ 6,34*
Все	5,23 $\pm$ 0,94	4,92 $\pm$ 0,97*	0,32 $\pm$ 0,23	6,24 $\pm$ 4,71	4,65 $\pm$ 0,88	0,59 $\pm$ 0,32	11,15 $\pm$ 5,70*

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверное различие через 3 месяца по сравнению с 2-месячным применением ЛС.

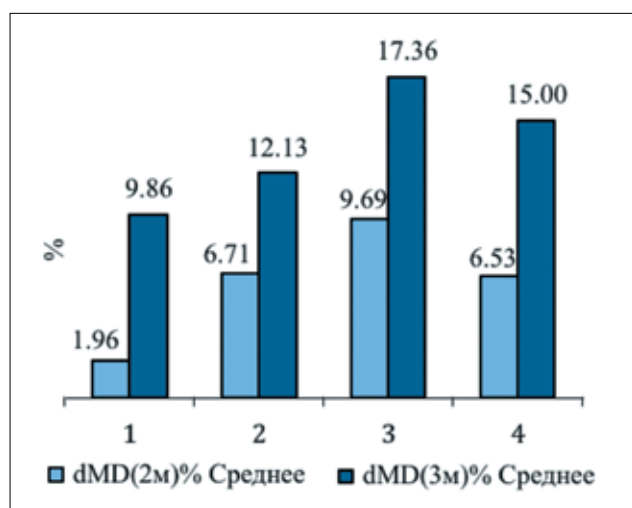


Рис. 2. Динамика изменений MD

среднеквадратичного отклонения, pattern standart deviation). Уровни среднего отклонения от возрастной нормы у пациентов различных групп (MD, дБ) изучались через 2 и 3 месяца применяемого лечения. Данные в абсолютных и относительных цифрах представлены в табл. 5, 6.

При сравнении данных статической периметрии отмечается достоверное увеличение MD, начиная со второго месяца, во всех группах исследования. Так, самый низкий исходный показатель MD центрального поля зрения зарегистрирован у пациентов с впервые выявленной глаукомой, не получающих терапии, — 12,08 $\pm$ 3 дБ, в процессе лечения MD увеличился на 15% и составил 10,80 $\pm$ 2,87 дБ, при этом показатель PSD, по которому можно косвенно судить о глубине и степени распространенности дефектов поля зрения, практически не изменился и в среднем составил (5,23 $\pm$ 0,94 и 4,65 $\pm$ 0,88 дБ соответственно). Сравнение же относительных показателей выявило достоверность изменения MD и PSD только после проведения лечения Таптиком в течение 3 месяцев, а PSD — только во 2, 3 и 4-й группах пациентов.

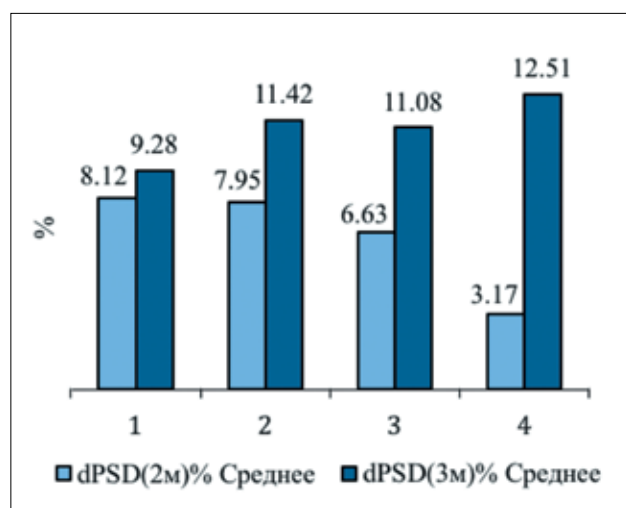


Рис. 3. Динамика изменений PSD

Динамика изменений MD и PSD по группам сравнения через 2 и 3 месяца представлены на рис. 2 и 3.

Проведенный сравнительный анализ показал, что применение препарата Таптиком как в случаях перевода на него при неэффективности β -блокаторов (тимолола малеата 0,5% раствора) и аналогов простагландинов (тафлупроста 0,0015%), непереносимости фиксированной комбинации Дуотрав, так и при назначении его в случае впервые выявленной ПОУГ вызывает достоверное улучшение функциональных значений статической компьютерной периметрии.

Переносимость и субъективные ощущения пациента при постоянном режиме закапывания препарата определяют эффективность и непрерывность лечения. При изучении результатов опроса пациентов, получающих препарат Таптиком без консервантов, обращает на себя внимание, что наиболее часто отмечены наличие гиперемии, жалоб на чувство инородного тела, болезненные ощущения и «саднение» у пациентов, ранее не получавших лечение (3 из 43 пациентов), при этом уже ко

Частота побочных субъективных ощущений, n (%)

Таблица 7

Побочные эффекты	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Все группы
Гиперемия	6 (2%)	3 (7,8%)	0	3 (6,9%)	4,1%
Чувство инородного тела в глазу	4 (11%)	5 (13 %)	3 (9,6%)	8 (18,6%)	13,05%
Чувство «саждения»	1 (2,8%)	3 (7,8%)	0	2 (4,6%)	3,8%
Боль	1 (2,8%)	2 (5, 2%)	0	1 (2,3%)	2,07%

Переносимость препарата, n (%)

Таблица 8

Переносимость препарата	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Все группы
Очень комфортно	20 (57%)	23 (61%)	23 (75%)	14 (32%)	55,5%
Комфортно	11 (32%)	13 (34%)	8 (25%)	22 (52%)	35,5%
Средней комфортности	4 (11%)	0	0	5 (11%)	5,5%
Некомфортно	0	2 (5%)	0	2 (5%)	3,0%

Общие побочные эффекты и приверженность к лечению препаратом Таптиком, n (%)

Таблица 9

Побочные эффекты	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Все группы
Нарушение сердечного ритма	1 (2,8%)	0	3 (9,6%)	3 (6,9%)	3,9%
Колебания артериального давления	0	0	0	0	0
Дыхательные расстройства	0	0	0	0	0
Продолжение лечения препаратом	100%	100%	100%	100%	100%

второму месяцу лечения большее количество жалоб отсутствовало — пациенты, «привыкнув к препарату», их не замечали. Следует отметить, что наиболее благоприятной в плане переносимости была группа пациентов, переведенных с лечения тафлупростом, в ней отмечено полное отсутствие гиперемии, «саждения», болезненных ощущений при инстилляциях и только 3 пациента из 31 отметили ощущение инородного тела. Обращает на себя внимание тот факт, что местное применение фиксированной комбинации тафлупроста и тимолола без консерванта не вызывает выраженных отрицательных воздействий на переднюю поверхность глазного яблока, а низкую комфортность применения указанного препарата отметили только 4 (2,7%) пациента из 147.

Результаты переносимости препарата Таптиком представлены в табл. 7 и 8.

При анализе системных осложнений на фоне применения препарата Таптиком зарегистрировано нарушение сердечного ритма в виде тахикардии

у 7 пациентов; нарушений со стороны дыхательной системы и влияния на уровень АД отмечено не было. Все пациенты выразили желание продолжать применение этого лекарственного препарата.

Выводы

1. Применяемый в качестве стартовой терапии Таптиком (0,0015% раствор тафлупроста в фиксированной комбинации с 0,5% тимололом малеатом) у больных первичной открытоугольной глаукомой обеспечивает стабильное снижение уровня ВГД на 37,5%, с достижением целевого давления у 83% пациентов.

2. При неэффективности терапии аналогами простагландинов и β -блокаторами, отсутствии переносимости лечения иными фиксированными комбинациями перевод этих пациентов на фиксированную комбинацию Таптиком обеспечивает дополнительное снижение офтальмотонуса

от исходного на 22-25% и позволяет добиться целевого уровня ВГД в 86-91% случаев.

3. Использование в качестве гипотензивного лекарственного средства препарата Таптиком достоверно стабилизировало функциональные периметрические показатели во всех группах исследования, отмечено повышение суммарной светочувствительности центрального и периферического полей зрения, выразившееся в достоверном увеличении периметрических индексов MD и PSD к 3-му месяцу лечения.

4. Полученные результаты хорошей переносимости и комплаентности пациентов при применении препарата Таптиком позволяют надеяться на его длительное и эффективное применение у больных первичной открытоугольной глаукомой с самых ранних ее стадий.

5. Недостаточный срок наблюдения не позволил определить длительность степени компенсации ВГД и сохранения зрительных функций, что остается задачей дальнейшего наблюдения.

Литература/References

1. Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J. et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(1):86-93.
2. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в России и странах СНГ. *Офтальмология* 2013; 10(4):11-15. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in Russia and CIS. *Ophthalmology* 2013; 10(4):11-15. (In Russ.)].
3. Marquis R.E., Whitson J.T. Management of glaucoma: focus on pharmacological therapy. *Drugs Aging* 2005; 22:1-21.
4. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4. Savona: Publi Comm; 2014.
5. Denis P., Lafuma A., Berdeaux G. Medical outcomes of glaucoma therapy from a nationwide representative survey. *Clin Drug Investig* 2004; 24(6):343-352.
6. Konstas A.G., Holló G. Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: a new opportunity in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(9):1271-1283.
7. Hoy S.M. Tafluprost/Timolol: A review in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs* 2015; 75(15):1807-1813.

Поступила 24.09.2017

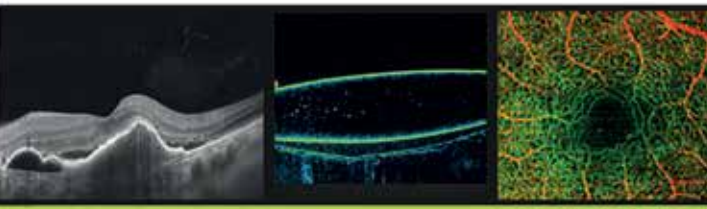


OPTOPOL
technology

СОКТ Copernicus REVO NX

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СЕТЧАТКИ, ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА, РОГОВИЦЫ И СКЛЕРЫ

ОКТ-АНГИОГРАФИЯ. 3D ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СОСУДИСТЫХ
СПЛЕТЕНИЙ СЕТЧАТКИ И ХОРИОИДЕИ

- Скорость 110 000 А-сканов/сек
- Проведение всех измерений в автоматическом режиме
- Голосовые подсказки в процессе измерения
- Панорамное сканирование сетчатки 12 мм + 12 мм
- Визуализация хориоидеи

Stormoff®

Тел.: (495) 780-0792; (495) 780-7691
(495) 956-0557

www.stormoff.com
oko@stormoff.com

УДК 617.7-007.681-07

О точности измерительных линеек Б.Л. Поляка

ВУРДАФТ А.Е., врач-офтальмолог.

«Многопрофильный медицинский центр АлсМед», 198205, Российская Федерация,
Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 122.

Автор не получал финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить точность ряда образцов измерительных линеек, используемых при тонометрии по Маклакову.

МЕТОДЫ. Были оценены 22 экземпляра различных моделей измерительной линейки Б.Л. Поляка, используемые для определения «тонометрического» внутриглазного давления (ВГД) в тонометрии по А.Н. Маклакову. С помощью формулы Imbert-Fick вычислен идеальный диаметр отпечатка для каждого деления шкалы измерительной линейки. Эти расчеты были приняты за «золотой стандарт» для контроля точности линеек. Все линейки оцифрованы и переведены в формат JPG с разрешением 300 или 600 DPI. Для каждого экземпляра вычислялся диапазон диаметров отпечатков (в мм), вписывающихся в деления шкалы от «16» до «17», от «25» до «26», от «35» до «36» и от «54» до «56» мм рт.ст., представляющие низкое, пограничное, высокое и крайне высокое ВГД соответственно. Сравнение полученных результатов с «золотым стандартом» позволило оценить точность 22 экземпляров измерительных линеек Поляка в этих четырех диапазонах. Дополнительно была оценена соотносимость трех измерительных линеек, отображающих «истинное ВГД» (2 варианта линеек

А.П. Нестерова – Е.А. Егорова и 1 вариант линейки А.П. Нестерова – М.Б. Вурдафта – Б.И. Вагина).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Была оценена аккуратность 22 линеек на уровне «16», «25», «35» и «54» мм рт.ст. Выявлены 3 измерительные линейки с наиболее аккуратными результатами. Шесть линеек продемонстрировали критическое занижение результатов ВГД во всех диапазонах, занижая результаты на 5-16 мм рт.ст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование показало разнородность современных измерительных линеек Б.Л. Поляка и неудовлетворительную соотносимость результатов, получаемых с помощью разных линеек. Выявлены наиболее аккуратные экземпляры, а также наименее аккуратные экземпляры, представляющие опасность для клинической практики. Обсуждены последствия подобных погрешностей измерительных линеек Поляка. Показана несоотносимость переводных линеек «истинного» ВГД, не позволяющая стандартизовать измерения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, тонометрия по Маклакову, измерительная линейка Поляка, аппланационная тонометрия, внутриглазное давление, диспансеризация, тонометр.

ENGLISH

On the precision of Polyak measuring scales in Maklakov tonometry

VURDAFT A.E., M.D.

Private Clinic "AlsMed", 122 pr. Veteranov, Saint-Petersburg, Russian Federation, 198205.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Вурдафт Антон Есикович, e-mail: antonvurdaft@gmail.com

Abstract

PURPOSE: To determine the precision of selected samples of Polyak measuring scales used in Maklakov tonometry.

METHODS: Twenty two samples of different models of Polyak measuring scales for Maklakov tonometers were assessed. So called “tonometric” intraocular pressure (IOP) scales were appraised. The ideal size of the imprint for each grade of the scale was calculated using the Imbert-Fick law formula. These calculations were considered a “golden standard” for the purpose of this study. The scales were scanned and saved as JPG-files with resolution 300 or 600 DPI. The following parameters were measured for each sample: the diameter of imprints which can fit in between “16” and “17”, “25” and “26”, “35” and “36”, and “54” and “56” mm Hg, representing low, borderline, high and very high IOP. Measurements were then compared to the “golden standard”, and the conclusions were made regarding the precision of each sample of tonometric measuring scale. Results were compared to three additional IOP measuring

scales: 2 models of Nesterov–Egorov measuring scale and 1 model of Nesterov–Vurgaft–Vagin measuring scale.

RESULTS: Twenty two Polyak measuring scales were evaluated according to the precision of “16”, “25”, “35” and “54” mm Hg marks. Three scales were determined as accurate. The study revealed six measuring scales critically underestimating the IOP level (up to 5-16 mm Hg of underestimation).

CONCLUSION: The study revealed critical heterogeneity of Polyak measuring scales for Maklakov tonometry. Measurement results may differ significantly with different scale models, proving unsatisfactory correlation between various modern scales. The most accurate and the least accurate scales were determined. Implications of such measurement errors were discussed. Poor correlation of “true” IOP measuring scales was also demonstrated.

KEYWORDS: glaucoma, intraocular pressure, Maklakov tonometry, applanation tonometry, Polyak measuring scale, screening.

Тонометрия по Маклакову — общепринятый и повсеместно используемый метод измерения внутриглазного давления (ВГД) в Российской Федерации и странах бывшего Советского Союза, а также один из первых инструментальных методов измерения ВГД. Методика впервые была представлена Алексеем Николаевичем Маклаковым в 1884 г. в России и в 1885 г. — за рубежом (на международной конференции в Париже) [1, 2]. Для этого вида тонометрии используется аппланационный принцип, когда вершина роговицы уплощается грузиком (стандарт — 10 грамм), плоская площадка которого смазана краской (например, колларголом). Чем больше ВГД, тем меньшее уплощение роговицы грузиком произойдет, и соответственно — тем меньшего размера отпечаток останется на плоской площадке грузика; и наоборот. Для предложенного А.Н. Маклаковым тонометра математическая база была подведена лишь через несколько лет после изобретения. Стандартизация результатов отпечатков и их математическое измерение были делом времени и требовали набора определенной базы измерений [1]. А.Н. Маклаков в 1892 г. предложил измерять диаметр отпечатков по специальной шкале с простыми миллиметровыми делениями на прозрачной пленке [3]. Imbert (в 1885 г.) и Fick (в 1887 г.) привели теоретические обоснования работы аппланационной тонометрии (это было названо законом Fick – Maklakoff, а впоследствии — законом Imbert – Fick) [4-6]. Несмотря на то, что недостатки метода признавал и сам Маклаков, а также на то, что формула имеет известные недостатки (игнорируется толщина роговицы, ее упругость и слезная пленка), измерение давления согласно принципу Imbert – Fick происходит и по сей день (в частности, кроме тонометрии по Маклакову эта формула применяется

в тонометрии по Гольдманну и аналогичных методах) [5, 7]. В 1895 г. С.С. Головин на основе данной формулы составил таблицу для пересчета диаметра отпечатка в миллиметрах в значение давления в миллиметрах ртутного столба. И лишь позднее (дату изобретения найти не удалось) Борис Львович Поляк предложил прозрачные измерительные тонометрические линейки, на которых данные из таблицы С.С. Головина перенесены на специальные номограммы, позволяющие сразу оценить значение внутриглазного давления в мм рт.ст. по отпечатку [3].

В настоящее время в офтальмологической практике распространены разные модели измерительных линеек Б.Л. Поляка. Помимо тех линеек, что входят в наборы с грузиками от производителей — доступны различные варианты линеек, распространяемые фармакологическими компаниями на научных конференциях и через представителей фармкомпаний. Доступны варианты, выдающие результат в виде «тонометрического» ВГД, и варианты, выдающие результат в виде «истинного» ВГД, между которыми разница в теории возникает из-за влияния роговицы на измерение (в случае «истинного» ВГД ее влияние, как считалось, нивелируется). Тем не менее в Российской Федерации основной по-прежнему остается стандартная измерительная линейка «тонометрического» ВГД Б.Л. Поляка (шкала для десятиграммовых тонометров).

Качество и точность этих линеек играют важную роль в повседневной офтальмологической практике и напрямую определяют прогноз ведения и лечения больных с глаукомой или подозрением на глаукому.

Цель настоящего исследования — оценка точности 22 образцов измерительных линеек Поляка, а также оценка соотносимости результатов между тремя линейками, измеряющими «истинное» ВГД.

Материалы и методы

В исследование включены 22 измерительных линейки «тонометрического» ВГД. Дополнительно оценены 3 варианта измерительных линеек для «истинного» ВГД.

Были использованы следующие образцы (рис. 1):

- 1) образец № 1 — линейка с заголовком «Азопт® Бетоптик С®» компании «Alcon»;
- 2) образец № 2 (линейка с заголовком «Витрум Вижн®» от компании «Unipharm»);
- 3) образец № 3 (линейка с заголовком «Глаупрост® Дорзопт® Бетофтан®» от компании «Rompharm Co»);
- 4) образец № 4 (линейка с заголовком «Дорзопт® Бетофтан®» от компании «Rompharm Co»);
- 5) образец № 5 (линейка с заголовком «Дуотрав® Травопрост® 0,004% Тимолол 0,5% глазные капли» от компании «Alcon»);
- 6) образец № 6 (линейка с заголовком «Фотил® Форте Фотил®» от компании «Santen»);
- 7) образец № 7 (линейка с заголовком «Ксала-тан® – Латанопрост» от компании «Pfizer Inc.»);
- 8) образец № 8 (линейка Нестерова – Вургафта – Вагина с заголовком «Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов – Ксала-тан® – Ксалаком®», шкала «истинного» ВГД и шкала «тонометрического» ВГД);
- 9) образец № 9 (линейка с заголовком «Глазные капли Тобразон®» от компании «Cadila Pharmaceuticals Ltd»);
- 10) образец № 10 (данный образец был назван «подарком лично от Б.Л. Поляка» и коммерчески не производится);
- 11) образец № 11 (линейка с заголовком «Офтан Тимогель®» от компании «Santen»);
- 12) образец № 12 (линейка с заголовком «Офтан® Тимолол Фотил® Фотил Форте®» от компании «Santen»);
- 13) образец № 13 (средней толщины заводская матовая линейка от компании «Офтальмологические приборы»);
- 14) образец № 14 (самая тонкая заводская глянцевая линейка от компании «Офтальмологические приборы»);
- 15) образец № 15 (средней толщины заводская глянцевая линейка от компании «Офтальмологические приборы»);
- 16) образец № 16 (линейка с заголовком «Тафлотан®» от компании «Santen»);
- 17) образец № 17 (линейка с заголовком «Траватан®» от компании «Alcon»);
- 18) образец № 18 (линейка с заголовком «Траватан® – Травопрост 0,004% глазные капли» от компании «Alcon»);
- 19) образец № 19 (линейка с заголовком «Люксфен® – Бримонидин 0,2% 5 мл» от компании «Bausch + Lomb»);
- 20) образец № 20 (линейка с заголовком «Ару-тимол® и сегодня стандарт в терапии глаукомы» компании «Chauvin Ankerpharm GmbH»);

21) образец № 21 (линейка с заголовком «Азопт® Бетоптик®» компании «Alcon»);

22) образец № 22 (линейка с заголовком «15 лет доверия» компании «Pfizer»);

23) образец № 23 (переводная линейка для измерения «истинного» ВГД Нестерова – Егорова с заголовком «Комбиган® – Альфаган® – Ганфорт®»);

24) образец № 24 (переводная линейка для измерения «истинного» ВГД Нестерова – Егорова компании «Оптимед»).

Для 22 тонометрических линеек была детально оценена их точность. Дополнительно оценена соотносимость результатов измерений, выдаваемых тремя измерительными линейками «истинного» ВГД: двух экземпляров линейки А.П. Нестерова – Е.А. Егорова и одного экземпляра линейки А.П. Нестерова – М.Б. Вургафта – Б.И. Вагина.

Для линеек Поляка сравнивался диаметр воображаемого отпечатка, вписываемый в шкалу линейки у соответствующего деления, с диаметром, который должен вписываться в шкалу идеальной линейки у того же деления («золотой стандарт»).

«Золотой стандарт» был рассчитан в Microsoft Excel, где для каждого миллиметра ртутного столба шкалы измерительной линейки по формуле из закона Imbert – Fick был вычислен идеальный диаметр отпечатка [BECKER-SHAFFER].

Идеальный диаметр отпечатка в миллиметрах, округленный до 3 знаков после запятой, был вычислен для каждого миллиметра ртутного столба по следующей формуле (Microsoft Excel):

$$=ROUND(SQRT(10 \times 4 / (PI() \times A2 \times 1,36)) \times 10; 3),$$

где ROUND (;3) — округление до 3 знаков после запятой для удобства; SQRT () — корень из; 10 — вес грузика в граммах; 4 — коррекционное число 2 в квадрате из изначальной формулы; PI — функция Microsoft Excel «число Пи»; 1,36 — производное удельного веса ртути для перевода давления из грамм/см² в мм рт.ст.; A2 — ячейка с цифрой давления в мм рт.ст.; 10 — перевод см в мм.

В расчетной таблице Microsoft Excel миллиметры диаметра воображаемых идеальных отпечатков («золотой стандарт») приведены с точностью до четырех знаков после запятой; миллиметры ртутного столба — с точностью до одного знака после запятой.

Измерения собственно образцов линеек производились по шкалам для грузиков 10 г. Первоначально измерения были выполнены с использованием штангенциркуля на реальных образцах измерительных линеек. Однако ввиду недостаточной точности метода, финальные измерения были произведены на оцифрованных вариантах линеек с помощью компьютера. Все образцы линеек были отсканированы в разрешении (DPI) 300 или 600 и сохранены в виде файлов JPG.

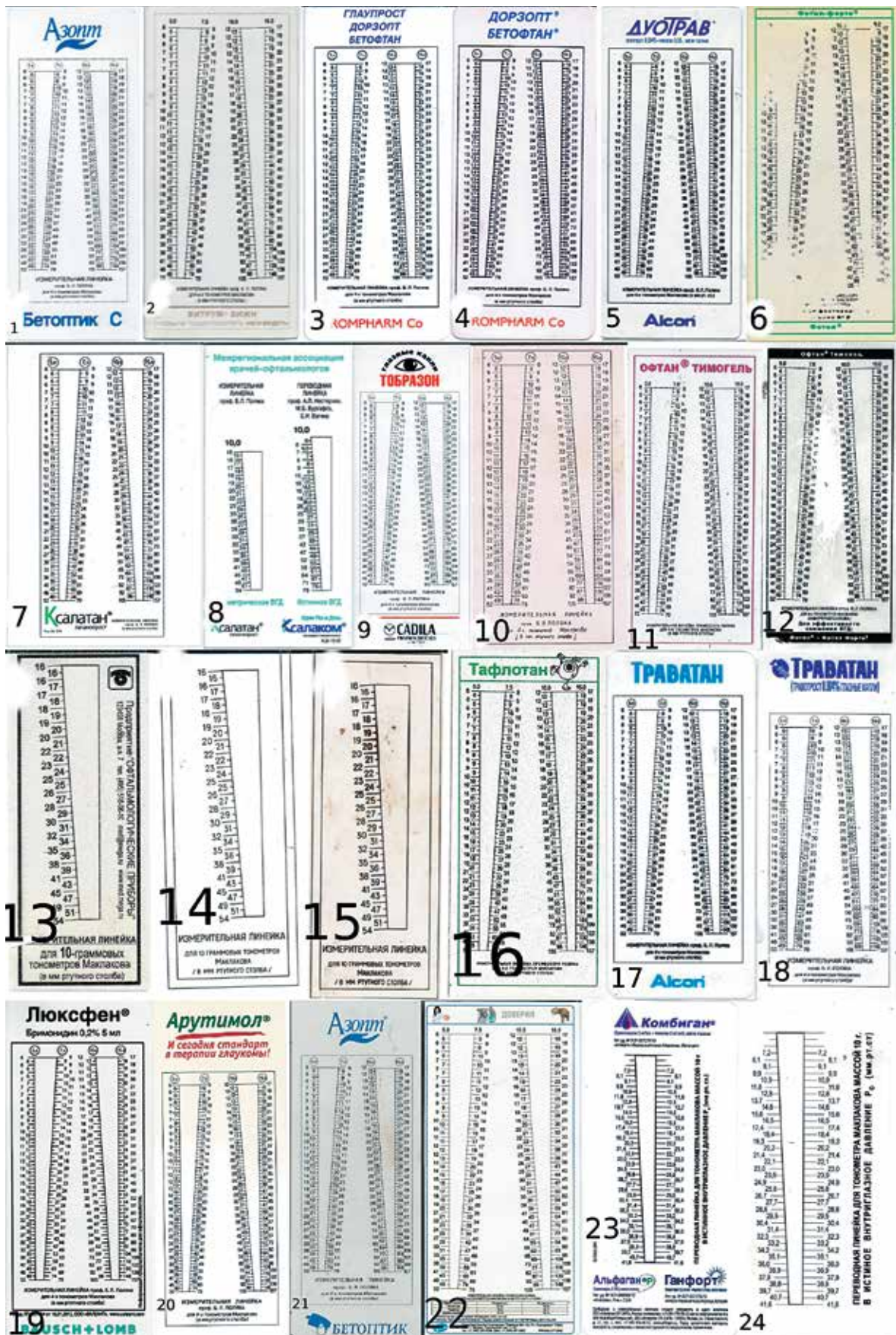


Рис. 1. Исследованные экземпляры линеек

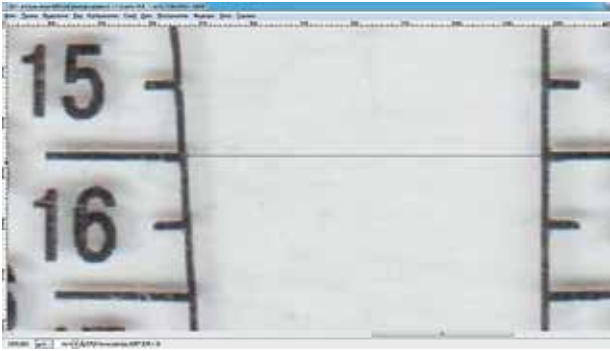


Рис. 2. Принцип измерения диаметра в графическом редакторе Gimp с увеличением 500%

Несмотря на то что измерительные линейки Поляка не содержат десятичных долей, в реальности — каждый миллиметр ртутного столба внутриглазного давления состоит из диапазона чисел. Для удобства, и с клинической точки зрения, каждый миллиметр давления в расчетной таблице Microsoft Excel был разделен на 10 частей. С такой точностью, например, оценивают ВГД электронный тонометр Гольдманна и динамический контурный тонометр Pascal. Все значения отпечатков, вписывающиеся в десятые доли миллиметра, считаются частью этого деления. Например, отпечатки, по расчетам показывающие давление 12,1 мм рт.ст. и 12,9 мм рт.ст., все еще относятся к делению «12 мм рт.ст.», так же как отпечатки, по расчетам показывающие давление 24,1 мм рт.ст. и 24,9 мм рт.ст., — все еще относятся к делению «24 мм рт.ст.».

Оценивались три параметра — диаметры воображаемого максимально вписываемого отпечатка на уровнях 16 мм рт.ст. (измерялся весь диапазон, включающий все три деления шкалы со значением «16»), 25 мм рт.ст. (измерялся диапазон от «25» до «26» мм рт.ст.), 35 мм рт.ст. (диапазон от «35» до «36» мм рт.ст.) и на уровне 54 мм рт.ст. (диапазон от «54» до «56»). Диапазон значений на делениях «16», «25», «35» и «54» измерялся от начала первой риски значения непосредственно до начала риски следующего деления («17», «26», «36» и «56» соответственно), таким образом конечная цифра диапазона одновременно подразумевает начало следующего деления.

Сначала диаметр вписываемых в шкалу линейек отпечатков (в пикселях) вычислялся с помощью графического редактора «GIMP» (рис. 2) при увеличении 500% (для изображений с разрешением 600 DPI) или 800% (для изображений с разрешением 300 DPI) с помощью инструмента «Measure Tool», и результат измерения переводился в миллиметры по следующей формуле [8]:

$$\text{mm} = (\text{pixels} \times 25.4) / \text{DPI}$$

где mm — миллиметры диаметра; pixels — количество пикселей в изображаемом оттиске; DPI — количество точек на дюйм.

Погрешность измерения составляет ± 1 пиксель при разрешении DPI 300 и ± 2 пикселя при разрешении DPI 600, что равняется $\pm 0,0847$ мм для обоих разрешений. Эта погрешность является неизбежной и в реальной клинической практике с применением луп, и при измерении на мониторе с 5-8-кратным увеличением; обуславливается она дефектами и неравномерностью эмульсионного покрытия измерительных линеек. По этой причине данная погрешность измерения не вводилась в таблицу с результатами и не учитывалась при финальной обработке.

Расчеты для каждой линейки сведены в таблицу наравне с золотым стандартом.

Результаты

Результаты сводной таблицы были переведены в мм рт.ст. по формуле, обратной уже приведенной выше. Оттиск в мм рт.ст. из миллиметров диаметра, округленный до 1 знака после запятой: мм рт.ст. = $\text{ROUND}((10/(\text{PI}) \times (\text{B1}/(10 \times 2))^2)/1,36; 1)$. Результаты в мм рт.ст. приведены в сводной диаграмме для каждого из четырех параметров.

График на рис. 3 показывает, что из 22 линеек 18 линеек занижают давление на своем делении «16» (показывают ложное низкое давление). Из них 11 линеек могут занижать давление на 2 мм, а две линейки занижают давление на 5-6 мм (образцы № 3 и 7). Четыре линейки из 22 (образцы № 8, 18, 20 и 22) могут завышать давление на уровне своего деления шкалы «16» на доли миллиметра.

График на рис. 4 показывает, что на уровне «25 мм рт.ст.» 19 линеек из 22 занижают настоящее давление (показывают ложное низкое давление). Одна линейка может занижать давление на 1 мм (образец № 19), 7 линеек могут занижать давление на 2 мм (образцы № 1, 4, 9, 10, 17, 20, 22), 6 линеек могут занижать давление на 3 мм (образцы № 5, 6, 12, 13, 14 и 21), 4 линейки могут занижать давление на 4 мм (образцы № 2, 11, 15 и 16) и 2 линейки занижают давление на 7-8 мм рт.ст. (образцы № 3 и 7). Образцы № 8, 18 и 19 могут завышать настоящие результаты на 1-2 мм рт.ст. (показывать ложное высокое давление).

График на рис. 5 показывает, что каждая из 21 линейки занижает настоящее давление на уровне деления «35» мм рт.ст. (т.е. показывают ложно низкое давление). Из них 17 линеек могут занижать давление на 3 мм рт.ст., а 3 линейки — занижают давление на 7-11 мм рт.ст. (образцы № 2, 3, 7).

График на рис. 6 показывает, что из 22 линеек 20 занижают настоящее давление на уровне деления «54 мм рт.ст.» (т.е. показывают ложно низкое давление). Разница с настоящим давлением колеблется от 3 до 26 мм рт.ст. (и образцы № 2, 3, 5 и 7 показывают самую большую погрешность).

Таблица 1

Сводные результаты измерений линеек и размеры «золотого стандарта»

Линейка	Диаметр отпечатка в мм (диапазон, включая весь промежуток значений)			
	на 16 мм рт.ст. (значения от 16,0 до 17,0 мм рт.ст.)	на 25 мм рт.ст. (значения от 25,0 до 26,0 мм рт.ст.)	на 35 мм рт.ст. (значения от 35,0 до 36,0 мм рт.ст.)	на 54 мм рт.ст. (значения от 54,0 до 56,0 мм рт.ст.)
«Золотой стандарт»	7,6494-7,421	6,1195-6,0007	5,1719-5,0996	4,1638-4,0888
Образец № 1	7,4506-7,2813	5,969-5,7997	5,0377-4,9107	4,064-3,8947
Образец № 2	7,4083-7,112	5,7997-5,6303	4,7837-4,699	3,8523-3,7677 (градация «56» ошибочно обозначена как «55»)
Образец № 3	6,7733-6,5193	5,4187-5,2493	4,6143-4,4873	3,7677-3,6407
Образец № 4	7,5777-7,2813	5,969-5,7997	4,953-4,8683	3,9793-3,8523
Образец № 5	7,4507-7,239	5,8843-5,715	4,953-4,826	3,8523-3,7253
Образец № 6	7,493-7,1967	5,9267-5,7573	4,953-4,8683	4,064-3,937 (градация «56» ошибочно обозначена как «55»)
Образец № 7	6,8157-6,604	5,461-5,2917	4,572-4,5297	3,7677-3,6407
Образец № 8	7,8317-7,5777	6,2653-6,0537	5,1647-5,08 (деления сокращены, показан диапазон «35» – «37»)	4,191
Образец № 9	7,5777-7,2813	5,9267-5,7997	4,953-4,9107	3,9793-3,8947
Образец № 10	7,62-7,3237	6,0537-5,8843	5,1223-5,0377	4,1487-4,0217
Образец № 11	7,366-7,112	5,7997-5,6727	4,9107-4,826	3,937-3,8523 (градация «56» ошибочно обозначена как «55»)
Образец № 12	7,493-7,1967	5,9267-5,715	4,953-4,826	3,937-3,8523
Образец № 13	7,5353-7,239	6,0113-5,7573	4,953-4,8683	3,9793
Образец № 14	7,493-7,1967	5,9267-5,715	4,953-4,826	3,9793
Образец № 15	7,493-7,1967	5,8843-5,6727	4,9107-4,826	3,9793
Образец № 16	7,4507-7,1967	5,842-5,6727	4,9107-4,826	3,8947-3,81 (градация «56» ошибочно обозначена как «55»)
Образец № 17	7,62-7,366	6,0537-5,7997	4,9953-4,8683	4,0217-3,8947
Образец № 18	7,7047-7,4083	6,1383-6,0113	5,08-4,9953	4,1063-3,9793
Образец № 19	7,62-7,366	6,1807-5,9267	5,1647-5,08	4,2333-4,1487
Образец № 20	7,7047-7,4083	6,096-5,8843	5,0377-4,953	4,0217-3,9793
Образец № 21	7,5353-7,2813	5,9267-5,7573	5,08-4,9107	3,9793-3,81
Образец № 22	7,7047-7,366	6,0113-5,842	5,08-4,9953	4,064-3,9793 (градация «56» ошибочно обозначена как «55»)

Соотносимость результатов измерительных линеек «истинного» ВГД

Образец	Диаметр отпечатка на уровне «25,0 мм рт.ст.» (в мм)
Образец № 23 (линейка Нестерова – Егорова «Комбиган® – Альфаган® – Ганфорт®»)	5,3763 (диаметр деления «24,9 мм рт.ст.»)
Образец № 24 (линейка Нестерова – Егорова «Оптимед»)	5,5457 (диаметр деления «24,9 мм рт.ст.»)
Образец № 8 (линейка Нестерова – Вургафта – Вагина «Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов – Ксалатан® – Ксалаком®», шкала «истинного» ВГД)	5,8843-5,588 (диаметр диапазона отпечатков «25,0-27,0», деление «26» отсутствует)

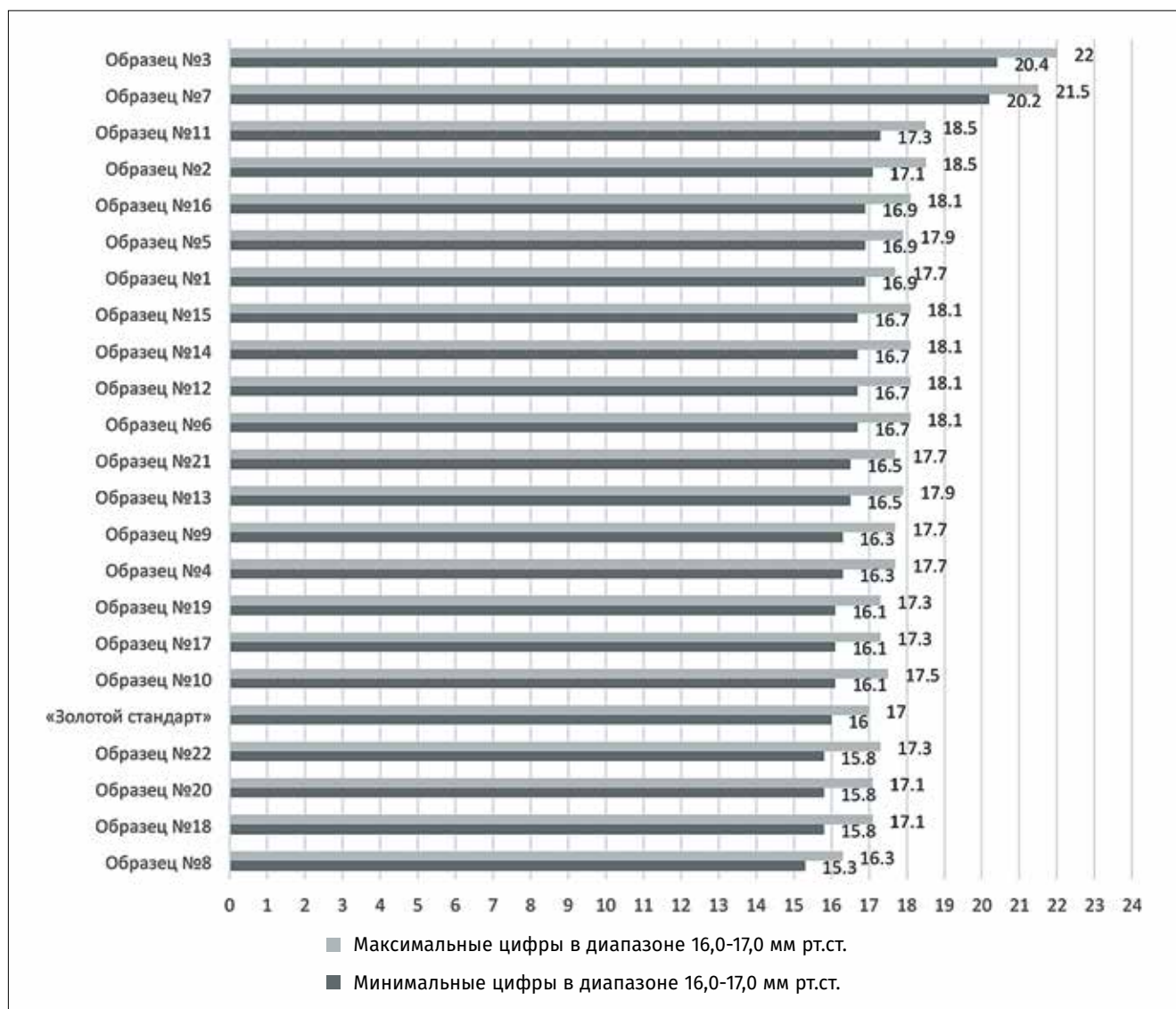


Рис. 3. Реальные значения ВГД в диапазоне от деления «16,0» до деления «17,0» на каждом экземпляре линеек

Данные деления «24,9» («25,0-27,0») показывают возможную разницу в 0,5 мм, что критично для измерительных линеек. Для примера (анализ формул измерительных линеек «истинного» ВГД не входит в цели этой работы), если применить

спектр этих значений к измерительным линейкам «тонометрического» ВГД, то это дало бы результаты в 27 и 32 мм рт.ст., которые, согласно подобным линейкам, показывались бы как одно и то же давление.

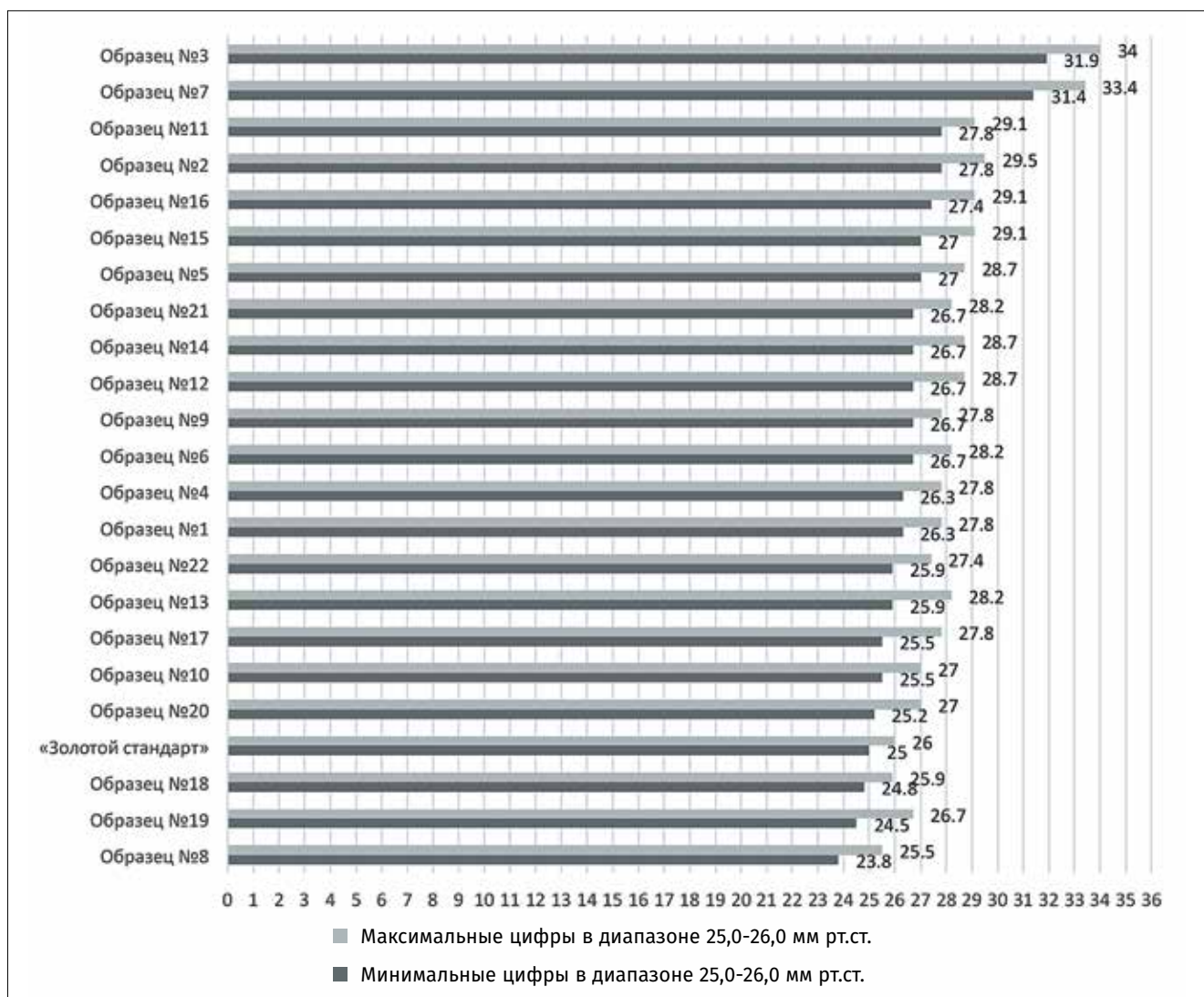


Рис. 4. Реальные значения ВГД в диапазоне от деления «25,0» до деления «26,0» на каждом экземпляре линеек

Обсуждение

В результате исследования была оценена аккуратность 22 экземпляров различных моделей измерительных линеек Б.Л. Поляка. Среди 22 экземпляров измерительных линеек Поляка в данном исследовании не выявлено ни одной линейки, точно соответствующей «золотому стандарту» по всем четырем параметрам (в делениях «16», «25», «35» и «54»), в связи с чем была произвольно принята клинически значимая способность линейки искажать (занижать или завышать) результаты ВГД. За клинически значимые были приняты искажение на 1 мм рт.ст. или более на уровне 16 и 25 мм рт.ст. и искажение на 3 мм рт.ст. или более — на уровне 35 и 54 мм рт.ст.

Среди 22 линеек на уровне «16 мм рт. ст.» аккуратными оказались 13 линеек (занижают давление не более чем на 1 мм шкалы, завышают давление не более чем на доли миллиметра): образцы №№ 1, 4, 5, 8, 9, 10, 13, 17, 18, 19, 20, 21 и 22. Две линейки

(№ 3 и 7) критично занижают давление (показывают ложно низкое ВГД, когда настоящее ВГД выше на 5-6 мм рт.ст.). Эти данные могут быть критичными для оценки эффективности операций (трабекулэктомия, непроникающие гипотензивные операции, лазерные операции), а также для оценки эффективности терапии в клинической практике (оценка достижения давления цели) или при проведении научных исследований.

Из 22 линеек на уровне «25 мм рт.ст.» большинство линеек (19 из 22) занижают настоящее значение давления (показывают ложно низкое давление). Две линейки оказались аккуратными (занижают/завышают ВГД не более чем на 1 мм рт.ст.): образцы № 18 и 19. Двенадцать линеек показали клинически значимую неточность (занижение давления на значения 2 мм рт.ст. или более); из них 7 линеек занижают ВГД не более чем на 2 мм рт.ст.: № 1, 4, 9, 10, 17, 20 и 22. Самыми опасными из исследованных образцов являются линейки образцов

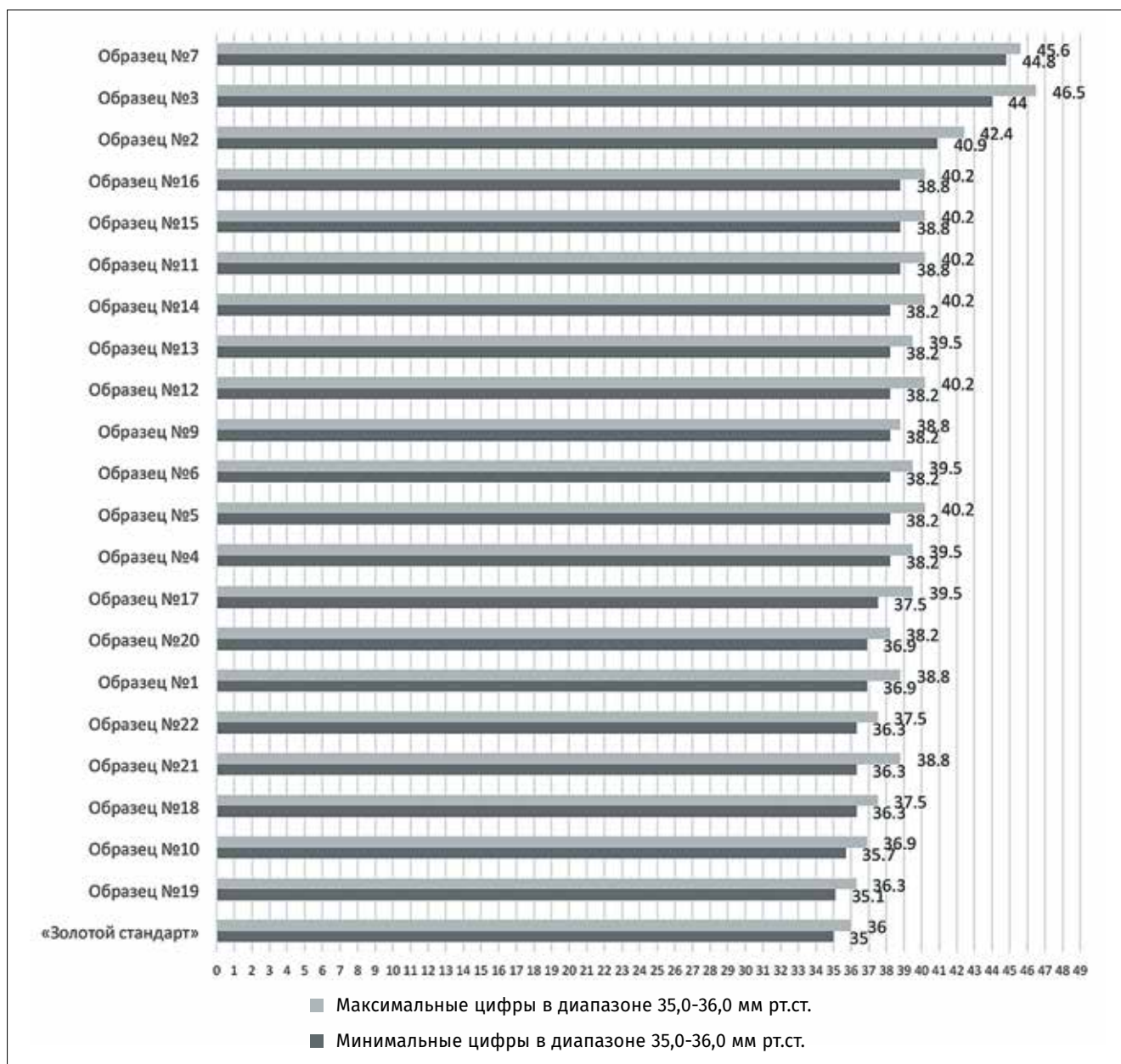


Рис. 5. Реальные значения ВГД в диапазоне от деления «35,0» до деления «36,0» на каждом экземпляре линеек. Образец № 8 исключен, т.к. деление «36» на нем отсутствует (а есть лишь «37»)

№ 2, 3, 7, 11, 15 и 16 (наиболее значимое занижение давления — от 4 до 8 мм рт.ст.). Образец № 8 способен завышать настоящее давление (показывать ложно высокое значение) на 2 мм рт.ст.

Каждая из 21 линейки (одна из 22 исключена за неимением деления «35») занижает настоящее давление на уровне деления «35» мм рт.ст. (т.е. показывает ложно низкое давление): клинически значимое занижение показали 17 линеек (погрешность хотя бы в 3 мм рт.ст.), из них 3 линейки — занижают давление критически на 7–11 мм рт.ст. (образцы № 2, 3, 7). Аккуратными (занижение/завышение на уровне «35» не более чем на 3 мм рт.ст.) можно считать линейки № 1, 9, 10, 18, 19, 20, 21 и 22.

На делении «54 мм рт.ст.» аккуратными оказались линейки 8, 10 и 19 (они не занижали и не завышали ВГД более чем на 3 мм рт.ст.). Образцы № 2, 3, 5 и 7 показали наиболее критичную возможность занижения настоящего давления (могут недооценивать давление на 12–16 мм рт.ст.).

Таким образом, были определены наиболее аккуратные модели измерительных линеек. Образец № 19 (линейка с заголовком «Люксфен® – Бримонидин 0,2% 5 мл» от компании «Bausch+Lomb») был аккуратен во всех четырех диапазонах измерений. Образец № 18 (линейка с заголовком «Траватан® – Травопрост 0,004% глазные капли» от компании «Alcon») был аккуратен в наиболее

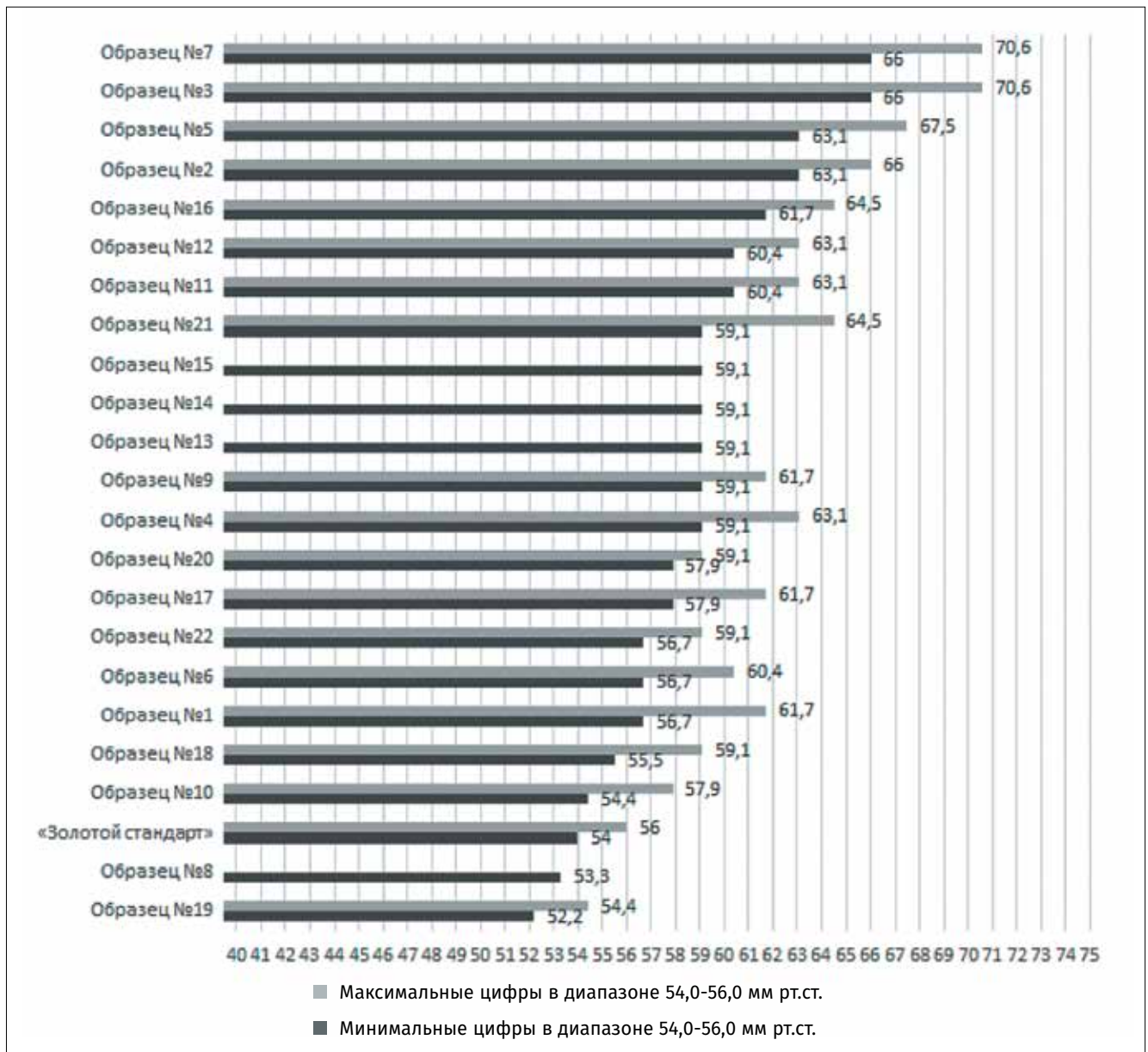


Рис. 6. Реальные значения ВГД в диапазоне от деления «54,0» до деления «56» на каждом экземпляре линеек. Образцы № 8, 13, 14 и 15 последним делением имели «54», для них показана величина давления только на уровне «54»

важных трех диапазонах из четырех — «16», «25» и «35» мм рт.ст. Образец № 10 (данный образец был назван «подарком лично от Б.Л. Поляка» и коммерчески не производится) — аккуратен в диапазонах «16», «35» и «54» мм рт.ст. Образцы №№ 1, 8, 9, 20, 21 и 22 были аккуратны в двух из четырех диапазонов, однако не на уровне «25 мм рт.ст.».

Неточными (с клинически значимыми искажениями результатов) являются следующие линейки:

Образцы № 2, 3, 6, 7, 11, 12, 14, 15, 16 — неточны во всех четырех диапазонах.

Образец № 13 — неточен в диапазонах «25», «35» и «54».

Образцы № 1, 4, 5, 9, 17, 20, 21 — неточны в диапазонах «35» и «54».

Откровенно опасными для клинической практики являются следующие модели линеек:

1) образец № 2 (линейка с заголовком «Витрум Вижн®» от компании «Unipharm»);

2) образец № 3 (линейка с заголовком «Глаупрост® Дорзопт® Бетофтан®» от компании «Rompharm Co»);

3) образец № 7 (линейка с заголовком «Ксала-тан® – Латанопрост» от компании «Pfizer Inc.»);

4) образец № 11 (линейка с заголовком «Офтан Тимогель®» от компании «Santen»);

5) образец № 15 (тонкая заводская глянцевая линейка от компании «Офтальмологические приборы»);

6) образец № 16 (линейка с заголовком «Тафлотан®» от компании «Santen»).

Эти линейки демонстрировали критическое занижение результатов ВГД во всех диапазонах, занижая результаты на 5-16 мм рт.ст., что недопустимо для клинической практики.

Стоит отдельно отметить, что измерительные линейки, которые включаются в заводской комплект с тонометрами Маклакова от компании «Офтальмологические приборы» (наиболее распространенный вариант заводской комплектации тонометров Маклакова), — не являются точными. Две из них (образец № 14 и 15) неточны во всех диапазонах, а третья (образец № 13) — неточна в трех диапазонах из четырех. Тем не менее, несмотря на их погрешность, все три линейки хорошо соотносятся между собой на трех диапазонах, и лишь на диапазоне «25» мм рт.ст. разница между их результатами может достигать 1 мм рт.ст.

В настоящее время в Российской Федерации и странах бывшего СССР за формальное пограничное значение между «нормой» и «ненормой» при тонометрии по Маклакову принято давление «25 мм рт.ст.». Согласно текущим стандартам, все случаи, которые демонстрируют давление выше 25 мм рт.ст. по Маклакову, — автоматически считаются подозрительными (то есть имеющими офтальмогипертензию или глаукому) и требуют углубленного обследования или изменения текущей терапии глаукомы [«Национальное руководство»]. Исследование показало, что с задачей дифференциации «нормы» от «ненормы» справляется с минимальным уровнем погрешности (менее 1 мм рт.ст.) лишь 1 из 22 линеек — образец № 18 (линейка с заголовком «Траватан® – Травопрост 0,004% глазные капли» от компании «Alcon»). Малый уровень погрешности (не более 1 мм рт.ст.) на этом уровне характерен также для образца № 19 (линейка с заголовком «Люксфен® – Бримонидин 0,2% 5 мл» от компании «Bausch+Lomb»). Это может означать, что граница «25 мм рт.ст.» на сегодняшний момент при использовании большинства измерительных линеек Б.Л. Поляка дифференцирует патологию от нормы весьма условно.

Следует также отметить, что выделение десятых долей мм рт.ст. в данном исследовании имеет клинический смысл. Отсутствие десятых долей миллиметра в линейках Б.Л. Поляка является одной из причин базовой погрешности метода тонометрии по Маклакову (при использовании таких линеек). А.С. Покровским были проанализированы интервалы между делениями на линейке Поляка и выявлена дискриминация более высоких уровней ВГД (им отводилась меньшая площадь номограммы) [9]. Замечу, однако, что в текущей работе я придерживался иного распределения уровня делений, нежели это было сделано А.С. Покровским. А именно, границы значений делились ровно по уровню рисков делений номограммы, т.к. выделение границ посередине между рисками делений сложно считать аккуратным в клинической практике.

Правильность оценки величины ВГД при тонометрии по Маклакову зависит как от техники выполнения тонометрии, от качества отпечатков, так и от точности нанесенной на тонометрическую линейку разметки (шкалы). Техника тонометрии детально описана в известных отечественных руководствах, и правильное выполнение позволяет получать четкие отпечатки на поверхности окрашенных грузиков, без риска недооценки или переоценки давления [10].

К недостаткам измерительных линеек Б.Л. Поляка относятся мелкий шрифт, тонкие границы номограммы, необходимость использования увеличительных стекол для точной интерпретации результатов, а также наличие параллакса ввиду толщины линейки, который часто ведет к искажению результатов оценки отпечатка [11]. В.А. Мачехиным было показано, что использование лупы при считывании результата с помощью измерительной линейки с отпечатков является критичным моментом тонометрии по Маклакову. До трети измерений без лупы занижают результаты на 3 мм рт.ст. [Мачехин В.А., сборник тезисов «Федоровские чтения – 2013»]. С.Ю. Казанова провела эксперимент среди 78 врачей-офтальмологов, которые должны были измерить эталонные кружки отпечатков. При этом врачи-офтальмологи искажали результаты и недооценивали или переоценивали результаты измерения на значения вплоть до 10-29 мм рт.ст. [12].

Значительным недостатком большинства измерительных линеек (кроме заводских) является наличие на них рекламы конкретных коммерческих названий лекарственных препаратов, что плохо соотносится с требованиями статьи 24 федерального закона № 38-ФЗ «О рекламе». Ежедневное пассивное воздействие рекламы гипотензивного препарата на врача (и на его пациентов), кроме того, недопустимо с этической стороны, т.к. это неизменно создает предвзятость в отношении выбора гипотензивного препарата в долгосрочной перспективе. Эффект подобного рода вмешательств фармакологических компаний в клиническую практику стал освещаться лишь в последнее время [13].

Отсутствие возможности калибровки шкалы измерительных линеек относится к еще одному недостатку метода тонометрии по Маклакову. В случае развития идеи с приложением для смартфонов, которое способно автоматически оценивать размер отпечатка с помощью камеры смартфона, точность интерпретации результатов тонометрии по Маклакову, возможно, возрастет [14]. Другим вариантом является использование модифицированных грузиков-тонометров с прозрачными плоскими площадками с нанесенными на них круглыми номограммами для быстрой и более точной оценки результатов, что, однако, далеко от внедрения в практику [15].

Идея о разной точности разных моделей измерительных линеек Б.Л. Поляка — не нова и известна большинству практикующих офтальмологов.

Данное исследование впервые, однако, позволило систематическим образом оценить точность большинства используемых моделей измерительных линеек Б.Л. Поляка. Были выявлены наиболее аккуратные и наиболее опасные современные варианты измерительных линеек. В связи с очевидным отсутствием стандарта для измерительных линеек следует с крайней осторожностью подходить в практике к вопросам о выборе момента для оперативного гипотензивного вмешательства или назначения терапии при пограничных глаукомных состояниях. Занижение результатов большим количеством измерительных линеек может приводить к запоздалому лечению и инвалидизации пациентов. Завышение результатов некоторыми из линеек, с другой стороны, может приводить к неоправданным тратам на оперативное, лазерное и медикаментозное лечение. Разнородность измерительных линеек следует учитывать при проведении научных исследований, когда использование разных моделей линеек может обесценить все труды исследователей. Следует учитывать также, что даже линейки одной и той же фармакологической компании с похожими названиями — могут неудовлетворительно соотноситься между собой (как видно, например, на примере двух различных моделей линеек «Траватан®» компании «Alcon»).

Дополнительно выявлена плохая соотносимость результатов измерения между тремя измерительными линейками «истинного» ВГД для тонометров Маклакова, что затрудняет их использование для стандартизации работы офтальмологов внутри страны и с международной офтальмологической общественностью (цели, ради которой эти линейки предлагались) [16]. Плохо соотносятся между собой в том числе два варианта линейки Нестерова – Егорова, что также не позволяет стандартизовать результаты измерения ВГД в стране при их использовании.

Заключение

Полученные данные математически подтверждают разнородность присутствующих на офтальмологическом рынке тонометрических линеек и критическую непригодность для клинической практики некоторых из них. Выявлены две наиболее аккуратных измерительных линейки, а также пять откровенно опасных для офтальмологической практики линеек. Выявлена несоотносимость доступных офтальмограм измерительных линеек «истинного» ВГД.

Выражение признательности

Автор благодарит врачей-офтальмологов Алексея Суетова, Андрея Воронцова и Павла Зайцева за предложения по модификации исследования и дополнительные идеи по написанию работы; коллег врачей-офтальмологов глаукомного отделения Санкт-Петербургского Диагностического центра № 7 (Глазного), а также лично врачей-офтальмологов Евгения Бутусова, Адама Тешева, Фариду Хусаинову и Светлану Фотину — за предоставление дополнительных оцифрованных экземпляров измерительных линеек.

Литература/References

1. Maklakoff A.N. L'ophthalmotonométrie. *Arch Ophthalmol* 1885; 5:159-165. [Maklakoff A.N. [Ophthalmotonometry]. *Arch Ophthalmol* 1885; 5:159-165. (In French)].
2. Маклаков А.Н. Офтальмотонометрия. Медицинское обозрение 1884; 24:1092-1095. [Maklakoff A.N. Ophthalmotonometria. [Ophthalmotonometry]. *Meditsinskoe obozrenie* 1884; 24:1092-1095. (In Russ.)].
3. Нестеров А.П., Бунин Ф.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология. М.: Наука, 1974; 381 с. [Nesterov A.P., Bunin F.Ya., Katsnelson L.A. Vnutriglaznoe davlenie. Fiziologiya i patologiya. [Intraocular Pressure: Physiology and Pathology] Moscow, Nauka Publ., 1974; 381 p. (In Russ.)].
4. Ritch R., Caronia R.M. Classic papers in Glaucoma. Kugler Publications 2000; 155.
5. Mark H.H. Armand Imbert, Adolf Fick, and their tonometry law. *Eye* 2012; 26(1):13-16. doi.org/10.1038/eye.2011.248.
6. Friedenwald J.S. Some problems in the calibration of tonometers. *Am J Ophthalmol* 1948; 31(8):935-44. doi.org/10.1016/0002-9394(48)92522-7.
7. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Потемкин В.В. Аппланационная и динамическая контурная тонометрия: сравнительный анализ. *Офтальмологические ведомости* 2008; 1(1):4-10. [Astakhov Yu.S., Akopov E.L., Potemkin V.V. Applanation and dynamic contour tonometry: comparative analysis]. *Ophthalmologic vedomosti* 2008; 1(1):4-10. (In Russ.)].
8. Jones D. How to convert from pixels to millimeters. 2008 Jul [cited 2017 Oct 4]. Available from: <http://www.dallinjones.com/2008/07/how-to-convert-from-pixels-to-millimeters/>
9. Покровский А.С. Распределение внутриглазного давления у здоровых лиц. *Офтальмологические ведомости* 2012; 2:83-86. [Pokrovskii A.S. Range of intraocular pressure in healthy people. *Ophthalmologic vedomosti* 2012; 2:83-86. (In Russ.)].
10. Горбань А.И. Исследование поля зрения и внутриглазного давления у взрослых и детей. Ленинград: ЛПМИ, 1982; 77 с. [Gorban' A.I. Issledovanie polya zreniya i vnutriglaznogo davleniya u vzroslykh i detei [Assessment of visual field and intraocular pressure in adults and children]. Leningrad, LPMI Publ., 1982. 77 p. (In Russ.)].
11. Telang B.D., Badlani H.G. Experience with the Posner-Inglima tonometer. *Indian J Ophthalmol* [serial online]. 1966 [cited 2017 Sep 27];14:6-12. Available from: <http://www.ijo.in/text.asp?1966/14/1/6/38557>
12. Казанова С.Ю. Ошибки измерения внутриглазного давления при тонометрии по Маклакову. *Национальный журнал глаукома* 2013; 4:72-81. [Kazanova S.Yu. Oshibki izmereniya vnutriglaznogo davleniya pri tonometrii po Maklakovu. [Errors of intraocular pressure measurement in Maklakov tonometry]. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 4:72-81. (In Russ.)].
13. Morgan M.A., Dana J., Loewenstein G., Zinberg S., Schulkin J. Interactions of doctors with the pharmaceutical industry. *J Med Ethics* 2006; 32(10):559-563. doi.org/10.1136/jme.2005.014480.
14. Каменских Т.Г., Моисеев Р.В., Крючков Ю.А. Создание мобильного приложения для смартфонов под управлением операционных систем Android и iOS с целью оптимизации интерпретации результатов диагностики уровня внутриглазного давления больных глаукомой. В кн.: Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2016. [Kamenskikh T.G., Moiseev R.V., Kryuchkov Yu.A. Development of special image-recognition mobile application for smartphones (Android, iOS) with an innovative method of recognizing the results of the Maklakov tonometry using the smartphone's camera and automatically calculating figures of tonometry for better interpretation of data and monitoring the evaluation of the level of IOP in patients with glaucoma]. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsii*. 2016. (In Russ.)].
15. Любимов Г.А., Моисеева И.Н., Штейн А.А. О повышении информативности теста тонометрии. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(4):58-65. [Lyubimov G.A., Moiseeva I.N., Stein A.A. On the enhancement of tonometry informative value]. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(4):58-65. (In Russ.)].
16. Бакбардин Ю.В., Кондратенко Ю.Н. Глаукоматозный синдром. Киев, 1997. [Bakbardin Yu.V., Kondratenko Yu.N. Glaukomatoznyy sindrom [Glaucomatous syndrome]. Kiev, 1997. (In Russ.)].

Поступила 09.10.2017

УДК 617.7-007.681-089

Эффективность микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии в хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы в отдаленные сроки

ЕГОРОВ В.В., д.м.н., профессор, директор¹, заведующий кафедрой офтальмологии²;
ПОСТУПАЕВ А.В., врач-офтальмолог¹.

¹Хабаровский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Российская Федерация, 680033, Хабаровск, ул. Тихоокеанская, д. 211;

²КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, 680009, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии (МНГСЭ) в хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) в отдаленные сроки.

МЕТОДЫ. Клинические исследования базировались на анализе клинично-функционального состояния 100 глаз 96 пациентов в возрасте 44-84 лет с ПОУГ до и после проведения МНГСЭ. Все пациенты до операции и в различные сроки после операции проходили офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, исследование полей зрения, измерение внутриглазного давления (ВГД), биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование глаза. Начальная стадия глаукомы была выявлена в 8 глазах, развитая — в 19 глазах, далеко зашедшая — в 73 глазах. Исходный уровень ВГД на фоне проводимого медикаментозного режима варьировал от 24 до 59 мм рт.ст. Острота зрения с коррекцией у пациентов исследуемой группы была различной и варьировала от правильной светопроекции до 1,0. Угол передней камеры, по данным

гониоскопии, во всех случаях был открыт (III-IV степень открытия) с различной степенью пигментации: от 2 до 3. На 27 глазах обследованных пациентов ранее были выполнены хирургические или лазерные антиглаукоматозные операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведенное исследование показало, что МНГСЭ является эффективной операцией для нормализации ВГД у большинства пациентов. У основного числа пациентов операция прошла без осложнений, и лишь у двух пациентов развилась цилиохориоидальная отслойка, наличие которой потребовало проведения повторной операции — задней склерэктомии. Являясь микроинвазивной, МНГСЭ операция позволяет минимизировать операционную травму, уменьшить послеоперационное рубцевание, что способно пролонгировать гипотензивный эффект и сохранить зрительные функции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, внутриглазное давление, микроинвазивная склерэктомия, фильтрационная зона.

Для контактов:

Поступаев Алексей Валерьевич, e-mail: nauka@khvmntk.ru

ENGLISH

Long-term efficiency of the microinvasive nonpenetrating deep sclerectomy in primary open-angle glaucoma surgical treatment

EGOROV V.V., Med.Sc.D., Professor, Director¹, Head of Ophthalmologic Department²;

POSTUPAEV A.V., M.D¹.

¹The Khabarovsk branch of Sv.Fyodorov's Eye Microsurgery Federal State Institution, 211 Tikhookeanskaya st., Khabarovsk, Russian Federation, 680033;

²Postgraduate Institute for Public Health Workers, 9 Krasnodarskaya st., Khabarovsk, Russian Federation, 680009.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To estimate long-term efficiency of the microinvasive nonpenetrating deep sclerectomy (MNPDS) in surgical treatment of primary open-angle glaucoma.

MATERIALS AND METHODS: In our clinical research were analysed the clinical and functional condition of 96 primary open-angle glaucoma (POAG) patients (100 eyes) aged 44-84 years before and after MNPDS. Before the operation and in various terms after the operation all patients underwent ophthalmologic examination: visometry, perimetry, intraocular pressure (IOP) measurement, biomicroscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, ocular ultrasound. Mild glaucoma has been diagnosed in 8 eyes, moderate — in 19 eyes, advanced — in 73 eyes. Baseline IOP on hypotensive treatment varied from 24 to 59 mm Hg. Best corrected visual acuity varied from 20/20 to light perception with projection.

Anterior chamber angle according to gonioscopy in all cases was open (Grades 3-4, according to Shaffer system) with various extents of intensive pigmentation of the trabecula. Surgical or laser glaucoma surgery had been carried out on 27 eyes prior to our research.

RESULTS: Our research showed that MNPDS is an effective operation for IOP normalization in the majority of patients. In most cases no postoperative complications were registered, and only 2 patients developed ciliochoroidal detachment that demanded a second operation — posterior sclerotomy. Being microinvasive, this operation allows minimizing operational trauma, reducing excessive postoperative scarring, prolonging the hypotensive effect and maintaining the level of visual functions.

KEYWORDS: glaucoma, intraocular pressure, microinvasive sclerectomy, filtering area.

Глаукома в настоящее время продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии. Несмотря на значительные успехи при использовании медикаментозного и хирургического лечения, она по-прежнему является основной причиной необратимой слепоты и слабовидения [1-3].

Число больных глаукомой в мире, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, колеблется от 60,5 до 105 млн, причем в ближайшие 10 лет оно может увеличиться на 10 млн [4].

На долю глаукомы во многих развитых странах мира приходится 13-28% всей слепоты [5-12].

В России глаукома занимает первое место среди причин слепоты и слабовидения [4, 5]. Доля глаукомы в структуре слепоты и слабовидения выросла с 20 до 28%, а в контингенте инвалидов пенсионного возраста — до 40% [7, 8, 13].

В Хабаровском крае зарегистрировано 8 976 больных глаукомой, фактически эта цифра значительно больше и может составить не менее 14 тыс. человек. Среди пациентов, признанных инвалидами

по зрению в 2014 году в Хабаровском крае, больные глаукомой составили 40,1% (по данным Хабаровского бюро МСЭ, 2015 г.).

Несмотря на появившееся в последние годы современное диагностическое оборудование, новые гипотензивные препараты, лазерные и хирургические технологии, направленные на нормализацию внутриглазного давления (ВГД), количество больных, теряющих зрение от глаукомы, остается недопустимо высоким.

Существующие методы лечения глаукомы направлены на раннюю нормализацию ВГД до уровня толерантного как одного из основных факторов, приводящих к развитию глаукомной оптической нейрооптикопатии и снижению зрения [14].

Большинство офтальмологов разделяют точку зрения, что хирургическое лечение было и остается наиболее радикальным способом достижения нормализации офтальмотонуса. Это, в свою очередь, является главным критерием достижения стабилизации глаукомного процесса на протяжении длительного периода времени [15-19].

Используемые в клинической практике основные виды хирургических вмешательств при глаукоме ориентированы на нормализацию уровня ВГД до давления «цели». Важным показателем эффективности проведенной хирургической операции является отсутствие необходимости медикаментозной гипотензивной терапии в послеоперационном периоде. В том случае, если оперативным путем не удастся достичь давления «цели», необходимо назначение местной гипотензивной терапии. При этом количество применяемых препаратов значительно меньше, чем до операции [15, 20-26].

Необходимо отметить, что развитие фармакологического рынка гипотензивных антиглаукоматозных препаратов привело к снижению хирургической активности в лечении пациентов с глаукомой [21].

В зависимости от формы глаукомы в настоящее время применяются различные типы антиглаукоматозных операций (АГО). При открытоугольной форме глаукомы применяются различные модификации проникающих и непроникающих оперативных вмешательств [15, 16, 18, 23, 24].

Одна из самых масштабных работ на постсоветском пространстве по изучению эффективности отдельных типов оперативных вмешательств у пациентов с разными стадиями глаукомы была проведена в 2016 г. Установлено уменьшение эффективности оперативных вмешательств по сравнению с литературными данными 20-30-летней давности [27].

Наиболее безопасными методами хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) признаны операции непроникающего типа. Успех АГО, проводимых без вскрытия передней камеры глаза, обусловлен тем, что наряду с высоким гипотензивным эффектом и малой травматизацией тканей риск интраоперационных и послеоперационных осложнений сведен к минимуму, что позволяет проводить оперативное лечение уже на ранних стадиях лечения глаукомы.

Первой операцией непроникающего типа в лечении ПОУГ явилась синусотомия, разработанная в 1962 г. М.М. Красновым [28].

В 1986 г. С.Н. Федоровым и В.И. Козловым [29] была предложена операция для лечения ПОУГ, которая получила название непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ). Предложенная авторами операция НГСЭ проводится без вскрытия передней камеры глаза, что уменьшает риск операционных и ранних послеоперационных осложнений, но тем не менее, по данным различных авторов, они существуют [30, 31]. К наиболее частым осложнениям после проведения НГСЭ относятся: отслойка сосудистой оболочки, синдром мелкой передней камеры, гифема, рубцовые изменения фильтрационной подушки.

С целью минимизации операционных и ранних послеоперационных осложнений в 2001 г. Х.П. Тахчиди и Д.И. Иванов [32] предложили для проведения хирургического лечения ПОУГ микроинвазивную непроникающую глубокую склерэктомию (МНГСЭ). По мнению авторов, при проведении предложенной операции происходит снижение рубцевания конъюнктивы и теноновой оболочки за счет минимизации хирургической травмы этих тканей. Подвижность конъюнктивы и теноновой оболочки путем их последовательного перемещения позволяют выполнить операцию через разрез 1,5-2 мм, а склеральный клапан уменьшен до 2-2,5 мм, что обеспечивает достаточную фильтрацию, и, как следствие, нормализацию ВГД.

Данный размер клапана обеспечивает высокую эффективность операции, при этом остается возможность для проведения дополнительных лазерных операций и, при необходимости, повторных хирургических операций.

МНГСЭ позволяет сохранить более физиологические условия для гидродинамики глаукомного глаза в раннем послеоперационном периоде, что в свою очередь обеспечивает быструю адаптацию гидродинамической системы глаза к новым условиям. Наиболее подробно описание технологии проведения МНГСЭ представлено в работах Е.Х. Тахчиди [33].

Цель данной работы — оценка эффективности МНГСЭ в хирургическом лечении ПОУГ в отдаленные сроки.

Материалы и методы

Клинические исследования базировались на анализе клинико-функционального состояния 100 глаз 96 пациентов в возрасте 44-84 лет (в среднем 68,3 года) с ПОУГ до и после проведения МНГСЭ. Среди больных было 59 мужчин (62 глаза) и 37 женщин (38 глаз). Срок наблюдения составил до 2 лет.

Все пациенты до операции и в различные сроки после операции проходили офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, исследование полей зрения, измерение ВГД (тонометрию по Гольдману, Маклакову — Рт), биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование глаза.

У подавляющего большинства пациентов встречались сопутствующие заболевания, из них у 55% пациентов была диагностирована гипертоническая болезнь, у 8% — сахарный диабет, у 34% — ишемическая болезнь сердца, у 46% — атеросклероз. Помутнения хрусталика различной степени выраженности (катаракта) были обнаружены на 54 глазах. Миопия высокой степени была отмечена на 8 глазах.

Несмотря на проводимую всем пациентам до операции местную гипотензивную терапию, ВГД у большинства больных оставалось на достаточно высоком уровне и составляло от 24 до 59 мм рт.ст. (в среднем $32,84 \pm 0,71$ мм рт.ст.).

Острота зрения с коррекцией у пациентов исследуемой группы была различной и варьировала от правильной светопроекции до 1,0. Низкая острота зрения была связана с наличием сопутствующих заболеваний глаза, преимущественно катаракты, глаукоматозной атрофии зрительного нерва у больных с далеко зашедшей стадией заболевания и дистрофических изменений у пациентов преклонного возраста. Одной из значимых причин, снижающих центральную остроту зрения, явилась диабетическая ретинопатия у больных, страдающих сахарным диабетом.

Большинство пациентов до лечения уже имели изменения полей зрения, соответствующие развитой и далеко зашедшей стадиям глаукомы (развитая стадия глаукомы диагностирована на 19 глазах, далеко зашедшая — на 73 глазах). Начальная стадия глаукомы выявлена на 8 глазах.

Угол передней камеры, по данным гониоскопии, во всех случаях был открыт (III-IV степень открытия) с различной степенью пигментации: от 2 до 3.

На 27 глазах обследованных пациентов ранее были выполнены хирургические или лазерные АГО.

Предоперационная подготовка начиналась амбулаторно за 7-10 дней до операции с назначения адекватной гипотензивной терапии. Непосредственно на операционном столе проводили стандартную обработку операционного поля. Проводили капельную эпibuльбарную анестезию 0,4% Инокаином, далее устанавливали векорасширитель. Глазное яблоко фиксировали с помощью шва 8-0, проведенного в слоях роговицы у лимба. Разрез конъюнктивы выполняли параллельно лимбу, отступя 0,5-1 мм, длиной не более 1,5 мм. Эписклеральные сосуды коагулировали. Зона коагуляции соответствовала параметрам предполагаемого склерального лоскута. Для этого конъюнктиву поочередно смещали в разные стороны при помощи пинцета или плоского наконечника коагулятора. Поверхностный склеральный лоскут формировали таким образом, чтобы его края выходили за пределы разреза конъюнктивы, которая при этом также поочередно сдвигалась в сторону проведения надреза склеры. Поверхностный лоскут формировали с продолжением до 1 мм в прозрачные слои роговицы.

Под поверхностным лоскутом склеры выкраивали глубокий лоскут. После того как открывалась кольцевидная связка, строму роговицы тупым способом отделяли, обнажая шлеммов канал и участок десцеметовой мембраны. Для этого роговичную часть расслаивали с последующими надрезами углов глубокого лоскута. Далее с помощью ириспинцета удаляли наружные слои трабекулы. Затем глубокий лоскут вместе с роговичной тканью отсекали. Убедившись, что фильтрация влаги из передней камеры достаточная, переходили к следующему этапу операции. Поверхностный склеральный лоскут укладывали на место без швной фиксации.

Конъюнктивальный шов 10,0 накладывали так, чтобы поврежденная конъюнктура стягивалась над поверхностным склеральным лоскутом.

В послеоперационном периоде все больные получали обычную для таких операций терапию в виде инстилляций нестероидных противовоспалительных капель 3-4 раза в день на протяжении 2-3 недель, а также антибактериальных капель 3-4 раза в день сроком 7-10 дней.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов, вошедших в группу исследования, операция МНГСЭ проведена согласно предложенной технологии и не сопровождалась какими-либо операционными осложнениями.

В большинстве глаз (98%) ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Роговица была гладкой, блестящей и прозрачной, передняя камера средней глубины, влага передней камеры прозрачной, радужная оболочка без видимых изменений. При гониоскопии хорошо была видна зона операции, которая во всех случаях оставалась свободной. Фльтрационная подушка в раннем послеоперационном периоде во всех случаях формировалась и характеризовалась как выраженная и разлитая (рис. 1).

В раннем послеоперационном периоде у двух (2%) пациентов развилась цилиохориоидальная отслойка, наличие которой потребовало проведения повторной операции — задней склерэктомии с целью дренирования супрахориоидального пространства. В остальных 98 глазах ранний послеоперационный период протекал без осложнений.

У большинства пациентов (99 глаз — 99%) ВГД при выписке на 1-3 день после операции было нормализовано и находилось в пределах от 10 до 23 мм рт.ст., в среднем составило 17,3 мм рт.ст.

У одного пациента с узким профилем угла передней камеры ВГД в послеоперационном периоде оставалось повышенным, что потребовало на 3-й день после операции проведения ревизии операционной зоны, после чего на следующий день ВГД у данного пациента было нормализовано.

В позднем послеоперационном периоде на всех глазах при биомикроскопии наблюдали место проведения МНГСЭ. Фльтрационные конъюнктивальные зоны постепенно уплощались, становясь практически неразличимыми. Образование кистозных фильтрационных подушек не зафиксировано ни в одном случае.

Наряду с обычной биомикроскопией нами проводилась комплексная оценка хода репаративных процессов в зоне хирургического воздействия при помощи метода ультразвуковой биомикроскопии (УБМ). По данным УБМ, между поверхностным склеральным лоскутом и дренажной операционной зоной определялась полость, которая

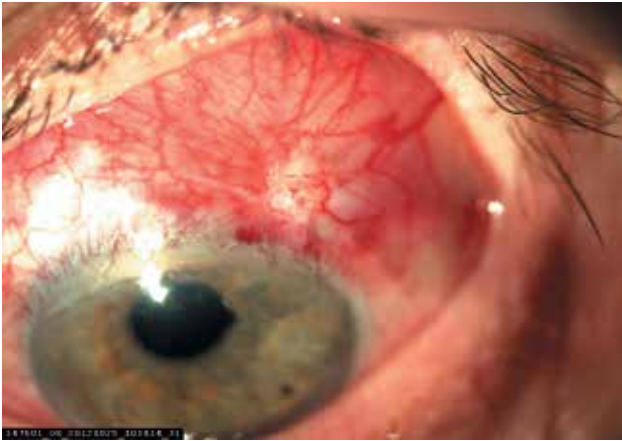


Рис. 1. Филтративная подушка на 1-й день после операции



Рис. 2. Состояние филтративной зоны через 1 год после операции

Таблица 1

Динамика уровня ВГД и поля зрения в различные сроки после проведения МНГСЭ (число глаз, %)

Показатели	Сроки после операции				
	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	2 года
ВГД нормализовано, в том числе:					
– без дополнительных вмешательств	95	90	83	74	62
– с гипотензивными препаратами	4	9	10	14	16
– после ДГП	1	1	6	11	19
– после повторной операции	–	–	1	1	3
Поле зрения:					
без перемен	–	100	92	91	82
ухудшилось	–	–	8	9	18

препятствовала склеро-склеральной адаптации и развитию избыточных репаративных процессов (рис. 2).

Через 24 месяца после операции у подавляющего большинства пациентов (78 глаз — 78%) тонометрическое ВГД оставалось в пределах нормальных значений, соответствующих толерантному уровню (см. табл. 1).

Из них на 62 глазах цифры нормального ВГД (в среднем 19,4 мм рт.ст.) наблюдали без дополнительного гипотензивного режима, а на 16 глазах для нормализации ВГД был применен дополнительный гипотензивный режим.

На 22 глазах в отдаленном послеоперационном периоде (24 месяца и более) отмечали повышение ВГД выше толерантного уровня (24 мм рт.ст.), что потребовало проведения дополнительной коррекции. На 19 глазах была проведена YAG-лазерная десцеметогониопунктура, а на 3 глазах выполнена повторная АГО. Это позволило нормализовать ВГД во всех данных глазах.

Оценка зрительных функций в отдаленном послеоперационном периоде показала следующее. В 15 случаях отмечалось улучшение центральной остроты зрения — в основном у пациентов с начальной и развитой стадиями заболевания после проведения у них факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы вторым этапом в различные сроки послеоперационного периода. На повышение центральной остроты зрения, возможно, повлияла и декомпрессия глазного яблока, улучшившая гемодинамическое состояние сетчатки и зрительного нерва.

У 74 человек (74 глаза) острота зрения оставалась без изменения в отдаленном послеоперационном периоде.

На 11 глазах в связи с прогрессированием имеющейся катаракты отмечалось ухудшение центральной остроты зрения.

Динамическое наблюдение за состоянием поля зрения показало, что в 82 случаях периферические границы поля зрения не ухудшились (см. табл.).

В то же время, несмотря на нормализацию ВГД, на 18 глазах продолжалось ухудшение периферических границ поля зрения, что было связано с прогрессированием глаукомной нейрооптикопатии. Эти пациенты нуждались в дополнительной нейропротекторной терапии.

Выводы

Таким образом, микроинвазивная непроникающая склерэктомия, предложенная Х.П. Тахчиди и Д.И. Ивановым, является эффективной операцией для нормализации ВГД у большинства пациентов.

Являясь микроинвазивной, данная операция позволяет минимизировать операционную травму, уменьшить послеоперационное рубцевание, что способно пролонгировать гипотензивный эффект и сохранить зрительные функции.

Литература/References

1. Либман Е.С. Современные позиции клинко-социальной офтальмологии. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(1):10-12. [Libman E.S. Present-day positions of the clinical and social ophthalmology. *Vestn Oftalmol* 2004; 120(1):10-12. (In Russ.)].
2. National Eye Health Program / National Institutes of Health. Available at: <https://www.nei.nih.gov>.
3. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bulletin of the World Health Organization* 2004; 82(11): 887-888. doi: /S0042-96862004001100019.
4. Глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 824 с. [Glaucoma. *Natsionalnoe rukovodstvo* [Glaucoma. National guidelines] / Ed. E.A. Egorov. Moscow, GEOTAR-media Publ., 2013; 824 p. (In Russ.)].
5. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестник офтальмологии* 2006; 122(1):35-37. [Libman E.S., Shakhova E.V. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. *Vestn Oftalmol* 2006; 122(1):35-37. (In Russ.)].
6. Ри Д.Д. Глаукома: атласы по офтальмологии / под ред. С.Э. Аветисова, В.П. Еричева. М., 2010; 472 с. [Rhee D.J. Glaucoma: atlas of ophthalmology] / Ed. S.E. Avetisov, V.P. Erichev. M., 2010; 472 p. (In Russ.)].
7. Фокин В.П. Анализ первичной инвалидности вследствие болезней глаза в Российской Федерации в динамике за 10 лет (1994-2003 гг.) и ее особенности в округах и субъектах в последние годы (2001-2003 гг.). *Медико-социальная экспертиза и реабилитация* 2004; 4:30-34. [Fokin V.P. Analysis of primary disability due to eye diseases as dynamically observed in the Russian Federation in 1994-2003 and its specificity in regions and subjects observed recently (2001-2003). *Medico-social expert evaluation and rehabilitation* 2004; 4:30-34. (In Russ.)].
8. Фокин В.П., Семенов А.Д., Смуткина Л.И. Слепота и слабовидение как причина инвалидности в Российской Федерации и в республиках бывшего СССР. *Офтальмохирургия* 2005; 2:48-52. [Fokin V.P., Semenov A.D., Smutkina L.I. Blindness and poor vision as the cause of disablement in Russian Federation and Republics of the former USSR. *Ophthalmosurgery* 2005; 2:48-52. (In Russ.)].
9. Choplin N.T., Lundy D.C. Atlas of glaucoma, second edition. Abingdon, GB, Informa Healthcare Publ., 2007; 183-199 p.
10. Doshi V., Ying L.M., Azen S.P., Varma R. Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 2008; 115(1):639-647. doi: /10.1016/j.ophtha.2007.05.032.
11. Miglior S., Torri V., Zeyen T. et al. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(2): 266-275. doi: 10.1016/j.ajo.2007.04.040.
12. Suzuki Y., Iwase A., Araie M. et al. Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2006; 113(9):1613-1617. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.03.059.
13. Либман Е.С., Калеева Э.В., Рязанов Д.П. Комплексная характеристика инвалидности в офтальмологии в Российской Федерации. *Российская офтальмология онлайн* 2012; 5:24-26. Доступно по: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?10314> [Libman E.S., Kaleeva E.V., Ryazanov D.P. Comprehensive description of disability in ophthalmology in Russian Federation. *Russian ophthalmology online* 2012; 5:24-26. Available at: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?10314> (In Russ.)].
14. Фокин В.П., Балалин С.В. Определение целевого внутриглазного давления у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2007; 4:16-20. [Fokin V.P., Balalin S.V. Definition of target intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2007; 4:16-20. (In Russ.)].
15. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 456 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. *Natsionalnoe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchih vrachei* [National glaucoma guidelines for medical practitioners]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015; 456 p. (In Russ.)].
16. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинко-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2011; 12(3):97-100. [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter open-label retrospective trials (part 1). *RMJ Clinical Ophthalmology* 2011; 12(3):97-100. (In Russ.)].
17. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинко-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2012; 13(1):19-22. [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter open-label retrospective trials (part 2). *RMJ Clinical Ophthalmology* 2012; 13(1):19-22. (In Russ.)].
18. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of early glaucoma: medical therapy vs. surgery (a review). *J. Military-Med* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.)].
19. Максимов И.Б., Куроедов А.В., Городничий В.В., Цалкина Е.Б. Прогностическое значение исходного уровня внутриглазного давления для раннего послеоперационного периода у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Военно-медицинский журнал* 2006; 327(12):23-25. [Maksimov I.B., Kuroyedov A.V., Gorodnichiy V.V., Tsalkina E.B. Prognostic value of baseline intraocular pressure in the early postoperative period in patients with primary open-angle glaucoma. *J. Military-Med* 2006; 327(12):23-25. (In Russ.)].
20. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости* 2015; 8(1):43-60. [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure levels in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologic vedomosti* 2015; 8(1): 43-60. (In Russ.)].
21. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):19-34. [Abysheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. et al. Optimization of treatment and diagnosis in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):19-34. (In Russ.)].
22. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина* 2014; 92(12):64-72. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinskii A.S. et al.

- Model of manifesting and outcomes of primary open-angle glaucoma. *Clin Medicine* 2014; 92(12):64-72. (In Russ.)].
23. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии. *Национальный журнал глаукома* 2013; 12(2):53-60. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S., Blyum E.A. et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 12(2):53-55. (In Russ.)].
 24. Еричев В.П., Петров С.Ю., Антонов А.А., Волжанин А.В. Международные стандарты проведения клинических исследований по хирургии глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):102-108. [Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Volzhanin A.V. International standards for clinical trials of glaucoma surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):102-108. (In Russ.)].
 25. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю. Микродренирование с помощью EX-PRESS мини-шунта как вариант выбора оперативного лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой продвинутых стадий болезни. *Офтальмология* 2010; 7(1):23-28. [Kuroyedov A.V., Ogorodnikova V.Yu. Microdrainage surgery with EX-PRESS drainage device as a first-line surgical choice for moderate and advanced primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2010; 7(1):23-28. (In Russ.)].
 26. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю. Отдаленные результаты применения дренирующего устройства Ex-PRESS у пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы. *Офтальмология* 2012; 9(1):38-43. [Kuroyedov A.V., Ogorodnikova V.Yu. Long-term outcomes of the implantation of Ex-PRESS drainage device in patients with moderate and advanced glaucoma. *Ophthalmology* 2012; 9(1):38-43 (In Russ.)].
 27. Егоров Е.А., Куроедов А.В., Гордничий В.В. и др. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2017; 1:25-34. [Egorov E.A., Kuroyedov A.V., Gorodnichiy V.V. et al. Early and long-term outcomes of glaucoma surgery the results of multicenter study in CIS countries. *RMJ. Clinical ophthalmology* 2017; 1:25-34. (In Russ.)]. doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-1-25-34.
 28. Краснов М.М. Техника синусотомии и ее варианты. *Вестник офтальмологии* 1968; 3:3-9. [Krasnov M.M. Sinusotomy technique and its variations. *Vestn oftalmol* 1968; 3:3-9. (In Russ.)].
 29. Федоров С.Н., Козлов В.И., Тимошкина Н.Т. Непроникающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия* 1989; 3/4:52-55. [Fedorov S.N., Kozlov V.I., Timoshkina N.T. Non-penetrative deep sclerectomy in open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery* 1989; 3/4:52-55. (In Russ.)].
 30. Иванова Е.С., Егорова Э.В., Шпак А.А., Горбунова Н.Ю. и др. Доклиническая диагностика особенностей течения раннего послеоперационного периода после проведения операций нефистулизирующего типа при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия* 2011; 1:28-33. [Ivanova E.S., Egorova E.V., Shpak A.A., Gorbunova N.Yu. et al. Preclinical diagnostics of the features of the early postoperative period after performing non-fistulizing operations in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery* 2011; 1:28-33. (In Russ.)].
 31. Козлова Т.В., Шапошникова Н.Ф., Скобелева В.Б., Соколовская Т.В. Непроникающая хирургия глаукомы: эволюция метода и перспективы развития (обзор литературы). *Офтальмохирургия* 2000; 3:39-53. [Kozlova T.V., Shaposhnikova N.F., Skobeleva V.B., Sokolovskaya T.V. Non-penetrating deep sclerectomy: evolution of the method and prospects for development(review). *Ophthalmosurgery* 2000; 3:39-53. (In Russ.)].
 32. Тахчиди Х.П., Иванов Д.И., Бардасов Д.Б. Отдаленные результаты микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии. *Офтальмохирургия* 2003; 3:14-17. [Takhchidi Kh.P., Ivanov D.I., Bardasov D.B. Follow-up of microinvasive nonpenetrating deep sclerectomy. *Ophthalmosurgery* 2003; 3:14-17. (In Russ.)].
 33. Тахчиди Х.П., Ходжаев Н.С., Тахчиди Е.Х., Иванова Е.С. и др. Клинико-функциональная оценка показателей ВГД в раннем послеоперационном периоде после непроникающей глубокой склерэктомии. *Глаукома* 2008; 1:20-25. [Takhchidi Kh.P., Khodjaev N.S., Takhchidi E.K., Ivanova E.S. et. al. Clinical and functional evaluation of IOP value in early postoperative period after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) and microinvasive non-penetrating deep sclerectomy (MNPDS). *Glaucoma* 2008; 1:20-25. (In Russ.)].

Поступила 04.05.2017



Постоянное использование

	ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»; до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии* Препарат года с 2007 по 2015 в Германии** До 3-й степени сухости
	ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота Длительное интенсивное увлажнение Высокая концентрация и высокая вязкость При тяжелых формах синдрома «сухого глаза» 1-4 степень сухости

Бережный уход и восстановление

	ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол Увлажнение глаз и заживление повреждений Дневной уход. Вместо мази в течение дня При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует заживлению повреждений глазной поверхности До 3-й степени сухости
	ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин Увлажнение и восстановление Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая хроническое воспаление роговицы До 3-й степени сухости
	ПАРИН-ПОС® Гепарин НОВИНКА Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз 1-4 степень сухости

Защита в ночное время

	Вита-ПОС® Витамин А Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза» 1-4 степень сухости
--	---

УДК 617.7-007.681-085

Оценка возможностей снижения токсического действия антиглаукомного гипотензивного препарата, содержащего консервант бензалкония хлорид, на первичную культуру клеток лимба роговицы с помощью слезозаменителя Стиллавит® (экспериментальное исследование)

Егорова Г.Б., д.м.н., главный научный сотрудник отдела рефракционных нарушений;
Еричев В.П., д.м.н., профессор, заместитель директора по инновационной деятельности;
Суббот А.М., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии;
Федоров А.А., к.м.н., заведующий лабораторией фундаментальных исследований в офтальмологии;
Нестерова Т.В., лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии;
Габашвили А.Н., научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии;
Аверич В.В., младший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва, 119021, ул. Россолимо, 11А, Б.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценка цитотоксичности антиглаукомного гипотензивного препарата, содержащего в составе бензалкония хлорид, и протекторного действия слезозаменителя Стиллавит® на культуру клеток лимба роговицы.

МЕТОДЫ. Тестируемые образцы: латанопрост 0,005%, в качестве консерванта используется бензалкония хлорид 0,02% (БХ); Стиллавит® (натрия гиалуронат 0,16%, хондроитина сульфат натрия 0,05%, D-пантенол 1%, консервант — тетраборат натрия 0,05%). Была использована первичная культура клеток лимба роговицы. На первом этапе исследования оценивали эффект воздействия на клеточную культуру препаратов в 100% концентрации: латанопрост+БХ; и с одновременным добавлением в культуру Стиллавита. На втором этапе был проведен анализ влияния последовательных разведений препаратов на показатели цитотоксичности. Задачей третьего этапа была оценка уровня жизнеспособности клеток после экспозиции их с разведенными веществами в различной комбинации: латанопрост+БХ (воздействие в течение 30 минут); последовательное добавление в культуру Стиллавита и затем через 30 минут добавление препарата (латанопрост+БХ); одновременное добавление в культуру Стиллавита и препарата (латанопрост+БХ).

Для оценки жизнеспособности клеток в культуре был проведен МТС-тест с использованием набора CellTiter 96® AQueous One Solution Reagent («Promega»). Дополнительно проводилось цитологическое исследование полученных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень жизнеспособности клеток при внесении препарата (латанопрост+БХ) в 100% концентрации составляет $13,95 \pm 4,014\%$. При внесении исследуемого антиглаукомного препарата совместно со Стиллавитом уровень жизнеспособности достигает $22,03 \pm 3,152\%$. В результате второй серии экспериментов было установлено, что выживаемость клеток на уровне 60-80% наблюдается при разведении препарата (латанопрост+БХ) в образце в 32 раза, а в отношении препарата к объему составляет 6,25%. На третьем этапе оценивали уровень жизнеспособности клеток при внесении к ним препаратов в разведении 6,25%. Уровень выживаемости клеток при воздействии препарата латанопрост+БХ составил $68,49 \pm 20,61\%$. Было установлено, что как предварительное за 30 минут до внесения препарата (латанопрост+БХ), так и одновременное добавление Стиллавита увеличивает показатели выживаемости клеточной культуры — $94,95 \pm 12,52$ и $103,8 \pm 12,45\%$ соответственно. Наблюдаемые различия статистически значимы при уровне надежности 95%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам проведенных исследований *in vitro* были доказаны цитопротекторные свойства слезозаменителя Стиллавит в комбинации с препаратом, содержащим латанопрост+БХ, как при их 100%, так и 6,25% концентрации, что было подтверждено с помощью цитологического исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитотоксичность, бензалкония хлорид, культура клеток лимба роговицы, глаукома, антиглаукомная терапия, Стиллавит.

Для контактов:

Аверич Вероника Валерьевна, e-mail: veronikky@mail.ru

Поступила в печать: 10.09.2017

Received for publication: September 10, 2017

ENGLISH

Evaluation of Stillavit® artificial tears potential in reducing the toxic effect of benzalkonium chloride-containing hypotensive instillations on primary cell culture of the corneal limbus (experimental study)

EGOROVA G.B., Med.Sc.D., Senior research associate of the Refractive Disorders department;

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Deputy Director for Innovative Studies;

SUBBOT A.M., Ph.D., Senior research associate of the Laboratory of fundamental research in ophthalmology;

FEDOROV A.A., Ph.D., Head of the Laboratory of fundamental research in ophthalmology;

NESTEROVA T.V., Laboratory researcher of the Laboratory of fundamental research in ophthalmology;

GABASHVILI A.N., Research associate of the Laboratory of fundamental research in ophthalmology;

AVERICH V.V., Junior research associate of the Department of refractive disorders.

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflict of interest and source of finding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the cytotoxicity of hypotensive instillation containing benzalkonium chloride and the protective effect of Stillavit® artificial tears on the corneal limbus primary cell culture.

METHODS: Test samples: 1) latanoprost 0.005%, containing benzalkonium chloride (BC) 0.02% as a preservative agent 2) Stillavit®, containing sodium hyaluronate 0,16%, chondroitin sulfate sodium of 0.05%, D-panthenol 1% and sodium tetraborate 0,05% acting as preservative. Primary cell culture of the corneal limbus was used for the assessment. At the first stage of the research we estimated the effect of a 100% concentration of latanoprost+BC and Stillavit on the cell culture. At the second stage we analyzed the influence of agents' serial dilution on cytotoxicity indicators. The aim of the third stage was the assessment of cell viability level after their exposure to diluted substances in three various combinations: single latanoprost + BC (30 min exposure); simultaneous and consecutive adding of Stillavit and latanoprost + BC to the culture with a 30 min interval. To evaluate the cell culture viability we carried out MTS test using CellTiter 96® Aqueous One Solution Reagent («Promega»). Obtained results underwent additional cytological examination.

RESULTS: Cell viability level after the exposure to a 100% concentration of latanoprost+BC amounted to $13.95 \pm 4.014\%$. In cases of exposing the culture to a combination of latanoprost + BC and Stillavit, viability level reached $22.03 \pm 3.152\%$. The second stage of the research revealed that the cell culture has a survival rate of 60-80% if the drug (latanoprost + BC) in the sample is diluted 32-fold, and in relation to drug volume amounts to 6.25%. Consequently, in the third stage of the research we evaluated cell viability level exposing them to a 6.25% dilution of the drug. Cell survival rate after single latanoprost + BC exposure equaled $68.49 \pm 20.61\%$. Both simultaneous and consecutive adding of Stillavit (30 min prior to the drug) increased cell survival rate: 94.95 ± 12.52 and $103.8 \pm 12.45\%$ respectively. The observed difference was statistically significant in both cases (95% reliability level).

CONCLUSION: In vitro studies results have shown the protective effect of Stillavit artificial tears on the cell culture in combination with both 100% and 6.25% latanoprost + BC, confirmed by a cytological examination.

KEYWORDS: cytotoxicity, benzalkonium chloride, cell culture corneal limbus, glaucoma, glaucoma therapy, Stillavit.

Глаукома — хроническое заболевание, лечение которого начинается с медикаментозной терапии. Длительность лечения может быть неопределенно продолжительной: от нескольких месяцев до нескольких лет. В настоящее время практически все антиглаукомные препараты содержат в своем составе консерванты. Наиболее часто используемым из них является бензалкония хлорид (БХ). Он способен растворять мембраны бактерий, благодаря чему в низких концентрациях (от 0,004 до 0,025%) широко используется в составе различных глазных капель [1].

Бензалкония хлорид, обладающий детергентными свойствами, вступает в реакцию с липидами слезной пленки, разрушает липидный слой, вызывает внутриклеточные изменения эпителиальных клеток, нарушая их барьерную функцию, тем самым создавая условия для проникновения в переднюю камеру и задние отделы глаза [4-8]. Длительное воздействие инстилляций медикаментозных препаратов с БХ может вызвать появление признаков вторичного синдрома «сухого глаза» [1, 2].

Недостаток слезы, нарушение стабильности слезной пленки являются дополнительными факторами

усиления действия консерванта на глазную поверхность, что определяет целесообразность одновременного использования слезозаменителей при антиглаукомной гипотензивной терапии.

Объектом исследования нами была выбрана первичная культура клеток роговичного лимба. Эта зона считается основным источником клеток для репарации глазной поверхности. Токсическое повреждение клеток, входящих в локальный прогениторный пул и формирующих его тканевую нишу, может быть патогенетической основой для развития патологического состояния тканей глазной поверхности. Преимуществом исследования на клеточной культуре является возможность стандартизировать условия проведения эксперимента, что позволяет сравнивать эффект от применения сразу нескольких веществ.

Для обоснования использования слезозаменителей в комплексе с гипотензивными препаратами при глаукоме с целью снижения их токсического действия на клетки и доказательства их протекторного действия было предпринято данное исследование.

Цель настоящей работы — оценка цитотоксичности антиглаукомного гипотензивного препарата, содержащего в составе БХ, и протекторного действия слезозаменителя Стиллавит® на культуре клеток лимба роговицы.

Материалы и методы

Тестируемые образцы:

- *антиглаукомный гипотензивный препарат*, действующее вещество — латанопрост 0,005%, в качестве консерванта содержит БХ 0,02% (в тексте обозначен как «латанопрост+БХ»);

- *Стиллавит®*, действующие вещества: гиалуронат натрия 0,16%, хондроитина сульфат натрия 0,05%, D-пантенол 1%, консервант — тетраборат натрия 0,05%.

Была использована первичная культура клеток лимба роговицы. Клетки были получены методом проращивания из эксплантата, культивировались на ростовой среде DMEM/F12 (Gibco) с добавлением антибиотиков (пенициллин 100 Ед/мл, стрептомицин 100 мкг/мл, «Gibco»), GlutaMax (2 mM, «Gibco») и 15% фетальной сыворотки телят («Biowest»). Исследование проводили на клетках 3-го пассажа (пассаж — 1 неделя) в стандартных условиях при температуре +37°C во влажной атмосфере с 5% CO₂. Клетки высаживались в лунки 96-луночного культурального планшета (по 3 тыс. клеток на лунку в 100 мкл ростовой среды). После 24 часов культивирования вносили исследуемый препарат.

Экспозицию с препаратом проводили на протяжении короткого времени — 30 минут, повторяя динамику максимального контакта в слезной жидкости. После времени экспозиции среду заменяли и проводили оценку эффекта.

На первом этапе исследования был оценен эффект воздействия на клеточную культуру препаратов в 100% концентрации:

- латанопрост+БХ;
- одновременное добавление в культуру Стиллавита и препарата (латанопрост+БХ).

На втором этапе проведен анализ влияния последовательных разведений препаратов на показатели цитотоксичности, по результатам которого выбрана концентрация, при которой показатели выживаемости клеток были на уровне 60-80%. Выбранное разведение принято как «оптимальное» и следующую серию исследований проводили при данной концентрации препарата.

В результате было установлено, что 80% выживаемость клеток наблюдается при разведении препарата (латанопрост+БХ) в образце в 32 раза, что в пересчете на содержание БХ составляет 0,0125 мг/мл, а в отношении к объему лунки составляет 6,25%. Данное разведение было принято как оптимальное и следующая серия исследований проводилась при данной концентрации препарата.

Задачей третьего этапа была оценка уровня жизнеспособности клеток после экспозиции их с разведенными веществами в различной комбинации:

- латанопрост+БХ (воздействие в течение 30 минут);
- последовательное добавление в культуру Стиллавита и затем через 30 минут добавление препарата (латанопрост+БХ);
- одновременное добавление в культуру Стиллавита и препарата (латанопрост+БХ).

Для оценки жизнеспособности клеток в культуре был использован МТС-реагент (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфопенил)-2Н-тетразолиум) с применением набора CellTiter 96® Aqueous One Solution Reagent («Promega»). МТС-тест является колориметрическим методом, позволяющим определить число жизнеспособных клеток по их митохондриальной активности.

В каждую лунку добавляли 20 мкл МТС-реагента. Положительным контролем служили лунки с клетками без исследуемых препаратов; в качестве бланка использовали лунки с ростовой средой. Планшет инкубировали в течение 4 часов при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO₂. Оптическую плотность измеряли на планшетном анализаторе при λ = 490 нм через 4 часа после внесения реагента.

Количество жизнеспособных клеток рассчитывалась по формуле:

$$(A_o - A_b) / (A_k - A_b) * 100\%, \text{ где}$$

A_o — среднее значение оптической плотности в образце, A_b — в бланке, A_k — в контроле.

Цитологическое исследование выполняли методом окраски фрагмента клеточной культуры на стекле по Гимза [3].

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета GraphPad Prism. Нормальность распределения данных проверяли тестами

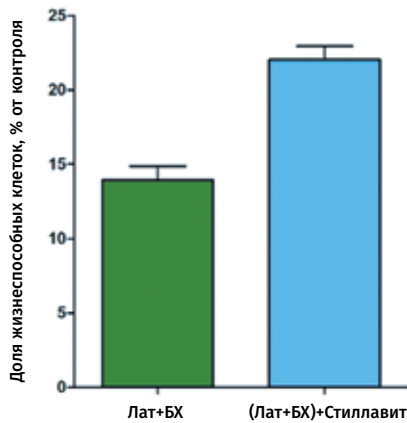


Рис. 1. Уровень жизнеспособности клеток лимба роговицы после экспозиции с латанопростом+БХ (Лат+БХ) и Стиллавитом в 100% концентрации

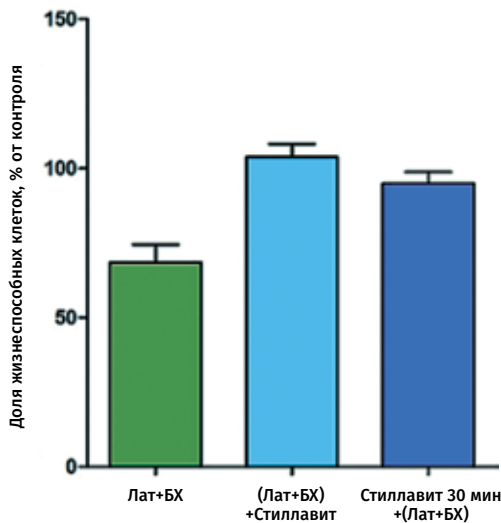


Рис. 2. Уровень жизнеспособности клеток лимба роговицы после экспозиции в разных схемах со Стиллавитом и латанопростом+БХ (Лат+БХ) при разведении 6,25%

Колмогорова – Смирнова, Д’Агостино и Шапиро – Уилка. Различия между группами оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Уровень жизнеспособности клеток при внесении препарата (латанопрост+БХ) в 100% концентрации составляет $13,95 \pm 4,014\%$ от контрольных значений (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). Низкий уровень выживаемости клеток объясним, т. к. клеточная культура *in vitro* изолирована и невозможно воспроизвести весь комплекс защитно-приспособительных механизмов клеточных элементов тканей.

Снижение устойчивости клеток к неблагоприятным внешним воздействиям обусловлено многими факторами: клетки находятся в состоянии

изоляции от других клеток, т. к. отсутствуют клеточные контакты, нет сформированного эпителиального пласта, трофической поддержки, а также системы удаления метаболитов. В значительной мере снижение устойчивости клеток может быть обусловлено отсутствием защитного действия слезной пленки. Слой гликокаликса, который во взаимодействии с муцинами слезной пленки создает определенный защитный барьер, также сформирован не полностью.

При внесении исследуемого антиглаукомного препарата совместно со Стиллавитом уровень жизнеспособности достоверно возрастает (на 8,08%) и достигает $22,03 \pm 3,152\%$, что свидетельствует о снижении токсического действия на культуру клеток лимба роговицы (рис. 1).

В результате второй серии экспериментов было установлено, что выживаемость клеток на уровне 60-80% наблюдали при разведении препарата (латанопрост+БХ) в образце в 32 раза, что в пересчете на содержание бензалкония хлорида составляет 0,0125 мг/мл, а в отношении препарата к объему составляет 6,25%.

Выживаемость клеток при внесении только Стиллавита при разведении его в 32 раза (6,25% от объема) составила $91,17 \pm 8,126\%$. Данный результат свидетельствует о снижении, хотя и незначительном, количества жизнеспособных клеток по сравнению с контролем под воздействием Стиллавита, что может быть связано с наличием в его составе консерванта тетрабората натрия. Хотя данный консервант гораздо более «мягкий» по сравнению с БХ, нельзя исключить и его цитотоксического воздействия на культуру клеток лимба роговицы.

На следующем этапе оценивали уровень жизнеспособности клеток при внесении к ним препаратов в разведении 6,25%. Уровень выживаемости клеток при воздействии препарата (латанопрост+БХ) в концентрации 6,25% составил $68,49 \pm 20,61\%$. Цитотоксическое действие препарата вызвало снижение количества жизнеспособных клеток на 31,5% по сравнению с контролем.

Было установлено, что как предварительное (за 30 минут до внесения препарата (латанопрост+БХ)), так и одновременное добавление Стиллавита увеличивает показатели выживаемости клеточной культуры — $94,95 \pm 12,52$ и $103,8 \pm 12,45\%$ соответственно (рис. 2). Наблюдаемые различия статистически значимы при уровне надежности 95%.

На цитологическом препарате лимбальные клетки визуализируются в виде слоя мономорфных вытянутых овальных клеток с проминирующими ядрышками (рис. 3А). Нередко встречается картина митоза (рис. 3Б).

Через 30 мин после внесения в культуру клеток препарата латанопрост + БХ и одновременно Стиллавита в целом структура клеточного пласта

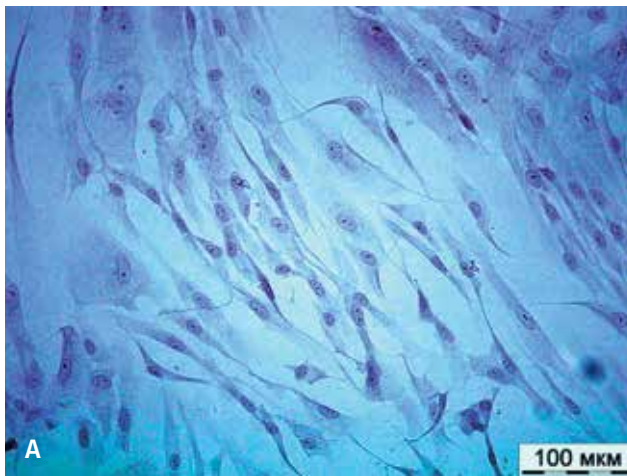


Рис. 3. Исходное состояние культуры лимбальных клеток. Окраска по Гимза (объяснение в тексте)

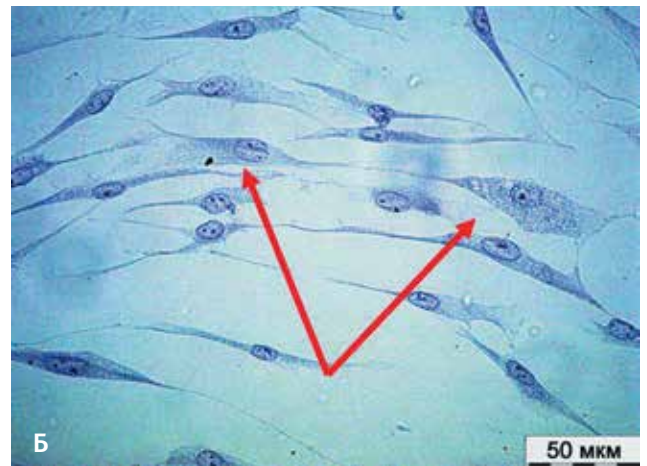
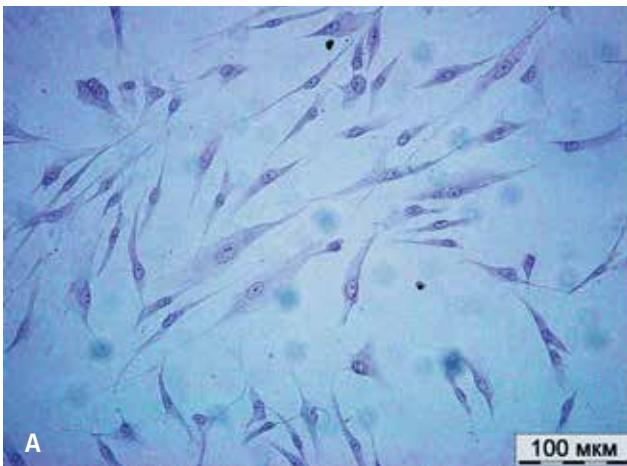


Рис. 4. Состояние клеток лимба через 30 мин воздействия препарата (латанопрост+БХ) и одновременно Стиллавита. Окраска по Гимза (объяснение в тексте)

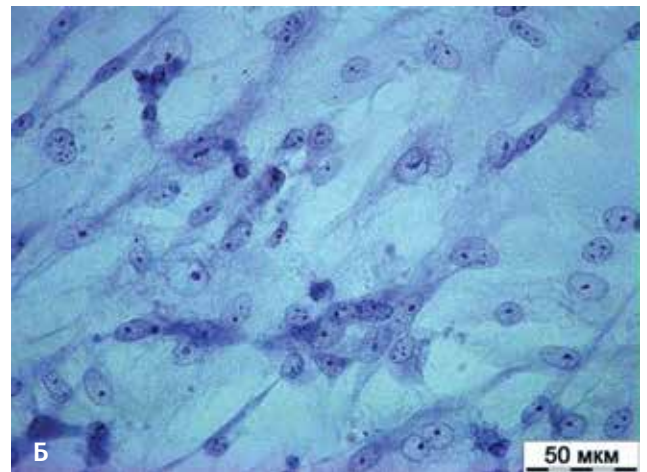
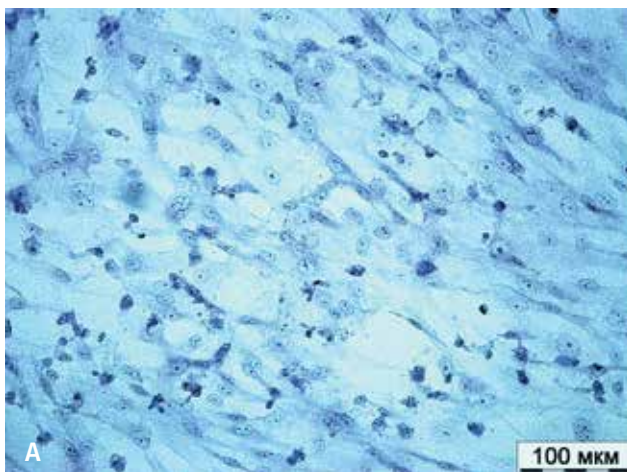


Рис. 5. Состояние клеток лимба через 30 мин воздействия препарата (латанопрост+БХ). Окраска по Гимза (объяснение в тексте)

сохранялась неизменной (рис. 4А). Размеры отдельных клеток были увеличены за счет микроваккулизации цитоплазмы, хроматолиза и отека ядра (показано стрелкой) (рис. 4Б).

Воздействие препарата (латанопрост+БХ) в течение 30 минут без протекции привело к значительным изменениям в виде уменьшения плотности клеток в результате кариолиза и последующего

цитоллиза значительной части клеток (рис. 5А). Остальные клетки отличали полиморфизм, кариопикноз, менее упорядоченное расположение, свидетельствующие о начале некротических изменений (рис. 5Б).

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о токсическом повреждающем действии на культуру клеток лимба препарата, содержащего в своем составе латанопрост+БХ 0,02%.

Положительный защитный эффект слезозаместителя Стилавит® в комбинации с препаратом, содержащим латанопрост+БХ, был показан как при их 100%, так и 6,25% концентрации, что было подтверждено с помощью цитологического исследования.

Слезозаместительный препарат Стилавит® способен оказывать цитопротекторный эффект на культуру клеток лимба, подвергшихся воздействию антиглаукомного препарата, содержащего в своем составе латанопрост+БХ.

Полученные результаты дают возможность обосновать целесообразность применения слезозаместительной терапии Стилавитом у пациентов с глаукомой, длительно использующих гипотензивные консервантсодержащие препараты, для лечения и профилактики признаков эпителиопатии.

Литература/References

1. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г. Консерванты и вторичный синдром «сухого глаза» при длительной местной медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2011; 2:59-66. [Erichiev V.P., Ambartsumyan K.H. The preservatives and secondary dry eye syndrome in long-term topical open-angle glaucoma therapy. *Glaucoma* 2011; 2:59-66. (In Russ.)].
2. Еременко А.И., Янченко С.В. Классификация факторов риска при вторичном сухом глазе. *Фундаментальные исследования* 2006; 7:34. [Eremenko A.I., Yanchenko S.V. Classification of risk factors in secondary dry eye. *Fundamental research* 2006; 7:34. (In Russ.)].
3. Федоров А.А. Морфологические основы научных исследований в офтальмологии. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(5):10-21 [Fedorov A.A. Morphological bases of scientific researches in ophthalmology. *Vestn oftalmol* 2013; 129(5):10-21. (In Russ.)].
4. Ammar D.A., Noecker R.J., Kahook M.Y. Effects of benzalkonium chloride-and polyquad-preserved combination glaucoma medications on cultured human ocular surface cells. *Advances in therapy* 2011; 28(6):501-510. <https://doi.org/10.1007/s12325-011-0029-x>
5. Khoh-Reiter S., Jessen B.A. Evaluation of the cytotoxic effects of ophthalmic solutions containing benzalkonium chloride on corneal epithelium using an organotypic 3-D model. *BMC ophthalmology* 2009; 9(1):5. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-9-5>
6. Rolando M. et al. The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface: a controlled prospective impression cytology study. *The Lacrima System*. Amsterdam: Kagler&Ghedini; 1991:89-91.
7. Rasmussen C.A., Kaufman P.L., Kiland J.A. Benzalkonium chloride and glaucoma. *J Ocular Pharmacol Ther* 2014; 30(2-3):163-169. <https://doi.org/10.1089/jop.2013.0174>
8. Yanochko G.M. et al. Comparison of preservative-induced toxicity on monolayer and stratified Chang conjunctival cells. *Toxicology in Vitro* 2010; 24(4):1324-1331. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2010.02.001>

Поступила 10.09.2017

УДК 617.731-07

Морфофункциональные методы оценки динамики неврита зрительного нерва

КАМИЛОВ Х.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии;

КАСИМОВА М.С., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии;

ХАМРАЕВА Г.Х., старший научный сотрудник кафедры офтальмологии.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, 100007, Узбекистан, Ташкент, ул. Паркентская, 51.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить морфофункциональные критерии состояния зрительного нерва в зависимости от стадии неврита зрительного нерва (НЗН).

МЕТОДЫ. Материалом исследования служили данные 42 (84 глаза) пациентов с двухсторонним НЗН, которые в зависимости от стадии патологического процесса были разделены на 2 группы. Первую группу составили 22 больных (44 глаза) со стадией гиперемии и отека диска зрительного нерва (ДЗН), вторую группу — 20 больных (40 глаз) со стадией ишемии и атрофии ДЗН. В контрольную группу вошли 5 (10 глаз) здоровых людей того же возраста и пола.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам исследования зрительных вызванных потенциалов (ЗВП), показатель латентности N75 в 1-й группе достоверно увеличился по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Во 2-й группе больных отмечалось нарастание этого показателя по сравнению с 1-й группой ($p < 0,01$). Анализ амплитуды ЗВП компонента N75-100 выявил достоверное увеличение этого показателя в 1-й группе по сравнению с контрольной группой. Амплитуда ЗВП значительно снизилась во 2-й группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При анализе области зрительного нерва (ЗН) на МР-трактографии в 1-й группе больных выявлено значимое ($p < 0,0001$) снижение показателя фракционной

анизотропии (ФА — $252,5 \pm 11,89$), по сравнению с лицами контрольной группы ($369,2 \pm 5,6$). Статистически значимых колебаний ФА в области зрительной лучистости (ЗЛ) не выявлено. Во 2-й группе больных выявлено значительное сокращение ФА ($148,6 \pm 7,15$) в области ЗН. Также отмечалось повышение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) ($2184,3 \pm 63,16$) по сравнению с контрольной группой ($1438,4 \pm 58,5$). Выявлено достоверное снижение ФА и повышение ИКД в области ЗЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. К достоверным ($p < 0,05$) дифференциально-диагностическим критериям стадий НЗН относятся данные оптической когерентной томографии (ОКТ) и ЗВП, а именно увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки и изменение нейроретинального пояска в стадии набухания и ишемии заболевания, снижение этих показателей в глиозно-атрофической стадии — по данным ОКТ; увеличение показателей латентности N75, P100 и изменение амплитуды N75-P100 во всех стадиях — по данным ЗВП. Полученные изменения показателей ФА и ИКД в ЗН и ЗЛ свидетельствуют о распространении нейродегенеративного процесса на 4-й нейрон при прогрессировании заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неврит зрительного нерва, зрительные вызванные потенциалы, МР-трактография, зрительная лучистость, фракционная анизотропия.

ENGLISH

Morphofunctional methods of assessing optic neuritis dynamics

KAMILOV H.M., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department;

KASIMOVA M.S., Med.Sc.D., Professor of the Ophthalmology Department;

KHAMRAEVA G.H., M.D., Senior Research Associate of the Ophthalmology Department.

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, 51 Parkentskaya st., Tashkent, Uzbekistan, 100007.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Хамраева Гавхар Хусановна, e-mail: gavhar08021982@mail.ru

Поступила в печать: 30.05.2017

Received for publication: May 30, 2017

Abstract

PURPOSE: To define morphofunctional criteria for evaluating the state of the optic nerve, depending on the stage of optic neuritis (ON).

METHODS: The study included 42 patients (84 eyes) with different stages of bilateral ON, who were divided into 2 groups according to the stage of the pathological process. The first group consisted of 22 patients (44 eyes) with optic nerve head (ONH) hyperemia and edema; the second group consisted of 20 patients (40 eyes) with ONH ischemia and atrophy. The control group consisted of 5 healthy people (10 eyes) of the same age and sex.

RESULTS: According to the visual evoked potentials (VEP) assessment, mean N75 latency in Group I was significantly increased compared to the control group ($p < 0.05$). In the second group of patients, this index was higher than in Group I ($p < 0.01$). Further VEP analysis showed a significant increase of N75-100 component amplitude in Group I and a significant decrease of the same index in Group II compared to the control group ($p < 0.05$).

A significant ($p < 0.0001$) decrease in fractional anisotropy (FA 252.5 ± 11.89) was revealed during the analysis of the optic nerve by means of MR-tractography in Group I, compared to the control group (369.2 ± 5.6). Statistically significant changes in FA of the optic radiation (OR) have not

been identified. In Group II patients showed a significant reduction in FA (148.6 ± 7.15) of the optic nerve. There was also an increase of apparent diffusion coefficient — ADC (2184.3 ± 63.16) compared to the control group (1438.4 ± 58.5). A significant FA decrease and ADC increase was revealed in the optic radiation area. In Group I the tractography 3D map did not find significant changes in the amount and direction of the white matter tracts. Meanwhile, in Group II it showed a marked thinning of OR fiber and features of partial breaks of occipital forceps fibers at the point of their attachment to the OR beam.

CONCLUSION: Significant ($p < 0.05$) differential diagnostic criteria of ON stages include OCT and VEP data. OCT can reveal an increase in RNFL thickness and rim changes during the stage of ONH swelling and ischemia, and a decrease of these parameters in patients with optic atrophy. VEP evaluation of these patients shows an increase in N75 and P100 latency as well as a change in N75-P100 amplitude in all stages of the disease. Changes in FA and ADC in optic nerve and OR areas demonstrate the neurodegenerative process spread to the fourth order neuron in the course of disease progression.

KEYWORDS: optic neuritis, visual evoked potentials, MR-Tractography, optic radiation, fractional anisotropy.

Неврит зрительного нерва (НЗН) протекает со снижением зрительных функций у лиц молодого трудоспособного возраста, имеет потенциально двухсторонний характер поражения и в 45-70% случаев приводит к атрофиям зрительного нерва (ЗН).

По мнению авторов, наибольшую помощь в ранней диагностике патологических состояний ЗН оказывает оптическая когерентная томография (ОКТ) [2, 4]. ОКТ позволяет качественно и количественно оценить изменения в диске зрительного нерва (ДЗН) и нейроретинальном пояске (НРП), перипапиллярном слое сетчатки и макулярной области. Поскольку в пределах сетчатой оболочки аксоны не покрыты миелином, слой нервных волокон сетчатки (СНВС) является идеальным структурным объектом для наблюдения и изучения.

Одним из объективных методов диагностики поражения ЗН, позволяющим количественно оценить состояние аксонального повреждения или демиелинизации, является исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП). Исследование ЗВП является ценным диагностическим тестом при обследовании больных с НЗН. Верификация поражения зрительного пути особенно важна при отсутствии у пациента изменений глазного дна при ретробульбарных невритах и начальных стадиях воспалений ЗН [3, 4]. Несмотря на большое количество статей, посвященных данной тематике, работ о динамических изменениях ОКТ и ЗВП при НЗН представлено недостаточно.

С появлением методов нейровизуализации головного мозга открылись широкие возможности в диагностике поражений ЗН. Одним из наиболее современных методов оценки состояния зрительного пути является МР-трактография. Данный метод обеспечивает получение информации о нарушении структуры проводящих волокон белого вещества при воспалительных и деструктивных процессах, в том числе в ЗН и зрительном тракте. Количественные параметры, которые можно получить при использовании диффузионной тензорной МРТ, нашли свое применение в оценке заболеваний ЦНС — в частности, при метаболических поражениях в детском возрасте, при рассеянном склерозе, приобретенном иммунном дефиците [1, 6-13]. Есть работы, посвященные исследованию проводящих путей при глаукоме [5].

Однако работы, посвященные комплексному исследованию методов ОКТ, ЗВП, МР-трактографии при НЗН в зависимости от стадии заболевания, не найдены. Данное обстоятельство явилось основанием для комплексного применения данных методов при диагностике НЗН.

Цель настоящего исследования — определить морфофункциональные критерии состояния зрительного нерва в зависимости от стадии неврита зрительного нерва.

Материалы и методы

Материалом исследования служили данные 42 (84 глаза) пациентов с двухсторонним НЗН различных стадий. Возраст больных составил в среднем

28,4±2,6 года. Для более подробного анализа результатов исследований больные в зависимости от стадии патологического процесса были разделены на две группы. Первую группу составили 22 больных (44 глаза) со стадией гиперемии и отека ДЗН, 2-ю группу — 20 больных (40 глаз) со стадией ишемии и атрофии ДЗН. В контрольную группу включены 5 (10 глаз) здоровых людей того же возраста и пола.

Всем больным проводили визометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, ОКТ глазного дна, а также специальные методы — исследование ЗВП, МР-трактографию.

ЗВП оценивали на аппарате Нейрон-Спектр 4-ВПМ, для выделения ЗВП использовали стимуляцию на шахматный паттерн 24-60'. Проводили анализ следующих показателей: латентности, амплитуды и формы пика P100, вычисляли разность величин латентности и амплитуды при стимуляции правого и левого глаза.

ОКТ области ДЗН (протокол ONH) и макулярной области (GCC) проводили с помощью томографа Cirrus HD-OCT («Zeiss, Spectral Domain Technology»). Использовали протокол сканирования для оценки слоя нервных волокон сетчатки (CHBC) RNFL thickness и макулярной области диаметром 3,4 мм.

MPT-исследование проведено на томографе Magnetom Essenza «Siemens» с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. Протокол исследования включал стандартные программы (T1SE, T2SE, FLAIR), а также прицельную визуализацию зрительных трактов с возможностью постпроцессинговой обработки и получением изображений в различных плоскостях. Были получены диффузионно-тензорные изображения, которые обсчитывались с использованием встроенной постпроцессорной программы (Neuro 3D), которая включала построение карт фракционной анизотропии (ФА), измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), диффузионного тензора и реконструкцию проводящих путей в трехмерном режиме.

Для статистической обработки данных использовали пакет компьютерных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 7.0. Достоверность полученных различий средних показателей, соответствующих нормальному закону распределения, оценивали с помощью парного t-теста Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона и оценкой его достоверности по статистическим таблицам.

Результаты

Острота зрения в 1-й группе больных составила в среднем 0,4±0,03. При офтальмоскопии размер ДЗН был увеличен, наблюдалась выраженная гиперемия, границы ДЗН были полностью размытыми, физиологическая экскавация отсутствовала,

наблюдалась проминенция диска на 1,5±0,2 дптр. Количество сосудов, проходящих через край ДЗН, увеличилось в среднем до 18±0,14, отмечали отек перипапиллярной зоны, расширенные артерии и вены, сглаженность макулярного рефлекса. На ОКТ увеличение толщины СНВС было на уровне 295,38±19,15 мкм, что почти в 3 раза выше показателей контрольной группы ($p<0,001$). Анализ результатов исследования толщины НРП, а также площади ДЗН показал, что по отношению к норме у пациентов 1-й группы эти параметры увеличивались в среднем на 82% ($2,7\pm0,25 \text{ мм}^2$) и 15% ($2,6\pm0,16 \text{ мм}^2$) соответственно.

Во 2-й группе острота зрения составила 0,1±0,07. При офтальмоскопии ДЗН был бледно-серого цвета, границы нечеткие, при этом физиологическая экскавация отсутствовала, артерии и вены сужены, количество сосудов уменьшено. По данным ОКТ, у больных 2-й группы отмечалось достоверное снижение толщины СНВС относительно 1-й группы ($p<0,001$), но при этом этот показатель оставался высоким ($142,83\pm8,15 \text{ мкм}$) по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$). Толщина НРП увеличилась на 54% ($2,28\pm0,19 \text{ мм}^2$) по сравнению с контрольной группой.

По результатам ЗВП на шахматный паттерн показатель латентности N75 в 1-й группе достоверно увеличился по сравнению с контрольной группой и составил в среднем $78,26\pm1,04 \text{ мс}$ ($p<0,05$). Увеличение латентности свидетельствовало о снижении скорости проведения импульса по зрительным путям. Во 2-й группе больных со стадией ишемии ДЗН отмечалось нарастание этого показателя ($93,14\pm3,57 \text{ мс}$) по сравнению с 1-й группой ($p<0,01$). Увеличение латентности связано со снижением скорости проведения потенциалов по ЗН и свидетельствует о поражении миелиновой оболочки. Выявленное статистически значимое различие между группами и группой контроля ($p<0,05$) подтверждает снижение функциональной активности ЗН при НЗН вне зависимости от стадии заболевания (табл. 1).

Анализ состояния зрительного анализатора в зависимости от стадии заболевания показал значительное увеличение латентности компонента P100 при прогрессировании заболевания. В 1-й группе больных этот показатель составил $109,86\pm2,11 \text{ мс}$, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). В стадии перехода в атрофию этот показатель имел тенденцию к увеличению и составил в среднем $123,65\pm3,93 \text{ мс}$ ($p<0,05$).

Анализ амплитуды ЗВП компонента N75-100 выявил достоверное увеличение этого показателя в 1-й группе по сравнению с контрольной. По литературным данным, в острой фазе неврита происходит ишемия, токсическое воздействие экссудата, компрессия нервных волокон экссудативной жидкостью, распад миелиновой оболочки нервных

Сравнительная характеристика показателей ОКТ и ЗВП по группам

Показатели	Группы		
	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=40)	контрольная группа (n=10)
Толщина СНВС (мкм)	295,38±19,15	142,83±8,15	104,5±6,9
	p<0,001	p<0,01	
Толщина НРП (мкм)	2,70±0,25	2,28±0,19	1,48±0,29
	p<0,01	p<0,05	
Площадь ДЗН (мм ²)	2,60±0,16	2,12±0,10	2,26±0,5
	p>0,05	p>0,05	
Объем экскавации (мм ³)	0,003±0,0002	0,004±0,0003	0,24±0,02
	p<0,001	p<0,001	
Латентность N75 (мс)	78,26±1,04	93,14±3,57	74,2±0,5
	p<0,05	p<0,05	
Латентность P100 (мс)	109,86±2,11	123,65±3,93	102,6±3,73
	p<0,05	p<0,05	
Амплитуда N75-100 (мкВ)	13,91±0,79	6,76±0,76	9,8±0,06
	p<0,05	p<0,05	

Примечание: p — достоверность разницы показателей по сравнению с группой контроля.

волокон. Повышение уровня амплитуды ЗВП компонента N75-100, по-видимому, связано с реактивным раздражением аксонов ЗН происходящими в их оболочке экссудативными реакциями.

Амплитуда ЗВП значительно снизилась во 2-й группе (6,76±0,76 мкВ) по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Уменьшение амплитуды ЗВП связано с блокадой проведения импульсов, вероятно, вследствие повреждения осевых цилиндров аксонов. Снижение амплитуды свидетельствовало о снижении количества функционирующих аксонов.

Полученные данные ЗВП коррелировали с показателями остроты зрения и ОКТ. Наиболее значимая обратная корреляция у обследованных 2-й группы выявлена между ОЗ и показателем латентности P100 (r=-0,762), т. е. низкая ОЗ сопровождалась увеличением латентности P100, при этом отмечалось уменьшение площади ДЗН (r=0,578).

По результатам МР-трактографии сравнение средних величин ФА в контрольной группе не выявило достоверной разницы между билатеральными показателями (в обоих ЗН и ЗЛ) в зонах интереса. В связи с этим все эти показатели контрольной группы были усреднены. Были разработаны нормативы показателей ФА и ИКД в ЗН и ЗЛ.

При анализе области ЗН в 1-й группе больных выявлено значимое (p<0,0001) снижение показателя

ФА (252,5±11,89), по сравнению с лицами контрольной группы (369,2±5,6). При этом показатель ИКД в данной зоне был повышен обратно пропорционально коэффициенту ФА (1962,5±93,26). Статистически значимых колебаний ФА в области ЗЛ не выявлено. Данные ФА и ИКД больных 1-й группы представлены в табл. 2.

Во 2-й группе больных выявлено значительное сокращение ФА (148,6±7,15) в ЗН. Также отмечалось повышение ИКД (2184,3±63,16) по сравнению с контрольной группой (1438,4±58,5). Выявлено достоверное снижение ФА и повышение ИКД в ЗЛ у данной группы больных.

При реконструкции проводящих путей в группе здоровых людей на МР-трактографии взаимосвязь путей проводимости центра рта и языка, центра Брока, зрительной ассоциативной коры, угловой извилины и центра Венрике были сохранены. Верхний продольный пучок дифференцировался без признаков повреждения на всем протяжении. Ассоциативные, комиссуральные и проекционные нервные волокна дифференцировались на всем протяжении без патологических изменений.

При 3D-режиме реконструкции трактов у больных со стадией ишемии и атрофии заболевания отмечались следующие изменения: в 4 случаях наблюдалось истончение волокон затылочных щипцов

Сравнительная характеристика показателей МР-трактографии по группам, M±m

Группы	ФА зрительного нерва	ИКД зрительного нерва	ФА зрительной лучистости	ИКД зрительной лучистости
1-я группа (n=44)	252,5±11,89	1962,5±93,26	518,5±16,1	854±21,6
	p<0,0001	p<0,0005	p>0,05	p<0,0001
2-я группа (n=40)	148,68±7,15	2184,3±63,16	492,44±14,56	851±13,5
	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Контрольная группа (n=10)	369,2±5,6	1438,4±58,5	557±16,0	686,8±14,5

Примечание: p — достоверность разницы показателей по сравнению с группой контроля.

в проекции соединения со зрительной лучистостью, в 3-х — истончение волокон переднего отдела пучков зрительной лучистости, в 2 случаях определялись признаки частичного перерыва волокон затылочных щипцов на месте прикрепления к пучку зрительной лучистости.

При НЗН выявлено вовлечение в патологический процесс ретрохиазмальных зрительных путей. Так, показатель ФА был значительно снижен в области зрительного нерва в обеих группах по сравнению с контрольной группой, что можно объяснить увеличением внеклеточного пространства мозга в результате воспалительной реакции. При трехмерном режиме реконструкции трактов зрительного анализатора с совмещением анатомических структур головного мозга имели возможность визуализировать перерыв зрительных волокон.

Опираясь на данные литературы [2], мы полагаем, что в результате воздействия воспалительного процесса на ганглиозные клетки сетчатки и их аксоны запускается механизм апоптоза. Он в свою очередь инициирует каскад реакций, которые в конечном итоге запускают процесс вторичной транссинаптической дегенерации. Под этим термином понимают распространение патологического процесса на здоровые нейроны, которые избежали первичного повреждения от воспалительного процесса, но прилежат к поврежденным нейронам, которые оказывают на них патологическое влияние. Именно такой механизм, по нашему мнению, объясняет распространение дегенеративных изменений на структуры ЦНС при прогрессировании заболевания.

Все изложенные выше данные свидетельствуют о том, что латентность и амплитуда ЗВП, толщина СНВС и НРП, ФА и ИКД достоверно отражают патологические изменения зрительного анализатора при НЗН в зависимости от стадии заболевания. Выявленная достоверная корреляция между зрительными функциями и показателями ЗВП, ОКТ и МР-трактографии указывает на высокую прогностическую значимость данных параметров.

Выводы

К достоверным ($p<0,05$) дифференциально-диагностическим критериям стадий НЗН относятся данные ОКТ и ЗВП, а именно: увеличение толщины СНВС и изменение НРП в стадии набухания и ишемии заболевания, снижение этих показателей в глиозно-атрофической стадии — по данным ОКТ; увеличение показателей латентности N75, P100 и изменение амплитуды N75-P100 во всех стадиях — по данным ЗВП.

Методом ЗВП подтверждены функциональные нарушения со стороны ЗН: у пациентов всех групп выявлено увеличение латентности N75 и P100, что свидетельствует о нарушении проводимости зрительных путей. Наиболее информативным при НЗН явился показатель P100.

Выявленные изменения в виде истончения нервных волокон зрительной лучистости с частичным перерывом нервных волокон позволяют сделать предположение о том, что воспалительный процесс при переходе в стадию атрофии затрагивает не только третий нейрон, но может сопровождаться поражением четвертого нейрона (зрительная лучистость), что требует комплексного подхода к терапии. Это свидетельствует о распространении нейродегенеративного процесса на четвертый нейрон при прогрессировании заболевания.

Литература/References

- Ефимцев А.Ю., Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Литвиненко И.В. Диффузная тензорная трактография: изменение показателей анизотропии у больных нейродегенеративными заболеваниями. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2009; 4(28):46-47. [Efimtsev A.Yu., Trufanov G.E., Fokin V.A., Litvinenko I.V. Diffuse tensor tractography: anisotropy measurement in neurodegenerative patients. *Vestnik Rossiyskoi voenno-meditsinskoi akademii* 2009; 4(28):46-47. (In Russ.)].
- Иойлева Е.Э., Кривошеева М.В., Смирнова М.А. Односторонний отек зрительного нерва: особенности дифференциальной диагностики. *Таврический медико-биологический вестник* 2013; 3(2):166-170. [Ioyleva E.E., Krivosheeva M.V., Smirnova M.A. Unilateral swelling of an optic nerve: features of differential diagnosis. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii vestnik* 2013; 3(2):166-170. (In Russ.)].

3. Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., Смирнова М.А. Результаты обследования пациентов с оптическим невритом в дебюте рассеянного склероза. *Вестник ОГУ* 2014; 12:143-146. [Ioyleva E.E., Krivosheeva M.V., Smirnova M.A. The results of the evaluation of patients with optic neuritis at the onset of multiple sclerosis. *Vestnik OGU* 2014; 12:143-146. (In Russ.)].
4. Камилов Х.М. Дифференцированный подход к диагностике отеочных состояний диска зрительного нерва. Ташкент, 2008. [Kamilov H.M. Differentsirovanniy podkhod k diagnostike otyochkhnikhsostoyaniy diska zritel'nogo nerva. [Differential approach to the diagnostic of the optic disc swelling conditions]. Tashkent, 2008. (In Russ.)].
5. Zhang Q.J., Wang D., Bai Z.L., Ren B.C., Li X.H. Diffusion tensor imaging of optic nerve and optic radiation in primary chronic angle-closure glaucoma using 3T magnetic resonance imaging. *Int J Ophthalmol* 2015; 8(5):975-979. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2015.05.22.
6. Hong-Hong Sun, Dong Wang, Qiu-Juan Zhang, Zhi-Lan Bai, Ping He. Magnetic resonance diffusion tensor imaging of optic nerve and optic radiation in healthy adults at 3T. *Int J Ophthalmol* 2013; 6(6):868-872. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.06.22.
7. Ni Shu, Jun Li, Kuncheng Li, Chunshui Yu, Tianzi Jiang. Abnormal diffusion of cerebral white matter in early blindness. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:220-227. doi: 10.1002/hbm.20507.
8. Kolbe S., Chapman C., Nguyen T., Bajraszewski C., Johnston L., Kean M. Optic nerve diffusion changes and atrophy jointly predict visual dysfunction after optic neuritis. *Neuroimage* 2009; 45:679-686. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.047. pmid:19162205.
9. Kolbe S., Bajraszewski C., Chapman C., Nguyen T., Mitchell P., Paine M., Butzkueven H., Johnston L., Kilpatrick T., Egan G. Diffusion tensor imaging of the optic radiations after optic neuritis. *Hum Brain Mapp* 2012; 33(9):2047-2061. doi: 10.1002/hbm.21343.
10. Chen Z., Lou X., Liu M., Huang D., Wei S., Yu S., Lin Ma. Assessment of optic nerve impairment in patients with neuromyelitis optica by MR diffusion tensor imaging. *PLoS ONE* 2015; 10(5):e0126574. doi:10.1371/journal.pone.0126574.
11. Zhang X., Sun P., Wang J., Wang Q., Song S.K. Diffusion tensor imaging detects retinal ganglion cell axon damage in the mouse model of optic nerve crush. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(9):7001-7006. doi: 10.1167/iops.11-7619.
12. Li M., Li J., He H., Wang Z., Li W., Hailla N., Yan F., Xian J., Al L. Directional diffusivity changes in the optic nerve and optic radiation in optic neuritis. *Br J Radiol* 2011; 84:304-314. doi: 10.1055/s-0030-1257137.
13. Afify F., Hussein N., El-Zayat S., Fouad M., Fathy S., Gad H., Osman W., Nasef A., Esmat A. Early changes in the normal appearing white matter by diffusion tractography in patients with acute demyelinating optic neuritis. *Nat Sci* 2015; 13(5):175-180.

Поступила 30.05.2017



Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на журнал
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»
 по каталогу «Газеты и журналы» агентства
 Роспечать в любом отделении связи.

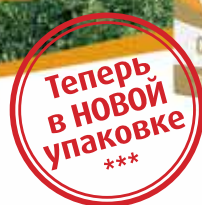
Подписной индекс:

37353

Окувайт® Форте

СИЛЬНЕЕ ВРЕМЕНИ

- 👁 Более **10 лет** рекомендация офтальмологов № 1*
- 👁 Комплекс ОКУВАЙТ® изучен в **4 международных мультицентровых исследованиях****



СГР № RU.77.99.11.003.E.005344.11.16 от 15.11.2016

- 👁 Окувайт® Форте – сбалансированная формула лютеина и зеаксантина, витаминов и минералов, в основе которой лежат несколько международных исследований**
- 👁 Способствует улучшению функционального состояния сетчатки при возрастных изменениях
- 👁 Витамины С и Е в составе Окувайта способствуют укреплению сосудов глазного дна
- 👁 Имеет удобный режим приема: взрослым по 1 таблетке 1 раз в день

* 1-ое место по количеству рекомендаций (назначений) офтальмологами в категории «Витаминно-минеральные комплексы для зрения», по данным исследований компании ООО «Ипсос Комкон» PrIndex (Приндекс), проведенных с 2005 г. по 2016 г. в крупнейших городах России, данные по Окувайт® Лютеин и Окувайт® Лютеин Форте

** AREDS (2001 г., 3640 чел.) и AREDS2 (2013 г., 4203 чел.): субстанция, в дальнейшем используемая для производства ОКУВАЙТ, предоставлена компанией Bausch+Lomb в рамках программы R&D; LUNA: 2007 г., 136 чел, продолжительность приема ОКУВАЙТ до 24 недель; CARMA: 2009 г., 433 чел, продолжительность приема ОКУВАЙТ до 36 месяцев; на основании результатов исследований составлен обширный мета-анализ

*** С апреля 2017 г. витаминно-минеральный комплекс «Окувайт® Лютеин форте» поставляется в РФ в новой упаковке под новым торговым названием «Окувайт® Форте» без изменения основного состава, формы выпуска, режима приема

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр.5. Тел.: +7 (495) 510 28 79 www.valeant.com

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

УДК 617.7-007.681-089

Метод хирургического лечения пациентов с рефрактерным течением глаукомы с применением дренажа из лейкосапфира

Кладко М.А., заочный аспирант кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог районного глаукомного центра¹;

Правосудова М.М., к.м.н., врач-офтальмохирург²;

Науменко В.В., к.м.н., доцент, заведующий отделом науки и обучения, врач-офтальмохирург².

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; Глаукомный центр Выборгского района г. Санкт-Петербург, 194358, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Симонова, д. 5, к. 1, лит. А;

²ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», МЗ РФ, Санкт-Петербургский филиал, 192283, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21.

Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Конфликт интересов отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Повышение эффективности хирургического лечения пациентов с рефрактерным течением глаукомы.

МЕТОДЫ. Проведен анализ результатов хирургического лечения 29 пациентов (29 глаз) с рефрактерным течением глаукомы, которым был имплантирован оригинальный дренаж из кристалла лейкосапфира (ЗАО «ВИМ», г. Санкт-Петербург). Средний возраст пациентов на момент операции составил $67,4 \pm 2,5$ года. У большинства пациентов отмечалась первичная открытоугольная некомпенсированная ранее неоднократно оперированная глаукома — 25 (86,2%) глаз. У 2 (6,9%) больных была отмечена вторичная посттравматическая глаукома, еще у 2 (6,9%) — вторичная неоваскулярная глаукома (с хотя бы частично открытым к моменту операции радужно-роговичным углом и достаточно глубокой передней камерой). Средний уровень ВГД до операции составил $32,4 \pm 0,7$ мм рт.ст. (по Маклакову, груз 10 г). Срок наблюдения от 1 года до 8 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний уровень ВГД после имплантации лейкосапфирового дренажа снизился у всех пациентов и в первые дни после операции составил в среднем $14,8 \pm 1,0$ мм рт.ст., спустя 1 месяц после имплантации

дренажа — $19,3 \pm 1,0$ мм рт.ст., через 3 месяца — $19,8 \pm 0,9$ мм рт.ст., через 6 месяцев — $20,0 \pm 0,9$ мм рт.ст. Спустя 1 год после операции средний уровень ВГД у прооперированных пациентов был $20,5 \pm 0,9$ мм рт.ст. ВГД ниже 26,0 мм рт.ст. к этому сроку отмечалось у 89,6% больных, причем у 37,9% — без дополнительной медикаментозной терапии. Компенсация ВГД на уровне 22,0 мм рт.ст. и ниже зафиксирована в 75,9% случаев. Периметрические показатели удалось стабилизировать у 69,0% пациентов. Среди послеоперационных осложнений отмечены: синдром мелкой передней камеры (17,2%); краткосрочный эпизод гипертензии (20,7%); гифема (17,2%); развитие цилиохориоидальной отслойки, потребовавшей у части больных (17,2%) ревизии или выполнения задней трепанации склеры; наружная фильтрация (10,3%); увеальные реакции (6,9%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам проведенного исследования имплантация лейкосапфирового дренажа зарекомендовала себя как эффективный метод хирургического лечения пациентов, страдающих рефрактерными формами глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рефрактерная глаукома, дренажная хирургия глаукомы, лейкосапфировый дренаж.

Для контактов:

Кладко Марина Александровна, e-mail: thedoveofpeace@mail.ru

ENGLISH

Refractory glaucoma surgical treatment with leucosapphire drainage device implantation

KLADKO M.A., Resident, Ophthalmologist of the District Glaucoma Center¹;

PRAVOSUDOVA M.M., Ph.D.²;

NAUMENKO V.V., Ph.D., Head of Science and Education Department².

¹I.I. Mechnikov North-Western state medical University, 41 Kirochnaya street, Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015; District Glaucoma center, 5, 1, lit. A. St. Simonov, Saint-Petersburg, Russian Federation, 194358;

²Sv. Fyodorov's Eye Microsurgery Federal State Institution, Saint-Petersburg department, 21 Yaroslava Gasheka street, St. Petersburg, Russian Federation, 192283.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To increase the efficiency of refractory glaucoma surgical treatment.

METHODS: A retrospective study of 29 patients (29 eyes) with refractory glaucoma, who underwent the original leucosapphire drainage implantation («VIM», Saint-Petersburg). Most patients (25 eyes — 86.2%) had primary open-angle glaucoma and have been repeatedly operated previously. 2 patients (6.9%) had traumatic glaucoma, and 2 patients (6.9%) had neovascular glaucoma. The average IOP before surgery was 32.4 ± 0.7 mm Hg. All IOP measurements were conducted by means of Maklakov tonometry with 10 g weights. Follow up period varied from 1 to 8 years.

RESULTS: After the implantation of leucosapphire drainage, IOP level significantly decreased from 32.4 ± 0.7 mm Hg to 14.8 ± 1.0 mm Hg. In 1 month after drainage implantation mean IOP was 19.3 ± 1.0 mm Hg, after 3 months it equaled

19.8 ± 0.9 mm Hg, after 6 months — 20.0 ± 0.9 mm Hg, one year after surgery — 20.5 ± 0.9 mm Hg. IOP was below 26.0 in 89.6% cases, in 37.9% of which no additional medication had been administered. Compensation at the IOP level of ≤ 22.0 mm Hg was noted in 75.9% of cases. Visual field test was stable in 69.0% of patients. The following postoperative complications were registered in our study: a shallow anterior chamber (17.2%), hypertension episode (20.7%), hyphema (17.2%), ciliochoroidal detachment (17.2%), external filtration (10.3%), uveal reaction (6.9%).

CONCLUSION: Leucosapphire drainage device implantation may be considered an alternative method of effective surgical treatment of patients with refractory forms of glaucoma.

KEYWORDS: refractory glaucoma, glaucoma drainage surgery, leucosapphire drainage.

Введение

Несмотря на значительные успехи в медикаментозной терапии глаукомы, а также широкое распространение лазерных методик лечения, зачастую только хирургическое вмешательство способно обеспечить стойкое снижение внутриглазного давления (ВГД) и стабилизацию зрительных функций пациентов с глаукомой. Это особенно актуально для больных, страдающих так называемыми рефрактерными формами глаукомы [1, 2]. К рефрактерным относят врожденную и ювенильную глаукому, большинство видов вторичной глаукомы (посттравматическую, увеальную, неоваскулярную и т. д.), ранее оперированную некомпенсированную глаукому, глаукому у пациентов моложе 50 лет, глаукому при афакии и афакии. Такую глаукому отличают грубые, как правило, структурные изменения дренажной системы глаза, такие как обширные гониосинехии, выраженный гониодисгенез, неоваскуляризация радужно-роговичного узла и распространение над

трабекулярной сетью фиброваскулярной ткани, грубая дисперсия пигмента на дренажном аппарате [3]. Рефрактерное течение глаукомы сопряжено с чрезмерной фибропластической реакцией тканей глаза в ответ на проводимое хирургическое вмешательство, что приводит к быстрому рубцеванию создаваемых в ходе операции путей оттока водянистой влаги и неминуемому рецидиву повышения внутриглазного давления [4].

В настоящее время в хирургическом лечении таких пациентов с целью профилактики облитерации создаваемых путей оттока стали широко применяться разнообразные имплантаты и дренажи [5, 6]. Эффективность имплантации таких устройств варьирует, по данным разных авторов, от 40 до 99%. Ряд из них препятствует сращению поверхностного и глубокого склеральных листков (iGen, Глаутекс, Аллоплант и пр.), другие обеспечивают пассивный ток водянистой влаги из передней камеры в субконъюнктивальное пространство

(Ex-PRESS, Molteno и др.), третьи — способствуют формированию регулируемого тока внутриглазной жидкости (Krupin-Denver, Ahmed и пр.) [7-15]. Широкое разнообразие имеющихся на офтальмологическом рынке дренирующих устройств свидетельствует не только об актуальности данной проблемы, но и об отсутствии абсолютно надежного устройства, способного обеспечить длительную стабилизацию офтальмотонуса и сохранить зрительные функции пациентов.

Цель исследования: повышение эффективности хирургического лечения пациентов с рефрактерным течением глаукомы.

Материалы и методы

Исследование основано на результатах клинического наблюдения за 29 пациентами (29 глаз), которым проводилось хирургическое лечение рефрактерной глаукомы на базе Санкт-Петербургского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». С целью стабилизации офтальмотонуса в ходе гипотензивного вмешательства им был имплантирован оригинальный отечественный дренаж, изготовленный из лейкосапфира (ЗАО «ВИМ»).

Лейкосапфир — инертный материал высокой прочности. При имплантации его в ткани глаза практически не наблюдается развития аллергических и воспалительных реакций, отсутствует разрастание фиброзной ткани. Прочность материала исключает возможность сдавливания дренажа в ходе репаративных процессов в зоне операции. Длительное сохранение свойств лейкосапфира и хорошая биологическая совместимость доказаны при более чем десятилетнем применении его в качестве материала для изготовления интраокулярных линз. Прозрачность материала позволяет контролировать положение дренажа и состояние его просвета в послеоперационном периоде с помощью оптической когерентной томографии.

Имплантация лейкосапфирового дренажа проводится в Санкт-Петербургском филиале «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» с 2006 г. [16, 17].

Дренаж представляет собой полую трубку длиной 2,6 мм и с наружным диаметром 0,7 мм. Основание ее расширено до 0,9 мм и имеет площадки для захвата инструментом. Конец трубки, имплантируемый в переднюю камеру, скошен под углом 60°. Внутренний просвет трубки в первой модификации дренажа неизменен на всем протяжении и составляет 300 мкм (патент РФ на полезную модель «Устройство для дренирования водянистой влаги при глаукоме» № 53894 от 01.12.2004 г., авторы Тахчиди Х.П., Балашевич Л.И., Науменко В.В., Качурин А.Э.).

С 2013 г. доступна вторая модификация лейкосапфирового дренажа, которая отличается тем, что просвет трубки на протяжении 0,2 мм у вершины

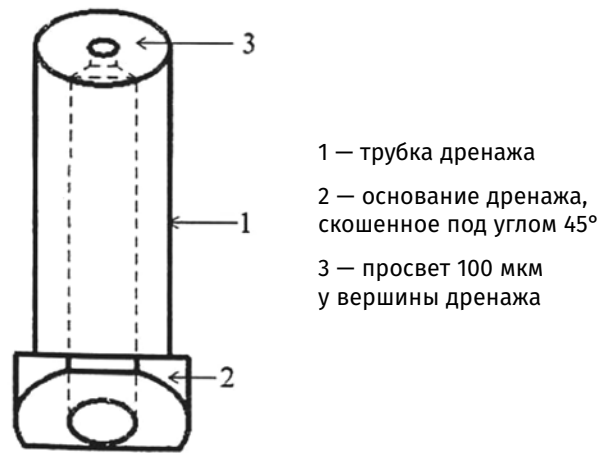


Рис. 1. Модифицированный вариант лейкосапфирового дренажа

сужен до 100 мкм (рис. 1). Это позволяет снизить чрезмерную фильтрацию водянистой влаги в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, в этом варианте основание дренажа имеет скос под углом 45°, что повышает его конгруэнтность тканям глаза (патент РФ на полезную модель «Устройство для дренирования внутриглазной жидкости при глаукоме» № 134786 от 27.11.2013 г., авторы Балашевич Л.И., Науменко В.В., Кладко М.А.).

В исследуемую группу больных вошли 18 (62,1%) мужчин и 11 (37,9%) женщин. Средний возраст пациентов на момент операции составил $67,4 \pm 2,5$ года.

Среди нозологических форм рефрактерной глаукомы превалировала некомпенсированная ранее оперированная открытоугольная глаукома — 25 (86,2%) глаз. У 2 (6,9%) больных была отмечена вторичная посттравматическая глаукома. Еще у 2 (6,9%) — вторичная неоваскулярная глаукома, однако на момент операции радужно-роговичный угол у них на большем протяжении оставался открытым, передняя камера была достаточной глубины, что позволило провести имплантацию дренажа. У 28 (96,6%) пациентов к моменту операции отмечалась III стадия глаукомы, у 1 (3,4%) пациентки стадия глаукомы расценена как II. У 16 больных была артефакция на оперируемом глазу, у 1 пациентки наблюдалась послеоперационная афакия. У 2 больных с посттравматической глаукомой отмечена частичная аниридия, один из них до имплантации дренажа перенес 3 сквозные кератопластики. Четверо (13,8%) пациентов к моменту имплантации дренажа имели эндотелиально-эпителиальную дистрофию роговицы.

Острота зрения у большинства пациентов была низкой и в среднем составила $0,183 \pm 0,044$ у. е.

Все пациенты к моменту имплантации лейкосапфирового дренажа получали местную гипотензивную терапию. Количество используемых препаратов варьировало от 1 до 3 и в среднем составило

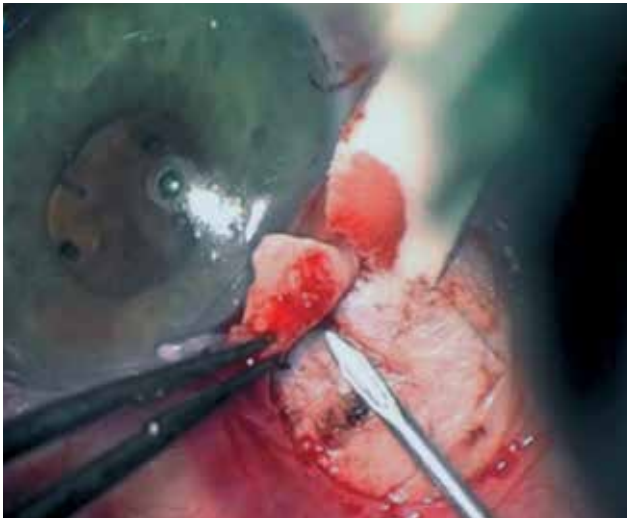


Рис. 2. Формирование входного канала в переднюю камеру

$2,1 \pm 0,1$. У 26 (89,7%) больных в анамнезе были ранее проведенные гипотензивные операции, причем 14 (48,3%) из них перенесли 2 и более вмешательства. У 3 (10,3%) пациентов ранее проводилась диодлазерная трансклеральная циклокоагуляция. Несмотря на это, офтальмотонус у всех пациентов оставался некомпенсированным и варьировал от 24,0 до 41,0 мм рт.ст. (по Маклакову, груз 10 г). Средний уровень ВГД перед операцией составил $32,4 \pm 0,7$ мм рт.ст.

Операция имплантации дренажа проводилась под местной анестезией. Техника имплантации заключалась в следующем. Выполняли разрез конъюнктивы и теноновой капсулы в 7-8 мм от лимба параллельно ему, сдвигали конъюнктиву к лимбу. Выкраивали лоскут склеры размерами 4×4 мм, толщиной около 1/3 склеры. Через парацентез роговицы заполняли переднюю камеру раствором вискоэластика до легкой гипертензии. Под склеральным лоскутом формировали входной канал иглой 23-25 G (рис. 2). Через подготовленный канал с помощью пинцета-манипулятора (патент РФ на полезную модель № 77769 от 22.05.2008 г. «Пинцет-манипулятор», авторы Тахчиди Х.П., Балашевич Л.И., Науменко В.В., Качурин А.Э.) в переднюю камеру вводили лейкосапфировый дренаж (рис. 3). Дополнительной фиксации дренажа не требовалось. Склеральный лоскут укладывали на место и фиксировали узловыми швами, конъюнктиву и тенонову капсулу ушивали стандартным способом.

Время операции не превышало 15-20 минут. Послеоперационное ведение пациентов заключалось в стандартном применении местных антибактериальных и стероидных препаратов.

Результаты операции оценивались с помощью стандартных офтальмологических обследований. ВГД измеряли тонометром А.Н. Маклакова, использовали груз весом 10 г (в случае гипотонии в раннем

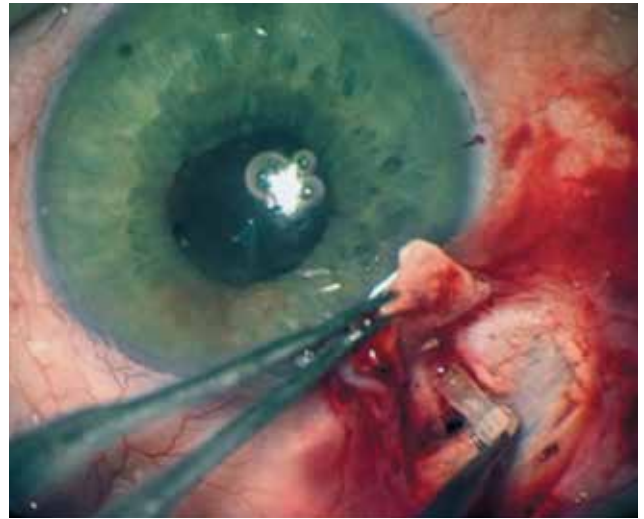


Рис. 3. Введение лейкосапфирового дренажа в переднюю камеру

послеоперационном периоде — 5 г). Когда это позволяли зрительные функции пациента, оценку состояния поля зрения проводили с помощью стандартного автоматического периметра Humphrey Field Analyzer II; при остаточных зрительных функциях — применяли кинетическую периметрию по 6 меридианам через каждые 30°. Контроль за положением дренажа и состоянием фильтрационной зоны в послеоперационном периоде проводили с помощью оптического когерентного томографа Visante OCT Model 1000.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывали статистически с использованием пакета Statistica-10 для MS Windows. Результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, а m — стандартная ошибка среднего.

Срок наблюдения за больными составил от 1 года до 8 лет.

Результаты и обсуждение

В ходе имплантации лейкосапфирового дренажа осложнений и технических трудностей отмечено не было. Течение раннего послеоперационного периода отличалось ареактивностью. В первые дни после операции у большинства пациентов отмечалась умеренно выраженная фильтрационная подушка, положение дренажа было правильным, вершина просматривалась в передней камере на протяжении 0,5-1,0 мм, просвет дренажа был свободен (рис. 4).

Передняя камера в большинстве случаев описывалась как «мельче средней глубины», что было обусловлено повышенной фильтрацией внутриглазной жидкости через дренаж. У 5 (17,2%) больных был зафиксирован синдром мелкой передней камеры. Уровень ВГД у них составил 6-7 мм рт.ст. (по Маклакову, 5 г). Для восстановления передней камеры

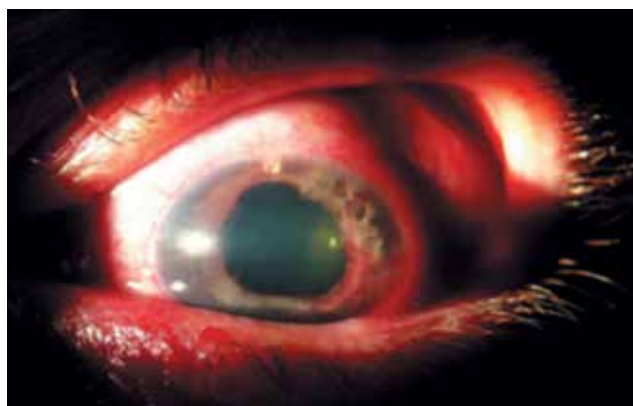


Рис. 4. Положение дренажа в передней камере

4 (13,8%) пациентам понадобилось дополнительное введение в переднюю камеру раствора вискоэластика.

В сроки до 2 недель после имплантации дренажа в 6 (20,7%) случаях был зафиксирован эпизод гипертензии, что, по-видимому, обусловлено рассасыванием вискоэластика, введенного в переднюю камеру в ходе операции. Гипертензия была краткосрочной, но у 3 (10,3%) пациентов потребовалась временного назначения гипотензивных препаратов, а у 1 (3,5%) больного — ревизии зоны операции.

Характер и частота осложнений, зарегистрированных в раннем послеоперационном периоде после имплантации дренажа, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характер и частота осложнений раннего послеоперационного периода после имплантации лейкосапфирового дренажа

Вид осложнений	Число глаз, n	Число глаз, %
Синдром мелкой передней камеры	5	17,2
Эпизод гипертензии	6	20,7
Наружная фильтрация	3	10,3
Клинически значимая цилиохориоидальная отслойка	5	17,2
Гифема	5	17,2
Увеит	2	6,9

Таблица 2

Распределение по уровню ВГД в разные сроки после имплантации лейкосапфирового дренажа (число глаз, n)

Срок после операции	Уровень ВГД, мм рт.ст. (по Маклакову, груз 10 г)				
	≤ 18,0	19-22,0	23-26,0	27-32,0	>32,0
1 месяц	14	7	7	–	1
3 месяца	12	11	5	–	1
6 месяцев	11	11	6	1	–
12 месяцев	10	12	4	2	1

Таблица 3

Стабилизация показателей периметрии в зависимости от уровня ВГД спустя 12 месяцев после имплантации дренажа (число глаз, n)

Показатели периметрии	Уровень ВГД спустя 12 месяцев после имплантации дренажа				
	≤18,0	19-22,0	23-26,0	27-32,0	>32,0
Стабильны	7	9	2	–	–
Ухудшение	3	1	2	2	1
Улучшение	–	2	–	–	–

Динамическое наблюдение за уровнем офтальмотонуса показало, что на третий день после операции средний уровень ВГД составил $14,8 \pm 1,0$ мм рт.ст. (по Маклакову, 10 г). Спустя 1 месяц после имплантации дренажа средний уровень ВГД составил $19,3 \pm 1,0$ мм рт.ст., через 3 месяца — $19,8 \pm 0,9$ мм рт.ст., через 6 месяцев после операции — $20,0 \pm 0,9$ мм рт.ст., спустя 12 месяцев — $20,5 \pm 0,9$ мм рт.ст. Распределение пациентов по уровню ВГД в разные сроки после имплантации лейкоапфирового дренажа представлено в табл. 2.

Спустя 12 месяцев после имплантации дренажа не удалось стабилизировать уровень офтальмотонуса у 3 пациентов — 2 больных с ранее многократно оперированной первичной открытоугольной глаукомой и 1 пациентки с посттравматической глаукомой, у которой уже спустя 1 месяц после операции отмечалась декомпенсация ВГД. В связи с низкими зрительными функциями и отсутствием у пациентов болевого синдрома, от повторных гипотензивных вмешательств было решено воздержаться.

Уровень ВГД ниже 26,0 мм рт.ст. спустя год после имплантации дренажа отмечался в 89,6% случаев, причем в 37,9% — без дополнительного использования местных гипотензивных препаратов. У 75,9% больных ВГД было стабилизировано на уровне 22,0 мм рт.ст. и ниже.

Число гипотензивных препаратов, применяемых пациентами для стабилизации уровня ВГД, в послеоперационном периоде снизилось и в среднем составило $1,1 \pm 0,2$.

В отдаленном послеоперационном периоде были зарегистрированы следующие осложнения. У 2 (6,9%) больных спустя 1,5 и 2 года после имплантации дренажа зафиксировано прорезывание его с развитием наружной фильтрации. В ходе ревизии зоны операции у обоих пациентов дренаж был удален. Уровень ВГД удалось стабилизировать в 1 случае после проведения повторной гипотензивной операции с дренированием аутосклеральными лоскутами, в другом — после проведения ДЛКЦТ. У 1 (3,5%) пациента спустя 4 года после операции выявлена дислокация дренажа в переднюю камеру и повышение уровня офтальмотонуса до 30,0 мм рт.ст. Пациенту проведено повторное гипотензивное вмешательство, в ходе которого лейкоапфировый дренаж был удален.

При оценке зрительных функций отмечено небольшое снижение остроты зрения в раннем послеоперационном периоде, однако в большинстве случаев в сроки от 1 до 3 месяцев после операции острота зрения возвращалась к дооперационному уровню. В целом за 12 месяцев наблюдения у 13 (44,8%) больных острота зрения оставалась стабильной, у 6 (20,7%) больных было зафиксировано незначительное улучшение остроты зрения (у 2 пациентов это было обусловлено проведением фактоэмульсификации с имплантацией интра-



Рис. 5. Положение дренажа по данным оптической когерентной томографии

окулярной линзы в послеоперационном периоде), еще у 10 (34,5%) больных было отмечено в той или иной степени значимое ухудшение остроты зрения.

Анализ данных, полученных при динамической оценке состояния полей зрения, показал, что в отдаленном послеоперационном периоде у 18 (62,1%) пациентов показатели периметрии расценивались как стабильные, у 2 (6,9%) пациентов отмечена положительная динамика, у 9 (31,0%) пациентов зафиксирована отрицательная динамика по периметрии. Необходимо отметить, что у 4 больных ухудшение периметрических показателей наблюдалось на фоне стабилизации уровня ВГД ниже 22,0 мм рт.ст. (табл. 3).

Оценка положения и просвета дренажа с помощью оптической когерентной томографии в отдаленном послеоперационном периоде показала, что в большинстве случаев дренаж располагался правильно, вершина дренажа выступала в переднюю камеру без контакта с радужкой и роговицей, интрасклеральные фильтрационные полости прослеживались на достаточном протяжении (рис. 5).

Заключение

Таким образом, в ходе динамического наблюдения за пациентами с рефрактерной глаукомой в разные сроки после имплантации лейкоапфирового дренажа было выявлено, что в большинстве случаев данное гипотензивное вмешательство обеспечило длительную компенсацию уровня ВГД и позволило стабилизировать зрительные функции пациентов. Частота и характер зафиксированных в результате имплантации дренажа осложнений сопоставимы с таковыми после стандартных методик гипотензивных вмешательств. Техническая простота такого варианта гипотензивного вмешательства не требует специальных хирургических навыков. Все это позволяет считать методику имплантации лейкоапфирового дренажа эффективным способом хирургического лечения пациентов с рефрактерным течением глаукомы.

Литература/References

1. Астахов Ю.С., Егоров Е.А., Астахов С.Ю., Брезель Ю.А. Хирургическое лечение «рефрактерной» глаукомы. *Клиническая офтальмология* 2006; 7 (1): 25-27. [Astakhov Yu.S., Egorov E.A., Astakhov S.Yu., Brezel Yu.A. Surgical treatment of refractory glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2006; 7 (1): 25-27. (In Russ.)]. doi.org/10.17816/OV201313-8.
2. Алексеев В.Н., Левко М.А., Хамед С.М., Ессам Т. Хирургическое лечение рефрактерной глаукомы. *Офтальмологические ведомости* 2011; 4(3):65-69. [Alekseyev V.N., Levko M.A., Hamed S.M., Essam T. Surgical treatment of refractory glaucoma. *Ophthalmology J* 2011; 4(3):65-69. (In Russ.)].
3. Еричев В.П. Рефрактерная глаукома: особенности лечения. *Вестник офтальмологии* 2000 (5):8-10. [Erichiev V.P. Refractory glaucoma. *Vestn Ophthalmol* 2000; (5):8-10. (In Russ.)].
4. Бессмертный А.М. Факторы риска избыточного рубцевания у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2005; 3:34-36. [Bessmertny A.M. Risk factors of excessive scarring in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2005; 3:34-36. (In Russ.)].
5. Бессмертный А.М., Червяков А.Ю. Применение имплантатов в лечение рефрактерной глаукомы. *Глаукома* 2001; 1:44-47. [Bessmertny A.M., Chervyakov A.Yu. The use of implants in treatment of refractory glaucoma. *Glaucoma* 2001; 1:44-47. (In Russ.)].
6. Тахчиди Х.П., Чеглаков В.Ю. Дренажи в хирургии рефрактерной глаукомы. Обзор. *Рефракционная хирургия и офтальмология* 2009; 9(3):11-16. [Takhchidi Kh.P., Cheglakov V.Yu. Refractory glaucoma drainage devices. Review. *Refractive surgery and ophthalmology* 2009; 9(3):11-16. (In Russ.)].
7. Астахов С.Ю., Харша А.А. Эффективный метод хирургического лечения больных рефрактерной глаукомой с использованием фильтрующего устройства Ex-PRESS. *Офтальмологические ведомости* 2013; 6(1): 3-8. [Astakhov S.Yu., Harsha A.A. An effective method of surgical treatment of refractory glaucoma patients using Ex-PRESS TM filtering device. *Ophthalmology J* 2013; 6(1): 3-8. (In Russ.)]. doi.org/10.17816/OV201313-8.
8. Coupin A., Li Q., Riss I. Ex-PRESS miniature glaucoma implant inserted under a scleral flap in open-angle glaucoma surgery: a retrospective study. *J Fr Ophtalmol* 2007; 30(1):18-23. doi.org/10.1016/S0181-5512(07)89545-3.
9. Christakis P.G., Kalenak J.W. The Ahmed Versus Baerveldt study: one-year treatment outcomes. *Ophthalmology* 2011; 118(11): 2180-2189. doi.org/10.1016/j.ophttha.2011.05.003.
10. Kanner E.M., Netland P.A., Sarkisian S.R.Jr., Du H. Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under a scleral flap alone or combined with phacoemulsification cataract surgery. *J Glaucoma* 2009; 18(6):488-491. doi.org/10.1097/jjg.0b013e31818fb44e.
11. Mariotti C., Dahan E., Nicolai M., Levitz L., Bouee S. Long-term outcomes and risk factors for failure with the EX-press glaucoma drainage device. *Eye (Lond.)* 2014; 28(1):1-8. doi.org/10.1038/eye.2013.234.
12. Melamed S., Ben Simon G.J., Goldenfeld M., Simon G. Efficacy and safety of gold micro shunt implantation to the supraciliary space in patients with glaucoma: a pilot study. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(3):264-269. doi.org/10.1001/archophthalmol.2008.611.
13. Netland P.A. et al. Randomized, prospective, comparative trial of EX-PRESS glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT Study). *Am J Ophthalmol* 2014; 157(2):433-440. doi.org/10.1016/j.ajo.2013.09.014.
14. Wang W., Zhou M., Huang W. et al. Ex-PRESS implantation versus trabeculectomy in uncontrolled glaucoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 31(5):63-69. doi.org/10.1371/journal.pone.0063591.
15. Джумова М.Ф., Марченко Л.Н., Джумова А.А. Опыт имплантации шунта Ex-PRESS в хирургии рефрактерной глаукомы. *Клиническая офтальмология* 2012; 4:142-143. [Dzhumova M.F., Marchenko L.N., Dzhumova A.A. EX-PRESS bypass implantation in refractive glaucoma surgery. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2012; 4:142-143. (In Russ.)].
16. Науменко В.В., Балашевич Л.И., Качурин А.Э. Применение лейкосапфирового эксплантодренажа в гипотензивной хирургии у больных с рефрактерными формами открытоугольной глаукомы. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2012; 12(148):144-147. [Naumenko V.V., Balashevich L.I., Kachurin A.E. Leucosapphire explantodrainage implantation in hypotensive surgery of refractory POAG patients. *Vestnik OGU* 2012; 12(148):144-147. (In Russ.)].
17. Сахнов С.Н., Науменко В.В., Волик С.А., Малышев А.В., Волик Е.И. Способ хирургического лечения рефрактерной глаукомы. *Глаукома* 2013; 1:29-34. [Sakhnov S.N., Naumenko V.V., Volik S.A., Malishev A.V., Volik E.I. A method of refractory glaucoma surgical treatment. *Glaucoma* 2013; 1:29-34. (In Russ.)].

Поступила 22.07.2017

СИЛА ГАНФОРТ



Каждый мм рт.ст. имеет значение

Ганфорт®
Биматопрост 0,3 мг/мл + Тимолол 5 мг/мл,
капли глазные



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ганфорт®. 2. Leske MC et al. Arch Ophthalmol 2003; 121: 48-56.



Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ САРЛ, Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный пер., д. 3, корп. 1, стр. 4, по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), по факсу: 8-800-250-98-26, по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com. Ганфорт® (биматопрост 0,3 мг/мл + тимолол 5 мг/мл), капли глазные – ЛСР-007278/10, «Аллерган Фармасьютинэлз Айэрлэнд», Ирландия. ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2, тел.: +7 (495) 974 03 53, www.allergan.ru. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. RU/0739/2016

УДК 617.7-007.681: 617.713

Дегенеративные изменения в слое нервных волокон роговицы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

СТРАХОВ В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней¹;

СУРНИНА З.В., к.м.н., врач-офтальмолог²;

МАЛАХОВА А.И., к.м.н., врач-офтальмолог³;

КЛИМОВА О.Н., к.м.н., врач-офтальмолог¹;

ПОПОВА А.А., врач-офтальмолог⁴.

¹ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5;

²ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б;

³ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», 214000, Российская Федерация, Смоленск, пр. Гагарина, 27;

⁴ООО «Офтакит», 150040, Российская Федерация, Ярославль, ул. Свободы, 42.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить структурное состояние нервных волокон роговицы (НВР) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

МЕТОДЫ. В исследование вошли 111 пациентов. Основная группа — 76 пациентов (148 глаз) в возрасте от 36 до 83 лет ($62,9 \pm 2,3$ года) — с диагнозом ПОУГ I-IV стадий. Контрольная группа — 35 пациентов (70 глаз) — офтальмологически здоровые добровольцы с нормальным уровнем внутриглазного давления (ВГД) и без признаков ПОУГ в возрасте от 38 до 76 лет ($65,3 \pm 1,4$ года). Были проведены: визометрия, биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия, гониоскопия, контурная тонометрия по методу Pascal, оптическая когерентная томография (ОКТ) дисков зрительных нервов (Zeiss Stratus 3000) и конфокальная микроскопия роговицы (КМР) (HRT III, с Rostock Cornea Modul).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с диагнозом ПОУГ по данным КМР были выявлены структурные изменения в слое НВР, такие как истончение нервных волокон, прерывистость хода, уменьшение их количества. Проведена количественная оценка степени извитости НВР посредством вычисления коэффициента анизотропии направленности НВР (KDL). Среднее значение KDL НВР в группе нормы составило 2,78 (2,47; 3,57) (Me (Q₁; Q₃)), что достоверно отличается от группы глаукомы ($p=0,0014$), где среднее значение KDL составило 2,51 (2,07; 3,16) (Me (Q₁; Q₃)). Получены достоверные различия KDL при различных стадиях глаукомы ($p=0,0004$), выявлена умеренная

отрицательная связь KDL со стадией ПОУГ ($r=-0,41$, $p<0,001$). Выявлены положительные, хотя и слабые, корреляционные связи между KDL и показателями ОКТ: с Rim Cross Sectional Area ($r=0,27$, $p=0,001$), с Rim Area ($r=0,25$, $p=0,0032$) ($p<0,005$), с Rim Volume ($r=0,23$, $p=0,01$) и с Avg. Thickness ($r=0,29$, $p=0,00063$) ($p<0,001$). Исследована межочаговая асимметрия структуры НВР у пациентов с разностадийной глаукомой на парных глазах. Был рассчитан показатель асимметрии KDL (ПА). Оказалось, что этот показатель в группе глаукомы был выше по сравнению с группой нормы, значения в обеих группах достоверно различны ($p=0,00026$). ПА KDL тем выше, чем больше расхождение по стадиям ПОУГ между парными глазами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наличие структурных изменений в слое НВР и усиление выраженности данных изменений в зависимости от стадии глаукомы свидетельствуют о том, что дистрофический процесс в роговице является частным проявлением глаукомного нейродегенеративного процесса. Особенно наглядно это видно при исследовании межочаговой асимметрии на глазах пациентов с разностадийной глаукомой. Таким образом, возникает предположение об универсальности нейродегенеративного процесса при ПОУГ, а значит, исследование структур роговицы может иметь диагностическое значение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, конфокальная микроскопия, ОКТ, нервные волокна роговицы, глаукомная нейродегенерация.

Для контактов:

Попова Анастасия Александровна, e-mail: oftakit.popova@yandex.ru

ENGLISH

Degenerative changes of the corneal nerves in patients with primary open-angle glaucoma

STRAKHOV V.V., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department¹;

SURNINA Z.V., Ph.D., M.D.²;

MALAKHOVA A.I., Ph.D., M.D.³;

KLIMOVA O.N., Ph.D., Assistant professor of the Ophthalmology Department¹;

POPOVA A.A., M.D.⁴

¹Yaroslavl State Medical University, 5 Revolucionnaya str., Yaroslavl, Russian Federation, 150000;

²Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A, B Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

³Smolensk Regional Clinical Hospital, 27 Gagarina ave., Smolensk, Russian Federation, 214000;

⁴Ltd «OphthaKIT», 42 Svobody str., Yaroslavl, Russian Federation, 150040.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the corneal nerves structure in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

METHODS: The study included 111 patients. The main group comprised 76 patients (148 eyes) aged 36 to 83 years (62.9 ± 2.3 years) with I-IV stages of POAG, control group consisted of 35 healthy volunteers (70 eyes) aged 38-76 years (65.3 ± 1.4 years) with normal IOP level and no POAG signs. Patient examination included visometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, gonioscopy, contour tonometry (Pascal), OCT (Zeiss Stratus 3000) and corneal confocal microscopy (HRT III, with Rostock Cornea Modul).

RESULTS: The following structural changes in the corneal nerves were revealed in POAG patients: a decreasing number of nerves, nerve fibers thinning and discontinuity. A quantitative assessment of the corneal nerves tortuosity degree was made by calculating the anisotropy coefficient of the corneal nerves directivity (KΔL). Mean KΔL in the control group was 2.78 (2.47; 3.57) (Me (Q_i; Q₃)), which significantly differed from the glaucoma group ($p=0.0014$), where mean KΔL was 2.51 (2.07; 3.16) (Me (Q_i; Q₃)). Significant differences in KΔL were obtained for different stages of glaucoma ($p=0.0004$), a moderate negative KΔL bond was detected with POAG stage ($r=-0.41$, $p<0.001$). Positive, though weak, correlation was established between KΔL and the following

OCT parameters: Rim Cross Sectional Area ($r=0.27$, $p=0.001$), Rim Area ($r=0.25$, $p=0.0032$) ($p<0.005$), Rim Volume ($r=0.23$, $p=0.01$) and Avg. Thickness ($r=0.29$, $p=0.00063$) ($p<0.001$). The interocular asymmetry of the corneal nerves structure in patients with different glaucoma stages in pair eyes has been studied. The KΔL index asymmetry was calculated. It turned out that this index in the glaucoma group was higher than in the control group, with values in both groups showing a significant difference ($p=0.00026$). KΔL asymmetry index directly correlated with the divergence in POAG stages between the pair eyes.

CONCLUSION: The presence of structural changes in the corneal nerves layer and the increase in the severity of these changes depending on glaucoma stage, indicate that the dystrophic process in the cornea is a local manifestation of glaucomatous neurodegenerative process. This is best seen in the study of interocular asymmetry in patients with different glaucoma stages in pair eyes. This gives us a notion of universality of the neurodegenerative process in patients with POAG, and consequently, suggests that the study of corneal structures may have diagnostic value.

KEY WORDS: glaucoma, confocal microscopy, OCT, corneal nerves, glaucomatous neurodegeneration.

Важнейшими задачами профилактики слепоты и слабовидения при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) являются ее ранняя диагностика и качественный мониторинг с целью стабилизации глаукомного процесса [1-3]. За последние годы с использованием современных высокоточных методов визуализации диска зрительного нерва (ДЗН), в частности оптической когерентной и сканирующей лазерной томографии, новейших методов периметрии, таких как

Humphrey и НЕР, ранняя диагностика и мониторинг глаукомы вышли на качественно новый уровень [4-6]. Но, несмотря на все возрастающую доступность этих методов и большое разнообразие офтальмогипотензивных мероприятий, часто у пациентов с нормализованным офтальмотонусом дегенеративный глаукомный процесс продолжает прогрессировать [1-3, 7]. Сегодня ведется поиск новых эффективных критериев раннего выявления ПОУГ и стабилизации глаукомного процесса.

Распределение пациентов по подгруппам в группе глаукомы в зависимости от стадии

Стадия ПОУГ одного глаза	ПОУГ I	ПОУГ I	ПОУГ I	ПОУГ II	ПОУГ III
Стадия ПОУГ другого глаза	Норма	ПОУГ II	ПОУГ III	ПОУГ III	ПОУГ IV
Количество пациентов в подгруппе	26	18	15	6	3

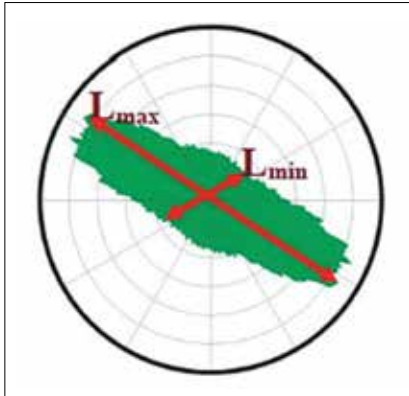
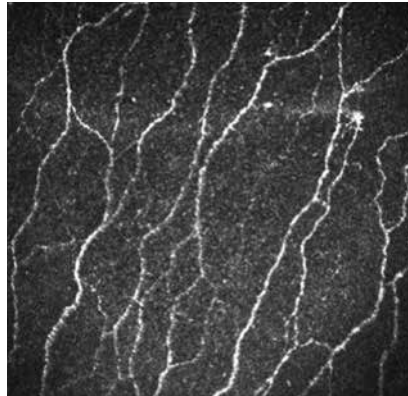


Рис. 1. Пояснение к вычислению коэффициента анизотропии

Рис. 2. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР в норме. Коэффициент анизотропии направленности НВР $K_{\Delta L} = 4,91$

Известно, что ПОУГ поражает не только задний, но и передний отрезок глаза [4-13]. Глаукомные изменения выявляются при биомикроскопии, ультразвуковой биомикроскопии, анализе биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA) [1, 9, 11, 12]. Самым передовым на сегодняшний день методом диагностики заболеваний переднего отрезка глаза является прижизненная конфокальная микроскопия роговицы (КМР) [13-34], и изменения при ПОУГ, выявляемые посредством этого метода [10, 13-16], позволяют расширить привычные горизонты понимания данного заболевания, так тщательно изучаемого и все еще до конца не изученного.

В связи с вышесказанным, цель настоящего исследования — изучение возможностей метода КМР для оценки структурного состояния нервных волокон роговицы (НВР) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

Материалы и методы

В исследование вошли 111 пациентов. Основная группа — 76 пациентов (148 глаз) в возрасте от 36 до 83 лет ($62,9 \pm 2,3$ года) — с диагнозом ПОУГ I-IV стадий. В группе глаукомы выделены подгруппы, где были объединены пациенты с одинаковыми комбинациями стадий ПОУГ на парных глазах, что отражено в табл. 1.

Контрольная группа — 35 пациентов (70 глаз) — офтальмологически здоровые добровольцы в возрасте от 38 до 76 лет ($65,3 \pm 1,4$ года) с нормальным уровнем ВГД и без признаков ПОУГ.

Было проведено стандартное офтальмологическое обследование всех пациентов, включающее: визометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию, гониоскопию, контурную тонометрию по методу Pascal, ОКТ (Zeiss Stratus 3000, Германия), нами также была проведена КМР (HRT III, с Rostock Cornea Modul). Конфокальные снимки, полученные методами КМР, подвергали обработке ПО Liner 1.1, (Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. «Способ диагностики диабетической полинейропатии». Патент РФ № 2014142571 от 22.10.2014 г.).

С использованием КМР стало возможным прижизненное исследование НВР [19-22]. На конфокальном снимке НВР представлены светлыми полосками определенной ширины на темном фоне. Часть из них разветвляются в передней строке на поверхности боуеновой мембраны, образуя субэпителиальное нервное сплетение. Эти нервы слабоконтрастны, имеют неровные края. Другая часть нервных волокон располагается между боуеновой мембраной и базальным эпителием, параллельно поверхности роговицы, формируя суббазальное нервное сплетение. Нервные волокна суббазального эпителиального нервного сплетения имеют преимущественно параллельную направленность, дихотомически ветвятся, имеют по большей части гранулярную структуру и достаточно четко визуализируются [25-27, 32].

С применением методики ПО Liner 1.1 стала возможной количественная оценка степени извитости нервных волокон роговицы посредством построения розы-диаграммы хода НВР и вычисления

коэффициента анизотропии направленности НВР (KΔL) [35, 36]. При построении розы-диаграммы лучи, идущие в соответствующем направлении, заметно длиннее остальных, что делает диаграмму вытянутой, приближенной к овалу. Если же направлений расположения нервных волокон два или более, то форма диаграммы искажается, становится несимметричной относительно главного направления. Коэффициент анизотропии направленности НВР (KΔL) представляет собой отношение самого длинного луча на розе-диаграмме к самому короткому (рис. 1). Таким образом, KΔL дает возможность цифрового описания положения нервных волокон в пространстве, степени их извитости, это безразмерная величина, не зависящая от физической площади кадра, разрешения анализируемого изображения и абсолютной ориентации изображения [35, 36].

Методы статистической обработки данных. Обработку полученных данных производили с помощью программы Statistica 10 и пакета статистического анализа Microsoft Excel 2010. Для статистической обработки применяли непараметрические методы статистики — оценивали U-критерий Манна – Уитни, проводили корреляционный анализ Спирмена r. При интерпретации полученных результатов учитывали современные международные требования к представлению результатов статистического анализа.

Результаты и обсуждение

В норме НВР ориентированы прямолинейно и параллельно, имеют пристеночные утолщения, дихотомически ветвятся. Роза-диаграмма, построенная на основании конфокального снимка в норме, имеет вытянутую в одном направлении форму (рис. 2).

Среднее значение KΔL НВР в группе нормы составило 2,78 (2,47; 3,57) (Me (Q₁; Q₃)), что в целом соответствует данным, полученным ранее в другом исследовании [35, 36] и достоверно отличается от группы глаукомы (p=0,0014) при сравнении двух независимых групп с использованием U-критерия Манна – Уитни.

Степень извитости НВР увеличивается у пожилых пациентов по сравнению с молодыми, то есть наблюдается снижение величины KΔL НВР. Это подтверждает выявленная отрицательная корреляционная связь KΔL НВР с возрастом в группе нормы (r=-0,25, p=0,04, согласно методу Спирмена). Такая закономерность может быть связана как с нарушением трофики самого нерва, так и с общими инволюционными процессами, происходящими в организме.

Ранее при исследовании роговицы в глазах с ПОУГ с помощью конфокальной биомикроскопии [10] мы выявили существенные изменения

во всех слоях роговицы. Однако особый интерес вызывает состояние слоя суббазальных нервных волокон роговицы (НВР), как потенциальное проявление глаукомного нейродегенеративного процесса в глазу.

По данным конфокальной микроскопии, в группе глаукомы были обнаружены значительные отклонения в структуре НВР — их истончение, нарушение прямолинейности и параллельности хода, дихотомичности ветвления.

В группе глаукомы значение KΔL НВР в среднем составило 2,51 (2,07; 3,16) (Me (Q₁; Q₃)), при корреляции этого показателя с возрастом (по Спирмену) не выявлено достоверных связей (r=-0,12, p=0,12), что свидетельствует о неинволюционном характере указанных изменений при ПОУГ.

При значениях KΔL НВР ниже 2,8 чувствительность и специфичность предлагаемого показателя для диагностики ПОУГ составили 64 и 49% соответственно.

При обследовании пациентов с различными стадиями ПОУГ было обнаружено нарастающее структурное повреждение нервных волокон по мере продвижения заболевания. При начальной ПОУГ картина конфокальной микроскопии визуально мало отличается от нормальной. НВР обычно прямолинейны, параллельны, толщина их снижена незначительно, дихотомичность ветвления не нарушена. Роза-диаграмма имеет приближенную к «нормальной» вытянутую форму. Состояние головки ДЗН было оценено с помощью ОКТ, где у больных с начальной стадией была отмечена известная ОКТ-симптоматика в виде начального расширения экскавации и снижения толщины слоя нервных волокон сетчатки (CHVC).

Наиболее типичные нейродегенеративные изменения представлены в клиническом примере №1 (рис. 3).

При ПОУГ II стадии изменения в слое НВР становятся более выраженными, толщина и прямолинейность волокон снижаются, с увеличением извитости нарушается параллельность хода нервных волокон, дихотомичность ветвления сохраняется. Роза-диаграмма имеет ориентированную в одном направлении форму, но становится менее вытянутой. При этом на ОКТ выявляются характерные изменения — краевая экскавация ДЗН и значительное снижение толщины слоя перипапиллярных нервных волокон.

Наиболее характерная картина конфокальной микроскопии НВР и ОКТ ДЗН представлены в клиническом случае № 2 (рис. 4).

При ПОУГ III стадии изменения в слое НВР становятся особенно явными, нервные волокна истончаются, уменьшается их количество, параллельность и прямолинейность хода значительно снижаются, нарушена дихотомичность ветвления. На розе-диаграмме лучи имеют выраженный

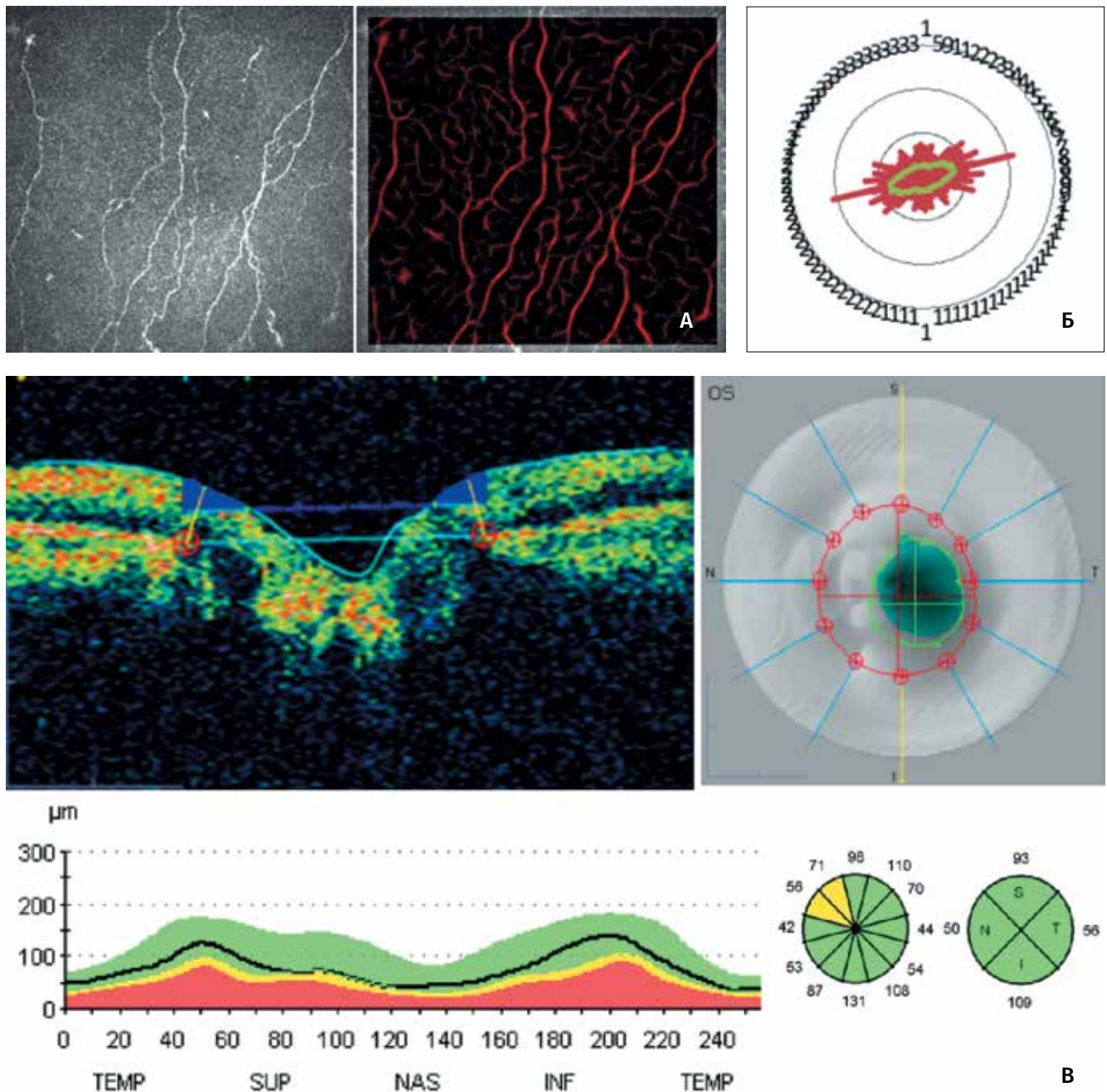


Рис. 3. Пациент М., 63 года, левый глаз, ПОУГ I: **А** — конфокальный снимок НБР; **Б** — роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НБР $K\Delta L=2,82$; **В** — ОКТ ДЗН. Rim Volume — $0,167 \text{ мм}^3$, Avg. Thickness — $77,02 \text{ мкм}$

разнонаправленный ход. На ОКТ выявляются изменения, соответствующие ПОУГ III стадии, такие как субтотальная экскавация ДЗН и снижение толщины СНВС во всех квадрантах.

Клинический случай № 3 демонстрирует типичную картину результатов конфокальной биомикроскопии и ОКТ (рис. 5).

ПОУГ IV стадии характеризуется критическим истончением НБР, вплоть до их отсутствия. При конфокальной биомикроскопии НБР визуализируются

не во всех участках роговицы. Заметны грубые, по типу рубцовых, изменения. На розе-диаграмме лучи имеют выраженный разнонаправленный ход. При возможности выполнения ОКТ на таких глазах определяется тотальная экскавация ДЗН, толщина СНВС снижена до показателей атрофии во всех квадрантах.

Характерная для терминальной ПОУГ глаукомы картина нейродегенеративных изменений представлена в клиническом случае № 4 (рис. 6).

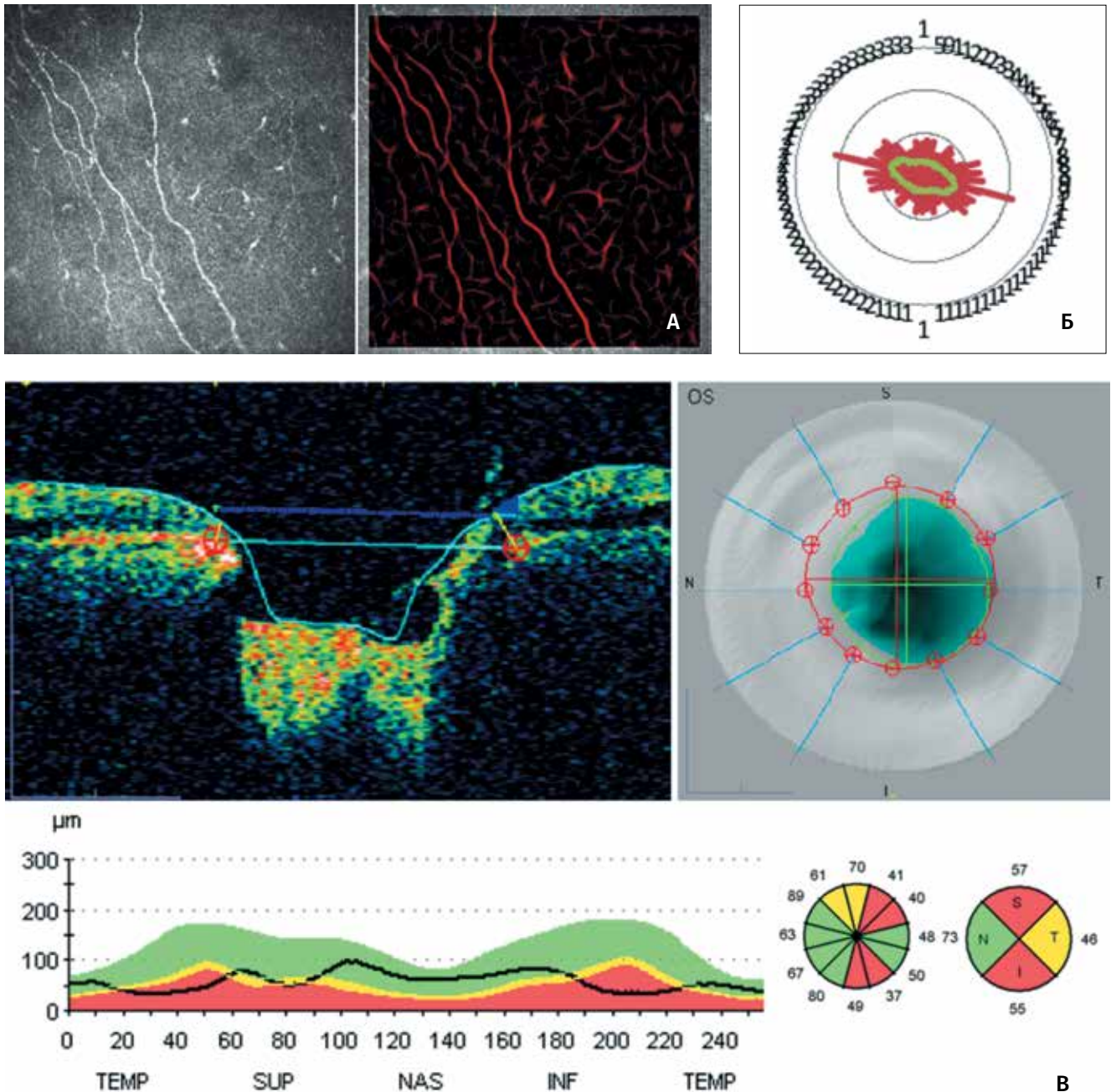


Рис. 4. Пациент К., 65 лет, левый глаз, ПОУГ II: А — конфокальный снимок НВР; Б — роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НВР КΔL=2,59; В — ОКТ ДЗН. Rim Volume — 0,046 мм³, Avg. Thickness — 58,03 мкм

Сравнивая значения КΔL НВР при различных стадиях глаукомы, мы получили достоверные различия во всех стадиях (табл. 2).

Обращает на себя внимание уменьшение значений КΔL НВР от начальной глаукомы к терминальной. При корреляционном анализе по Спирмену выявлена умеренная отрицательная связь КΔL со стадиями заболевания ($r=-0,41$, $p<0,001$).

Анализ взаимосвязи нейродегенеративных изменений в переднем и заднем отрезках глаза показал

корреляционную связь между КΔL НВР и показателями ОКТ. Положительные, хотя и слабые, корреляционные связи выявлены между КΔL НВР и Rim Cross Sectional Area — площадью поперечного сечения нейроретинального пояса ($r=0,27$, $p=0,001$), Rim Area — площадью нейроретинального пояса ($r=0,25$, $p=0,0032$) ($p<0,005$), Rim Volume — объемом нейроретинального пояса ($r=0,23$, $p=0,01$) и Avg.Thickness — толщиной слоя перипапиллярных нервных волокон ($r=0,29$, $p=0,00063$) ($p<0,001$).

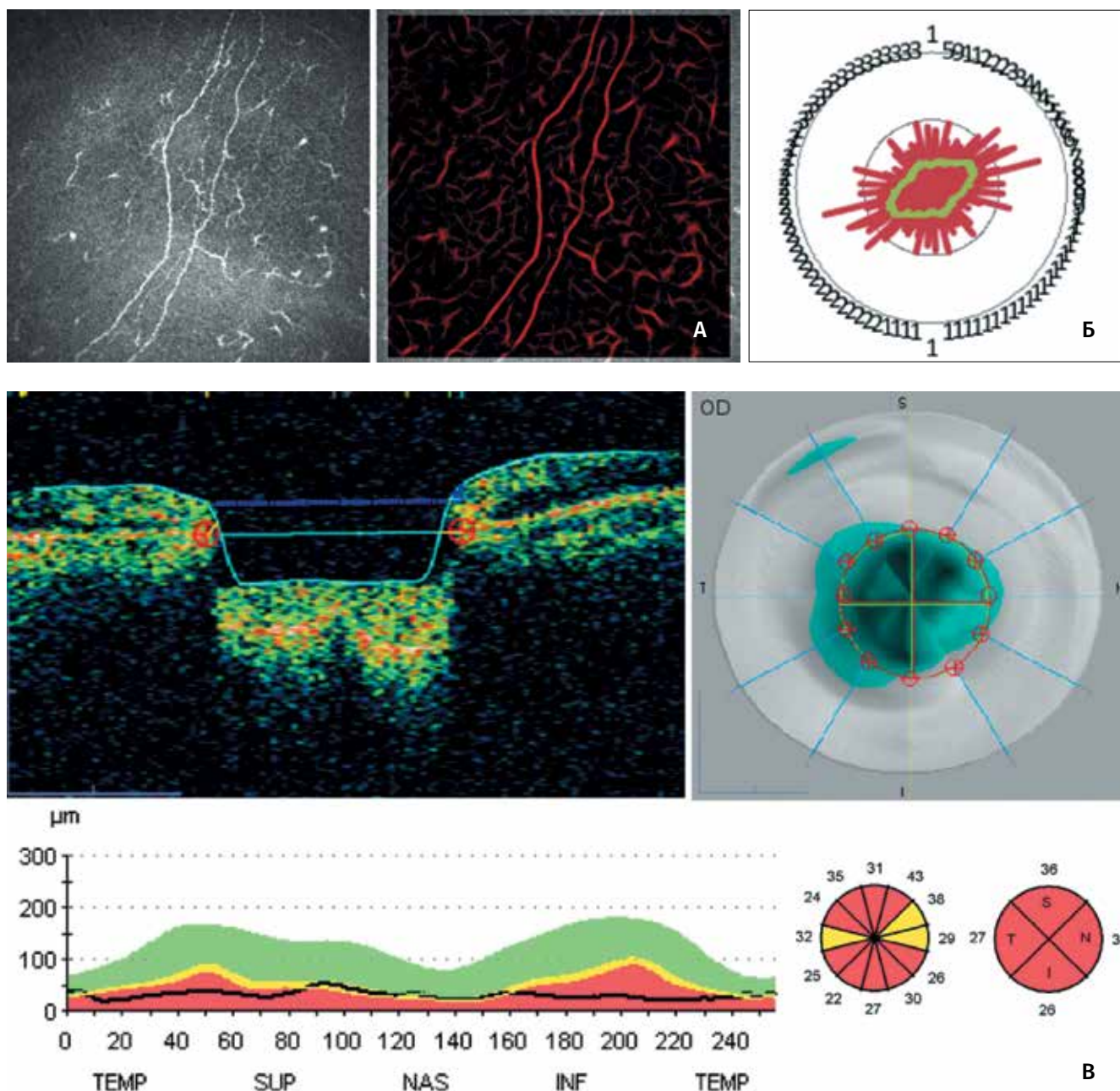


Рис. 5. Пациент С., 83 года, правый глаз, ПОУГ III: А — конфокальный снимок НВР; Б — роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НВР $K\Delta L=2,16$; В — ОКТ ДЗН. Rim Volume — 0,001 мм³, Avg. Thickness — 30,18 мкм

Значения коэффициента анизотропии направленности НВР в группе глаукомы в зависимости от стадии

Таблица 2

Стадии ПОУГ	ПОУГ I	ПОУГ II	ПОУГ III	ПОУГ IV	Достоверность различия, р*
KΔL, (Me (Q ₁ ; Q ₃))	2,72 (2,36; 3,44)	2,28 (1,55; 2,8)	2,05 (1,87; 2,50)	1,79 (1,59; 2,03)	0,0004

Примечание: * — согласно методике сравнения независимых групп Краскела – Уоллиса.

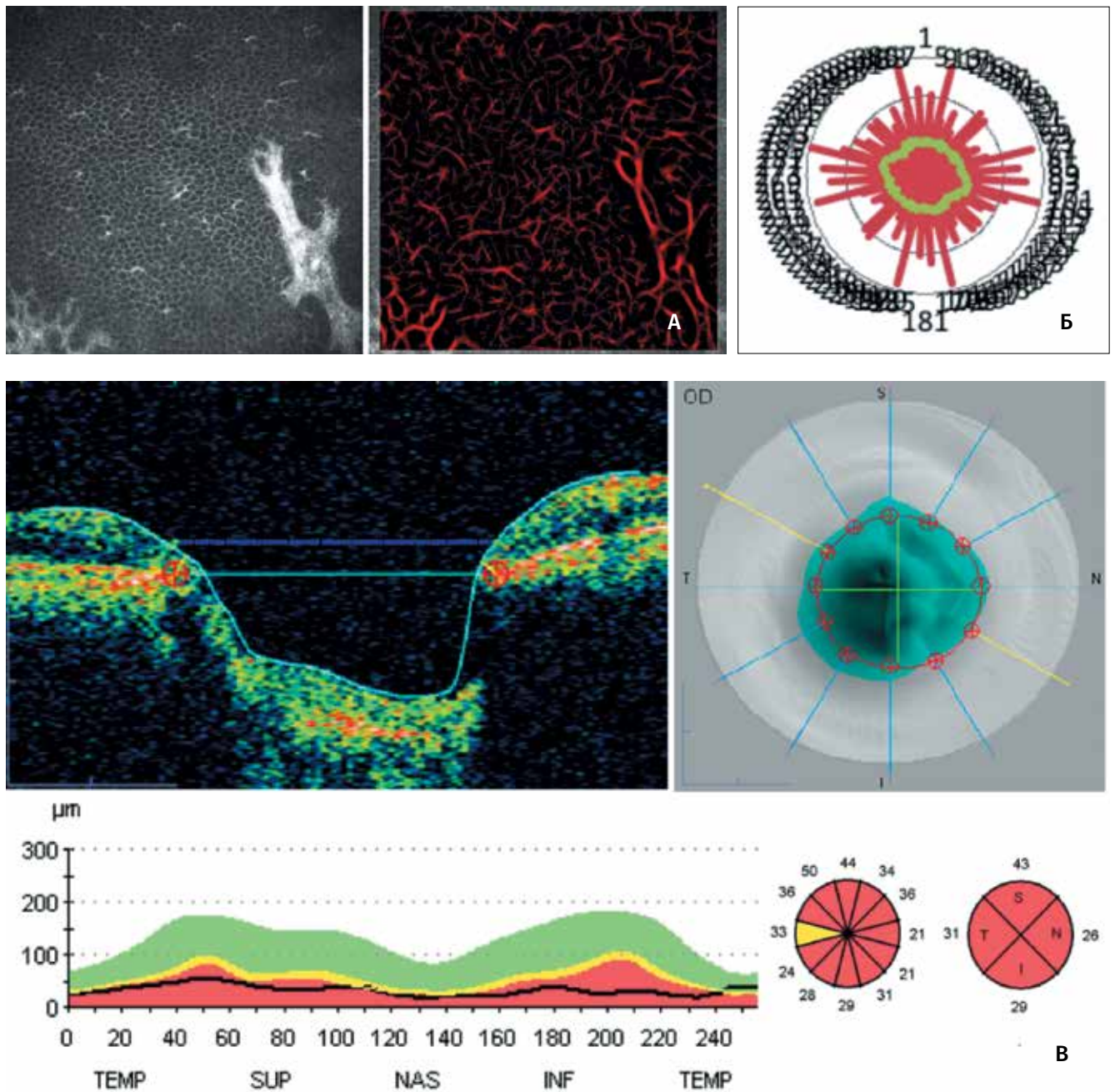


Рис. 6. Пациент Ц., 60 лет, правый глаз, ПОУГ IV: А — конфокальный снимок НВР; Б — роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НВР КДЛ=1,57; В — ОКТ ДЗН. Rim Volume — 0,000 мм³, Avg. Thickness — 32,36 мкм

Значения показателя межокулярной асимметрии коэффициента анизотропии направленности НВР в группах глаукомы и нормы

Таблица 3

Параметры	Норма	Глаукома	Достоверность различия между группами, р*
ПМА КДЛ, (Ме (Q ₁ ; Q ₃), %)	10,01 (6,79; 16,64)	17,10 (9,20; 33,21)	0,00026

Примечание: * — сравнение двух независимых групп методом Манна – Уитни.

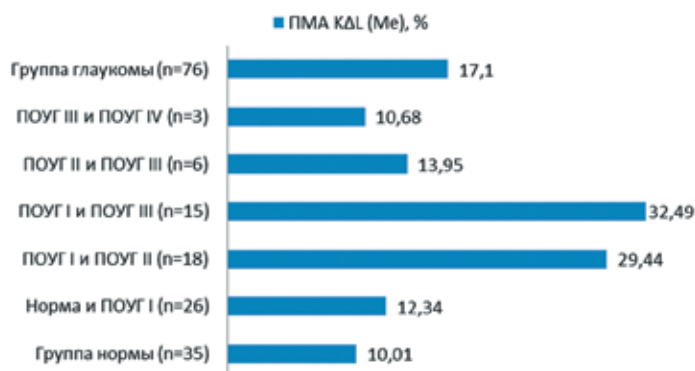


Рис. 7. Средний показатель межулярной асимметрии коэффициента анизотропии направленности нервных волокон роговицы при различных комбинациях стадийности ПОУГ

Наблюдалась отрицательная корреляция КΔL НВР с объемом и площадью экскавации ДЗН, не достигшая достоверных значений. На достоверный уровень вышли корреляция КΔL НВР с Cup/Disc Area Ratio — отношением площади экскавации к площади диска ($r=-0,17$, $p=0,043$). Таким образом, можно сделать вывод о существовании взаимосвязи глаукомных изменений в переднем и заднем отрезках глаза.

Кроме исследования НВР у разных пациентов в зависимости от стадии ПОУГ, была исследована межулярная асимметрия структуры НВР у пациентов с разностадийной на парных глазах глаукомой. Был рассчитан показатель межулярной асимметрии коэффициента анизотропии направленности НВР по формуле:

$$\text{ПМА} = \frac{|\text{пОД} - \text{пОС}|}{|(\text{пОД} + \text{пОС})| : 2} \times 100\%$$

где ПМА — показатель межулярной асимметрии коэффициента анизотропии направленности НВР;

пОД — коэффициент анизотропии направленности НВР правого глаза;

пОС — коэффициент анизотропии направленности НВР левого глаза.

Оказалось, что в группе глаукомы межулярная асимметрия по данному показателю выше по сравнению с группой нормы, значения в обеих группах достоверно различны (табл. 3).

В группе глаукомы были выделены подгруппы, критерием включения в подгруппу послужила стадия ПОУГ на парных глазах одного пациента. Для каждой подгруппы рассчитан средний ПМА КΔL НВР. Результаты представлены на рис. 7.

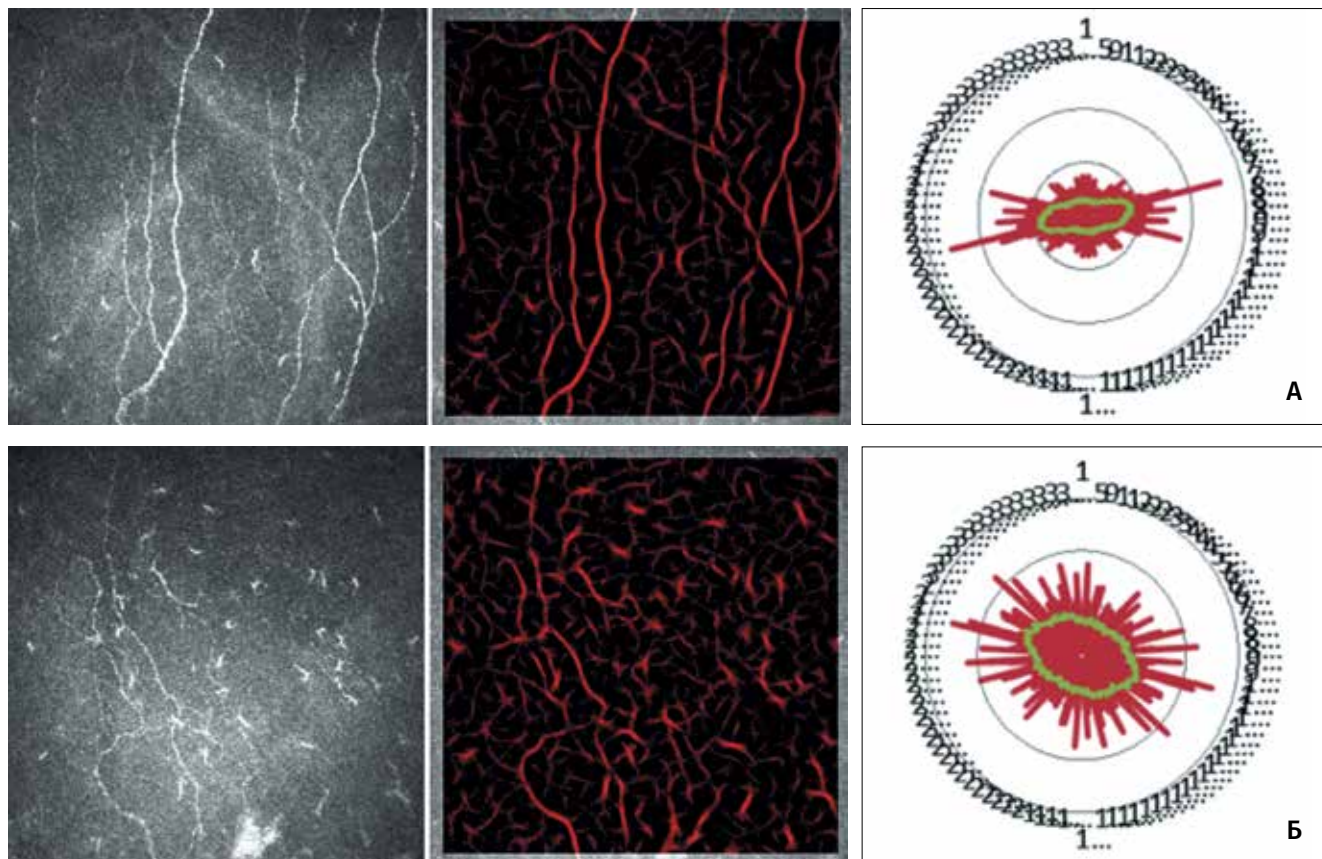


Рис. 8. Пациентка П., 74 года. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР: А — правый глаз, ПОУГ I, коэффициент анизотропии направленности НВР КΔL=3,39; Б — левый глаз, ПОУГ III, коэффициент анизотропии направленности НВР КΔL=1,93

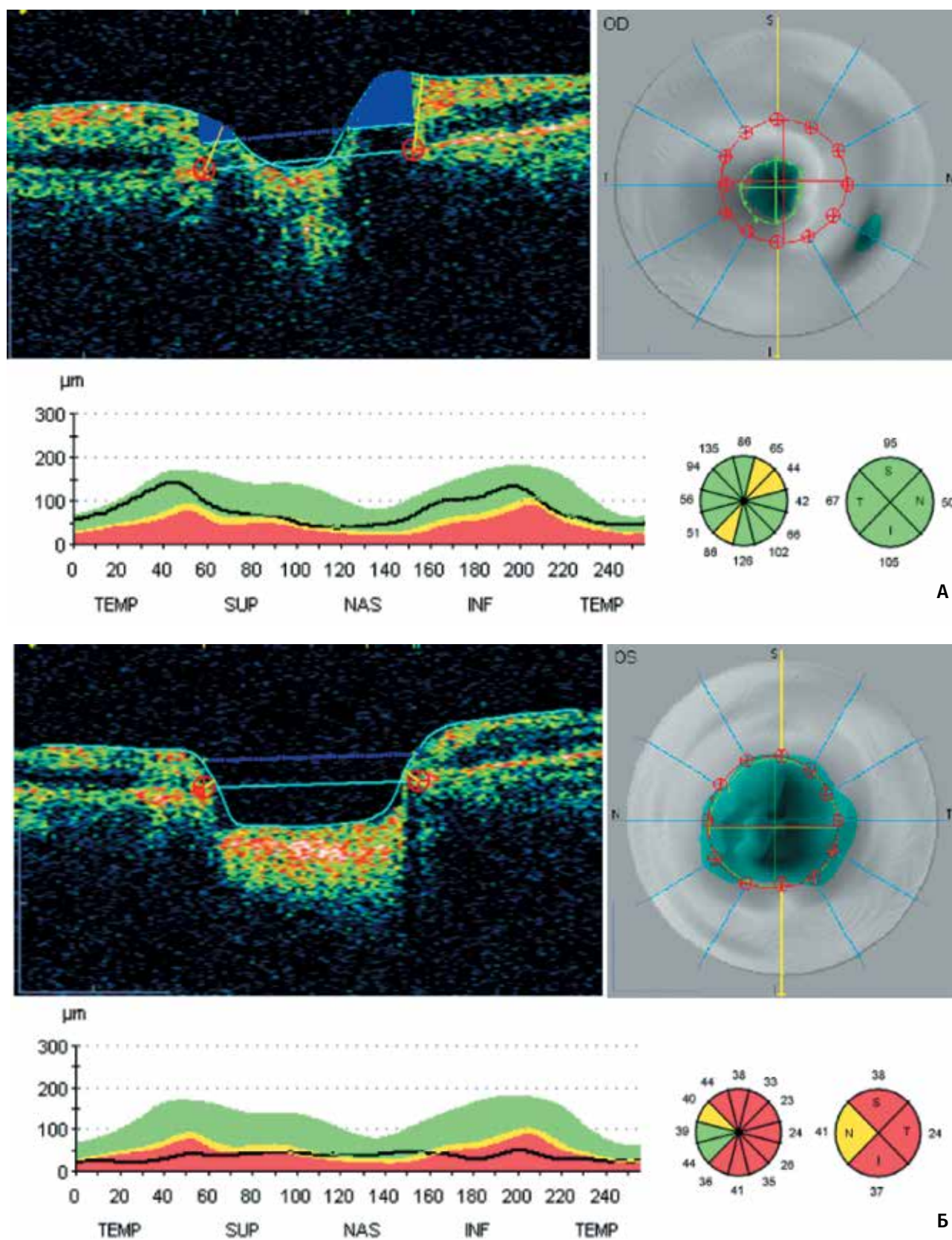


Рис. 9. Пациентка П., 74 года. ОКТ ДЗН: А — правый глаз, ПОУГ I, Rim Volume — 0,312 мм³, Avg. Thickness — 79,35 мкм; Б — левый глаз, ПОУГ III, Rim Volume — 0,004 мм³, Avg. Thickness — 35,19 мкм

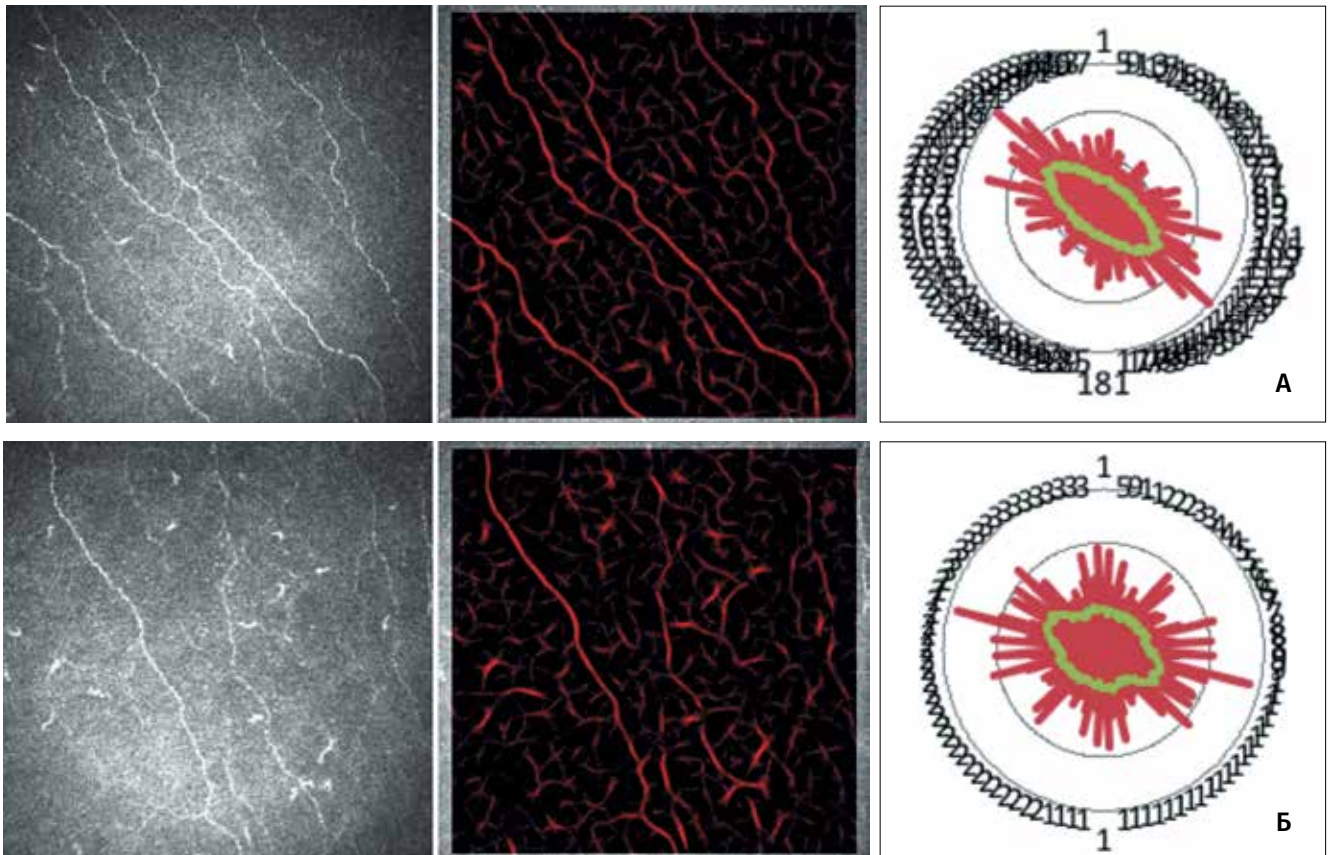


Рис. 10. Пациент Г., 66 лет. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР, исследование № 1: А — правый глаз, ПОУТ I, коэффициент анизотропии направленности НВР $K\Delta L=2,86$; Б — левый глаз, ПОУТ II, коэффициент анизотропии направленности НВР $K\Delta L=1,91$

Отмечается, что ПМА $K\Delta L$ НВР тем выше, чем больше расхождение по стадиям ПОУТ между парными глазами. Учитывая, что глаукома развивается асимметрично на парных глазах [10], можно сделать вывод о специфичности изменений величины $K\Delta L$ НВР.

Следующий клинический случай является примером выраженной межочулярной асимметрии по стадии ПОУТ (рис. 8). При этом выражена межочулярная асимметрия по состоянию НВР. Толщина НВР правого, «лучшего» глаза превышает толщину НВР левого, «худшего» глаза. На «лучшем» глазу НВР расположены более упорядоченно — прямолинейно, симметрично, чем на «худшем» глазу. Соответствующие розы-диаграммы также характеризуются межочулярной асимметрией — ход лучей вытянутый, однонаправленный на диаграмме, построенной по данным «лучшего» глаза, ход лучей разнонаправленный по данным «худшего» глаза. При этом ПМА $K\Delta L$ НВР составил 55%.

Выраженная межочулярная асимметрия выявлена и по результатам ОКТ ДЗН (рис. 9): физиологическая экскавация со сниженной в пределах нормы толщиной СНВС правого глаза и субтотальная экскавация со сниженной до показателей атрофии толщиной СНВС левого глаза. ПМА толщины СНВС в данном случае 77%.

Картина конфокальной микроскопии НВР изменяется с течением глаукомного процесса, что подтверждается при повторных исследованиях. Следующий клинический случай иллюстрирует пример выраженной отрицательной динамики при ПОУТ в отсутствие гипотензивного лечения. При первичном обращении в клинику пациенту Г. был установлен диагноз «ПОУТ I а правого глаза, ПОУТ II б левого глаза» и назначена адекватная гипотензивная терапия. НВР правого глаза в достаточном количестве, истончены, сохраняются параллельность расположения и прямолинейность хода, дихотомичность ветвления не нарушена, на розе-диаграмме лучи имеют однонаправленный ход. Истончение НВР наблюдается и на левом глазу, но здесь нарушены параллельность расположения, прямолинейность хода и дихотомичность ветвления, на розе-диаграмме ход лучей разнонаправленный (рис. 10).

ОКТ правого глаза при первичном обращении выявила расширенную экскавацию ДЗН, снижение толщины нейроретинального пояса. Отмечалось незначительное истончение СНВС в верхнем квадранте. При ОКТ левого глаза выявлено расширение экскавации ДЗН с выраженным снижением толщины нейроретинального пояса, значительное истончение СНВС во всех квадрантах кроме височного (рис. 11).

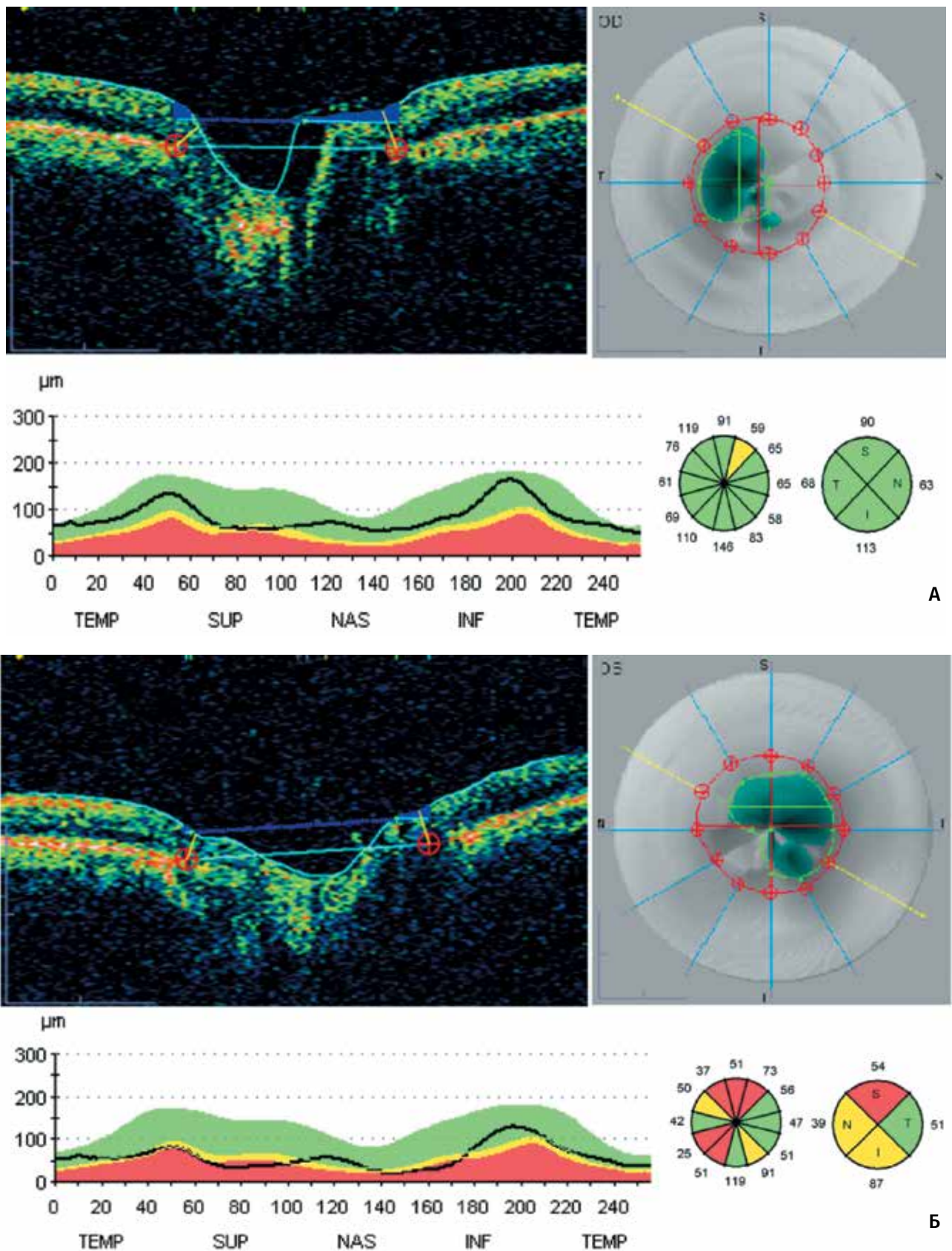


Рис. 11. Пациент Г., 66 лет. ОКТ ДЗН, исследование № 1: А — правый глаз, ПОУГ I, Rim Volume — 0,175 мм³, Avg. Thickness — 83,40 мкм; Б — левый глаз, ПОУГ II, Rim Volume — 0,114 мм³, Avg. Thickness — 57,70 мкм

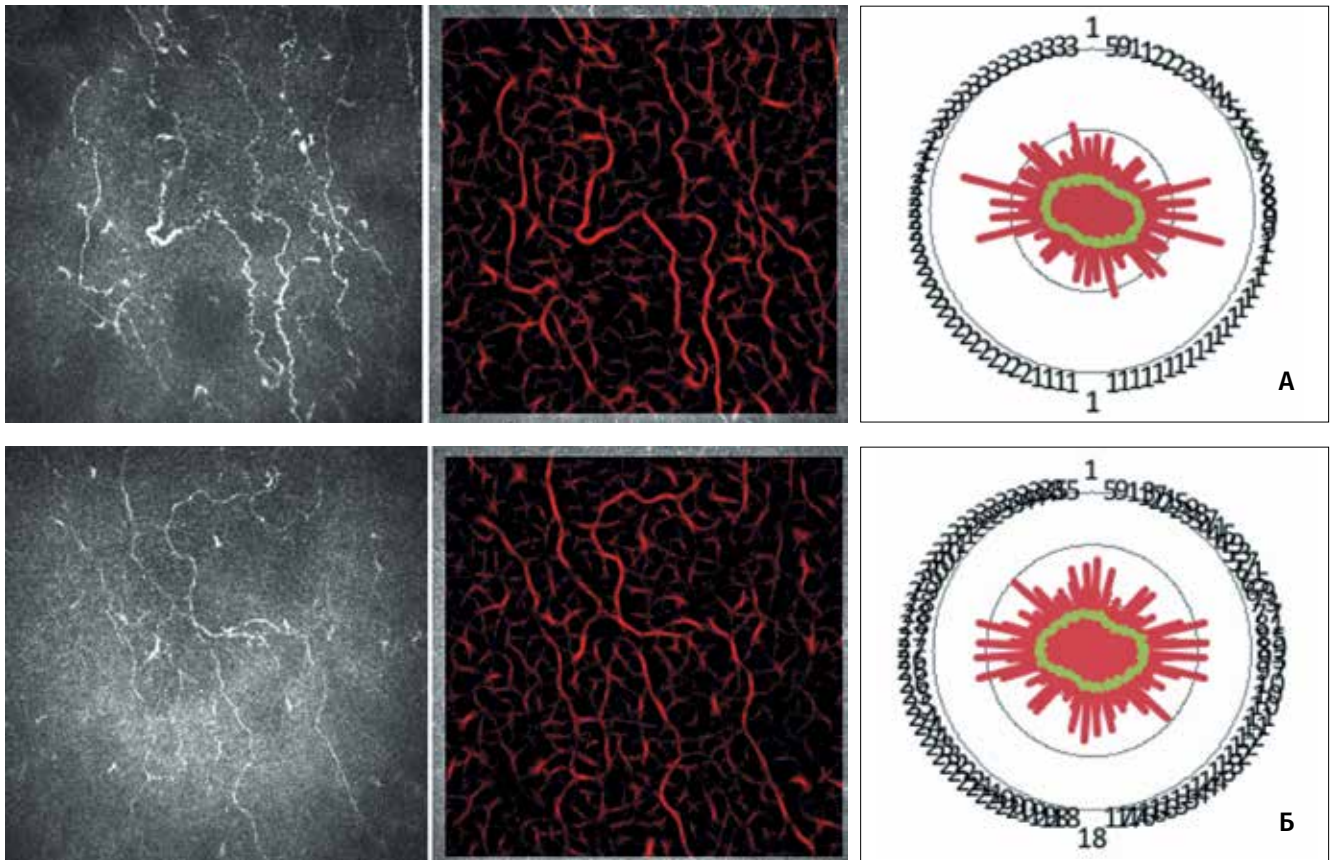


Рис. 12. Пациент Г., 66 лет. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР, исследование № 2 (через 1 год): А — правый глаз, ПОУГ II, коэффициент анизотропии направленности НВР $K_{\Delta L}=1,84$; Б — левый глаз, ПОУГ II, коэффициент анизотропии направленности НВР $K_{\Delta L}=1,81$

Обращает на себя внимание выраженная меж-окулярная асимметрия как в картине ОКТ, так и на конфокальных сканограммах слоя НВР. ПМА по толщине СНВС составил 36,43%, по величине коэффициента анизотропии направленности НВР — 39,83%.

При повторном обследовании данного пациента через один год было выяснено, что в течение этого времени гипотензивные капли не применялись. При обследовании по данным ОКТ и статической автоматической периметрии прежний диагноз «ПОУГ I а правого глаза, ПОУГ II б левого глаза» был изменен на диагноз «ПОУГ II б правого глаза, ПОУГ II с левого глаза». При конфокальной биомикроскопии роговицы получена отрицательная динамика по обоим глазам — НВР истончены и значительно извиты, присутствуют неравномерные пристеночные утолщения, нарушена дихотомичность ветвления, на розе-диаграмме лучи имеют разнонаправленный ход (рис. 12).

При повторном обращении установлено прогрессирование глаукомной нейрооптикопатии. ОКТ обоих глаз с отрицательной динамикой, больше выраженной справа, преимущественно по показателям толщины СНВС (рис. 13).

Интересно, что межокулярная асимметрия сохраняется, но выраженность ее значительно снизилась с момента первого исследования как в отношении толщины СНВС, так и в отношении $K_{\Delta L}$ НВР (рис. 14). ПМА по толщине СНВС составил 12,39%, по величине коэффициента анизотропии направленности НВР — 1,64%.

В приведенном клиническом примере прослеживается подравнивание стадии ПОУГ в динамике, что подтверждается снижением ПМА и указывает на высокую чувствительность развития нейродегенеративного процесса в роговице к характеру течения глаукомы.

Существуют исследования, доказывающие, что изменения в упорядоченности расположения НВР являются проявлением дистрофического процесса в роговице, в частности, при диабете [35, 36]. Однако и при ПОУГ в продвинутых стадиях на гистологическом уровне [13, 14] также была выявлена существенная дегенерация НВР (рис. 15, 16).

В поддержку существования дегенеративных изменений в корнеосклеральной оболочке глаза при ПОУГ можно опереться на данные наших исследований толщины роговицы и склеры методом ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) [9]. В ходе

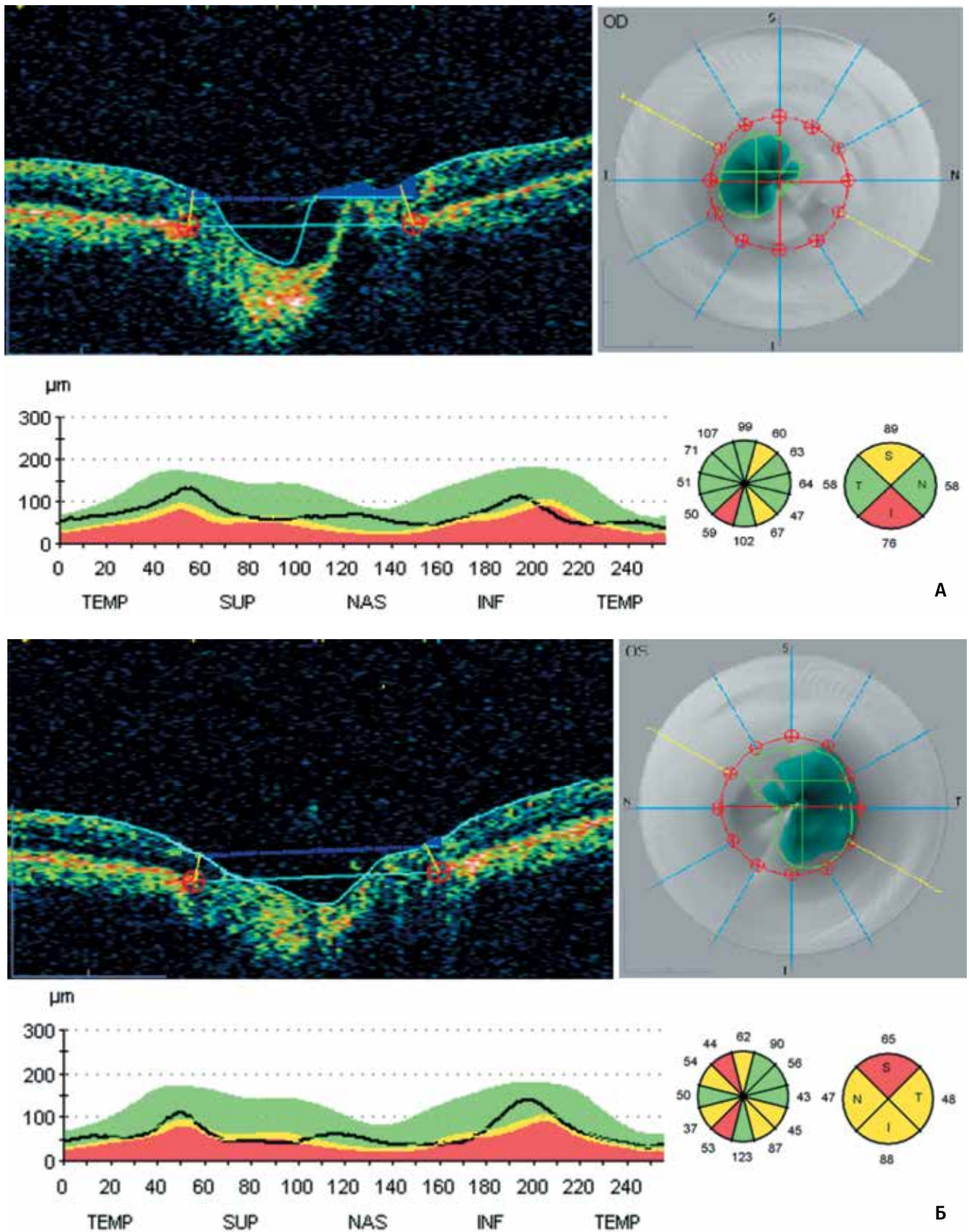


Рис. 13. Пациент Г., 66 лет. ОКТ ДЗН, исследование № 2 (через 1 год): А — правый глаз, ПОУГ II, Rim Volume — 0,141 мм³, Avg. Thickness — 70,12 мкм; Б — левый глаз, ПОУГ II, Rim Volume — 0,126 мм³, Avg. Thickness — 61,94 мкм

Таблица 4

Биометрические параметры роговицы и склеры в норме и при ПОУГ, Ме (Q₁; Q₃)

Параметры	Норма	ПОУГ
Толщина роговицы в 4 000 мкм от шпорной борозды, мм	0,61 (0,60; 0,63)	0,56 (0,54; 0,59) ¹
Толщина склеры (от шпорной борозды к поверхности склеры), мм	1,31 (1,29; 1,35)	1,20 (1,04; 1,25) ²

Примечание: ¹ — $p < 0,01$; ² — $p < 0,001$ при сравнении нормы и глаукомы по различным точкам измерения толщины роговицы и склеры.

Таблица 5

Показатель межокулярной асимметрии (ПМА) толщины роговицы и склеры в норме и при разностадийной ПОУГ на парных глазах (%)

Параметры	Норма	ПОУГ
ПМА толщины роговицы	4,16 ¹	8,77
ПМА толщины склеры	1,29 ¹	31,59

Примечание: ¹ — $p < 0,001$ при сравнении ПМА нормы и глаукомы по различным точкам измерения толщины роговицы и склеры.

УБМ было обнаружено уменьшение толщины роговицы и склеры в группе глаукомы по сравнению с группой нормы (табл. 4).

Причем величина показателей межокулярной асимметрии толщины роговицы и склеры парных глаз у глаукомных пациентов оказалась заметно выше, чем величина показателей межокулярной асимметрии в здоровой популяции (табл. 5).

Таким образом, описанные изменения в слое НВР при ПОУГ указывают на существование дистрофического процесса в роговице, который может рассматриваться как частное проявление глаукомной

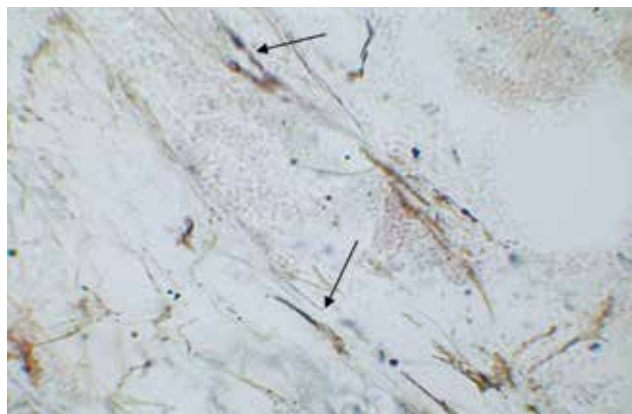


Рис. 15. Больной К., 64 года. Терминальная ПОУГ. Снижение плотности нервных волокон в роговице, а также распад и фрагментация нервных волокон. Окраска по Бильшовскому – Гроссу. Ув. ×210

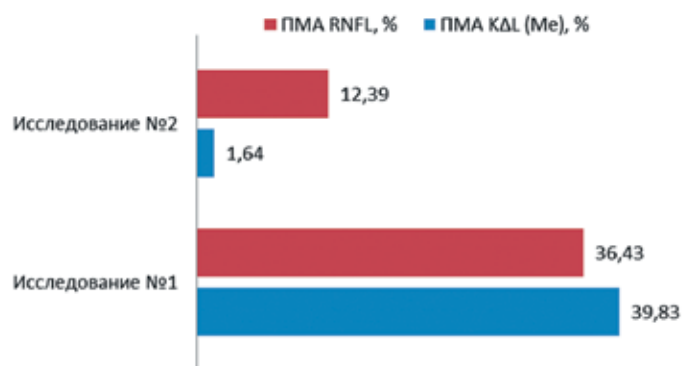


Рис. 14. Показатель межокулярной асимметрии толщины СНВС и коэффициента анизотропии направленности НВР при первичном и повторном исследовании у пациента с ПОУГ

нейродегенерации. Вместе с тем встает вполне закономерный вопрос: с чем связано проявление нейродегенеративного процесса в поверхностных слоях роговицы, столь далеких от локализации общепризнанного нейродегенеративного процесса головки зрительного нерва на уровне lamina cribrosa при ПОУГ. На наш взгляд, здесь следует обратить внимание на факт растяжения наружной капсулы корнеосклеральной оболочки глаза при описании stress-strain феномена [1, 37-40] — растяжения оболочек глаза в ответ на экстренное повышение ВГД (рис. 17).

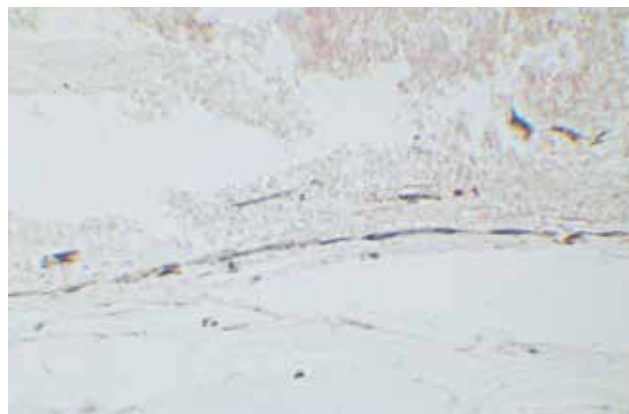


Рис.16. Больной К., 64 года. Терминальная ПОУГ. Дегенерация нервных волокон роговицы. Окраска по Бильшовскому – Гроссу. Ув. ×210

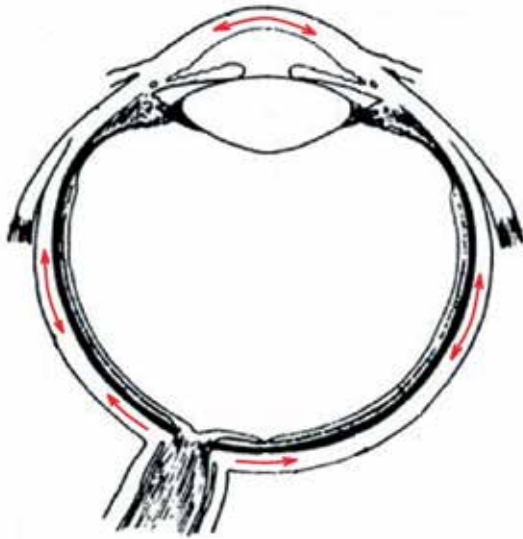


Рис. 17. Схема внутреннего напряжения корнеосклеральной ткани под действием ВГД (по Н. Quigley)

С этой позиции биомеханические процессы повреждения ткани при растяжении могут быть универсальными как в переднем, так и в заднем отрезке глаза. В связи с этим деформация структур поверхностных слоев роговицы под действием повышенного ВГД может оказаться повреждающей для нервных волокон роговицы. Таким образом, возникает представление об универсальности нейродегенеративного процесса при ПОУГ, а, следовательно, исследование структур роговицы может иметь диагностическое значение.

Заключение

При ПОУГ нарушается упорядоченность расположения НВР. Степень дезорганизации, выраженная посредством коэффициента анизотропии направленности НВР, увеличивается с развитием ПОУГ, коррелирует со стадией глаукомы и данными ОКТ.

КДЛ величина непостоянная, имеющая различные значения на парных глазах у пациентов с разностадийной глаукомой и изменяющаяся в динамике в зависимости от характера течения ПОУГ.

Наблюдаемые при КМР у пациентов с ПОУГ дегенеративные изменения НВР соответствуют дегенерации НВР по данным гистологического исследования, причем, по данным УБМ, при ПОУГ снижается толщина роговицы в целом.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о единстве нейродегенеративного процесса при ПОУГ как на уровне головки зрительного нерва, так и в переднем отрезке глаза.

Литература/References

1. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. Москва: МИА, 2008; 348 с. [Volkov V.V. Glaukoma otkrytougol'naja. [Open-angle glaucoma]. Moscow: MIA, 2008; 348 p. (In Russ.)].
2. Нероев В.В. Работа Российского национального комитета по ликвидации устранимой слепоты в рамках программы ВОЗ «Зрение 2020». Доклад на Российском общенациональном офтальмологическом форуме. Москва, 2014. [Электронный ресурс] URL: <http://www.helmholtzeinstitute.ru/> (дата обращения 27.07.2017) (In Russ.)].
3. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Результаты мультицентровых исследований эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 3:4-7. [Neroyev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The results of multicenter studies of epidemiological characteristics of primary open angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological J* 2013; 3:4-7. (In Russ.)].
4. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С., Решикова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(2):75-81. [Erichiev V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Perimetry as a functional diagnostics method. *National Journal Glaucoma* 2015; 14(2):75-81. (In Russ.)].
5. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С., Козлова И.В., Решикова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(3):72-79. [Erichiev V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 2. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. *National Journal Glaucoma* 2015; 14(3):72-79. (In Russ.)].
6. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С., Решикова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):96-101. [Erichiev V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 3. The role of the morphological and functional relationships in the early detection and monitoring of glaucoma. *National Journal Glaucoma* 2016; 15(2):96-101. (In Russ.)].
7. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы — «все или ничего». *Глаукома* 2009; 2:40-52. [Strakhov V.V., Alekseev V.V. The pathogenesis of primary glaucoma — «all or nothing». *Glaucoma* 2009; 2:40-52. (In Russ.)].
8. Страхов В.В., Корчагин Н.В., Попова А.А. Биомеханический аспект формирования глаукомной экскавации. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(3):58-71. [Strakhov V.V., Korchagin N.V., Popova A.A. The biomechanical aspect of the pathological optic disc cupping development in glaucoma. *National Journal Glaucoma* 2015; 14(3):58-71. (In Russ.)].
9. Страхов В.В., Алексеев В.В., Попова А.А., Аль-Мррани А.М. Межокулярная асимметрия толщины радужки и склеры по данным ультразвуковой биомикроскопии в норме и при первичной открытоугольной глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2012; 13(4):118-120. [Strakhov V.V., Alekseev V.V., Popova A.A., Al-Mrrani A.M. Intraocular asymmetry of thickness of iris and sclera according to ultrasound biomicroscopy in normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2012; 13(4): 118-120. (In Russ.)].
10. Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В., Попова А.А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(1):13-24. [Alekseev I.B., Strakhov V.V., Melnikova N.V., Popova A.A. Changes in the fibrous tunic of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(1): 13-24. (In Russ.)].

11. Страхов В.В., Ермакова А.В., Корчагин Н.В., Казанова С.Ю. Асимметрия тонометрических, гемодинамических и биоретиниметрических показателей парных глаз в норме и при первичной глаукоме. *Глаукома* 2008; 4:11-16. [Strakhov V.V., Ermakova A.V., Korchagin N.V., Kasanova S.Yu. Asymmetry of the tonometric, hemodynamic, and bioretinometric parameters of paired eyes in norm and in primary glaucoma. *Glaucoma* 2008; 4:11-16. (In Russ.)].
12. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(6):3-7. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. The biomechanical properties of the cornea: clinical significance, research methods, the possibility to systematize approaches to the study. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(6):3-7. (In Russ.)].
13. Деев Л.А., Молчанов В.В., Малахова А.И., Андреева О.В. Классификация патоморфологических изменений роговицы на фоне терминальной стадии первичной глаукомы. *Глаукома* 2010; 4:3-9. [Deev L.A., Molchanov V.V., Malakhova A.I., Andreeva O.V. Classification of pathomorphological changes in the cornea in patients with terminal stage of primary glaucoma. *Glaucoma* 2010; 4:3-9. (In Russ.)].
14. Малахова А.И., Деев Л.А., Молчанов В.В. Изменения роговицы у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):84-93. [Malakhova A.I., Deev L.A., Molchanov V.V. Changes in the cornea in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):84-93. (In Russ.)].
15. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Аверич В.В. Морфологические изменения при глаукоме на фоне повышенного ВГД и при длительной гипотензивной терапии по результатам конфокальной микроскопии роговицы. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2016; 3:113-117. [Egorova G.B., Fedorov A.A., Averich V.V. Morphological changes in glaucoma against a background of increased IOP and with prolonged hypotensive therapy based on the results of confocal microscopy of the cornea. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2016; 3:113-117. (In Russ.)].
16. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:1037-1042.
17. Masters B.R. Confocal microscopy: history, principles, instruments, and some applications to the living eye. *Comments Mol Cell Biophys* 1995; 8(5):243-271.
18. Zhivov A., Stave J., Vollmar B., Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243:1056-1061.
19. Muller L.J., Vrensen G.F.J.M., Pels L., Cardozo B.N., Willekens B. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:985-994.
20. Muller L.J., Marfurt C.F., Kruse F., Tervo T.M.T. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exper Eye Res* 2003; 76:521-542.
21. Tavakoli M., Hossain P., Malik R.A. Clinical application of corneal confocal microscopy. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(2):435-445.
22. Scarpa F., Grisan E., Ruggeri A. Automatic recognition of corneal nerve structures in images from confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:4801-4807.
23. Prydal J.I., Kerr Muir M.G., Dilly P.N., Corbett M.C., Verma S., Marshall J. Confocal microscopy using oblique sections for measurement of corneal epithelial thickness in conscious humans. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75:624-628.
24. Petroll W.M., Jester J.V., Cavanagh H.D. In vivo confocal imaging. *Int Rev Exp Pathol* 1996; 36:93-129.
25. Kohler B., Allgeier S., Eberle F. et al. Image reconstruction of the corneal subbasal nerve plexus with extended field of view from focus image stacks of a confocal laser scanning microscope. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228:1060-1066.
26. Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001; 20:374-384.
27. Masters B.R., Thaeer A.A. In vivo human corneal confocal microscopy of identical fields of subepithelial nerve plexus, basal epithelial, and wing cells at different times. *Microsc Res Tech* 1994; 29:350-356.
28. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А. и др. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 1. Особенности нормальной морфологической картины. *Вестник офтальмологии* 2008; 3:3-5. [Avetisov S.A., Egorova G.B., Fedorov A.A. et al. Confocal microscopy of the cornea. Message 1. Features of a normal morphological picture. *Vestn Oftalmol* 2008; 3:3-5. (In Russ.)].
29. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 2. Морфологические изменения при кератоконусе. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(3):6-9. [Avetisov S.E., Egorova G.B., Fedorov A.A., Bobrovskikh N.V. Confocal microscopy of the cornea. Communication 2. Morphological changes in keratocornus. *Vestn Oftalmol* 2008; 124(3):6-9. (In Russ.)].
30. Ткаченко Н.В., Астахов Ю.С. Диагностические возможности конфокальной микроскопии при исследовании поверхностных структур глазного яблока. *Офтальмологические ведомости* 2009; 2(1):82-89. [Tkachenko N.V., Astakhov Yu.S. Diagnostic possibilities of confocal microscopy in the investigation of the surface structures of the eyeball. *Ophthalmologic vedomosti* 2009; 2(1): 82-89. (In Russ.)].
31. Штейн Г.И. Руководство по конфокальной микроскопии. СПб.: ИНИЦ РАН, 2007; 6-10 с. [Stein G.I. Rukovodstvo po konfokal'noj mikroskopii [Manual on confocal microscopy]. SPb: INC RAS, 2007; 6-10 p. (In Russ.)].
32. Marfurt C.F., Cox J., Deek S., Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervations. *Exper Eye Res* 2009; 90:478-492.
33. Jalbert I., Stapleton F., Papas E., Sweeney D.F., Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(2):225-236.
34. Efron N., Perez-Gomez I., Mutalib HA. Confocal microscopy of the human cornea. *Cont Lens Anterior Eye* 2001; 24:16-24.
35. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Махотин С.С. Новые подходы к оценке состояния нервных волокон роговицы. В кн.: VIII Российский общенациональный офтальмологический форум. Сб. науч. тр. 2015: 48-50. [Avetisov S.E., Surnina Z.V., Novikov I.A., Makhotin S.S. New approaches to assess the condition of nerve fibers of the cornea. In: VIII Russian national ophthalmological forum. Col. Sci. P. 2015: 48-50. (In Russ.)].
36. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. *Медицинская техника* 2015; 3:23-25. [Avetisov S.E., Novikov I.A., Makhotin S.S., Surnina Z.V. Calculation of the coefficients of anisotropy and symmetry of the nerve orientation of the cornea on the basis of automated recognition of digital confocal images. *Medical equipment* 2015; 3:23-25. (In Russ.)].
37. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J. et al. The optic nerve head as biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Progr Retin Eye Res* 2005; 24:19-73.
38. Burgoyne C.F., Morrison J.C. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma* 2001; 10(5): 16-18.
39. Quigley H., Anderson D. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16(7):640-644.
40. Quigley H., Addicks E.M., Green W.R. Optic nerve damage in human glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:135-146.

Поступила 03.10.2017

УДК 617.725-07

Теоретическое обоснование нового способа диагностики микроциркуляторной ишемии цилиарного тела

КОВАЛЬЧУК А.Г., к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории медико-технических разработок.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»,
65061, Украина, Одесса, Французский бульвар, 49/51.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Теоретически обосновать новый способ диагностики микроциркуляторной ишемии цилиарного тела.

МЕТОДЫ. Математическое моделирование распределения высокочастотного тока в тканях глаза при проведении реоофтальмографии. Математическое моделирование процесса конвертации степени локальной кратковременной вакуум-компрессии глазного яблока в уровень повышения внутриглазного давления (ВГД).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Теоретически обоснована возможность диагностики микроциркуляторной ишемии цилиарного тела. Согласно полезной модели путем применения перилимбального вакуум-компрессионного кольца с установленными в основании реографическими электродами оригинальной конструкции диастолическое перфузионное давление глаза (ПДГ) реографически определяется только в артериолах, входящих в региональную систему микроциркуляции цилиарного тела, с исключением влияния на результаты исследования кровообращения в поверхностных субконъюнктивальных сосудах переднего отдела глаза и внутриглазных сосудах заднего отдела глаза, определение перфузионного давления в более мелких сосудах переднего отдела глаза проводится при более низком уровне повышения ВГД. На период проведения исследования временно блокируется приток и отток водянистой влаги

с обеспечением неизменного объема глазного яблока, расчет величины ПДГ по степени приложенной вакуум-компрессии VAC и величине диаметра глазного яблока D проводится по формуле $K \cdot \frac{VAC}{D^4}$,

где коэффициент K определяется размерами конкретного образца вакуум-компрессионного кольца. При величине диастолического ПДГ ниже 35,0 мм рт.ст. диагностируют микроциркуляторную ишемию цилиарного тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Предложенный способ определения ПДГ в артериолах, входящих в микроциркуляторное русло цилиарного тела, в случае экспериментального подтверждения может стать полезным для раннего выявления нарушений внутриглазной сосудистой микроциркуляции не только при глаукоме (в том числе низкого давления), но и при миопии, диабетической ангиопатии, периферических дегенерациях сетчатки, возрастной макулярной дегенерации, увеитах, а также может позволить оценивать эффективность лечения этих заболеваний после консервативной терапии и хирургических вмешательств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диастолическое перфузионное давление глаза (ПДГ), микроциркуляторная ишемия, цилиарное тело, локальная кратковременная вакуум-компрессия глазного яблока, реоофтальмография (РОГ).

ENGLISH

Theoretical justification of a new method in ciliary body microcirculatory ischemia diagnostics

KOVALCHOUK A.G., Ph.D., junior research associate of Biomedical Engineering Department.

«The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
49/51, Frantsuzskiy Boulevard, Odessa, Ukraine, 65061.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Ковальчук Александр Георгиевич, e-mail: alkov7@gmail.com

Поступила в печать: 05.10.2017

Received for publication: October 5, 2017

Abstract

PURPOSE: A theoretical justification of a new method of diagnosing the ciliary body microcirculatory ischemia.

METHODS: Mathematical modeling of high-frequency current distribution in eye tissues during electrical impedance plethysmography (IPG). Mathematical modeling of converting the degree of local short-term globe vacuum compression into the level of intraocular pressure (IOP) elevation.

RESULTS: The possibility to diagnose the ciliary body microcirculatory ischemia has been theoretically substantiated. According to the utility model, original suction ring with rheographic electrodes was applied to perilimbal sclera. Diastolic ocular perfusion pressure (OPP) was determined by means of ocular impedance plethysmography (IPG) in arterioles of the ciliary body microcirculation bed, excluding the contribution of blood circulation in superficial subconjunctival vessels of the anterior eye segment and in intraocular vessels of the posterior eye segment. Determination of perfusion pressure in small vessels of the anterior eye segment was carried out at a lower IOP level. Aqueous humor inflow and outflow was temporarily blocked during the examination to ensure an

unchanging eye globe volume. The following formula was used to calculate OPP: $K \cdot \frac{VAC}{D^4}$,

where VAC is the degree of vacuum compression applied and D is the eye globe diameter, coefficient K is determined by specific dimensions of suction ring. The ciliary body microcirculatory ischemia was diagnosed when diastolic OPP was below 35.0 mmHg.

CONCLUSION: The proposed method of determining diastolic OPP in the arterioles of the ciliary body microcirculation bed in case of experimental confirmation could be useful for early detection of intraocular vascular microcirculation disorders not only in patients with glaucoma (including low pressure glaucoma), but also in cases of myopia, diabetic angiopathy, peripheral retinal degeneration, age-related macular degeneration, uveitis, and it could also allow the assessment of the treatment effectiveness after conservative therapy and surgical interventions.

KEYWORDS: diastolic ocular perfusion pressure (OPP), microcirculatory ischemia, the ciliary body, local short-term eye globe vacuum compression, ocular impedance plethysmography (IPG).

Предлагаемый способ исследования относится к медицине, конкретно к офтальмологии, и может быть использован для диагностики микроциркуляторной ишемии цилиарного тела путем определения величины диастолического перфузионного давления в артериолах, входящих в региональную систему микроциркуляции цилиарного тела, на основе измерения степени вакуум-компрессии глаза, при которой в цилиарном теле реографически регистрируется снижение пульсовых колебаний кровенаполнения.

Впервые термин микроциркуляторной или микрососудистой ишемии был предложен в 70-х годах прошлого столетия для описания миокардиальной ишемии у пациентов со стенокардией при отсутствии ангиографических признаков поражения крупных коронарных сосудов [1]. В настоящее время установлено, что микроциркуляторная ишемия обусловлена микрососудистой дисфункцией, приводящей к нарушению кровотока в микроциркуляторном русле миокарда.

Микроциркуляторную ишемию возможно диагностировать по снижению уровня перфузионного давления в микроциркуляторной сосудистой сети. Перфузионное давление представляет собой разность давления в питающих артериальных сосудах и локального тканевого давления и характеризует уровень (интенсивность) метаболического обмена между кровью и тканями [2]. Понятие перфузионного давления имеет смысл только применительно к системе сосудистой микроциркуляции, состоящей из капилляров диаметром 5-30 мкм и артериол и венул диаметром до 100 мкм, потому что только в системе сосудистой микроциркуляции осуществляется реальный метаболический обмен между

кровью и тканями. Из физиологии известно, что в артериолах разница в величине систолического и диастолического давления очень мала, артериальное давление незначительно колеблется вокруг среднего значения 40 мм рт.ст. В капиллярах пульсовые волны артериального давления отсутствуют, при этом кровяное давление на артериальном конце капилляров равно в среднем 30-35 мм рт.ст., а на венозном — 15 мм рт.ст.

Система кровоснабжения глаза устроена таким образом, что крупные сосуды входят в глазное яблоко с его заднего полюса и идут кпереди, постепенно уменьшаясь в диаметре, при этом в них соответственно с уменьшением диаметра снижается артериальное давление. Сосудистую систему цилиарного тела, являющуюся передним краем сосудистой оболочки глаза, формируют одиннадцать мелких артерий диаметром менее 100 мкм [3]: семь передних цилиарных артерий от наружных прямых мышц (одна от наружной прямой и по две от остальных прямых мышц) и четыре от двух задних длинных цилиарных артерий (каждая задняя длинная цилиарная артерия делится на две веточки перед тем, как войти в цилиарное тело). Для сравнения диаметр центральной артерии сетчатки составляет $163,0 \pm 17,0$ мкм [4], глазной артерии — $1,14 \pm 0,26$ мм [5]. Сосудистая система цилиарного тела является единственным участком сосудистой оболочки, состоящим только из капилляров и мелких сосудов диаметром менее 100 мкм, поэтому является удобным объектом для исследования внутриглазной сосудистой микроциркуляции. Рядом авторов было установлено, что из общей резистентности сосудистой системы 70% приходится на сопротивление артериол и капилляров [2, 6, 7].

При этом основное сопротивление току крови возникает в артериолах. Стенка артериол содержит толстый слой кольцевой гладкой мускулатуры, при сокращении которой просвет сосуда может значительно уменьшаться, что резко повышает сопротивление току крови. И.М. Сеченов называл артериолы «кранами сердечно-сосудистой системы». Открытие этих «кранов» увеличивает приток крови в капилляры соответствующей области, повышает в них перфузионное давление и улучшает трофику тканей, а закрытие резко ухудшает кровообращение в соответствующей области сосудистой микроциркуляции. Следовательно, начальные нарушения регулирования просвета артериол и (или) незначительные патологические изменения в их оболочках могут вести к существенному повышению сопротивления току крови, ведущему к снижению перфузионного давления на уровне капилляров, ишемии тканей с последующим развитием в них дистрофических изменений и нарушением функций. Это делает актуальным поиск новых методов определения перфузионного давления глаза на уровне микроциркуляторного русла как наиболее чувствительных в диагностике ишемии внутриглазных тканей.

Научная гипотеза предлагаемого способа исследования основана на предположении, что уровень перфузионного давления на артериальном конце капилляров в значительной мере определяется величиной диастолического перфузионного давления в питающих их артериолах (вследствие низкого уровня пульсаций давления в них), что делает возможным диагностику микроциркуляторной ишемии тканей при величине диастолического перфузионного давления в артериолах ниже 35 мм рт.ст.

Методы оценки суммарного глазного кровотока на основе регистрации пульсовых колебаний (офтальмодинамография, офтальмодинамометрия, офтальмоплетизмография, офтальмосфигмография, реоофтальмография) были разработаны еще в 50-70 годах двадцатого столетия и детально описаны А.Я. Буниным [6] и Л.А. Кацнельсоном [8].

А. Lobstein, F. Herr в 1966 г. [9] предложили определять перфузионное давление глаза (ПДГ) как разницу между средним офтальмическим артериальным давлением (АД) в глазной артерии и внутриглазным давлением (ВГД). Наряду с ПДГ также выделялось систолическое и диастолическое ПДГ.

Позднее формулы расчета ПДГ уточнялись с учетом дополнительных гемодинамических показателей сосудистой системы (патенты RU 2166908, RU 2318431). Все расчетные методы определения ПДГ используют в качестве входного параметра артериальное давление в плечевой артерии, при этом ПДГ определяется на уровне глазной артерии или центральной артерии сетчатки [10]. Такой подход не позволяет оценить состояние внутриглазной сосудистой микроциркуляции.

С.В. Балалин, В.Н. Богданов, Л.Н. Борискина в 2007 г. предложили для определения ПДГ в переднем сегменте глаза (ПСГ) использовать метод контактной вазотонометрии передних цилиарных артерий (ПЦА) путем наблюдения появления и исчезновения в них пульсаций в процессе контролируемой компрессии оптической линзой (патент RU 2293509). Перфузионное давление вычислялось по следующей формуле: $P_p = P_{cil} - P_{io}$,

где P_p — перфузионное давление в ПСГ,
 P_{cil} — среднее значение давления в ПЦА,
 P_{io} — ВГД.

В.П. Фокин, С.В. Балалин, В.Н. Богданов в 2011 г. предложили вазотонометр усовершенствованной конструкции с применением оптической призмы для локальной компрессии ПЦА (патент RU 2425622). Вычисление перфузионного давления в ПСГ также проводилось по формуле $P_p = P_{cil} - P_{io}$. Для доказательства полезности нового вазотонометра с его помощью был обследован пациент с односторонней глаукомой IА. Авторы установили, что ПДГ в переднем сегменте здорового глаза составило 34 мм рт.ст., глаза с глаукомой — 21,2 мм рт.ст. После закапывания 0,004% раствора травопроста (Траватана) ПДГ в переднем сегменте глаза с глаукомой повысилось до 29,9 мм рт.ст.

В 2007 г. И.А. Гндоян с соавт. предложили автоматизированный компьютерный вазотонометр для измерения давления крови в ПЦА (патент RU 2345700). Он отличается от вазотонометра с оптической линзой автоматической регистрацией значений артериального давления по колебательным импульсам сосудов.

Из недостатков метода контактной вазотонометрии ПЦА необходимо отметить, что им не исследуется состояние внутриглазного кровообращения, он требует высокой точности движений оператора (компрессия сосуда вазотонометром осуществляется вручную) и является локальным (исследуется одна из нескольких ПЦА).

Наиболее близким к предлагаемому по технической сущности и достигаемым результатам является способ окуло-осцилло-динамографии по Ульриху (ООДГ) для определения ПДГ в центральной артерии сетчатки, цилиарных артериях и хориоиде по изменению амплитуды пульсовой волны, связанной с пульсовыми изменениями объема крови во внутриглазных сосудах, в процессе повышения ВГД с помощью локальной вакуум-компрессии глазного яблока [11].

ООДГ может применяться для скрининговых исследований, так как проводится менее чем за 40 секунд. Авторы обнаружили, что между степенью вакуума под вакуум-присоской и уровнем повышения ВГД существует близкая к прямо пропорциональной зависимость (рис. 1), и применяли для вычисления повышения ВГД сначала калибровочные кривые Hayatsu, а потом собственные калибровочные кривые [12].

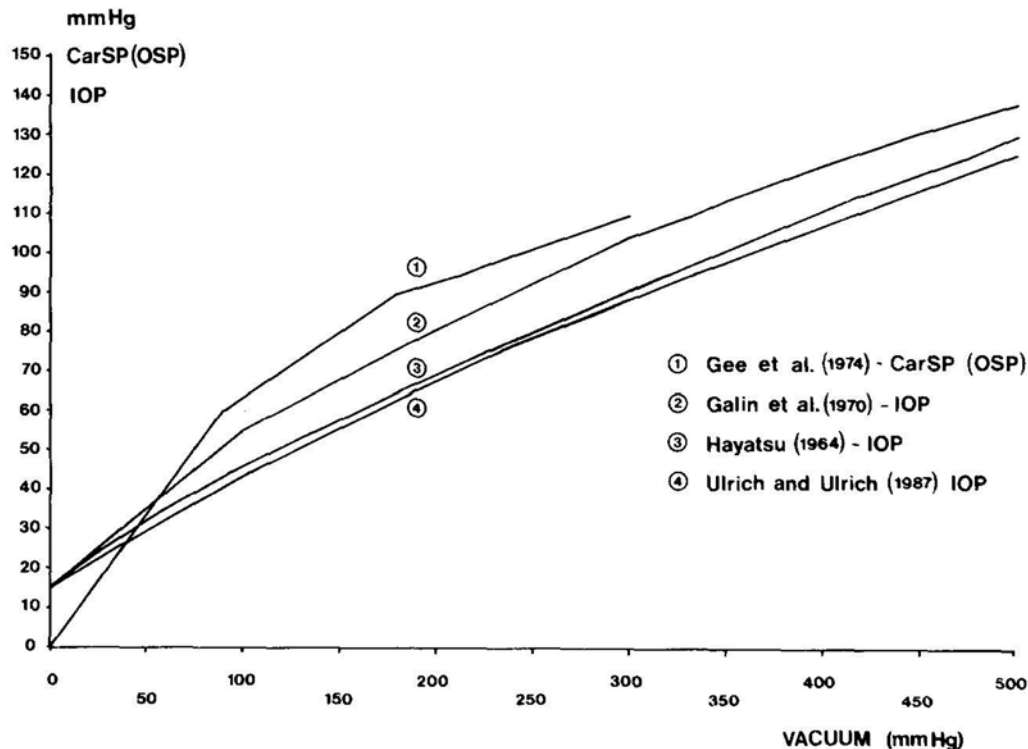


Рис. 1. Графическая репрезентация конвертационных таблиц зависимости уровня повышения ВГД от степени вакуума под вакуум-присоской, разработанных разными авторами (Strik F., 1988)

Способ ООДГ имеет четыре основных недостатка. Во-первых, он не позволяет топографически локализовать источник пульсовой волны, так как все сосуды, снабжающие глаз кровью, влияют на пульсовую волну.

Во-вторых, способом ООДГ невозможно выделить пульсовые колебания мелких сосудов диаметром менее 100 мкм и, соответственно, определить в них ПДГ, поскольку основной вклад в формирование пульсовых волн, регистрируемых методом ООДГ, вносят колебания стенок крупных артерий, которые вследствие низкой частоты без потерь распространяются из заднего отдела глаза по всему его объему. Из физики известно, что мощность импульсных колебаний пропорциональна квадрату их амплитуды. При допущении, что амплитуда колебаний стенок сосудов пропорциональна их диаметру, мощность пульсовых колебаний от глазной артерии диаметром более 1 мм может быть в 100 раз больше, чем от сосудов микроциркуляторного русла диаметром менее 100 мкм.

В-третьих, J. Terry Ernest et al. при проведении ООДГ на 40 глазах пациентов было установлено, что величина градиентного спуска для линейной регрессии между степенью приложенной вакуум-компрессии в пределах от 100 до 300 мм рт.ст. и уровнем повышения ВГД варьировала в довольно широких пределах от 0,148 до 0,318 ($SD=0,041$) со средним значением 0,248, хотя во всех случаях коэффициент корреляции r был очень высоким ($r>0,96$) с достоверностью $p<0,02$ [13]. Большой

размах вариации значений градиентного спуска (более 100%) обуславливает низкую точность вычисления ПДГ по усредненным калибровочным кривым. Авторы отметили, что линейная зависимость между степенью приложенной вакуум-компрессии и уровнем повышения ВГД нарушалась при степени вакуума ниже 100 и выше 300 мм рт.ст.

В-четвертых, в процессе проведения ООДГ из-за повышения ВГД снижается продукция водянистой влаги, обусловленная механизмом ультрафильтрации, и существенно увеличивается отток водянистой влаги через трабекулярный и увеосклеральный пути оттока, что приводит к нарастающему по мере повышения ВГД уменьшению объема глазного яблока, что обуславливает нелинейный характер преобразования степени приложенной вакуум-компрессии в уровень повышения ВГД.

Автором данной статьи в 2016 г. предложено устройство для определения ПДГ в региональной системе микроциркуляции цилиарного тела (патент UA 112192). Блок-схема устройства показана на рис. 2 (А — вид вакуум-компрессионного кольца со стороны электродов для реографии, Б — сечение вакуум-компрессионного кольца в плоскости А-А).

Устройство состоит из колпачка-присоски (1), блока генерирования вакуума (3), реографа (6). Колпачок-присоска выполнена в виде вакуум-компрессионного кольца, имеющего Г-образный профиль сечения с передней плоской поверхностью и расположенной под углом 90° к ней боковой цилиндрической, с внутренним диаметром 12 мм

и наружным 20 мм с таким соотношением ширины передней и боковой поверхностей, чтобы внутренний край кольца при установке его на передний отдел глаза касался глаза в области лимба, а наружный край — в области склеры на расстоянии 5-6 мм от лимба. Напротив друг друга между наружным и внутренним краем кольца на подложке (7), изогнутой по радиусу 12,7 мм соответственно средней кривизне склеры в перилимбальной зоне, установлены два электрода для реографии (4). Электроды гибкими проводами (5) соединены с реографом (6). Вакуумная трубка (2) выходит в области стыка передней и боковой поверхностей вакуумно-компрессионного кольца и соединяет просвет над одним из электродов с блоком генерирования вакуума (3).

В основу предлагаемой полезной модели поставлена задача усовершенствования способа ООДГ для определения перфузионного давления в глазу путем применения устройства для измерения перфузионного давления глаза в региональной системе микроциркуляции цилиарного тела неинвазивным методом, за счет чего становится возможным измерить диастолическое ПДГ в артериолах, входящих в региональную систему микроциркуляции цилиарного тела, что позволяет при его уровне ниже 35 мм рт.ст. диагностировать микроциркуляторную ишемию цилиарного тела и с высокой вероятностью прогнозировать развитие дистрофических изменений во внутриглазных структурах с нарушением выполняемых ими функций, а также контролировать эффективность лечения микроциркуляторной ишемии. Нижняя граница нормы 35 мм рт.ст. для диастолического ПДГ взята из результатов клинического применения вазотонометра (патент RU 2425622). Она согласуется с величиной перфузионного давления 30-35 мм рт.ст. на артериальном конце капилляра в норме.

Значимость снижения ПДГ в патогенезе глаукомы подтверждают результаты больших популяционных исследований различных групп населения в разных странах, проведенные в 1995-2010 гг. [14-19], которыми была установлена положительная корреляционная связь между рассчитываемым по формуле Лобштейна низким ПДГ и повышенным риском заболевания открытоугольной глаукомой (ОУГ), при этом низкое диастолическое ПДГ имело высокую корреляцию с частотой развития глаукомы.

На сегодняшний день основными механизмами возникновения глаукомных поражений при низком ПДГ считаются первичный и вторичный ишемические инсульты [20]. Первичный инсульт развивается в головке зрительного нерва вследствие ишемии при пониженном ПДГ. Модулирующими факторами выступают биомеханические свойства тканей и внутричерепное давление. Вторичные инсульты развиваются в сетчатке вследствие нарушения

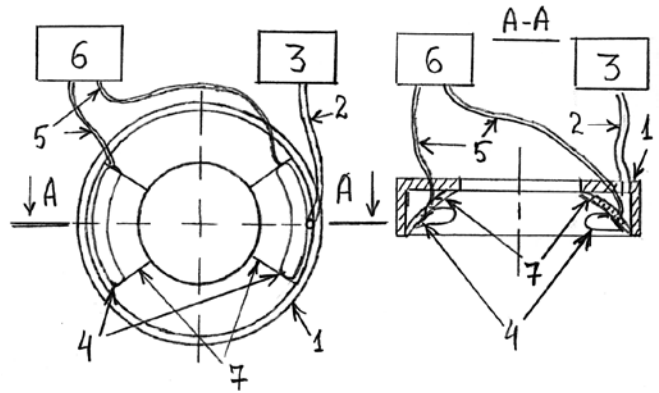


Рис. 2. Блок-схема устройства для определения перфузионного давления в региональной системе микроциркуляции цилиарного тела (объяснения в тексте)

процессов сосудистой авторегуляции и нейроваскулярного взаимодействия. Сосудистая авторегуляция позволяет поддерживать кровоток в условиях меняющегося артериального давления. Механизм нейроваскулярного взаимодействия обеспечивает функциональную гиперемию в случае повышения активности нейронов. Считается, что при низком уровне ПДГ оба процесса выходят из области допустимых пределов регулирования.

Поставленная задача усовершенствования способа ООДГ решается тем, что в способе диагностики микроциркуляторной ишемии цилиарного тела, заключающемся в определении перфузионного давления во внутриглазных артериальных сосудах по степени вакуум-компрессии глазного яблока, при которой происходит изменение амплитуды глазного пульса, согласно полезной модели путем применения перилимбального вакуум-компрессионного кольца с установленными в основании реографическими электродами диастолическое перфузионное давление реографически определяется только в артериолах, входящих в региональную систему микроциркуляции цилиарного тела, с исключением влияния на результаты исследования кровообращения в поверхностных субконъюнктивальных сосудах переднего отдела глаза и внутриглазных сосудах заднего отдела глаза. Определение перфузионного давления в более мелких сосудах переднего отдела глаза проводится при более низком уровне повышения ВГД, на период проведения исследования кратковременно блокируется приток и отток водянистой влаги с обеспечением неизменного объема глазного яблока. Расчет величины перфузионного давления по степени приложенной вакуум-компрессии VAC и величине диаметра глазного яблока D проводится по формуле $K \cdot \frac{VAC}{D^4}$,

где коэффициент K определяется размерами конкретного образца вакуум-компрессионного кольца.

В решении указанной задачи используются следующие существенные признаки, отличительные от наиболее близкого аналога.

Первый существенный признак заключается в том, что измерение ПДГ проводится только в региональной системе микроциркуляции цилиарного тела с исключением влияния на результаты исследования кровообращения в поверхностных субконъюнктивальных сосудах переднего отдела глаза и внутриглазных сосудах заднего отдела глаза. Это обусловлено следующими причинами.

За счет передавливания наружным краем вакуум-компрессионного кольца поверхностных субконъюнктивальных сосудов переднего отдела глаза на период проведения исследования исключается их участие в формировании реоофтальмограммы, что обеспечивает исследование ПДГ только во внутриглазных сосудах.

Конструкция вакуум-компрессионного кольца с смонтированными реографическими электродами обеспечивает расположение электродов на симметричных относительно роговицы перилимбальных участках склеры точно над цилиарным телом. При таком расположении электродов путь прохождения высокочастотного зондирующего тока через глазное яблоко условно можно представить эквивалентной схемой из последовательно и параллельно соединенных сопротивлений глазных тканей и жидкостей. Под каждым из электродов ток проходит последовательно через перилимбальные участки склеральной оболочки и расположенные под ними участки цилиарного тела. При этом пульсирующее с изменением кровенаполнения сопротивление цилиарного тела шунтируется параллельно расположенным постоянным сопротивлением полосок склеральной оболочки, расположенных по внутреннему и наружному краю дугообразного реографического электрода. Сечение этих полосок равно произведению толщины склеры в перилимбальной области на длину электрода, протяженность — толщине цилиарного тела. В дальнейшем между участками цилиарного тела, расположенными под электродами, ток проходит параллельно тремя путями через весь объем стекловидного тела, а также склеральную и сосудистую оболочки глаза по всей их площади от цилиарного тела до заднего полюса. При этом пульсирующее с изменением кровенаполнения сопротивление сосудистой оболочки шунтируется параллельно расположенным постоянным сопротивлением стекловидного тела и склеральной оболочки.

Проведем анализ эквивалентной схемы соединения электрических сопротивлений цилиарного тела, склеральной, сосудистой оболочек и стекловидного тела при проведении реоофтальмографии и оценим отдельно вклад пульсаций сопротивления цилиарного тела и сосудистой оболочки глаза в величину пульсаций общего сопротивления между реографическими электродами.

Известно, что удельная электропроводность стекловидного тела (1,55 См/м) в 2 раза выше, чем у крови (0,66 См/м) и склеры (0,62 См/м) [21].

Ретробульбарная жировая клетчатка обладает на порядок более низкой электропроводностью (0,057 См/м), поэтому током через нее можно пренебречь. Толщина сосудистой оболочки глаза составляет 0,2-0,4 мм, в среднем около 0,3 мм, а толщина склеры — 0,3-0,8 мм, в среднем 0,6 мм, толщина отростчатой части цилиарного тела — 0,6 мм, толщина склеры над цилиарным телом — до 0,6 мм [3]. Стандартный реоофтальмографический электрод дугообразной формы имеет ширину 3 мм и длину около 13 мм.

Из физики известно, что электропроводность тканей между электродами прямо пропорциональна их удельной электропроводности и площади сечения и обратно пропорциональна расстоянию между электродами:

$$G = \sigma \cdot \frac{S}{l}, \quad (1)$$

где G — электропроводность ткани между электродами,

σ — удельная электропроводность,

S — площадь сечения ткани, через которую проходит ток,

l — расстояние между электродами.

В случае параллельно соединенных сопротивлений цилиарного тела и полосок склеральной оболочки по внутреннему и наружному краю дугообразного реографического электрода в соответствии с приведенной формулой соотношение их электропроводностей будет определяться соотношением произведений их удельной электропроводности на площадь их сечения в плоскости, перпендикулярной направлению проходящего тока, деленных на их протяженность между электродом и стекловидным телом, которая для цилиарного тела и склеры в лимбальной области одинакова — около 0,6 мм.

Площадь сечения склеральной оболочки в области лимба толщиной 0,6 мм по внутреннему и наружному краям реографического электрода длиной 13 мм составит $2 \times 13 \times 0,6 = 15,6$ (мм²).

Площадь сечения цилиарного тела под реографическим электродом шириной 3 мм и длиной 13 мм составит $13 \times 3 = 39$ (мм²).

Искомое соотношение электропроводности цилиарного тела под реографическим электродом и полосок склеры по внутреннему и наружному краям реографического электрода составит $\frac{39 \times 0,66}{15,6 \times 0,62} = 2,7$.

Таким образом, согласно расчетам, электропроводность участка склеры, шунтирующего цилиарное тело, в 2,7 раза ниже электропроводности самого цилиарного тела. Если принять электропроводность склеры за 1 условную единицу, а электропроводность цилиарного тела за 2,7, то относительная величина пульсаций сопротивления цилиарного тела в пульсациях общего сопротивления между реографическими электродами вследствие шунтирования снизится до $\frac{2,7}{1+2,7} \times 100 = 73\%$.

В случае параллельно соединенных склеральной и сосудистой оболочек и стекловидного тела соотношение электропроводности сосудистой оболочки к общей электропроводности стекловидного тела и склеры в промежутке между реографическими электродами будет определяться соотношением произведений их удельной электропроводности на усредненную площадь их сечения, деленных на их протяженность. Для простоты расчетов возьмем максимальную площадь сечений склеральной, сосудистой оболочек и стекловидного тела в плоскости, проходящей через центр глазного яблока, так как изменение площади их сечения от одного реографического электрода до другого происходит соразмерно. Примем во внимание, что ширина стекловидного тела между реографическими электродами в плоскости, проходящей через центр глазного яблока и реографические электроды, в $\pi/2$ раз меньше (приблизительно в 1,5 раза меньше), чем протяженность склеры и сосудистой оболочки.

При среднем размере глазного яблока 24,0 мм максимальная площадь сечения стекловидного тела составит $\pi \cdot \frac{D^2}{4} = 3,14 \cdot \frac{24^2}{4} = 452,4 \text{ (мм}^2\text{)}$.

Площадь сечения сосудистой оболочки будет равна разнице между площадью окружностей диаметром 24,0 и 24,3 мм и составит $463,8 - 452,4 = 11,4 \text{ (мм}^2\text{)}$.

Площадь сечения склеральной оболочки будет равна разнице между площадью окружностей диаметром 24,3 и 24,9 мм и составит $486,7 - 463,8 = 22,9 \text{ (мм}^2\text{)}$.

Искомое соотношение общей электропроводности стекловидного тела и склеры к электропроводности сосудистой оболочки составит

$$\frac{(452,4 \times 1,55 \times 1,55) + (22,9 \times 0,62 \times 1)}{11,4 \times 0,66 \times 1} = 142.$$

Таким образом, суммарная электропроводность стекловидного тела и склеры, шунтирующих сопротивление сосудистой оболочки, в 140 раз превышает электропроводность самой сосудистой оболочки. Если принять электропроводность стекловидного тела и склеры за 142 условных единицы, а электропроводность сосудистой оболочки за 1, то относительная величина пульсаций сопротивления сосудистой оболочки в пульсациях общего сопротивления между реографическими электродами вследствие шунтирования снизится до $\frac{1}{1+142} \cdot 100 = 0,7\%$.

Анализ эквивалентной схемы соединения электрических сопротивлений цилиарного тела, склеральной, сосудистой оболочек и стекловидного тела при проведении реоофтальмографии показывает, что очень малые пульсовые колебания (0,1-0,5% от величины базового импеданса) сопротивления цилиарного тела, расположенного в электрической цепи последовательно со стекловидным телом, влияют на пульсации общего сопротивления между реографическими электродами на два порядка больше, чем пульсовые колебания сопротивления

сосудистой оболочки, которое шунтируется параллельно расположенными низкими сопротивлениями стекловидного тела и склеры.

Согласно физиологической модели сопротивления Старлинга, при повышении локального тканевого давления (в нашем случае внутриглазного давления) кровь будет выдавливаться сначала из внутриглазных артериальных сосудов маленького диаметра с низким артериальным давлением, расположенных в переднем отрезке глаза, и только затем из внутриглазных сосудов большего диаметра с более высоким артериальным давлением, расположенных в заднем полюсе глаза. Поэтому в случае вытеснения крови из сосудов цилиарного тела пульсации сопротивления на реоофтальмограмме, вызванные только колебаниями сопротивления сосудистой оболочки, зашунтированного низкими сопротивлениями стекловидного тела и склеры, снижаются практически до уровня шумов. Таким образом, по степени приложенной вакуум-компрессии, при которой снижается амплитуда реографических колебаний, становится возможным измерение диастолического ПДГ только в артериолах, входящих в микроциркуляторное русло цилиарного тела, отдельно от сосудистой оболочки и поверхностных субконъюнктивальных сосудов переднего отдела глаза.

Вторым существенным признаком, влияющим на технический результат предлагаемого способа, является повышение безопасности исследования. Так как артериальное давление в мелких сосудах переднего отдела глаза существенно меньше, чем в более крупных сосудах заднего отдела, то при повышении ВГД в первую очередь кровь будет вытесняться из мелких сосудов переднего отдела. При этом даже в мелких сосудах кровотоки полностью не прекращаются, так как определяется диастолическое артериальное давление. В результате при проведении исследования, осуществляемом при более низких уровнях повышения ВГД, не происходит прекращения кровообращения в центральной артерии сетчатки и ее ветвях, уменьшается вероятность их тромбоза и гемофтальма.

Третьим существенным признаком, влияющим на технический результат предлагаемого способа, является кратковременная блокада притока и оттока водянистой влаги на период проведения исследования с сохранением неизменного объема глазного яблока, что обеспечивает линейный характер преобразования степени приложенной вакуум-компрессии в уровень повышения ВГД при степени вакуума выше 300 мм рт.ст. Блокирование основного оттока внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть (80-90% всего оттока) происходит в результате передавливания водянистых вен вследствие деформации склеры в лимбальной области внутренним краем вакуум-компрессионного кольца, существенное снижение продукции водянистой

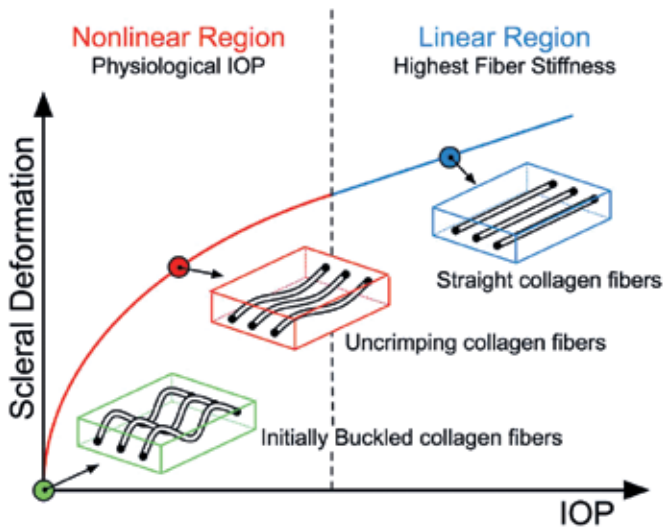


Рис. 3. Нелинейность: эффект коллагеновых волокон

влаги, обусловленное механизмом ультрафильтрации, вызывается повышением ВГД.

При степени вакуума ниже 100 мм рт.ст. нелинейный характер преобразования степени приложенного вакуума в уровень повышения ВГД можно объяснить процессом выпрямления скрученных коллагеновых волокон склеры по мере повышения ВГД [22] с достижением линейного участка упругого растяжения склеры (рис. 3).

Поскольку при степени вакуума до 100 мм рт.ст. еще не достигается уровень ВГД, соответствующий диастолическому ПДГ, то этот эффект не оказывает влияние на точность исследования.

Четвертым существенным признаком, влияющим на технический результат предлагаемого способа, является учет размера глазного яблока при осуществлении преобразования степени локальной кратковременной вакуум-компрессии в уровень повышения ВГД.

На основании математического моделирования процесса повышения уровня ВГД от степени локальной вакуум-компрессии с учетом физиологических, анатомических и биомеханических свойств глаза Chaorong Chen et al. пришли к выводу, что уровень повышения ВГД не зависит от модуля Юнга и определяется в основном соотношением диаметра вакуум-присоски и размера глазного яблока [23].

Учитывая большой размах вариации (более 100%) значений градиентного спуска для линейной регрессии между степенью локальной вакуум-компрессии и уровнем повышения ВГД на разных глазах [13], можно предположить, что на зависимость уровня повышения ВГД от степени приложенной вакуум-компрессии может оказывать влияние размер глазного яблока, который почему-то не учитывался исследователями, занимавшимися ООДГ.

Г.А. Любимов в 2006 г. [24] применительно к математической модели глазного яблока в виде тонкостенной сферической оболочки с биомеха-

ническими параметрами человеческого глаза приводит формулу, связывающую уровень повышения давления внутри сферы от объема дополнительно введенной внутрь жидкости (от 10 до 100 мм³):

$$\Delta P(\text{ммHg}) = \frac{0,73 \cdot 10^4 \cdot E(\text{МПа}) \cdot t(\text{мм})}{\pi \cdot R^4(\text{мм}^4)} \cdot \Delta V(\text{мм}^3) \quad (2),$$

где ΔP — избыточное над атмосферным давление внутри сферы (ммHg),

E — модуль Юнга в мегапаскалях (10-15),

t — толщина сферической оболочки в мм (0,5-1,0 мм),

ΔV — изменение объема жидкости внутри сферы в мм³,

R — радиус сферической оболочки в мм.

Механизм повышения ВГД при введении дополнительного объема жидкости внутрь глазного яблока и при локальной вакуум-компрессии склеральной оболочки различны. В первом случае повышение ВГД обусловлено увеличением объема внутриглазной жидкости внутри сферической склеральной оболочки с незначительным увеличением ее радиуса при неизменной ее форме. Во втором случае повышение ВГД обусловлено незначительным локальным изменением формы сферической оболочки при неизменном объеме внутриглазной жидкости.

При условии, что повышение ВГД не приводит к изменению формы глазного яблока вне участка локальной вакуум-компрессии, можно рассматривать перемещение небольшого объема жидкости под деформированный воздействием вакуума участок склеры как добавление перемещенного объема жидкости к общему объему глаза с равномерным очень небольшим увеличением радиуса глазного яблока по всем направлениям, и использовать формулу (2) для вывода формулы зависимости уровня повышения ВГД от степени локальной вакуум-компрессии глаза. Точно так же как при введении внутрь сферической оболочки дополнительного объема жидкости, воздействие вакуумного разрежения на локальный участок склеры будет распределяться по всей площади склеральной оболочки глаза благодаря скольжению гладких краев вакуум-компрессионного кольца по конъюнктиве со свободным перемещением подлежащей склеры, которая в первом приближении в направлении ее толщины является мягкой оболочкой, под кольцо.

Очевидно, что объем перемещенной жидкости ΔV в этом случае будет равен произведению площади участка локальной вакуум-компрессии S_{vac} на высоту прогиба оболочки глаза в этом месте h и коэффициент β , учитывающий профиль прогиба склеральной оболочки по площади участка локальной вакуум-компрессии в зависимости от его формы (выражение $\beta \cdot h$ фактически является осредненной по всей площади локальной вакуум-компрессии высотой прогиба склеральной оболочки):

$$\Delta V = S_{vac} \cdot \beta \cdot h \quad (3).$$

Высота прогиба оболочки глаза h в месте локальной вакуум-компрессии будет прямо пропорциональна уровню приложенного вакуума VAC и площади участка локальной вакуум-компрессии S_{vac} и обратно пропорциональна величине модуля Юнга E и толщине склеры t (при их увеличении вакуумное разрежение в меньшей степени деформирует более напряженную склеральную оболочку). Учитывая указанные зависимости, объем перемещенной жидкости ΔV с использованием коэффициента пропорциональности K_{np} можно представить в виде следующей формулы:

$$\Delta V = K_{np} \cdot \frac{\beta \cdot S_{vac}^2 \cdot VAC}{E \cdot t} \quad (4).$$

Подставив в формулу (2) вместо ΔV полученное выражение, сделав сокращения одинаковых переменных в числителе и знаменателе, получим:

$$\Delta P = K_{np} \cdot \frac{0.73 \cdot 10^4 \cdot \beta \cdot S_{vac}^2 \cdot VAC}{\pi \cdot R^4} \quad (5).$$

Заменив ΔP в формуле (5) на разность текущего и исходного внутриглазного давления $P-P_0$, заменив радиус глазного яблока на его диаметр, внося все константы и коэффициент K_{np} в коэффициент пропорциональности K , получим формулу зависимости уровня повышения внутриглазного давления от степени вакуум-компрессии глаза VAC :

$$P-P_0 = K \cdot \frac{\beta \cdot S_{vac}^2 \cdot VAC}{D^4} \quad (6),$$

где P — текущий уровень ВГД в процессе вакуум-компрессии глазного яблока (мм рт.ст.),

P_0 — ВГД до применения локальной вакуум-компрессии (мм рт.ст.),

K — коэффициент пропорциональности,

β — коэффициент, учитывающий профиль прогиба склеры по площади участка локальной вакуум-компрессии,

S_{vac} — площадь участка локальной вакуум-компрессии (мм²),

VAC — степень приложенной вакуум-компрессии (мм рт.ст.),

D — осредненный по трем взаимно перпендикулярным осям диаметр (переднезадняя ось глаза) глазного яблока (мм).

Полученная формула согласуется с выводами работы Chaorong Chen et al. [23] в том, что уровень повышения ВГД при локальной вакуум-компрессии не зависит от модуля Юнга (по нашим результатам также и от толщины склеры) и в существенной степени зависит от соотношения размеров вакуум-присоски и глаза.

В случае использования вакуум-компрессионного кольца одной и той же формы и размеров произведение $\beta \cdot S_{vac}^2$ в числителе будет являться постоянной величиной и его можно вынести в коэффициент K . В этом случае формула (6) приобретает вид:

$$P-P_0 = K \cdot \frac{VAC}{D^4} \quad (7).$$

Коэффициент K для конкретного образца вакуум-компрессионного кольца вычисляется как градиентный спуск для линейной регрессии между уровнем повышения ВГД и степенью локальной вакуум-компрессии, деленной на диаметр глазного яблока в четвертой степени, у пациентов с разным диаметром глазного яблока. В массив данных берутся случаи с уровнем текущего ВГД больше 30 мм рт.ст., учитывая нелинейность изменения напряженности склеральной оболочки при повышении уровня ВГД в пределах физиологической нормы [22].

Новый способ исследования позволит определить величину диастолического ПДГ в артериолах, входящих в региональную систему микроциркуляции цилиарного тела, с высокой чувствительностью, точностью, достоверностью и безопасностью.

В отличие от широко используемого в настоящее время расчетного способа определения ПДГ по формуле Лобштейна для определения диастолического ПДГ в артериолах, входящих в микроциркуляторное русло цилиарного тела, не требуется предварительное измерение ВГД и систолического и диастолического АД в плечевой артерии.

Исследование осуществляется следующим образом. Включается реограф. Пациент укладывается лицом вверх на кушетку. Проводится двукратная анестезия конъюнктивальной полости глаза раствором поверхностного анестетика. Для расширения глазной щели накладывается блефаростат. С помощью фиксационной метки взгляд пациента фиксируется таким образом, чтобы лимбальная область вокруг роговицы исследуемого глаза была со всех сторон одинаковой ширины. На перилимбальную область склеры симметрично относительно краев роговицы устанавливается вакуум-компрессионное кольцо с фиксированными в основании реографическими электродами. Включается блок генерирования вакуума, происходит присасывание вакуум-компрессионного кольца к главному яблоку. По мере увеличения степени вакуум-компрессии глаза, сопровождающейся повышением ВГД, в какой-то момент при достижении величины ВГД уровня диастолического ПДГ в артериолах цилиарного тела амплитуда реоофтальмограммы начинает снижаться. Уровень вакуума VAC , при котором это произошло, фиксируется. На этом исследование завершается. Уровень вакуума снижается до нуля, после этого вакуум-компрессионное кольцо снимается с глаза пациента. Реограф и блок генерирования вакуума выключаются. Производится расчет величины диастолического ПДГ по формуле $K \cdot \frac{VAC}{D^4}$, где D — предварительно измеренная длина переднезадней оси глаза. При величине диастолического ПДГ ниже 35,0 мм рт.ст. диагностируют микроциркуляторную ишемию цилиарного тела. На основе цифровой обработки сигналов уровня вакуума и реограммы процесс диагностики может быть легко автоматизирован.

Заключение

В случае экспериментального подтверждения предлагаемый способ исследования может стать полезным в ранней диагностике нарушений внутриглазной сосудистой микроциркуляции не только при глаукоме (в том числе низкого давления), но и при миопии, диабетической ангиопатии, периферических дегенерациях сетчатки, возрастной макулярной дегенерации, увеитах, а также может позволить оценивать эффективность лечения этих заболеваний после консервативной терапии и хирургических вмешательств.

Литература/References

- Александров А.А., Чукаева И.И. Микроциркуляторная ишемия и статины: уроки интервенционной кардиологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007; 1:48-54. [Alexandrov A.A., Chukaeva I.I. Microcirculatory ischemia and statins: lessons from interventional cardiology. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2007; 1:48-54. (In Russ.)].
- Alm A. Ocular circulation. In: Hart WM(ed.) *Adler's physiology of the eye*. St. Louis, Baltimore: Mosby, 1992; 198-227.
- Вит В.В. Строение зрительной системы человека. Одесса: Астропринт, 2003; 187-191, 301-322. [Vit V.V. Stroenie zritel'noi sistemy cheloveka [Structure of the human visual system]. Odessa: Astroprint, 2003; 187-191, 301-322. (In Russ.)].
- Dorner G.T., Polska E., Garhofer G., Zawinka C., Frank B., Schmetterer L. Calculation of the diameter of the central retinal artery from noninvasive measurements in humans. *Curr Eye Res* 2002; 25:341-345. doi.org/10.1076/ceyr.25.6.341.14231.
- Michelson G., Schuierer G. Absolute blood flow in the ophthalmic artery. *Fortschr Ophthalmol* 1991; 88:687-689.
- Бунин А.Я. Гемодинамика глаза и методы ее исследования. М., 1971; 1-196. [Bunin A.Ya. Gemodinamika glaza i metody ee issledovaniya. [Eye hemodynamics and methods of its investigation]. M., 1971:1-196. (In Russ.)].
- Cioffi G.A., Granstam E., Alm A. Ocular circulation. In: Kaufmann P.L. and Alm A. (eds.) *Adler's physiology of the eye*. St. Louis, London: Mosby, 2003; 747-784.
- Кацнельсон Л.А. Реография глаза. М.: Медицина, 1977; 1-120. [Katsnel'son L.A. Reografiya glaza. [Eye rheography]. M.: Meditsina, 1977; 1-120. (In Russ.)].
- Lobstein, A., Herr F. L ophthalmodynamometrie le glaucoma. *Annal Oculist* 1966; 199:38-69.
- Мачехин В.А. Зависимость толерантного внутриглазного давления от артериального диастолического давления а. брахialis. *Вестник ОГУ* 2014; 12(173):212-217. [Machekhin V.A. The dependence of tolerant intraocular pressure and arterial diastolic blood pressure a. brachialis. *Vestnik OGU* 2014; 12(173): 212-217. (In Russ.)].
- Ulrich Ch., Ulrich Wulff-D. Oculo-oscillo-dynamography: a diagnostic procedure for recording ocular pulses and measuring retinal and ciliary arterial blood pressures. *Ophthalmik Res* 1985; 17:308-317. doi.org/10.1159/000265391.
- Strik F. OODG-Ulrich and OPG-Gee: a comparative study. *Documenta Ophthalmologica* 1988; 69:51-71. doi.org/10.1007/bf00154418.
- Ernest J.T., Archer D., Krill A.E. Ocular hypertension induced by scleral suction cup. *Invest Ophthalmol* 1972; 11(1):29-34.
- Tielsch J.M., Katz J., Sommer A. et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:216-221. doi.org/10.1001/archophth.1995.01100020100038.
- Bonomi L., Marchini G., Marraffa M. et al. Vascular risk factors for primary open-angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107:1287-1293. doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00138-x.
- Quigley H.A., West S.K., Rodriguez J. et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1819-1826. doi.org/10.1001/archophth.119.12.1819.
- Memarzadeh F., Ying-Lai M., Chung J., Azen S.P., Varma R.; Los Angeles Latino Eye Study Group. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(6):2872-2877. doi.org/10.1167/iovs.08-2956.
- Leske M.C., Wu S.-Y., Nemesure B., Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(7): 954-959. doi.org/10.1001/archophth.120.7.954.
- Leske M.C., Wu S.-Y., Hennis A. et al; BESS Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma. The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115:85-93. doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.017.
- Cherecheanu A.P., Garhofer G., Schmidl D., Werkmeister R., Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13:36-42. doi.org/10.1016/j.coph.2012.09.003.
- Gabriel C. Compilation of the dielectric properties of body tissues at RF and microwave frequencies Report N.AL/OE-TR-1996-0037, Occupational and environmental health directorate, Radiofrequency Radiation Division, Brooks Air Force Base, Texas (USA), 1996.
- Downs J.C., Roberts M.D., Burgoyne C.F. Mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. *Optom Vis Sci* 2008; 85(6):425-435. doi: 10.1097/OPX.0b013e31817841cb.
- Chen C., Reed J.F., Rice D.C., Gee W., Updike D.P., Salathe E.P. Biomechanics of ocular pneumoplethysmography. *J Biomech Eng* 1993; 115(3):231-238. doi.org/10.1115/1.2895480.
- Любимов Г.А. О роли ригидности оболочки глазного яблока в процессе формирования внутриглазного давления. *Глаукома* 2006; 2:64-67. [Lyubimov G.A. On the role of the rigidity of the shell of the eyeball in the formation of the intraocular pressure. *Glaukoma* 2006; 2:64-67. (In Russ.)].

Поступила 05.10.2017

УДК 617.7-007.681: 617.731

Способы моделирования глаукомной оптической нейропатии в эксперименте на крысах

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы¹;

СУББОТ А.М., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии¹;

ГАБАШВИЛИ А.Н., к.б.н., научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии¹;

ВОЛЖАНИН А.В., ординатор¹;

ВИТКОВ А.А., студент².

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А;

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 119048, Российская Федерация, Москва, Малая Трубецкая ул., 8.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

Использование экспериментальных моделей глаукомы *in vivo* позволяет расширить знания о патогенезе развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Важным критерием выбора экспериментального животного является возможность экстраполяции экспериментальных данных на человека. В обзоре рассмотрены основные модели экспериментальной глаукомы на грызунах, а также особенности техники выполнения с учетом их анатомии и физиологии.

Использование крыс в моделировании глаукомы обладает такими преимуществами, как доступность и быстрое прогрессирование заболевания. Различают генетические модели, основанные на врожденном нарушении гидродинамики вследствие мутации генов, и индуцированные модели, к которым относятся повышение внутриглазного давления (ВГД) и инициирование нейропатии без влияния на офтальмотонус.

Методы, основанные непосредственно на воздействии на гидродинамику глаза, приводят к повышению офтальмотонуса и последующему развитию ГОН. К ним относят

термическое, механическое и лазерное воздействие на пути оттока. Оптическая нейропатия без повышения ВГД может быть смоделирована с помощью механического повреждения зрительного нерва, ишемии с последующей реперфузией, эксайтотоксического фактора, а также интравитреального введения эндотелина-1 или бенгальского розового с последующей фотостимуляцией.

В генетических моделях используются грызуны с врожденными изменениями в дренажной системе глаза из-за мутаций семейства DBA и $\alpha 1$ -субъединицы коллагена I типа, синтеза измененного миоцилина, экспрессии кальцитонинподобного рецептора, что приводит к развитию стойкой ГОН.

Имеющийся к настоящему моменту широкий спектр методик воспроизведения глаукомного процесса у грызунов является перспективным и важным элементом исследований *in vivo*, посвященных патогенезу и лечению глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, крысы, моделирование глаукомы, экспериментальные животные.

Для контактов:

Волжанин Андрей Вячеславович, e-mail: avolzhanin@mail.ru

ENGLISH

Rat models of glaucomatous optic neuropathy

PETROV S.YU., Ph.D., Leading Research Associate of the Glaucoma Department¹;

SUBBOT A.M., Ph.D., Senior Research Associate, Laboratory of fundamental research in Ophthalmology¹;

GABASHVILI A.N., Ph.D., Research Associate, Laboratory of fundamental research in Ophthalmology¹;

VOLZHANIN A.V., resident¹;

VITKOV A.A., student².

¹The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Malaya Trubetskaya st., Moscow, Russian Federation, 119048.

Conflict of interest and source of finding: none declared.

Abstract

Experimental in vivo glaucoma models allow expanding the knowledge of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis. An important criterion of choosing an experimental animal model is the ability to extrapolate received data to humans. This review covers main models of experimental glaucoma in rodents and its technology, including rodent anatomy and physiology specifics.

Using rats in glaucoma modeling offers the advantage of fast disease progression and ease of use. Genetic models are based on congenital impairment of intraocular hydrodynamics due to gene mutation; induced models refer to artificial intraocular pressure (IOP) elevation or initiation of neuropathy without affecting the aqueous outflow.

Methods aimed at hydrodynamics alteration lead to IOP increase and thus to glaucomatous optic neuropathy development. These include thermic, mechanical and laser

effects on the aqueous humor outflow. Optic neuropathy without affecting IOP can be caused by mechanical impairment of the optic nerve, ischemia followed by reperfusion, excitotoxicity, or intravitreal injection of endothelin-1 or rose bengal with following photostimulation.

Genetic glaucoma models include rodents with congenital impairment of eye drainage zone due to gene mutations, such as DBA gene family and $\alpha 1$ -subunits of I-type collagen mutation, synthesis of altered myocilin or calcitonin receptor-like receptor expression.

The current range of rodent glaucoma modelling methods is a perspective and important part of in vivo studies, related to glaucoma pathogenesis and treatment.

KEYWORDS: glaucoma, rats, glaucoma model, experimental animals.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в изучении глаукомы, ее патогенез по-прежнему полностью не изучен, а имеющаяся терапия, хоть и обоснована патогенетически, не влияет на этиологию заболевания. Актуальны фундаментальные исследования, направленные на изучение звеньев патогенеза и исследования новых молекул, потенциально обладающих лекарственным действием. Важной задачей для подобных исследований является наличие подходящей модели заболевания. Имеющиеся модели глаукомы можно разделить на математические (in silico — «в кремнии»), in vitro и in vivo. Модели in vivo, в свою очередь, делятся на модели собственно глаукомы, основанные на повышении внутриглазного давления (ВГД), и на модели нейропатии, не зависящие от изменения офтальмотонуса.

Математические модели, как правило, рассматривают глаз как совокупность структур, обладающих определенными физическими и гидродинамическими свойствами [1-3]. Хотя применение математических

систем и было до определенной степени успешным в моделировании патологических процессов, обусловленных глаукомным поражением, они по-прежнему остаются узкоспециализированными и не отражают все множество аспектов живой системы.

In vitro для моделирования глаукомы чаще всего применяется изолированная сетчатка или культуры ее отдельных клеток — ганглиоцитов, астроцитов и клеток микроглии. При изучении молекулярных процессов, в частности, окислительного фосфорилирования, применяют также клетки периферической крови [4]. Глаукомный процесс в таком случае имитируется при помощи повышенного давления в культуральной системе, ограничения трофики и ингибирования синтеза АТФ и оксидазы цитохрома-С, инициацией эксайтотоксического повреждения [5-7].

Модели in vivo, однако, не теряют своей актуальности, т. к. позволяют наиболее комплексно и близко к клинической картине воспроизвести течение патологического процесса.

Сложность заключается в определении возможности экстраполировать данные, полученные в эксперименте, на человека (соблюдение принципа подобия). В биомедицине принцип подобия человека и биологической модели определяется как сходство морфофункциональных характеристик органов и систем, сходство их метаболических процессов, сходство времени и качества реакции на исследуемое воздействие и сопоставимость количественно оцениваемых параметров [8-10]. При моделировании глаукомы эта задача решается с помощью использования в эксперименте различных животных — коров, овец, обезьян, птиц, пресноводных рыб, собак, кошек, свиней, морских свинок, мышей, кроликов и крыс.

Особенности крыс как модельных животных для изучения глаукомы

Использование мелких грызунов в качестве экспериментальных животных имеет свои преимущества. Так, маленький размер обуславливает простоту и дешевизну в содержании, а короткий жизненный цикл (около двух лет) обеспечивает быстрое взросление особей, благодаря чему заболевание сравнительно быстро прогрессирует.

К особенностям морфологии глаза у крыс стоит отнести прохождение ретинальных сосудов из полости глаза в глазницу не в толще зрительного нерва, а под ним, что обуславливает важность пространственной ориентации среза диска зрительного нерва (ДЗН) при создании гистологических препаратов [11]. В отличие от высших животных, решетчатая пластинка у крыс (также у мышей и морских свинок) состоит не из коллагена, а преимущественно из астроцитов и капилляров («глиальная ламина»), связанных друг с другом и с аксонами ганглиозных клеток [12-14]. Сразу после мембраны Бруха диаметр зрительного нерва составляет 85 ± 7 мкм, через 100 мкм диаметр увеличивается до 95 ± 13 мкм, а через 350 — до 236 ± 49 мкм из-за появления так называемой «зоны перехода», в которой начинается миелинизация. Зрительный нерв становится полностью миелинизированным приблизительно в 400 мкм позади мембраны Бруха [15]. Около ДЗН располагается крупный перипапиллярный венозный синус, обеспечивающий анастомозирование хориоидальных вен и центральной вены сетчатки. Основным механизмом оттока водянистой влаги у крыс, как и у приматов, происходит через трабекулярную сеть в шлеммов канал, далее в лимбальное сплетение и в эписклеральные вены [16].

У крыс хорошо выражены суточные колебания офтальмотонуса, например, ночью ВГД может повышаться более чем на 10 мм рт.ст. [17-19]. Были выявлены три паттерна реакции на механическое повреждающее воздействие на механизм оттока. ВГД при недостаточном воздействии не изменяется,

при умеренном повреждении — значительно повышается только в ночную фазу, при выраженном повреждении ВГД симметрично повышено как в дневную, так и в ночную фазы [20]. Так как в ходе эксперимента измерение ВГД проводится, как правило, днем, вариабельность паттернов следует учитывать при определении корреляции глубины поражения сетчатки и повышения офтальмотонуса.

Измерение ВГД у крыс представляет определенную сложность. Наиболее точным методом является прямая манометрия [21]. Это исследование является инвазивным, также следует учитывать потенциальный гипотензивный эффект общей анестезии [22-24]. Тем не менее некоторые авторы относят прямую манометрию к «золотому стандарту» [25]. Сравнительно недавно были разработаны новые неинвазивные методы измерения ВГД, основанные на замедлении движущегося зонда и оптической интерферометрии [26]. В исследованиях часто применяются бесконтактные тонометры типа TonoPen и TonoLab [23, 27, 28]. Модификации пневмотонометров и тонометра Гольдмана, как правило, неудобны при измерении ВГД у мелких животных [25].

Модели глаукомы, основанные на повышении ВГД

Оригинальная конструкция механизма для индуцирования глаукомы с помощью **введения гипертонического раствора в эписклеральные вены** описана J.C. Morrison et al. Микроигла для инъекции (3 мм × 50-80 мкм) создается с помощью нагревания и вытягивания 10-микрометровой одноразовой микропипетки из боросиликатного стекла (VWR, Сизтл, США). Один конец получившейся трубки затачивается мелкозернистым буром из оксида алюминия; другой конец вставляется в полиэтиленовую трубку, которая соединяется с иглой 23G (диаметр иглы — 600 мкм — в 10 раз больше требуемого диаметра микроиглы). Игла соединяется со шприцом или инфузоматом. Авторы рекомендуют герметизировать сочленения с помощью эпоксидного цемента, эпоксидное сочленение между микроиглой и трубкой также является местом удержания всей системы пинцетом при выполнении манипуляции.

Так как эписклеральные вены широко анастомозируют друг с другом через лимбальное сплетение, введенный в одну вену раствор может не достичь трабекулярного аппарата. Чтобы это предотвратить, на экватор глаза крысы надевается пластиковое кольцо диаметром 5,5 мм с разрывом для катетеризируемой вены. На внутренней стороне кольца должна быть продольная бороздка, благодаря которой будет обеспечиваться фиксация кольца на экваторе и компрессия остальных эписклеральных вен.

Независимо от концентрации раствора, его профильтровывают сквозь фильтр 0,22 мкм, чтобы предотвратить засор микроиглы. Ориентировочный объем инфузии составляет 50 мкл в течение 10 секунд. Рекомендована молярность раствора 1,5-2 М [11]. Повышение ВГД может сохраняться более 28 недель [11, 29]. Эта модель применялась для отработки циклодиализа на крысах [30].

Похожей моделью глаукомы является **каутеризация (прижигание) двух и более эписклеральных вен**. К преимуществам метода относится возможность регулировать уровень гипертензии путем определения количества каутеризируемых вен. Так, воздействие на одну вену не приводит к выраженному повышению ВГД, а при воздействии на две или три вены происходит пиковый подъем к 50 мм рт.ст. с последующей стабилизацией на уровне около 20-30 мм рт.ст. Установлено, что в этом случае происходит гибель ганглиозных клеток сетчатки со скоростью примерно 4% в неделю. При каутеризации четырех вен ВГД повышается до уровня 60 мм рт.ст. и сохраняется до двух месяцев [25, 31-33]. Несмотря на техническую сложность манипуляции, в эксперименте на мышах группе исследователей удалось добиться двукратного повышения ВГД, сохранявшегося четыре месяца [34].

Лазерное воздействие на дренажные структуры также может применяться с целью индуцирования глаукомы. Впервые этот метод был опробован на макаках-резус в 1974 г. [35]. Первая попытка применить лазерное воздействие на крысах заключалась в коагуляции эписклеральных вен, в ходе которой было достигнуто повышение ВГД с $13 \pm 1,8$ до $20 \pm 2,8$ мм рт.ст., с пиковым значением в 32 мм рт.ст. [36]. В ходе первого эксперимента по индуцированию глаукомы путем лазерного воздействия на трабекулярную сеть крысам в переднюю камеру через иглу 30G вводили тушь, затем, спустя неделю, когда частицы углерода оседали на трабекулярной сети, проводили воздействие аргоновым лазером через гониолинзу. Авторы сообщали о трехкратном лазерном воздействии с недельным интервалом, в ходе которого развивалось повышение ВГД до 25 мм рт.ст. При прекращении воздействия ВГД постепенно снижалось [37]. Группа других исследований добилась значительного повышения ВГД при комбинированном транслимбальном воздействии на трабекулярную сеть и эписклеральные вены с помощью диодного лазера [38]. Также лазерная фотокоагуляция механизма оттока водянистой влаги успешно применялась в различных экспериментах на мышах [36, 39, 40].

К особенностям метода относятся транзиторный характер офтальмогипертензии (тем не менее было показано, что прогрессирующая гибель ганглионарных клеток продолжается и после нормализации ВГД [38]) и зависимость эффективности метода от уровня пигментации структур угла передней камеры.

Существуют прочие варианты индуцирования подъема ВГД, не затрагивающие прямое повреждающее воздействие на механизм оттока. Описаны модели, основанные на введении гиалуроновой кислоты или латексных микросфер диаметром 10 мкм в переднюю камеру [41, 42]. Системное введение S-антигена применяется для индуцирования увеальной глаукомы [43]. Одним из самых простых методов индуцирования глаукомы у крыс является субконъюнктивальное введение дексаметазона на протяжении двух недель, однако эта модель инициирует воспалительную реакцию и необратимый пролиферативный процесс [44]. Описан способ индуцирования волнообразных суточных флюктуаций ВГД, основанный на внешнем воздействии силиконовой петлей на зону лимба ежедневно в течение часа [45].

Модели глаукомы, не связанные с повышением ВГД

Одним из способов индуцировать оптическую нейропатию без повышения ВГД является **механическое повреждение** аксонов, которое инициирует ретроградный дегенеративный процесс в теле нейрона. Этот процесс называется Валлеровой дегенерацией. Процедура является сравнительно несложной и может быть выполнена у крыс и мышей. Выполняют височную кантотомию, с помощью тупой диссекции окружающих тканей обнажают зрительный нерв. Сосуды орбиты во время всей манипуляции должны оставаться интактными. Зрительный нерв пережимают пинцетом либо частично или полностью пересекают алмазным лезвием. Целесообразно после выполнения манипуляции провести офтальмоскопию, чтобы убедиться в сохранности кровотока.

Было показано, что через неделю после манипуляции количество ганглиозных клеток уменьшается до 47%, через две недели — до 27% [46]. Полная аксонотомия приводит к гибели практически всех ганглиозных клеток сетчатки в течение нескольких недель. Тем не менее в отдельных публикациях отмечалось сохранение до 90% ганглиозных клеток сетчатки в течение двух недель после повреждающего воздействия на зрительный нерв [47, 48].

Для инициирования оптической нейропатии также может применяться **индуцирование эксайтотоксичности**. При одновременном интравитреальном введении большого объема (20-200 наномоль) глутамата, N-метил-D-аспартата (NMDA) или каиновой кислоты выраженный апоптоз ганглиозных клеток происходит в течение первого часа после инъекции [25, 49]. Применение малых доз глутамата в течение длительного времени (2,5 наномоль каждые 5 дней) в эксперименте инициировало гибель 42% ганглиозных клеток в течение 3 месяцев [50]. В силу функциональной незрелости гематоэнцефалического барьера у новорожденных грызунов

системное применение глутамата также приводит к появлению эксайтотоксичности и развитию оптиконейропатии [25].

Ишемия с последующей реперфузией вызывает распространенное поражение клеток сетчатки, за счет чего эта модель относится скорее к дегенерации сетчатки. Период ишемии длится 30-120 минут, после чего проводится реперфузия [51, 52]. Ишемия может быть вызвана различными способами. Так, кровоток через сосуды глаза останавливается, если ВГД превышает перфузионное давление. Этого можно добиться, если поднять ВГД до уровня 110 мм рт.ст. и выше. Несмотря на столь высокую офтальмогипертензию, считается, что в этом случае гибель ганглиозных клеток наступает в первую очередь из-за ишемии [25]. Описан метод наложения лигатуры на зрительный нерв, предполагается возможность выделения центральной артерии сетчатки из зрительного нерва для ее независимого лигирования [25, 53]. Сравнительно менее инвазивным методом является интравитреальное введение бенгальского розового, который затем стимулируется лазерным излучением, вызывая тромбоз ретинальных сосудов. Позже тромбоз может быть элиминирован с помощью системной тромболитической терапии [54]. Показано, что ретробульбарное или субконъюнктивальное введение эндотелина-1 вызывает преходящую ишемию, в частности, ретробульбарное его введение приводит к снижению кровотока в сосудах зрительного нерва на 68% [55-57].

Генетические модели глаукомы у грызунов

Существует ряд трансгенных животных, изначально страдающих глаукомой. К основным видам грызунов с генетически индуцированной глаукомой относят мышей с мутациями семейства DBA. Наиболее распространенным вариантом этой мутации является DBA/2J, обусловленная мутациями в генах *Tgfr1* и *Gripmb*, кодирующими белок, связывающий тирозиназу и гликозилированный трансмембранный белок. Мутация сопровождается пигментной дисперсией, атрофией и трансиллюминацией радужки и развитием передних синехий. Офтальмогипертензия, сопровождающаяся развитием оптиконейропатии, появляется у животных на 9 месяце жизни [58, 59]. Другим генетическим вариантом является мутация DBA/2NNia, также сопровождающаяся развитием глаукомы, однако клинические проявления развиваются у животных гораздо позже [60].

Вышеуказанные мутации были обнаружены у мышей ретроспективно. В ходе целенаправленной работы были выведены животные, у которых в трабекулярной области синтезируется измененный мышинный (*Tgfr423His*) или человеческий (*Tgfr437His*) миоцелин. У мышей с этой патологией развивается

умеренная офтальмогипертензия с подъемом ВГД на 2-4 мм рт.ст., тем не менее у них отмечается прогрессирующая оптиконейропатия [61, 62]. Как правило, подобная мутация у людей приводит к гораздо более выраженному глаукомному поражению [63].

К прочим моделям глаукомы относят мышей с мутацией $\alpha 1$ -субъединицы коллагена I типа. У животных с этой мутацией ВГД повышено в среднем на 5 мм рт.ст. при отсутствии изменений в дренажной системе [64]. Недавно была обнаружена возможность индуцировать глаукому с помощью сверхэкспрессии внутриклеточного сигнального пути Wnt [65]. Также существует генетическая модель нормотензивной глаукомы, при которой поражение ганглиозных клеток сетчатки развивается в условиях нормотонии. Патогенетический механизм основан на недостаточности переносчиков глутамата GLAST или EAAC1. Было показано, что при недостаточности GLAST снижен уровень глутамата, причем назначение антагонистов глутаматных рецепторов оказывает нейропротекторный эффект, а при недостаточности EAAC1 ганглиозные клетки более восприимчивы к оксидативному стрессу [66].

Также существует генетическая модель закрытоугольной глаукомы, основанная на экспрессии кальцитонинподобного рецептора (calcitonin receptor-like receptor). В ходе индуцирования релаксации зрачкового сфинктера у крыс происходит резкое повышение ВГД до 50 мм рт.ст. приблизительно между первым и вторым месяцем жизни [67]. Некоторые авторы полагают, что скрещивание животных с разными видами мутаций может привести к более выраженной патологии, в частности, этот эффект наблюдался при скрещивании особей с измененным миоцелином с особями, подверженными экспрессии других белков, задействованных в развитии глаукомы [25].

Таким образом, к настоящему моменту описан ряд методик, позволяющих воспроизвести глаукомный процесс у грызунов. Моделирование глаукомы основывается на физическом вмешательстве в механизм гидродинамики и последующей офтальмогипертензии, либо же на индуцировании оптиконейропатии. Существуют генетические модели грызунов, у которых заболевание развивается без внешнего воздействия. Имеющиеся модели позволяют реализовывать исследования *in vivo*, посвященные изучению патогенеза глаукомы и разработке новых лекарственных средств.

Литература/References

1. Бауэр С.М., Товстик П.Е., Качанов А.Б. К вопросу о построении математической модели развития глаукомы. *Российский журнал биомеханики* 1999; 3(2):9-10. [Bauer S.M., Tovstik P.E., Kachanov A.B. On the question of creating a mathematical model of glaucoma development. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki* 1999; 3(2):9-10. (In Russ.)].

2. Морщина А.А., Морщина Д.А. О математическом моделировании глаукомы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 1. Математика. Механика. Астрономия* 2014; 1(1):144-151. [Morschinina A.A., Morschinina D.A. About mathematical modelling of glaucoma. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 1. Matematika. Mekhanika. Astronomiya* 2014; 1(1):144-151. (In Russ.)].
3. Павлюченко К.П., Сердюк В.Н., Могилевский С.Ю. Многофакторная математическая модель эффективности лечения первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология Восточная Европа* 2014; 4(23):267-271. [Pavluchenko K.P., Serdyuk V.N., Mogilevskiy S.Yu. Multifactor mathematical model of efficiency of treatment of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology Eastern Europe* 2014; 4(23):267-271. (In Russ.)].
4. Izzotti A., Sacca S.C., Longobardi M., Cartiglia C. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(6):724-730. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.87.
5. Алябьева Ж.Ю., Романова Т.Б., Липатова В.А., Ботчей В.М. Экспериментальные модели глаукомы в свете исследований новых нейропротекторов. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2015; 15(3):145-149. [Alyabyeva Zh.Yu., Romanova T.B., Lipatova V.A., Botchei V.M. Experimental models of glaucoma in the research of a new neuroprotection treatment. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2015; 15(3):145-149. (In Russ.)].
6. Levin L.A. Animal and culture models of glaucoma for studying neuroprotection. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11 Suppl 2: S23-29.
7. Palmero M., Bellot J.L., Castillo M., Garcia-Cabanes C., Miquel J., Orts A. An in vitro model of ischemic-like stress in retinal pigmented epithelium cells: protective effects of antioxidants. *Mech Ageing Dev* 2000; 114(3):185-190.
8. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., Насонова Т.А., Есауленко И.Э., Попов В.И. Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиологии. Воронеж: Истоки, 2004; 232 с. [Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V., Nasonova T.A., Esaulenko I.E., Popov V.I. Ekstrapolyatsiya eksperimental'nykh dannyykh na cheloveka v fiziologii i radiologii [Extrapolation of the experimental data on a human in physiology and radiology]. Voronezh, Istoki Publ., 2004. 232 p. (In Russ.)].
9. Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Антонова М.Г. Проблема экстраполяции результатов биотестирования на человека. *Токсикологический вестник* 2000; (6):13-19. [Krasovskiy G.N., Egorova N.A., Anonova M.G. Problem of biotesting results extrapolation on a human. *Toksikologicheskii vestnik* 2000; (6):13-19. (In Russ.)].
10. Каркищенко Н.Н. Экстраполяция экспериментальных данных на методику испытания лекарственных средств в клинике. *Фармакология и токсикология* 1982; (3):22. [Karkischenko N.N. Experimental data extrapolation on the methods of drug clinical study. *Farmakologiya i toksikologiya* 1982; (3):22. (In Russ.)].
11. Morrison J.C., Cepurna W.O., Johnson E.C. Modeling glaucoma in rats by sclerosing aqueous outflow pathways to elevate intraocular pressure. *Exp Eye Res* 2015; 141:23-32. doi: 10.1016/j.exer.2015.05.012
12. Morrison J., Farrell S., Johnson E., Deppmeier L., Moore C.G., Grossmann E. Structure and composition of the rodent lamina cribrosa. *Exp Eye Res* 1995; 60(2):127-135.
13. Sun D., Lye-Barthel M., Masland R.H., Jakobs T.C. The morphology and spatial arrangement of astrocytes in the optic nerve head of the mouse. *J Comp Neurol* 2009; 516(1):1-19. doi: 10.1002/cne.22058.
14. Tehrani S., Johnson E.C., Cepurna W.O., Morrison J.C. Astrocyte processes label for filamentous actin and reorient early within the optic nerve head in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(10):6945-6952. doi: 10.1167/iovs.14-14969.
15. Nguyen J.V., Soto I., Kim K.Y., Bushong E.A. et al. Myelination transition zone astrocytes are constitutively phagocytic and have synuclein dependent reactivity in glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(3):1176-1181. doi: 10.1073/pnas.1013965108
16. Morrison J.C., Fraunfelder F.W., Milne S.T., Moore C.G. Limbal microvasculature of the rat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(3):751-756.
17. Kwong J.M., Vo N., Quan A., Nam M. et al. The dark phase intraocular pressure elevation and retinal ganglion cell degeneration in a rat model of experimental glaucoma. *Exp Eye Res* 2013; 112:21-28. doi: 10.1016/j.exer.2013.04.008.
18. Lozano D.C., Hartwick A.T., Twa M.D. Circadian rhythm of intraocular pressure in the adult rat. *Chronobiol Int* 2015; 32(4): 513-523. doi: 10.3109/07420528.2015.1008135.
19. Moore C.G., Johnson E.C., Morrison J.C. Circadian rhythm of intraocular pressure in the rat. *Curr Eye Res* 1996; 15(2):185-191.
20. Jia L., Cepurna W.O., Johnson E.C., Morrison J.C. Patterns of intraocular pressure elevation after aqueous humor outflow obstruction in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(6): 1380-1385.
21. John S.W., Hagaman J.R., MacTaggart T.E., Peng L., Smithes O. Intraocular pressure in inbred mouse strains. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(1):249-253.
22. Jia L., Cepurna W.O., Johnson E.C., Morrison J.C. Effect of general anesthetics on IOP in rats with experimental aqueous outflow obstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(11):3415-3419.
23. Johnson T.V., Fan S., Toris C.B. Rebound tonometry in conscious, conditioned mice avoids the acute and profound effects of anesthesia on intraocular pressure. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24(2):175-185. doi: 10.1089/jop.2007.0114.
24. Savinova O.V., Sugiyama F., Martin J.E., Tomarev S.I. et al. Intraocular pressure in genetically distinct mice: an update and strain survey. *BMC Genet* 2001; 2:12.
25. Johnson T.V., Tomarev S.I. Rodent models of glaucoma. *Brain Res Bull* 2010; 81(2-3):349-358. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.04.004.
26. Filippopoulos T., Matsubara A., Danias J., Huang W. et al. Predictability and limitations of non-invasive murine tonometry: comparison of two devices. *Exp Eye Res* 2006; 83(1):194-201. doi: 10.1016/j.exer.2005.12.005.
27. Saeki T., Aihara M., Ohashi M., Araie M. The efficacy of TonoLab in detecting physiological and pharmacological changes of mouse intraocular pressure comparison with TonoPen and microneedle manometry. *Curr Eye Res* 2008; 33(3):247-252. doi: 10.1080/02713680801919716.
28. Pease M.E., Hammond J.C., Quigley H.A. Manometric calibration and comparison of TonoLab and TonoPen tonometers in rats with experimental glaucoma and in normal mice. *J Glaucoma* 2006; 15(6):512-519. doi: 10.1097/01.jig.0000212276.57853.19.
29. Morrison J.C., Moore C.G., Deppmeier L.M., Gold B.G., Meshul C.K., Johnson E.C. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. *Exp Eye Res* 1997; 64(1): 85-96. doi: 10.1006/exer.1996.0184.
30. Johnson E.C., Cepurna W.O., Jia L., Morrison J.C. The use of cyclo-dialysis to limit exposure to elevated intraocular pressure in rat glaucoma models. *Exp Eye Res* 2006; 83(1):51-60. doi: 10.1016/j.exer.2005.10.032.
31. Shareef S.R., Garcia-Valenzuela E., Salierno A., Walsh J., Sharma S.C. Chronic ocular hypertension following episcleral venous occlusion in rats. *Exp Eye Res* 1995; 61(3):379-382.
32. Laquis S., Chaudhary P., Sharma S.C. The patterns of retinal ganglion cell death in hypertensive eyes. *Brain Res* 1998; 784(1-2): 100-104.
33. Roubeix C., Godefroy D., Mias C., Sapienza A. et al. Intraocular pressure reduction and neuroprotection conferred by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an animal model of glaucoma. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6:177. doi: 10.1186/s13287-015-0168-0.
34. Ruiz-Ederra J., Verkman A.S. Mouse model of sustained elevation in intraocular pressure produced by episcleral vein occlusion. *Exp Eye Res* 2006; 82(5):879-884. doi: 10.1016/j.exer.2005.10.019
35. Gaasterland D., Kupfer C. Experimental glaucoma in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol* 1974; 13(6):455-457.
36. Gross R.L., Ji J., Chang P., Pennesi M.E. et al. A mouse model of elevated intraocular pressure: retina and optic nerve findings. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003; 101:163-169; discussion 169-171.
37. Ueda J., Sawaguchi S., Hanyu T., Yaoeda K. et al. Experimental glaucoma model in the rat induced by laser trabecular photocoagulation after an intracameral injection of India ink. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42(5):337-344.

38. Levkovitch-Verbin H., Quigley H.A., Martin K.R., Valenta D., Baumrind L.A., Pease M.E. Translimbal laser photocoagulation to the trabecular meshwork as a model of glaucoma in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(2):402-410.
39. Grozdanic S.D., Betts D.M., Sakaguchi D.S., Allbaugh R.A., Kwon Y.H., Kardon R.H. Laser-induced mouse model of chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(10):4337-4346.
40. Ji J., Chang P., Pennesi M.E., Yang Z. et al. Effects of elevated intraocular pressure on mouse retinal ganglion cells. *Vision Res* 2005; 45(2):169-179. doi: 10.1016/j.visres.2004.08.008.
41. Moreno M.C., Marcos H.J., Oscar Croxatto J., Sande P.H. et al. A new experimental model of glaucoma in rats through intracameral injections of hyaluronic acid. *Exp Eye Res* 2005; 81(1): 71-80. doi: 10.1016/j.exer.2005.01.008.
42. Urcola J.H., Hernandez M., Vecino E. Three experimental glaucoma models in rats: comparison of the effects of intraocular pressure elevation on retinal ganglion cell size and death. *Exp Eye Res* 2006; 83(2):429-437. doi: 10.1016/j.exer.2006.01.025.
43. Mermoud A., Baerveldt G., Mickler D.S., Wu G.S., Rao N.A. Animal model for uveitic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 32(9):553-560.
44. Газизова И.Р., Алексеев В.Н., Никитин Д.Н. Экспериментальное воспроизведение глаукомного процесса. *Офтальмологические ведомости* 2013; 4(3):43-50. [Gazizova I.R., Alekseev V.N., Nikitin D.N. Experimental reproduction of the glaucomatous process. *Ophthalmologic vedomosti* 2013; 4(3):43-50. (In Russ.)].
45. Gramlich O.W., Teister J., Neumann M., Tao X. et al. Immune response after intermittent minimally invasive intraocular pressure elevations in an experimental animal model of glaucoma. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1):82. doi: 10.1186/s12974-016-0542-6.
46. Levkovitch-Verbin H., Harris-Cerruti C., Groner Y., Wheeler L.A., Schwartz M., Yoles E. RGC death in mice after optic nerve crush injury: oxidative stress and neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(13):4169-4174.
47. Berkelaar M., Clarke D.B., Wang Y.C., Bray G.M., Aguayo A.J. Axotomy results in delayed death and apoptosis of retinal ganglion cells in adult rats. *J Neurosci* 1994; 14(7):4368-4374.
48. Blair M., Pease M.E., Hammond J., Valenta D. et al. Effect of glaucoma acetate on primary and secondary degeneration of retinal ganglion cells in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(3): 884-890. doi: 10.1167/iops.04-0731.
49. Li Y., Schlamp C.L., Poulsen G.L., Jackson M.W., Griep A.E., Nickells R.W. p53 regulates apoptotic retinal ganglion cell death induced by N-methyl-D-aspartate. *Mol Vis* 2002; 8:341-350.
50. Vorwerk C.K., Lipton S.A., Zurakowski D., Hyman B.T., Sabel B.A., Dreyer E.B. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(8):1618-1624.
51. Buchi E.R. Cell death in rat retina after pressure-induced ischaemia-reperfusion insult: electron microscopic study. II. Outer nuclear layer. *Jpn J Ophthalmol* 1992; 36(1):62-68.
52. Buchi E.R., Suvaizdis I., Fu J. Pressure-induced retinal ischemia in rats: an experimental model for quantitative study. *Ophthalmologica* 1991; 203(3):138-147.
53. Stefansson E., Wilson C.A., Schoen T., Kuwabara T. Experimental ischemia induces cell mitosis in the adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29(7):1050-1055.
54. Mosinger J.L., Olney J.W. Photothrombosis-induced ischemic neuronal degeneration in the rat retina. *Exp Neurol* 1989; 105(1): 110-113.
55. Chauhan B.C., LeVatte T.L., Jollimore C.A., Yu P.K. et al. Model of endothelin-1-induced chronic optic neuropathy in rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(1):144-152.
56. Chauhan B.C., LeVatte T.L., Garnier K.L., Tremblay F. et al. Semi-quantitative optic nerve grading scheme for determining axonal loss in experimental optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(2):634-640. doi: 10.1167/iops.05-1206.
57. Киселева Т.Н., Чудин А.В. Экспериментальное моделирование ишемического поражения глаза. *Вестник РАМН* 2014; 11-12: 97-103. [Kiseleva T.N., Chudin A.V. Experimental model of ocular ischemic diseases. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk* 2014; 11-12:97-103. (In Russ.)].
58. Libby R.T., Anderson M.G., Pang I.H., Robinson Z.H. et al. Inherited glaucoma in DBA/2J mice: pertinent disease features for studying the neurodegeneration. *Vis Neurosci* 2005; 22(5): 637-648. doi: 10.1017/S0952523805225130.
59. Anderson M.G., Smith R.S., Hawes N.L., Zabaleta A. et al. Mutations in genes encoding melanosomal proteins cause pigmentary glaucoma in DBA/2J mice. *Nat Genet* 2002; 30(1):81-85. doi: 10.1038/ng794.
60. Bayer A.U., Neuhardt T., May A.C., Martus P. et al. Retinal morphology and ERG response in the DBA/2NNia mouse model of angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(6): 1258-1265.
61. Zhou Y., Grinchuk O., Tomarev S.I. Transgenic mice expressing the Tyr437His mutant of human myocilin protein develop glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(5):1932-1939. doi: 10.1167/iops.07-1339.
62. Senatorov V., Malyukova I., Fariss R., Wawrousek E.F. et al. Expression of mutated mouse myocilin induces open-angle glaucoma in transgenic mice. *J Neurosci* 2006; 26(46):11903-11914. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-06.2006.
63. Alward W.L., Fingert J.H., Coote M.A., Johnson A.T. et al. Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (GLC1A). *N Engl J Med* 1998; 338(15): 1022-1027. doi: 10.1056/NEJM199804093381503.
64. Mabuchi F., Lindsey J.D., Aihara M., Mackey M.R., Weinreb R.N. Optic nerve damage in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(6):1841-1845.
65. Wang W.H., McNatt L.G., Pang I.H., Millar J.C. et al. Increased expression of the WNT antagonist sFRP-1 in glaucoma elevates intraocular pressure. *J Clin Invest* 2008; 118(3):1056-1064. doi: 10.1172/JCI33871.
66. Harada T., Harada C., Nakamura K., Quah H.M. et al. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *J Clin Invest* 2007; 117(7):1763-1770. doi: 10.1172/JCI30178.
67. Ittner L.M., Schwedtfeger K., Kunz T.H., Muff R. et al. Transgenic mice with ocular overexpression of an adrenomedullin receptor reflect human acute angle-closure glaucoma. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(1):49-58. doi: 10.1042/CS20070163.

Поступила 01.02.2017

УДК 617.7-007.681-085:617.735

Ретинопротекция как терапевтическая стратегия глаукомы: обзор исторических и современных мировых тенденций

Лоскутов И.А., д.м.н., заведующий офтальмологическим отделением¹;

САВЕРСКАЯ Е.Н., д.м.н., профессор кафедры фармации²;

Лоскутова Е.И., медицинский директор³.

¹Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», 125367, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84;

²Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11;

³VisuHealth, Центр исследования зрения Ирландии, Институт здоровья и экологической устойчивости, технологический институт Дублина, Ирландия, Дублин 7.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

В обзоре рассматриваются исторические аспекты нейропротекции как терапевтической парадигмы глаукомы и ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) в качестве основной мишени действия нейропротекторов. Контроль внутриглазного давления (ВГД) способствует замедлению гибели ГКС, что само по себе является нейропротекцией. Современные исследования имеют доказательства структурно-функционального ремоделирования всех слоев сетчатки при глаукоме, включая фоторецепторы, пигментный эпителий, биполярные и горизонтальные клетки, астроциты и клетки Мюллера, а также сосудистое русло. В зарубежной литературе обсуждается несколько подходов к лечению глаукомы с точки зрения улучшения функционального состояния ГКС — нейропротекция («neuroenhancement», «нейроулучшение») и нейрорегенерация. В связи с имею-

щимися новыми данными обсуждается необходимость введения понятия ретинопротекции как комплекса терапевтических мероприятий, направленных на предупреждение и восстановление структурно-функциональных повреждений сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. Разнообразие потенциальных анатомических целей подразумевает использование лекарственных препаратов различных фармакологических групп. Одной из проблем лекарственной терапии при глаукоме является сложность доставки препарата к сетчатке. В статье приводятся преимущества и ограничения различных путей введения препаратов с целью ретинопротекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, сетчатка, зрительный нерв, нейропротекция, ретинопротекция.

Для контактов:

Лоскутов Игорь Анатольевич, e-mail: loskoutigor@mail.ru

ENGLISH

A review of the historical context and emerging trends in relation to retinoprotection as a therapeutic strategy for glaucoma

LOSKUTOV I.A., Med.Sc.D., Head of the Ophthalmology Department¹;

SAVERSKAYA E.N., Med.Sc.D., Professor of the Pharmacy Department²;

LOSKUTOVA E.I., M.D., Medical director³.

¹Scientific Clinical Centre of JSC «Russian Railways», 84 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russian Federation, 125367;

²Institute of Medical and Social Technologies, Moscow State University of Food Production, 11 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russian Federation, 125080;

³VisuHealth, Ireland Centre for Eye Research, Environmental Sustainability & Health Institute, Dublin Institute of Technology, Ireland, Dublin, 2 Aungier St.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

This review focuses on historical aspects of neuroprotection as a therapeutic approach to glaucoma, with the retinal ganglion cell (RGC) layer serving as the main therapeutic target. Adequate control of intraocular pressure (IOP) helps to slow down RGC loss, which is, in itself, neuroprotective. There is now evidence that glaucoma mediated remodelling occurs throughout the cellular and tissue layers of the retina, including photoreceptors, pigment epithelium, bipolar, horizontal and Müller cells, astrocytes and retinal vasculature. Neuroprotection, neuroenhancement and neuro-

regeneration are some of the approaches discussed in the literature. In view of the recent tendencies, we explore the potential of one of these approaches — retinoprotection, which defines a complex of therapeutical measures aimed at preventing structural and functional damage to the retina and optic nerve in glaucoma patients. This is particularly important given that glaucoma is a multifactorial disease and may require a complex approach to treatment.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, retina, optic nerve, neuroprotection, retinoprotection.

Изучение структурных и функциональных изменений, происходящих в клетках и тканях глаза при глаукоме, является ведущим субстратом для последующих терапевтических вмешательств, направленных на устранение факторов, приводящих к данным изменениям, а также сохранение и/или восстановление морфологии обратимых повреждений и физиологических функций.

Наши знания о патологических процессах при глаукоме, происходящих на клеточном и молекулярном уровне, значительно расширили многочисленные современные экспериментальные исследования на животных и инструментальные исследования с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) сверхвысокого разрешения у пациентов.

В данной статье рассматриваются такие терапевтические направления, как нейропротекция и ретинопротекция, — что из них есть достаточность, а что необходимость в плане снижения прогрессирования заболевания и достижения главной цели — сохранения зрительных функций у пациентов с глаукомой.

Нейропротекция глаукомы: исторические аспекты и дефиниции

Проблема нейропротекции глаукомы обсуждается уже более четверти века [1, 2] и до сих пор остается одной из самых неоднозначных, поскольку необходимость ее очевидна [3], а нейропротекторы, показавшие надежды на замедление смерти ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в доклинических исследованиях (антагонисты глутамата — мемантин; агонисты $\alpha 2$ -адренергических рецепторов — бримонидин; блокаторы кальциевых каналов; нейротрофический фактор (BDNF); антиоксиданты и акцепторы свободных радикалов; Гинкго Билоба экстракт и ингибиторы синтазы оксида азота), не доказали клинической эффективности в предотвращении гибели ГКС или в сохранении полей зрения у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [4, 5].

Исторически нейропротекция глаукомы рассматривается как терапевтическая парадигма замедления или предотвращения гибели нейронов с целью поддержания их физиологических функций [2].

Концепция нейропротекции изначально применялась в неврологии и нейрохирургии и опиралась на принципы отсроченного повреждения нейронов в результате ишемии. Были описаны этапы «ишемического каскада», и каждый из них рассматривался как мишень для терапевтического воздействия. Многочисленные экспериментальные модели тотальной и фокальной ишемии головного мозга продемонстрировали возможности различных лекарств быть нейропротекторами на разных этапах ишемического каскада. Широкий диапазон лекарственных препаратов был изучен в качестве нейропротекторов у людей с острым ишемическим инсультом и травмой головного мозга. Десять классов нейропротекторов (антагонисты кальциевых каналов, антагонисты NMDA-рецепторов, lubeluzole, CDP-холин, акцептор свободных радикалов tirilizad, ICAM-1 антитело, GM-1 ганглиозид, клометиазол, антагонист натриевых каналов фосфенитоин и пирацетам) дошли до III фазы клинических испытаний, показав, однако, неоднозначные результаты [6].

Провал этих громких испытаний в свое время вынудил фармацевтическую промышленность сделать некоторую паузу и рассмотреть вопрос о коммерческой целесообразности дальнейшего развития нейропротекторов [7]. Эти факты побудили и офтальмологов обеспокоиться справедливым вопросом — почему нейропротекция глаукомы должна быть эффективной, если она была до сих пор неудачной во многих других исследованиях патологии центральной нервной системы (ЦНС)? Это вызывало обоснованное беспокойство ввиду того, что ганглиозные клетки сетчатки являются нейронами ЦНС, их аксоны изолированы и поддерживаются олигодендроцитами и астроцитами [2].

Одним из обнадеживающих объяснений, что результаты испытаний нейропротекторов для лечения заболеваний ЦНС (инфаркт/травма) не обязательно должны быть применимы к глаукомой оптической нейропатии, может служить расположение травмы. При заболеваниях зрительного нерва в первую очередь страдают только аксоны ГКС, а тела клеток умирают спустя часы и дни [8]. При травмах и инфарктах ЦНС, напротив, сначала повреждаются тела нейронов, при этом необратимая потеря клеток происходит гораздо быстрее. Таким образом, окно терапевтических возможностей для успешной нейропротекции поврежденных аксонов ГКС может быть гораздо больше, чем для тел нейронов [2, 9]. И тем не менее, несмотря на успехи экспериментальных исследований нейропротекции на культурах клеток и животных моделях, большая часть фазы II и практически все исследования III фазы более чем ста нейропротекторов не смогли продемонстрировать эффективность, приемлемый профиль безопасности или пользу для пациентов [10].

Причины данных неудач могут быть обусловлены [11-13]:

- **особенностями экспериментальных животных моделей**, которые не в полной мере моделируют заболевание у людей, большинство лабораторных животных имеют менее развитый мозг, чем у человека;

- **принципиальными различиями между экспериментальными исследованиями на животных и клиническими исследованиями с участием людей**. В большинстве экспериментальных исследований нейропротектор дается в момент травмы или даже до травмы, в испытаниях же с участием людей пациент может быть включен в исследование только после того, как заболевание развилось. В большинстве исследований на животных используют гистопатологические конечные точки для оценки эффективности лечения. В клинических исследованиях эффективность оценивается с помощью функциональных результатов, которые чаще всего должны длиться несколько месяцев, чтобы показать какие-либо изменения;

- **фармакологическими свойствами некоторых лекарственных препаратов**, например, имеющих узкий терапевтический индекс, что приводит к появлению побочных эффектов, молекулярным размером лекарств или слишком маленьким окном терапевтических возможностей после травмы. Экстраполяция соответствующей дозы нейропротекторного агента для использования в организме человека в исследованиях на животных не всегда оправдана, поскольку многие из этих агентов являются токсичными или неэффективными при концентрациях выше или ниже оптимальных терапевтических. Довольно часто бывает сложно предсказать биодоступность определенной дозы лекарства в глазу человека;

- **особенностями некоторых заболеваний**, для лечения которых применимы нейропротекторы, имеющих длительное течение и встречающихся в популяции пожилых пациентов, страдающих сопутствующей патологией, что создает сложности для включения таких пациентов в клинические исследования;

- **сложностями планирования клинических исследований** по изучению нейропротекторного действия препаратов, поскольку для многих заболеваний, в том числе и для глаукомы, до сих пор уточняются конечные точки, от правильного выбора которых зависят объективные и субъективные клинически значимые результаты.

В достаточно уже далеком прошлом глаукома определялась как болезнь только повышенного внутриглазного давления (ВГД), однако становится все более очевидным, что повышение ВГД является лишь одним из факторов риска развития данного заболевания [14].

Многочисленные теории нейропротекции при глаукоме были взяты из неврологических нейродегенеративных состояний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), поскольку сама глаукома рассматривается как нейродегенеративное заболевание [14].

Следовательно, нейропротекция — любая терапия, которая предотвращает, замедляет или изменяет апоптоз-ассоциированную гибель нейронов в результате первичных нейрональных поражений [15].

Подобно другой цитопротекторной терапии (например, кардиопротекция, когда воздействие направлено на сам кардиомиоцит, а не на атеросклеротическую бляшку в коронарной артерии, которая приводит к инфаркту миокарда) при глаукоме нейропротекция направлена на ГКС, а не на повышенное ВГД или другие этиологические факторы, которые вызывают смерть ГКС [12]. Несмотря на то что снижение ВГД и другие подобные методы лечения могут косвенно рассматриваться как нейропротективные, следуя строго приведенному выше определению и, по аналогии с любой цитопротекторной терапией, нейропротекция направлена на сам нейрон [11].

Существует значительное количество доказательств того, что при глаукоме первоначально страдают аксоны головки зрительного нерва в результате механических, сосудистых, биохимических и других воздействий [16]. Кроме того, экспериментальные работы последних лет свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс при глаукоме дендритов ГКС, что ведет к морфологическим изменениям дендритных ветвлений и ослаблению синаптических связей [17, 18].

Таким образом, основной мишенью нейропротекции при глаукоме являются аксоны, тела и дендриты ганглиозных клеток [3].

Значение контроля ВГД в сохранении зрительных функций при глаукоме

Несмотря на то что снижение ВГД не предотвращает прогрессирование у всех пациентов, тем не менее контроль ВГД был и остается единственным ведущим и доказанным фактором успеха в лечении глаукомы [2]. В ряде ранних экспериментальных исследований было показано, что увеличение ВГД при острой глаукоме связано с потерей ганглиозных клеток и их аксонов в результате апоптоза, степень апоптоза коррелирует с более высоким уровнем ВГД и снижение ВГД замедляет смерть ГКС. В клинических исследованиях с применением различных методов терапии (медикаментозное, хирургическое, лазерное и их различные сочетания) была показана роль ВГД в прогрессировании глаукомы:

– *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS, n=1636, период наблюдения 6 лет) — у пациентов с офтальмогипертензией (24-30 мм рт.ст.) гипотензивная терапия снижала ВГД на $22,5 \pm 9,9\%$ по сравнению с группой контроля (без гипотензивной терапии) [19];

– *Advanced Glaucoma Interventions Study* (AGIS, n=591, период наблюдения 6-13 лет) — за 6 лет наблюдения у пациентов с различными видами хирургических вмешательств 100% достижение давления цели (18 мм рт.ст.) способствовало сохранению полей зрения по сравнению с пациентами, у которых давление цели было достигнуто менее чем в 50% случаев [20];

– *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study* (CNTGS, n=230) — у пациентов с глаукомой нормального давления местная гипотензивная терапия + хирургическое лечение существенно снижали прогрессирование глаукомы (12%) по сравнению с группой контроля (35%) [21];

– *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT, n=255, период наблюдения 10 лет) — у пациентов с впервые выявленной глаукомой, пролеченных аргон-лазерной трабекулопластикой + бетаксолом, в среднем ВГД снизилось на 30% и прогрессирование глаукомы составило 45% по сравнению с группой контроля (снижения ВГД не наблюдалось, прогрессирование глаукомы — 62%) [22];

– *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* (CIGTS, n=607, период наблюдения 4 года) — у пациентов с впервые выявленной глаукомой трабекулэктомия снижала ВГД на 48% по сравнению с группой, получавшей гипотензивную терапию (35%), в обеих группах дефекты полей зрения были минимальны [23];

– *European Glaucoma Prevention Study* (EGPS, n=1077, период наблюдения 5 лет) — у пациентов с офтальмогипертензией (22-29 мм рт.ст.), отсутствием дефектов полей зрения и диска зрительного нерва терапия дорзаламидом снижала ВГД в среднем на 18,7%, в группе контроля (плацебо) — на 22,1%. Степень прогрессирования глаукомы в обеих группах не была статистически значимой и составляла 13,4 и 14,1% соответственно [24].

В недавно завершившемся рандомизированном тройном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности латанопроста у пациентов с впервые выявленной ПОУГ (UKGTS) было продемонстрировано среднее снижение ВГД на 3,8 мм рт.ст. через 24 мес. терапии в группе латанопроста (n=231) по сравнению с группой плацебо (0,9 мм рт.ст., n=230), сохранение полей зрения было более значительным в группе латанопроста [25].

Анализ результатов нескольких рандомизированных исследований показал, что снижение ВГД на 1 мм рт.ст. снижает риск прогрессирования глаукомы: EMGT — на 12-13% [26], OHTS — на 10% [49], EGPS — на 12% [24, 28].

Приведенные результаты многочисленных контролируемых испытаний показали положительный эффект, наступающий при снижении ВГД, проявляющийся в замедлении гибели ГКС [29] и изменениях полей зрения [25, 30], что тесно связано с качеством жизни пациентов [31]. Нормализация ВГД уменьшает механические воздействия на головку зрительного нерва, снижает вероятность активации клеток глии и способствует улучшению кровообращения в тканях глаза [32].

Таким образом, снижение ВГД является весьма успешной нейропротекцией само по себе, т. е. может быть определено как достаточный уровень нейропротекции [11, 33].

Однако, на наш взгляд, здесь не все так однозначно. Несмотря на то что ВГД можно рассматривать как прямой индуктор стресса и апоптоза ГКС, повреждение ганглиозных клеток может происходить и при наличии нормального уровня ВГД [34]. Более детальный последующий анализ крупномасштабных рандомизированных исследований показал, что даже успешное снижение ВГД не предотвращает прогрессирование заболевания у всех пациентов и что оно может продолжаться, несмотря на эффективное снижение ВГД [14, 32]. Ретроспективная оценка возможного риска развития слепоты у пациентов с недавно выявленной и леченной различными методами ПОУГ при 20-летнем наблюдении показала, что риск ослепнуть на один глаз может составить около 27% (95% доверительный интервал, 20-33%), для развития слепоты обоих глаз риск может составить 9% (95% доверительный интервал, 5-14%) [35]. Кроме того, не всегда можно снизить ВГД до безопасного уровня, поскольку даже самые современных эффективные хирургические методы лечения глаукомы могут иметь различные осложнения, а медикаментозная гипотензивная терапия зачастую сопряжена с риском развития побочных эффектов [32]. Необходимо отметить и тот факт, что эффективность медикаментозной гипотензивной терапии не всегда достаточна. Известно, что после 2-х лет монотерапии более 75% пациентов (с разными стадиями глаукомы) нуждаются в 2-х и более антиглаукомных препаратах для компенсации уровня ВГД и сохранения зрительных функций [36]; монотерапия бета-блокаторами на протяжении 3-х лет наблюдения была эффективной лишь у 33% пациентов с ПОУГ [37], и даже при применении наиболее эффективных гипотензивных препаратов (аналоги простагландинов) в течение первого года использования 22,5-30,2% пациентам требуется дополнительная терапия [38].

Гипотензивный эффект любой антиглаукоматозной операции также нивелируется с течением времени. Долгосрочный результат успешной трабекулэктомии у пациентов с ПОУГ, с точки зрения контроля ВГД, составляет 82% на 1-м году, 70% за 2 года, 64% в течение 3-х лет и 52% в течение 4-х лет [39].

Несмотря на все перечисленные факты, современная точка зрения зарубежных экспертов сводится к тому, что поскольку снижение ВГД эффективно, оно будет оставаться оплотом терапии глаукомы и будет продолжать использоваться у большинства, если не у всех больных с глаукомой наряду с нейропротекторной терапией [3, 13].

Структурно-функциональное ремоделирование сетчатки при глаукоме

Преобладающим и доказанным повреждением сетчатки при ПОУГ является прогрессирующая оптиконеуропатия с потерей ГКС, их аксонов и дендритов. Исследования с помощью ОКТ показали, что толщина внутренних слоев сетчатки, в том числе слоя нервных волокон, ГКС и внутреннего плексиформного, значительно уменьшается у пациентов с ПОУГ [40, 41], и эти изменения статистически значимо ассоциированы с дефектами полей зрения [42, 43]. Кроме нарушений в полях зрения некоторые пациенты с глаукомой имеют такие зрительные симптомы, как потеря цветовой (дефекты сине-желтого спектра) и ахроматической чувствительности, снижение контрастной чувствительности и увеличивающееся затуманивание зрения [32]. В исследованиях с использованием электроретинографии (ЭРГ) была показана дисфункция наружных слоев сетчатки, включающих фоторецепторы и пигментный эпителий, у пациентов с поздними стадиями глаукомы [44]. Несмотря на имеющуюся противоречивость литературных данных [45], экспериментальные [48, 49] и, что еще более ценно с практической точки зрения, клинические исследования последних лет все чаще подтверждают факт вовлечения в глаукоматозный процесс не только ГКС, но и других структурных элементов сетчатки [50].

В экспериментальной модели глаукомы *in vivo* на трансгенных мышах линии DBA/2J [48] при прогрессировании глаукомы было показано изменение во внешних слоях сетчатки клеточных структур и синаптических связей, которые связаны и с функциональными нарушениями, выявляемыми ЭРГ. По мере прогрессирования глаукоматозного процесса у животных этой линии уменьшалось количество клеточных рядов в наружном ядерном (ONL) и внутреннем ядерном (INL) слоях, а также количество тел ГКС, по сравнению с интактными животными линии C57BL/6 того же возраста. Прогрессирование глаукомы приводило к явным изменениям морфологии фоторецепторов в виде неравномерной локализации ядер, уменьшения длины наружных сегментов и набухания внутренних сегментов клеток. С течением времени большинство колбочек имели укороченные аксоны, утрачивались синаптические связи фоторецепторов с горизонтальными

клетками (на 48% по сравнению с животными контрольной группы). Структурные изменения в слое биполярных клеток были представлены дезорганизацией тел нейронов в ONL и INL, уменьшением длины аксонов, утратой дендритов в пределах INL и одновременным прорастанием дендритов некоторых биполярных клеток в ONL. Кроме того, в данном исследовании было показано, что по мере прогрессирования глаукомы в наружных слоях сетчатки увеличивается количество так называемых зон «ретиальных заплат» (retina patch) — ограниченных участков, в которых отчетливо видны потери фоторецепторов, прорастание биполярных и горизонтальных клеток в ONL, потеря горизонтальных сплетений в наружном плексиформном слое (OPL), достигающая 80%, а также выраженные сосудистые изменения, по сравнению с участками вне «заплат». У экспериментальных мышей линии DBA/2J ВГД начинает повышаться в возрасте около 6 мес., однако описанные выше изменения в наружном ядерном и плексиформном слоях становятся очевидными задолго до повышения уровня ВГД (в 3-месячном возрасте) и прогрессируют по мере старения животных и увеличения уровня ВГД.

Результаты данного исследования позволили выдвинуть авторам два предположения. Во-первых, структурные нарушения во внешних слоях сетчатки могут быть обусловлены мутацией гена *Tyrp1* в клетках ретиального пигментного эпителия (РПЭ), которые могут косвенно влиять на фоторецепторы. Это согласуется с мнением других авторов, поскольку структурно и функционально полноценные клетки РПЭ имеют важное значение для целостности фоторецепторов и нормального функционирования сетчатки глаза, при этом мутации, изменяющие функцию РПЭ во взрослой сетчатке, приводят к смерти фоторецепторов [51].

Во-вторых, повышение ВГД при глаукоме может привести к двум независимым событиям — повреждению аксонов ГКС, которые затем приводят к смерти самих ганглиозных клеток, и повреждению фоторецепторов, что приводит к внешней дегенерации сетчатки.

Потеря ГКС при глаукоматозном процессе происходит еще до повышения ВГД, главным образом за счет апоптоза. Дальнейшая гибель ГКС происходит после повышения ВГД и опосредуется большей частью некрозом. Кроме того, структурно-функциональные изменения в ONL и OPL происходят еще до повышения ВГД. Морфологические изменения, показанные в данном исследовании, могут лежать в основе изменений ЭРГ (уменьшение а- и b-волн по сравнению с нормой), которые были описаны в более ранних экспериментальных исследованиях на животных [48, 52, 53].

Результаты исследований структурно-функционального состояния фоторецепторов у пациентов с ПОУГ, приводимые в литературе, не однозначны.

В более ранних исследованиях S. Panda и J.B. Jonas (1992) на гистологических срезах 23 энуклеированных глаз пациентов с закрытоугольной глаукомой, развившейся при перфорациях роговицы, показали достоверное уменьшение количества фоторецепторов по сравнению с контрольной группой, состоящей из 14 глаз со злокачественной меланомой хориоидеи [83], тогда как K.R. Kendell et al. (1995) не обнаружили численной разницы фоторецепторов, их плотности, а также высоты наружного ядерного слоя при анализе изображений сетчатки глаз 14 пациентов с ПОУГ по сравнению с 9 здоровыми глазами [46].

Более поздние гистологические исследования T.M. Nork et al. (2000) показали статистически значимое уменьшение и дегенерацию (отечность) фоторецепторов наружных слоев сетчатки 128 человеческих глаз с диагнозом глаукома (в большинстве случаев, предположительно ПОУГ) по сравнению с 90 контрольными глазами без патологии. В некоторых гистологических препаратах глаукоматозных сетчаток были обнаружены потери красных/зеленых колбочек и палочек. По мнению авторов, эти результаты могут объяснить некоторые аномалии цветового зрения и электрофизиологические эффекты, которые наблюдаются у пациентов с ПОУГ. Механизм повреждения фоторецепторов при ПОУГ может быть связан со снижением хориоидального кровотока, который вызывает ишемию фоторецепторов, что в свою очередь приводит к уменьшению обратного захвата глутамата, главного возбуждающего нейромедиатора фоторецепторов. Более высокие уровни внеклеточного глутамата могут приводить к перевозбуждению биполярных и в конечном итоге ганглиозных клеток, вызывая их апоптоз [54].

Исследования последних лет с использованием современных возможностей ОКТ подтверждают вовлеченность в глаукоматозный процесс наружных слоев сетчатки. Так, M.J. Kanis et al. (2010) показали, что у пациентов с ПОУГ и центральными дефектами полей зрения имеется пониженный оптический эффект Стайлса – Кроуфорда. Пониженная отражательная способность фоторецепторов фовеальной зоны может быть обусловлена потерей фоторецепторов или патологическими изменениями наружных сегментов фоторецепторов, либо сочетанием обоих этих процессов [55].

Современные возможности ОКТ со сверхвысоким разрешением (ultra-high resolution optical coherence tomography, UHR-OCT), основанной на принципах спектрального домена с осевым разрешением ~3 мкм, позволяют детально изучать внутренние структуры сетчатки глаза, которые ранее были доступны только гистопатологически [56, 57].

Результаты применения данного вида исследований с помощью UHR-OCT у 10 пациентов с глаукомой с дефектами полей зрения, опубликованные S.S. Choi et al. (2011), показали структурные

изменения внешних слоев сетчатки наряду с истончением ее внутренних слоев. АО-UHR-FD-OCT-изображения позволили точно определить местоположение структурных изменений (укорочений) конусов фоторецепторов, которые также определялись темными участками на АО-FC-изображениях [59].

В исследовании Q. Chen et al. (2017) у 34 пациентов с ПОУГ I-III стадий (56 глаз) и 33 здоровых лиц (63 глаза) с помощью UHR-OCT была оценена толщина профилей восьми слоев сетчатки макулярной зоны, а также корреляции между толщиной каждого слоя сетчатки и дефектами полей зрения (visual field, VF) [58]. Толщины слоев сетчатки были проанализированы по длине 6 мм от центра в девяти областях вдоль вертикальных и горизонтальных меридианов: центральная ямка (С); верхняя (S) 1 и 2; нижняя (I) 1 и 2; назальная (N) 1 и 2; височная (T) 1 и 2.

Наружный слой сетчатки был достоверно тоньше в группе ПОУГ (I-III стадий) в 4-х областях — T1, T2, N1 и S2 ($p < 0,05$). Кроме того, в группе ПОУГ достоверно ($p < 0,05$) значительно более тонкими были: слой наружных сегментов фоторецепторов (наиболее выражен во II и III стадиях); слой волокон Генле + наружный ядерный (I-III стадий); наружный сетчатый слой (только в центральной зоне и у пациентов I стадии); слой ганглиозных клеток + внутренний сетчатый и слой нервных волокон (I-III стадии). Значительное и достоверное ($p < 0,05$) утолщение слоев сетчатки в группе ПОУГ (I-III стадий), по сравнению с нормальной группой, определялось в области миоидной и эллипсоидной зон фоторецепторов, а также в зоне пигментного эпителия + мембраны Бруха; во внутреннем ядерном и наружном сетчатом слоях (только у пациентов с ПОУГ II стадии). Утолщение слоев сетчатки в этих зонах, возможно, связано с хориоидальной дисфункцией.

Поскольку дефекты полей зрения имеют существенную клиническую значимость в диагностике и мониторинге прогрессирования ПОУГ, в данном исследовании были оценены корреляции толщины каждого слоя сетчатки и макулярная чувствительность полей зрения. В группе ПОУГ толщина слоя нервных волокон достоверно коррелировала с макулярной чувствительностью VF для областей S1, S2, I1, I2 и N2 ($r = 0,362 \sim 0,690$, $p < 0,05$). Толщина слоя ГКС + внутренний сетчатый во всех областях достоверно коррелировала с VF ($r = 0,277 \sim 0,719$, $p < 0,05$). В наружных слоях сетчатки чувствительность VF отрицательно коррелировала с миоидной и эллипсоидной зонами фоторецепторов С и T1 областей ($r = -0,319$ и $-0,276$ соответственно) и положительно — с наружным слоем фоторецепторов в С, N1, N2 и I2 ($r = 0,320 \sim 0,367$) ($p < 0,05$ для всех).

Полученные результаты позволили сделать авторам вывод о том, что, несмотря на выраженную ассоциацию, изменения чувствительности VF с повреждением внутренних сетчатых слоев, подтвержденные результатами и других исследований [59, 60], некоторые дефекты полей зрения у пациентов с ПОУГ также могут быть обусловлены структурными нарушениями наружных слоев сетчатки.

Нейропротекторные и нейротоксические эффекты макроглии сетчатки при глаукоме

Говоря о структурно-функциональных изменениях, происходящих в сетчатке при развитии глаукоматозного процесса, необходимо остановить внимание на клетках глии, значение которых становится все более очевидным в настоящее время. Макроглия (астроциты и клетки Мюллера) участвует в структурной организации сетчатки посредством создания непересекающихся микроанатомических доменов, изолируя нейроны и обеспечивая их физическую поддержку [84]. В нормальных условиях астроциты и клетки Мюллера обеспечивают трофику и метаболическую поддержку нейронов сетчатки, гомеостаз внеклеточных ионов, воды, pH и нейротрансмиттеров, таких как глутамат и ГАМК [61, 62]. Клетки Мюллера имеют свойства оптоволокна, проводящего свет вглубь сетчатки, они минимизируют внутрисетчаточное рассеяние света, сохраняя диаметр луча, попадающего на фоторецепторы, уменьшая тем самым их деградацию [63]. По сравнению с другими тканями сетчатки потребляет больше АТФ, что сопровождается повышенным аэробным гликолизом. Макроглиальные клетки участвуют в метаболизме глюкозы путем активации анаэробного гликолиза и окисления альтернативных субстратов, таких как лактат, глутамат или глутамин, с целью получения энергии в виде АТФ, а также в удалении продуктов обмена [64]. Кроме того, эти клетки производят большое количество цитокинов, факторов роста, предшественников эластина (ламинин, фибронектин, тропоэластин), что может способствовать развитию как нейротоксических, так и нейропротекторных эффектов [65]. Астроциты и клетки Мюллера более устойчивы к оксидативному стрессу, они содержат высокие концентрации антиоксидантов (восстановленный глутатион и витамины), которые выступают в качестве акцепторов свободных радикалов и реактивных соединений кислорода, оказывая нейропротективные свойства [64]. Еще одним способом нейропротекции макроглии является поглощение и/или детоксикация потенциально вредных веществ или частиц (фагоцитоз клеточных элементов после гибели нейронов и клеток пигментного эпителия) [66].

Астроциты и клетки Мюллера участвуют в формировании гематоретинального барьера, выделяя вещества, стабилизирующие плотные соединения эндотелиальных клеток сосудов. В ответ на травму

или болезнь астроциты экспрессируют ряд белков, которые могут поставить под угрозу целостность гематоретинального барьера [67]. Кроме того, астроциты и клетки Мюллера участвуют в регуляции локального кровотока в ответ на изменение активности нейронов. Астроциты продуцируют простагландины, оксид азота и арахидоновую кислоту, которые обеспечивают нервную регуляцию диаметра кровеносных сосудов, увеличивая или уменьшая просвет ретинальных сосудов [68]. Макроглия, как популяция иммунных клеток, находящихся в сетчатке и зрительном нерве, способна реагировать и быстро активизироваться в присутствии любого типа повреждения, играя фундаментальную роль в местном иммунном ответе [69]. Реактивный глиоз предотвращает апоптотическую гибель нейронов, оказывая прямое нейропротекторное действие в сетчатке. Активированные астроциты увеличивают экспрессию цитопротекторных факторов, восстанавливают баланс нейромедиаторов, ионов и воды. Этот реактивный глиоз усиливает антиоксидантные свойства астроцитов, защищая нейроны от свободных радикалов. В экспериментальной модели глаукомы было показано, что смерть ГКС начинается тогда, когда количество астроцитов падает ниже определенного уровня [70]. Кроме того, при глаукоме астроциты пролиферируют в головке зрительного нерва, латеральном коллатеральном теле и зонах зрительной коры. Учитывая данный факт, было сделано предположение, что астроцитоз является ведущим компонентом в ремоделировании головки зрительного нерва при глаукоматозном повреждении [71]. В противоположность реактивному глиозу, хронический глиоз прямо или косвенно повреждает нейроны и сосудистую сеть. Ингибируя восстановление тканей, он усугубляет прогрессирование заболевания, повышает сосудистую проницаемость, способствует проникновению токсичных соединений, а также вызывает неоваскуляризацию [72]. Реактивная астроглия продуцирует молекулы, которые ингибируют регенерацию аксонов, вызывая нейроцитотоксические реакции. Ингибирование реактивного глиоза предотвращает апоптотическую гибель нейронов сетчатки, обеспечивая существенную нейропротекцию [73]. Глиоз клеток Мюллера имеет как цитопротекторное, так и цитотоксическое действие [74]. Они являются активными игроками как в нормальном функционировании сетчатки глаза, так и практически во всех формах повреждений и заболеваний сетчатки. В ранние сроки после травмы, а также при глаукоме реактивные клетки Мюллера оказывают нейропротекторный эффект — защищают ткани сетчатки от дальнейшего повреждения и сохраняют их функции путем выработки антиоксидантов и нейротрофических факторов. Они также могут способствовать регенерации сетчатки путем генерации нейронных предшественников —

стволовых клеток. Однако глиоз мюллеровых клеток может также способствовать нейродегенерации и препятствовать регенеративным процессам в тканях сетчатки с образованием глиальных рубцов, которые заполняют участки повреждения сетчатки, заменяя нейроны и фоторецепторы. При глаукоме реактивные клетки Мюллера первыми реагируют на повышение ВГД и, как полагают, способствуют прогрессированию заболевания. Кроме того, гипоксия и гипергликемия индуцируют избыточную экспрессию ангиогенных цитокинов и высвобождение металлопротеиназ матрикса клетками Мюллера. Эти металлопротеиназы ухудшают плотные контакты с помощью протеолитической деградации на эндотелиальных клетках сетчатки и клетках пигментного эпителия [75]. Под воздействием реактивной глии Мюллера повышаются концентрации оксида азота, что может привести к повреждению нейронов, в то время как более низкие уровни могут оказывать благоприятное воздействие, защищая нейроны от глутаматной эксайтотоксичности и ишемии [76]. В исследованиях было показано, что при глаукоме мюллеровы клетки теряют способность регулировать гомеостаз глутамата вследствие снижения его биосинтеза. Как следствие, глутамат накапливается в межклеточном пространстве, вызывая гибель нейронов [77].

Таким образом, макроглия имеет основополагающее значение для гомеостаза нейронов сетчатки. Астроциты и клетки Мюллера образуют защитную систему сетчатки через сложную программу активации, называемую реактивным глиозом. Этот глиоз может быть нейропротективным или нейродегенеративным и в последнем случае может ухудшить течение патологии сетчатки [78]. Правильное понимание механизмов, вовлеченных в глиоз клеток Мюллера и астроцитов, имеет важное значение для разработки эффективных терапевтических стратегий, которые увеличивают протекторные эффекты и уменьшают разрушительную роль глиоза при глаукоме [79].

Ретинопротекция как новая терапевтическая стратегия глаукомы

Приведенные в данном обзоре современные экспериментальные исследования на животных и инструментальные исследования сетчатки глаза у глаукомных пациентов с помощью ОКТ ультравысокого разрешения подтверждают факт вовлечения в глаукоматозный процесс не только ГКС, но практически всех структурных элементов сетчатки, что может являться основанием для пересмотра стратегических подходов к лечению данного заболевания. Очевидно, что перспективно развитие направлений альтернативной терапии, независимо от коррекции ВГД, поскольку его снижение является косвенным и не всегда эффективным методом предотвращения потери зрительных функций у пациентов [80].

На сегодняшний день в зарубежной литературе обсуждается несколько подходов к лечению глаукомы с точки зрения защиты ГКС: только нейтропротекция; нейтропротекция, дополненная ВГД-снижающей терапией [26]; «правило трех» — терапия, направленная на уменьшение притока внутриглазной жидкости + увеличение ее оттока + нейтропротекция [81]. По мнению E.E. Chang и J.L. Goldberg (2012), есть три аспекта улучшения функции ГКС при глаукоме — нейтропротекция, «нейроулучшение» и нейрорегенерация [33].

Нейтропротекция представляет собой подход к замедлению функциональных потерь ГКС при глаукоме независимо или в дополнение к снижению ВГД [3, 12].

Нейроулучшение (в переводе с англ. «neuroenhancement») направлено на повышение/улучшение функций клеток, независимо от их структурных изменений в краткосрочный период. Это одно из наименее изученных направлений терапии на сегодняшний день, но весьма перспективное в тех случаях, когда структурные потери еще недостаточно выражены. Интервал действия «neuroenhancement» включает то самое временное окно между дисфункцией ГКС и смертью, когда вмешательство может усилить функциональность клеток. Терапия, уменьшающая скорость прогрессирования потери зрения у пациентов с течением времени, может быть либо нейтропротективной, либо нейроулучшающей. Различие между этими двумя подходами состоит в том, что происходит с визуальными функциями при прекращении лечения. Если после прекращения терапии визуальные функции возвращаются в состояние, в котором они были до лечения, то, вероятно, был эффект «neuroenhancement». Если функция сохраняет свой уровень, терапия, скорее всего, — нейтропротективная. При этом лечение должно действительно замедлить прогрессирование, а не просто временно улучшить функцию. Кроме того, нейтропротекция способствует сохранению выживших ГКС в течение длительного времени, «neuroenhancement» направлено на улучшение функций ГКС в краткосрочной перспективе.

«Neuroenhancement» может быть любое лечение, которое остро улучшает здоровье и функцию ГКС, в том числе, и ВГД-снижающая терапия. Нейротрофические факторы весьма перспективны в плане «neuroenhancement», так как они могут действовать на уровне синапсов для улучшения функций ГКС.

Нейрорегенерация — восстановление существующих структурных потерь ганглиозных клеток, которое может затрагивать поврежденные аксоны при интактном теле клетки или поврежденные сомы ГКС. При этом терапия должна стимулировать регенерацию аксонов, чтобы восстановить зрительный тракт от сетчатки к мозгу. Известно,

что глиальные клетки могут выделять молекулярные вещества, ингибирующие рост аксонов. Ряд таких молекул был идентифицирован, и разработаны препараты для преодоления их тормозного влияния. В настоящее время проводятся испытания низкомолекулярных ингибиторов, которые могут вызывать регенерацию аксонов ГКС при оптической нейропатии. В качестве нейрорегенерации при повреждении тел ганглиозных клеток рассматриваются также стволовые клетки [33].

Различие в данных подходах терапии может быть оценено с точки зрения влияния на структуру ГКС в течение продолжительного времени. Например, если толщина слоя нервных волокон сетчатки на фоне терапии будет сохраняться, то это нейтропротективный эффект. Если толщина волокон зрительного нерва будет увеличиваться с течением времени в сочетании с функциональным восстановлением, то речь может идти об успешной нейрорегенеративной терапии.

Несмотря на то что основной мишенью для терапии при глаукоме на протяжении многих лет являлись ГКС, в настоящее время существенно изменилось мнение относительно потенциальных анатомических целей, которые включают и другие клеточные элементы сетчатки — фоторецепторы, пигментный эпителий, биполярные и горизонтальные клетки, глию, особенно астроциты и клетки Мюллера, а также сосудистое русло. Таким образом, терапевтические подходы должны быть направлены на различные потенциальные зоны [3].

Учитывая данный факт, нам представляется необходимым внести некоторые коррективы в терминологию. Поскольку в зарубежной литературе термин нейтропротекция при глаукоме предполагает терапевтическое воздействие сугубо на ГКС (тела, аксоны и дендриты), нам видится целесообразным ввести такое понятие, как «ретинопротекция» — комплекс терапевтических мероприятий, направленный на предупреждение и восстановление структурно-функциональных повреждений сетчатки и зрительного нерва.

Поскольку контроль ВГД при глаукоме сам по себе рассматривался как достаточный уровень нейтропротекции в отношении ганглиозных клеток, на наш взгляд, ретинопротекция является необходимой защитой всех структурных элементов сетчатки, направленной на сохранение зрительных функций у пациентов с глаукомой, которые, кроме сужения полей зрения, могут проявляться расстройствами цветовой и ахроматической чувствительности, снижением контрастной чувствительности и затуманиванием зрения.

Современное более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе патогенеза глаукомы, имеет важное значение для разработки новых терапевтических вмешательств, однако до сих пор остается неизвестным временной интервал между

структурным повреждением клеток и потерей их функциональности [81]. На наш взгляд, это существенный факт в отношении тактики назначения препаратов, обладающих ретинопротективными свойствами. Наряду со снижением ВГД, ретинопротекторы должны назначаться пациентам как можно раньше, особенно в ситуациях, когда имеет место высокий прогноз прогрессирования заболевания, в этом случае подобная терапия должна применяться даже при начальной стадии глаукомы [82].

Разнообразие потенциальных анатомических целей для ретинопротекции подразумевает использование лекарственных препаратов из различных фармакологических групп. Однако одной из проблем лекарственной терапии при глаукоме является сложность доставки препарата к сетчатке. В процессе тестирования лекарств в экспериментальных моделях глаукомы на культурах клеток и животных препараты могут быть весьма эффективными, но при введении дозы в организм человека могут не достигать достаточной концентрации в сетчатке. Не всегда место повреждения соответствует месту действия препарата, однако, учитывая важность сохранения всей сетчатки, лекарственный препарат должен достигать всех клеточных элементов, включая тела и аксоны клеток. У экспериментальных животных с маленькими глазами (крысы, мыши) лекарственные препараты для местного применения достигают высоких концентраций как в сетчатке, так и в переднем отделе зрительного нерва, включая диск. Тем не менее в организме человека местное применение лекарств может создавать недостаточные концентрации в сетчатке и еще более низкие уровни в области диска зрительного нерва и переднего его отдела. Это может быть препятствием к переводу положительных результатов доклинических исследований в клиническую практику. Поэтому потенциальным решением данной проблемы могут быть препараты, которые достигают высоких системных или периокулярных концентраций, особенно те, которые влияют на транскрипцию генов и тем самым оказывают влияние на все структурные элементы сетчатки [81].

Выбор системы доставки лекарств при глаукоме имеет важное значение еще и потому, что данное заболевание протекает в большинстве случаев бессимптомно и пациенту довольно трудно в данной ситуации соблюдать комплаенс. Поскольку лечение глаукомы будет сопровождать пациента пожизненно, оно должно быть максимально простым и удобным. Если лечение будет болезненно, рискованно или будет требовать частых визитов к врачу, это может привести к снижению приверженности пациентов. В отличие от глаукомы, при возрастной макулярной дегенерации у пациентов достаточно рано ухудшается зрение и интравитреальные инъекции с помощью антиVEGF-препаратов существенно улучшают зрение в краткосрочной

и среднесрочной перспективе. Для пациента становится очевидным, что препарат является одновременно полезным и необходимым. При глаукоме, напротив, пациент теряет зрение, как правило, в далеко зашедшей стадии и частые инъекции в стекловидное тело будут гораздо менее комплаентными, чем применение глазных капель. Тем не менее глазные капли могут являться недостаточно эффективным способом доставки лекарства, особенно у пожилых пациентов, поскольку при наличии тремора или частого мигания капля может не попасть в глаз. Другим подходом может быть доставка лекарств внутрь, что имеет преимущество в лечении обоих глаз одновременно. Однако риск побочных эффектов при системном воздействии пероральных препаратов, как правило, выше [81].

Парентеральное введение препаратов может иметь преимущество в отношении лечения обоих глаз, и курсы терапии, которые могут обеспечивать постоянный уровень ретинопротекции в течение 3-6 месяцев, могут иметь гораздо большую приверженность у пациентов.

Заключение

Несмотря на успехи современной медицины, глаукома остается одной из наиболее частых причин слепоты во всем мире и необходимость разработки новых терапевтических подходов остается весьма актуальной.

Очевидно, что теория нейропротекции глаукомы, главным фокусом которой являются только ганглиозные клетки сетчатки, не смогла решить проблемы сохранения зрения и повышения качества жизни пациентов. Разные классы нейропротекторов за долгую историю клинических исследований не смогли предоставить достаточных доказательств эффективности в лечении глаукомной оптической нейропатии.

Исследования последних лет показали, что каким бы ни был механизм повреждения диска зрительного нерва при глаукоме, это приводит с течением времени к прогрессирующей потере аксонов и тел ганглиозных клеток, а также структурных элементов всех слоев сетчатки, включая глию и кровеносные сосуды.

На наш взгляд, ретинопротекция, направленная на предупреждение и восстановление структурно-функциональных повреждений сетчатки и зрительного нерва, существенно расширяет горизонты терапевтических возможностей глаукомы.

Литература/References

1. Schumer R.A., Podos S.M. The nerve of glaucoma! *Arch Ophthalmol* 1994; 112(1):37-44.
2. Weinreb R.N., Levin L.A. Is neuroprotection a viable therapy for glaucoma? *Arch Ophthalmol* 1999; 117(11):1540-1544.

3. Levin L.A., Crowe M.E., Quigley H.A., Lasker/IRRF initiative on astrocytes and glaucomatous neurodegeneration participants. Neuroprotection for glaucoma: requirements for clinical translation. *Exp Eye Res* 2016; pii: S0014-4835(16)30530-9. doi: 10.1016/j.exer.2016.12.005. [Epub ahead of print].
4. Sena D.F., Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2):CD006539.
5. Sena D.F., Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD006539.
6. Levin L.A. Neurobiologic rationale for neuroprotection. Chapter 1. In: Glaucoma Neuroprotection Monograph. Weinreb R.W., ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2006.
7. Muir K.W., Grosset D.G. Neuroprotection for acute stroke: making clinical trials work. *Stroke* 1999; 30(1):180-182.
8. Calkins D.J. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31:702-719.
9. Brady S., Morfini G.A. Perspective on neuronal cell death signaling and neurodegeneration. *Mol Neurobiol* 2010; 42:25. doi:10.1007/s12035-010-8128-2.
10. Belkin M. Neuroprotection: a great promise yet to be fulfilled. *Glaucoma Today* 2007; 5. www.glaucomatoday.com/pages/current/04.html. Accessed May 11, 2007.
11. Levin L.A. Neuroprotection and regeneration in glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18:585-596.
12. Levin L.A., Peebles P. History of Neuroprotection and Rationale as a Therapy for Glaucoma. *Am J Manag Care* 2008; 14:S11-S14.
13. Doozandeh A., Yazdani S. Neuroprotection in glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res* 2016; 11(2):209-220.
14. Sushil K.V., Gupta V., Crowston J.G. Neuroprotection in glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2011; 59(Suppl 1):S102-S113.
15. Barkana Y., Belkin M. Neuroprotection in ophthalmology: a review. *Brain Res Bull* 2004; 62:447-453.
16. Howell G.R., Libby R.T., Jakobs T.C., Smith R.S., Phalan F.C., Barter J.W., Barbay J.M., Marchant J.K., Mahesh N., Porciatti V., Whitmore A.V., Masland R.H., John S.W. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *J Cell Biol* 2007; 179(7):1523-1537.
17. Liu M., Guo L., Salt T.E., Cordeiro M.F. Dendritic changes in rat visual pathway associated with experimental ocular hypertension. *Curr Eye Res* 2014; 39(9):953-963. doi: 10.3109/02713683.2014.884594. Epub 2014 Apr 22.
18. Rosen A.M., Stevens B. The role of the classical complement cascade in synapse loss during development and glaucoma. *Adv Exp Med Biol* 2010; 703:75-93.
19. Goni F.J. Glaucoma Progression Spanish Study Group. Estudio multicentrico Espanol Progress II sobre ritmos de progresion del campo visual en el glaucoma: resultados preliminares de la fase retrospectiva. Oral presentation at the 7th Spanish Glaucoma Society meeting, Alicante. Spain. 2012.
20. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:429-440.
21. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(4):498-505.
22. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1268-1279.
23. Janz N.K., Wren P.A., Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W., Guire K.E., Mills R.P. CIGTS Study Group. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: interim quality of life findings after initial medical or surgical treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108(11):1954-1965.
24. Miglior S., Pfeiffer N., Torri V., Zeyen T., Cunha-Vaz J., Adamsons I. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007; 114(1):3-9.
25. Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C., Lascaratos G., Amalfitano F., Anand N., Azuara-Blanco A., Bourne R.R., Broadway D.C., Cunliffe I.A., Diamond J.P., Fraser S.G., Ho T.A., Martin K.R., McNaught A.I., Negi A., Patel K., Russell R.A., Spry P.G., Suzuki K., White E.T., Wormald R.P., Xing W., Zeyen T.G. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9975):1295-1304. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62111-5. Epub 2014 Dec 19.
26. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114:1965-1972.
27. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:714-720. discussion 829-830.
28. Ernest P., Viechtbauer W., Schouten J. et al. The influence of the assessment method on the incidence of visual field progression in glaucoma: a network metaanalysis. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:10-19.
29. Cordeiro M.F., Guo L., Luong V., Harding G., Wang W., Jones H.E., Moss S.E., Sillito A.M., Fitzke F.W. Real-time imaging of single nerve cell apoptosis in retinal neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2004; 101(36):13352-13356.
30. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(10):1268-1279.
31. Mc Kean-Cowdin R., Wang Y., Wu J., Azen S.P., Varma R. Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115(6):941-948.e1.
32. Mozaffarieh M., Flammer J. Ocular blood flow and glaucomatous optic neuropathy. Springer Science & Business Media Publ., 2009, 105 p.
33. Chang E.E., Goldberg J.L. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology* 2012; 119(5):979-986. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.11.003. Epub 2012 Feb 18.
34. Guo L., Moss S.E., Alexander R.A., Ali R.R., Fitzke F.W., Cordeiro M.F. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(1):175-182.
35. Hattenhauer M.G., Johnson D.H., Ing H.H., Herman D.C., Hodge D.O., Yawn B.P., Butterfield L.C., Gray D.T. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105(11):2099-2104.
36. Gönsson B., Krieglstein G. Primary open-angle glaucoma: differences in international treatment patterns and costs. Oxford: Isis Medical Media Ltd. 1999; 120 p.
37. Blica S., Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982; 60(6):967-976.
38. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(5):971-976.
39. Ehrnrooth P., Lehto I., Puska P., Laatikainen L. Long-term outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(3):267-271.
40. Mwanza J.C., Budenz D.L., Godfrey D.G., Neelakantan A., Sayyad F.E., Chang R.T., Lee R.K. Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell-inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma. *Ophthalmology* 2014; 121(4):849-854.
41. Sakamoto A., Hangai M., Nukada M., Nakanishi H., Mori S., Kotera Y., Inoue R., Yoshimura N. Three-dimensional imaging of the macular retinal nerve fiber layer in glaucoma with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(10):5062-5070. doi: 10.1167/iovs.09-4954. Epub 2010 May 12.
42. Sato S., Hirooka K., Baba T., Tenkumo K., Nitta E., Shiraga F. Correlation between the ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with cirrus HD-OCT and macular visual field sensitivity measured with microperimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(4):3046-3051.
43. Cho J.W., Sung K.R., Lee S., Yun S.C., Kang S.Y., Choi J., Na J.H., Lee Y., Kook M.S. Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(12):6401-6407. doi: 10.1167/iovs.09-5035. Epub 2010 Jul 14.

44. Vincent A., Shetty R., Devi S.A., Kurian M.K., Balu R., Shetty B. Functional involvement of cone photoreceptors in advanced glaucoma: a multifocal electroretinogram study. *Doc Ophthalmol* 2010; 121(1):21-27. doi: 10.1007/s10633-010-9227-0. Epub 2010 Mar 25.
45. Fan N., Huang N., Lam D.S., Leung C.K. Measurement of photoreceptor layer in glaucoma: a spectral-domain optical coherence tomography study. *J Ophthalmol* 2011; Article ID 264803.
46. Kendell K.R., Quigley H.A., Kerrigan L.A., Pease M.E., Quigley E.N. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 200-205.
47. Guo L., Normando E.M., Nizari S., Lara D., Cordeiro M.F. Tracking longitudinal retinal changes in experimental ocular hypertension using the cSLO and spectral domain-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6504-6513.
48. Fernández-Sánchez L., de Sevilla Müller L.P., Brecha N.C., Cuenca N. Loss of outer retinal neurons and circuitry alterations in the DBA/2J mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(9):6059-6072. doi: 10.1167/iov.14-14421.
49. Vecino E., Rodriguez F.D., Pereiro X., Sharma S.C. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51:1-40.
50. Chen Q., Huang S., Ma Q., Lin H., Pan M., Liu X., Lu F., Shen M. Ultra-high resolution profiles of macular intraretinal layer thicknesses and associations with visual field defects in primary open-angle glaucoma. *Sci Rep* 2017; 7:41100.
51. Mori M., Metzger D., Garnier J.-M., Chambon P., Mark M. Site-specific somatic mutagenesis in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1384-1388.
52. Harazny J., Scholz M., Buder T., Lausen B., Kremers J. Electrophysiological deficits in the retina of the DBA/2J mouse. *Doc Ophthalmol* 2009; 119:181-197.
53. Heiduschka P., Julien S., Schuettauf F., Schnichels S. Loss of retinal function in aged DBA/2J mice—new insights into retinal neurodegeneration. *Exp Eye Res* 2010; 91:779-783.
54. Nork T.M., Ver Hoeve J.N., Poulsen G.L., Nickells R.W., Davis M.D., Weber A.J., Vaegan Sarks S.H., Lemley H.L., Millecchia L.L. Swelling and loss of photoreceptors in chronic human and experimental glaucomas. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(2):235-245.
55. Kanis M.J., Lemij H.G., Berendschot T.T., van de Kraats J., van Norren D. Foveal cone photoreceptor involvement in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(7):999-1006. doi: 10.1007/s00417-010-1331-z. Epub 2010 Mar 7.
56. Potsaid B. et al. Ultrahigh speed spectral/Fourier domain OCT ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second. *Opt Express* 2008; 16: 15149-15169.
57. Wang Y. et al. Quantitative analysis of the intraretinal layers and optic nerve head using ultra-high resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2012; 17, 066013.
58. Chen Q., Huang S., Ma Q., Lin H., Pan M., Liu X., Lu F., Shen M. Ultra-high resolution profiles of macular intraretinal layer thicknesses and associations with visual field defects in primary open-angle glaucoma. *Sci Rep* 2017; 7:41100.
59. Cho J.W. et al. Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6401-6407.
60. Sato S. et al. Correlation between the ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with cirrus HD-OCT and macular visual field sensitivity measured with microperimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 3046-3051.
61. Reichenbach A., Bringmann A. New functions of Müller cells. *Glia* 2013; 61(5):651-678.
62. Sanderson J., Dartt D. A., Trinkaus-Randall V. et al. Purines in the eye: recent evidence for the physiological and pathological role of purines in the RPE, retinal neurons, astrocytes, Müller cells, lens, trabecular meshwork, cornea and lacrimal gland. *Exp Eye Res* 2014; 127:270-279.
63. Labin A.M., Ribak E.N. Retinal glial cells enhance human vision acuity. *Phys Rev Lett* 2010; 104, 158102.
64. Bringmann A., Pannicke T., Grosche J. et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25(4): 397-424.
65. Seitz R., Ohlmann A., Tamm E. R. The role of Müller glia and microglia in glaucoma. *Cell and Tissue Research* 2013; 353(2): 339-345.
66. Francke M., Makarov F., Kacza J. et al. Retinal pigment epithelium melanin granules are phagocytosed by Müller glial cells in experimental retinal detachment. *J Neurocytology* 2001; 30(2):131-136.
67. Kim J.H., Kim J.H., Park J.A., Lee S.W., Kim W.J., Yu Y.S., Kim K.W. Blood-neural barrier: intercellular communication at glio-vascular interface. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39, 339e345.
68. Koehler R.C., Roman R.J., Harder D.R. Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow. *Trends in Neurosciences* 2009; 32(3):160-169.
69. Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia* 2001; 36(2):165-179. doi: 10.1002/glia.1106.
70. Ramírez A.I., Salazar J.J., de Hoz R., Rojas B., Gallego B.I., Salinas-Navarro M., Alarcón-Martínez L., Ortín-Martínez A., Avilés-Trigueros M., Vidal-Sanz M., Triviño A., Ramírez J.M. Quantification of the effect of different levels of IOP in the astroglia of the rat retina ipsilateral and contralateral to experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(11):5690-5696. doi: 10.1167/iov.10-5248. Epub 2010 Jun 10.
71. Hernandez M.R. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19(3): 297-321.
72. Penn J.S., Madan A., Caldwell R.B., Bartoli M., Caldwell R.W., Hartnett M.E. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(4):331-371.
73. Peng L., Parpura V., Verkhratsky A. Neuroglia as a central element of neurological diseases: an underappreciated target for therapeutic intervention. *Curr Neuropharmacology* 2014; 12(4):303-307.
74. Bringmann A., Reichenbach A. Role of Müller cells in retinal degenerations. *Frontiers in Bioscience* 2001; 6:E72-E92.
75. Giebel S.J., Menicucci G., McGuire P.G., Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Laboratory Investigation* 2005; 85(5):597-607.
76. Goureau O., Rregnier-Ricard F., Courtois Y. Requirement for nitric oxide in retinal neuronal cell death induced by activated Müller glial cells. *J Neurochemistry* 1999; 72(6):2506-2515.
77. Naskar R., Vorwerk C.K., Dreyer E.B. Concurrent downregulation of a glutamate transporter and receptor in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(7):1940-1944.
78. de Hoz R., Rojas B., Ramírez A.I., Salazar J.J., Gallego B.I., Triviño A., Ramírez J.M. Retinal macroglial responses in health and disease. *Biomed Res Int* 2016; 2016:2954721.
79. Bringmann A., Iandiev I., Pannicke T., Wurm A., Hollborn M., Wiedemann P., Osborne N.N., Reichenbach A. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28(6):423-451. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.07.001. Epub 2009 Aug 4.
80. Baltmr A., Duggan J., Nizari S., Salt T.E., Cordeiro M.F. Neuroprotection in glaucoma — Is there a future role? *Exp Eye Res* 2010; 91(5):554-566.
81. Levin L.A. Translational pharmacology in glaucoma neuroprotection. *Handb Exp Pharmacol* 2016. Epub ahead of print.
82. Weinreb R.N., Goldberg I. Recent advances in glaucoma neuroprotection. *International Glaucoma Review CME Supplement* 2007; 9:3:30-31.
83. Panda S., Jonas J.B. Decreased photoreceptor count in human eyes with secondary angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:2532-2536.
84. Oberheim N.A., Takano T., Han X. et al. Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J Neuroscience* 2009; 29(10): 3276-3287.

Поступила 08.03.2017

УДК 617.7-007.681: 612.819.2

Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконеуропатии: физиологическое и патофизиологическое обоснование. Часть 2

КУРЫШЕВА Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела.

Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалеи, 15.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

В обзоре рассмотрены некоторые физиологические механизмы регуляции глазного кровотока и их нарушения в аспекте развития глаукомной оптиконеуропатии. Приводится характеристика перфузионного глазного давления, его связи с внутриглазным и артериальным давлением с акцентом на роль их циркадианных колебаний. В литературе имеется много данных о том, что развитие глаукомы связано со снижением перфузионного давления. Освещены проблемы ауторегуляции кровотока глаза, а также роли нейрососудистого взаимодействия в регуляции глазного кровотока. Особое внимание уделено ретинальному и хориоидальному кровотоку в сравнительном аспекте и с акцентом на регуляцию этих двух источников кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва. Рассмотрены такие фундаментальные

причины нарушения глазного кровотока при глаукоме, как эндотелиальная дисфункция и первичная сосудистая дисрегуляция. Подчеркивается многообразие факторов, участвующих в поддержании постоянства глазного кровотока, что делает проблематичным выбор терапии рассмотренных расстройств. Рассмотрены основные механизмы, поддерживающие постоянство ауторегуляции глазного кровотока, а также причины нарушения нейроваскулярного взаимодействия. Таким образом, несмотря на присутствие всех классических механизмов регуляции глазного кровотока, физиология и патофизиология глазной гемоперфузии в значительной степени уникальна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, глаукомная оптиконеуропатия, глазной кровоток, гематофтальмический барьер, задние цилиарные артерии, патогенез.

ENGLISH

Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: physiological and pathophysiological rationale. Part 2

KURYSHEVA N.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Diagnostic Department.

The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86, 15 Gamalei st., Moscow, Russian Federation, 123098.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Курышева Наталья Ивановна, e-mail: e-natalia@list.ru

Abstract

The review covers some of the physiological mechanisms of ocular blood flow regulation and disorders in the aspect of glaucomatous optic neuropathy development. The ocular perfusion pressure and its relations with intraocular and blood pressure, with emphasis on the role of circadian oscillations, have been studied. The studies have shown that glaucoma is associated with a reduction in the perfusion pressure. The problems of ocular blood flow autoregulation and neurovascular interactions' role in the ocular blood flow regulation have been considered. Particular attention has been paid to the comparison of retinal and choroidal blood flow with an emphasis on the regulation of these two sources of blood supply to the retina and optic nerve. The fundamental causes of ocular

blood flow disorder in glaucoma, such as endothelial dysfunction and primary vascular dysregulation, are discussed as well. The variety of factors involved in maintaining the constant ocular blood flow, making the choice of therapy problematic, has been noted. The main mechanisms that support the constancy of ocular blood flow autoregulation and causes of neurovascular interaction disorders have been described. Thus, despite the presence of all the classic mechanisms of ocular blood flow regulation, physiology and pathophysiology of the eye hemoperfusion largely unique.

KEYWORDS: glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, ocular blood flow, hemato-ophthalmic barrier, posterior ciliary artery, pathogenesis

Сосудистая теория патогенеза глаукомы базируется на большом количестве фактов, установленных за последние два десятилетия [1-15]. В то же время точные причины нарушения глазной гемоперфузии при глаукоме не до конца понятны. Предполагают, что основную патологическую роль играет сбой ауторегуляции глазного кровотока [2, 3]. Одним из важных патогенетических механизмов при глаукоме является ишемия/реперфузия [4]. Имеет значение также нарушение венозного кровотока [5, 6]. Предполагают, что в основе указанных событий лежит сбой нейрососудистого взаимодействия [7, 8]. Необходимо подчеркнуть, что циркуляторным расстройствам отводят также важную роль в прогрессировании заболевания [9-13]. В первой части обзора были рассмотрены анатомические особенности сосудистого русла глаза, объясняющие возможность его вовлечения в патологический процесс при глаукоме. Ниже будут освещены некоторые патофизиологические аспекты, роль которых неоднократно изучалась при глаукоме.

Перфузионное давление и факторы, влияющие на кровоток в ДЗН

Под глазным перфузионным давлением (ПД) понимают ту движущую силу, которая обеспечивает кровоток в сосудах глаза с учетом их периферического сопротивления, обеспечиваемого их калибром и тонусом сосудистой стенки [14].

Связь между ПД и глазным кровотоком первоначально была установлена экспериментально [15].

Под перфузией любого органа понимают разницу между артериальным и венозным давлением в его сосудах.

Для вычисления кровотока диска зрительного нерва (ДЗН) используется следующая формула:

$$\text{Кровоток} = \frac{\text{Перфузионное давление}}{\text{Сопротивление кровотоку}}, \text{ где}$$

перфузионное давление = среднее артериальное давление (АД) – венозное давление (ВД) в сосудистом ложе.

Обычно давление в центральной вене сетчатки ДЗН несколько выше, чем внутриглазное давление (ВГД), так что для всех практических целей ВГД обычно является хорошим показателем глазного венозного давления. В связи с этим ПД также равно АД в сосудах ДЗН минус ВГД.

Среднее АД = диастолическое АД + 1/3 (систолическое АД минус диастолическое АД).

Таким образом, кровоток ДЗН зависит от трех параметров: 1) АД, 2) ВГД и 3) сопротивления кровотоку.

Использование каждого из указанных параметров имеет определенную оговорку. Так, например, при расчетах ПД обычно принимают во внимание АД, измеренное в плечевой артерии. Однако оно не всегда отражает артериальное давление в глазной артерии. Например, в положении сидя или стоя АД в глазной артерии ниже, чем в плечевой. В положении лежа это различие уменьшается.

Исследования ПД у здоровых лиц с учетом различного положения тела позволили Bill [16] вывести формулы расчета ПД:

в положении сидя ПД = (95/140 ср.АД) – ВГД,

а в положении лежа ПД = (115/130 ср.АД) – ВГД.

С учетом особенностей положения тела исследователи в последние годы измеряют ПД в положении лежа [18-20].

Riva в 1986 г. предложил рассчитывать среднее ПД:

Ср.ПД = 2/3 ср.АД – ВГД,

где ср.АД = диаст.АД + 1/3(сист.АД – диаст.АД).

В этой формуле отражено падение АД в глазной артерии по сравнению с плечевой артерией:

Сист.ПД = сист.АД – ВГД,

Диаст.ПД = диаст.АД – ВГД.

Венозное давление глаза, также учитываемое в формуле расчета ПД, принимают равным его ВГД [21]. Однако экспериментальные данные по этому поводу неоднозначны. Так, в исследованиях на кошках оказалось, что давление в венах сетчатки на 7 мм рт.ст. выше ВГД (если последнее находится в диапазоне 10-20 мм рт.ст.) [22]. Исследования, проведенные Morgan в 2012 г., показали, что транс-

муральное давление венозной стенки на поверхности ДЗН равно нулю [23]. Если оценивать венозный кровоток с точки зрения физических законов, то при прохождении центральной вены сетчатки (ЦВС) через склеру кровоток в ней подвержен закону Бернулли, что было хорошо описано Bill в 1962 г. [24] и подтверждено исследованиями Reitsamer в 2002 г. [25]. Это имеет важное значение при глаукоме, что будет рассмотрено в части 3 данного обзора.

Циркадианные колебания АД и ВГД

Термин *циркадианный ритм* впервые был введен в 1969 г. Halberg [26] и относится к биологическому циклу, которому подвержены все органы и системы в течение суток. В ночные часы, например, благодаря снижению активности симпатической нервной системы, происходит падение АД. Суточным колебаниям подвержено также и ВГД. Наиболее высокие значений оно достигает во время ночного сна незадолго до пробуждения. Это хорошо установленное явление впервые было описано Liu [27]. Отчасти оно связано с изменением положения тела во время сна. Ночными падениями АД и подъемами ВГД можно объяснить также снижение АД в ночные часы. Costa [28], проведя суточное обследование больных глаукомой, выявил наиболее высокие цифры сист.АД между 4.00 и 10.00 утра, а также между 2.00 и 6.00 вечера. Приблизительно в эти же часы имелись подъемы диаст.АД.

Таким образом, наиболее высокие значения АД отмечены между 8.00 и 10.00 утра, а наиболее низкие — между полночью и 6.00 утра. Важно, что эти данные были выявлены у больных глаукомой, которые не получали ни местных, ни системных гипотензивных препаратов [28].

Результаты исследования ВГД во время сна неоднократно приводятся в литературе [29-31]. Brown et al. [29] обнаружили, что ВГД значительно выше в период сна, чем в период бодрствования, причем это зависит от продолжительности сна: офтальмотонус повышается на 3,45 мм рт.ст. после 30-минутного сна и на 6,41 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем после 4-часового сна. Аналогично этим данным Biguet et al. [31] обнаружили, что ночное ВГД значительно выше дневного. У молодых людей в начале сна повышение ВГД происходит в большей степени, чем у пожилых, у которых офтальмотонус поднимается постепенно на протяжении сна.

Wildsoet et al. [32] выявили, что повышение ВГД в течение сна было менее выражено, если сон происходил при ярком свете по сравнению со сном в темноте. Интересно, что подъем ВГД зависит также от характера сна и уровень его различен при чутком сне, медленноволновом и сне с быстрым движением глаз (БДГ). Наивысшее ВГД было зафиксировано,

когда пациенты пробуждались от медленноволнового сна, который преобладает в начале ночи. ВГД в течение сна с БДГ было ниже, чем при медленноволновом сне, однако это не связано с движениями глаз, а скорее — с миозом, который всегда присутствует во время сна с БДГ. Примечательно, что если человек пробуждается именно от этого вида сна, то ВГД у него имеет наименьшие показатели.

S. Naureh [33] в течение многих лет исследовал циркадианный ритм ВГД, проведя измерения более чем у 2000 пациентов и фиксируя показатели ВГД каждые три часа в период между 7 часами утра и 10 часами вечера. В 1999 г. он опубликовал свои результаты: они подтвердили, что ВГД имеет максимальные значения утром и минимальные — поздно вечером. S. Naureh описал пациентов, у которых ВГД оказывалось почти на 100% выше рано утром по сравнению с давлением во второй половине дня или вечером. Разумеется, такие особенности циркадианного ритма ВГД, как правило, ускользают от внимания офтальмолога.

Чем объяснить столь высокие значения ВГД утром? Секреция внутриглазной жидкости наивысшая в утренние часы, немного ниже во второй половине дня, а во время сна приток внутриглазной жидкости в переднюю камеру составляет примерно половину от утреннего показателя. Точный механизм циркадианных вариаций ВГД все еще остается неясным, но, по-видимому, он не зависит от положения тела (повышение ВГД в ночные часы объясняется не только положением лежа). Высказывались предположения, что оно связано с уровнем кортизола и мелатонина в плазме крови, а также, возможно, с другими автономными или гуморальными механизмами. В течение сна повышение ВГД и одновременное развитие ночной артериальной гипотензии является опасным сочетанием, которое приводит к заметному падению перфузионного давления в ДЗН. Это может быть причиной как прогрессирования глаукомы, так и развития неартериальной передней ишемической оптической нейропатии в течение сна.

Глазное перфузионное давление и АД

В литературе имеется много данных о том, что развитие глаукомы связано со снижением перфузионного давления (ПД).

Впервые в Baltimore Eye Survey [34] было показано, что диаст.ПД ниже 30 мм рт.ст. повышает риск развития глаукомы в 6 раз по сравнению с диаст.ПД выше 56 мм рт.ст. К аналогичному результату пришел Quigley [35], обследуя 4 474 пациента: риск развития заболевания возрастал в 4 раза в диапазоне диаст.ПД 50-80 мм рт.ст. Эти данные подтверждались в ряде других исследований, выполненных у латиноамериканцев, проживающих в Калифорнии [36].

В Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) [37] было обнаружено, что у больных глаукомой с низким сист.АД глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) прогрессировала быстрее. По результатам этого исследования, низкое сист.АД является независимым предиктором прогрессирования глаукомы в 57%. Полученные данные резюмированы в ряде детальных обзоров, в которых приводится концепция роли перфузионного давления в развитии глаукомы [35, 37, 38].

Примечательно, что в исследованиях, проведенных в азиатских странах, были получены разноречивые данные. Если среди малазийцев низкое АД было установлено как независимый фактор риска развития ГОН [39], то в Пекинском исследовании не выявлено связи между развитием глаукомы и уровнем как АД, так и ПД [40].

В ряде работ последних лет было показано, что связь между АД и ПД, с одной стороны, и кровотоком в сетчатке и зрительном нерве, с другой, существует только при глаукоме, но не у здоровых лиц [41-43]. Исследуя кровоток в ДЗН методом доплеровской флоуметрии, Fuchsjäger-Mayrl [44] обнаружил его положительную корреляцию со средним АД у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) ($r=0,030$, $p<0,001$) и отсутствие таковой в контроле ($r=0,01$, $p=0,94$). Тот факт, что прогрессирование ГОН при низком АД наблюдалось чаще при нормальном ВГД, позволил предположить, что низкое АД является ВГД независимым фактором риска развития глаукомы [45].

В Barbados Eye Study было показано, что низкое систолическое АД удваивает риск развития глаукомы [37]. При снижении диаст.АД на 20% от нормы риск развития ГОН возрастал в 3,3 раза. В другом исследовании (Proyecto VER Study) приведены данные о том, что диаст.АД в 45 мм рт.ст. повышает риск развития заболевания в три раза, по сравнению с теми пациентами, у кого диаст.АД составляет 65 мм рт.ст.

Gherghel et al. [46], проведя сравнительный анализ между больными ПОУГ с наличием прогрессирования ГОН и теми, у кого ГОН не прогрессировала (в обеих группах ВГД было ниже 21 мм рт.ст.), а также здоровыми лицами, обнаружил высокую прямую корреляцию между средним ПД и скоростью кровотока в глазной артерии (ГА) ($r=0,66$, $p=0,002$) и центральной артерии сетчатки (ЦАС) ($r=0,74$, $p<0,0001$). Этими авторами была установлена обратная корреляция между ср.ПД и индексом резистентности в ГА ($r=-0,70$, $p=0,001$) и ЦАС ($r=-0,62$, $p=0,003$) у больных с прогрессирующей ГОН, в то время как при стабильном течении заболевания и в контроле подобная корреляция не выявлялась.

Наши исследования также показали высокую корреляционную связь между средним ПД и скоростью кровотока в ГА ($r=0,57$, $p=0,005$), а также —

обратную корреляцию с индексом резистентности в ЦВС ($r=-0,50$, $p=0,003$) [47]. Ранее мы также обнаружили связь между АД и морфометрическими характеристиками ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) у больных глаукомой [48]. Так, высокая прямая корреляция прослеживалась между средним суточным диаст.АД и толщиной СНВС, измеренной методом когерентной томографии: $r=0,668$ ($p=0,009$). Была выявлена также высокая корреляция среднего пульсового АД с параметрами ДЗН, измеренными методом ретинальной томографии: с глубиной ЭДЗН (Cup volume: $r=-0,65$, $p=0,002$), объемом неврального ободка (Rim volume: $r=0,574$, $p=0,008$) и размером ЭДЗН (показателем Lin. cup/disk ratio: $r=-0,756$, $p=0,009$). Высокая прямая корреляция прослеживалась также между средним суточным диаст.АД и толщиной СНВС: $r=0,668$ ($p=0,009$).

Важно помнить, что АД (а следовательно, и ПД) в ночные часы, как правило, ниже, чем днем: сист.АД — на 10-12%, а диаст.АД — на 14-17%. Снижение АД в ночные часы вызвано понижением тонуса симпатической нервной системы. Приблизительно у 10% людей АД ночью либо вообще не снижается, либо эти понижения не превышают 10% от исходного. Это может быть связано с повышенной физической активностью днем, с приемом стероидных препаратов, плохим сном, а также наблюдается у женщин в менопаузу. Риск тяжелых осложнений, связанных с сердечно-сосудистой патологией, возрастает у них на 20%. Такие пациенты называются non-dippers. Противоположное явление — значительное падение диаст.АД в ночное время (до 15-20%) имеет свои отрицательные последствия. В многочисленных исследованиях было отмечено, что особенно выраженное снижение диаст.АД в ночные часы повышало риск развития глаукомы. Важно подчеркнуть, что предлагаемые некоторыми авторами способы повышения АД у больных глаукомой нормального давления (назначение соли или употребление яиц перед сном) может быть эффективным только в молодом возрасте. У пожилых людей это, напротив, может привести к серьезным сердечно-сосудистым катастрофам [49].

Sung [50], наблюдая за 100 больными глаукомой нормального давления (ГНД) в течение 4 лет, в трети случаев установил прогрессирование ГОН, причем более значительные изменения полей зрения отмечались у пациентов с большими флуктуациями ПД. В работах Choi [51-53] также неоднократно подчеркивалось, что именно флуктуации ПД являются независимым фактором прогрессирования глаукомы. Было замечено, что у больных ГНД флуктуации АД и ПД более выражены, чем у здоровых лиц, что ассоциируется с прогрессированием ГОН [51-54].

Очевидно, флуктуации ПД могут быть результатом неустойчивого ВГД. Согласно данным многоцентрового исследования Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), выраженные флуктуации ВГД приводят к увеличению риска прогрессирования ГОН на 30% [55]. Исследования Hughes, в которых выполнялось 24-часовое мониторирование ВГД у больных глаукомой, также выявило существенные его флуктуации, что послужило основанием для изменения режима закапывания антиглаукомных капель у 79% больных [56].

Важно иметь в виду, что риск прогрессирования ГОН повышается одинаково часто как при низком ночном АД, так и у пациентов non-deepers [57, 58].

В различных работах было показано, что ауторегуляция кровотока в ДЗН поддерживается в широких пределах. Однако если ауторегуляция нарушена, то даже небольшие изменения в ПД могут привести к резкому снижению кровотока в ДЗН [59]. В 2009 г. Liang [60], проводя эксперименты на обезьянах, обнаружил, что при ВГД 30 мм рт.ст. и ср.АД 102 мм рт.ст. кровоток в зрительном нерве у них сохранялся, однако при дальнейшем повышении ВГД и снижении АД гемоперфузия в ДЗН резко угнеталась.

В общей сложности на сегодня в мире проведено 14 крупных исследований, которые были выполнены в разных странах с 1995 по 2009 г. с целью выявить роль ПД в развитии ГОН. При этом в половине из них эта роль учитывалась без влияния на результат ВГД. В 5 исследованиях авторам удалось доказать значение ПД, а также его флуктуаций в развитии ГОН.

Результаты наших исследований по суточному мониторированию АД у больных ГНД показали, что среднее диаст. АД у них было достоверно ниже, чем в контроле: $76,7 \pm 5,1$ и $81,0 \pm 4,9$ мм рт.ст. соответственно ($p=0,04$). Существенным было также отличие ночного пульсового давления: у больных ГНД оно оказалось равным $37,0 \pm 5,1$ мм рт.ст., а в контроле $48,0 \pm 9,1$ мм рт.ст. ($p=0,04$) [48].

Артериальная гипотензия играет, по-видимому, важную роль при глаукоме и с точки зрения трансламинарного давления. В данном обзоре мы не останавливаемся на проблемах давления спинномозговой жидкости и градиента давления в области решетчатой мембраны склеры (они освещены ранее [61]). Тем не менее необходимо отметить, что при низком АД (или в случае его падения на фоне системных гипотензивных препаратов) давление спинномозговой жидкости также снижается, что необходимо для поддержания постоянства перфузии головного мозга. В результате градиент давления спинномозговой жидкости оказывается повышенным даже в случае нормального ВГД [62].

Следует, однако, подчеркнуть, что несмотря на все литературные данные о роли низкого АД и ПД в развитии глаукомы, на сегодня не существует

рекомендаций по лечению данного феномена. Следует ли повышать АД у больных глаукомой с артериальной гипотензией? Поскольку эффективность такого лечения не доказана, ответ отрицательный. Тем более, такая стратегия лечения может привести к негативным последствиям и повысить риск сердечно-сосудистых осложнений [16].

Сосудистая резистентность и ее роль в кровоснабжении ДЗН

Одним из наиболее важных факторов, влияющих на гемоперфузию в ДЗН, является сопротивление кровотоку, или *сосудистая резистентность*. Согласно закону Пуазейля, она напрямую пропорциональна вязкости крови, длине сосуда и обратно пропорциональна величине его просвета. Радиус сосуда является критическим фактором при определении сопротивления вследствие его геометрически непропорционального влияния. Следовательно, состояние и калибр сосудов, питающих ДЗН, играют решающую роль в его кровоснабжении. Это прежде всего относится к задним ресничным артериям как основному источнику питания ДЗН. Имеется несколько факторов, которые влияют на калибр питающих сосудов, включая ауторегуляцию кровотока, действие вазоактивных субстанций из сосудистого эндотелия и, наконец, изменения самих артерий.

Несмотря на то, что величина просвета прекапиллярных артериол — первичных сосудов, формирующих сопротивление кровотоку, — считается основным фактором, в норме определяющим сосудистую резистентность, важная роль отводится изменениям во внутренней сонной артерии, глазной артерии и задних ресничных артериях. Эти изменения могут быть вызваны спазмом сосудов, артериосклерозом, атеросклерозом, васкулитом, а также быть обусловлены приемом препаратов с сосудосуживающим или сосудорасширяющим действием или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наконец, сами перicyты капилляров также могут играть роль в регуляции резистентности кровотоку.

Сопротивление кровотоку регулируется главным образом состоянием артерий и артериол, в меньшей степени — капиллярами и венами. Вазоконстрикцию и вазодилатацию вызывают различные вещества, циркулирующие в крови, выделяемые эндотелиальной сосудистой стенкой (ионы Na , K , CO_2). В иннервации гладкомышечных клеток, расположенных в сосудистой стенке, важную роль играет автономная нервная система. Наши исследования показали, что у больных глаукомой, особенно ее нормотензивной формой, нередко преобладает тонус симпатической нервной системы, что создает предпосылки для вазоконстрикции и повышения сопротивления кровотоку [61].

Ауторегуляция глазного кровотока

Ауторегуляция играет очень важную роль в контроле кровотока в ткани. Целью ауторегуляции является поддержание относительно постоянного кровотока, капиллярного давления и запаса питательных веществ, несмотря на колебания перфузионного давления. Ауторегуляция возникает в результате нарушений сопротивления кровотоку, которое, в свою очередь, связано с изменениями в тоне сосудов. Принято считать, что сопротивление кровотоку регулируют терминальные (конечные) артериолы: они расширяются, чтобы увеличить кровоток при падении перфузионного давления, и сужаются, чтобы уменьшить кровоток при артериальной гипертензии. Но у такого сужения-расширения терминальных артериол есть предел, поэтому ауторегуляция действует только в границах определенного критического диапазона перфузионного давления и прекращает работу, когда перфузионное давление оказывается выше или ниже него. Таким образом, вопреки общему мнению, наличие ауторегуляции не обеспечивает автоматически постоянный кровоток в ткани.

Подобно мозговому кровотоку, гемодинамика в сетчатке подвержена ауторегуляции, которая существует лишь в определенном диапазоне перфузионного давления [42].

Регуляция кровотока определяется состоянием так называемого **нейронально-сосудистого комплекса** (нейроны — глия — сосудистая стенка), о чем речь пойдет ниже. В хориоиде эта регуляция существенно отличается от таковой в сетчатке. Как уже упоминалось, хориоидальные сосуды, в отличие от ретинальных, лишь частично подвержены ауторегуляции. В многочисленных исследованиях было показано, что сосуды хориоидеи имеют миогенную и метаболически поддерживаемую регуляцию [63, 64].

В ряде работ подчеркивается, что сбой ауторегуляции глазного кровотока может происходить при внезапном изменении АД и ПД, например, при изменении положения тела, или при кратковременном резком повышении ВГД [65-67]. Однако в целом ауторегуляция позволяет сохранять стабильным кровоток в ДЗН и сетчатке даже при значительных колебаниях АД и ВГД [68-72]. Именно это обстоятельство делает проблематичным активное воздействие на глазной кровоток путем назначения сосудорасширяющих препаратов. Было показано, что это может повлечь обратную реакцию — снижение глазной гемоперфузии [73].

Каковы же механизмы, поддерживающие постоянство ауторегуляции глазного кровотока? Предполагают, что их три [74].

1. Метаболический

Этот механизм основан на том, что тонус гладких мышц локальных артериол регулируется местной концентрацией продуктов обмена веществ или парциальным давлением кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), и играет свою роль в поддержании ауторегуляции. Изменения парциального давления CO_2 влияют на периферическое сопротивление [75], особенно это заметно для артериол [76]. Anderson и Davis [77] обнаружили, что увеличение pCO_2 вызывало ацидоз среды и расслабление перicyтов, что зависело от концентрации CO_2 . Эти данные позволяют предположить, что регулирование кровотока для удовлетворения местных метаболических потребностей свойственно не только артериям и артериолам, но и частично сосудам капиллярного ложа за счет сократительных свойств перicyтов.

2. Миогенный

Предполагается, что рост внутрисосудистого давления вызывает сужение кровеносных сосудов [78]. Кроме того, известно, что миогенный ответ блокируется ингибиторами кальциевых каналов [79]. Anderson et al. [77] впервые обратили внимание на роль перicyтов капилляров в поддержании ауторегуляции кровотока благодаря наличию в них сократительных белков актина и миозина. Перicyты капилляров сетчатки, посредством их эндотелиального расслабляющего фактора оксида азота, могут изменять тонус капиллярной стенки и таким образом имеют возможность влиять на кровоток.

3. Нейрогенный

Имеется не так много доказательств существования нейрогенного механизма поддержания ауторегуляции глазного кровотока ДЗН, поскольку известно, что сосуды в сетчатке и ДЗН не обладают вегетативными нервами, но в то же время они подвержены ауторегуляции. Хориоидея, напротив, густо оплетена вегетативными нервами [24], однако не имеет существенной ауторегуляции. Вместе с тем в последние годы активно разрабатывается теория нейроваскулярного взаимодействия, играющего важную роль в сохранении гомеостаза нервной ткани.

Нейроваскулярное взаимодействие

Было доказано, что в сетчатке, как и в головном мозге, кровоснабжение возрастает в ответ на активацию нейронов, то есть происходит так называемая функциональная гиперемия. Это явление получило название «нейроваскулярное взаимодействие» (Neurovascular coupling). Недостаточное кровоснабжение в ответ на стимуляцию нейронов приводит к их гибели [80].

Еще десять лет назад в ряде экспериментальных исследований было показано, что стимуляция нейронов, в частности световым импульсом (flicker), вызывает изменение глазного кровотока [72, 81]. Так, в экспериментах на обезьянах отмечалось высвобождение оксида азота в сетчатке, повышение потребления глюкозы в ее внутренних слоях и зрительном нерве, наиболее вероятно за счет повышения нейронной активности. Kondo et al. [82] обнаружили, что у кошек после анестезии flicker повышал кровоток в сетчатке и ДЗН. Авторы заключили, что сосудорасширяющий эффект световой стимуляции обусловлен главным образом действием оксида азота, который играет основную роль в указанном феномене.

Важная роль в реализации нейроваскулярного взаимодействия отводится, по-видимому, перicyтам. Это было продемонстрировано в многочисленных экспериментах Anderson [77]. Ferrari-Dileo et al. [83] исследовали в культивированных перicyтах сосудов сетчатки бычьего глаза потенциал вазоактивных нейропептидных рецепторов и обнаружили, что циркулирующие или местно образующиеся вазоактивные нейропептиды могут влиять на сократительный тонус перicyтов, что оказывало влияние на местный кровоток.

В последние годы феномен нейроваскулярного взаимодействия все более рассматривается в аспекте нейродегенеративной патологии. Наиболее важную роль в расширении сосудов, питающих нейроны, играют астроциты. Так, в результате эксайтотоксического феномена под влиянием высоких концентраций глутамата внутрь нейронов устремляются ионы кальция. Через посредство арахидоновой кислоты это приводит к одновременному синтезу как вазодилаторов (например, простагландинов), так и вазоконстрикторов (например, эйкозатриеновой кислоты). Важную роль при этом играет оксид азота, который модулирует арахидоновый путь нейроваскулярного взаимодействия: при недостаточном синтезе NO[•] сосудистым эндотелием, например, при его дисфункции, нормальный ответ сосудов на активацию нейронов нарушается.

Роль нейроглии в нейроваскулярном взаимодействии связана также с чрезмерной продукцией астроцитами фактора некроза опухоли альфа и глутамата. В ДЗН астроциты непосредственно принимают участие в ауторегуляции кровотока при повышении ВГД, поскольку вырабатывают токсическое вещество L-2-аминоадипиновую кислоту, которая изменяет глазной кровоток в ответ на снижение перфузионного давления [84].

В ряде исследований было показано, что при глаукоме в ответ на flicker-стимуляцию адекватного повышения кровотока не происходит [72, 81, 85].

Одной из важных причин, приводящих к неадекватному сосудистому ответу на активацию нейронов, является первичная сосудистая дисрегуляция.

Было обнаружено, что у лиц, страдающих вазоспастическим синдромом, сосудистый ответ на flicker-стимуляцию снижен [85]. Неадекватное нейрососудистое взаимодействие ассоциируется с прогрессированием глаукомной оптиконеуропатии: было показано, что снижение реакции сосудов на flicker-стимуляцию являлось предиктором истончения СНВС в последующие три года [8].

Важная причина нарушенного нейроваскулярного взаимодействия — дисфункция сосудистого эндотелия [86]. Примечательно, что повышенное ВГД при этом не играет непосредственной роли: было показано, что при стимуляции сетчатки светом кратковременное повышение ВГД не влияет на характер сосудистого ответа [81]. Возможно, имеют значение и другие факторы, например, сбой в работе астроцитов. Но доказательств этому пока не получено.

Важно иметь в виду, что **ауторегуляция работает только в критическом диапазоне перфузионного давления**: с его повышением или падением ауторегуляция становится неэффективной и приостанавливается. В этих условиях кровоток становится прямо пропорциональным перфузионному давлению.

В различных исследованиях приводятся разные данные об уровне перфузионного давления, ниже которого ауторегуляция в ДЗН прекращается. Так, в экспериментах на животных были получены следующие данные: от 15 до 30 мм рт.ст. [24, 87] и до 50 мм рт.ст., по наблюдениям Ernest et al. [87].

В ряде работ, как экспериментальных, так и клинических, было показано, что регуляция глазного кровотока лучше осуществляется при ВГД 5 мм рт.ст., чем при ВГД 25 мм рт.ст. [63, 88-90].

Важную роль в нарушении ауторегуляции кровотока играют первичная сосудистая дисрегуляция и/или дисфункция эндотелия [48, 91]. У больных с различными сердечно-сосудистыми нарушениями и даже у здоровых людей уровень поддержания ауторегуляции глазного кровотока может быть очень разным. Нарушение ауторегуляции может быть следствием множества системных и локальных причин — процесса старения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, артериальной гипотензии, атеросклероза, атеросклероза, гиперхолестеринемии, спазма сосудов и региональных сосудистых эндотелиальных расстройств. Вполне возможно, что существуют и другие, пока неизвестные, причины нарушения ауторегуляции, в частности врожденного характера, что может иметь место у пациентов, страдающих ортостатической артериальной гипотензией.

Таким образом, важно помнить, что ауторегуляция не защищает кровоток ДЗН постоянно.

Соппротивление кровотоку регулируется главным образом состоянием артерий и артериол, в меньшей степени — капиллярами и венами. Вазоконстрикцию и вазодилатацию вызывают различные вещества, циркулирующие в крови, выделяемые

эндотелиальной сосудистой стенкой (ионы Na, K, CO₂). В иннервации гладкомышечных клеток, расположенных в сосудистой стенке, важную роль играет автономная нервная система. Наши исследования показали, что у больных глаукомой, особенно ее нормотензивной формой, нередко преобладает тонус симпатической нервной системы, что создает предпосылки для вазоконстрикции и повышения сопротивления кровотоку (см. ниже).

Важную роль в нарушении ауторегуляции кровотока играет также **первичная сосудистая дисрегуляция (ПСД), которая характеризуется рядом клинических проявлений [48, 92] и составляет суть синдрома Фламмера [92].**

Общим для всех этих патологических состояний является повышенное образование эндотелина-1, лежащее в основе патогенеза вазоспастического синдрома. Причина повышенного образования эндотелина-1 при первичном вазоспазме неизвестна. Основное значение придается генетическому фактору [74].

Сосудистый эндотелий и его дисфункция

Сосудистый эндотелий является барьером между сосудистой стенкой и плазмой крови и представляет собой высокоспециализированный, метаболически активный монослой клеток (3-5×10¹³ клеток), выстилающий сосуды, общая длина которого составляет 7 км, площадь — около 900 м², а общий вес в организме человека — 1,5-1,8 кг. Эндотелий обладает аутокринными, паракринными и эндокринными свойствами и играет ключевую роль: 1) в ангиогенезе (синтез/ингибирование факторов пролиферации); 2) в регуляции воспалительной реакции (выработка про- и противовоспалительных факторов); 3) в гемостазе (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); 4) в регуляции сосудистого тонуса (вазоконстрикция/вазодилатация).

Все указанные процессы находятся под влиянием веществ, продуцируемых эндотелием. К ним относятся: вазоконстрикторы (эндотелин I, ангиотензин II, тромбоксан); вазодилататоры (оксид азота, простациклин, пероксид водорода и др.).

В физиологических условиях факторы вазодилатации и вазоконстрикции, анти- и прокоагулянтные медиаторы находятся в состоянии динамического равновесия, что определяет тромборезистентность сосудов и способствует поддержанию гемостаза [86, 93, 94]. Однако баланс указанных веществ нарушается, когда наступает эндотелиальная дисфункция. **Таким образом, дисфункция эндотелия (ДЭ) характеризуется как дисбаланс между вазоактивными субстанциями, продуцируемыми сосудистым эндотелием и обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов.**

Регуляция сосудистого тонуса и объем местного кровотока обеспечиваются главным образом благодаря сочетанному действию оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЭТ-1) за счет поддержания баланса продуцируемых субстанций. В глазу сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи [95, 96].

NO- является мощным вазодилататором, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов, подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, предотвращая тем самым ремоделирование сосудистой стенки и прогрессирование атеросклероза. Оксид азота контролирует базальный кровоток в сосудах хориоидеи, зрительного нерва и сетчатки. Снижение продукции NO- лежит в основе вазоспазма цилиарных артерий, являющихся основным источником кровоснабжения ДЗН [95].

Эндотелины (ЕТ) представляют собой мощные вазоконстрикторы. К ним относятся эндотелин-1, -2 и -3, которые действуют через рецепторы эндотелина А и В. Рецептор А находится на гладких мышцах сосудов, а рецептор В — на эндотелиальных клетках сосудов. Под влиянием ионов кальция происходит возбуждение рецептора эндотелина А. Эндотелин-1 (ЕТ-1) осуществляет свой вазоконстрикторный эффект благодаря воздействию на селективные ЕТ-А рецепторы, находящиеся на поверхности клеток гладкомышечной ткани. Активация неселективных ЕТ-В рецепторов под влиянием низких концентраций ЕТ-1 может, напротив, приводить к вазодилатации. Однако основной механизм действия ЕТ-1 заключается именно в вазоконстрикции. ЕТ-1 стимулирует высвобождение ионов кальция, что вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза, адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также сокращение и рост гладких мышц сосудов. ЕТ-1 играет ключевую роль в регуляции глазной гемодинамики, уменьшая кровоток в сосудах сетчатки, хориоидеи и зрительного нерва [93, 95, 97].

Cioffi et al. [98] исследовали эффект длительного воздействия эндотелина-1 на зрительный нерв у кроликов и обезьян. Они обнаружили дозозависимое сужение сосудов зрительного нерва, снижение кровотока в нем и как итог — образование экскавации ДЗН с диффузной потерей аксонов. Oki et al. [99] вводили семи кроликам эндотелин-1 в заднюю часть стекловидного тела глаза два раза в неделю в течение месяца и обнаружили снижение кровотока, образование патологической ЭДЗН, а также значительное снижение зрительных вызванных потенциалов. Nishimura et al. [100] вводили эндотелин-1 в стекловидное тело глаз кошек и выявили дозозависимое устойчивое снижение кровотока в ДЗН. Важно подчеркнуть, что в этих исследованиях ВГД было нормальным. Это позволило авторам предположить, что ЭДЗН может развиваться при нормальном ВГД в результате хронической ишемии ДЗН.

В то же время во многих экспериментальных работах было показано, что введение в стекловидное тело ET-1 хотя и вызывает устойчивое снижение кровотока ДЗН, это, однако, не приводит к ЭДЗН: апоптозу подвергаются только ганглиозные клетки сетчатки. Развитие ЭДЗН происходит при нормальном офтальмотонусе лишь в случае несостоятельности решетчатой мембраны склеры. Tezel et al. в 1997 г. [101] впервые обнаружили высокий уровень ET-1 в водянистой влаге больных ПОУГ. Вазоспастическое действие эндотелина и его роль в патогенезе ГОН отражены в исследованиях Gass et al. в 1997 г. [102] и Nicoleta et al. в 2003 г. [103]. Более того, было доказано, что усиленная секреция ET-1 ассоциируется с быстрым прогрессированием ГОН [104, 105]. Не все авторы разделяют точку зрения о том, что действие ET-1 сводится исключительно к вазоспастическому эффекту. Важно, что в повышенных концентрациях ET-1 участвует непосредственно в апоптозе ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и вызывает астроглиоз, который, с одной стороны, нарушает нормальное взаимодействие нейронов и глии, с другой, способствует образованию ЭДЗН [106, 107].

Таким образом, нейротоксический эффект ET-1 был связан не с его вазоконстрикторным действием, а объяснялся другими механизмами, например, активацией пролиферации астроцитов [3].

Примечательно, что эндотелин-1, введенный внутривенно, напротив, приводит к кратковременному дозозависимому увеличению кровотока в зрительном нерве. По-видимому, на гладких мышцах сосудов и эндотелиальных клетках существуют популяции эндотелиновых рецепторов разнонаправленного действия. Высказывается предположение, что пока эндотелин-1 не достигнет гладких мышц сосудов ДЗН, он не может вызывать сужение сосудов, которое ему приписывается [33, 108].

Многочисленными исследованиями было установлено, что прогрессирование глаукомы ассоциируется со снижением синтеза NO⁻, что связано с нарушением экспрессии или транскрипции NOS, ослаблением доступности запасов L-аргинина для эндотелиальной NOS, ускоренным метаболизмом NO⁻ или комбинацией указанных факторов [109, 110]. При глаукоме было обнаружено снижение продукции уровня NO⁻ (уровня метаболитов NO⁻) в водянистой влаге [111, 112], а также выявлено, что ингибирование синтеза NO⁻ приводит к вазоконстрикции цилиарных артерий, основного источника кровотока в ДЗН [113].

Артерии, вены и сосуды микроциркуляторного русла находятся в постоянной релаксации под действием непрерывно выделяемого эндотелием оксида азота. В эндотелии сосудов содержатся также натрийуретический пептид С-типа, участвующий в локальной регуляции сосудистого тонуса, угнетающий пролиферацию гладкомышечных клеток,

аденомедулин, брадикинин, гистамин. К другим эндотелиальным сосудосуживающим факторам относят ангиотензин II, простагландин ПГ-I2, супероксиданион, эндотелин, тромбосан А-2.

В настоящее время известно, что большое влияние на состояние эндотелия оказывают циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (EPCs), нарушение образования которых может вызвать эндотелиальную дисфункцию [114, 115]. В целом ряде работ исследовалась роль указанных клеток в патогенезе глаукомы [116-121]. Существуют и другие маркеры ДЭ, в частности — фактор Виллебранда (фВ). Наши недавние наблюдения выявили его достоверное увеличение у больных глаукомой, в том числе нормотензивной, по сравнению с лицами контрольной группы [122].

Таким образом, несмотря на присутствие всех классических механизмов регуляции глазного кровотока, физиология и патофизиология глазной гемоперфузии в значительной степени уникальна. Это связано с наличием в глазу ауторегуляции кровотока, действие которой подвержено тонким механизмам на базе нейрососудистого взаимодействия.

Литература/ References

- Graham S.L., Drance S.M., Wijsman K. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. *The nocturnal dip Ophthalmology* 1995; 102:61-69. doi:10.1016/S0161-6420(95)31053-6.
- Fechtner R.D., Weinreb R.N. Mechanisms of optic nerve damage in primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 23-42. doi:10.1016/s0039-6257(05)80042-6.
- Harris A., Spaeth G., Wilson R. Nocturnal ophthalmic arterial hemodynamics in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997; 6:170-174. doi:10.1097/00061198-199706000-00006.
- Flammer J., Orgül S., Costa V.P. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21:359-393. doi:10.1016/S1350-9462(02)00008-3.
- Abegao Pinto L., Vandewalle E., De Clerck E., Marques-Neves C., Stalmans I. Lack of spontaneous venous pulsation: possible risk indicator in normal tension glaucoma? *Acta Ophthalmol* 2013; 91:514-520. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02472.x.
- Kuryshova N.I., Parshunina O.A., Shatalova E.O., Kiseleva T.N. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res* 2016; 24:1-7. doi:10.1080/02713683.2016.1184281.
- Attwell D., Buchan A.M., Charkap S., Lauritzen M., Macvicar B.A., Newman E.A. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 2010; 468:232-243. doi:10.1038/nature09613.
- Waldmann N., Kochkorov A., Orgül S., Gugleta K. The prognostic value of retinal vessel analysis in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmologica* 2016; 1-7. doi: 10.1111/aos.13014.
- Hayreh S.S., Revi I.H., Edwards J. Vasogenic origin of visual field defects and optic nerve changes in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1970; 54:461-472. doi: 10.1136/bjo.54.7.461.
- Yaoeda K., Shirakashi M., Fukushima A. Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scand* 2003; 81:253-259. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00073.x.
- Zeitl O., Galambos P., Wagenfeld L. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1245-1248. doi:10.1136/bjo.2006.093633.
- Plange N., Kaup M., Arend O. Asymmetric visual field loss and retrobulbar haemodynamics in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 978-983. doi: 10.1007/s00417-005-0227-9.

13. Zeitz O., Galambos P., Wagenfeld L. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1245-1248. doi:10.1136/bjo.2006.093633.
14. Caprioli J., Coleman A.L. Blood Flow in Glaucoma Discussion. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(5):704-12. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.018.
15. Kiel J.W., van Heuven W.A. Ocular perfusion pressure and choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:579-585.
16. Bill A. Physiological aspects of the circulation in the optic nerve. Glaucoma: conceptions of a disease 1978; 97-103. doi:10.1016/0304-3940(78)90055-1.
17. Buys Y.M., Alasbali T., Jin Y.P. Effect of sleeping in a head-up position on intraocular pressure in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2010; 117:1348-1351. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.11.015.
18. Mansouri K., Leite M.T., Weinreb R.N. 24-hour ocular perfusion pressure in glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1175-1176. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300160.
19. Tung J.D., Tafreshi A., Weinreb R.N. Twenty-four-hour effects of bimatoprost 0.01% monotherapy on intraocular pressure and ocular perfusion pressure. *BMJ* 2012; 23:2. doi:10.1136/bmjopen-2012-001106.
20. Lee J.Y., Yoo C., Kim Y.Y. The effect of lateral decubitus position on intraocular pressure in patients with untreated open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2013; 155:329-335. doi:10.1016/j.ajo.2012.08.003.
21. Bill A. Circulation in the eye. The handbook of physiology: cardiovascular system 1984; 1001-1034. doi: 10.1016/0014-4835(73)90249-2.
22. Glucksberg M.R., Dunn R. Direct measurement of retinal microvascular pressures in the live, anesthetized cat. *Microvasc Res* 1993; 45:158-165. doi: 10.1006/mvre.1993.1015.
23. Morgan W., Lind C., Kain S., Fatehee N., Bala A., Yu D. Retinal vein pulsation is in phase with intracranial pressure and not intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:4676-4681. doi:10.1167/iov.12-9837.
24. Bill A. Aspects of regulation of the uveal venous pressure in rabbits. *Exp Eye Res* 1962; 1:193-199. doi: 10.1016/s0014-4835(62)80001-3.
25. Reitsamer H.A., Kiel J.W. A rabbit model to study orbital venous pressure, intraocular pressure, and ocular hemodynamics simultaneously. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:3728-3734.
26. Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol* 1969; 31:675-725. doi: 10.1146/annurev.ph.31.030169.003331.
27. Liu J.H., Kripke D.F., Hoffman R.E. Elevation of human intraocular pressure at night under moderate illumination. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(10):2439-2442.
28. Costa V.P., Jimenez-Roman J., Carrasco F.G. Twenty-four-hour ocular pressure in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2010; 94:1291-1294. doi: 10.1136/bjo.2009.167569.
29. Brown B., Morris P. et al. Fluctuations in intraocular pressure with sleep: I. Time course of IO increase after the onset of sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 1988; 8(3):246-248. doi: 10.1016/0275-5408(88)90174-3.
30. Wildsoet C., Eyeson-Annan M., Brown B., Swann P.G., Fletcher T. Investigation of parameters influencing intraocular pressure increases during sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993; 13(4):357-365. doi:10.1111/j.1475-1313.1993.tb00491.x.
31. Buguet A., Py P., Romanet J.P. 24-hour (nyctohemeral) and sleep-related variations of intraocular pressure in healthy white individuals. *Am J Ophthalmol* 1994; 117(3):342-347. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73143-5.
32. Wildsoet C., Eyeson-Annan M., Brown B., Swann P.G., Fletcher T. Investigation of parameters influencing intraocular pressure increases during sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993; 13(4):357-365.
33. Hayreh S.S. Ischemic Optic Neuropathies. Springer, 2011; 456 p. doi: 10.1007/978-3-642-11852-4.
34. Tielsch J.M., Katz J., Sommer A. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:216-221. doi: 10.1001/archophth.1995.01100020100038.
35. Quigley H.A., West S.K., Rodriguez J., Munoz B., Klein R., Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1819-1826. doi: 10.1001/archophth.119.12.1819.
36. Memarzadeh F., Ying-Lai M., Chung J. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:2872-2877. doi: 10.1167/iov.08-2956.
37. Leske M.C. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20:73-78. doi: 10.1097/icu.0b013e32831eeef82.
38. Costa V.P., Arcieri E.S., Harris A. Blood pressure and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1276-1282. doi: 10.1136/bjo.2008.149047.
39. Zheng Y., Wong T.Y., Mitchell P. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:3399-3404. doi: 10.1167/iov.09-4867.
40. Xu L., Wang Y.X., Jonas J.B. Ocular perfusion pressure and glaucoma: the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009; 23:734-736. doi: 10.1038/eye.2008.342.
41. Grieshaber M.C., Mozaffarieh M., Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol* 2007; 52(2):144-154. doi: 10.1016/j.survophthal.2007.08.010.
42. Nicoletta M.T. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2008; 43(3):337-341. doi: 10.1139/i08-063.
43. Galassi F., Giambene B., Varriale R. Systemic dysregulation and retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 5:4467-4471. doi: 10.1167/iov.10-6710.
44. Fuchs-Jager-Mayr G., Georgopoulos M., Hommer A. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow relationship in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:1289-1296. doi: 10.1167/iov.09-3827.
45. Deokule S., Weinreb R.N. Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2008; 43:302-307. doi: http://dx.doi.org/10.3129/i08-061.
46. Gherghel D., Orgul S., Gugleta K. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:597-605. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00766-2.
47. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В. ОКТ-ангиография и цветовое доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. *Офтальмология* 2016; 13(2):102-110. [Kurisheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V. OCT angiography and color Doppler mapping in the study of hemoperfusion retina and optic nerve in glaucoma. *Oftalmologiya* 2016; 13(2):102-110. (In Russ.)].
48. Курышева Н.И. Глазное перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления. *Глаукома* 2011; 3:11-17. [Kurisheva N.I. Ocular perfusion pressure and the primary vascular dysregulation in patients with normal pressure glaucoma. *Glaukoma* 2011; 3:11-17. (In Russ.)].
49. Costa V., Harris A., Anderson D., Stodtmeister R., Cremasco F., Kergoat H., Lovasik J., Stalmans I., Zeitz O., Lanzl I., Gugleta K., Schmetterer L. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2014; 92:252-266. doi: 10.1111/aos.12298.
50. Sung K., Lee S., Park S., Choi J., Kim S., Yun S., Kang S., Cho J., Kook M. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:5266-5274. doi: 10.1167/iov.09-3716.
51. Choi J., Jeong J., Cho H.S. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:831-836. doi: 10.1167/iov.05-1053.
52. Choi J., Kim K.H., Jeong J. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(2):104-111. doi: 10.1167/iov.06-0615.

53. Choi W., Baumann B., Liu J.J., Clermont A.C., Feener E.P., Duker J.S., Fujimoto J.G. Measurement of pulsatile total blood flow in the human and rat retina with ultrahigh speed spectral/Fourier domain OCT. *Biomed Opt Express* 2012; 3:1047-1061. doi: 10.1364/boe.3.001047.
54. Lange N., Kaup M., Daneljan L., Predel H.G., Remky A., Arend O. 24-h blood pressure monitoring in normal tension glaucoma: night-time blood pressure variability. *J Hum Hypertens* 2006; 20:137-142. doi: 10.1038/sj.jhh.1001959.
55. Nouri-Mahdavi K., Hofman D., Coleman A.L. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004; 111:1627-1635. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017.
56. Hughes E., Spry P., Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma* 2003; 12(3):232.
57. Collignon N., Dewe W., Guillaume S., Collignon-Brach J. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma patients. The nocturnal systolic dip and its relationship with disease progression. *Int Ophthalmol* 1998; 22:19-25. doi: 10.1023/a:1006113109864.
58. Tokunaga T., Kashiwagi K., Tsumura T., Taguchi K., Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48:380-385. doi: 10.1007/s10384-003-0071-6.
59. Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow — Relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:141-155. doi: 10.1016/j.exer.2010.09.002.
60. Liang Y., Downs J.C., Fortune B. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:2154-2160. doi: 10.1167/iovs.08-2882.
61. Курышева Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома. М.: Гринлайт, 2014; 128 с. [Kurisheva N.I. Glaznaya gemoperfuziya i glaukoma [Eye hemoperfusion and glaucoma]. Moscow, Grenlight Publ., 2014. 128 p. (In Russ.)].
62. Topouzis F., Coleman A.L., Harris A. Association of blood pressure status with the optic disk structure in non-glaucoma subjects: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1):60-67. doi: 10.1016/j.ajo.2006.02.055.
63. Boltz A., Schmidl D., Weigert G., Lasta M., Pemp B., Resch H., Garhofer G., Fuchsjager-Mayrl G., Schmetterer L. Effect of latanoprost on choroidal blood flow regulation in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:4410-4415. doi: 10.1167/iovs.11-7263.
64. Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow — Relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:141-155. doi: 10.1016/j.exer.2010.09.002.
65. Galambos P., Vafiadis J., Vilchez S.E. Compromised autoregulatory control of ocular hemodynamics in glaucoma patients after postural change. *Ophthalmology* 2006; 113:1832-1836. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.05.030.
66. Feke G.T., Pasquale L.R. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology* 2008; 115(2):246-252. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.04.055.
67. Portmann N., Gugleta K., Kochkorov A. Choroidal blood flow response to isometric exercise in glaucoma patients and patients with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:7068-7073. doi: 10.1167/iovs.11-7758.
68. Alm A., Bill A. The oxygen supply to the retina, II. Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats. A study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Acta Physiol Scand* 1972; 84: 306-319. doi: 10.1111/j.1748-1716.1972.tb05182.x.
69. Liang Y., Downs J.C., Fortune B., Cull G., Cioffi G.A., Wang L. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 2154-2160. doi: 10.1167/iovs.08-2882.
70. Weigert G., Findl O., Luksch A. Effects of moderate changes in intraocular pressure on ocular hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and healthy controls. *Ophthalmology* 2005; 112:1337-1342. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.03.016.
71. Riva C.E., Hero M., Titz P., Petrig B. Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:618-626.
72. Riva C.E., Logean E., Falsini B. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24:183-215. doi: 10.1007/bf00946937.
73. Kiel J.W. Choroidal myogenic autoregulation and intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1994; 58:529-543. doi: 10.1006/exer.1994.1047.
74. Örgül S., Meyer P., Cioffi G.A. Physiology of blood flow regulation and mechanisms involved in optic nerve perfusion. *J Glaucoma* 1995; 4:427-443. doi: 10.1097/00061198-199512000-00009.
75. Wray S. Smooth muscle intracellular pH: measurement, regulation, and function. *Am J Physiol* 1980; 8(3):197-206. doi: 10.1007/s004240100562.
76. Wei E.P., Ellis E.F., Kontos H.A. Role of prostaglandins in pial arteriolar response to CO₂ and hypoxia. *Am J Physiol* 1980; 238(2):226-230.
77. Anderson D.R. Glaucoma, capillaries and pericytes. Blood flow regulation. *Ophthalmologica* 1996; 210(5):257-262. doi: 10.1159/000310722.
78. Osol G., Halpern W. Myogenic properties of cerebral blood vessels from normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol* 1985; 249(5):914-921.
79. Harder D.R., Madden J.A. Cellular mechanism of force development in cat middle cerebral artery by reduced pCO₂. *Pflügers Arch* 1985; 403(4):402-406. doi: 10.1007/bf00589253.
80. Attwell D., Buchan A.M., Charkpak S., Lauritzen M., Macvicar B.A., Newman E.A. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 2010; 468:232-243. doi: 10.1038/nature09613.
81. Garhofer G., Zawinka C., Resch H., Huemer K.H., Schmetterer L., Dorner G.T. Response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with early open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2004; 13:340-344. doi: 10.1097/00061198-200408000-00013.
82. Kondo M., Wang L., Bill A. The role of nitric oxide in hyperemic response to flicker in the retina and optic nerve in cats. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(3):323-325. doi: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00762.x.
83. Ferrari-Dileo G., Davis E., Anderson D.R. Glaucoma, capillaries and pericytes. *Ophthalmologica* 1996; 210(5):269-275. doi: 10.1159/000310724.
84. Shibata M., Sugiyama T., Kurimoto T., Oku H., Okuno T., Kobayashi T., Ikeda T. Involvement of glial cells in the autoregulation of optic nerve head blood flow in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:3726-3732. doi: 10.1167/iovs.11-9316.
85. Gugleta K., Kochkorov A., Waldmann N., Polunina A., Katamay R., Flammer J., Örgül S. Dynamics of retinal vessel response to flicker light in glaucoma patients and ocular hypertensives. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250:589-594. doi: 10.1007/s00417-011-1842-2.
86. Resch H., Garhofer G., Fuchsjager-Mayrl G., Hommer A., Schmetterer L. Endothelial dysfunction in glaucoma. *Acta Ophthalmologica* 2009; 87:4-12. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01167.x.
87. Ernest J.T. Autoregulation of optic disk oxygen tension. *Invest Ophthalmol* 1974; 13:101.
88. Kiel J.W., Shepherd A.P. Autoregulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:2399-2410.
89. Polska E., Simader C., Weigert G., Doelemeyer A., Kolodjaschna J., Scharmann O., Schmetterer L. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3768-3774. doi: 10.1167/iovs.07-0307.
90. Fuchsjager-Mayrl G., Georgopoulos M., Hommer A., Weigert G., Pemp B., Vass C., Garhofer G., Schmetterer L. Effect of dorzolamide and timolol on ocular pressure: blood flow relationship in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:1289-1296. doi: 10.1167/iovs.09-3827.

91. Курышева Н.И. Дисфункция эндотелия в патогенезе глаукомы. *Глаукома* 2011; 2:62-70. [Kurisheva N.I. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of glaucoma. *Glaucoma* 2011; 2:62-70. (In Russ.)].
92. Konieczka K., Ritch R., Traverso C., Kim D., Kook M., Golubnitschaja O., Erb C., Reitsamer H., Kida T., Kurysheva N., Yao K. Flammer syndrome. *The EPMA Journal* 2014; 5:11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
93. Luscher T., Tanner F. Endothelial regulation of vascular tone and growth. *Am J Hypertension* 1993; 6(2):283-293.
94. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. *СПбГМУ* 2003; 30-35. [Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms and pharmacological correction. *SPbGMU* 2003; 30-35. (In Russ.)].
95. Haefliger I.O., Flammer J., Beny J.L., Luscher T.F. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20:209-225. doi: 10.1016/s1350-9462(00)00020-3.
96. Schmetterer L., Polak K. Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20:823-847. doi: 10.1016/s1350-9462(01)00014-3.
97. Haynes W., Webb D. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet* 1994; 344(6): 852-854. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92827-4.
98. Cioffi G., Orgul S., Onda E. An in vivo model of chronic optic nerve ischemia: the dose-dependent effects of endothelin-1 on the optic nerve microvasculature. *Curr Eye Res* 1995; 14(12):1147-1153. doi: 10.3109/02713689508995821.
99. Oku H., Sugiyama T. Experimental optic cup enlargement caused by endothelin-1-induced chronic optic nerve head ischemia. *Surv Ophthalmol* 1998; 44(1):74-84. doi: 10.1016/s0039-6257(99)00068-5.
100. Nishimura K., Riva C.E., Harino S., Reinach P., Cranston S.D., Mita S. Effects of endothelin-1 on optic nerve head blood flow in cats. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996; 12(1):75-83. doi: 10.1089/jop.1996.12.75.
101. Tezel G., Kass M.A., Kolker A.E., Becker B., Wax M.B. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997; 6(2):838-839. doi: 10.1097/00061198-199704000-00003.
102. Gass A., Flammer J., Linder L., Romero S.C., Gasser P., Haefeli W.E. Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235(10):634-638. doi: 10.1007/bf00946939.
103. Nicolela M.T., Ferrier S.N., Morrison C.A., Archibald M.L., LeVatte T.L., Wallace K., Chauhan B.C., LeBlanc R.P. Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(6):2565-2572. doi: 10.1167/iops.02-0913.
104. Emre M., Orgül S., Haufschild T., Shaw S.G., Flammer J. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(1):60-63. doi: 10.1136/bjo.2004.046755.
105. Galassi F., Giambene B., Varriale R. Systemic dysregulation and retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 54:4467-4471. doi: 10.1167/iops.10-6710.
106. Prasanna G., Krishnamoorthy R., Clark A.F., Wordinger R.J., Yorio T. Human optic nerve head astrocytes as a target for endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(8):2704-2713.
107. Chauhan B.C., Mikelberg F.S., Balaszi A.G., LeBlanc R.P., Lesk M.R., Trope G.E.; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1030-1036. doi:10.1001/archophth.126.8.1030.
108. Wang X., Levatte T.L., Archibald M.L., Chauhan B.C. Increase in endothelin B receptor expression in optic nerve astrocytes in endothelin-1 induced chronic experimental optic neuropathy. *Exp Eye Res* 2009; 88:378-385. doi: 10.1016/j.exer.2008.09.009.
109. Drexler H., Zeiher A. Progression of coronary endothelial dysfunction in man and its potential clinical significance. *Basic Res Cardiol* 1991; 86(2):223-32. doi: 10.1007/978-3-642-72461-9_22.
110. Creager M.A., Gallagher S.J., Gierd X.J., Coleman S.M., Dzau V.J., Cooke J.P. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90(4):1248-1253. doi: 10.1172/jci115987.
111. Курышева Н.И., Томилова И.К., Деев А.А., Назаров С.Б. Оксид азота в патогенезе катаракты и глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2001; 5:5-7. [Kurisheva N.I., Tomilova I.K., Deev A.A., Nazarov S.B. Nitric oxide in the pathogenesis of cataracts and glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2001; 5:5-7. (In Russ.)].
112. Doganay S., Evereklioglu C., Turkoz Y., Er H. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12(1):44-48.
113. Nathanson J.A., McKee M. Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(9):1774-1784.
114. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-967. doi: 10.1126/science.275.5302.964.
115. Steiner S., Niessner A., Ziegler S. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 18:305-310. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.006.
116. Atalar P.T., Atalar E., Kilic H. Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int Heart J* 2006; 47:77-84. doi: 10.1536/ihj.47.77.
117. Werner N., Kosiol S., Schiegl T., Ahlers P., Walenta K., Link A., Böhm M., Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353:999-1007. doi: 10.1056/nejmoa043814.
118. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:179-212. doi: 10.1016/j.survophthal.2006.02.008.
119. Orzaesli N., Rossetti L., Omboni S. Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:795-802. doi: 10.1007/s00417-006-0457-5.
120. Kotliar K.E., Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M. Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:424-433. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01072.x.
121. Fadini G.P., Pagano C., Baesso I., Kotsafti O., Doro D., V. de Kretzenberg S., Avogaro A., Agostini C., Dorigo M. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010; 88:135-141. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01573.x.
122. Курышева Н.И., Иртегова Е.Ю., Ясаманова А.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал* 2015; 2:34-39. [Kurisheva N.I., Irtegov E.Y., Yasamanova A.N. The role of endothelial dysfunction in the progression of glaucomatous optic neuropathy. *Rossiyskiy Oftalmologicheskii J* 2015; 2:34-39. (In Russ.)].

Поступила 06.09.2016

УДК 617.7-007.681:616-092

Хронобиологические нарушения в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний. Значение десинхронизации биологических ритмов в патогенезе первичной глаукомы

МАЛИШЕВСКАЯ Т.Н., к.м.н., начальник отдела организации медицинской помощи.

ГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», 625048, Российская Федерация, Тюмень, ул. Холодильная, 118, к.1.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

В статье представлен обзор последних исследований, посвященных различным аспектам патогенеза ассоциированных с возрастом заболеваний. Описаны современные концепции естественного старения и нарушения адаптационных механизмов, противостоящих инволюционным процессам. Подробно рассмотрена хронобиологическая концепция формирования временной биологической структуры и ключевые компоненты регуляции циркадианной системы. Приведены аргументы в пользу нарушения строгой согласованности различных физиологических процессов во времени при глаукоме. Подчеркнута роль амплитуды колебаний внутриглазного давления (ВГД) в течение дня в качестве достоверного маркера, а также важного патогенетического фактора

развития глаукомы. Рассмотрены другие хронобиологические факторы, которые могут быть предикторами возрастных нейродегенеративных заболеваний, в том числе глаукомы. Проанализированы механизмы становления системной десинхронизации — экстрациркадианной диссеминации, а первичная открытоугольная глаукома рассмотрена как десинхронизационно-зависимое, ассоциированное с возрастом заболевание. Более того, представлена гипотеза, согласно которой первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является не только следствием, но и причиной нарушения циркадианной ритмичности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, биологические ритмы, десинхронизация, заболевания, ассоциированные с возрастом.

ENGLISH

Chronobiological disturbances in the pathogenesis of age-associated diseases. The significance of biological rhythms desynchronization in the pathogenesis of primary glaucoma

MALISHEVSKAYA T.N., Ph.D., Deputy Chief physician.

Regional Ocular Health Clinic, Ministry of public health and Social Development of Russia, 118 Holodilnaya str., Tyumen, Russian Federation, 625048.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Малишевская Татьяна Николаевна, e-mail: malishevskoff@ya.ru

Abstract

The article presents a review of latest research related to various aspects of age-associated diseases pathogenesis. It describes the modern concepts of natural aging and the disorders of adaptation mechanisms that oppose the involution processes. The chronobiological formation concept of temporary biological structure and the key components of circadian system regulation are reported in detail. Arguments in favor of violations of strong consistency of various physiological processes in glaucoma are recounted. The article emphasizes the role of diurnal IOP amplitude fluctuations as a reliable marker, as well as an important pathogenetic factor of glaucoma development.

Other chronobiological factors that may be considered predictors of various age-related neurodegenerative diseases, including glaucoma, are discussed. The review analyzes the mechanisms of system desynchronization development, such as extra-circadian dissemination and the development of primary open-angle glaucoma (POAG). Primary open angle glaucoma is considered to be a desynchronosis-related, age-associated disease. Moreover, the article presents a hypothesis of POAG being not only a consequence, but also a cause of circadian rhythm disturbance.

KEYWORDS: glaucoma, biological rhythms, desynchronization, age-associated diseases.

Старение населения (увеличение доли лиц пенсионного возраста в общей численности населения) является характерной чертой демографического развития всех экономически развитых стран. В настоящее время процесс демографического старения охватил весь мир. Если в 1959 г. доля лиц в возрасте старше 60 лет составляла всего 8% населения, в 2000 году — 10%, то к концу 2050 г., по прогнозам ООН, доля лиц старше 60 лет составит 21%. Социологи считают, что каждые 50 лет утраивается количество людей в возрасте 60 лет и старше и в 2025 г. в мире будет жить 1 млрд. 100 млн пожилых людей [1, 2].

В РФ доля лиц в возрасте 60 лет составляет 13%. Для населения РФ характерен демографический парадокс, при котором продолжительность жизни сокращается, а количество пожилых пациентов преобладает в структуре населения, поэтому самой быстрорастущей группой современной России являются лица в возрасте 60 лет, что, в свою очередь, прогнозирует увеличение числа ассоциированных с возрастом заболеваний [3]. Сегодня становится очевидным, что ответить на основной вопрос геронтологии — как избежать или отсрочить развитие ассоциированных с возрастом заболеваний, можно только на основании знаний механизмов временной координации биологических процессов [9, 10].

Первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ) можно смело отнести к заболеваниям, ассоциированным с возрастом [4, 5, 11]. И хотя в последнее время наблюдается «омоложение» глаукомы, большинство пациентов относятся к возрастной группе старше 50-60 лет. В настоящее время наиболее научно обоснованными местными факторами риска развития и прогрессирования глаукомы считают повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) и его неустойчивость в течение суток [12, 13]. В многочисленных исследованиях достоверно установлено, что повышение ВГД с возрастом происходит даже в здоровых глазах и оно составляет 21 мм рт.ст. и выше в здоровой популяции [14, 15]. При старении нарушаются механизмы, поддерживающие баланс между продукцией водянистой влаги и ее оттоком, что приводит в конечном счете к умеренному повышению ВГД. Возникновение глаукоматозного поражения находится в еще большей возрастной

зависимости. Причина этого не только в увеличении факторов риска, но, что особенно важно, в потере нервных волокон, которая постепенно нарастает в течение жизни [16, 17]. Но, если возрастное повышение ВГД и потеря нервных волокон закономерны для всех пожилых людей, почему в одном случае возрастные изменения структуры и функции приводят к развитию заболевания, а в другом случае — нет? В настоящее время еще не создана достаточная научная платформа, объясняющая, почему степень поражения увеличивается более быстрыми темпами у пожилых пациентов, и почему люди старшей возрастной группы более чувствительны к этим изменениям. Известно, что ВГД обладает суточной ритмичностью, на которую влияют сон и содержание ряда гормонов (мелатонин, кортизол, пролактин, тиреотропный гормон и др.). Подвержены суточным изменениям ритмы других физиологических процессов: АД, ЧСС, перфузионного давления, вазодилатирующей и вазоконстрикторной функций сосудистого эндотелия, параметров свертывающей системы и фибринолитической активности крови и др. [18, 19]. Сопряженности и синхронизации ритмов физиологических процессов способствует способность организма адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды и сохранять гомеостаз [20, 21].

Тонкую грань между здоровьем и болезнью поддерживают адаптивные резервы организма, которые по мере старения приближают биологическую систему к пределу адаптационных возможностей [22, 23]. Наиболее оптимальным в свете учения об адаптационной способности является средний период жизни человека, когда программные механизмы реагирования максимально развернуты, активно работают регуляторные системы (нервная, эндокринная, иммунная). Э. Бауэр (1935) рассматривал старение как «возрастание устойчивого неравновесия, которое поддерживается постоянным напряжением адаптационного процесса». Чем ниже стабильность функционального состояния адаптационных систем, тем менее благоприятное течение физиологических процессов, тем хуже прогноз для дальнейшей активной жизни человека. По мере старения наблюдается ограничение лабильности регуляторных систем механизмов реагирования, уменьшение их способности к быстрой и своевременной перестройке.

Отмечается также ослабление процессов регенерации, ограничение свободы реагирования (уменьшается диапазон реагирования между его верхними и нижними границами), наблюдается недостаточность регулирующих и интегративных механизмов (нарушение функции ЦНС, эндокринной и др. систем) [24, 25]. Существует несколько концепций возникновения ассоциированных с возрастом заболеваний. Одна из них представляет причину возникновения заболеваний пожилых в «изнашивании» долгоживущих коллоидов организма, постепенном уплотнении, деградаци, коагуляции плазматических белков без адекватного аутолиза, накоплении соматических мутаций. Одним из повреждающих механизмов при этом является активация прооксидантной и подавление антиоксидантной систем [26, 27]. Согласно другой группе гипотез, в процессе старения играет важную роль генетический контроль со стороны организма. Ассоциированные с возрастом заболевания возникают вследствие генетически запрограммированного ограничения способности клеток к регенерации и размножению (лимит клеточного деления Л. Хейфлика). Механизмы апоптоза в процессе старения зависят от угнетения или экспрессии специфических генов (р 53, bcl-2 и др.). Имеются сведения о локализации генов «старости» (например, ген c-fos) в 1 и 4-й хромосомах, выключение которых блокирует пролиферацию клеток [28, 29]. Косвенным подтверждением утраты генного контроля является «бессмертие» опухолевых клеток, «уходящих» от механизмов апоптоза [30].

Последователи иммунологической теории старения считают, что причиной нарушения функционирования врожденного и приобретенного иммунитета пожилых людей является не прогрессирующее угасание функционирования иммунной системы, а дисрегуляторная перестройка, приводящая к подавлению ряда функций, тогда как эффективность других функций не изменяется или даже повышается. В пользу этой теории говорят факты присутствия иммунного компонента в патогенезе таких важных ассоциированных с возрастом болезней, как АГ, атеросклероз, ИБС, сахарный диабет, остеопороз, нейродегенеративные заболевания, ПОУГ [31, 32].

И наконец, последователи дисрегуляторной концепции старения рассматривают возрастные заболевания как следствие нарушения синхронности биологических ритмов физиологических процессов [33, 34]. Временная организация физиологических процессов является фундаментальной закономерностью жизнедеятельности организмов, она присуща всем уровням организации живой материи от молекул до системных структур. Г.Д. Губин (1980), изучая биологические ритмы в онтогенезе, обосновал концепцию «волчка», отражающую общебиологическую закономерность и принцип изменения амплитуды суточного ритма в онтогенезе человека и животных. Согласно этой концепции, в процессе онтогенеза амплитудно-фазовые параметры суточной организации испытывают направленные изменения в виде спирали, достигая своего максимума в зрелом

возрасте, а затем на последних стадиях онтогенеза происходит постепенное сокращение оборотов спирали (угасание циркадианных осцилляций) [35, 36]. Факторы, дестабилизирующие архитектуру временной организации многих фенотипических функций, приводят к развитию заболеваний и способствуют снижению продолжительности жизни [37-39]. В патогенезе многих ассоциированных с возрастом заболеваний лежит нарушение строгой согласованности различных физиологических процессов во времени, характерной для молодого организма [40, 41]. Периодические изменения характера и интенсивности биологических процессов, сохраняющие свою хроноструктуру независимо от факторов внешней среды, были названы биоритмами, основными специфическими характеристиками которых являются период — отрезок времени, необходимый для полного повторения однократного ритма, амплитуда — отклонение от среднего ритма — мезора и фаза — время минимального (минифаза) или максимального (акрофаза) значения в исследуемом биоритме [42, 43]. Halberg (1964) впервые установил, что даже в изоляции от внешнего мира, без естественно освещения, смены дня и ночи, в свободном режиме человек придерживается определенного цикла сон-бодрствование за счет свободно текущего или фазово-дрейфующего периода ритма, отличного от суточного цикла на ± 4 часа, откуда и появилось представление о циркадианной или околосуточной ритмичности [44, 45]. Циркадианный ритм (ЦР) присущ большинству физиологических и биохимических процессов у человека. Причем в течение суток изменяется деятельность не только отдельных органов и систем, но и их реактивность, чувствительность к физическим и лекарственным нагрузкам, вазоактивным веществам. Периодичность множества процессов живых систем считается доказанной, но факты, свидетельствующие о цикличности физиологических функций, продолжают накапливаться. Суточную периодичность имеют более трех сотен физиологических процессов человеческого организма, некоторые из них претерпевают существенные изменения и при этом не выходят за пределы нормы, другие могут быть относительно постоянными и лишь незначительно колебаться в ту или иную сторону относительно среднего уровня. Особенно большой устойчивостью отличаются температура тела, содержание жизненно важных элементов и физико-химические свойства крови (рН, осмотическое давление) [46]. Однако это постоянство все же не абсолютно: биохимические и физиологические процессы подвержены спонтанным флуктуациям. На эти фоновые колебания могут наслаиваться изменения, индуцируемые непрерывными раздражениями, что приводит к выраженным кратковременным или затяжным колебаниям ритмов биохимических и физиологических процессов. При старении, в условиях снижения эффективности нейрогуморальной регуляции, организм становится более чувствительным к эндогенным (спонтанным) флуктуациям и экзогенным внешним воздействиям, это может

быть причиной нарастания рассогласования биологических ритмов и развития ассоциированных с возрастом заболеваний. В настоящее время описано более 150 физиологических функций с установленной суточной периодичностью [47, 48]. Хорошо изучены биоритмы сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии [49], суточный ритм показателей свертывающей системы крови и фибринолиза [50], суточные ритмы электролитного обмена, некоторые хронобиологические показатели при заболеваниях дыхательной и нервной систем [51, 52]. Тонус симпатической части вегетативной нервной системы преобладает в период дневной активности, парасимпатической — во время ночного сна. Хронобиологические исследования последних лет касались изучения биоритмов головной боли мигренозного типа, связанных с вегетативными колебаниями быстрого сна [53]. Развитие и совершенствование технологии амбулаторного мониторинга большого количества регуляторов гормональной регуляции позволили определять риски хроноэндокринологических заболеваний, таких как ацетонемическая рвота, периодическая болезнь, маниакально-депрессивный синдром, циклическая эпилепсия, мигрень, периодическая гематурия [54]. Нарушения биоритмов эндокринной системы при сахарном диабете связаны не только с нарушением секреции эндогенного инсулина и его конечного метаболического эффекта, но и с тем, что у больного диабетом индуцируется новый искусственный биоритм [52].

Вариабельность циркадных ритмов офальмотонуса изучали А.И. Масленников, М.М. Лейковский, А.П. Нестеров, В.П. Еричев, Ю.С. Астахов, Г.С. Катинас. Было доказано, что уровень ВГД выше в утренние часы и у здоровых лиц, и у пациентов с глаукомой, но амплитуда колебаний ВГД у глаукомных больных значительно выше [56, 57]. Е.И. Устинова с соавт. (2008) доказали, что подъемы и падения ВГД более разрушительны для зрительного нерва, чем повышенный, но устойчивый уровень ВГД. Для обеспечения выявления циркадной составляющей ритма офальмотонуса были предложены биоритмологические схемы офальмотонометрии для первичного амбулаторного звена и для стационаров, что позволило улучшить диагностику глаукомы с повышенным офальмотонусом [14]. В работе С.С. Байгушевой (2009), выполненной под руководством Ю.С. Астахова, циклические колебания ВГД были выявлены в 82% обследованных глаз. Было доказано, что длительность периодов колебаний ВГД отличается большой индивидуальной изменчивостью. Световой день не имеет решающего значения для формирования ритмов офальмотонуса, а мезор ВГД можно рассматривать как дополнительный критерий стабилизации ПОУГ [58].

ПОУГ, как известно, является мультифакторальным заболеванием, поэтому не только ЦР ВГД, но и ЦР других физиологических процессов, в том числе системных, могут вносить вклад в патогенез заболевания. Можно предположить, что возникающая при неблагоприятных условиях циркадианная

дисрегуляция (десинхроноз), которую считают одним из ключевых биохимических аспектов старения, может привести к нарушению синхронизации параметров биологических ритмов и взаимного сопряжения их активности, снижению циркадианной амплитуды ритмов разнообразных физиологических, биохимических и поведенческих функций, патологическому изменению хроноинфраструктуры ЦР и развитию системной десинхронизации, которая получила название «экстрациркадианной диссеминации» (ЭЦД) [59]. В основе ЭЦД лежат комплексные системные механизмы, основанные на тонкой модуляции циркадианной архитектуры молекулярно-генетических, биохимических и физиологических механизмов. Таким образом, десинхроноз можно рассматривать как самостоятельный фактор снижения неспецифической резистентности при ПОУГ. Снижение адаптивных возможностей организма усугубляет десинхроноз, формируя порочный круг развития ЭЦД. В этом контексте можно рассматривать ПОУГ как внутренний патологический десинхроноз вследствие внутреннего рассогласования и разобщения многих функциональных процессов [60, 61].

В настоящее время накоплена большая научная база причинно-следственной связи факторов, провоцирующих десинхроноз (регулярное воздействие света синего спектра, световое загрязнение, депривация сна, дефицит сна), и хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), связанных с возрастом: метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа (Gale et al., 2011; Qian et al., 2013; Morris et al., 2015), онкозаболевания (Anisimov V.N., 2006; Reiter et al., 2006; Vinogradova et al., 2010; Pauley, 2014), артериальная гипертензия (Biston P., 1996; Siegelova et al., 2006; Simko et al., 2013; Obayashi et al., 2014), ВМД (Behar-Cohen et al., 2011; Shang et al., 2014). Изучая ритмичность некоторых ЦР при болезни Альцгеймера, S.S. Campbell (1988, 1998), Voliser (2001), Roh et al. (2012), Song et al. (2015), Губин Д.Г. (2016), Weissova (2016) пришли к выводу, что транзиторные флуктуации периода ЦР, рост амплитуды нециркадианных гармоник на фоне снижения амплитуды ЦР температуры тела и смещение ее акрофазы на более поздние часы, проявление ЭЦД со стороны ритма сна-активности могут быть предикторами развития не только болезни Альцгеймера, но и других возрастных нейродегенеративных процессов.

Для того, чтобы проанализировать становление ПОУГ как десинхроноз-зависимого, ассоциированного с возрастом заболевания и ответить на вопрос, может ли ПОУГ быть не только следствием десинхроноза, но и его причиной, необходимо рассмотреть хронобиологическую концепцию формирования временной биологической структуры и ключевые компоненты регуляции циркадианной системы. В свете последних обобщающих данных в регуляции циркадианной системы принимают участие: эндогенные, генетически обусловленные колебания физиологических процессов; фоторецепторные клетки, посредством которых происходит синхронизация

внутренних осцилляций с циклом свет-темнота; нейроэндокринные и нервные эффекторы, важнейшим из которых являются клетки эпифиза пинеалоциты и синтезируемый ими мелатонин.

Становление биологической временной системы происходит по определенной генетической программе и коррелирует с онтогенезом [64]. В 90-е гг. прошлого века были описаны основные принципы работы биологических часов (БЧ) на молекулярно-генетическом уровне. Было доказано, что ключевые гены БЧ для проявления своей функциональной активности должны сначала составить между собой пары: CLOCK/BMAL — позитивное звено петли обратной связи и PER/CRY — негативное ее звено, а затем через свои белковые продукты должны образовать между собой гетеродимеры. Необходимо отметить, что белковые продукты генов выступают в качестве активаторов (CLOCK/BMAL) транскрипции генов своей пары или тормозящих (PER/CRY) транскрипцию генов своей пары только после димеризации [65, 66]. В СХЯ белки BMAL, PER и CRY образуются ритмично, а CLOCK — постоянно. В динамической модели, предложенной в одной из последних работ, продемонстрировано, что ген BMAL является «инициатором», запускающим весь механизм обратной связи между ключевыми генами БЧ, присутствие второго фактора позитивного звена цепи CLOCK определяет параметрические характеристики ритма, а белки PER модулируют эти параметры [67, 68]. Ритмически протекающие в клетке изменения концентрации соответствующих белков обеспечивают тонкую подстройку фазы БЧ [69]. Экспериментальные и модельные исследования подтвердили, что мутации в ключевых генах приводят к определенным изменениям параметров циркадианных ритмов (амплитуды, фазы, периода). Так, мутация гена BMAL приводит к утрате циркадианного ритма и удлинению периода цикла более 24 часов, а мутации гена PER — к сокращению периода циркадианного ритма менее 24 часов [70, 71]. Мутация гена CLOCK приводит к ускоренному старению в тканях хрусталика и кожи [72], снижению продолжительности жизни. Если в СХЯ мутации генов BMAL и CLOCK играют ведущую роль в развитии возрастного десинхронизма центрального генеза, то в периферических тканях генетические механизмы формирования фенотипических проявлений десинхронизма более многообразны. Отсутствие BMAL у мышей приводит к утрате ЦР, развитию тяжелого десинхронизма на фоне нарушений тканевого гомеостаза, усиленного образования недоокисленных продуктов ПОЛ и в конечном счете к ускоренному старению и резкому сокращению продолжительности жизни [73].

Сохранение высокой амплитуды ЦР на молекулярно-генетическом уровне может быть достигнуто за счет высокого уровня продукции эндогенных белков семейства SIRT (безмолвные регуляторы информации — *silent information regulators*), которые играют важную роль в координации ритма метаболизма, фазовых отношений процессов ассимиляции и диссимиляции [74].

Активизируясь в анаболической фазе (фазе покоя циркадианного цикла), белки SIRT стимулируют каскад защитных процессов: репаративные процессы в клетке, угнетение апоптоза, устойчивость к окислительному стрессу. В экспериментальных работах было установлено, что чем выше у возрастных мышей уровень SIRT 1, тем меньше времени требуется для восстановления ЦР (ресинхронизации) после индукции острого нарушения ритма [72, 75].

В многочисленных работах, направленных на изучение участия мелатонина в работе ключевых генов БЧ на различных этапах их экспрессии в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯ) и периферических тканях, были получены данные о многочисленных его эффектах как на клеточном уровне (участие в фосфорилировании и дефосфорилировании аденозина, открытие калиевых каналов, опосредованное взаимодействие с С-белком, участие в Ca^{2+} -зависимых процессах и др.), так и на уровне взаимодействия с ядерными рецепторами СХЯ гипоталамуса [76].

Кроме внутреннего механизма поддержания автоосцилляций БЧ снабжены молекулярными механизмами внешней подстройки их хода. Многочисленные экспериментальные исследования физиологии человека убедительно показали, что свет является наиболее важным синхронизатором циркадианных ритмов. Короткие световые импульсы, поступающие на сетчатку, способствуют экспрессии генов PER1 и PER2 и настраивают БЧ в центральном осцилляторе, что важно для поддержания синхронизации биологических процессов на разных уровнях организации [77].

Согласованность ритмов физиологических процессов между собой — главное условие организации физиологических функций всего организма в единую циркадианную систему (ЦС) [78]. Эта согласованность во многом зависит от синхронности осциллирующих систем [79]. Роль водителей (пейсмекеров) ЦС в первую очередь выполняют интегрирующие системы реактивности — ЦНС, эндокринная и иммунная системы [80].

В настоящее время большинство ученых придерживаются концепции мультиосцилляторной модели регуляции циркадианной системы с центральным осциллятором в СХЯ и главным модулятором — эпифизом, осуществляющим свою хронобиотическую функцию посредством «гормона ночи» — мелатонина [81, 82]. СХЯ получают информацию об освещенности через ретиногипоталамический тракт [83]. Циркадианный водитель ритма реагирует на различные параметры освещенности — длину волн, продолжительность и время воздействия. Главным внешним синхронизатором ЦР является цикл свет — темнота, но даже при отсутствии внешних световых воздействий циркадианные ритмы сохраняются, меняясь по длительности, за счет внутренней периодичности. Координация многочисленных ритмических процессов в организме осуществляется благодаря циклической деятельности гипоталамо-гипофизарного звена эндокринной системы. Гипоталамус посредством рилизинг-гормонов регулирует тропные функции аденогипофиза [83, 84].

Свет-регулируемая система циркадианного водителя ритма базируется на функции ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), не участвующих в зрительном процессе, вырабатывать зрительный пигмент — меланопсин. Меланопсин-содержащие ГКС получают синаптические входы от палочек и колбочек, но имеют более низкую чувствительность и пространственно-временное разрешение, чем фоторецепторы. Свет, попадая на сетчатку, преобразуется фотопигментами палочек и колбочек в электрический импульс, в результате чего запускается каскад синаптической деятельности через активацию нейронов второго порядка: горизонтальных, биполярных и амакриновых клеток и далее через нейроны третьего порядка вплоть до СХЯ и латеральных коленчатых тел гипоталамуса. От СХЯ по волокнам симпатической нервной системы сигнал передается в эпифиз, где регулируется суточный ритм биосинтеза мелатонина, оказывающего хронобиотический, геронпротекторный и гипотермический эффекты [81, 82]. Требуется дальнейшего изучения роль мелатонина в модуляции характера, скорости и фазы центростремительных сигналов с периферии. Так, один из ключевых механизмов синхронизации может быть опосредован гипотермическим эффектом мелатонина, взаимосвязанным с четким противофазовым отношением ритмов температуры тела и мелатонина [85, 86]. Существование четких циркадианных ритмов на системном и организменном уровнях есть результат тонких взаимосвязей периферических процессов, настраиваемых центральными осцилляторами. В соответствии с циркадианными ритмами центрального гипоталамо-гипофизарного звена меняется секреторная активность периферических эндокринных желез. Суточные колебания претерпевает и реактивность эндокринной системы. В течение суток изменяется соотношение свободных и связанных форм гормонов, их метаболизм и чувствительность гормональных рецепторов.

Пусковым моментом, запускающим процессы старения и развития ассоциированных с возрастом заболеваний, является возрастное снижение чувствительности гипоталамуса к регуляторным сигналам, поступающим от нервной системы и желез внутренней секреции [87]. В возрастном диапазоне 60-74 года наблюдается положительный фазовый сдвиг циркадианного ритма большинства физиологических показателей (1,5-2,0 часа) с его последующей десинхронизацией у лиц старше 75 лет [88]. На фоне гормональной и вегетативной рассогласованности возникает дисрегуляция сосудистого тонуса, развивается и усугубляется артериальная гипертензия, способствующая развитию гемодинамических и гидродинамических нарушений [89]. Сущность этих выраженных изменений может быть отражена термином «возрастной десинхроноз» [90]. Десинхроноз может возникнуть на уровне клетки как следствие интенсивного (выше некоторого порога) воздействия того или иного фактора (свет, определенные химические вещества, электромагнитное поле и др.) на механизмы транскрипции, процессинга

или трансляции основных звеньев БЧ [91, 92]. Десинхроноз может возникнуть на уровне ткани или органа, если ткань или орган не могут равномерно воспринимать синхронизирующие сигналы от осцилляторов (например, при заболевании органа). Нарушения работы БЧ могут быть вызваны неполноценной передачей информации между клетками, если допустить существование некоторых цитокинов, играющих вспомогательную роль в создании синхронного ансамбля циркадианной системы на уровне ткани и органа [93]. Механизм возникновения десинхроноза на системном уровне может быть связан с еще большим числом возможных вариантов. Так, например, характер суточного ритма артериального давления зависит от синхронности суточных ритмов продукции катехоламинов, альдостерона, натрийуретического пептида, простагландинов, суточного ритма адренорецепторов сосудов, ударного объема сердца и т.п. Кроме того, непременно существует внутренняя модуляция циркадианных ритмов в системе «субстрат – энзим – рецептор». Как правило, все три элемента этой системы в норме обнаруживают циркадианную ритмичность [94].

В упрощенной модели причины возрастных нарушений ЦР могут затрагивать пути афферентной передачи сигнала к СХЯ (сетчатка, нервные пути, ведущие к СХЯ), сами СХЯ, либо же эфферентные пути от СХЯ к рецепторным клеткам и органам. В частности, заслуживают внимания данные о снижении количества специфических меланопсин-содержащих фоторецепторов ретиногипоталамического тракта с возрастом [95]. На протяжении ряда лет исследователи пытались ответить на вопрос — могут ли офтальмологические заболевания приводить к развитию десинхроноза на уровне всего организма? Исследования причинно-следственной связи между различными офтальмологическими заболеваниями и циркадианной ритмичностью были проведены в отношении катаракты (Kalicharan D. et al., 1993; Brainard G.C. et al., 1994), старческого миоза (Campbell S.S., Murphy P.J., 1998), диабетической ретинопатии (Klein R. et al., 1987), возрастной макулярной дегенерации сетчатки (Casten R., 2004), пигментного ретинита (Westerveld A., Bleeker-Wagemakers E.M., Bergen A.A., 1999), глаукомы (Haefliger I.O., Fleischhauer I.C., Flammer J., 2000; Blumenthal E.Z., Weinreb R.N., 2001; Crish S.D., 2010). Было доказано, что данные заболевания вследствие затруднения попадания света на сетчатку (миоз, катаракта) либо из-за значительных повреждений фоторецепторов сетчатки (диабетическая ретинопатия, ВМД, пигментный ретинит, ПОУГ) приводят к дефициту меланопсина, нарушению трансдукции светового входа в гипоталамус и, как следствие, снижению активности СХЯ гипоталамуса и латерально-го коленчатого тела [96-98]. При значительных, чаще необратимых изменениях сетчатки, приводящих к слепоте, исследователи наблюдали, помимо рассогласования ЦР, выраженное нарушение сна и возникновение депрессивных состояний (Czeisler C.A., 1980, 1987, 1992, 1999; Sack R.L., Lewy A., Blood M.L.,

Keith L.D., Nakagawa H., 1992; Tabandeh H., Lockley S.W., Buttery R., Skene D., DeFrance R., Arendt J., Bird A.C., 1998; Leger D., Guilleminault C., DeFrance R., Domont A., Paillard M., 1999).

Несмотря на весомый вклад в десинхронизацию ЦР нарушений афферентных путей передачи сигнала к СХЯ, ведущая роль принадлежит функциональным и молекулярно-генетическим изменениям со стороны самого центрального осциллятора [99].

С возрастом постепенно снижается способность определенных групп нейронов СХЯ реагировать на фотоимпульсы и обеспечивать синхронизацию ЦС. До сих пор не утихают споры исследователей о первопрочине и последовательности действия факторов этого реагирования. Что играет преимущественную роль: уменьшение способности отдельных нейронов генерировать ритмические осцилляции, уменьшение числа полноценных нейронов или же ослабление качественной межнейронной связи?

При гистологическом исследовании нервных клеток срезов головного мозга умерших людей в возрасте 90 лет, не имевших неврологических и психических заболеваний, было обнаружено уменьшение числа нейронов в гипоталамусе на 30% по сравнению с более молодыми людьми [100]. В других экспериментальных исследованиях с использованием старых животных (крыс) было продемонстрировано, что общее число нейронов не изменяется, а меняется их метаболическая и нейрофизиологическая активность [101]. Иммуоцитохимическими методами было продемонстрировано, что с возрастом снижается амплитуда ритма, активности вазопрессин-активных нейронов СХЯ человека и животных, частота нейронных импульсов [102]. Однако на генетическом уровне ритмичность в отдельно взятых нейронах остается сохранной, что подтверждается отсутствием значимых возрастных изменений в параметрах ЦР ключевых генов биологических часов PER1 и PER2 и их белковых продуктов. С возрастом снижается циркадианная амплитуда и среднесуточная продукция синхронизатора ЦР в периферических тканях хронобиотика мелатонина, а также количество рецепторов к мелатонину в органах и тканях (эндотелий, сердце, головной мозг, сетчатка, почки и др.) [103].

Исследования последних лет подтвердили, что для внутренней синхронизации физиологических процессов, амплитуды и фазовых характеристик ЦР, а также для адекватной реакции ЦС на световые импульсы соответствующей интенсивности и длительности, первостепенное значение имеют межклеточные взаимодействия нейронов внутри каждого из СХЯ и парная согласованность импульсов билатеральных СХЯ. В экспериментальных работах доказано, что именно снижение эффективности коммуникаций между нейронами СХЯ служит ведущей причиной возрастных изменений. У старых животных выявлено 25% снижение амплитуды ЦР мультинейронных осцилляций СХЯ, синхронность этих осцилляций за счет уменьшения активности нейронов днем и увеличения активности ночью [104].

На фоне уменьшения амплитуды ЦР снижается его фазовая стабильность. Авторы [24, 105] предполагают, что в утрате межнейрональной синхронизации играют роль возрастные изменения суточной динамики проводимости ионных (калиевых) каналов и снижение модулирующей способности тормозной ГАМК на циркадианную амплитуду нейронных токов.

Одним из ключевых вторичных синхронизаторов выступает температурный фактор. В процессе старения происходит снижение фазовой стабильности ЦР температуры тела [106] и изменение его спектральной хроноархитектоники [107]. Интересный факт о роли температуры тела в синхронизации ЦР в периферических тканях выявлен в одном из исследований последних лет. Установлено, что при нарушении межклеточных взаимодействий нейронов СХЯ чувствительность тканей к температурным колебаниям повышается [108, 109]. Таким образом можно говорить, что ЦР температуры тела поддерживает гармонию ЦР других физиологических процессов. Ритм температуры тела модулирует активность нейронов и рассматривается как «третий сигнальный путь» в циркадианном контроле сна, помимо синаптических и нейрогуморальных путей. В работах Д.Г. Губина с соавт. доказано, что стабилизация ЦР температуры способствует улучшению сна, временной организации биологических процессов, временной упорядоченности — гармонии биологических процессов в организме.

Самостоятельный интерес представляет изучение возрастных особенностей и первичных нарушений структуры сна в развитии возрастного десинхроноза и проявлений ЭЦД среди физиологических функций [110]. По мнению ряда исследователей, синхронизация ЦР в периферических тканях зависит от своевременности и синхронности трех сигнальных систем — ритмов продукции мелатонина, температуры тела и фазы сна. Фрагментация и ухудшение качества сна у пожилых взаимосвязаны со структурно-функциональными изменениями в СХЯ и способны усиливать ЭЦД физиологических ритмов, для которых архитектура ритма активности и сна — бодрствования является определяющей. Утрата синхронизации между фазой сна и ритмом продукции мелатонина приводит к нивелированию и нарушению хроноструктуры ЦР многих физиологических процессов и сопряжена с повышенным риском сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Интересны данные последних работ о том, что десинхроноз ЦР может приводить к возникновению депрессивных состояний [111].

Универсальность принципа цикличности в системной организации организма позволяет по-новому взглянуть как на механизмы формирования десинхронизации биохимических и физиологических функций, так и на развитие заболеваний в процессе старения. Утрата гармонии и координации во временной последовательности биологических процессов приводит к несвоевременности событий на разных уровнях организации, запуская механизм

порочного круга. В его основе лежат фазовые рассогласования в работе биологических часов клетки на молекулярно-генетическом уровне. Таким образом, десинхронизация может являться этиопатогенетическим фактором ассоциированных с возрастом заболеваний. С точки зрения концепции экстрациркадианной диссеминации Д.Г. Губина с соавт., не столько явные нарушения параметров циркадианных ритмов, сколько изменения их хроноинфраструктуры, взаимной фазовой согласованности и спектральной архитектуры следует рассматривать как наиболее ранние доклинические проявления данных заболеваний. По мнению авторов, различные варианты нарушения суточной архитектуры и проявления ЭЦД со стороны ритмов сна и бодрствования, активности, температуры тела и гемодинамики могут служить специфическими индикаторами прежде всего нейродегенеративных процессов (Агаджанян Н.А., 2004; Губин Д.Г., 2004, 2013, 2016).

Гипотеза, что ПОУГ является не только следствием, но и причиной нарушения циркадианной ритмичности, находит подтверждение в системности повреждения циркадианной системы при глаукоме. Действительно, при ПОУГ патологические изменения касаются не только звеньев афферентного пути передачи сигнала к СХЯ (ганглиозные клетки сетчатки, аксоны нейронов, нервные пути, ведущие к СХЯ), но и нейронов СХЯ [112], а также, возможно, эфферентных путей от СХЯ к рецепторным клеткам и органам. Потеря ГКС (в далеко зашедшей стадии до 95%) имеет прямое неблагоприятное воздействие на систему синхронизации ЦР [113, 114]. Кроме того, при исследовании методом пупиллометрии взаимоотношений между стадией глаукомы, светочувствительными клетками сетчатки и уровнем меланопсина, В. Feigl доказал замедление передачи сигнала к эпифизу и снижения синтеза мелатонина у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ. Исследования В.Н. Алексеева с соавт. (2012), N. Gupta, L.C. Ang (2006); Y. Daia, K.T. Mua, J.P. Qia (2011); выявили у пациентов с ПОУГ уменьшение количества нейронов и снижение их функциональной активности в гипоталамусе и латеральном коленчатом теле, что свидетельствует о глаукоматозном повреждении центрального осциллятора. В условиях рассогласования циркадианной ритмичности, дефицита мелатонина нарушается синхронизация ЦР в периферических тканях [115]. При исследовании взаимосвязи освещения, раннего пробуждения, выработки мелатонина и наличия глаукомы оказалось, что повышенное ВГД при ПОУГ независимо связано с более ранним выбросом мелатонина и предрасполагает к более раннему пробуждению [116].

D.F. Kripke, M.R. Klauber, K.M. Rex, A. Tuunainen, R.D. Langer (2004) и J.L. Girardin (2008) предположили, что ПОУГ является основным офтальмологическим заболеванием, которое оказывает непосредственное влияние на ритмичность циркадианных процессов. Причем это влияние может быть двояким: непосредственное воздействие из-за дегенерации меланопсинсодержащих ГКС, косвенное влияние — за счет

социальной изоляции из-за слабости зрения и слепоты [117, 118]. Кроме того, свою лепту в рассогласование ЦР вносит и медикаментозное сопровождение пациентов с глаукомой. На протяжении последних десятилетий β -блокаторы являются золотым стандартом лечения АГ и ПОУГ, в связи с этим интересен факт, что десинхронозы и снижение уровня мелатонина могут носить ятрогенный характер и наблюдаться у пациентов, принимающих β -блокаторы.

Развитие ПОУГ детерминировано множеством сложно взаимодействующих гемодинамических, нейрогуморальных, метаболических и других факторов, которые могут рассматриваться во взаимосвязи с факторами системной десинхронизации как проявление экстрациркадианной диссеминации. При этом явные нарушения функциональных ритмов зачастую обнаруживаются при отсутствии заметных нарушений на молекулярно-генетическом уровне, но с изменением фазовой согласованности генетических механизмов. С этой позиции можно рассматривать ПОУГ как десинхронизационное заболевание.

Степень поломки биоритмов зависит от тяжести патологического процесса. Чем тяжелее протекает заболевание, тем более грубые изменения обнаруживаются в структуре периодических процессов. Таким образом, биологические ритмы можно использовать в качестве индикатора первых доклинических признаков неблагополучия организма при ПОУГ. Хронобиологические подходы можно использовать для прогнозирования течения и прогрессирования ГОН, вывести хронодиагностические и хронотерапевтические методологии ведения пациентов с ПОУГ на качественно новый уровень.

Литература/References

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3):262-267.
2. Пирожков С.И., Сафарова Г.Л. Тенденции старения населения России и Украины: демографические аспекты. *Успехи геронтологии* 2000; 4:14-21 [Pirozhkov S.I., Safarova G.L. Tendence in aging in Russian and Ukrainian population: demographic aspects. *Advances in gerontology* 2000; 4:14-21. (In Russ.)].
3. Статистические материалы МЗ РФ Департамента анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава, 2015. [Statistic data of Federal research institute for Health organization and Informatics of Ministry of Health of Russian Federation, 2015.]
4. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2014; 12(2):74-84. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinskiy A.S., Blum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur. *Mediko-biologicheskie problem zhizhnedeyatelnosti* 2014; 12(2):74-84. (In Russ.)].
5. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа* 2014; 22(3):60-71. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinskiy A.S., Blum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Projected age of patients and disease duration for intensive therapeutic and prophylactic actions in primary glaucoma. *Ophthalmology. Eastern Europe* 2014; 22(3):60-71. (In Russ.)].

6. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1986; 167. [Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. *Biologiya prodolzhitel'nosti zhizni* [Biology of life continuation]. Moscow, Nauka Publ., 1986; 167 p. (In Russ.).]
7. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. Киев: Здоровье, 1993; 840. [Korkushko O.V., Chebotarev D.F., Kalinovskaya E.G. *Geriatrya v terapevcheskoi praktike* [Geriatrics in therapeutic practice]. Kiev, Zdorovie Publ., 1993; 840 p. (In Russ.).]
8. Котельников Г.П., Яковлев О.Г., Захарова И.О. Геронтология и гериатрия: учебник для студентов медицинских вузов, слушателей учреждений дополнительного профессионального образования и повышения квалификации специалистов. М., 1997; 385. [Kotelnikov G.P., Yakovlev O.G., Zakharova I.O. *Gerontologiya i geriatriya: uchebnyk dlya studentov meditsinskikh vuzov, slushatelei uchrezhdeniy dopolnitelnogo professional'nogo obrazovaniya i povysheniya kvalifikatsii spetsialistov*. [Gerontology and geriatrics: a textbook for medical students and listeners of extra professional education and qualification improvement establishments]. Moscow, 1997; 385 p. (In Russ.).]
9. Фролькис В.В. Геронтология: прогнозы и гипотезы. *Вестник НАН Украины* 1999; 28-40. [Frolkis V.V. *Gerontology: prognoses and hypotheses*. *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 1999; 28-40. (In Russ.).]
10. Хавинсон В.Х., Голубев А.Г. Старение эпифиза. *Успехи геронтологии* 2000; 9:67-73. [Khavinson V.Kh., Golubev A.G. Epiphysis aging. *Advances in gerontology* 2000; 9:67-73. (In Russ.).]
11. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Малеванная О.А. и др. Значение митохондриальной патологии в медицине и в офтальмологии. В кн.: Глаукома: теория и практика. Материалы конференции. СПб., 2011; 3-5. [Alekseev V.N., Martynova E.B., Malevannaya O.A. et al. Mitochondrial pathology in medicine and ophthalmology. In: *Glaucoma: theory and practice*. Conference materials. Saint Petersburg, 2011; 3-5 pp. (In Russ.).]
12. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Харьковский О.А. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М., 2001; 118. [Egorov E.A., Alekseev V.N., Martynova E.V., Kharkovsky O.A. *Patogeneticheskie aspekty lecheniya pervichnoi otkrytougolnoi glaukomy* [Pathogenetic aspects of primary open-angle glaucoma treatment]. Moscow, 2011; 118 p. (In Russ.).]
13. Еричев В.П. Патогенез, диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы. *Российский медицинский журнал* 1998; 4:35-39. [Erichiev V.P. Pathogenesis, diagnostics and treatment of primary open-angle glaucoma. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 1998; 4:35-39. (In Russ.).]
14. Астахов Ю.С., Устинова Е.И. О традиционных и современных способах исследования офтальмотонуса. *Офтальмологические ведомости* 2008; 1(2):8-11. [Astakhov Yu.S., Ustinova E.I. On traditional and modern methods of ophthalmotonus fluctuations investigation. *Ophthalmologic vedomosti* 2008; 1(2):8-11. (In Russ.).]
15. Алексеев В.Н., Газизова И.Р. Головной мозг и глаукома (клинико-экспериментальное исследование). В кн.: XII Всероссийская школа офтальмолога: Сборник научных трудов по материалам конференции. М., 2013; 13-17. [Alekseev V.N., Gazizova I.R. Brain and glaucoma (clinical experimental research). In: *XII All-Russian ophthalmology school: collection of conference articles*. Moscow, LLC Begemot Publ., 2013. 13-17 pp. (In Russ.).]
16. Алексеев В.Н., Газизова И.Р., Никитин Д.Н., Тубаджи Ессам, Риндзибал Алмайсамб, Фарзад Захеди. Первичная открытоугольная глаукома и дегенеративные изменения в центральных отделах зрительного анализатора. *Офтальмологические ведомости* 2012; 3:23-28. [Alekseev V.N., Gazizova I.R., Nikitin D.N., Tubadzhii Yessam, Rindzhibal Al-Maysam, Farzad Zakhedi. Primary open-angle glaucoma and degenerative changes in the central area of the visual analyzer. *Ophthalmologic vedomosti* 2012; 3:23-28. (In Russ.).]
17. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цзинь Дань. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой с компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. *Национальный журнал глаукома* 2013; 3:22-25. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Makarova A.S., Jin Dan. Features of systemic hemodynamics in patients with progressive primary open-angle glaucoma with compensated intraocular pressure. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 3:22-25. (In Russ.).]
18. Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Галоян Н.С., Шмелева-Демир О.А. Сравнительная оценка некоторых морфометрических показателей при проведении оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной офтальмоскопии в ранней диагностике глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2011; 127(2):18-20. [Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Galoyan N.S., Shmeleva-Deмир O.A. Comparative analysis of several morphometric parameters received using optic coherent tomography and scanning laser ophthalmoscopy in initial glaucoma diagnosis. *Vestn. Ophthalmol.* 2011; 127(2):18-20. (In Russ.).]
19. Бреус Т.К. Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды. М.: РУДН, 2002; 232. [Breus T.K. *Chronostructure of heart biorhythms and environment factors*. Moscow, RUDN University, 2002; 232 p. (In Russ.).]
20. Агаджанян Н.А., Фатеева Н.М., Колпаков В.В. Биоритмы системы гемостаза при производственных миграциях. Москва-Тюмень, ТГМА, 1999; 58. [Agadzhanian N.A., Fateeva N.M., Kolpakov V.V. *Hemostasis biorhythms in industrial migrations*. Moscow-Tyumen, Tyumen State Medical Academy, 1999. 58 p. (In Russ.).]
21. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследований. *Успехи современной биологии* 1993; 113(6):752-761. [Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Role of epiphysis peptides in homeostasis regulation: 20-year study experience. *Biology Bulletin Reviews* 1993; 113(6):752-761. (In Russ.).]
22. Анисимов В.Н. Средства профилактики ускоренного старения (геропротекторы). *Успехи геронтологии* 2000; 4:55-75. [Anisimov V.N. Prophylaxis of accelerated aging (geroprotectors). *Advances in gerontology* 2000; 4:55-75. (In Russ.).]
23. Баевский Р.М., Воронова А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М., 1997; 235. [Baevskiy R.M., Voronova A.P. *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiya zabolevaniy* [Evaluation of organism adaptive abilities and risk of disease development]. Moscow, 1997; 235. (In Russ.).]
24. Ашмарин И.П. Нейромедиаторы и нейромодуляторы. Эволюция соединений и эволюция гипотез. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии* 1979; 3:279-282. [Ashmarin I.P. *Neiromediators and neuromodulators*. Evolution of substances and evolution of hypotheses. *J. Evolutionary Biochemistry and Physiology* 1979; 3:279-282. (In Russ.).]
25. Bass J., Takahashi J.B. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 2010; 330(6009):1349-1354.
26. Газизова И.Р. Митохондриальная патология и глаукома. *Национальный журнал глаукома* 2011; 4:58-65. [Gazizova I.R. Mitochondrial pathology and glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; (4):58-65. (In Russ.).]
27. Гусев В.А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии. *Успехи геронтологии* 2000; 4:41-49. [Gusev V.A. Free-radical theory of aging in the gerontology paradigm. *Advances in gerontology* 2000; 4:41-49. (In Russ.).]
28. Бернштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000; 199. [Bernstein L.M. *Gormonalnyi kantserogenez* [Hormonal cancerogenesis]. Saint Petersburg, Nauka Publ., 2000. 199 p. (In Russ.).]
29. Thygesen J., Aagren M., Arnavielle S. et al. Late stage glaucoma in Europe: cost and quality of life of patients from four countries. Congress of WGA, 2nd: Abstracts. Singapore, 2007; 257.
30. Thygesen J., Christensen T.L., Andersen C.K. et al. Cost analysis of glaucoma related blindness in Europe. Congress of EGS, Abstracts. Florence, 2004; 66.
31. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Световой режим, мелатонин и риск рака. *Вопросы онкологии* 2006; 52(5):491-498. [Anisimov V.N., Vinogradova I.A. Light regimen, melatonin and cancer risk. *Voprosy onkologii* 2006; 52(5):491-498. (In Russ.).]
32. Верещагин Н.В. Концепции в неврологии: теория и практика. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1991; 91(6):90-92. [Vereschagin N.V. *Conceptions in neurology: theory and practice*. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii* 1991; 91(6):90-92. (In Russ.).]
33. Разработка системы мониторинга поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в России. Исследование в Москве 2000-2001 гг. М.: ГНИЦ ПМ МЗ РФ, 2002; 25. [Behavioral risk factors of chronic non-infectious diseases development monitoring system development. Moscow research 2000-2001. 25 p. (In Russ.).]
34. Хавинсон В.Х., Голубев А.Г. Старение эпифиза. *Успехи геронтологии* 2000; 9:67-73. [Khavinson V.Kh., Golubev A.G. Epiphysis aging. *Advances in gerontology* 2000; 9:67-73. (In Russ.).]
35. Губин Г.Д., Губин Д.Г., Комаров П.И. Старение в свете временной организации логических систем. *Успехи геронтологии* 1998; 2:67-73. [Gubin G.D., Gubin D.G., Komarov P.I. Aging looked from the point of temporary organization of logic systems. *Advances in gerontology* 1998; 2:67-73. (In Russ.).]
36. Губин Д.Г., Губин Г.Д., Гапон Л.И. Преимущества использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления. *Вестник аритмологии*

- 2000; 16:84-94. [Gubin D.G., Gubin G.D., Gapon L.I. Advantages of chronobiological normative usage in analysis of ambulatory blood pressure monitoring data. *J of arrhythmology* 2000; 16:84-94. (In Russ.)].
37. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Световой режим, мелатонин и риск рака. *Вопросы онкологии* 2006; 52(5):491-498. [Anisimov V.N., Vinogradova I.A. Light regimen, melatonin and cancer risk. *Voprosy onkologii* 2006; 52(5):491-498. (In Russ.)].
 38. Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалев А.В., Попович И.Л., Забужинский М.А., Панченко А.В., Тындык М.Л., Юрова М.Н. Световой десинхронизм и риск злокачественных новообразований у лабораторных животных: состояние проблемы. *Вопросы онкологии* 2014; 60(2[114]):15-27. [Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Bukalev A.Y., Popovich I.G., Zabezhinsky M.A., Panchenko A.Y., Tyndyk M.L., Yurova M.N. Light-induced desynchronization and risk of malignant tumors in laboratory animals: state of the problem. *Voprosy onkologii* 2014; 60(2[114]):15-27. (In Russ.)].
 39. Романов Ю.А. Хронобиология как одно из важнейших направлений современной теоретической биологии. В кн.: Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000; 9-24. [Romanov Yu.A. Chronobiology as one of the main branches of modern theoretical biology. Part of: Komarov F.I., Rapoport S.I. *Hronobiologiya i meditsina* [Chronobiology and medicine]. Moscow, Triada-X Publ., 2000; 9-24 p. (In Russ.)].
 40. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхронизации. *Успехи физиологических наук* 2013; 44(4):65-87. [Gubin D.G. Molecular mechanism of circadian rhythms and principles of desynchronization development. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2013; 44(4):65-87. (In Russ.)].
 41. Carcangiu V., Mura M.C., Parmeggiani A. et al. Daily rhythm of blood melatonin concentrations in sheep of different ages. *Biol Rhythm Res* 2013; 44(6):908-915.
 42. Swaab D.F., Hofman M.A. Age sex and light: variability in the human suprachiasmatic nucleus in relation to its functions. *Brain Res* 1994; 100:261-265.
 43. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхронизация: механизмы развития от молекулярно-генетического до системного уровня. *Успехи физиологических наук* 2004; 35(2):57-72. [Agadzhanian N.A., Gubin D.G. Desynchronization: development mechanisms from molecular to systemic level. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2004; 35(2):57-72. (In Russ.)].
 44. Cornelissen G., Gubin D., Halberg Francine et al. Chronomedical aspects of gerontology and geriatrics. *In Vivo* 1999; 13:77-82.
 45. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма. *Успехи физиологических наук* 2008; 39(4):40-65. [Anisimov V.N. Epiphysis, biorhythms and organism aging. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2008; 39(4):40-65. (In Russ.)].
 46. Kripke D.F., Elliott J.A., Youngstedt S.D., Rex K.M. Circadian phase response curves to light in older and young women and men. *J Circadian Rhythms* 2007; 5:4.
 47. Тихонов П.П., Соколова Л.А. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного профиля артериального давления (типа non-dipper). *Вестник аритмологии* 2005; 40: 50-54. [Tikhonov P.P., Sokolova L.A. Features of autonomous nervous system regulation mechanisms in arterial hypertension patients with impairment of daily rhythm of arterial pressure (non-dipper type). *J of arrhythmology* 2005; 40:50-54. (In Russ.)].
 48. Фатеева Н.М. Биоритмы физиологических функций организма здорового человека в условиях г. Тюмени. В кн.: Проблемы ритмов в естествознании: Материалы Международного симпозиума. Москва, 2004. 451-453. [Fateeva N.M. Biorhythms of the healthy organism physiological functions in Tumen conditions. In: *Rhythm problems in natural science: material of international conference*. Moscow, 2004, 451-453 pp. (In Russ.)].
 49. Гапон Л.И., Михайлова И.М., Шуркевич Н.П., Губин Д.Г. Хроноструктура артериального давления и частоты сердечных сокращений в зависимости от сезонного ритма у больных артериальной гипертензией в Ханты-Мансийском округе. *Вестник аритмологии* 2003; 31:32-36. [Gapon L.I., Mikhailova I.M., Shurkevich N.P., Gubin D.G. Chronostructure of arterial pressure and heartbeat frequency dependency of season rhythm in arterial hypertension patients in Khanty-Mansi region. *J of arrhythmology* 2003; 31:32-36. (In Russ.)].
 50. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Некоторые особенности суточных ритмов артериального давления у больных эссенциальной гипертензией с сопутствующими факторами риска. *Практикующий врач* 1997; 11:6-9. [Kobaloba Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Some features of arterial pressure daily rhythms in patients with essential hypertension with concomitant risk factors. *Praktikuyushiy vrach* 1997; 11:6-9. (In Russ.)].
 51. Фатеева Н.М., Киянюк Н.С. Суточная и сезонная динамика липидов мембран тромбоцитов человека в условиях средних широт. *Научный вестник Тюменской медицинской академии* 2002; 7:8-83. [Fateeva N.M., Kiyaniuk N.S. Daily and season dynamics of platelet cell membrane lipids in the middle latitudes. *Nauchnyy vestnik Tyumenskoi meditsinskoi akademii* 2002; 7:8-83. (In Russ.)].
 52. Швалева В.Н., Тарский Н.А. Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы. *Кардиология* 2000; 2:10-14. [Shvalev V.N., Tarkiy N.A. Phenomenon of early involution of sympathetic vegetative system. *Cardiology* 2000; 2:10-14. (In Russ.)].
 53. Ашмарин И.П. Нейромедиаторы и нейромодуляторы. Эволюция соединений и эволюция гипотез. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии* 1979; 3:279-282. [Ashmarin I.P. Neimediators and neuromodulators. Evolution of substances and evolution of hypotheses. *J of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 1979; 3:279-282. (In Russ.)].
 54. Brun J., Claustrat B., Sadder P., Chazot G. Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. *Cephalgia* 1995; 15:136-139.
 55. Gale J.E., Cox H.E., Qian J., Block G.D., Colwell C.S., Matveyenko A.V. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. *J of Biological Rhythms* 2011; 26(5):423-433. (In Russ.)].
 56. Maury E., Ramsey K.M., Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome. From Experimental Genetics to Human Disease. *Circulation Research* 2010; 106:447-462.
 57. Chiquet C., Denis P. The neuroanatomical and physiological bases of variations in intraocular pressure. *J Francais d'Ophthalmologie* 2004; 2:2S11-2S18.
 58. David R., Zangwill L., Briscoe D. et al. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:280-283.
 59. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхронизации. *Успехи физиологических наук* 2013; 44(4):65-87. [Gubin D.G. Molecular basis of circadian rhythms and principles of circadian disruption. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2013; 44(4):65-87. (In Russ.)].
 60. Губин Д.Г. Экстрациркадианная диссеминация как общее проявление десинхронизации на различных уровнях организации. *Вестник РУДН. Серия «Медицина»* 2012; 7:83-84. [Gubin D.G. Extracircadian dissemination as general feature of desynchronization: from systemic to organismic level. *RUDN J of Medicine* 2012; 7:83-84. (In Russ.)].
 61. Gubin D., Weinert D., Rybina S.V. et al. Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms. *Chronobiol Int* 2017. Pending.
 62. Obayashi K., Saeki K., Iwamoto J., Ikada Y., Kurumatani N. Association between light exposure at night and nighttime blood pressure in the elderly independent of nocturnal urinary melatonin excretion. *Chronobiol Int* 2014; 31(6):779-786.
 63. Gubin D.G., Weinert D., Bolotnova T.V. Age-dependent changes of the Temporal Order — Causes and Treatment. *Current Aging Science* 2016; 9(1):14-25.
 64. Gubin D.G., Gubin G.D., Gapon E.I., Weinert D. Daily melatonin administration attenuates age-dependent disturbances of cardiovascular rhythms. *Current Aging Science* 2016; 9(1):5-13.
 65. Jackowska M., Hamer M., Carvalho L.A. et al. Short sleep duration is associated with shorter telomere length in healthy men: findings from the Whitehall II Cohort Study. *PLoS One* 2012; 7:7292.
 66. Antoun G., Cannon P.B., Cheng H-Y.M. Regulation of signaling and photic entrainment of the suprachiasmatic nucleus circadian CLOCK by Raf kinase inhibitor protein. *J Neurosci* 2012; 32:4867-4877.
 67. Hansen K.F., Sakamoto K., Obrietan K. MicroRNAs: a potential interface between the circadian CLOCK and human health. *Genome Medicine* 2011; 3:10.
 68. Dubrovsky Y.V., Samsa W.E., Kondratov R.V. Deficiency of circadian protein CLOCK reduces lifespan and increases age-related cataract development in mice. *Aging* 2010; 2:936-944.
 69. Duong H.A., Robles M.S., Knutti D., Weitz C.J. A molecular mechanism for circadian CLOCK negative feedback. *Science* 2011; 332:1436-1439.
 70. Asher G., Gatfield D., Stratmann M. et al. SIRT1 regulates circadian CLOCK gene expression through PER2 deacetylation. *Cell* 2008; 134:317-328.
 71. Duncan M.J., Prochot J.R., Cook D.H. et al. Per2 expression in extra-SCN oscillators in hamster brain. *Brain Res* 2013; 1491:44-53.
 72. Lakatua D. Molecular and genetic aspects of chronobiology. Heidelberg: Springer-Verlag, 1992. 216 p.

73. Dubrovsky Y.V., Samsa W.E., Kondratov R.V. Deficiency of circadian protein CLOCK reduces lifespan and increases age-related cataract development in mice. *Aging* 2010; 2:936-944.
74. Belden W.J., Dunlap J.C. SIRT1 is a circadian-deacetylase for core CLOCK components. *Cell* 2008; 134:212-214.
75. Сербин М.Е., Щербак Е.В. Апоптоз и его молекулярные эффекторы. Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии: Сборник. Под редакцией проф., д.м.н. Н.Н. Ильинских. Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2004. [Serbin M.E., Scherbak E.V. Apoptosis and its molecular effects. Actual problems of biology, medicine and ecology: a collection. Edited by prof., Med.Sc.D. N.N. Ilyinskikh. Tomsk, Siberian State Medical University, 2004. (In Russ.)].
76. Chen L.D., Tan D.X., Reiter R.J. et al. In vivo and in vitro effects of the pineal gland and melatonin on $[Ca^{2+}+Mg^{2+}]$ -dependent ATPase in cardiac sarcolemma. *Pineal Res* 1993; 14:178-183.
77. Welsh O.K., Takahashi J.S., Kay S.A. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Ann Rev Physiol* 2010; 72:551-577.
78. Swaab D.F., Van Someren E.J., Zhou J.N., Hofman M.A. Biological rhythms in the human life cycle and their relationship to functional changes in the suprachiasmatic nucleus. *Prog Brain Res* 1996; 111:349-368.
79. Романов Р.А. Биологические ритмы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у животных и человека в норме и патологии. М.: 1975; 79-85. [Romanov R.A. Bioloicheskie ritmy gipotalamo-gipofizarno-nadpochchnikovoi sistemy u zhivotnykh i cheloveka v norme i patologii [Biological rhythms of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in human and animals in normal and pathologic state]. Moscow, 1975; 79-85 pp. (In Russ.)].
80. Hofman M.A., Swaab D.F. Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Aging Res Rev* 2006; 5:33-51.
81. Agez L., Laurent V., Guerrero H.Y. et al. Endogenous melatonin provides an effective circadian message to both the suprachiasmatic nuclei and the pars tuberalis. *J Pineal Res* 2009; 46:95-105.
82. Ferracioli-Oda E., Qawasmji A., Block M.H. Meta-Analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013; 8(5): e63773.
83. Fahrenkrug J. Synaptic contact between melanopsin-containing retinal ganglion cells and rod bipolar cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3812-3820.
84. Zhang Y., Kornhauser J.M., Zee P.C., Mayo K.E., Takahashi S., Turek F.W. Effects of aging on light-induced phase-shifting of circadian behavioral rhythms, expression and CREB phosphorylation in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neurosci* 1996; 70:951-961.
85. Gubin D., Nelaeva A., Uzhakova A. et al. Melatonin attenuates disrupted temperature, blood glucose and heart rate daily rhythms in patients with type 2 diabetes and prediabetes. 2017. Pending.
86. Gubin D.G., Gubin G.D., Gapon L.I., Weinert D. Daily Melatonin administration attenuates age-dependent disturbances of cardiovascular rhythms. *Curr Aging Sci* 2016; 9(1):5-13.
87. Blasic D.E., Cos S., Hill S.M. et al. Melatonin action and oncogenesis. In: Role of melatonin and pineal peptides in neuromodulation. New York, Plenum Press, 1991; 233-240 p.
88. Ramkisoensing A., Meijer J.I.T. Synchronization of biological clock neurons by light and peripheral feedback systems promotes circadian rhythms and health. *Frontiers in Neurology* 2015; 6:128.
89. Brown S.A., Schmitt K., Eckert A. Aging and circadian dysfunction: causes and effects. *Aging* 2011; 3:1-5.
90. Gubin D.G., Weinert D., Bolotnova T.V. Age-dependent changes of the temporal order — causes and treatment. *Curr Aging Science* 2016; 9(1):14-25.
91. Букалев А.В., Виноградова И.А., Забежинский М.А. и др. Световое загрязнение увеличивает заболеваемость и смертность от разных причин у самцов крыс. *Успехи геронтологии* 2012; 25(1): 49-56. [Bukalev A.V., Vinogradova I.A., Zabezhinskiy M.A. et al. Light pollution increases morbidity and mortality of different causes in male rats. *Advances in gerontology* 2012; 25(1):49-56. (In Russ.)].
92. Farajnia S., Michel S., Deboer T. et al. Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock. *J Neurosci* 2012; 32:5891-5899.
93. Edgar R.S., Green E.W., Zhao Y. et al. Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature* 2012; 485:459-464.
94. Refinetti R., Ma H., Saitoff E. Body temperature rhythms, cold tolerance, and fever in young and old rats of both genders. *Exp Gerontol* 1990; 25:533-543.
95. Hattar S., Lucas R.J., Mrosovsky N., Thompson S., Douglas R.H., Hankins M.W., Lem J., Biel M., Hofmann F., Foster R.G., Yau K.W. Melanopsin and rod cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature* 2003; 424:76-81.
96. Agarwal A. Gass' atlas of macular diseases. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2012.
97. Agorastos A., Huber C.G. The role of melatonin in glaucoma: implications concerning pathophysiological relevance and therapeutic potential. *J Pineal Res* 2011; 50:1-7.
98. Alarma-Estrany P., Guzman-Aranguez A., Huete F. et al. Design of novel melatonin analogs for the reduction of intraocular pressure in normotensive rabbits. *J Pharmacol Exp* 2011; 337:703-709.
99. Yucel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on mangle, parvo-, koniocellular pathway in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(4):465-481.
100. Газизова И.Р., Алмайсам Р. Нейродегенеративные изменения в головном мозге при глаукоме. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2012; 3:88-91. [Gazizova I.R., Almayasam R. Brain neurodegenerative changes in glaucoma. *RMJ Clinical ophthalmology* 2012; 3:88-91. (In Russ.)].
101. Di Bella G., Mascia F., Gualano L., Di Bella L. Melatonin Anticancer Effects: Review. *Int J Mol Sci* 2013; 14:2410-2430.
102. Benloucif S., Ortiz R., Janssen I., Finkel S.I., Bleiberg J., Zee P.C. Morning or evening activity improves neuropsychological performance and subjective sleep quality in older adults. *Sleep* 2004; 27:1542-1551.
103. Calvo J.R., Raffi-El-Idrissi M., Pozo D., Guerrero J.M. Immunomodulatory role of melatonin: specific binding sites in human and rodent lymphoid cells. *J Pineal Res* 1995; 18:119-126.
104. Anisimov V.N., Baturin D.A., Popovich I.G. et al. Effect of exposure to light-at-night on life span and spontaneous carcinogenesis in female CBA mice. *Int J Cancer* 2004; 111:475.
105. Buijs R.M., Kalsbeek A., Romijn H.J., Pennartz C.M.A., Mirmiran M. Hypothalamic integration of circadian rhythms. Amsterdam, Elsevier; 1996.
106. Buhr E.D., Yoo S.H., Takahashi J.S. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science* 2010; 330:379-385.
107. Cagnacci A., Soldani R., Yen S.S.C. The effect of light on core body temperature is mediated by melatonin in women. *Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1036-1038.
108. Gubin D., Nelaeva A., Uzhakova A. et al. Disrupted circadian rhythms of body temperature, rate and fasting blood glucose in prediabetes and type 2 diabetes mellitus. 2017. Pending.
109. Gubin D., Nelaeva A., Uzhakova A. et al. Melatonin attenuates disrupted temperature, blood glucose and heart rate daily rhythms in patients with type 2 diabetes and prediabetes. 2017. Pending.
110. Hida A., Kitamura Sh., Ohsawa Y. et al. In vitro circadian period is associated with circadian/sleep preference. *Scientific Reports* 2013; 3:2074.
111. Rosenwasser A.M., Wirz-Justice A. Circadian rhythms and depression: clinical and experimental models. *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer, Berlin, Heidelberg. 125; 457-485.
112. Yucel Y., Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res* 2008; 173:465-478.
113. Gupta N., Ang L.C., Girard E., Yucel Y.H. Retinal tau pathology in human glaucomas. *Can J Ophthalmol* 2008; 43:53-60.
114. Gupta N., Zhang Q., Kaufman P.L., Weinreb R.N., Yucel Y.H. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exp Eye Res* 2007; 84:176-184.
115. Dibner C., Schibler U., Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Ann Rev Physiol* 2010; 72:517-549.
116. Buguet A.P., Romanet J.P. 24-hour (nyctohemeral) and sleep-related variations of intraocular pressure in healthy white individuals. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:342-347.
117. Thygesen J., Aagren M., Arnavielle S. et al. Late stage glaucoma in Europe: cost and quality of life of patients from four countries. Congress of WGA, 2nd: Abstracts. Singapore, 2007; 257.
118. Thygesen J., Christensen T.L., Andersen C.K. et al. Cost analysis of glaucoma related blindness in Europe. Congress of EGS: Abstracts. Florence, 2004; 66.

Поступила 27.09.2017



**СИЛА
СКОРОСТЬ
КОНТРОЛЬ**

 **ПРОЛАТАН®**

латанопрост 0,005%

ПРОфессиональный*
ПРОгрессивный

ЛАТАНопрост

Информация для медицинских и фармацевтических работников



ООО «Сентисс Рус»:
111033, г. Москва, ул. Золоторожский Вал, д. 11, стр. 21
Тел.: +7 (495) 229-76-63, факс: +7 (495) 229-76-64
e-mail: sentiss@sentisspharma.com



ЛП-002748 от 10.12.2014

*Отпускается по рецепту врача

ПОЛНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЙ

ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ СЕТЧАТКИ



РЕТИНАЛАМИН®

- Тканеспецифичный биорегулятор с уникальным полипептидным составом^{1,2}
- Обладает интегративным ретинопротекторным и ангиопротекторным действием^{1,2}
- Имеет расширенный комплекс офтальмологических показаний¹

GEROPHARM.RU

 **ГЕРОФАРМ**

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РЕТИНАЛАМИН®. Рег. уд. ЛС-000684 от 05.02.2016.
2. Трофимова С.В. Возрастные особенности регуляторного действия пептидов при пигментной дегенерации сетчатки (экспериментально-клиническое исследование // дисс. ...докт. мед. наук: 14.00.53; 14.00.08. – СПб, 2003. – 212 с.