

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Глазко Надежда Геннадьевна

**ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ-АНГИОГРАФИЯ
КАК МЕТОД МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ**

14.01.07. – Глазные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Егоров Алексей Евгеньевич

Москва 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Анатомические аспекты	15
1.1.1. Цилиарное тело и продукция внутриглазной жидкости	15
1.1.2. Стекловидное тело.....	20
1.1.3. Зрительный нерв.....	24
1.1.4. Кровоснабжение зрительного нерва и внутренних слоев сетчатки.	27
1.2. Глаукомная оптическая нейропатия	31
1.2.1. Патопфизиология глаукомного поражения.....	32
1.2.2. Нейроваскулярное взаимодействие	36
1.2.3. Диагностические методы визуализации при глаукомной оптической нейропатии	43
1.2.3.1. Оптическая когерентная томография.....	43
1.2.3.2. Оптическая когерентная томография-ангиография	45
1.2.4. Нейроретинопротекторная терапия глаукомной оптической нейропатии	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
2.1 Общая характеристика клинического материала	56
2.2. Офтальмологические методы исследования.....	60
2.2.1. Субъективная оценка зрительных функций	62
2.2.2. Компьютерная статическая периметрия.....	63
2.2.3. Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии	65
2.2.4. Оценка состояния фовеолярной аваскулярной зоны.....	67
2.3. Методы лечения пациентов в основной группе	69
2.3.1. Техника выполнения трофической модифицированной лазерной коагуляции	69
2.3.2. Периокулярные инъекции	71
2.4. Методы лечения пациентов в контрольной группе	71
2.4.1. Схема консервативного лечения глаукомной оптической нейропатии	72
2.5. Статистическая обработка данных	74

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	76
3.1. Клинические данные у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы	76
3.1.1. Острота зрения	77
3.1.2. Опросник	80
3.1.3. Периметрия	81
3.1.4. Оптическая когерентная томография-ангиография.....	85
3.2. Клинические данные у пациентов с далекозашедшей стадией первичной открытоугольной глаукомы	96
3.2.1. Острота зрения	98
3.2.2. Опросник	100
3.2.3. Периметрия	102
3.2.4. Оптическая когерентная томография-ангиография.....	105
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	118
ВЫВОДЫ	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень научной разработанности

На сегодняшний день, с учетом известных этиопатогенетических механизмов, глаукому принято рассматривать как мультифакториальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптиконейропатией, патологическими изменениями полей зрения и гибелью ганглиозных клеток сетчатки [21,47]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения глаукому как заболевание, являющееся причиной необратимой слепоты, принято считать не только медицинской, но и одной из самых значимых социальных проблем. В мире у каждого 200-го человека старше 40 лет выявляется глаукома, а среди людей старше 80 лет она выявляется у каждого 8-го пациента [227]. Развитие новейших методов диагностики, появление новых хирургических методик, разработка инновационных гипотензивных средств не уменьшают рост статистических показателей слепоты и слабовидения от глаукомы.

Исследования подтверждают, что даже нормализация показателей внутриглазного давления (ВГД) не останавливает дальнейшее прогрессирование функциональных глаукомных нарушений [10,47]. При этом не утихают споры вокруг вопроса вовлеченности макулярной области в течение глаукомного процесса. Современные методы диагностики дали возможность получать новую информацию о глаукомном поражении макулярной области, где сосредоточены 30% ганглиозных клеток всей сетчатки [74,132,140,147,149]. При том, что патогенез вовлечения макулярной области до конца неясен, определенная роль отводится состоянию гемоперфузии центральных отделов [142,165].

Проводимые исследования патогенеза дают новый импульс к развитию терапевтических мероприятий, главной целью которых является предотвращение гибели нейрональных клеток. При этом предпочтение отдается комплексам лечения, учитывающим основные звенья патогенеза глаукомного процесса:

механического, дисциркуляторного и метаболического [47,80]. Наиболее важными для запуска процесса принято считать механический и сосудистый, а результатом их действия является формирование метаболического фактора, которому как раз и отводится ключевая роль в патогенезе глаукомной оптической нейропатии (ГОН). В связи с этим в современной клинической практике все большее значение придается методикам, направленным не только на поддержание офтальмотонуса, но и на коррекцию общих и местных гемоциркуляторных и метаболических нарушений [47,50].

Патологические изменения при глаукоме не ограничиваются только развитием оптической нейропатии, в процесс также вовлекаются клетки сетчатки, в связи с чем нейрональные изменения при глаукоме корректнее характеризовать как «глаукомная нейроретинопатия». Мероприятия, направленные на уменьшение продолжающейся дистрофии аксонов и сохранение структуры неповрежденных нейрональных клеток следует также рассматривать в комплексе как нейроретинопротекцию. При этом целесообразность и эффективность нейроретинопротекторной терапии глаукомы возможна только в условиях компенсации ВГД [21,22].

Однако, большинство фармакологических воздействий на метаболизм сетчатки и зрительного нерва зачастую недостаточно эффективны в связи с крайне низкой проницаемостью гематоофтальмического барьера для лекарственных препаратов, обуславливающей определенную изолированность органа зрения от внешних воздействий [4,16,19,20].

Исследования движения жидкости в стекловидном теле говорят о существовании витреального депо, способного накапливать биологически активные вещества, а также, благодаря наличию тока жидкости, доставлять их ближе к заднему полюсу глаза, где они способны воздействовать на процессы жизнедеятельности сетчатки и зрительного нерва [4,16,17,18,19].

Изучение методик лечения глаукомной оптической нейропатии с учетом наличия гематофтальмического барьера (ГОБ) и возможности создания депо биологически активных веществ привела к разработке на кафедре офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова одного из методов нейроретинопротекции. Суть метода заключается в создании участков временной точечной альтерации пигментного эпителия с помощью транссклерального воздействия лазерного излучения с длиной волны 810 нм. В результате лазерного воздействия в зоне нанесенного ожога создается участок локального дозированного воспаления, который является источником биологически активных веществ. Поглощение лазерного излучения пигментным эпителием плоской части цилиарного тела приводит к формированию ожога, являющегося источником медиаторов воспаления, которые поступают в стекловидное тело через его прикрепленный базис, накапливаются в витреальном депо и постепенно с витреальным током достигают задних отделов – сетчатки и зрительного нерва [4,16,17,18,20,22,30,67].

Выявленные при использовании данного метода функциональные улучшения у пациентов с глаукомной оптической нейропатией позволили его активно использовать в качестве метода нейроретинопротекции [4,15,18,67]. Однако, при этом не проводилось исследования, направленного на выявление морфоструктурных изменений в области заднего полюса глаза после создания зон очагов локального дозированного асептического воспаления.

Внедрение в офтальмологическую практику метода оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А) открывает новые возможности в изучении патогенеза глаукомной оптической нейропатии. Благодаря использованию ОКТ-А стало доступным исследование микроциркуляторного русла, в том числе у пациентов с глаукомой, в результате чего были выявлены характерные для данного заболевания микрососудистые изменения [44,73,158,164,190,191]. При этом исследователи изучают капиллярное русло не только в области перипапиллярной сетчатки, но и в ее центральном отделе – макуле [44,136,138,153]. По результатам

работ учеными выявлены уменьшение макулярной сосудистой плотности и изменения в перифовеолярной микрососудистой сети, а также взаимосвязь данных изменений с наличием дефектов в центральном поле зрения [220,233,235].

Использование ОКТ-А у пациентов с глаукомной оптической нейропатией при проведении нейроретинопротекторной терапии позволит выявить наличие тонких морфологических и структурных изменений, обуславливающих улучшение зрительных функций, что открывает новые перспективы для мониторинга и лечения пациентов.

Цель настоящей работы: установить клиническую значимость оптической когерентной томографии-ангиографии для мониторинга эффективности нейроретинопротекторного лечения глаукомной оптической нейропатии.

Для достижения цели были определены следующие **задачи:**

1. Изучить реакцию микроциркуляторного русла макулярной области сетчатки в ответ на проведение различных видов нейроретинопротекторной терапии по параметрам оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы.

2. Проанализировать динамику конфигурации границ фовеолярной аваскулярной зоны на фоне проведения различных видов нейроретинопротекторного лечения глаукомной оптической нейропатии.

3. Изучить взаимосвязь динамики функциональных изменений (по данным периметрии) с показателями состояния фовеолярной аваскулярной зоны у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы при проведении различных видов нейроретинопротекторного лечения.

4. Определить наиболее важные параметры фовеолярной аваскулярной зоны, полученные при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии и их диагностическую значимость для мониторинга лечения глаукомной нейропатии.

5. Разработать алгоритм мониторинга состояния микроциркуляторного русла при проведении периодических курсов нейроретинопротекторной терапии у пациентов с глаукомной оптической нейропатией.

Научная новизна

Впервые методом оптической когерентной томографии-ангиографии оценена динамика параметров фовеолярной аваскулярной зоны сетчатки на фоне проведения нейроретинопротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии.

Впервые выявлено стойкое улучшение микроциркуляции макулярной области сетчатки при проведении нейроретинопротекторной терапии методом трофической модифицированной лазерной коагуляции в сочетании с курсом ежедневного парабульбарного введения комплекса водорастворимых полипептидных фракций.

Установлена взаимосвязь между улучшением светочувствительности сетчатки и состоянием микроциркуляторного русла макулярной области у больных первичной открытоугольной глаукомой в развитой и далекозашедшей стадиях на фоне проведения нейроретинопротекторной терапии.

Впервые установлена диагностическая ценность площади фовеолярной аваскулярной зоны как объективного критерия оценки эффективности нейроретинопротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии.

Разработан алгоритм мониторинга пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в развитой и далекозашедшей стадиях при проведении периодических курсов нейроретинопротекторной терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость полученных результатов заключается в выявлении циркуляторных изменений, тесно взаимосвязанных с

функциональными, происходящих при проведении нейроретинопротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии методом трофической модифицированной лазерной коагуляции с курсом введения комплекса водорастворимых полипептидных фракций.

Выявлено стойкое улучшение микроциркуляции макулярной области сетчатки у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы при проведении нейроретинопротекторной терапии методом тМЛК+КВПФ, оцениваемое по параметрам фовеолярной аваскулярной зоны: площади, периметра, индекса циркулярности.

Доказана перспективность использования метода оптической когерентной томографии-ангиографии для мониторинга состояния микроциркуляторного русла по параметрам фовеолярной аваскулярной зоны при проведении нейроретинопротекторной терапии.

Практическая значимость работы заключается определении возможности мониторинга течения глаукомной оптической нейропатии при проведении нейроретинопротекторной терапии методом оптической когерентной томографии-ангиографии по показателям фовеолярной аваскулярной зоны: площади, периметра, индекса циркулярности.

Разработан и внедрен в работу офтальмологического отделения ГБУЗ «ГВВ №2 ДЗМ» и офтальмологического отделения ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» алгоритм мониторинга пациентов с глаукомной оптической нейропатией при проведении трофической модифицированной лазерной коагуляции с использованием параметров фовеолярной аваскулярной зоны по данным оптической когерентной томографии-ангиографии. Высокая повторяемость и скорость захвата изображения позволяют снизить нагрузку на пациента и сократить время, требуемое для проведения обследования.

Предмет исследования

Предметом исследования явилась проблема выявления микроциркуляторных изменений в макулярной области сетчатки при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии во время проведения курсов нейроретинопротекторного лечения глаукомной оптической нейропатии.

Объект исследования

Объектом исследования являлись 100 пациентов в возрасте от 65 до 80 лет (средний возраст $78,45 \pm 4,1$ лет), мужчин – 47 (47 %), женщин – 53 (53 %).

Методология и методы диссертационного исследования

Клиническое исследование проводилось на базе кафедры офтальмологии имени А.П. Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ в период с сентября 2017 года по март 2020 года. Работа выполнена в дизайне проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования в двух параллельных группах, с активным контролем. Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса статистических, клинических, инструментальных методов, в том числе использование стандартных и современных методов офтальмологического обследования (визометрия, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, измерение офтальмотонуса, анкетирование для оценки субъективного зрительного восприятия, компьютерная статическая периметрия, оптическая когерентная томография-ангиография), и лечения (трофическая модифицированная лазерная коагуляция с курсом парабульбарного введения комплекса водорастворимых полипептидных фракций, комплекс системной терапии глаукомной оптической нейропатии).

Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Протокол №170 от 18.12.2017).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Метод оптической когерентной томографии-ангиографии выявляет циркуляторные изменения микрососудистого русла центральной зоны сетчатки при проведении нейроретинопротекторной терапии методом трофической модифицированной лазерной коагуляции с курсом парабульбарного введения комплекса водорастворимых полипептидных фракций у пациентов с глаукомной оптической нейропатией. За счет активации кровотока в парафовеальной капиллярной сети происходит уменьшение фестончатости краев фовеолярной аваскулярной зоны, приближении ее «рваной» формы, к правильной форме круга, что выражается в снижении показателей площади, периметра, увеличении значения индекса циркулярности.

2. Оптическая когерентная томография-ангиография при помощи параметров фовеолярной аваскулярной зоны (площадь, периметр, индекс циркулярности) регистрирует динамику состояния микроциркуляторного русла сетчатки у больных с глаукомной оптической нейропатией при проведении нейроретинопротекторной терапии, и, в отличие от периметрического исследования, обладает бóльшей повторяемостью и воспроизводимостью, что позволяет ускорить и облегчить процедуру мониторинга лечения глаукомной оптической нейропатии для пациента.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок материала (100 человек – 145 глаз), использованием современного сертифицированного офтальмологического оборудования (HFA II 750i, RTVue-100 XR, Optovue), проведением исследований в стандартизованных условиях. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных проводились с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013, программ статистического пакета SPSS версии 17 и медицинского статистического калькулятора MedCalc. Сформулированные в

диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и являются результатом многоуровневого анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях «Ретиналамин. Рестайл» (Минск 2018); «Глаукома: теории, тенденции, технологии», XVII ежегодное заседание Российского Глаукомного Общества (МОО "ГЛАУКОМНОЕ ОБЩЕСТВО") HRT/Spectralis клуб Россия – 2019 (Москва 2019).

Апробация диссертации состоялась 26 февраля 2021 года на расширенном заседании кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ и врачей офтальмологического и консультативного отделений ГБУЗ «ГВВ №2 ДЗМ» (Протокол от 26.02.2021 г. № 7).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику офтальмологического отделения ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ» и в клиническую практику офтальмологического отделения ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка».

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности «14.01.07 – Глазные болезни. Медицинские науки» охватывающей проблемы изучения болезней, врожденной, посттравматической и прочей патологии глаза, зрительного нерва, орбиты, век и слезных органов, разработки методов их диагностики, лечения и профилактики, а также методов коррекции оптики глаза с помощью оптических средств (очки, контактные линзы), хирургических и энергетических воздействий (диатермия, ультразвук, лазеры), диссертационная работа является исследованием микроциркуляторных изменений в макулярной области сетчатки при проведении нейроретинопротекторного лечения глаукомной оптической нейропатии. Доказано улучшение гемоперфузии в макулярной области за счет активации кровотока в

парафовеолярной капиллярной сети, объективно оцениваемое по уменьшению параметров площади и периметра фовеолярной аваскулярной зоны на фоне нейроретинопротекторного лечения. Определена периодичность исследований состояния фовеолярной аваскулярной зоны при проведении нейроретинопротекторного лечения глаукомной оптической нейропатии.

Область диссертационного исследования включает оценку эффективности различных видов нейроретинопротекторного лечения: трофической модифицированной лазеркоагуляции и комплекса терапевтических мероприятий лечения глаукомной оптической нейропатии при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии по показателям состояния фовеолярной аваскулярной зоны, с целью оценки качества проводимого лечения и выявления морфоструктурных изменений, подтверждающих эффективность лечебных мероприятий, что соответствует п. №1 «Разработка новых и усовершенствование известных методов обследования органа зрения и его придатков, методов диагностики различных заболеваний», №4 «Изучение влияния консервативной терапии на орган зрения, совершенствование методик», №7 «Изучение и совершенствование методов диспансеризации пациентов с глаукомой и другими видами патологии глаза» паспорта специальности «14.01.07 – Глазные болезни. Медицинские науки».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы, 2 из них – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в проведении большинства этапов клинического исследования: постановка цели и задач, разработка методик их решения, отбора пациентов для проведения исследования,

проведении диагностических исследований, апробации результатов исследования, подготовке докладов и публикаций по теме диссертации. Обработка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов выполнены лично автором.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов собственных клинических исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографического списка использованной литературы, включающего 240 источников: 68 отечественных и 172 зарубежных. Работа иллюстрирована 44 рисунками, содержит 33 таблицы, 1 формулу.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нейроретинопротекция является патогенетически оправданным методом лечения глаукомной нейроретинопатии, так как учитывает основные звенья патогенеза: механический, дисциркуляторный и метаболический. Их непрерывное взаимодействие друг с другом и взаимосвязанное формирование наблюдаются в развитии заболевания вовлекают в процесс не только зрительный нерв, но и клетки сетчатки. Тонкое взаимодействие всех факторов провоцирует изменения в различных анатомических структурах. Разработка лечебных мероприятий происходит с учетом как основных звеньев патогенеза, так и с учетом особенностей анатомии глаза, как изолированной системы.

1.1. Анатомические аспекты

1.1.1. Цилиарное тело и продукция внутриглазной жидкости

Цилиарное (ресничное) тело (*corpus ciliare*) представляет собой один из наиболее сложных отделов сосудистой оболочки глаза, формирование которого происходит из экто- и мезодермальной тканей. Среди множества его функций основными считаются синтез водянистой влаги, химических компонентов структуры стекловидного тела, и участие в процессе аккомодации [59,75,166].

Макроскопически ресничное тело представлено в форме треугольника, основание которого расположено у корня радужки, а вершина обращена к зубчатой линии. Ресничное тело прикрепляется к склеральной шпоре и образует кольцевую связку сосудистой оболочки, участвуя в формировании угла передней камеры. Позади кольцевой связки располагается узкая щель супрахориоидального пространства, продолжающегося до зрительного нерва. Вершина ресничного тела, направленная кзади к зубчатой линии, постепенно переходит в сосудистую оболочку [10,144].

Переднезадний размер цилиарного тела колеблется в диапазоне 6,0-6,5 мм. Ниже и темпоральнее расположена его широкая часть, размером 5,6-6,3 мм, а более узкая 4,6-5,2 мм находится напротив, выше и назальнее. Установлена прямая корреляция размеров ресничного тела и переднезаднего размера глазного яблока [59,145,185].

Передняя часть цилиарного тела носит название *pars plicata* или *corona ciliaris* (ресничный венец), содержит в себе многочисленные отростки. *Pars plicata* прилежит к задней поверхности радужки, размер ее приблизительно 2 мм в длину, 0,5 мм в ширину и 0,8-1 мм в высоту [38]. *Corona ciliaris* состоит из ряда небольших радиально направленных отростков (70-80 штук), между которыми лежат небольшие неравномерно пигментированные ресничные складки (*plicae ciliaris*). Многочисленные отростки и складки обеспечивают большую площадь поверхности для ультрафильтрации и транспортировки жидкости [121,182].

Широкая задняя часть носит название *pars plana* (плоская часть, *orbiculus ciliaris*), шириной около 4,0 – 4,5 мм [185]. Плоская часть ресничного тела расположена от заднего края ресничных отростков до зубчатой линии, длина около 4 мм. Плоская часть ресничного тела неравномерно пигментирована, при этом большая пигментация отмечается с темпоральной стороны, а задняя ее часть у зубчатой линии сливается с хориоидеей [59].

С учетом микроскопического строения цилиарное тело принято делить на несколько слоев: супрацилиарный слой (супрахориоидальное пространство); цилиарную мышцу; сосудистый слой; наружную базальную мембрану; эпителий; внутреннюю базальную мембрану.

В зависимости от особенностей развития структур ресничное тело разделяется на две части: внутренняя (нейроэпителиальная) и наружная (увеальная, мезодермальная) [59]. Формирование нейроэпителиальной части происходит в эмбриональном периоде из двух слоев эпителиальных клеток зрительного бокала. Он формирует формирует внутренний беспигментный слой ресничного эпителия,

обеспечивающий секрецию водянистой влаги. Функционирование данного процесса возможно благодаря ультраструктурным особенностям клеток: большое содержание в цитоплазме органоидов, особенно митохондрий, хорошо развит шероховатый и гладкий эндоплазматический ретикулум, в цитоплазме большое содержание гликогена, промежуточных микрофиламентов и филаментов актина. В свою очередь множественные складки цитоплазматической мембраны, образующие интердигитации в цитоплазму соседних клеток, существенно увеличивают площадь контакта между клетками [102,185]. Пигментированный слой представляет собой продолжение пигментного эпителия сетчатки. Строение клеток наружного слоя практически идентично строению клеток пигментного эпителия сетчатки, а клетки внутреннего слоя – клеткам сенсорной части сетчатки [98,107,184].

Вещества небольшой молекулярной массы и ионы поступают во влагу передней камеры благодаря функционированию энергозависимой транспортной системы [23,172]. Выборочный транспорт ионов Na^+ осуществляется непигментированными клетками ресничного эпителия из стромы ресничного тела в межклеточные пространства [23], создающаяся гиперосмотичность способствует току воды из стромы в межклеточные пространства и далее в водянистую влагу [84, 200,225]. Поступление ионов хлорида, бикарбоната и калия происходит за счет активного транспорта, а сахара и аминокислоты за счет градиента концентрации пассивно проникают через слой эпителия [193]. Таким образом, продукция водянистой влаги осуществляется двумя механизмами: секреторным, за счет избирательного нагнетания аскорбатов, и фильтрационный, за счет разности гидростатического и онкотического давлений в плазме и камерной влаге [13].

Известно, что локальное нарушение целостности пигментного эпителия в области плоской части цилиарного тела вызывает экспрессию биологически активных веществ со стороны структур ресничного тела в ответ на дозированное повреждающее воздействие и приводит к попаданию этих молекул в полость стекловидного тела [4].

Неотъемлемой частью кровеносной системы сетчатки является одна из важных ее составляющих – гематоретинальный барьер, функционирующий аналогично функционированию гематоэнцефалического барьера, который ограничивает поступление веществ из плазмы крови в центральную нервную систему, с клеточной организацией обеспечения и поддержки состояния гомеостаза внутриглазных структур [66].

В глазном яблоке выделяются две основные барьерные системы [97,199]:

1-й барьер – гематоофтальмический барьер: кровь – внутриглазная жидкость, состоящий из различных структур ресничного тела (базальная мембрана пигментного эпителия и межклеточные контакты клеток пигментного эпителия). К его функциям относится регуляция взаимодействий внутриглазной жидкости с кровью и определением движения веществ преимущественно из крови внутрь глаза.

2-й барьер – гематоретинальный барьер: кровь – сетчатка. К функциям данного барьера относится обеспечение гомеостаза сенсорной части сетчатой оболочки, главным структурным элементом которого являются кровеносные сосуды сетчатки.

Плотность контактов между эндотелиальными клетками кровеносных сосудов сетчатки обеспечивается «запирающими пластинками» (*zonula occludens*), которые «запечатывают» межклеточное пространство (Shakib, Cuncha-Vaz 1966). Отличительной особенностью такого типа контактов является отсутствие фенестр, свойственных сосудам увеального тракта [108], за счет чего осуществляется функционирование гематоретинального барьера (рисунок 1).

Хориокапилляры, мембрана Бруха и пигментный эпителий сетчатки обеспечивают гомеостаз наружной порции сетчатки усиливая друг друга, однако, наименьшей пропускной способностью из всех обладает пигментный эпителий. Так, например, мембрана Бруха пропускает трипановый синий и флуоресцеин и не проникают пероксидаза хрена и ферритин, а через клетки пигментного эпителия ни

одно из вышеуказанных соединений проникнуть не может. Это осуществляется особой структурой межклеточных контактов пигментного эпителия, схожими по своему строению с контактами между эндотелиоцитами сосудов сетчатки [59].

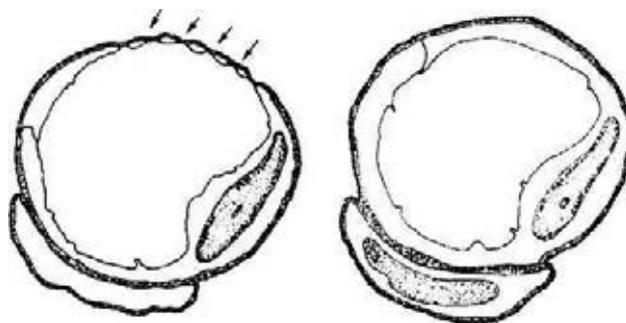


Рисунок 1. Структурные различия между капиллярными сосудами сосудистой (слева) и сетчатой (справа) оболочек глаза: в хориокапиллярах определяются «фенестры» (стрелки) [59].

Таким образом функционирование гематоретинального барьера обеспечивает пигментный эпителий, за счет которого поддерживается гомеостаз структур контактов наружных сегментов палочек и колбочек, клеток пигментного эпителия, осуществляется активный транспорт метаболитов между сетчаткой и сосудистой оболочкой. Помимо этого, гематоретинальный барьер участвует в транспорте, накоплении и изомеризации витамина А, фагоцитозе наружных сегментов фоторецепторов, поглощении световой энергии гранулами меланина, синтезе гликозаминогликанов, окружающих наружные сегменты фоторецепторов.

Возможность функционирования гематоретинального барьера обеспечивается плотным соединением эпителиоцитов при помощи зон замыкания, опоясывающих десмосом и щелевых контактов [84,192]. Невозможность диффузии метаболитов, в том числе высокомолекулярных соединений, через межклеточное пространство связано с особым расположением органоидов с апикальной стороны, они как бы опоясывают клетки, а в средней части располагаются десмосомы. Поэтому перенос подобных соединений возможен только путем активного транспорта [59].

1.1.2. Стекловидное тело

Стекловидное тело (*corpus vitreum*) заполняет 4/5 объема глазного яблока, сзади прилежит к сетчатке, спереди к ресничному телу с цинновыми связками и хрусталику, и определяется как прозрачная бесцветная гелеобразная субстанция в стекловидной камере (*camera vitrea*) [59].

В его сферической форме спереди образована стекловидная ямка (*fossa hyaloidea*), отделенная от хрусталика пространством Бергера [100]. По краям ямки стекловидное тело соединено с капсулой хрусталика при помощи гиалоидокапсулярная связка Вейгера, представляющей собой кольцо шириной 8-9 мм. Кнаружи от данного кольца стекловидное тело граничит с отростками ресничного тела и цинновой связкой, а латеральнее прилежит к внутренней пограничной мембране сетчатки и заднему отделу плоской части цилиарного тела [59].

Основная часть стекловидного тела состоит на 98,875% из воды [24,59], и в ней содержится гиалуроновая кислота, определяющая высокую вязкость стекловидного тела. Ее концентрация составляет от 0,03 до 0,1% [148], а основная роль заключается в связывании воды и регуляции проницаемости ткани [8].

Одним из белков, образующих волокна для поддержания структуры и состояния стекловидного тела, является коллаген, источником которого являются клетки Мюллера [90], беспигментные эпителиоциты цилиарного тела [219] и гиалоциты стекловидного тела [60]. Основная доля приходится на II тип ($\approx 75\%$ от общего содержания), IX типа – около 15%, и, оставшиеся 10% – смешанные V/XI типы [204,234].

В строме стекловидного тела содержатся оптически пустые участки, уплотненных коллагеновых фибрилл и жидкости, которые образуют витреальные тракты: преретинальный, срединный, венечный, гиалоидный. Кортикальный слой СТ заканчивается на уровне *ora serratae*, так как выражен только в тех отделах, где прилежит к сетчатке. В нем имеются оптически пустые отверстия, расположенные

над ключевыми структурными элементами заднего полюса глаза: кровеносными сосудами и головкой зрительного нерва [9,36].

Анатомические особенности СТ в своих работах освещали J. Worst (1975–1977, 1987, 1992) и З.А. Махачева (1988, 1994, 2006), ими изучалось выделенное и изолированное СТ путем биомикроскопии и введения красителей. Результаты позволили говорить о теории цистернального анатомического строения СТ, согласно которой помимо вышеперечисленных анатомических компонентов, выделяются несколько полостных образований [3,13,34,46,96,228,229,230].

Премакулярная сумка представляет собой замкнутую полость, формы усеченного овала со стороны сетчатки. Стенки образованы: спереди – интравитреальной мембраной с многочисленными отверстиями, сзади – мембраной, изнутри покрытой слоем губчатого вещества, за исключением участка в проекции области фовеа [34]. Премакулярная сумка и передний отдел СТ (его ретролентальное пространство) связывает клокотов (лентико-макулярный) канал, шириной около 1-2 мм [181,230]. Также клокотов канал имеет сообщения с окружающими его со всех сторон цистернами.

Над головкой зрительного нерва располагается преоптическая цистерна – полость, которая соответствует препапиллярному пространству Martegiani. Тонкая пограничная мембрана с отверстиями, через которые проходят сосуды, отделяет цистерну от головки зрительного нерва. Ряд исследователей полагают, что через эти отверстия происходит отток интравитреальной жидкости в периваскулярные пространства зрительного нерва [181,232]. Преоптическую цистерну считают началом оптико-цилиарного канала, между препапиллярным пространством и ретроцилиарными цистернами верхненосового сегмента [34]. Каналы призваны поддерживать гидродинамический и метаболический баланс между передним и задним отделами стекловидного тела за счет регулировки направления движения жидкости [46,230].

По данным З.А. Махачевой, а также Jongebloed W.L. и Worst J.G.F (1987) выделяются три группы цистерн: ретроцилиарные, экваториальные и петалиформные [230]. Ретроцилиарные цистерны образуют кольцо в проекции цилиарного тела. Базальная часть обращена в сторону цилиарного тела, а отверстия направлены к центру стекловидного тела [229,230].

Экваториальные цистерны расположены под прецилиарными цистернами. Они представляют собой мешкообразные структуры, с отверстиями, также направленными к центру стекловидного тела. Петалиформные цистерны – самые крупные, расположены в большем количестве с височной стороны, чем с назальной [46,230].

Помимо изучения строения стекловидного тела, исследователей также привлекал вопрос движения жидкости. Мнения авторов на тему источника жидкости СТ расходятся, часть (Nikati; Seidel) считает, что она является продуктом секреции цилиарного тела, ряд других исследователей (Е. Ж. Трон, Leber, Wesseli, Baurmann, Duke-Elder) утверждают, что она представляет собой ультрафильтрат крови, выделяющийся через цилиарные отростки.

Периваскулярная соединительная ткань и цилиарный эпителий, отграничивающие кровь от сред глаза, действуют как мембрана (Г.Л. Старков (1967), Goedbloed (1935)) [19]. Такая мембрана мало или совсем непроницаема для коллоидных веществ, но при этом хорошо пропускает низкомолекулярные дисперсные частицы и воду.

Выявление движения жидкости в СТ и направления ее тока проводился ряд исследований с радиоактивными веществами. При введении в СТ P_{32} , изотоп легко проникает как в передний отдел глаза, где он обнаруживается в роговице, радужке, хрусталике, склере и камерной влаге, так и в задние отделы – зрительный нерв, в том числе в ретробульбарную его часть, а также в хиазму. При этом, когда изотоп вводился только в переднюю камеру, наибольшее его содержание отмечалось в роговице и радужке, гораздо меньшее – в хрусталике, и лишь незначительные

следы или полное отсутствие в стекловидном теле и зрительном нерве. Выявленная закономерность распространения указывает на наличие движения внутриглазной жидкости, а также подтверждает направление тока как кпереди, так и кзади [2,19].

Lobeck, проводя экспериментальные исследования с использованием частичек туши, вводимой в СТ кроличьего глаза, описывает результаты с указанием низкой скорости движения жидкости в СТ. При биомикроскопическом и гистологическом исследованиях частички туши регистрировались в передней камере не ранее чем через полтора-два часа после инъекции [19].

Выполненные Е.А. Егоровым (1991) радиоизотопные исследования подтвердили характер витреального тока согласно которой движение жидкости из стекловидного глаза человека происходит как кпереди – в заднюю камеру глаза, так и кзади – через структуры диска в периваскулярные и тканевые пространства зрительного нерва [19].

Исследования на кроликах Г.М. Сычевым и соавт. (1997) с помощью введения веществ-маркеров – метиленового синего и радоминового желтого, через плоскую часть цилиарного тела в СТ, было изучено направление и скорость движения жидкости СТ. Используемые красители имеют молекулярную массу 284 и 574 дальтон соответственно, сопоставимую с величиной молекул метаболитов крови, с малой степенью ионизации и хорошей возможностью регистрации в тканях глаза. Выявленный путь распространения имел конусовидную форму, с вершиной, обращенной к месту введения маркера, а основание – к заднему отрезку глаза, что еще раз подтверждает направленность витреальных токов в направлении сетчатки и зрительного нерва. При этом скорость движения маркеров составляла 2,9-3,4 мм/мин, а зарегистрированная скорость боковой диффузии веществ – 0,5-0,8 мм/мин [61].

В своем исследовании Шилова О.Г. и соавт. (2012г.) провели количественный анализ динамики осмотического движения жидкости в стекловидном теле в рамках простой феноменологической модели, основанной на

предположении об аддитивности объемов биоткани и осмотически поглощаемой или теряемой ими жидкости. Математический анализ показал, что при определенных условиях осмотического гомеостаза, обусловленного содержанием малых молекул и ионов в крови и внутриглазной жидкости, ток жидкости в стекловидном теле носит однонаправленный характер (рисунок 2) [68].

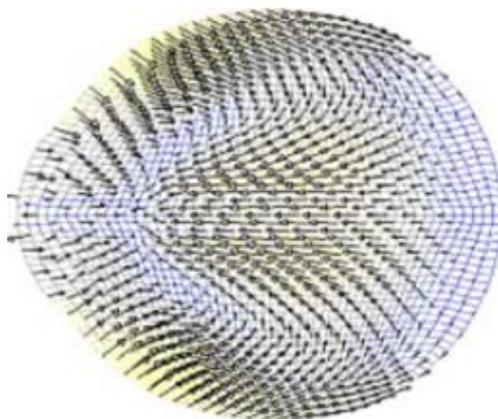


Рисунок 2. Поле скоростей течения жидкости [68].

Резюмируя вышеописанные исследования можно говорить о том, что введение в витреальное депо веществ, обладающих способностью воздействовать на процессы жизнедеятельности сетчатки и, в особенности, зрительного нерва, благодаря направленности тока жидкости и низкой скорости протекания процессов в стекловидном теле, может оказывать длительное лечебное воздействие на структуры сетчатки и зрительного нерва, причем как внутриглазной, так и ретробульбарной его части. Данная концепция легла в основу создания методов аутобиотерапии при проведении лечения глаукомной оптической нейропатии.

1.1.3. Зрительный нерв

Формирование зрительного нерва происходит при слиянии выходящих из глаза аксонов ганглиозных клеток сетчатки (II черепно-мозговой нерв, n. opticus), составляющих только часть зрительного пути. По своему строению зрительный нерв отличается от других нервов периферической нервной системы, так, вместо шванновских клеток его оболочку составляет двойной слой плазмолеммы

олигодендроцитов, которые также синтезируют миелиновую оболочку. Однако, в нем все равно отмечается наличие участков прерывания оболочки – перехватов Ранвье [36,59].

Топографически n. opticus на всем протяжении делится на 4 отдела:

- интрабульбарный отдел (в пределах глазного яблока, до выхода из склеры);
- ретробульбарный (интраорбитальный) отдел (ограничен спереди склерой, сзади орбитальным отверстием зрительного канала);
- интраканаликулярный отдел (внутри костного канала);
- интракраниальный отдел (от места входа зрительного нерва в полость черепа до хиазмы) [53].

Интрабульбарный отдел (внутриглазная часть зрительного нерва) сформирован в основном аксонами ганглиозных клеток сетчатки, которые, в заднем полюсе глаза собираются в единый пучок, образуя в месте выхода диск зрительного нерва (ДЗН). Аксональное направление подчиняется определенной закономерности: короткий и плотный пучок направляется от макулярной области сетчатки в средне-височную часть ДЗН в соответствующие сегменты, при этом он оттесняет волокна от верхне- и нижневисочных квадрантов сетчатки [36]. Два аксона, расположенных в самом центре папилло-макулярного пучка собирают информацию от одной колбочки в фовеолярной области, а расположенные на периферии зрительного нерва аксоны получают импульсы от гораздо большего количества фоторецепторных клеток. Расположение радиальных волокон верхне- и нижнезачальных квадрантов сетчатки соответствует их расположению в сегментах диска зрительного нерва [62].

Собирающиеся в пучок зрительного нерва аксоны образуют дугообразный загиб на 90° и формируют начальную часть зрительного нерва [29]. За счет имеющегося изгиба волокон в центре диска зрительного нерва образована небольшая экскавация, в которой расположены входящая в полость глазного

яблока центральная артерия сетчатки и выходящая центральная вена сетчатки [35,59].

Исследование размеров структур глазного яблока проводилось не единожды, и определены точные биометрические характеристики, полученные при помощи оптической томографии и ультразвукового сканирования (Харлап С.И. и соавт.) показатели длины (≈ 1 мм), площади ($2,522 \pm 0,06$ мм²), диаметра (горизонтальный – $1,826 \pm 0,03$ мм, вертикальный – $1,772 \pm 0,04$ мм) ДЗН [7,35,36,37,52,57,115].

Сам диск зрительного нерва разделяют на 4 части: непосредственно диск ($d \approx 1,5$ мм); юкстапапиллярная ($d \approx 1,7$ мм); парапапиллярная ($d \approx 2,1$ мм); 4 – перипапиллярная ($d \approx 3,1$ мм) [31].

На всем протяжении внутриглазной части зрительного нерва различают следующие зоны [59]:

1. Поверхностный слой нервных волокон (преламинарная часть), расположенный на уровне мембраны Бруха (pars retinalis).
2. Преламинарная часть, в плоскости сосудистой оболочки (pars choroidalis).
3. Склеральная часть, на уровне решетчатой пластинки (pars scleralis).
4. Ретроламинарная часть, расположенная позади решетчатой пластинки.

В поверхностном слое зрительного нерва нервные волокна сгруппированы в пучки, выходящие через отдельные отверстия в решетчатой пластинке. Через нее также проходит множество кровеносных сосудов: как основных ретинальных, так и мелких, составляющих капиллярной сети [105].

Несколько типов хориосклерального канала ДЗН описаны А.П. Нестеровым: расширяющийся или суживающийся кзади; расширяющийся или суживающийся в средней части; цилиндрический и косой. Подобные аспекты анатомии объясняют ряд патогенетических особенностей развития сосудистых нарушений в ДЗН [52]. Многослойная сеть глиальных трабекул, имеющих продольное и поперечное

расположение, формирует плотный, но упругий каркас, защищающий нервные волокна при колебаниях внутриглазного давления [189].

Решетчатая пластинка состоит из ряда параллельных соединительнотканых слоев с коллагеновыми и эластическими волокнами, а также глиальными пластами [105,168]. На уровне решетчатой пластины расположен ламинарный отдел ЗН [155], в центре которого находятся центральные сосуды сетчатки. В свою очередь, ветви задних коротких цилиарных артерий и ветви артериального круга Цинна-Галлера, проходят на периферии РП, образуя в соединительно-тканых трабекулах разветвленную капиллярную сеть [205].

Далее по ходу зрительного нерва определяется ретроламинарный отдел, по своему диаметру превосходящий остальные в 2 раза. Здесь зрительный нерв обретает все оболочки: твердую, мягкую, арахноидальную. Кровоток, проходящий по возвратным ветвям задних цилиарных артерий, зависит от перепадов ВГД, что формирует неразрывную связь данного отдела с диском зрительного нерва [222].

Часть зрительного нерва, расположенная в орбите, непосредственно после выхода из отверстий решетчатой пластины носит название интраорбитального отдела, длиной 25-35 мм. Здесь он формирует S-образный изгиб, что существенно увеличивает его длину для обеспечения подвижности глазного яблока без натяжения и травмирования волокон [35].

Интракраниальный отдел, длиной \approx 5-8 мм, расположен в зрительном канале, определяется от зрительного отверстия клиновидной кости, до внутричерепного отверстия канала, где он входит в полость черепа, формируя интракраниальный отдел, конвергирующий и образующий хиазму [35].

1.1.4. Кровоснабжение зрительного нерва и внутренних слоев сетчатки

Анатомия и физиология глазного кровотока, в том числе кровоснабжение головки зрительного нерва, были изучены и описаны рядом авторов (Flammer, Orgul 1998, Nayreh 1996). Сложность кровоснабжения органа зрения заключается в

том, что необходимо доставлять питание к различным структурам по ходу зрительного пути. Высокоточная регуляция глазного кровотока необходима для адаптации к постоянно изменяющимся метаболическим процессам, компенсации динамики перфузионного давления, а также поддержания постоянства температуры в задних отделах глаза (Delaey, Van De Voorde 2000; Alm 1998). Широкое распространение и развитие визуализирующих неинвазивных технологий исследования кровотока дают возможность прижизненного изучения перфузии тонких структур глаза и их изменений [211].

Основное кровоснабжение органа зрения осуществляется за счет одной из ветвей внутренней сонной артерии – глазной артерии (a. ophthalmica) (рисунок 3). К ее ветвям относят: центральную артерию сетчатки, слезную артерию, задние длинные и короткие цилиарные артерии, мышечные артерии, надглазничную артерию, передние и задние решетчатые артерии, внутренние артерии век, надблоковую артерию, артерию спинки носа.

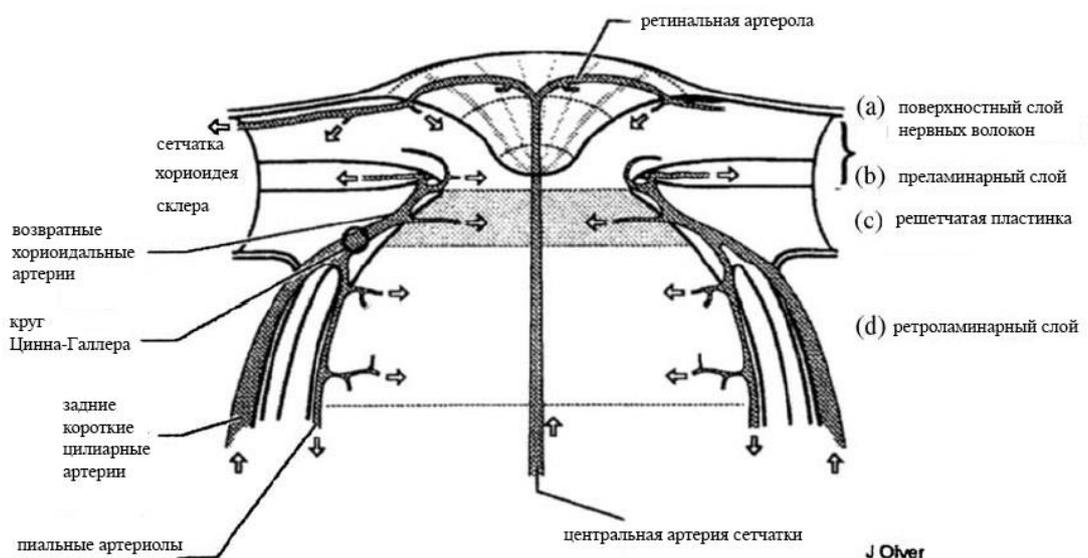


Рисунок 3. Схематическое обозначение кровоснабжения сетчатки, хориоидеи и головки зрительного нерва (Olver, 1998).

Кровоснабжение зрительного нерва по своим принципам сходно с кровоснабжением головного мозга. Весомый вклад в представления о кровоснабжении зрительного нерва внес Naureh S.S. [129]. Так, кровоснабжение слоя нервных волокон (СНВС) происходит частично из артериол сетчатки перипапиллярной области исходящих из системы центральной артерии сетчатки, темпоральная часть кровоснабжается задними короткими цилиарными артериями, изредка в кровоснабжении участвует и цилиоретинальная артерия. Преламинарная часть имеет сегментарное кровоснабжение за счет центрипетальных ветвей сосудистого русла хориоидеи [128,129], а также ветвей задних цилиарных артерий, идущих от решетчатой пластинки [195]. Ламинарная часть питается также питается из центрипетальных ветвей задних коротких цилиарных артерий, или иногда напрямую из круга Цинна-Галлера [237], а также встречается их сообщение с артериолами перипапиллярной хориоидеи. Источником кровоснабжения ретроламинарного отдела зрительного нерва являются ветви сосудистого сплетения мягкой мозговой оболочки, которое образовано возвратными артериальными ветвями перипапиллярной хориоидеи, артериолами круга Цинна-Галлера и ветвями ЗКЦА [129,130]. Также в кровоснабжении этого отдела могут принимать участие пиальные ветви из ЦАС, а также других орбитальных сосудов [44,126] (рисунок 4). Важным моментом является то, что возвратные ветви берут свое начало внутри глазного яблока, а значит подвержены колебаниям ВГД.

Анатомия и физиология ретинального кровообращения сходны с кровоснабжением головного мозга, за исключением того, что ретинальное кровообращение не имеет автономной иннервации. Оно характеризуется низкой скоростью кровотока и высоким уровнем отдачи кислорода. Плотные эндотелиальные соединения образуют гематоретинальный барьер, аналогичный гематоэнцефалическому. Ауторегуляция циркуляции крови обеспечивает независимость глазной гемоперфузии от перфузионного давления (Grunwald et al., 1982; Dumskyj et al., 1996; Schulte et al., 1996), так как ее целью является поддержание относительно постоянного кровотока, капиллярного давления и

запаса питательных веществ [117]. При этом регуляция кровотока определяется не только состоянием так называемого нейрональноваскулярного комплекса (нейроны-глия-сосудистая стенка), но и парциальным давлением кислорода и углекислого газа, циркулирующими и локально продуцируемыми гормонами, такие как ангиотензин-II, а также местными метаболитами, например, аденозиндифосфатом [82].

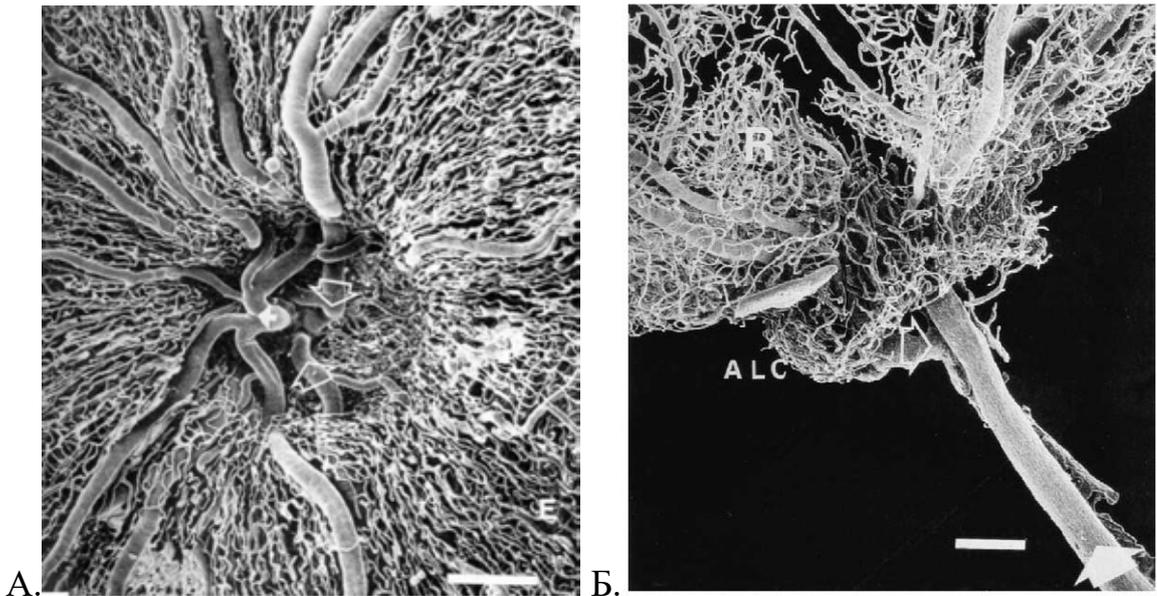


Рисунок 4. А. – сосудистая сеть диска зрительного нерва, с обозначением центральной артерии сетчатки (➔), центральной вены сетчатки (⇨), эпипапиллярных капилляров (Е); Б. – сосудистая сеть головки зрительного нерва (R – сетчатка, ALC – решетчатая пластинка) (Olver, 1998).

В отличие от ретинального, хориоидальный кровоток характеризуется высокой скоростью и низкой отдачей кислорода. На его долю приходится до 85% всего глазного кровотока. Помимо доставки питательных веществ хориоидальный кровоток важен для поддержания постоянства объема и температуры органа зрения (Flugel et al. 1996).

Сосудистая оболочка образована задними цилиарными артериями, отходящими от глазной артерии. Стенка покрыта фенестрированным эндотелием. Слабая ауторегуляция делает его более зависимым от перфузионного давления (Delaey, Van De Voorde, 2000; Geiser et al., 2000). Как и экстраокулярные сосуды,

сосудистая оболочка имеет богатую вегетативную иннервацию (Chou et al., 2000; Steinle et al., 2000). Симпатические нервы идут к глазу от верхнего шейного ганглия, следуя по пути кровеносных сосудов, а парасимпатическая иннервация осуществляется глазодвигательным, лицевым нервами, а также глазничной и верхнечелюстной ветвями тройничного нерва.

Кровоснабжение головки зрительного нерва уникально: поверхностный слой получает свое кровоснабжение из ветвей центральной артерии сетчатки. Преламинарная снабжается ветвями от возвратных сосудистых артерий и коротких задних цилиарных артерий (Haureh 1996, 2001; Lieberman et al., 1976) [65,126].

Венозный отток осуществляется в основном через центральную вену сетчатки, из преламинарной части – частично через перипапиллярные хориоидальные вены, а затем в вортикозные вены [57].

Исследования доказывают существование функциональной гиперемии – усиления кровотока в ответ на активацию нейронов, а недостаточный ответ кровотока в ответ на стимуляцию нейронов приводит к их гибели. Данное явление получило название «нейроваскулярное взаимодействие» (neurovascular coupling) [77,112,212].

Все описанные особенности кровоснабжения зрительного нерва доказывают его сложную структуру и многообразие. В связи с чем, при изучении клинической картины заболевания необходимо иметь в виду, что в каждом отделе ЗН свои особенности строения сосудистой системы и кровоснабжения, а также необходимо учитывать возможность индивидуальных отклонений от нормального состояния.

1.2. Глаукомная оптическая нейропатия

Определение глаукомы, представленное Европейским глаукомным обществом, описывает глаукому как «хроническую прогрессирующую оптическую нейропатию, которая объединяет группу заболеваний с характерными морфологическими изменениями головки зрительного нерва (экскавация) и слоя

нервных волокон сетчатки» [80]. За счет многообразия этиопатогенетических механизмов глаукому принято рассматривать как мультифакториальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптиконеуропатией, патологическими изменениями полей зрения и гибелью ганглиозных клеток сетчатки [12].

1.2.1. Патопфизиология глаукомного поражения

В настоящее время принято выделять три основных звена прогрессирования глаукомного поражения — механическое (повышение ВГД), дисциркуляторное (нарушение кровообращения) и метаболическое, которые определяют выбор направления лечения глаукомы [10]. При этом первичную открытоугольную глаукому представляют, как комбинацию множества различных факторов, таких как: повышение ВГД, ишемическое (реперфузионное) повреждение, оксидативный стресс, депривация нейротрофического фактора роста, глутаматная нейротоксичность и активация собственного иммунитета, приводящих к апоптозу [99,174].

Нестеров А.П. суммировал основные факторы, имеющие влияние на прогрессирование ГОН. Так, стойкое повышение ВГД приводит к механической деформации опорных структур головки зрительного нерва, неравномерному смещению кзади решетчатой пластинки склеры и ущемлению в ее канальцах пучков нервных волокон [10]. Ущемление приводит к развитию ишемического, активации глиальных клеток, снижению аксоплазматического тока, депривации нейротрофина, в итоге приводя к апоптозу ганглиозных клеток сетчатки. Высвобождение глутамата из погибающих клеток может приводить к эксайтотоксическому повреждению и последующему апоптозу близлежащих клеток.

Повышенный уровень ВГД несет как прямое повреждающее воздействие на окружающие ткани, так и косвенное за счет растяжения соединительнотканых

структур, которые в свою очередь оказывают повреждающее механическое воздействие на ткани. Так, Вургоуе описывает провоцирующее действие повышенного ВГД на состояние кровотока в ретробульбарных сосудах и в капиллярах ДЗН, преимущественно на уровне решетчатой пластинки. Нарушение кровотока к задних коротких цилиарных артериях происходит в результате растяжения склеры, что также влияет на кровоток в круге Цинна-Галера, а также сдавливает пиальных артерий, кровоснабжающих ретроламинарную часть зрительного нерва [85].

Функциональные изменения при глаукоме во многом обусловлены потерей ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов, преимущественно в результате запрограммированного апоптоза [27]. Экспериментально доказано, что увеличенное давление на аксоны зрительного нерва в течение трех дней приводит к вынужденному делению митохондрий в результате развития гипоксии и уменьшения количества АТФ по механизму «метаболической» эксайтотоксичности. При эксайтотоксичности нарушается кальциевый гомеостаз и происходит активация N-Метил-D-аспартата (NMDA) рецепторов. Экспериментально выявлено, что снижать эксайтотоксичность могут антагонисты NMDA-рецепторов за счет стабилизации клеточных мембран [69,218]. Митохондрии собирают сигналы от поврежденных участков клетки, что вызывает повышение проницаемости их мембран, снижение мембранного потенциала и высвобождение апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) и second mitochondria-derived activator of caspases (SMAC) – белков апоптоза, а также некоторых прокаспаз из межмембранного пространства. Кроме того, в цитоплазму выходит цитохром С, который формирует вместе с фактором активации апоптотической протеазы-1 (Araf-1), апоптозный комплекс, инициирующий активацию каспазного каскада. В результате нарушается структура митохондрий и их функциональные возможности, что и является предрасполагающим к апоптозу фактором в развитии глаукомы [160,161].

Нейродегенеративные заболевания принято считать полиэтиологическими, в них сложно выделить единственный пусковой механизм развития. Так несмотря на то, что основную роль в процессах апоптоза нервной клетки при глаукоме принято отводить митохондриям [116,152], существуют исследования, говорящие о том, что наряду с митохондриальным путем активации апоптоза имеет место еще и сигнальный путь. Исследователи отводят существенную роль в апоптотическом процессе Bcl и Bax-белкам. Bcl блокируют выход цитохрома C из митохондрий, что предотвращает переход прокспазы-9 в активную форму, таким образом отменяя апоптотический сигнал, в свою очередь Bax-белки способствуют выходу цитохрома C из митохондрий и образованию активной каспазы-9, которая инициирует активацию апоптотического каскада [139,178,196].

В последние годы многими зарубежными исследователями уделяется большое внимание изучению связи между глаукомой и другими нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Болезнь Альцгеймера сопровождается прогрессирующей потерей памяти и деменцией [201], в то время как болезнь Паркинсона является хроническим и прогрессирующим двигательным расстройством [88,101]. Глаукома, в свою очередь характеризуется как нейродегенеративное заболевание зрительного нерва, сопровождающееся гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Но нейродегенеративные изменения выявляются также во внутричерепной части зрительного нерва, латеральном коленчатом теле и зрительной коре [123,124], что и позволяет отнести глаукому в группу нейродегенеративных заболеваний. В основе развития болезни Альцгеймера лежит внеклеточное отложение β -амилоида в стенках церебральных сосудов и паренхиме головного мозга и образованием интранейрональных нейрофибриллярных сплетений, состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка [26]. Болезнь Паркинсона в свою очередь характеризуется прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции. С течением заболевания дегенеративный процесс становится более распространенным, выходит за рамки

черной субстанции и захватывает ядра ствола, лимбические структуры, кору головного мозга. Повреждение nigralных нейронов происходит по механизму апоптоза и связано с нарушением внутриклеточного метаболизма — оксидативным стрессом, эксайтотоксическим действием возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата), запуском механизмов кальциевого каскада, дисфункцией митохондрий [104]. Дисбаланс нейромедиаторов приводит к нарушению соотношения между возбуждающими и тормозными влияниями внутри базальных ганглиев. Дегенерация при болезни Паркинсона может сопровождаться образованием телец Леви, представляющих собой сферические, эозинофильные, цитоплазматические нейрональные включения из агрегатов синаптического белка альфа-синуклеина, которые обнаруживаются в черной субстанции [240]. Тельца Леви могут также иногда выявляться и при болезни Альцгеймера.

В своем сравнительном исследовании Ana I. Ramirez и соавт. обозначили, что при глаукоме повышение внутриглазного давления, сосудистая дисрегуляция и активация иммунной системы приводят к таким изменениям в сетчатке и зрительном нерве, как нарушение аксонального транспорта, накоплениям нейрофиламента, микрососудистым нарушениям, ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса и активации глиальных клеток. Эти изменения могут провоцировать вторичные, такие как, эксайтотоксичность, депривация (резкому снижению) нейротрофина, окислительное повреждение, митохондриальная дисфункция, и в итоге гибель ГКС [109]. Кроме того, наблюдается атрофия дендритов участка латерального коленчатого тела, на который проецируются аксоны ГКС [188]. При проведении сравнения глаукомы, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона выявляется ряд схожих черт между этими заболеваниями, например: они являются медленными и хроническими нейродегенеративными расстройствами мало связанными с возрастом; имеют сходные механизмы клеточного повреждения и отложения скоплений белка в определенных анатомических областях; гибель клеток в одной или нескольких популяциях нейронов (ГКС при глаукоме, гиппокампальных и корковых нейронов при болезни Альцгеймера и дофаминергические нейроны

черной субстанции при болезни Паркинсона). И, хотя точного единого механизма запуска гибели нейронов не выявлено, между данными нейродегенеративными заболеваниями прослеживаются схожие патогенетические особенности, такие как: оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, глутаматная эксайтотоксичность, изменения в убиквитин-протеасомной системе, аномальное отложение белков, глиальная активация и воспаление, действие этих механизмов может быть, как индивидуальным, так и синергическим [188].

1.2.2. Нейроваскулярное взаимодействие

Большая часть данных сосудистой теории патогенеза глаукомы основывается на результатах исследований, проведенных за последние 20 лет, но при этом точные причины нарушения гемоперфузии не ясны. Главной трудностью является то, что исследования проводятся у пациентов, у которых уже установлен диагноз глаукома и присутствуют глаукомные повреждения [71]. Подтверждено существование нейроваскулярных взаимодействий, но неясным остается вопрос, что же первично: сосудистая дисфункция или дегенерация нейронов.

Исследования, посвященные изучению состояния глазного кровотока при глаукоме, выявляют морфологические изменения микроциркуляторного русла центральной зоны сетчатки и головки зрительного нерва на всех стадиях глаукомного процесса независимо от уровня ВГД [173].

Долгое время изучение глазного кровотока осложняло отсутствие единого точного метода, позволяющего всесторонне оценить состояние микрососудистого русла. Тогда в основе сосудистой теории лежали результаты калиброметрии, которая была выбрана благодаря высокой воспроизводимости и полуавтоматической количественной оценке [159,173]. Развитие нового метода диагностики – оптической когерентной томографии-ангиографии, дало возможность по-новому оценить изменения капиллярного русла при глаукоме [236]. Выпадение макулярных капилляров наблюдается уже на ранних стадиях

глаукомы, а между сосудистой плотностью и перипапиллярной толщиной СНВС выявлена тесная взаимосвязь [133,208,235]. Снижение перфузионного давления в сочетании с повышением ВГД коррелирует с выраженностью снижения капиллярной плотности ДЗН, и может приводить к уменьшению притока крови к структурам сетчатки [78]. Ряд исследователей выявили значительное снижение сосудистой плотности зрительного нерва позади решетчатой пластинки, коррелирующее с изменением толщины слоя нервных волокон (аксонов ганглиозных клеток) [141,171].

Динамическое взаимодействие сосудов, сетчатки и волокон зрительного нерва обеспечивают механизмы ауторегуляции, которая поддерживает непрерывность и постоянство кровотока и метаболических процессов, независимо от колебаний перфузионного давления (ПД) [151]. Пусковым механизмом ауторегуляционных процессов принято считать нарушение сопротивления кровотоку, связанное с изменениями сосудистого тонуса. Однако, ауторегуляция осуществляется только в определенном диапазоне перфузионного давления, где кровоток полностью компенсируется ауторегуляторными механизмами. Но как только ПД выходит за пределы оптимального диапазона, нарушается работа ауторегуляторной системы (рисунок 5).

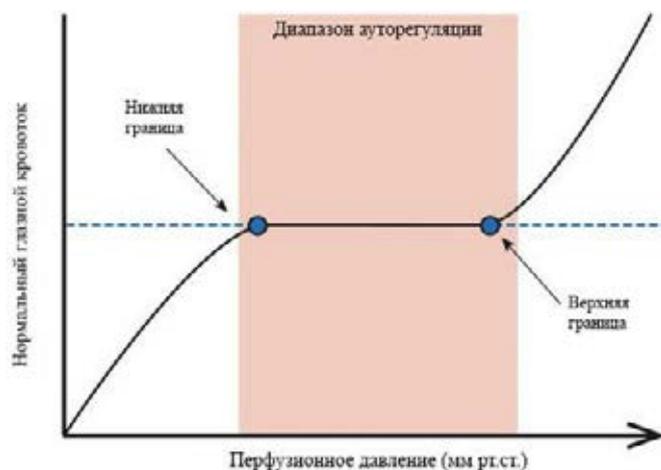


Рисунок 5. Кривая ауторегуляции: взаимосвязь между нормальным глазным кровотоком (ось Y) и перфузионным давлением (ось X). Диапазон, обозначенный розовым цветом – границы оптимального перфузионного давления [223].

Эндотелиальные клетки продуцируют два ключевых вазоактивных вещества: оксид азота (NO) и эндотелин-1 (ЕТ-1) (рисунок 6) [177]. Оксид азота – мощный вазодилататор, высвобождаемый гладкомышечными и эндотелиальными клетками, действие которого осуществляется через перициты [127]. Эндотелин-1, высвобождаемый также из эндотелиальных клеток, обладает противоположным – вазоконстрикторным действием и действует на три вида рецепторов: ЕТ_А, ЕТ_{В1} и ЕТ_{В2}. Сосудосуживающее действие ЕТ-1 осуществляется через ЕТ_А рецепторы, расположенные в гладкой мускулатуре сосудов. Рецепторы ЕТ_{В1} располагаются на эндотелиальных клетках, облегчая вазодилатацию, а рецепторы ЕТ_{В2} опосредуют их сужение [187,197].

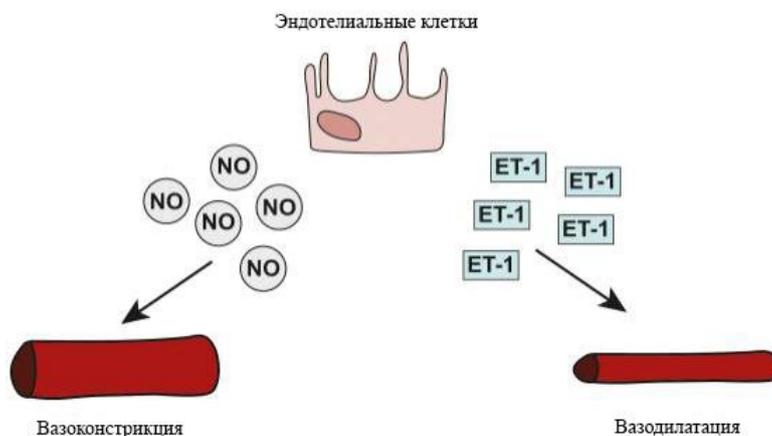


Рисунок 6. Схематическое изображение действия вазоактивных веществ, продуцируемых эндотелиальными клетками: NO и ЕТ-1 [223].

Помимо своей роли в регуляции кровотока, ЕТ-1 опосредует множество реакций в сетчатке, через рецепторы на нескольких типах клеток. В эксперименте у грызунов, интравитреальное и перибульбарное введение ЭТ-1 активировало рецепторы на ганглиозных клетках сетчатки, изменяя скорость аксонального транспорта и способствуя развитию апоптоза ганглиозных клеток (ГК) [150,215]. Активация рецепторов ЕТ-1 на астроцитах способствует их пролиферации, кроме того, снижается экспрессия ферментов митохондриальной оксидазы ГК [154,89]. Тонкий баланс между концентрациями NO и ЕТ-1 обуславливает поддержание

кровотока. При глаукоме все больше данных свидетельствует о дисфункции пути воздействия вазоактивных медиаторов.

В здоровой ткани в ответ на всплеск нейронной активности или возникновение метаболической потребности увеличивается внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в нейронах и астроцитах. Это приводит к образованию NO, нейромедиатора с газотрансмиттерной функцией, который не нуждается в специализированных трансмембранных рецепторах и может диффундировать в близлежащие кровеносные сосуды, оказывая свое воздействие на кровоток. При глаукоме нейроны, подвергшиеся апоптозу, и реактивные астроциты (в состоянии гиперплазии и пролиферации) приводят к нарушению этой связи. Кроме того, развитие ишемии и перепады перфузионного давления при глаукоме повреждают межклеточные промежутки между астроцитами, что приводит к неправильному взаимодействию их с нейронами [223].

Дисфункция, вызванная нарушением концентрации NO, является одним из факторов, нарушающих глазной кровоток, увеличение или уменьшение NO сдвигает баланс между сосудосуживающими и сосудорасширяющими медиаторами. Снижение глазной перфузии приводит к повреждению ганглиозных клеток в результате развития ишемии, окислительного стресса и снижения метаболической поддержки.

Осуществление нейроваскулярного взаимодействия также известно под названием «функциональная гиперемия» – стимуляция нейронов вызывает увеличение притока крови к этой области [194]. Изучение регуляции кровотока выявило совместное действие механизмов прямой и обратной связи, управляемых нейроваскулярным взаимодействием, целью которых является удовлетворении метаболических потребностей нейронов [134]. Цепочку взаимодействия составляют три типа клеток: васкулярные клетки (гладкомышечные клетки сосудов, перициты и эндотелиоциты), глиальные клетки (астроциты, микроглия и олигодендроциты), и нейроны [77,125,226] (рисунок 7).

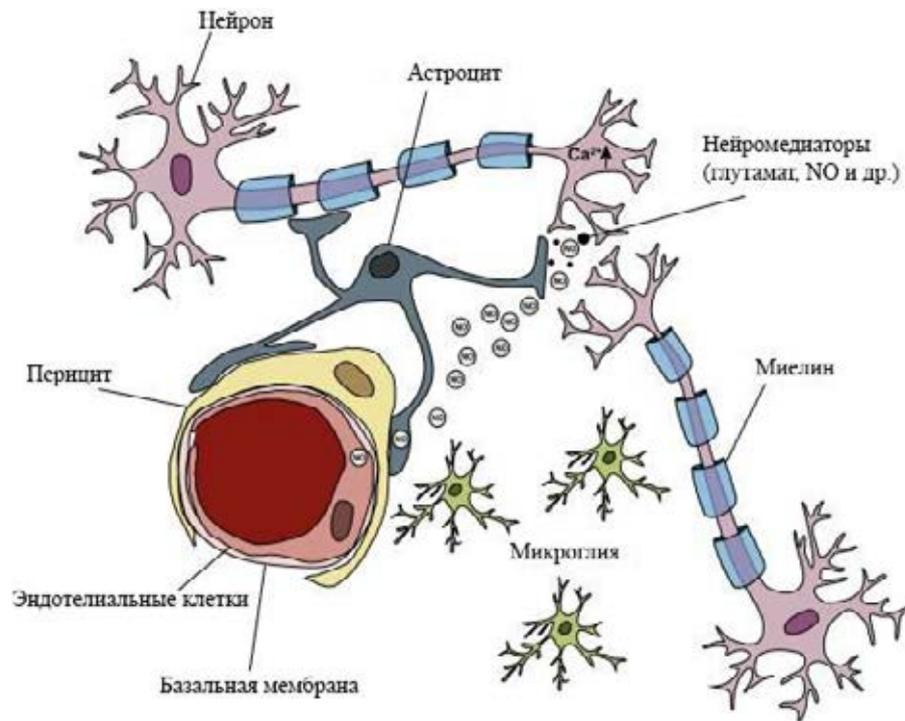


Рисунок 7. Нейроваскулярная связь: нейроны (в частности, в глазу – ГКС), астроциты, микроглия, перициты и эндотелиальные клетки. В норме всплеск активности нейронов приводит к увеличению внутриклеточного Ca^{2+} , который генерирует NO. NO диффундирует в местные эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, активируя K^+ каналы, что приводит к нисходящей вазодилатации и усилению кровотока [223].

В экспериментальных исследованиях наглядно была продемонстрирована работа нейроваскулярного взаимодействия при помощи оценки гемодинамической реакции на стимуляцию мерцающим светом (рисунок 8) [110,111,119,120]. У пациентов с глаукомой была выявлена нарушения в его работе: в ответ на световую стимуляцию вазодилатация была меньше, чем у здоровых людей. Предположительными причинами считаются как снижение активности нейронов и изменение работы глиальных клеток, так и колебания ВГД и сосудистая дисфункция в тканях [131]. Но результаты эксперимента, где у здоровых испытуемых при кратковременном повышении ВГД до 43 мм рт. ст., сохранялась сосудистая реакция на световую стимуляцию, свидетельствуют о том, что

снижение сосудистой реакций у больных глаукомой не обязательно напрямую связано с изменениями только ВГД [110].

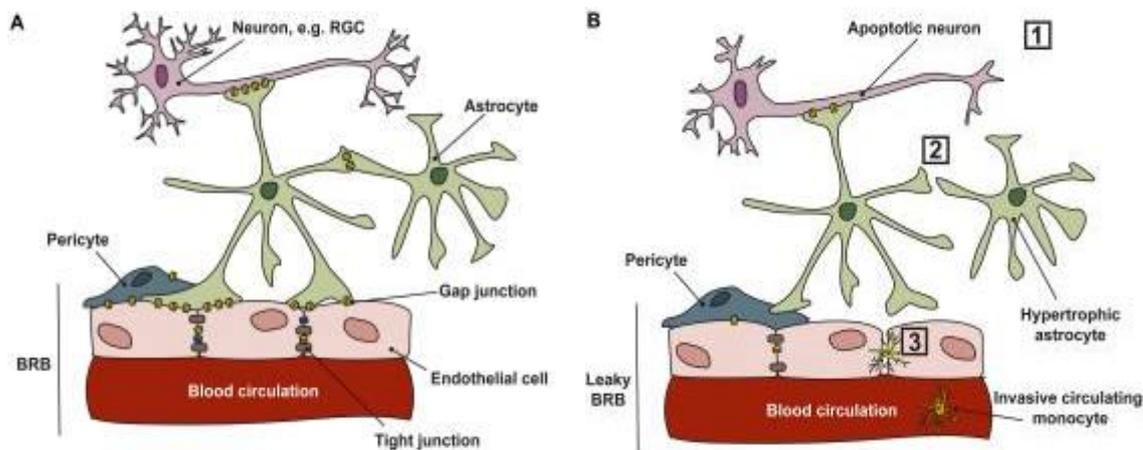


Рисунок 8. Межклеточные контакты нейроваскулярного комплекса (НВК). (А) В здоровых тканях нейроны ганглиозных клеток сетчатки, астроциты и эндотелиальные клетки взаимодействуют через щелевые контакты, которые пропускают ионы (Na^+ , K^+ и Ca^{2+}) и небольшие молекулы, такие как АТФ/АДФ, глутамат и глюкоза, а также вторичные внутриклеточные посредники (например, NO, цГМФ и цАМФ). В сетчатке и головке зрительного нерва существуют щелевые контакты между нейронами, глией и клетками вокруг сосудов. (В) При глаукоме происходит ряд изменений, которые влияют на межклеточные контакты НВК: 1 – ГКС уязвимы к стрессорам, приводящим к апоптозу; 2 – в связи с тем, что астроглия становится реактивной (гипертрофия, гиперплазия) связь между клетками теряется, а транспорт через щелевые контакты снижается; 3 – нарушается проницаемость гематоретинального барьера, в результате чего происходит инфильтрация циркулирующих моноцитов в сетчатку и головку зрительного нерва [223].

Большая частота встречаемости корреляций системных и глазных сосудистых дисфункций с частотой развития глаукомы наталкивает на вопрос о том, что первично: сосудистая дисфункция с повышением чувствительности ганглиозных клеток в головке зрительного нерва к внутриглазному давлению или же это следствие других патологических процессов. Основные методы лечения

глаукомы направлены на снижение ВГД, однако, у значительной части пациентов глаукома продолжает прогрессировать, и, несмотря на соблюдение схем лечения, потеря полей зрения неизбежна. Методы лечения, нацеленные на снижение ВГД, только замедляют прогрессирование заболевания, не предотвращая дистрофию ГКС и их аксонов.

Постоянное прогрессирование ГОН, независимо от уровня ВГД и методов его компенсации, говорит о существовании других факторов, помимо изменений давления, провоцирующих дегенерацию ганглиозных клеток и их аксонов. К одним из таких факторов относится сосудистая дисфункция, а происходящее в результате этого нарушение гемодинамики способствует прогрессированию заболевания. Развивающаяся в волокнах зрительного нерва ишемия приводит к усилению окислительного стресса и воспаления, а также к снижению поступления необходимых питательных веществ. Данные факторы не только непосредственно приводят к дегенерации ГКС, но и делают их более чувствительными к механическому воздействию. В вопросе взаимодействия между собой всех факторов Wostyn (2017) предположил наличие в глазу лимфатической системы, за счет которой сосудистая дисфункция сочетается с воспалением и биомеханическим стрессом тканей сетчатки и зрительного нерва [231]. Данной системе отводится роль, подобная существующей в головном мозге для элиминации продуктов жизнедеятельности и токсичных отходов. В случае подтверждения данной теории интерес представляет ее взаимодействие с нервной и сосудистой системами, а также реакция на воздействие сосудистых факторов.

Развитие новейших технологий визуализации сосудистой сети сетчатки и диска зрительного нерва способствовало выявлению множества изменений сосудистой сети при ГОН. Неясным остается вопрос, может ли сосудистая теория помочь в разработке новых методов лечения? Как реагирует сосудистая сеть на уже известные и используемые методы лечения? Необходимо детальное изучение динамики гемоперфузии при проведении нейропротекторной терапии различными методами, поскольку используются не только ретинопротекторные препараты, но

и сосудистые, антиоксидантные и ноотропные. Дальнейшие поиски методов остановки дегенерации ганглиозных клеток должны учитывать необходимость изучения и коррекции сосудистой дисрегуляции, поскольку это может быть точкой приложения для нейропротекторного лечения.

1.2.3. Диагностические методы визуализации при глаукомной оптической нейропатии

В диагностике и лечении глаукомной оптической нейропатии важную роль на сегодняшний день играет возможность оценивать структурные повреждения. В то время как глаукомные повреждения могут быть оценены путем визуального осмотра состояния зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки, внедрение визуализации структур сетчатки открывают дополнительные возможности в объективной и количественной оценке структур глаза. Таким образом, в наше время произошло перераспределение диагностических ценностей от приоритетности периметрии и тонометрии до визуализации слоев сетчатки, таких как слой ганглиозных клеток, слой нервных волокон сетчатки. Это произошло в связи с возможностью количественного и качественного мониторинга структурных повреждений, и, соответственно, прогрессирования заболевания [113,118,143].

1.2.3.1. Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – это неинвазивный бесконтактный метод визуализации, который обеспечивает визуализацию тканей глаза (сетчатки, зрительного нерва и переднего отрезка глаза) в поперечном срезе с высоким разрешением. Принцип получения изображения аналогичен ультразвуковому исследованию, однако, вместо звуковых волн используются световые, а именно инфракрасный свет низкой когерентности [83,146,169].

Анализ перипапиллярного слоя нервных волокон (СНВ) является наиболее распространенным среди протоколов сканирования при глаукоме [157,209,210],

так как именно там собираются все отростки из слоя ганглиозных клеток со всей сетчатки. Однако он обладает определёнными недостатками, связанными с межпопуляционными особенностями морфологии СНВ [180,192]. В связи с этим было предложено использовать толщину слоя ганглиозных клеток сетчатки в макуле – 50% ГКС обнаруживаются именно там, а их тела толще, чем аксоны, следовательно, их потенциально легче выявлять и исследовать [179,239]. Современные устройства позволяют оценивать не только общую толщину сетчатки в макулярной области, но и выделять специфические слои, подвергающиеся повреждению при глаукоме: макулярный слой нервных волокон (mNFL), слой ганглиозных клеток сетчатки с внутренним плексиформным слоем (GCIPL) и комплекс ганглиозных клеток (GCC) (состоящий из mNFL и GCIPL) [58]. Такой сегментарный анализ обладает большей диагностической ценностью при глаукоме, чем общая толщина сетчатки [183,213] и сопоставим с анализом толщины СНВ [114,170,183].

В большом мультицентровом исследовании, описанном V.Kansal и соавт., где в сравнении друг с другом анализировали несколько оптических когерентных томографов и получаемые на них данные у пациентов с глаукомой, описаны в 150 проведенных исследованиях диагностические особенности макулярных и перипапиллярных параметров [143]. Сканирование в макуле предварительно было разделено на несколько параметров в соответствии со слоями сетчатки: GCC, GCIPL, mNFL и толщина сетчатки в целом. Выявленные изменения соответствовали предложенной Traynis и соавт. в 2014 г. схеме глаукомного повреждения макулы. Слой ГК в макулярной области наиболее уязвимой для повреждения (нижняя часть, а также область в 8 градусах от центра) проецируется на верхний и нижний квадранты ДЗН. В то время как менее уязвимые области (верхняя часть макулы) проецируются на височную область ДЗН [217]. При этом, при детальном сравнении комплекса GCIPL было обнаружено, что данные в верхне- и нижненазальных сегментах имеют меньшую диагностическую ценность, чем в верхне- и нижневисочных. Подобных различий между сегментами в слое

GCC выявлено не было. Статистический анализ исследования позволил определить, что общая толщина сетчатки имеет низкую диагностическую ценность для глаукомы. Также было выявлено, что диагностическая точность ОКТ увеличивается с увеличением тяжести заболевания пациента. Авторы также заявляют, что на основании полученных данных, существенных различий в точности диагностики глаукомных изменений в зависимости от используемого томографа выявлено не было, а также что все аппараты демонстрируют хорошую диагностическую точность в способности дифференцировать пациентов с глаукомой от нормального состояния.

Согласно данным периметрии долгое время макулярная область не подвергается глаукомным изменениям, что объясняется развитием начальных изменений в зонах, находящихся за пределами стандартного периметрического исследования, где расстояние между тестируемыми точками составляет 6 градусов [132,207].

Продолжающееся развитие технологий ОКТ в более высоком темпе, чем функциональные оценки состояния зрительного нерва, говорят о его диагностической ценности в мониторинге глаукомы [72,92,167,180]. Параметры GCC, GCIPL, mNFL, а также толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) представляют собой точные показатели для диагностики и оценки прогрессирования заболевания [86,179]. Исследования других авторов подтверждают наличие взаимосвязи между световой чувствительностью поля зрения и параметрами GCC, RNFL при глаукоме, а также утверждают, что при появлении начальных дефектов в поле зрения измерения GCC имеют не меньшую диагностическую ценность, чем толщина RNFL.

1.2.3.2. Оптическая когерентная томография-ангиография

Учитывая особенности патогенеза глаукомы, большой интерес представляет изучение глазного кровотока. Долгое время применялось множество различных

методик его оценки, в том числе цветная доплеровская визуализация, лазерная доплеровская флоуметрия, лазерная спекл-визуализация кровотока и флуоресцентная ангиография [70,100,198,224]. Однако все эти методы дают лишь частичное описание глазного кровотока. При этом в литературе встречается множество описаний, свидетельствующих о нарушении ретробульбарной циркуляции, кровотока в головке зрительного нерва и сетчатке при глаукоме [79,106,213]. Но все эти данные не дают ответа на вопрос, что первично: гибель ганглиозных клеток или нарушение глазного кровотока.

Новые перспективы открыло появление в клинической практике спектральной оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А) дало возможность наиболее точной оценки кровотока как в перипапиллярной, так и в макулярной зонах без необходимости использования внутривенного контрастирования сосудов. В основе метода лежит измерение колебаний амплитуды отраженного сигнала между последовательными поперечными срезами, что позволяет провести оценку кровотока в просвете сосуда.

Основной целью исследователей при проведении ОКТ-А пациентам с глаукомой является выявление корреляции между изменениями в слое нервных волокон, слое ганглиозных клеток сетчатки и изменениями плотности и перфузии ретинальных капилляров, а также возможностей количественной оценки выявленных изменений [138,164,216]. Изучению параметров сосудистой сети сетчатки посвящено немало количество работ, в которых исследованы такие параметры, как: плотность капиллярной сети ДЗН [73,158], индекс кровотока ДЗН [138], плотность капиллярной сети перипапиллярной сетчатки [190,191,235], плотность капиллярной сети в макулярной области [233]. Возможность сегментации изображения в программном обеспечении оборудования для проведения ОКТ-А позволяет исследователям оценивать сосудистую сеть не только в целом в сетчатке, но и отдельно в ее анатомических слоях. При глаукоме описывается снижение кровотока, диаметра капилляров и уменьшение сосудистой плотности по сравнению со здоровыми глазами. Выявленные изменения

отмечаются также у пациентов с подозрением на глаукому и на препериметрической стадии глаукомы. При этом отмечено пропорциональное увеличение количества сосудистых изменений относительно тяжести глаукомного процесса. Результаты ряда исследований доказывают временное и пространственное соответствие между снижением сосудистой плотности, появлением участков выпадения капилляров и скотом, а также участков истончения в СНВС [73,136,190,191,235].

Согласно данным исследователей выявлено, что сосудистая плотность (VD) головки зрительного нерва, перипапиллярной и макулярной областей имеют выраженную корреляцию со структурными глаукомными повреждениями в нейроретинальном ободке, слое нервных волокон, комплексе ганглиозных клеток сетчатки, выявленными при помощи ОКТ. При этом выявлено, что сосудистая плотность имеет диагностическую ценность сравнимую с измерением толщины СНВ [81,158,220]. Также отмечается взаимосвязь между плотностью микрососудистого русла и периметрическими данными при глаукоме [164,235].

Yarmohammadi и соавторы в крупном исследовании (261 глаз) сравнили перипапиллярный кровоток в здоровых глазах, глазах с подозрением на глаукому и глазах с выявленной глаукомой с учетом возраста обследуемых. По результатам было выявлено достоверное снижение плотности кровотока в глазах с глаукомой, в отличие от других исследуемых групп [235].

Wang и коллеги в своем исследовании описывают выявленный значительно более низкий индекс кровотока на ДЗН, а также наличие достоверной корреляции со значением среднего отклонения (MD) поля зрения, перипапиллярной толщиной СНВС и толщиной комплекса ГКС в макулярной области [220]. В другом исследовании, с разделением больных на группы в зависимости от стадии глаукомы, они описывают возможную роль ОКТ-А в мониторинге глаукомы. В результате описано достоверное снижение индекса кровотока, и сосудистой плотности ДЗН на более продвинутых стадиях заболевания. Кроме того, исследователями выявлена выраженная корреляция периметрических индексов

(MD, PSD) с индексом кровотока и плотностью сосудистого русла, которая также прослеживалась и со структурными показателями: площадью невральное ободка, экскавацией ДЗН, толщиной СНВС. При этом наибольшая связь была выявлена между параметрами сосудистого русла и толщиной комплекса ганглиозных клеток, что позволило авторам сделать вывод о том, что снижение индекса кровотока и сосудистой плотности ДЗН могут служить прогностическим критерием снижения толщины ГКС [221].

Связь параметров гемоперфузии глаза и периметрических данных при глаукоме также изучали Liu с соавт. Ими было обнаружено достоверное снижение индекса кровотока и сосудистой плотности в перипапиллярной области по сравнению со здоровыми глазами [162]. Кроме достоверного снижения перипапиллярной сосудистой плотности и индекса кровотока, отмечалась высокая корреляция с периметрическим индексом PSD.

Хи и соавт., изучая динамику макулярного кровотока при глаукоме, продемонстрировали уменьшение макулярной сосудистой плотности при глаукоме, особенно выраженную при наличии дефектов в центральном поле зрения [233].

G. Coscas и соавт. установили, что у молодых пациентов (до 40 лет) плотность сосудистой сети в поверхностном сосудистом сплетении составляет $53,90 \pm 2,09$ %, а площадь фовеальной аваскулярной зоны (FAZ) – $0,27 \pm 0,10$ мм². В группе здоровых лиц от 40 до 59 лет эти параметры составили $53,56 \pm 2,20$ % и $0,30 \pm 0,09$ мм², в то время как у лиц от 60 лет и старше — $50,35 \pm 3,70$ % ($p < 0,001$) и $0,23 \pm 0,08$ мм² ($p < 0,001$) [44,95]. Авторы отмечают расширение фовеолярной аваскулярной зоны в поверхностном сосудистом сплетении, связанное с возрастом, что они объясняют окклюзией и атрофией капилляров, происходящими в процессе старения [135]. По данным F. Coscas, плотность микроциркуляторного русла после 60 лет выше у женщин, чем у мужчин [44,94]. В то же время исследования P. Тап и соавт. показали, что аваскулярная зона больше у женщин, чем у мужчин, причем,

по данным этих авторов, площадь FAZ зависит от длины глаза, рефракции и толщины сетчатки в макулярной области и не зависит от возраста [214].

В исследовании макулярного кровотока Kwon и соавт. в свою очередь выявили изменения в перифовеолярной микрососудистой сети при наличии дефектов в центральном поле зрения [153]. В норме форма фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) близка к кругу, но при появлении микрососудистых изменений она меняется на неправильную, расширяются границы, отмечается неравномерность краев (рисунок 9). Исследователи измеряли площадь фовеолярной аваскулярной зоны и закругленность ее границ в поверхностном сосудистом сплетении, и сравнивали с изменениями в центральном поле зрения. При этом в результате анализа полученных результатов была выявлена достоверная зависимость между площадью ФАЗ и выраженностью дефектов поля зрения, а также имела место быть четкая корреляция между конфигурацией границ ФАЗ и наличием скотом в центральном поле зрения вне зависимости от пола, возраста пациентов, уровня ВГД и толщины ГКС.

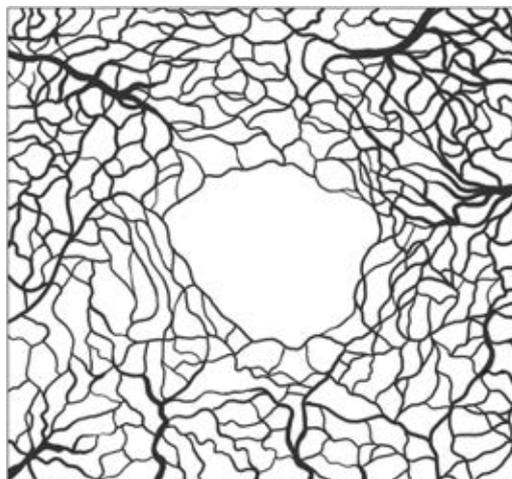


Рисунок 9. Фовеолярная аваскулярная зона. Границей служит кольцо тонких анастомозов парафовеальной сосудистой сети, состоящей из одного слоя капилляров. (Lumbroso B., 2013)

В исследовании динамики различных параметров ФАЗ при глаукоме Choi J. и соавт. использовали индекс циркулярности (индекс округлости, circularity index, CI) для анализа ее формы [93]. Индексом циркулярности обозначают то, насколько

по форме граница ФАЗ приближена к окружности. По определению индекс циркулярности круга равен 1.0, таким образом, значение индекса близкое к 0 говорит о неправильной форме, а значение, близкое к 1.0 – о форме, близкой к кругу [202]. В исследовании Choi J. и соавт. в здоровых глазах размер ФАЗ был меньше, тогда как индекс циркулярности больше и по значениям ближе к 1.0 [93]. В глазах с глаукомой отмечалось выпадение капилляров в парафовеолярной области и соответственно снижался индекс циркулярности, также отмечалось на более поздних стадиях глаукомы увеличение площади и деформация ФАЗ.

Первоочередным преимуществом ОКТ-А можно назвать возможность оценки структуры ткани послойно, т.е. есть возможность тонкого разделения архитектуры поверхностного и глубокого сосудистых сплетений сетчатки, а также сосудистой оболочки. К тому же есть возможность фиксации имеющихся изменений в сосудистой сети, для сравнения в динамике. Нельзя не упомянуть отсутствие необходимости внутривенного введения контрастного вещества, что исключает возможность появления нежелательных опасных побочных явлений, а также укорачивает время, необходимое для проведения процедуры и облегчает ее проведение и для пациента, и для врача.

Таким образом, ОКТ-А является перспективным методом исследования состояния микрососудистого русла при глаукоме. Исследование кровотока в макулярной области и на ДЗН позволяет более детально изучать течение глаукомной оптической нейропатии.

1.2.4. Нейроретинопротекторная терапия глаукомной оптической нейропатии

Как уже было упомянуто, в течении глаукомы повышенному внутриглазному давлению отводится роль лишь одного из многочисленных факторов риска, хотя и ведущего. Согласно целому ряду многоцентровых исследований эффективное снижение ВГД не может служить гарантией стабилизации глаукомного процесса

(Advanced Glaucoma Intervention Study, Collaborative Normal Tension Glaucoma Study, Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, Early Manifest Glaucoma Trial) [163,186]. В современной стратегии лечения ГОН все большую роль играют методики, целью которых является нейроретинопротекция, а именно максимальное снижение скорости дистрофии аксонов нейронов сетчатки, а также стабилизация состояния нейроглии [12].

Недавние экспериментальные исследования показывают, что вызванное глаукомой повреждение не ограничивается сетчаткой и аксонами зрительного нерва, но также распространяется и на головной мозг [122,123,137,156,203,238]. Эти данные первоначально наблюдались на экспериментальных моделях животных, а затем, благодаря использованию передовых методов нейровизуализации, подтверждались на людях, подчеркивая связь между повреждением глаз и изменениями в центральных зрительных путях [91,175,176]. В целом вышеупомянутые наблюдения в сочетании со знанием того, что снижение ВГД может быть недостаточным в некоторых глазах для предотвращения развития глаукомы или связанной с ней прогрессирующей потери зрения, формируют рациональную основу для развития нейроретинопротекции как стратегии лечения при глаукоме. Такое терапевтическое вмешательство имеет целью вмешательство в молекулярные механизмы, вызывающие повреждение нейронов, воздействуя на механизмы, не связанные с контролем ВГД, хотя и повышающие выживаемость клеток сетчатки. Благодаря лабораторным исследованиям улучшается понимание основных факторов патогенеза глаукомы, что в итоге приводит к разработке усовершенствованных стратегий нейроретинопротекции в том числе и клинической практике [91].

Нейроретинопротекторные препараты в настоящее время принято делить на две группы: прямого и непрямого действия, однако данная классификация носит весьма условный характер, в связи с недостаточной изученностью всех звеньев патогенеза.

Препараты прямого действия непосредственно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва за счет блокирования прямых факторов повреждения клеток, вызывающих увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и свободных радикалов, ионов Ca^{2+} , ацидоз. Непрямые нейропротекторы опосредованно оказывают защитное действие, влияя на различные звенья патофизиологических нарушений (снижение перфузионного давления, атеросклероз, изменение реологических свойств крови, ангиоспазм) и повышая устойчивость различных функциональных систем к снижению перфузионного давления кислорода в тканях. К ним относятся препараты, улучшающие микроциркуляцию, реологические свойства крови, снижающие уровень холестерина в крови, ноотропные средства [115].

Нейроретинопротекторное лечение ГОН должно быть систематическим, и назначаться больному регулярно, в связи с чем, для лечения ГОН показаны препараты, не обладающие противопоказаниями и способные действовать превентивно. Таким требованиям отвечают пептидные биорегуляторы, они используются для коррекции метаболизма, обладают антиагрегационными, ангиопротективными и антигипоксическими свойствами, а также снижают проницаемость сосудистой стенки, вязкость и свертываемость крови, усиливают процесс фибринолиза, улучшают микроциркуляцию, защищают сетчатку от преждевременного действия света [45,63,64]. Пептидные комплексы выделяются в лабораторных условиях из различных тканей и органов, таких как головной мозг, органы иммунной системы и кроветворения, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, мочеполовой системы, а также сетчатки, хрусталика и кожи преимущественно телят. Для лечения дистрофических заболеваний сетчатки из сетчатки крупного рогатого скота выделен ретиналамин – комплекс водорастворимых полипептидных фракций (КВПФ). По результатам экспериментальных и клинических исследований он регулирует процессы метаболизма в сетчатке, стимулирует функции клеточных элементов сетчатой оболочки, способствует улучшению функционального взаимодействия

пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, уменьшает деструктивные изменения в пигментном эпителии сетчатки при различных формах дегенерации, усиливает активность ретинальных макрофагов, оказывает нормализующее влияние на коагуляцию крови и обладает выраженным протекторным эффектом в отношении сосудистого эндотелия [1,5,45]. Под воздействием комплекса водорастворимых полипептидных фракций наблюдается нормализация состояния системы гемокоагуляции, что обусловлено наличием в его составе низкомолекулярного ингибитора плазмина и трипсина. Комплекс водорастворимых полипептидных фракций, обладая ярко выраженным протекторным действием в отношении сосудистого эндотелия и коллагеновых волокон периваскулярной соединительной ткани, способствует восстановлению нарушенных структур сосудистой стенки.

Вопрос доставки лекарственных препаратов к заднему отрезку глаза обсуждался многократно [41,51,55], наиболее распространенным из них является периокулярное введение лекарственных средств, также встречаются описания установки различных модификаций коллагеновых инфузионных систем в теноново пространство, разрабатывались операции, направленные на реваскуляризацию заднего сегмента глаза [33,39,42]. Также в литературе описаны способы перераспределения кровотока в бассейне внутренней сонной артерии и глазной артерии [6,32,33,54], замедления оттока венозной крови [6,49], упоминаются способы проведения декомпрессионных операций на зрительном нерве [40,56,76,130,206].

Однако все перечисленные методы введения лекарственных средств обладают одним общим, характерным для всех, недостатком – независимо от способа введения лекарственного препарата, его концентрация в заднем отрезке глаза не достигает терапевтической из-за существования гематофтальмического барьера и абсорбции препарата в системный кровоток [103].

На кафедре офтальмологии РНИМУ имени Н.И. Пирогова на основании способа снижения внутриглазного давления при помощи транссклеральной

лазерной коагуляции (ЛЦК), основанной на способности полупроводникового лазера с длиной волны 0,81 мкм проникать через слабопигментированные ткани, практически не повреждая их, и адсорбирующемся в структурах, богатых меланином, вызывая выраженный термический ожог, был разработан способ малотравматичного подхода к лечению глаукомной оптической нейропатии – трофическая модифицированная лазерная коагуляция (тМЛК) [15,17,18,19,20].

В основе данного метода лежит использование воспаления – одного из защитных механизмов организма. Концепция, предложенная А.П. Нестеровым в 2000 г., несет в себе возможность создания и использования очага воспаления как источника разнообразных биологически активных веществ – медиаторов, способных воздействовать на метаболические процессы и сосудистый тонус. Для использования с терапевтическими целями очагов воспаления, необходимо их создание при помощи асептического воздействия точно установленной интенсивности и площади, что возможно дозированном при использовании лазерных излучателей. Используемое транссклерально излучение полупроводникового лазера с длиной волны 810 нм в проекции плоской части цилиарного тела, проникает через непигментированные структуры и поглощается пигментным эпителием цилиарного тела, вызывая его термическое разрушение с формированием очага локального асептического воспаления [13,14,30].

В области плоской части цилиарного тела прикрепляется базис стекловидного тела, что явилось анатомической предпосылкой выбора плоской части цилиарного тела для транссклерального нанесения коагулятов. Медиаторы воспаления, выделяющиеся при нанесении лазерных ожогов, постепенно поступают в стекловидное тело, где образуется витреальное депо биологически активных веществ, и, с током жидкости в стекловидном теле достигают задних отделов глаза – сетчатки и зрительного нерва, и приводят к развитию максимального метаболического эффекта через 3-4 недели после воздействия [3,13,15].

Анализ данных литературы показывает, что на сегодняшний день накоплен значительный опыт в нейроретинопротекторной терапии глаукомы, основанный на экспериментальных исследованиях и подтвержденный клиническими данными. Эффективность адресного воздействия на труднодоступные структуры заднего отрезка глазного яблока за счет активации собственных резервов организма подтверждена клинически. Однако, на сегодняшний день нет данных, описывающих происходящие изменения, за счет которых происходит улучшение зрительных функций. Появление оптической когерентной томографии-ангиографии в клинической практике позволило офтальмологам оценить состояние микроциркуляторного русла сетчатки и зрительного нерва, что в свою очередь дало нам возможность изучить реакцию сосудистой сети при проведении различных видов нейроретинопротекторного лечения глаукомной оптической нейропатии и определить место ОКТ-А в мониторинге течения данного заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

Клинические исследования проводились в офтальмологическом отделении ГБУЗ «Госпиталь ветеранов Войн №2 ДЗМ» на базе кафедры офтальмологии имени А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ.

Всего в исследовании приняли участие 100 пациентов (145 глаз), из них в основную группу вошли 50 пациентов (85 глаз) с глаукомой: 25 человек (46 глаз) – с развитой стадией глаукомы, 25 человек (39 глаз) – с далекозашедшей стадией глаукомы. Группу контроля составили 50 пациентов (60 глаз): с глаукомой в развитой (25 человек (32 глаза)) и далекозашедшей (25 человек (28 глаз)) стадиях. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (таблица 1, рисунок 10).

Таблица 1.

Общая характеристика обследуемых.

Параметры \ Группы	Основная группа			Контрольная группа		
	Всего	Развитая стадия	Далекозашедшая стадия	Всего	Развитая стадия	Далекозашедшая стадия
Общее количество, чел. (кол-во глаз)	50 (85)	25 (46)	25 (39)	50 (60)	25 (32)	25 (28)
Мужчины, чел. (кол-во глаз)	23 (35)	12 (19)	11 (16)	24 (33)	13 (19)	11 (14)
Женщины, чел. (кол-во глаз)	27 (50)	13 (27)	14 (23)	26 (27)	12 (13)	14 (14)
Средний возраст (годы), Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	79 (76;82)	81 (78; 83)	78 (75; 81)	78 (76; 80)	78,5 (77; 81)	77 (74; 80)

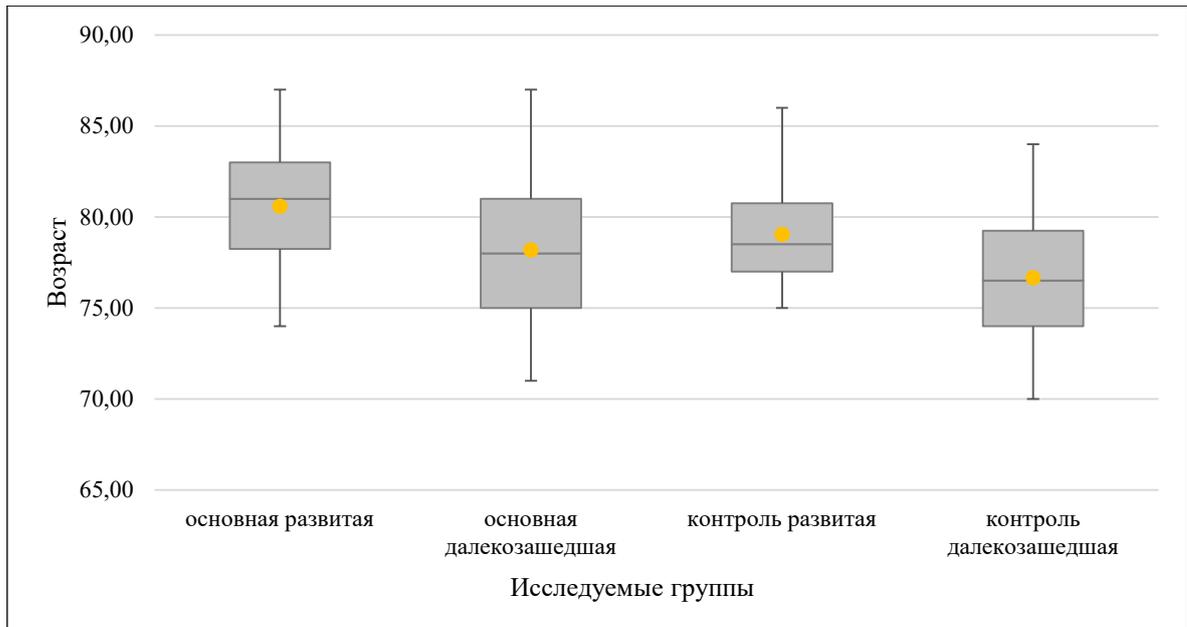


Рисунок 10. Диаграмма распределения по возрасту.

Исследование носит характер проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования в двух параллельных группах, с активным контролем. Рандомизация пациентов в исследуемую и контрольную группы происходила с использованием метода конвертов. Конверты содержали информацию о предстоящем методе лечения: тМЛК с последующим ежедневным парабульбарным введением комплекса водорастворимых полипептидных фракций (КВПФ) – основная группа, или традиционный комплекс терапевтических мероприятий – контрольная группа. После проведенного первичного обследования извлекался конверт, где был обозначен метод предстоящего лечения, после чего пациент включался в соответствующую группу.

Критериями включения в основную и контрольную группы являлись:

- развитая и далекозашедшая стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ);
- компенсированное внутриглазное давление;
- сохраненные зрительные функции (острота зрения исследуемого глаза с коррекцией $\geq 0,1$);
- длительность заболевания более 1 года;

- достаточная прозрачность оптических сред для проведения исследований глазного дна.

Критериями исключения было принято наличие:

- нарушения прозрачности роговицы любой этиологии;
- наличие любой ретиальной патологии в анамнезе, в том числе перенесенные ретиальные окклюзии;
- наличие иной патологии зрительного нерва;
- воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера;
- отягощенный аллергологический анамнез, данные о гиперчувствительности к применяемым препаратам;
- любые другие состояния, затрудняющие участие в клиническом исследовании.

В исследование включали пациентов с нормализованным уровнем ВГД, при этом гипотензивная терапия, которую уже получали больные на момент включения, оставалась неизменной, с соблюдением привычного режима. В случае выявления повышения офтальмотонуса в период исследования производилась коррекция гипотензивной терапии и обследуемый исключался из группы. Лазерное или хирургическое лечение глаукомы в анамнезе не являлось показанием для исключения пациентов. Перед каждым обследованием всем пациентам проводилось измерение артериального давления (АД). Клиническая характеристика пациентов на момент включения приведена в таблице 2. Группы были сопоставимы по данным периметрии и ОКТ-А.

Схема лечения в основной и контрольной группах представлена на рисунке 11. Группам проводились различные схемы терапии, с доказанной эффективностью [Егоров А.Е. 2003], для рассмотрения динамики состояния ФАЗ дифференцировано при различных схемах нейроретинопротекторной терапии, а также во избежание полипрагмазии у пациентов старшей возрастной группы.

Клиническая характеристика исследуемых групп на момент включения.

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Развитая стадия	Далекозашедшая стадия	Развитая стадия	Далекозашедшая стадия
	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)			
ВГД, мм рт. ст.	16 (15;19)	15 (13;17)	17 (16;19)	14 (12;16)
Сист. АД, мм рт.ст.	125 (116;129)	123 (119;127)	126 (117;133)	122 (119;129)
Диаст. АД, мм рт.ст.	82 (80;84)	81 (79;84)	83 (79;85)	80 (80;85)
MD, дБ	-9,31 (-9,58; -8,43)	-17,36 (-18,78; -15,23)	-8,83 (-9,51; -7,51)	-16,02 (-18,42; -14,62)
VFI, %	71 (67;73)	58 (56;59)	70 (68;74)	56 (53;60)
A FAZ, мкм ²	0,324 (0,295; 0,378)	0,387 (0,375; 0,426)	0,355 (0,328; 0,392)	0,394 (0,374; 0,424)
P FAZ, мкм	2,263 (2,195; 2,341)	2,883 (2,873;2,954)	2,680 (2,633; 2,750)	2,909 (2,865; 2,953)

В основной группе проводилось лечение методом выполнения трофической модифицированной лазерной коагуляции с целью создания зон локального асептического воспаления как источника биологически активных веществ, которая выполнялась в первый день наблюдения. Затем в течение 8 дней ежедневно проводились парабульбарные инъекции комплекса водорастворимых полипептидных фракций (рисунок 11). Длительность курса терапии обусловлена стандартом специализированной медицинской помощи при глаукоме (Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2012 № 862).



Рисунок 11. Схема алгоритмов лечения в основной и контрольной группах.

В контрольной группе проводился традиционный комплекс терапевтических мероприятий для лечения глаукомной оптической нейропатии по методике, описанной в разделе 2.3.2. «Схема консервативного лечения глаукомной оптической нейропатии» в течение 8 дней (согласно стандарту специализированной медицинской помощи при глаукоме. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2012 № 862) (рисунок 11).

2.2. Офтальмологические методы исследования

Всем пациентам до начала лечения и в процессе обследования проводились обследования согласно графику (таблица 3) в нескольких временных точках, включавшие в себя следующие процедуры:

- Визометрия стандартным методом с использованием проектора оптометров РАСР-6100 (РОТЕС, Корея) и набора корректирующих линз TL-35M Shin Nippon by Rexham Co., Ltd. (Япония).
- Авторефрактометрия HRK-7000 (Huvitz, Южная Корея)

- Биомикроскопия, щелевая лампа Reichert Xcel-250 (Reichert, США).
- Офтальмоскопия, щелевая лампа Reichert Xcel-250 (Reichert, США), асферическая линза L78D (Volk, США).
- Измерение офтальмотонуса, бесконтактный пневмотонометр Reichert 7 (Reichert, США).
- Опросник для субъективной оценки зрительных функций, разработанный на кафедре офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (раздел 2.2.1. «Субъективная оценка зрительных функций»).
- Компьютерная статическая периметрия с помощью прибора Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Германия), с использованием программы порогового тестирования SITA-Standard: 24-2.
- Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТ-А) на аппарате RTVue-100 XR (Optovue, США).

Таблица 3.

График обследования больных в основной и контрольной группах.

Параметры / День	До начала лечения	Через 3 дня после начала лечения	Через 8 дней после начала лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
	<i>1-я точка</i>	<i>2-я точка</i>	<i>3-я точка</i>	<i>4-я точка</i>	<i>5-я точка</i>
Визометрия	+	+	+	+	+
Авторефрактометрия	+	-	-	-	+
Биомикроскопия	+	+	+	+	+
Офтальмоскопия	+	-	+	+	+
Тонометрия	+	+	+	+	+
Опросник	+	-	+	+	+

Периметрия	+	-	+	+	+
ОКТ-А	+	+	+	+	+

2.2.1. Субъективная оценка зрительных функций

Инструментом для субъективной оценки зрительных функций послужил опросник, разработанный коллективом авторов (Егоров А.Е., Глазко Н.Г., Мовсисян А.Б.) кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (рисунок 12). Он содержит в себе 7 вопросов и состоит из двух частей, первую пациенту предлагается пройти до начала лечения, вторую – после окончания курса. Общее количество баллов рассчитывается по 40-балльной шкале после процедуры шкалирования: чем выше итоговая величина, тем лучше зрительные функции пациента.

Опросник для субъективной оценки зрительных функций перед началом лечения		Опросник для субъективной оценки зрительных функций после прохождения курса лечения	
№	Вопрос	Варианты ответов	Шкала
1	Как давно Вам был поставлен диагноз «глаукома»?	<input type="radio"/> Менее 1 года назад <input type="radio"/> От 1 года до 5 лет назад <input type="radio"/> От 5 до 10 лет назад <input type="radio"/> Более 10 лет назад	
2	Укажите, были ли у Вас операции по поводу глаукомы?	<input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	
3	Перед началом лечения вы отмечаете:	<input type="radio"/> Затуманивание зрения <input type="radio"/> Уменьшение границ поля зрения <input type="radio"/> Затруднение ориентации в пространстве <input type="radio"/> Тусклые, бледные цвета <input type="radio"/> Отсутствие предметного зрения <input type="radio"/> Ухудшение зрения при слабом освещении <input type="radio"/> Ничего из вышеперечисленного	
4	По шкале от 1 до 10 оцените свое зрение. (1 – очень плохо, 10 – очень хорошо)		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5	Оцените яркость цветов по шкале от 1 до 10. (1 – очень тусклые, 10 – очень яркие)		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6	Насколько трудно Вам смотреть при слабом освещении, оцените по шкале от 1 до 10. (1 – ничего не вижу, 10 – могу спокойно читать/смотреть видео)		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
7	Оцените по шкале от 1 до 10 свою возможность ориентироваться в пространстве. (1 – практически невозможно без посторонней помощи, 10 – легко ориентируюсь)		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
1	После проведенного лечения вы отмечаете:	<input type="radio"/> Уменьшение чувства туманности зрения <input type="radio"/> Расширения границ поля зрения <input type="radio"/> Ориентироваться в пространстве стало легче <input type="radio"/> Цвета стали ярче <input type="radio"/> При слабом освещении стало комфортнее смотреть <input type="radio"/> Ничего из вышеперечисленного	
2	По шкале от 1 до 10 оцените свое зрение. (1 – очень плохо, 10 – очень хорошо)		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
3	Оцените яркость цветов по шкале от 1 до 10. (1 – очень тусклые, 10 – очень яркие)		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4	Насколько трудно Вам смотреть при слабом освещении, оцените по шкале от 1 до 10. (1 – ничего не вижу, 10 – могу спокойно читать/смотреть видео)		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5	Оцените по шкале от 1 до 10 свою возможность ориентироваться в пространстве. (1 – практически невозможно без посторонней помощи, 10 – легко ориентируюсь)		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6	Проходили ли Вы ранее подобный курс лечения?	<input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	
7*	Как долго вы продолжали чувствовать улучшение зрительного состояния? (если проходили подобное лечение ранее)	<input type="radio"/> 1 месяц <input type="radio"/> 3 месяца <input type="radio"/> 5 месяцев <input type="radio"/> Более 6 месяцев	

Рисунок 12. Опросник для субъективной оценки зрительных функций

Опросник используется как для исходной оценки зрительных функций, так и для выявления субъективной динамики, ощущаемой пациентом на фоне

проводимого лечения. Для анализа результатов вычисляется разница между количеством баллов, набранных в первой и второй частях опросника. Возможно также вычисление динамики по отдельным критериям, таким как яркость, контрастность, возможность ориентироваться в пространстве, что производится путем вычисления разницы между баллами, набранными до и после прохождения лечения. При проведении осмотров пациентов в исследуемых группах через 1 месяц и через 6 месяцев после курса лечения пациентам предлагалось отвечать на вопросы второй части опросника, предназначенной для оценки результатов лечения.

2.2.2. Компьютерная статическая периметрия

Компьютерная статическая периметрия проводилась при помощи прибора Humphrey Field Analyzer II 750i (Carl Zeiss, Германия). Использовались программы порогового тестирования SITA-Standard: 24-2 для оценки центрального поля зрения с определением индекса стандартного отклонения MD (Mean Deviation) и индекса поля зрения VFI (Visual Field Index).

MD – среднее отклонение светочувствительности сетчатки, исследуемой в каждой точке порогового тестирования, от аналогичного результата, характерного для средней возрастной нормы. Светочувствительность сетчатки измеряется в децибелах (дБ, dB) и в норме равна 35-37 дБ в проекции фовеа, равномерно снижаясь на 3 дБ по мере удаления на каждые 10° от центра к периферии. Если отклонение значительно выходит за пределы нормальных значений популяции, выводится коэффициент вероятности P, которых отражает процент отклонения данного показателя от среднего значения в данной популяции.

VFI – индекс поля зрения отражает потенциал поля зрения в процентном выражении, при этом макулярной области приписывается больший вес, чем периферии. Данный индекс разработан таким образом, чтобы минимально подвергаться влиянию катаракты и обеспечивать более совершенное соответствие потере ганглиозных клеток.

У здорового человека значения MD оказываются около 0, а VFI равным 100%. В случае наличия такой патологии как катаракта, изменяется только MD. При патологии, сопровождающейся появлением скотом, изменяются как правило три периметрических индекса: MD, PSD (pattern standard deviation) и VFI, при этом MD отражает размеры дефекта поля зрения, для указания локализации дефекта в холме зрения используется PSD, а VFI – общее состояние поля зрения.

При тестировании размер стимула составлял $0,43^\circ$ (Goldman Size III), который предъявлялся на белом экране с экспозицией 200 мсек. Определялась чувствительность в 50-80 тестируемых точках, расположенных в 24° от точки фиксации. Стимулы предъявлялись на равномерно освещенной поверхности (яркость подсветки составляла 31,5 asb), приближенной к минимальной яркости для фотопического (дневного) зрения. Преимуществом тестирования фотопической зрительной системы является то, что видимость в большей степени зависит от контраста объекта, в меньшей степени от абсолютной яркости. При фотопических условиях изменения диаметра зрачка или наличие катаракты оказывают меньшее влияние на результаты тестирования.

Для определения стадии течения глаукомы использовалась классификация стадий глаукомы по Ходдапу-Парришу-Андерсону (HRA, Hodapp-Parrish-Anderson criteria), представленная в таблице 5.

Таблица 5.

Классификация стадий глаукомы по Ходдапу-Парришу-Андерсону (Hodapp-Parrish-Anderson criteria, H-P-A)

Минимальный набор критериев для диагностики ГОН	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glaucoma Hemifield Test (GHT) не соответствует норме по крайней мере для 2 измерений; или ▪ группа из ≥ 3 смежных точек на карте стандартных отклонений (в пределах одной гемисферы) имеет значения $P < 5\%$, при этом одна из них с $P < 1\%$ при двух последовательных измерениях; или
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ скорректированное PSD имеет значения $P < 5\%$ при двух последовательных измерениях.
Стадия ранних изменений	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MD меньше, чем -6 дБ; ▪ на карте стандартных отклонений менее 25% точек (18) имеют $P < 5\%$ и менее 10 точек $P < 1\%$; ▪ все точки в центральных 5° должны иметь чувствительность по крайней мере 15 дБ.
Стадия умеренных изменений	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MD меньше, чем -12 дБ; ▪ на карте стандартных отклонений менее 50% точек (37) имеют $P < 5\%$ и менее 20 точек $P < 1\%$; ▪ ни одна точка в центральных 5° не может иметь чувствительность 0 дБ; ▪ только одна гемисфера может иметь точку с чувствительностью < 15 дБ в пределах 5° фиксации.
Тяжелая (далекозашедшая стадия)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MD больше, чем -12 дБ; ▪ на карте стандартных отклонений более 50% точек (37) имеют $P < 5\%$ или более 20 точек $P < 1\%$; ▪ по крайней мере одна точка в центральных 5° имеет чувствительность 0 дБ; ▪ точки в центральных 5° имеют чувствительность < 15 дБ на обеих гемисферах.

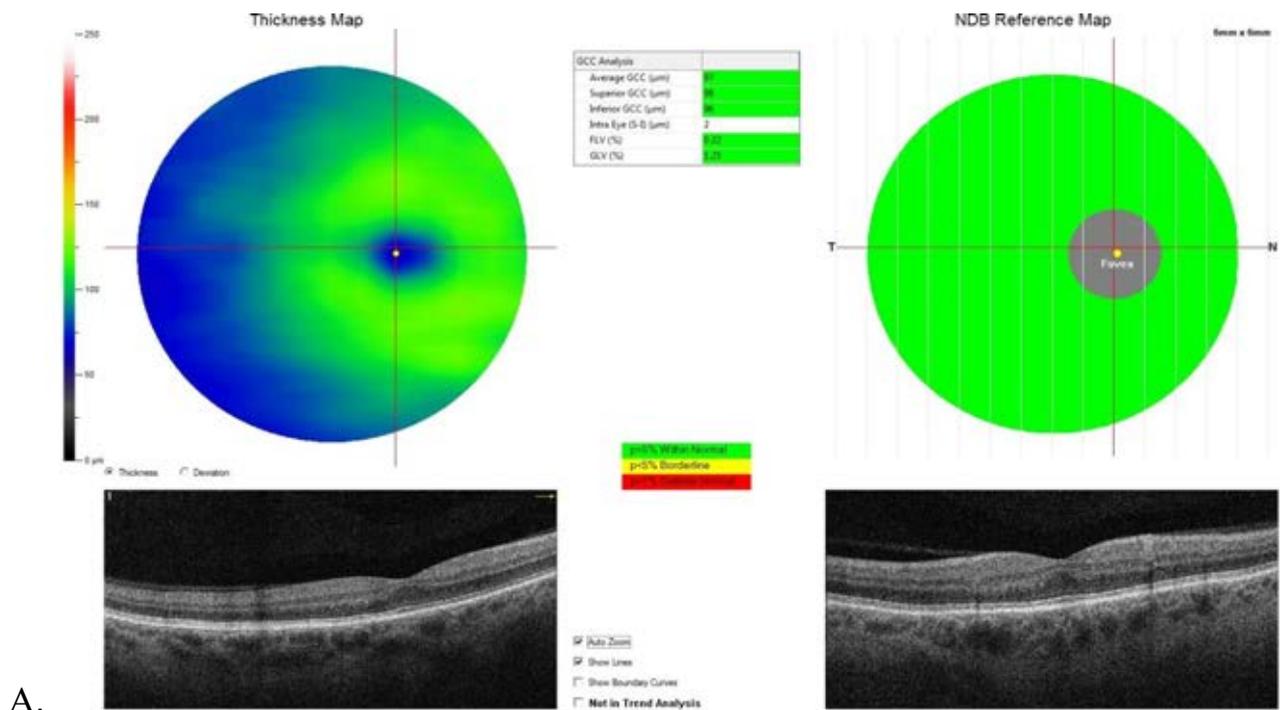
2.2.3. Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии

Оптическая когерентная томография-ангиография проводилась при помощи спектрального оптического когерентного томографа (SD-OCT) RTVue XR OCT Avanti и программного обеспечения AngioVue (Optovue, Inc., Fremont, CA), использующим алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography — SSADA).

Для анализа состояния слоя ганглиозных клеток сетчатки проводилось исследование с использованием протокола GCC Analysis (рисунок 13.А.), размером сканирования 6*6 мм, где сравнивались показатели: Average GCC (μm) – средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки, FLV (Focal Loss Volume, %) – объём фокальных потерь в комплексе ганглиозных клеток сетчатки, GLV(Global Loss Volume, %) – объём глобальных потерь в комплексе ганглиозных клеток сетчатки.

Исследование состояния слоя нервных волокон сетчатки проводилось с использованием протокола ONH RNFL Analysis (Optic Nerve Head Retinal Nerve Fiber Layer), с диаметром радиального сканирования 3,40 мм, где сравнивался в динамике показатель Average RNFL (μm) – средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон (рисунок 13.Б.).

Исследование микроциркуляторного русла проводилось при помощи протокола HD Angio Retina в макулярной области, размером 6*6 мм, с автоматическим вычислением параметров фовеолярной аваскулярной зоны (FAZ) суммарно в глубоком и поверхностном сосудистых сплетениях (рисунок 14).



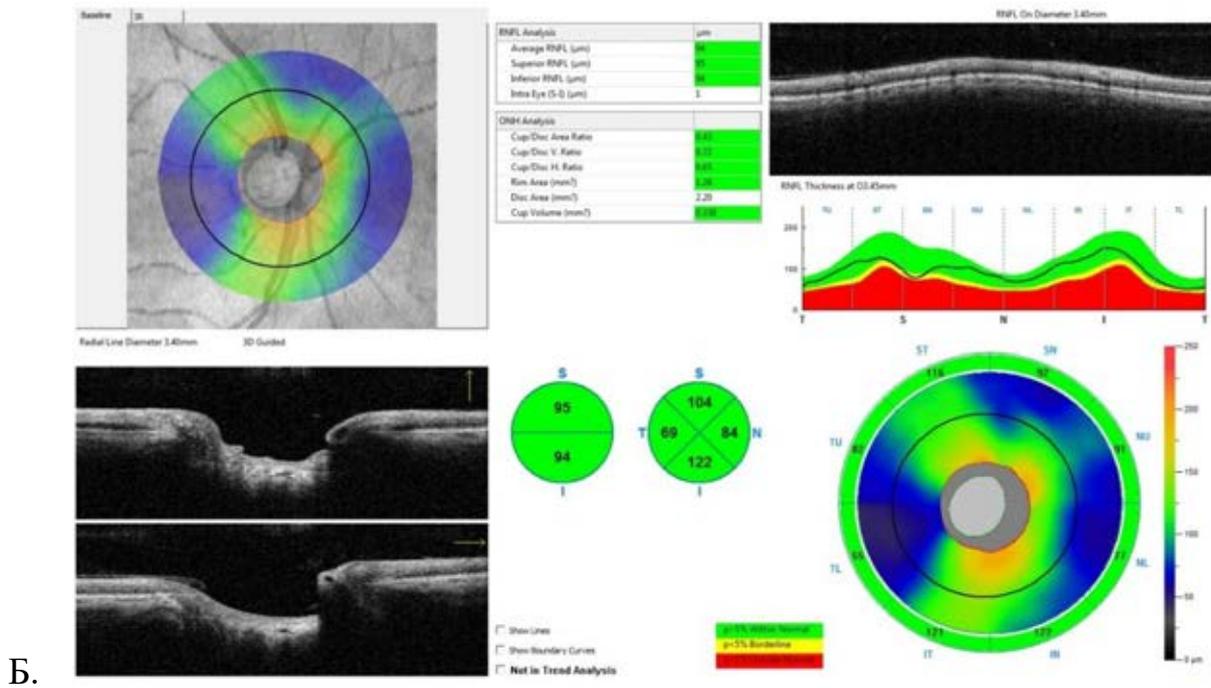


Рисунок 13. А. – Пример протокола исследования толщины ганглиозного комплекса сетчатки (GCC), и его характеристики (GLV, FLV). Б. – Пример протокола исследования толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFL).

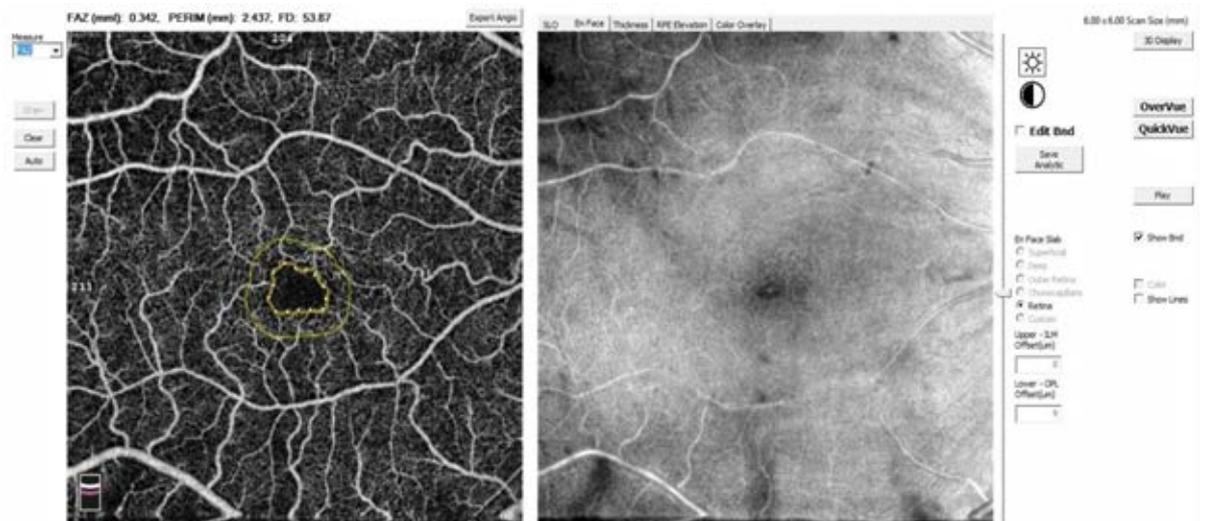


Рисунок 14. Пример протокола исследования фовеолярной аваскулярной зоны (FAZ, мм²).

2.2.4. Оценка состояния фовеолярной аваскулярной зоны

Для анализа состояния фовеолярной аваскулярной зоны вычислялись следующие параметры: площадь, периметр и индекс циркулярности (индекс

округлости, circularity index). Изначально значения площади и периметра ФАЗ вычислялись автоматически программным обеспечением AngioVue (Optovue, Inc., Fremont, CA), с учетом собственных алгоритмов анализа изображения (рисунок 15). Затем, при помощи программного обеспечения ImageJ (version 1.52a, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA), происходил анализ полученных параметров, после проставления и соединения всех точек по границе ФАЗ.

Индексом циркулярности (circularity index, CI) обозначают то, насколько по форме граница ФАЗ приближена к окружности. По определению индекс циркулярности круга равен 1.0, таким образом, значение индекса близкое к «0» говорит о неправильной форме, а значение, близкое к «1.0» – о форме, близкой к кругу. Индекс циркулярности вычисляется как функция периметра и площади фигуры (формула 1).

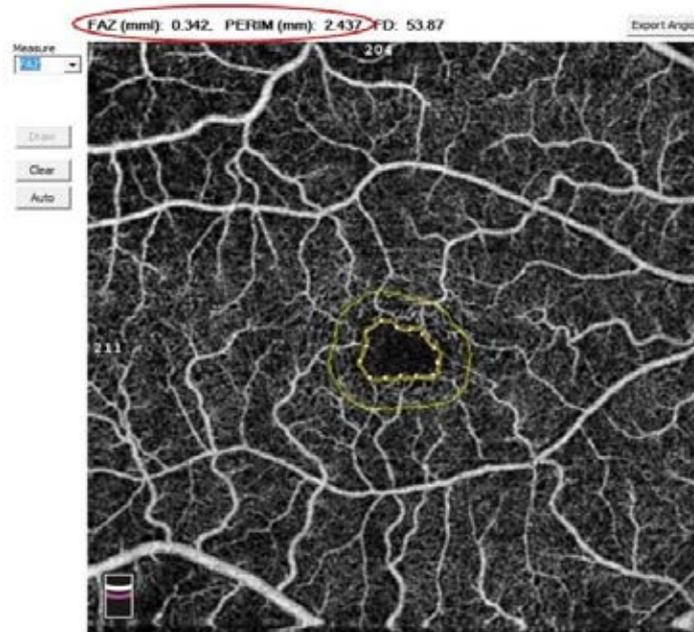


Рисунок 15. Площадь и периметр ФАЗ, рассчитанные программным обеспечением автоматически.

$$\text{Индекс циркулярности (CI)} = \frac{4\pi \times \text{площадь}}{\text{периметр}^2} \quad (1)$$

(1) Формула индекса циркулярности (CI), где π (число Пи) – математическая константа, выражающая отношение длины окружности к её диаметру ($\approx 3,14$).

Индекс циркулярности используется в различных отраслях медицины и биологии в качестве характеристики формы исследуемого предмета. В норме форма ФАЗ близка к кругу, но при появлении микрососудистых изменений она меняется на неправильную, расширяются границы, отмечается неравномерность краев. Интегрирование индекса циркулярности в анализ состояния ФАЗ вызвано тем, что в случае прогрессирования нарушения парафовеолярной капиллярной сети, возрастает вероятность нарушения формы ФАЗ, появление деформаций, что будет выражено в значении индекса циркулярности.

2.3. Методы лечения пациентов в основной группе

2.3.1. Техника выполнения трофической модифицированной лазерной коагуляции

Пациентам основных групп выполнялась трофическая модифицированная лазерная коагуляция (тМЛК) и последующие ежедневные парабульбарные инъекции комплекса водорастворимых полипептидных фракций. Целью выполнения тМЛК является формирование в плоской части цилиарного тела фокусов ограниченного управляемого воспаления, что приводит к образованию биологически активных веществ в области лазерного ожога, и транспорт их с витреальным током к заднему сегменту глаза, и их благотворное действие на обменные процессы сетчатки и зрительного нерва.

Операция выполнялась с использованием полупроводникового диодного лазерного аппарата «АЛОД-01» (Алком-Медика, Санкт-Петербург) с длиной волны 810 нм.

Техника выполнения:

В условиях операционной под местной анестезией Sol. Proximetacaini 0,5% после 3-х последовательных инстилляций с промежутком в 5 мин трансклерально на 6 мм от лимба в нижнем наружном квадранте в шахматном порядке, обходя участки истончения склеры, с помощью контактного лазерного зонда с умеренным вдавлением склеры наносятся 6-8 коагулятов мощностью 0.5 Вт, экспозицией 3

секунды (рисунок 16). При работе с лазером используются очки, защищающие от инфракрасного излучения.

После проведенного лазерного воздействия в течение 5-ти дней проводится местная противовоспалительная терапия – инстилляции непафенака 0,1%.



Рисунок 16. А – Схема выполнения трофической модифицированной лазерной коагуляции. Б – проведение трофической модифицированной лазерной коагуляции у пациента.

2.3.2. Периокулярные инъекции

Помимо трофической модифицированной лазеркоагуляции, пациентам основной группы с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы проводился курс парабульбарных инъекций комплекса водорастворимых полипептидных фракций (ретиналамин).

Раствор для парабульбарного введения приготавливался путем растворения 5 мг лиофилизата в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Парабульбарно выполнялась инъекция 1 мл приготовленного раствора. Инъекции проводились ежедневно в течение 8 дней (согласно стандарту специализированной медицинской помощи при глаукоме. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2012 № 862).

Место выполнения парабульбарной инъекции обрабатывалось спиртовым раствором. После инъекции осуществлялась легкая компрессия места инъекции путем пальцевого прижатия салфетки, смоченной спиртовым раствором, в течение 5 минут, во избежание образования гематом.

2.4. Методы лечения пациентов в контрольной группе

Пациентам контрольных групп в течение 8 дней (согласно стандарту специализированной медицинской помощи при глаукоме. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2012 № 862) проводился традиционный комплекс терапевтических мероприятий для лечения глаукомной оптической нейропатии, включающий в себя антиоксидантные, сосудорасширяющие, ноотропные препараты. Кроме того, для защиты сетчатки и зрительного нерва применяются специальные лекарственные препараты – ретинопротекторы, обеспечивающие восстановление структуру и функции клеток сетчатки. Комплексное применение вышеперечисленных способов лечения вошло в повседневную клиническую практику в виде устоявшихся схем лечения.

2.4.1. Схема консервативного лечения глаукомной оптической нейропатии

В нашем случае курс консервативной терапии глаукомной оптической нейропатии состоял из внутривенного введения:

- Раствор пентоксифиллина (sol. Pentoxifyllini) 5 мл + 0,9% NaCl 100 мл;
- Раствор этилметилгидроксипиридина сукцината (sol. Ethylmethylhydroxyuridine succinate) 5 мл + 0,9% NaCl 100 мл.

Препараты вводились поочередно через день, капельно, в утренние часы, с 10:00 до 12:00, всего 8 внутривенных вливаний.

Дополнительно к внутривенному введению препаратов, также проводились внутримышечные инъекции:

- Раствор метилэтилпиридинола (sol. Methylethylpiridinoli) 1 мл;
- Раствор комплекса водорастворимых полипептидных фракций полипептидов сетчатки глаз скота (sol. Polypeptides of cattle retina) 2 мл, разведенный в 2 мл 0,9% NaCl.

Внутримышечное введение обоих лекарственных препаратов осуществлялось ежедневно, в утренние часы, после окончания внутривенных вливаний. Всего 8 внутримышечных инъекций каждого препарата.

Пентоксифиллин (Pentoxifyllinum) обладает сосудорасширяющим, антиагрегантным, ангиопротективным действием, улучшающим микроциркуляцию. Фармакологическое действие заключается в ингибировании фосфодиэстеразы, стабилизации цАМФ и снижении концентрации внутриклеточного кальция, а также в блокировке аденозиновых рецепторов. Пентоксифиллин тормозит агрегацию тромбоцитов; повышает их устойчивость к деформации, улучшает реологические свойства крови, подавляет тромбообразование и нормализует микроциркуляцию. Используется для улучшения периферического кровообращения, в офтальмологии – для улучшения кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol®) является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресспротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Препарат ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Отмечается модуляция активности мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Этилметилгидроксипиридина сукцинат вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Метилэтилпиридинол (Methylethylpiridinol, Эмоксипин®) по своим свойствам относится к ангиопротекторам и препаратам, улучшающим микроциркуляцию. Он обладает способностью уменьшать проницаемость сосудистой стенки, является ингибитором свободнорадикальных процессов, антигипоксантом и антиоксидантом. Уменьшает вязкость крови и агрегацию тромбоцитов, повышает содержание циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в тромбоцитах и ткани мозга, обладает фибринолитической активностью, уменьшает проницаемость сосудистой стенки и степень риска развития кровоизлияний, способствует их рассасыванию. Отмечается наличие ретинопротекторных свойств, способность к защите сетчатки от повреждающего воздействия света высокой интенсивности, а также улучшение микроциркуляции глаза.

Комплекс водорастворимых полипептидных фракций (КВПФ, polypeptides of cattle retina, ретиналамин) – лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и парабульбарного введения, представляющий собой полипептиды сетчатки глаз скота. Препарат оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, глиальных клеток при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. Нормализует проницаемость сосудов, уменьшает проявления местной воспалительной реакции, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки глаза. Механизм действия препарата определяется его метаболической активностью: препарат улучшает метаболизм тканей глаза и нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, способствует оптимизации энергетических процессов [28].

2.5. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel 2013, программ статистического пакета SPSS версии 21 и медицинского статистического калькулятора MedCalc. Применялись следующие методы: вычисление средней арифметической (M), медианы (Me), среднеквадратического отклонения (SD), интерквартильного размаха ($Q_{25}-Q_{75}$), уровня значимости (p). При изучении количественных показателей использовались критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова-Смирнова. Парное сравнение количественных данных при нормальном распределении осуществлялось с использованием t -критерия Стьюдента для независимых и зависимых выборок при межгрупповом и внутригрупповом сравнении соответственно. При отсутствии нормального распределения межгрупповые сравнения проводились при помощи непараметрического U -критерия Манна-Уитни, а внутригрупповые – с помощью W -критерия Вилкоксона.

При изучении взаимосвязи признаков применялся метод корреляционного анализа: для вычисления линейной зависимости использовался коэффициент корреляции Пирсона. Оценка силы связи коэффициентов корреляции осуществлялась по шкале Чеддока:

- от 0 до 0,3 – очень слабая,
- от 0,3 до 0,5 – слабая,
- от 0,5 до 0,7 – средняя,
- от 0,7 до 0,9 – высокая,
- от 0,9 до 1 – очень высокая.

При выявлении отрицательной корреляции значения силы связи между переменными заменялись на противоположные.

Различия считались значимыми в случае, если уровень значимости для соответствующих критериев составлял $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинические данные у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы

В первую основную группу вошли 25 человек (46 глаз) с развитой стадией ПОУГ, которым была выполнена трофическая модифицированная лазеркоагуляция в области плоской части цилиарного тела с использованием излучения диодного лазера «АЛОД-01» (810 нм) (Алком-Медика, Санкт-Петербург), с ежедневным парабульбарным введением комплекса водорастворимых полипептидных фракций.

Группу контроля составили 25 пациентов (32 глаза): с глаукомой в развитой стадии, аналогичного возраста. Им проводилось консервативное лечение по методике, описанной в разделе «2.4.1. Схема консервативного лечения глаукомной оптической нейропатии», включающей в себя внутривенное и внутримышечное введение антиоксидантных, сосудорасширяющих, ноотропных и ретинопротекторных препаратов.

Всем больным производилось офтальмологическое обследование по описанным выше методикам (глава 2. «Материалы и методы исследования») в следующие сроки:

- до проведения тМЛК (1-я точка, V1),
- 3-и сутки после начала лечения (2-я точка, V2),
- через 8 дней после начала лечения (3-я точка, V3),
- через 1 месяц после начала лечения (4-я точка, V4),
- через 6 месяцев после начала лечения (5-я точка, V5).

Уровень офтальмотонуса у всех больных, измеренный с помощью пневмотонометра Reichert 7 (Reichert, США) в утренние часы, находился в пределах от 11 до 16 мм рт.ст.

Результаты исследования полей зрения, зарегистрированные с помощью компьютерного статического периметра Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Германия), соответствовали развитой стадии глаукомы.

Операция трофической модифицированной лазерной коагуляции проводилась по описанной выше методике у пациентов с развитой стадией глаукомы. В течение 5 дней после лазерного воздействия проводилась местная противовоспалительная терапия – инстилляцией непафенака 0,1% 3 раза в день.

Ежедневно, в течение 8 дней пациентам выполнялись парабульбарные инъекции 5 мг лиофилизата комплекса водорастворимых полипептидных фракций, растворенного в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Операция тМЛК хорошо переносилась больными. Не было выявлено ни одного случая болевого синдрома, в 10 случаях (21,7%) отмечался реактивный синдром слабой степени проявления, что выражалось в умеренной инъекции бульбарной конъюнктивы с перикорнеальным компонентом. Реакция глаза на лазерное вмешательство развивалась на 2-3 день и уже не определялась на 8 день после лазерного вмешательства.

Серьезных осложнений, вызванных механическими манипуляциями или действием используемых препаратов, отмечено не было. В 3 (6,5%) случаях отмечено появление локальных кровоизлияний в зоне введения препарата, однако, геморрагии были весьма незначительные по размеру, не имели клинического влияния и ни один из пациентов не отметил данный факт, как значимое нежелательное явление.

3.1.1. Острота зрения

Показатели остроты зрения в обеих группах оценивались в каждой точке обследования пациента. Исходное количественное распределение данных в процентном соотношении отражено на рисунках 17, 18.

Для анализа динамики показателей остроты зрения в обеих группах использовались средние значения (таблица 6) во всех точках исследования.

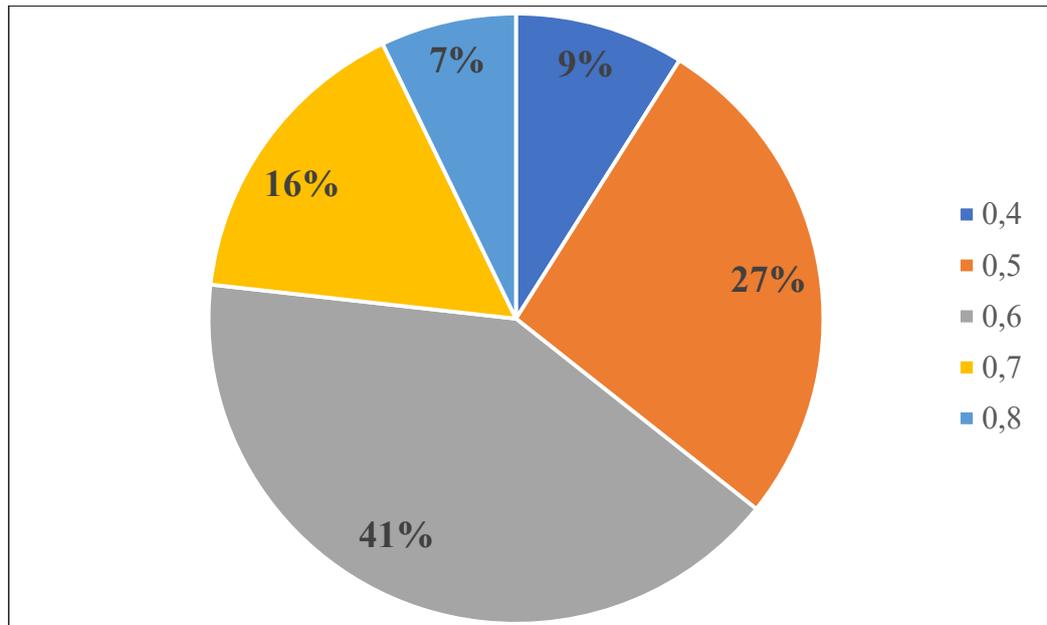


Рисунок 17. Процентное соотношение исходных показателей остроты зрения в основной группе.

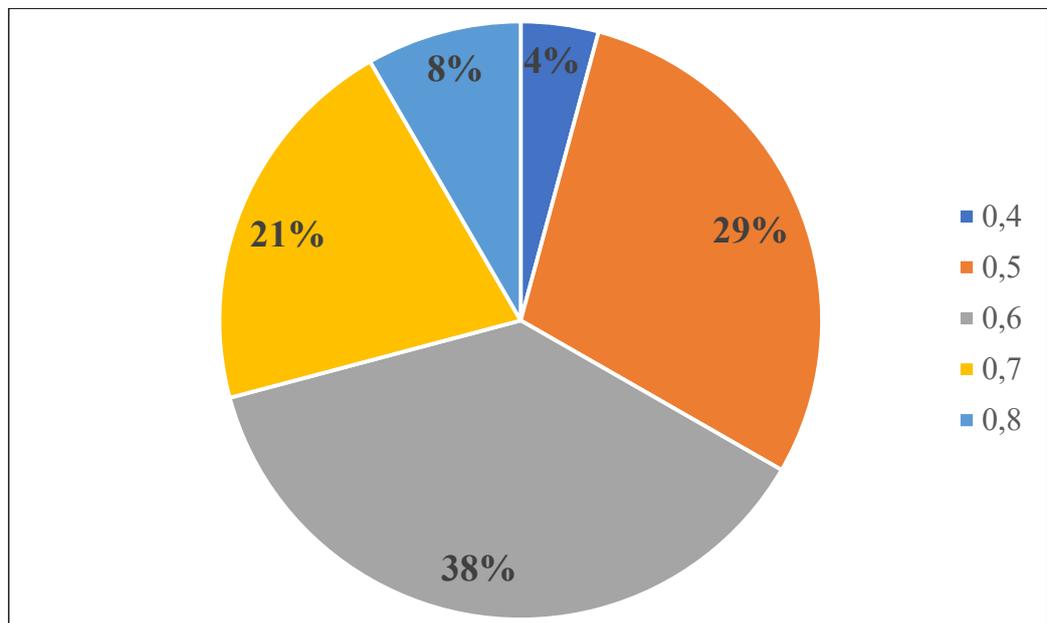


Рисунок 18. Процентное соотношение исходных показателей остроты зрения в контрольной группе.

Согласно полученным данным в основной группе, где проводилось создание очагов локального асептического воспаления и ежедневные парабульбарные инъекции комплекса водорастворимых полипептидных фракций, статистически

значимое ($p < 0,05$) улучшение остроты зрения наступает уже на 3-и сутки после начала лечения, сохраняется через 8 дней после начала курса терапии вплоть до 1 месяца наблюдения после проведенного лечения.

Таблица 6.

Динамика показателей остроты зрения в основной и контрольной группах.

Точки обследования	Группы	
	Основная группа (n=46)	Контрольная группа (n=32)
	M±SD	M±SD
До начала лечения (V1)	0,591 ± 0,033	0,588 ± 0,097
3-и сутки после начала лечения (V2)	0,662 ± 0,085	0,6 ± 0,104
Через 8 дней после начала лечения (V3)	0,706 ± 0,081	0,609 ± 0,096
Через 1 месяц после лечения (V4)	0,685 ± 0,086	0,6 ± 0,092
Через 6 месяцев после лечения (V5)	0,603 ± 0,087	0,594 ± 0,88
p_{1-2}^*	0,0018	0,6331
p_{1-3}^*	<0,0001	0,3853
p_{1-4}^*	0,0001	0,6112
p_{1-5}^*	0,5926	0,7956
*фактический уровень значимости (p-value) между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении		

В то же время в контрольной группе, где проводилось консервативное лечение ГОН, достоверной ($p < 0,05$) динамики показателей зрительных функций выявлено не было. Максимально зафиксированное улучшение остроты зрения в основной группе составило 0,2-0,3 при рассмотрении показателей за период с начала лечения до 1 месяца наблюдения, тогда как в контрольной группе максимальное улучшение составило всего 0,1.

Ни у одного пациента не было отмечено снижения остроты зрения после проведенных манипуляций.

3.1.2. Опросник

Помимо улучшения показателей остроты зрения пациенты также отмечали субъективное улучшение зрительных функций. С целью систематизации и обработки субъективных ощущений всем пациентам было предложено пройти тестирование по опроснику, разработанному на кафедре офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, специально для данного исследования. Подробное описание алгоритма тестирования представлено в главе 2 «Материалы и методы», раздел 2.2.1. «Субъективная оценка зрительных функций». Тестирование пациенты проходили во всех группах исследования, до начала лечения (1-я точка), через 8 дней после начала лечения (3-я точка), через 1 месяц после начала лечения (4-я точка), через 6 месяцев после начала лечения (5-я точка). Средние показатели суммы баллов по данным опросника представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Средние показатели суммы баллов по данным опросника, $M \pm SD$.

	1-я точка	p_{1-3}^*	3-я точка	p_{1-4}^*	4-я точка	p_{1-5}^*	5-я точка
Основная группа	21,06 $\pm 1,55$	<0,0001	24,76 $\pm 1,18$	<0,0001	24,30 $\pm 1,21$	<0,0001	23,06 $\pm 1,20$
Контрольная группа	21,20 $\pm 1,42$	0,0001	22,80 $\pm 1,44$	0,0025	22,30 $\pm 1,26$	0,5652	21,40 $\pm 1,24$
p^{**}	0,7301		<0,0001		<0,0001		<0,0001
*фактический уровень значимости (p-value) между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении							
**p-value при межгрупповом сравнении							

Сравнение полученных средних показателей говорит о достоверной ($p < 0,05$) динамике субъективных зрительных ощущений по данным опросников в основной группе, где пациентам проводилась тМЛК и ежедневное парабульбарное введение КВПФ, относительно исходных во всех точках проведения тестирования (рисунок 19). Статистический анализ данных в контрольной группе выявил достоверную

($p < 0,05$) положительную динамику на 8-й день после начала лечения и через 1 месяц после проведенного курса. Тогда как к 6 месяцу наблюдений статистически достоверной динамики средних показателей относительно исходных выявлено не было (рисунок 19).

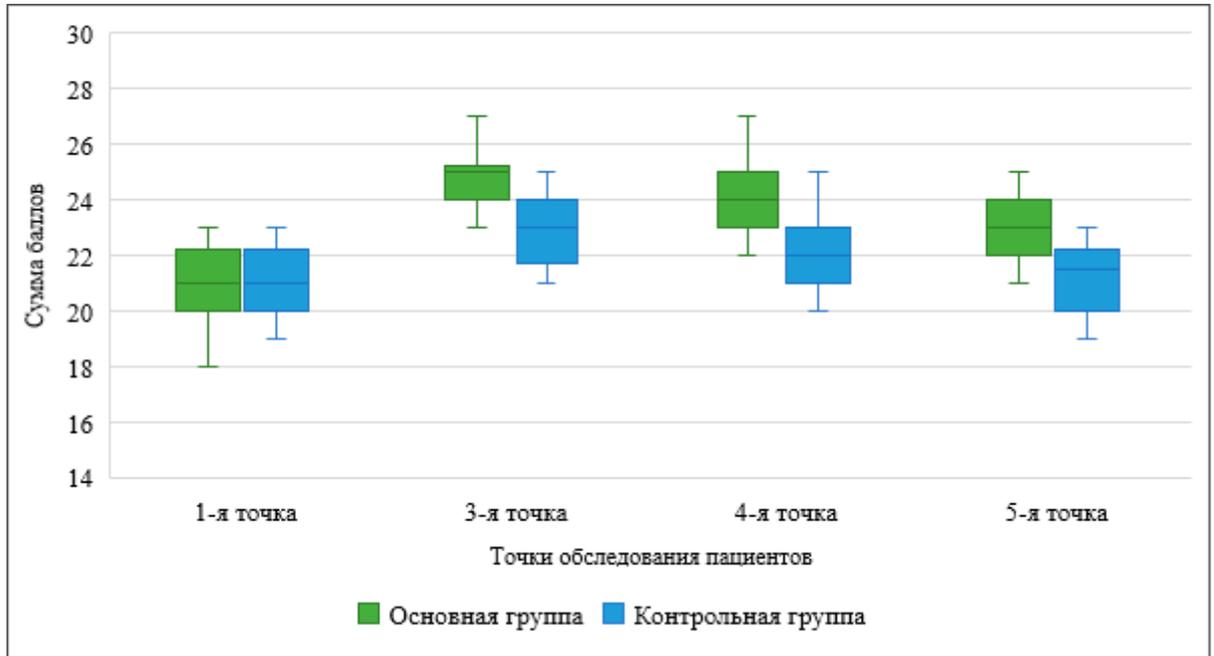


Рисунок 19. Динамика средних показателей шкалирования по данным тестирования субъективных зрительных ощущений в основной и контрольной группах.

3.1.3. Периметрия

Результаты исследования полей зрения, проведенных при помощи статического периметра Humphrey Field Analyzer II 750i (Carl Zeiss, Германия) соответствовали развитой стадии глаукомы согласно классификации НРА (Hodapp-Parrish-Anderson criteria). Использовались программы порогового тестирования SITA-Standard: 24-2 для оценки центрального поля зрения с определением индекса среднего отклонения MD и индекса поля зрения VFI. При тестировании размер стимула составлял $0,43^\circ$ (Goldman Size III), который предъявлялся на белом экране (яркость подсветки 31,5 asb) с экспозицией 200 мсек. Определялась

чувствительность в 50-80 тестируемых точках, расположенных в 24° от точки фиксации.

Светочувствительность сетчатки оценивалась путем анализа средних значений MD и VFI, полученных при проведении статической периметрии. Средние значения индексов в обеих группах представлены в таблицах 8,9.

Таблица 8.

Показатели индекса MD (дБ) в исследуемых группах.

	Основная группа			Контрольная группа		
	Me	Q ₂₅ ; Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ ; Q ₇₅	SD
V1	-9,49	-10,37; -8,33	1,41	-8,98	-10,21; -7,99	1,37
V2	-8,18	-8,98; -6,78	1,51	-8,78	-10,19; -8,29	1,28
V3	-7,14	-8,38; -6,32	1,34	-8,23	-9,64; -7,62	1,27
V4	-7,99	-8,97; -7,27	1,36	-8,44	-9,87; -7,86	1,21
V5	-8,43	-9,56; -7,38	1,52	-8,68	-10,15; -7,91	1,31
p ₁₋₂ *	0,0008			0,8448		
p ₁₋₃ *	<0,0001			0,1642		
p ₁₋₄ *	0,0034			0,3247		
p ₁₋₅ *	0,0341			0,7064		
*фактический уровень значимости (p-value) между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении						

Оценка динамики показателей MD в основной и контрольной группах (рисунок 20) выявляет выраженное различие изменений показателей светочувствительности сетчатки. В основной группе уменьшение значения показателя MD отмечается уже на 3-и сутки после начала курса лечения и продолжается до 8 дня после начала лечения, что говорит об усилении светочувствительности. При этом вплоть до 6 месяца наблюдения сохраняется значение, статистически достоверно меньшее относительно исходных показателей.

В контрольной группе также отмечается положительная динамика, наиболее ярко выраженная на 8 день наблюдения от начала лечения, однако, при дальнейшем наблюдении отмечается возвращение показателей к исходным. В тоже время в контрольной группе статистический анализ динамики MD относительно исходных данных достоверных изменений не выявил ($p < 0,05$).

Таблица 9.

Показатели индекса VFI (%) в исследуемых группах.

	Основная группа			Контрольная группа		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
V1	72,00	66,25 – 73,00	4,08	71,00	67,00 – 73,70	4,07
V2	73,00	71,25 – 76,00	4,02	70,00	68,00 – 73,00	4,28
V3	77,00	75,25 – 79,75	3,87	74,00	70,00 – 75,00	3,61
V4	76,00	74,25 – 78,75	3,63	72,00	69,20 – 75,50	3,89
V5	75,00	71,25 – 77,75	3,83	71,00	67,00 – 73,00	5,08
p ₁₋₂ *	0,0159			0,7951		
p ₁₋₃ *	<0,0001			0,0679		
p ₁₋₄ *	0,0001			0,2436		
p ₁₋₅ *	0,0036			0,8135		
*фактический уровень значимости (p-value) между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении						

Анализ средних показателей индекса VFI в основной и контрольной группах также отражает различие динамики между исследуемыми группами (рисунок 21). Так, в основной группе наблюдается выраженное улучшение индекса поля зрения в среднем на 7%. Несмотря на тенденцию возвращения показателя к исходным значениям, значение индекса поля зрения в среднем даже к 6 месяцу наблюдений сохраняется существенно выше исходного, что подтверждается статистически. Данные в контрольной группе не настолько показательны, статистической достоверности в динамике выявлено не было. Однако, отмечается небольшая

положительная динамика к 8-ому дню после начала лечения. Затем значения индекса поля зрения приближается к исходному, также без выявленной статистически достоверной динамики ($p < 0,05$).

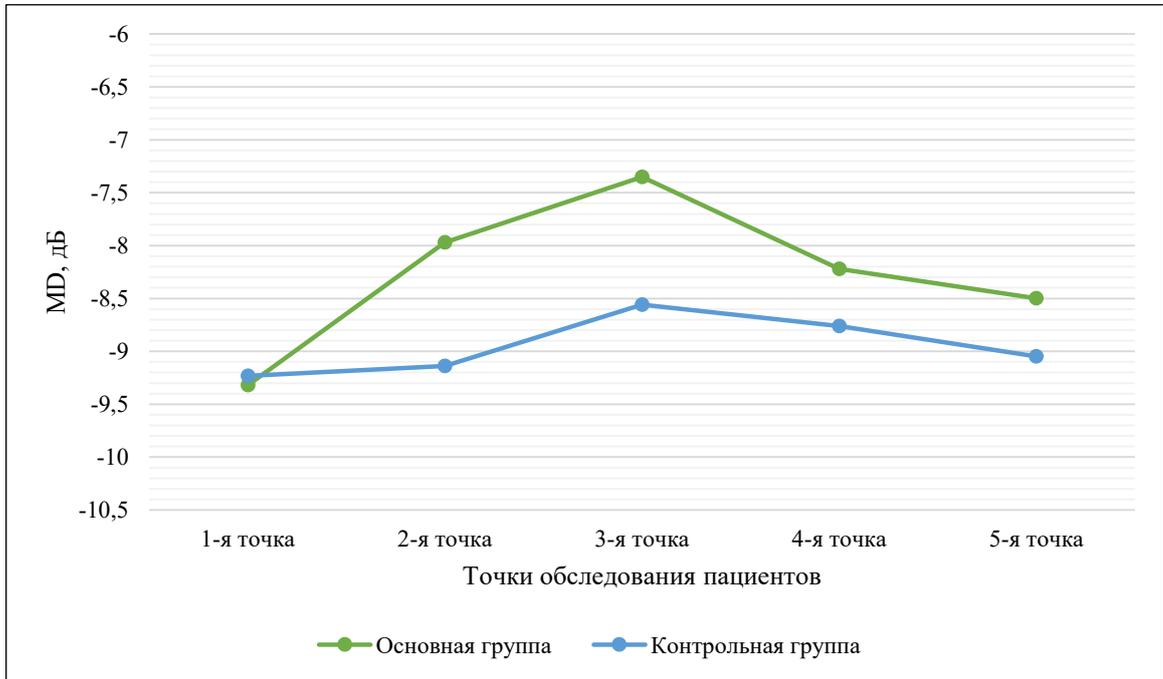


Рисунок 20. Сравнение динамики средних показателей MD в основной и в контрольной группах.

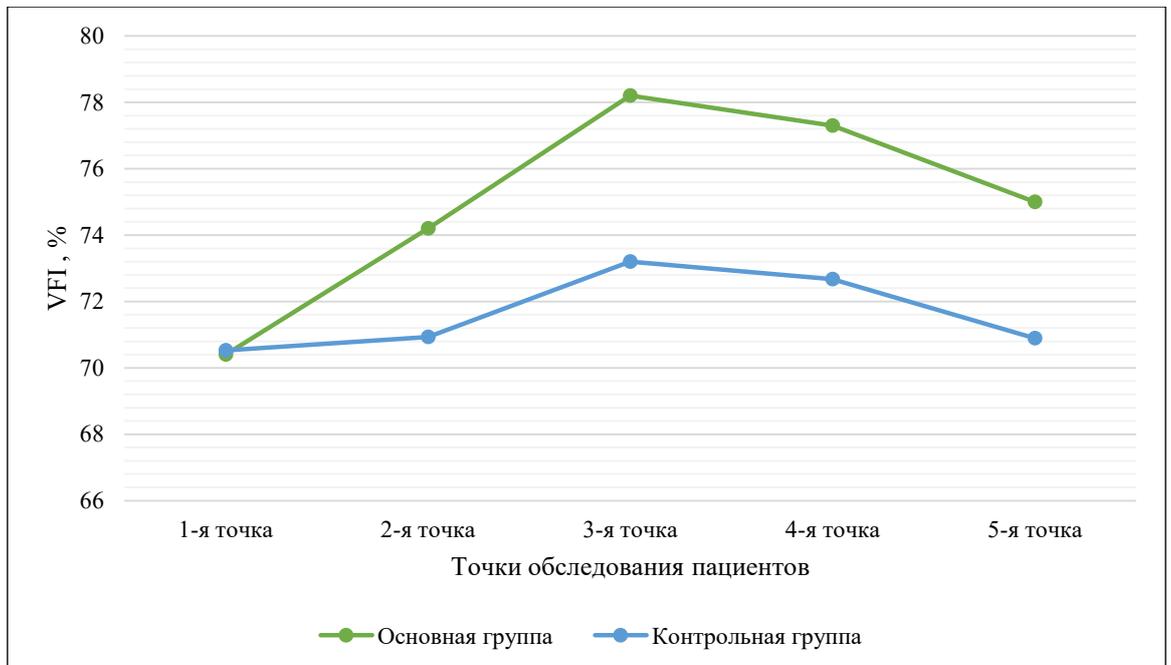


Рисунок 21. Сравнение динамики средних показателей VFI в основной и в контрольной группах.

3.1.4. Оптическая когерентная томография-ангиография

В ходе исследования оценивались параметры глазного кровотока в макулярной области в ходе проводимого лечения, с целью выявления и определения значимости их динамики, в том числе в сравнении с данными, получаемыми при проведении периметрии. Исследовались следующие параметры: площадь фовеолярной аваскулярной зоны (A FAZ), периметр фовеолярной аваскулярной зоны (P FAZ), индекс циркулярности фовеолярной аваскулярной зоны (circularity index, CI FAZ). Индекс циркулярности рассчитывался по формуле, указанной в главе 2 «Материалы и методы», раздел 2.2.4. «Оценка состояния фовеолярной аваскулярной зоны».

Из таблиц 10, 11,12 видно, что в группе тМЛК и КВПФ, было получено достоверное различие при сравнении всех получаемых параметров (A, P, CI FAZ) во всех точках исследований с исходными данными.

Таблица 10.

Показатели площади (A) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	A FAZ, мм ²		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	0,328	0,297 – 0,378	0,065
3-и сутки после начала лечения (V2)	0,272	0,237 – 0,349	0,071
Через 8 дней после начала лечения (V3)	0,220	0,184 – 0,247	0,056
Через 1 месяц после лечения (V4)	0,234	0,186 – 0,288	0,066
Через 6 месяцев после лечения (V5)	0,273	0,228 – 0,322	0,063
p ₁₋₂ *	0,0042		
p ₁₋₃ *	<0,0001		
p ₁₋₄ *	<0,0001		
p ₁₋₅ *	0,0005		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении			

Показатели периметра (P) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	P FAZ, мм		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	2,263	2,233 – 2,366	0,104
3-и сутки после начала лечения (V2)	2,179	2,118 – 2,257	0,097
Через 8 дней после начала лечения (V3)	1,658	1,608 – 1,676	0,066
Через 1 месяц после лечения (V4)	1,864	1,834 – 1,964	0,084
Через 6 месяцев после лечения (V5)	2,079	2,046 – 2,132	0,071
p ₁₋₂ *	<0,0001		
p ₁₋₃ *	<0,0001		
p ₁₋₄ *	<0,0001		
p ₁₋₅ *	<0,0001		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении			

Таблица 12.

Показатели индекса циркулярности (CI) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	CI FAZ		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	0,681	0,627 – 0,695	0,043
3-и сутки после начала лечения (V2)	0,735	0,697 – 0,695	0,056
Через 8 дней после начала лечения (V3)	0,848	0,823 – 0,868	0,054
Через 1 месяц после лечения (V4)	0,772	0,730 – 0,839	0,051
Через 6 месяцев после лечения (V5)	0,756	0,736 – 0,804	0,054
p ₁₋₂ *	<0,0001		
p ₁₋₃ *	<0,0001		
p ₁₋₄ *	<0,0001		

p 1-5 *	<0,0001
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении	

Оценка динамики состояния площади ФАЗ в основной группе приведена на рисунке 22, где видно, что, хотя отличия между параметрами во всех контрольных точках достоверны, наибольшее улучшение состояния ФАЗ наступает к 8 дню лечения (рисунок 23). При этом несмотря на то, что в течение 6 месяцев после проведенного лечения наблюдается тенденция к увеличению площади ФАЗ, получаемые результаты говорят о сохранении площади меньше исходной, что подтверждается статистически. В том числе, прослеживая динамику индекса циркулярности, отмечается увеличение данного параметра к 8 дню наблюдения пациентов, что говорит о том, что к этому моменту форма ФАЗ максимально приближена к форме круга. Схожая картина наблюдается в динамике периметра и индекса циркулярности ФАЗ (рисунок 24, 25).

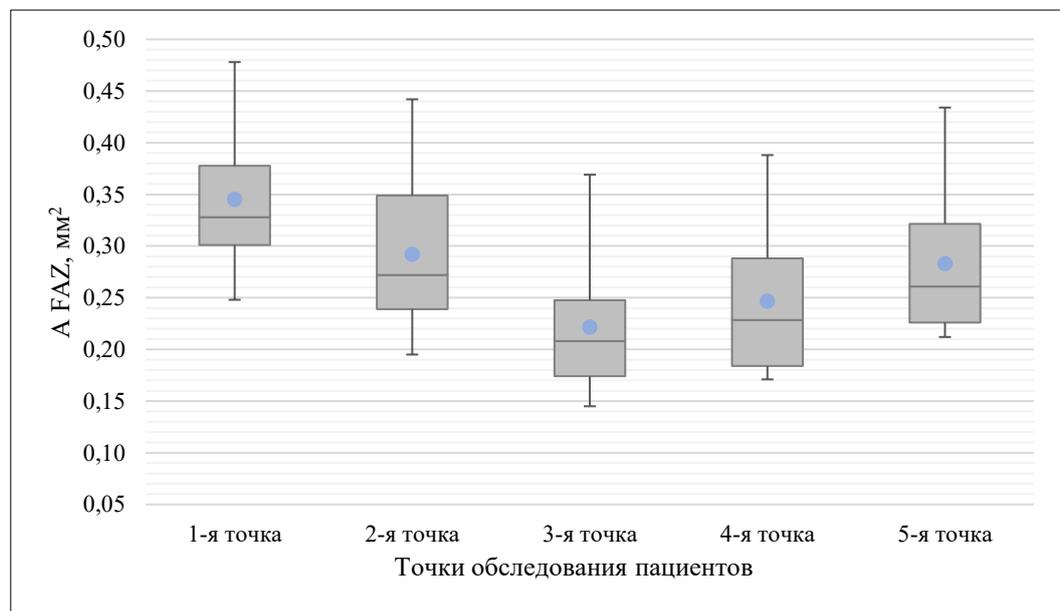


Рисунок 22. Динамика изменений показателей площади фовеолярной аваскулярной зоны в основной группе.

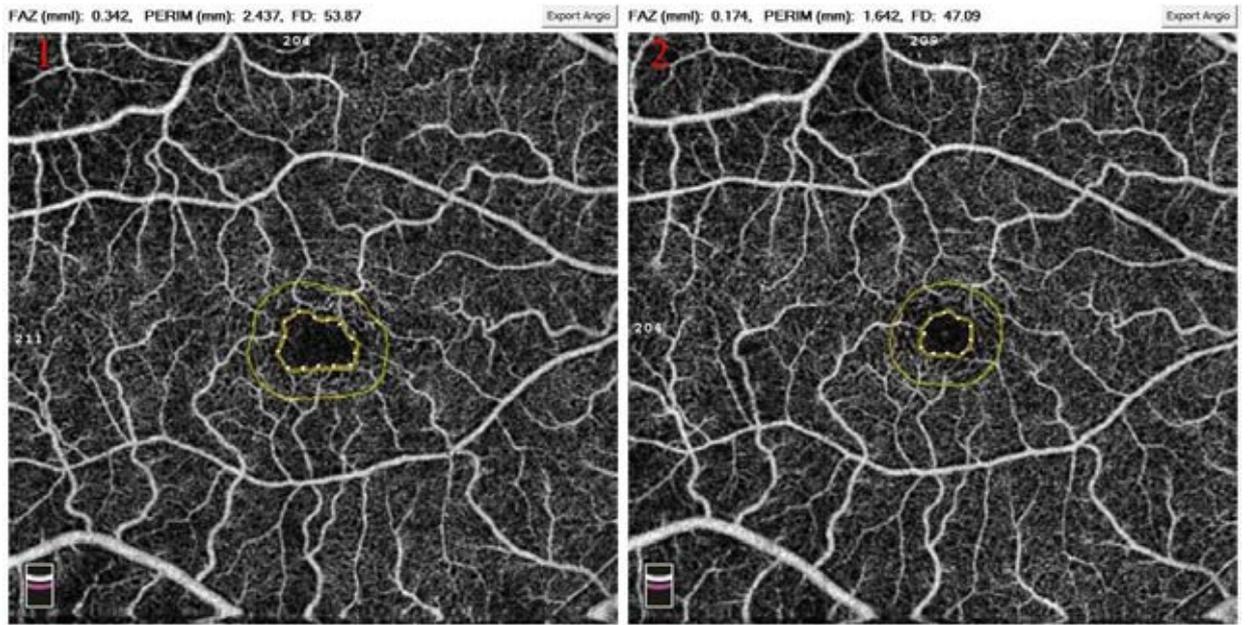


Рисунок 23. Пример динамики состояния фовеолярной аваскулярной зоны в основной группе: 1 – до начала лечения; 2 – на 8 день после проведенного лечения.

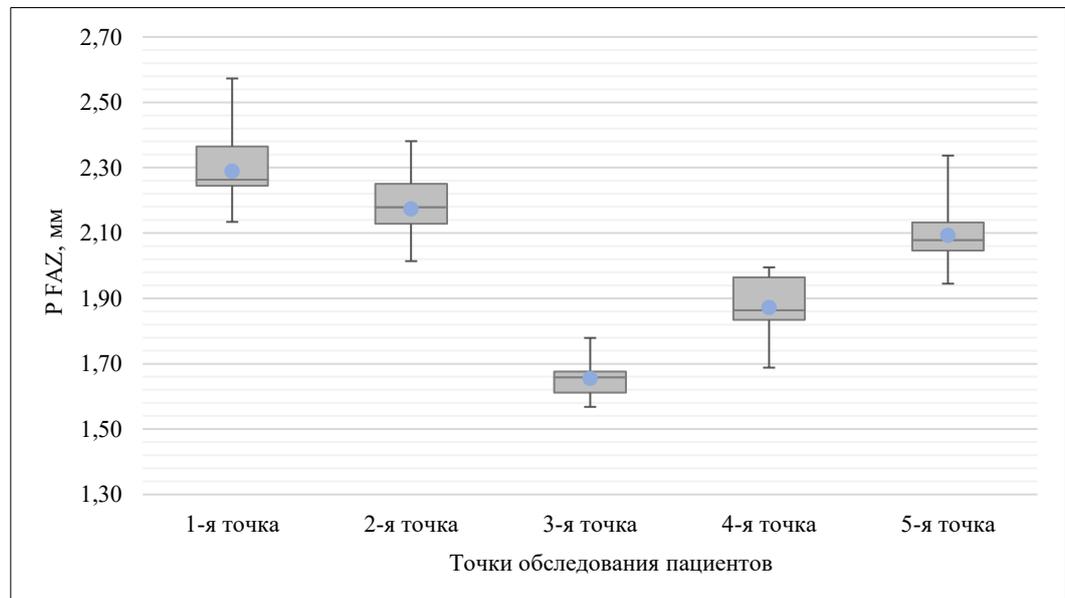


Рисунок 24. Динамика изменений показателей периметра фовеолярной аваскулярной зоны в основной группе.

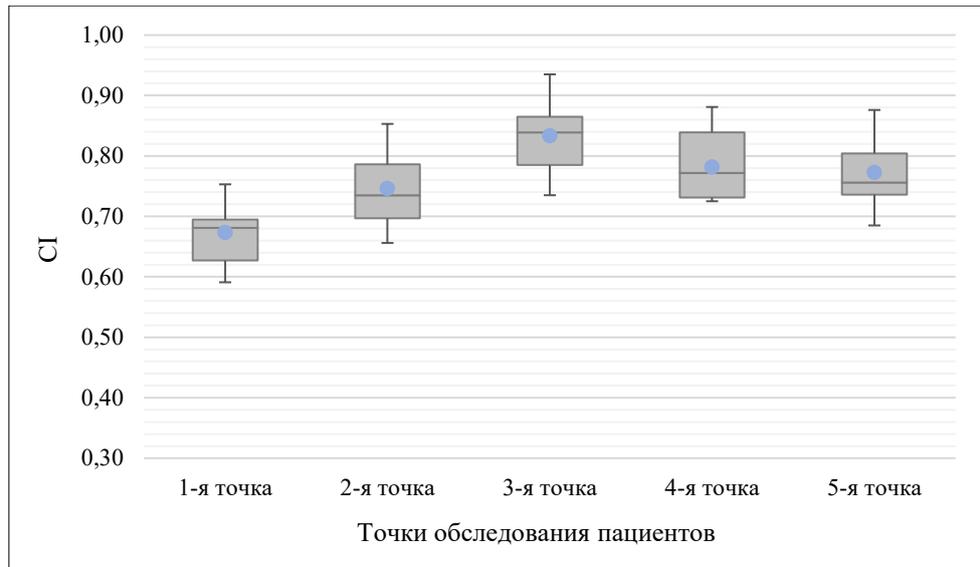


Диаграмма 25. Динамика изменений показателей CI фовеолярной аваскулярной зоны в основной группе.

Корреляционный анализ данных до начала лечения выявил взаимосвязь между периметрическими индексами MD, VFI и параметрами фовеолярной аваскулярной зоны (площадь, периметр, CI) в основной группе (таблица 13). Наиболее значительная достоверная корреляционная связь определяется между периметрическим индексом MD и площадью фовеолярной аваскулярной зоны. При этом VFI также коррелирует с площадью ФАЗ, но с периметром корреляционной связи не прослеживается. Достоверная корреляционная связь индекса циркулярности прослеживается также с индексом MD (рисунок 26).

Таблица 13.

Корреляция периметрических индексов и показателей ОКТ-А в основной группе с развитой стадией глаукомы до начала лечения.

	MD	VFI
A FAZ	$r = -0,6044, p < 0,0001$	$r = -0,6782, p < 0,0001$
P FAZ	$r = -0,4277, p = 0,001$	$r = -0,1136, p = 0,4043$
CI FAZ	$r = -0,3896, p = 0,003$	$r = -0,1117, p = 0,4123$

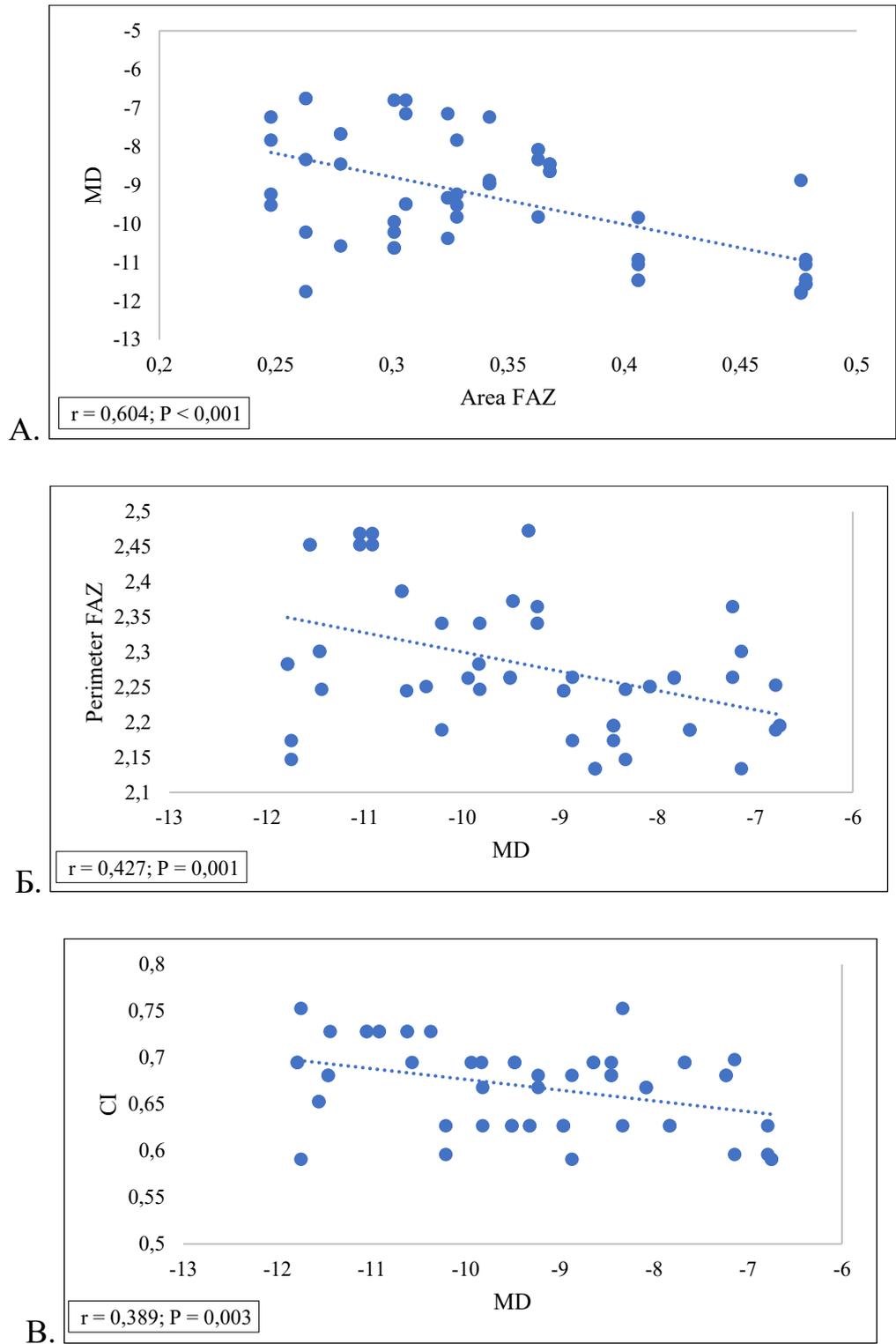


Рисунок 26. Графическое изображение корреляционной связи между параметрами ФАЗ и периметрическими индексами в основной группе до начала лечения: А – MD, А FAZ, Б – MD, Р FAZ, В – MD, CI.

Учитывая полученные данные, а также, что индекс VFI предпочтительнее использовать для отслеживания динамики состояния светочувствительности глаза,

в то время как среднее отклонение (MD) используется для определения стадии глаукомы, дальнейший статистический анализ проводился с периметрическим индексом MD.

Анализ корреляционных связей в других точках исследования также подтвердил наличие высокой корреляции между MD и площадью фовеолярной аваскулярной зоны (таблица 14).

Таблица 14.

Корреляционная связь между площадью ФАЗ и MD в основной группе.

		MD	p-value
A FAZ	V1	r = -0,6044	<0,0001
	V2	r = -0,8228	<0,0001
	V3	r = -0,7905	<0,0001
	V4	r = -0,8335	<0,0001
	V5	r = -0,7035	<0,0001

Статистическая оценка динамики показателей параметров ФАЗ в контрольной группе не выявила существенной достоверной динамики при сравнении полученных показателей в различные точки исследования с исходными данными (таблица 15,16,17).

Таблица 15.

Показатели площади (A) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	A FAZ, мм ²		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	0,356	0,328 – 0,392	0,048
3-и сутки после начала лечения (V2)	0,331	0,318 – 0,376	0,043
Через 8 дней после начала лечения (V3)	0,326	0,308 – 0,367	0,044

Через 1 месяц после лечения (V4)	0,344	0,327 – 0,380	0,045
Через 6 месяцев после лечения (V5)	0,353	0,337 – 0,392	0,044
p_{1-2}^*	0,2120		
p_{1-3}^*	0,0750		
p_{1-4}^*	0,5173		
p_{1-5}^*	0,9461		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении			

Таблица 16.

Показатели периметра (P) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	P FAZ, мм		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	2,680	2,633 – 2,750	0,109
3-и сутки после начала лечения (V2)	2,567	2,532 – 2,653	0,108
Через 8 дней после начала лечения (V3)	2,534	2,449 – 2,552	0,101
Через 1 месяц после лечения (V4)	2,614	2,539 – 2,637	0,093
Через 6 месяцев после лечения (V5)	2,670	2,620 – 2,715	0,102
p_{1-2}^*	0,0013		
p_{1-3}^*	<0,0001		
p_{1-4}^*	0,0091		
p_{1-5}^*	0,4329		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении			

Показатели индекса циркулярности (CI) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	CI FAZ		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	0,625	0,572 – 0,706	0,074
3-и сутки после начала лечения (V2)	0,637	0,604 – 0,738	0,073
Через 8 дней после начала лечения (V3)	0,664	0,624 – 0,716	0,075
Через 1 месяц после лечения (V4)	0,654	0,615 – 0,716	0,070
Через 6 месяцев после лечения (V5)	0,651	0,597 – 0,690	0,072
p ₁₋₂ *	0,2724		
p ₁₋₃ *	0,1315		
p ₁₋₄ *	0,2796		
p ₁₋₅ *	0,5291		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении			

Диаграммы сравнения средних параметров: площади и индекса циркулярности иллюстрируют представленные выше результаты (рисунок 27, 28). Анализ динамики периметра ФАЗ отражает небольшое достоверное уменьшение периметра ФАЗ на 3, 8 день лечения, а также через 1 месяц после проведенного курса лечения пациентов в контрольной группе (рисунок 29).

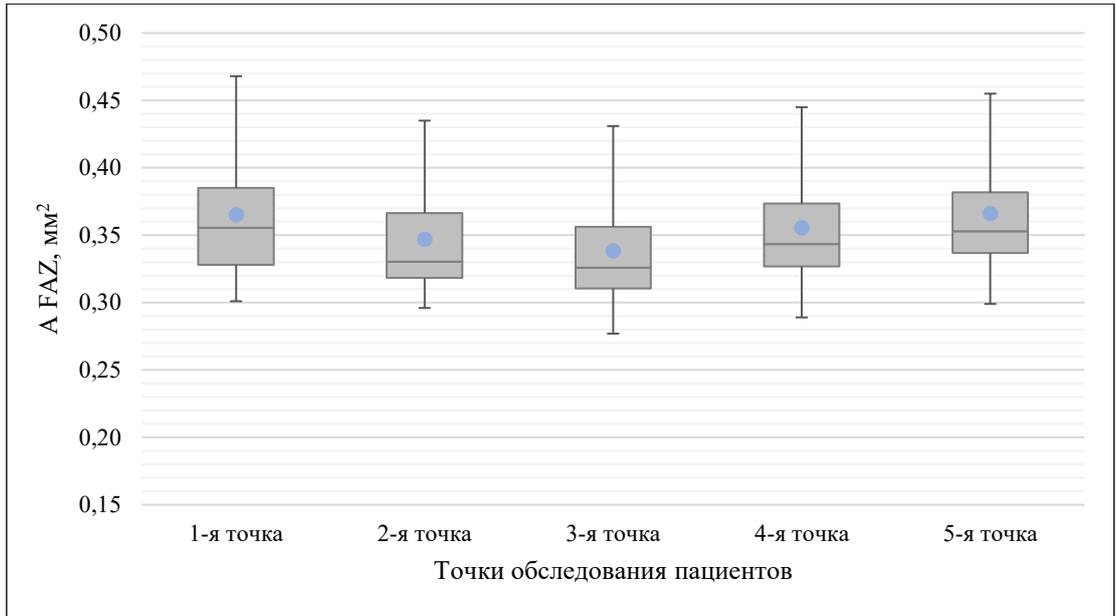


Рисунок 27. Динамика изменений показателей площади фовеолярной аваскулярной зоны в контрольной группе.

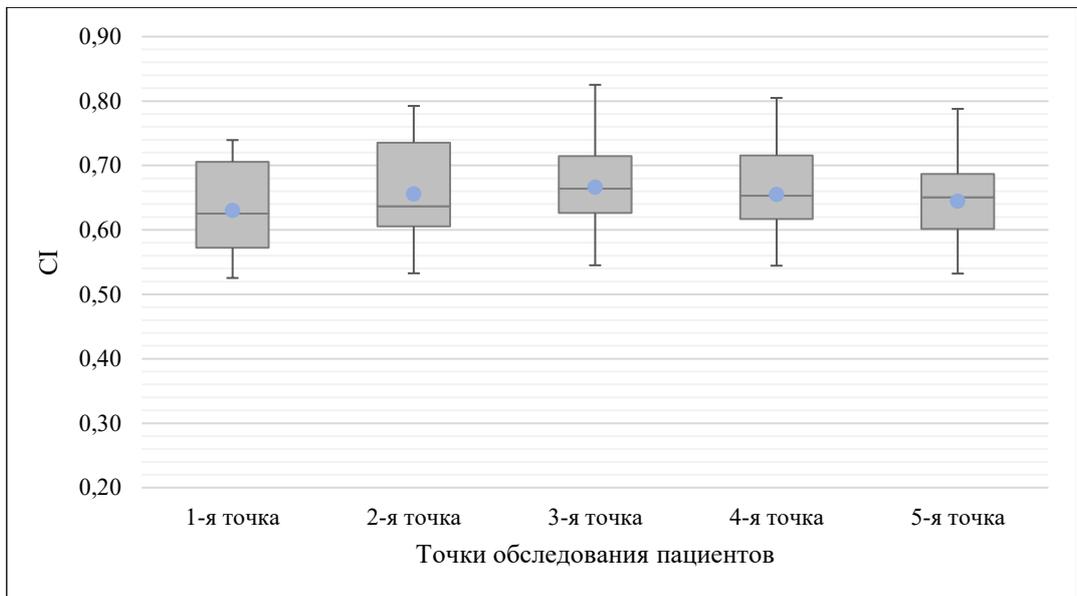


Рисунок 28. Динамика изменений показателей CI фовеолярной аваскулярной зоны в контрольной группе.

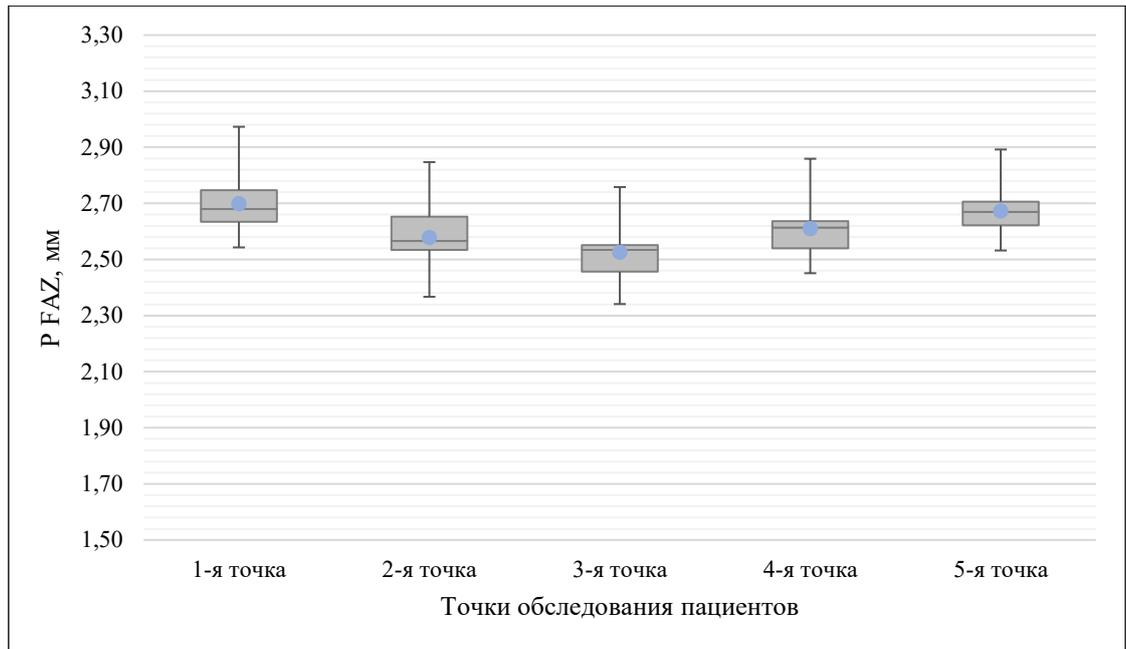


Рисунок 29. Динамика изменений показателей периметра фовеолярной аваскулярной зоны в контрольной группе.

В контрольной группе анализ выявляет также высокую корреляционную связь между периметрическим индексом MD и параметрами фовеолярной аваскулярной зоны (таблица 18). В то время как связь с индексом VFI существенно ниже, равно, как и ниже достоверность полученных данных.

Таблица 18.

Корреляция периметрического индекса MD и показателей ОКТ-А в контрольной группе с развитой стадией глаукомы до начала лечения.

	MD	VFI
A FAZ	$r = -0,8249, p < 0,0001$	$r = -0,5202, p = 0,0187$
P FAZ	$r = -0,4184, p = 0,0663$	$r = -0,1062, p = 0,6559$
CI FAZ	$r = -0,6041, p = 0,0048$	$r = -0,4963, p = 0,0260$

Анализ параметров ФАЗ и периметрических индексов не выявил существенной динамики у пациентов в контрольной группе, но при в этом во всех точках исследования между периметрическим индексом MD и параметрами

фовеолярной аваскулярной зоны в группе с развитой стадией глаукомы отмечается высокая корреляционная связь (таблица 19).

Таблица 19.

Корреляционная связь между площадью ФАЗ и средним отклонением MD в контрольной группе с развитой стадией глаукомы.

		MD	p-value
A FAZ	1-я точка	r= -0,8249	<0,0001
	2-я точка	r= -0,6842	0,0009
	3-я точка	r= -0,7584	0,0001
	4-я точка	r= -0,8157	<0,0001
	5-я точка	r= -0,6534	0,0018

3.2. Клинические данные у пациентов с далекозашедшей стадией первичной открытоугольной глаукомы

Вторую основную группу составили 25 человек (39 глаз), с далекозашедшей стадией ПОУГ, которым выполнялась трофическая модифицированная лазеркоагуляция (тМЛК) в области плоской части цилиарного тела с использованием излучения диодного лазера «АЛОД-01» (810 нм) (Алком-Медика, Санкт-Петербург) и ежедневное парабульбарное введение комплекса водорастворимых полипептидных фракций.

Группу контроля составили 25 пациентов (28 глаз) с ПОУГ в далекозашедшей стадии, аналогичного возраста. Им проводилось консервативное лечение по методике, описанной в разделе «2.4.1. Схема консервативного лечения глаукомной оптической нейропатии», включающей в себя внутривенное и внутримышечное введение антиоксидантных, сосудорасширяющих, ноотропных и ретинопротекторных препаратов..

Всем больным производилось офтальмологическое обследование по описанным выше методикам (глава 2. «Материалы и методы исследования») в следующие сроки:

- до проведения тМЛК (1-я точка, V1),
- 3-и сутки после начала лечения (2-я точка, V2),
- через 8 дней после начала лечения (3-я точка, V3),
- через 1 месяц после начала лечения (4-я точка, V4),
- через 6 месяцев после начала лечения (5-я точка, V5).

Уровень офтальмотонуса у всех больных, измеренный с помощью пневмотонометра Reichert 7 (Reichert, США) в утренние часы, находился в пределах от 11 до 16 мм рт.ст.

Результаты исследования полей зрения, зарегистрированные с помощью компьютерного статического периметра Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Германия), соответствовали далекозашедшей стадии ПОУГ.

Операция трофической модифицированной лазерной коагуляции проводилась по описанной выше методике у пациентов с развитой стадией ПОУГ. В течение 5 дней после лазерного воздействия проводилась местная противовоспалительная терапия – инстилляциии непафенака 0,1% 3 раза в день.

Ежедневно, в течение 8 дней пациентам выполнялись парабульбарные инъекции 5 мг лиофилизата комплекса водорастворимых полипептидных фракций, растворенного в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Операция тМЛК хорошо переносилась больными. Не было выявлено ни одного случая болевого синдрома, в 12 случаях (30,8%) отмечался реактивный синдром слабой степени проявления, что выражалось в умеренной инъекции бульбарной конъюнктивы с перикорнеальным компонентом. Реакция глаза на лазерное вмешательство развивалась на 2-3 день и не определялась на 8 день после лазерного вмешательства.

Серьезных осложнений, вызванных механическими манипуляциями или действием используемых препаратов, отмечено не было. В 2 (5,1%) случаях отмечено появление локальных кровоизлияний в зоне введения препарата, но они были весьма незначительные по размеру, не имели клинического значения и ни один из пациентов не отметил данный факт, как значимое нежелательное явление.

3.2.1. Острота зрения

Показатели остроты зрения у пациентов в обеих группах оценивались в каждой точке обследования. Исходное количественное распределение данных в процентном соотношении отражено на рисунках 30, 31.

Для анализа динамики показателей остроты зрения в обеих группах использовались средние значения (таблица 20) во всех точках исследования. При этом отмечается статистически значимое улучшение показателей остроты зрения в основной группе, где проводилось тМЛК, сохраняющееся вплоть до 1 месяца наблюдения пациентов. В то же время выраженной динамики остроты зрения в контрольной группе выявлено не было.

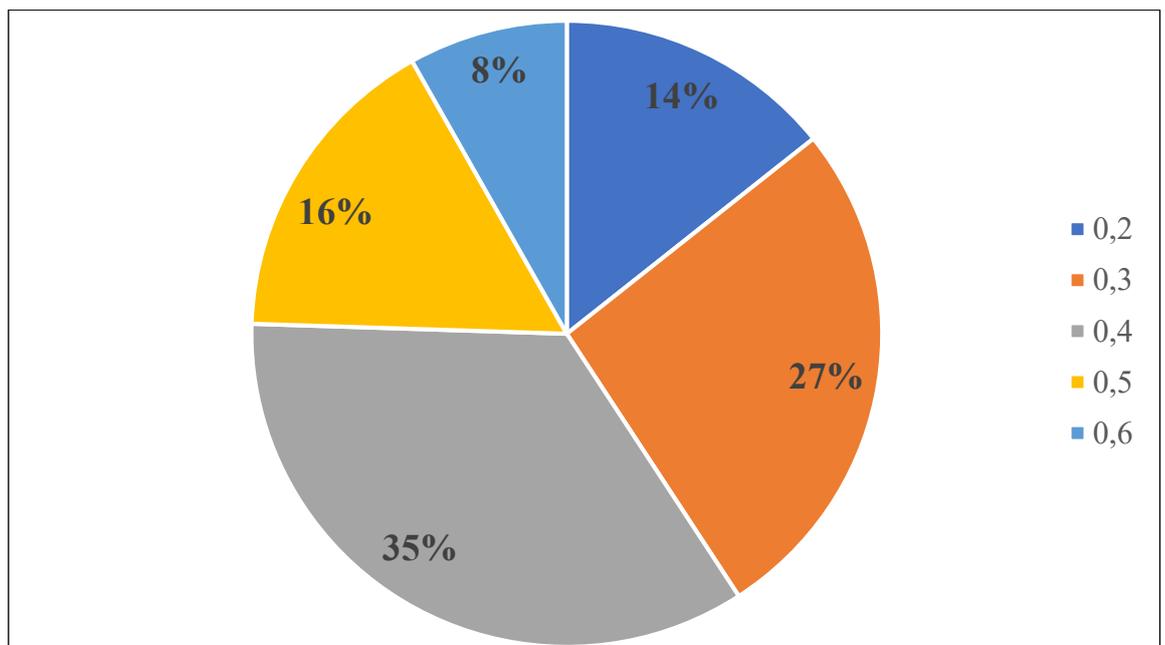


Рисунок 30. Процентное соотношение исходных показателей остроты зрения в основной группе.

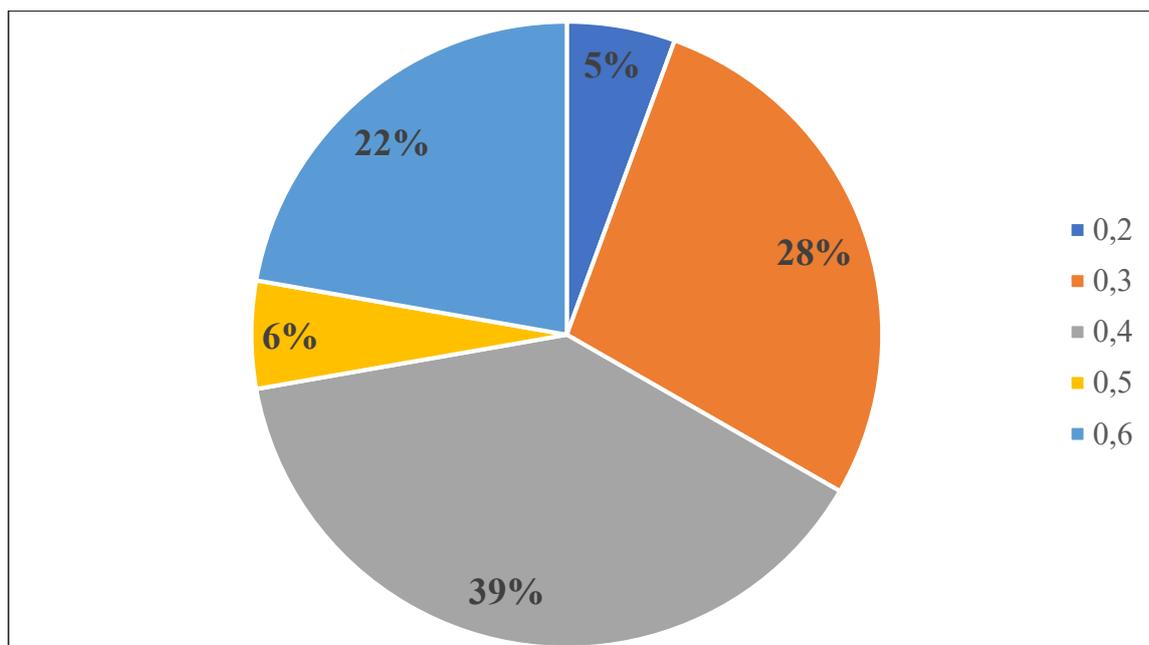


Рисунок 31. Процентное соотношение исходных показателей остроты зрения в контрольной группе.

Таблица 20.

Динамика показателей остроты зрения в основной и контрольной группах.

Точки обследования \ Показатели	Основная группа	Контрольная группа
	M±SD	M±SD
До начала лечения (V1)	0,342±0,113	0,322±0,129
3-и сутки после начала лечения (V2)	0,419±0,116	0,339±0,120
Через 8 дней после начала лечения (V3)	0,464± 0,112	0,342±0,105
Через 1 месяц после лечения (V4)	0,450±0,100	0,331±0,112
Через 6 месяцев после лечения (V5)	0,378± 0,098	0,325±0,120
p 1-2 *	0,0054	0,5724
p 1-3 *	<0,0001	0,4857
p 1-4 *	0,0001	0,7703
p 1-5 *	0,1536	0,9250
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении		

Согласно представленным данным в основной группе, где проводилось создание очагов локального асептического воспаления и ежедневное

парабульбарное введение комплекса водорастворимых полипептидных фракций, статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение остроты зрения наступает уже на третьи сутки после начала лечения, сохраняется через 8 дней после начала лечения вплоть до 1 месяца наблюдения после проведения курса лечения. В тоже время в контрольной группе, где проводилось консервативное лечение ГОН, достоверной ($p < 0,05$) динамики средних показателей зрительных функций выявлено не было. Максимально зафиксированное улучшение остроты зрения в основной группе с далекозашедшей стадией составило 0,2-0,3 при рассмотрении показателей за период с начала лечения до 1 месяца наблюдения, тогда как в контрольной группе максимальное улучшение составило всего 0,1, что аналогично по динамике в группе пациентов с развитой стадией глаукомы.

Ни у одного пациента не было отмечено снижения остроты зрения после проведенных манипуляций.

3.2.2. Опросник

Кроме анализа зрительных функций, пациентам предлагалось пройти тестирование по опроснику, представленному в главе 2 «Материалы и методы», раздел 2.2.1. «Субъективная оценка зрительных функций». Тестирование пациенты проходили во всех группах исследования, до начала лечения (1-я точка), через 8 дней после начала лечения (3-я точка), через 1 месяц после начала лечения (4-я точка), через 6 месяцев после начала лечения (5-я точка). Средние показатели суммы баллов по данным опросника представлены в таблице 21.

Сравнение полученных средних показателей говорит о достоверной ($p < 0,05$) динамике субъективных зрительных ощущений по данным опросников в основной группе у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы, где пациентам проводилась тМЛК и ежедневное парабульбарное введение комплекса водорастворимых полипептидных фракций, относительно исходных во всех точках проведения тестирования (рисунок 32).

Показатели суммы баллов по данным опросника, M±SD.

	1-я точка	p ₁₋₃ *	3-я точка	p ₁₋₄ *	4-я точка	p ₁₋₅ *	5-я точка
Основная группа	19,45 ±1,92	<0,0001	24,15 ±1,58	<0,0001	24,06 ±1,24	<0,0001	22,97 ±1,31
Контрольная группа	20,4 ±1,33	<0,0001	22,54 ±1,34	0,0013	21,64 ±1,01	0,4952	20,63 ±0,78
p **	0,0480		0,0003		<0,0001		<0,0001
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении							
** p-value при межгрупповом сравнении							

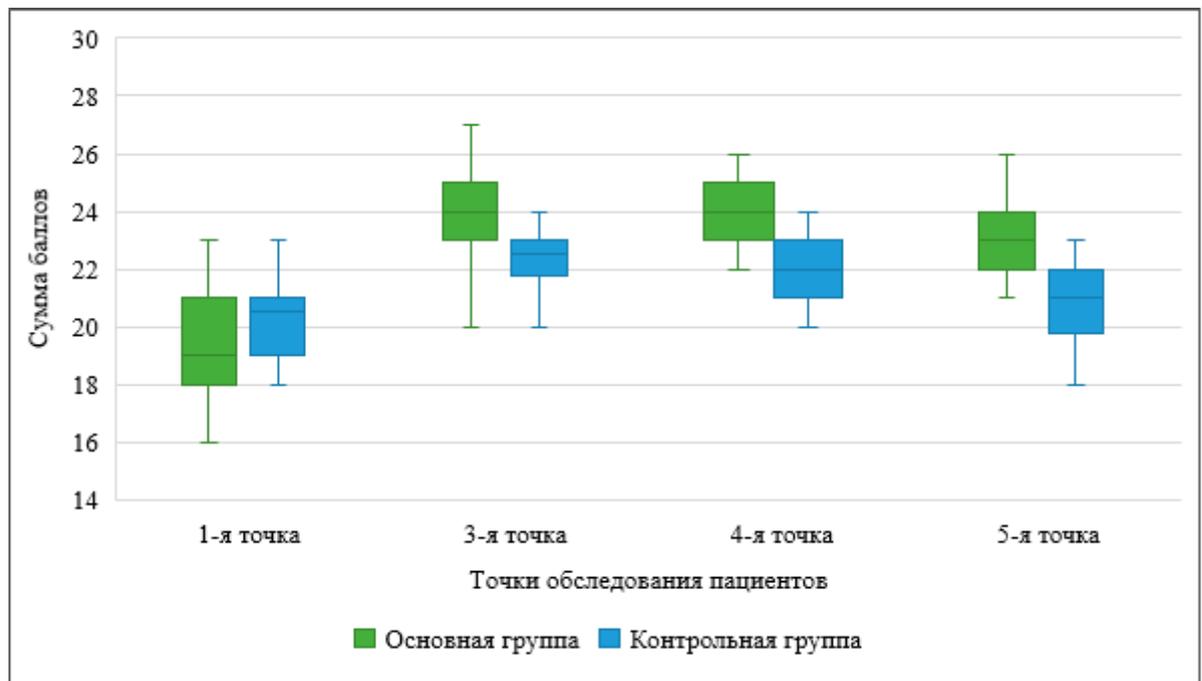


Рисунок 32. Динамика изменений средних показателей шкалирования по данным тестирования субъективных зрительных ощущений в основной и контрольной группах с далекозашедшей стадией ПОУГ.

В тоже время в контрольной группе достоверное ($p < 0,05$) улучшение пациенты в среднем отмечают на 8 день после начала лечения, а также оно сохраняется через 1 месяц после начала лечения. Однако, к 6 месяцу наблюдений показатели практически возвращаются к исходным (рисунок 32).

3.2.3. Периметрия

Результаты исследования полей зрения, проведенных при помощи статического периметра Humphrey Field Analyzer II 750i (Carl Zeiss, Германия) соответствовали далекозашедшей стадии глаукомы согласно классификации НРА (Hodapp-Parrish-Anderson criteria). Использовались программы порогового тестирования SITA-Standard: 24-2 для оценки центрального поля зрения с определением индекса среднего отклонения MD и индекса поля зрения VFI. При тестировании размер стимула составлял 0,43° (Goldman Size III), который предъявлялся на белом экране (яркость подсветки 31,5 asb) с экспозицией 200 мсек. Определялась чувствительность в 50-80 тестируемых точках, расположенных в 24° от точки фиксации.

Светочувствительность сетчатки оценивалась путем анализа средних значений показателей MD и VFI, полученных при проведении статической периметрии. Динамика индексов в обеих группах представлены в таблицах 22, 23.

Таблица 22.

Показатели индекса MD (дБ) в исследуемых группах.

	Основная группа			Контрольная группа		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
1-я точка	-17,27	-18,62 – -16,21	1,66	-16,98	-18,21 – -15,99	1,37
2-я точка	-15,76	-17,16 – -14,75	1,41	-16,78	-18,19 – -15,86	1,33
3-я точка	-15,12	-16,25 – -14,26	1,27	-16,23	-17,64 – -15,62	1,27
4-я точка	-15,64	-15,98 – -14,84	1,18	-16,44	-17,96 – -15,86	1,31
5-я точка	-16,27	-17,39 – -15,26	1,36	-16,68	-18,15 – -15,91	1,30
p 1-2 *	<0,0001			0,7445		
p 1-3 *	<0,0001			0,1741		
p 1-4 *	<0,0001			0,4132		
p 1-5 *	0,0003			0,7074		
*фактический уровень значимости (p-value) между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении						

Показатели индекса VFI (%) в исследуемых группах.

	Основная группа			Контрольная группа		
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	SD
1-я точка	57,0	56,0 – 59,0	2,61	58,0	53,2 – 60,7	4,24
2-я точка	60,0	58,0 – 63,0	3,27	60,0	55,0 – 60,7	5,59
3-я точка	65,0	62,0 – 67,0	2,83	61,0	57,0 – 62,0	3,59
4-я точка	63,5	62,0 – 64,0	3,29	58,0	54,3 – 59,7	3,75
5-я точка	62,0	58,0 – 63,0	3,17	58,0	54,0 – 59,7	3,67
p 1-2 *	0,0004			0,3292		
p 1-3 *	<0,0001			0,0506		
p 1-4 *	<0,0001			0,7179		
p 1-5 *	0,0004			0,8911		
*фактический уровень значимости (p-value) между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении						

Оценка динамики показателей MD в основной и контрольной группах (рисунок 33) выявляет выраженное различие изменений показателей светочувствительности сетчатки. В основной группе уменьшение значения показателя MD отмечается уже на 3 день после создания зон асептического воспаления и введения комплекса водорастворимых полипептидных фракций и продолжается до 8 дня после начала лечения, что говорит об усилении светочувствительности. При этом вплоть до 6 месяца наблюдения сохраняется значение, статистически достоверно меньшее относительно исходных показателей.

В контрольной группе также отмечается положительная динамика, наиболее ярко выраженная на 8 день наблюдения от начала лечения, однако, при дальнейшем наблюдении отмечается возвращение показателей к исходным. В тоже время в контрольной группе анализ динамики MD относительно исходных данных статистической достоверности не выявил ($p < 0,05$). Анализ средних показателей

индекса VFI в основной и контрольной группах также отражает различие динамики между исследуемыми группами (рисунок 34).

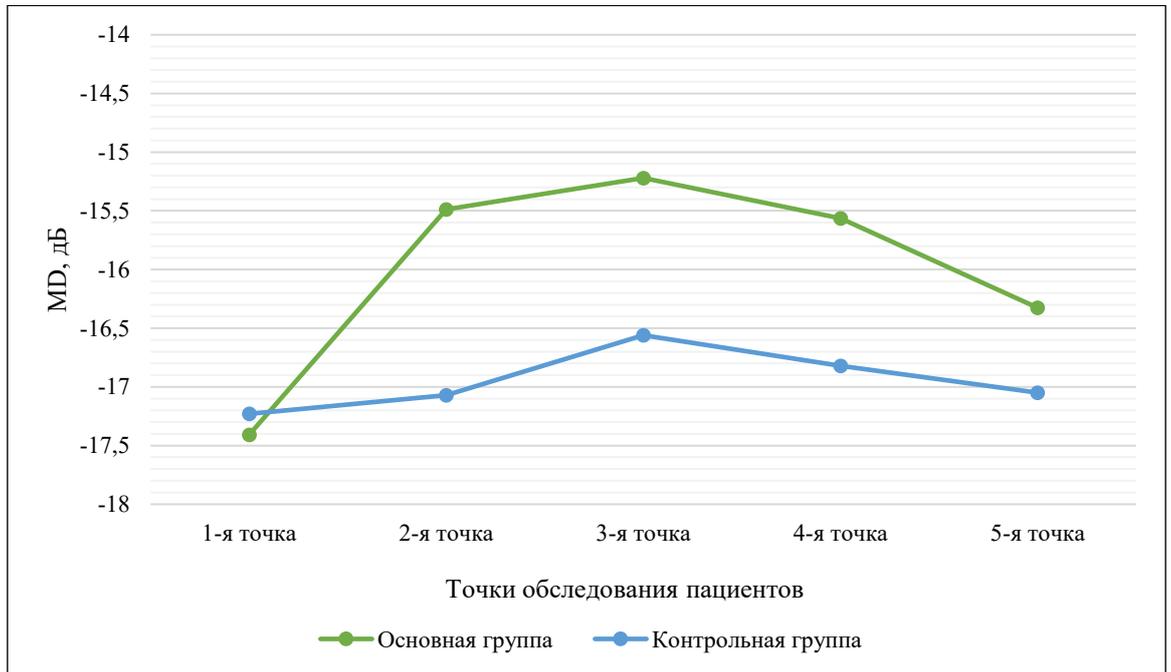


Рисунок 33. Сравнение динамики показателей MD в основной и в контрольной группах.

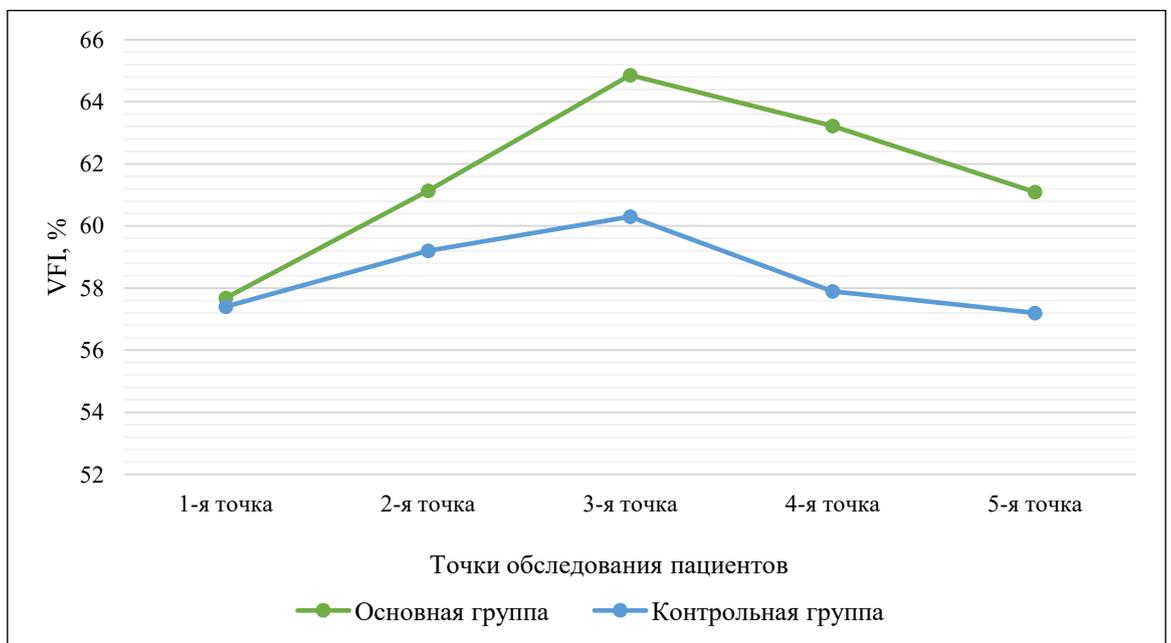


Рисунок 34. Сравнение динамики показателей VFI в основной и в контрольной группах.

Так, в основной группе наблюдается выраженное улучшение индекса поля зрения в среднем на 8%. Несмотря на тенденцию возвращения показателя к исходным значениям, значение индекса поля зрения в среднем даже к 6 месяцу наблюдений сохраняется существенно выше исходного, что подтверждается статистически. Данные в контрольной группе не настолько показательны, статистической достоверности в динамике выявлено не было. Однако, отмечается небольшая положительная динамика к 8-ому дню после начала лечения. Затем среднее значение показателя индекса поля зрения приближается к исходному, также без выявленной статистически достоверной динамики ($p < 0,05$).

3.2.4. Оптическая когерентная томография-ангиография

В ходе исследования оценивались параметры глазного кровотока в макулярной области в ходе проводимого лечения, с целью выявления и определения значимости их динамики, а также оценивалась корреляция с данными периметрии. Были исследованы следующие параметры: площадь фовеолярной аваскулярной зоны (A FAZ), периметр фовеолярной аваскулярной зоны (P FAZ), индекс циркулярности фовеолярной аваскулярной зоны (CI FAZ). Расчет индекса циркулярности выполнялся по формуле, указанной в главе 2 «Материалы и методы», раздел 2.2.4. «Оценка состояния фовеолярной аваскулярной зоны».

Из таблиц 24,25,26 видно, что в группе с далекозашедшей стадией ПОУГ, в которой проводилась тМЛК и ежедневное парабульбарное введение комплекса водорастворимых полипептидных фракций, было получено достоверное улучшение во всех точках обследования пациентов при сравнении получаемых параметров с исходными данными.

Показатели площади (А) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	А FAZ, мм ²		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	0,407	0,382 – 0,446	0,034
3-и сутки после начала лечения (V2)	0,376	0,364 – 0,416	0,034
Через 8 дней после начала лечения (V3)	0,344	0,323 – 0,364	0,033
Через 1 месяц после лечения (V4)	0,345	0,318 – 0,381	0,032
Через 6 месяцев после лечения (V5)	0,366	0,336 – 0,395	0,037
p ₁₋₂ *	0,0092		
p ₁₋₃ *	<0,0001		
p ₁₋₄ *	<0,0001		
p ₁₋₅ *	0,0001		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении			

Показатели периметра (Р) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	Р FAZ, мм		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	2,913	2,873 – 2,969	0,127
3-и сутки после начала лечения (V2)	2,823	2,737 – 2,854	0,083
Через 8 дней после начала лечения (V3)	2,524	2,441 – 2,566	0,098
Через 1 месяц после лечения (V4)	2,563	2,432 – 2,617	0,086
Через 6 месяцев после лечения (V5)	2,767	2,637 – 2,882	0,138
p ₁₋₂ *	<0,0001		
p ₁₋₃ *	<0,0001		

p_{1-4}^*	<0,0001
p_{1-5}^*	<0,0001
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении	

Таблица 26.

Показатели индекса циркулярности (CI) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	CI FAZ		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	0,558	0,535 – 0,584	0,035
3-и сутки после начала лечения (V2)	0,606	0,576 – 0,631	0,044
Через 8 дней после начала лечения (V3)	0,668	0,637 – 0,719	0,062
Через 1 месяц после лечения (V4)	0,666	0,643 – 0,686	0,057
Через 6 месяцев после лечения (V5)	0,619	0,596 – 0,646	0,053
p_{1-2}^*	0,0035		
p_{1-3}^*	<0,0001		
p_{1-4}^*	<0,0001		
p_{1-5}^*	0,0015		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении			

Оценка динамики параметров площади ФАЗ в основной группе отражена на рисунке 35, где видно, что, хотя отличия между параметрами во всех контрольных точках достоверны, наибольшее уменьшение площади ФАЗ наступает к 8 дню лечения. При этом несмотря на то, что в течение 6 месяцев после проведенного лечения наблюдается небольшая тенденция к увеличению площади ФАЗ, получаемые результаты говорят о сохранении площади меньше исходной, что подтверждается статистически.

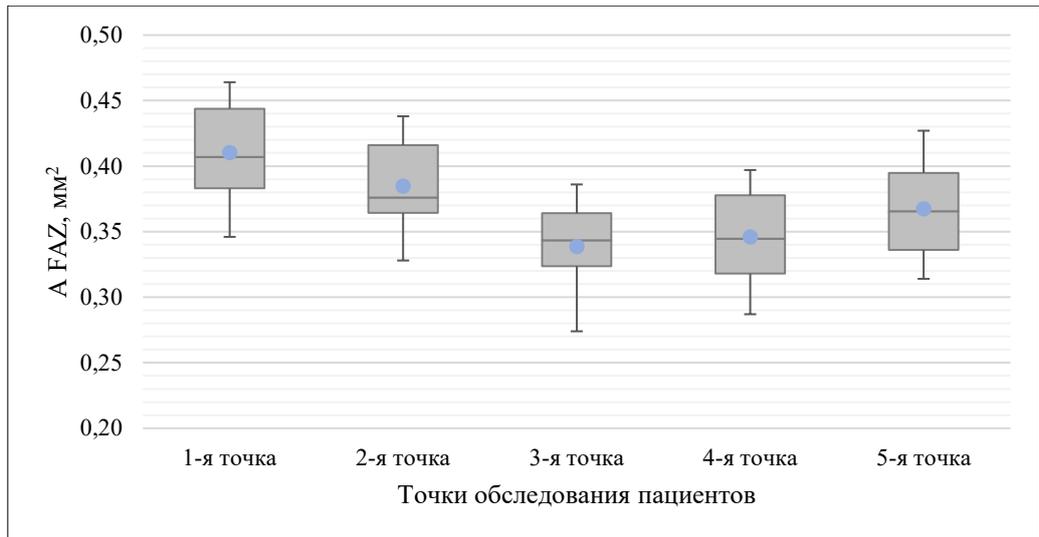


Рисунок 35. Динамика изменений показателей площади фовеолярной аваскулярной зоны в основной группе.

Схожая картина наблюдается в динамике периметра и индекса циркулярности ФАЗ (рисунок 36, 37). Прослеживая динамику CI, отмечается увеличение данного параметра к 8 дню наблюдения пациентов, то есть значение максимально приближено к 1, что говорит том, что к этому моменту форма фовеолярной аваскулярной зоны максимально приближена к форме круга.

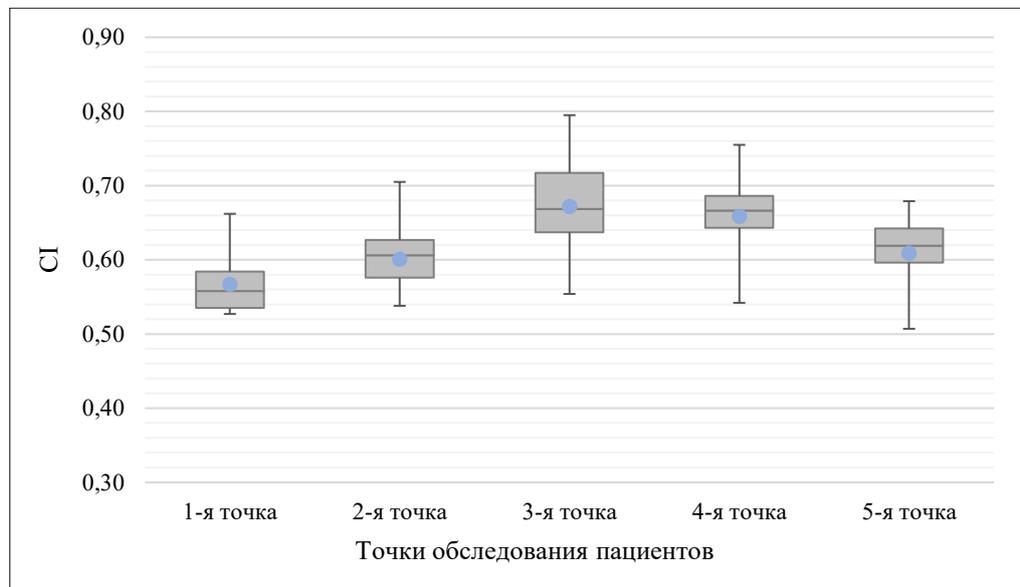


Рисунок 36. Динамика изменений показателей CI фовеолярной аваскулярной зоны в основной группе.

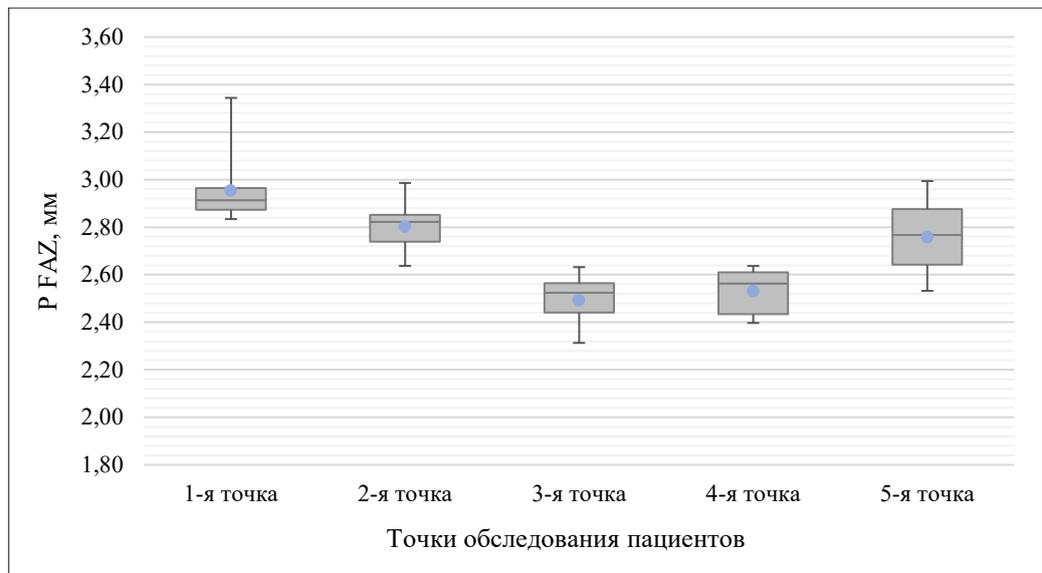


Рисунок 37. Динамика изменений показателей периметра фовеолярной аваскулярной зоны в основной группе.

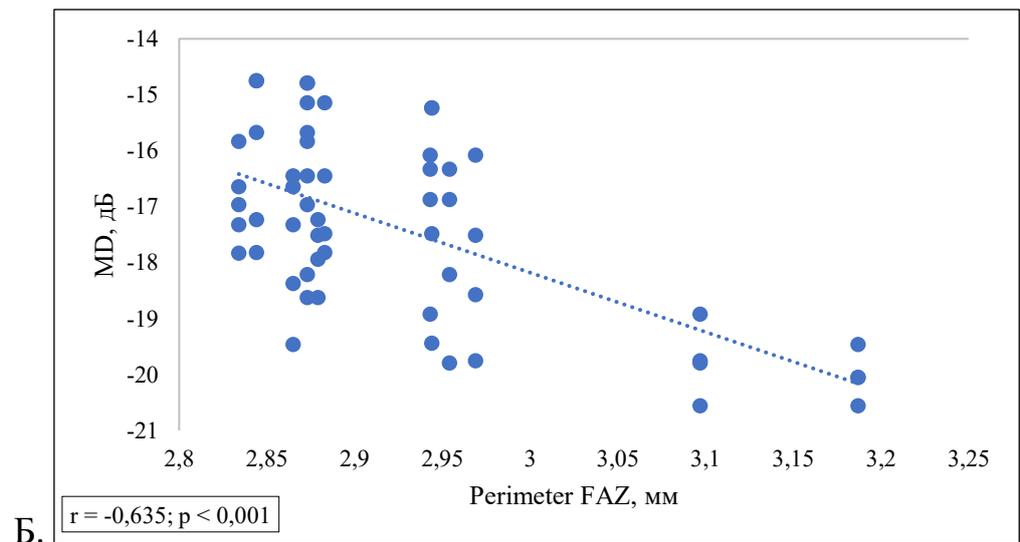
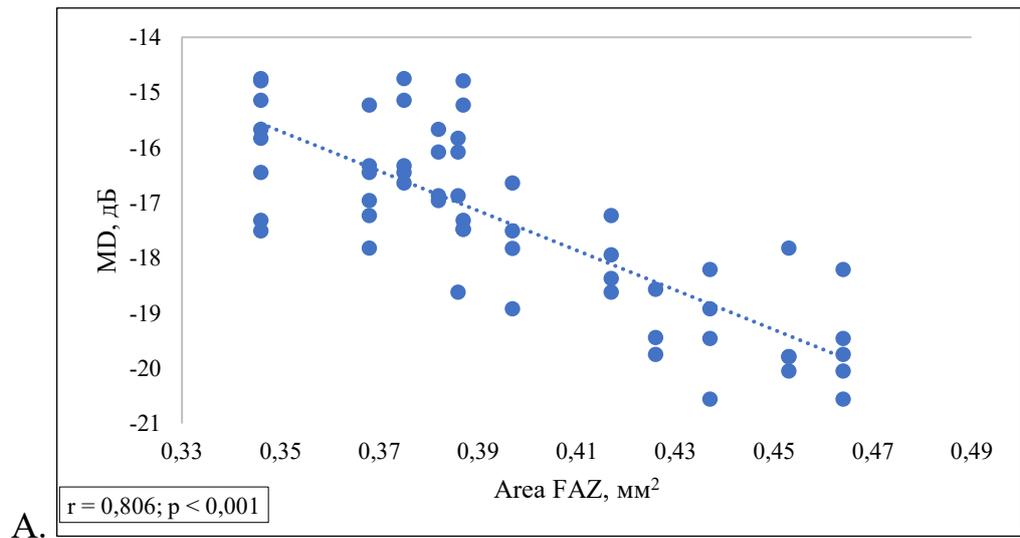
Проведенный корреляционный анализ параметров до начала лечения выявил взаимосвязь между периметрическими индексами MD, VFI и параметрами фовеолярной аваскулярной зоны (площадь, периметр, CI) в основной группе (таблица 27). Наиболее значительная достоверная корреляционная связь определяется между периметрическим индексом MD и площадью фовеолярной аваскулярной зоны. При этом VFI также коррелирует с площадью и индексом циркулярности ФАЗ, в то время как с периметром корреляционной связи не прослеживается.

Таблица 27.

Корреляция периметрических индексов и показателей ангио-ОКТ в основной группе с далекозашедшей стадией глаукомы до начала лечения.

	MD	VFI
A FAZ	$r=-0,8069, p < 0,0001$	$r=-0,4956, p=0,0190$
P FAZ	$r=-0,6355, p < 0,0001$	$r=-0,2347, p=0,2931$
CI FAZ	$r=0,6076, p < 0,0001$	$r=0,4523, p=0,0345$

Достоверная корреляционная связь CI выявлена также с периметрическим индексом MD (рисунок 38, 39). Как описывалось в разделе 3.1. «Клинические данные у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы», согласно полученным данным корреляции и предпочтительному использованию периметрических индексов (VFI предпочтительнее использовать для отслеживания динамики состояния светочувствительности глаза, MD – для определения стадии глаукомы), дальнейший статистический анализ в группах с далекозашедшей стадией глаукомы мы также проводили с периметрическим индексом MD .



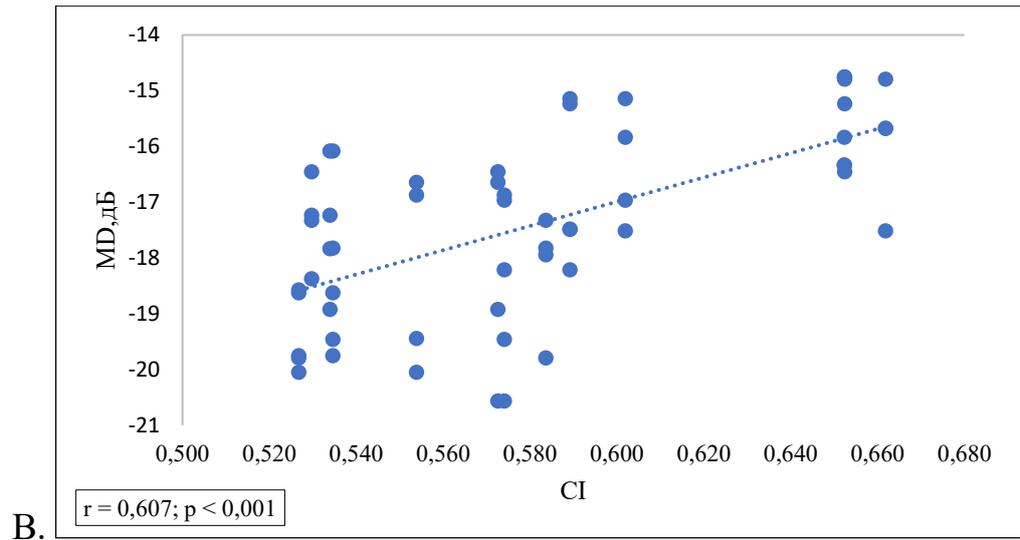


Рисунок 38. Графическое изображение корреляционной связи между параметрами ФАЗ и периметрическими индексами до начала лечения в основной группе с далекозашедшей стадией глаукомы: А – MD, А FAZ, Б – MD, Р FAZ, В – MD, CI.

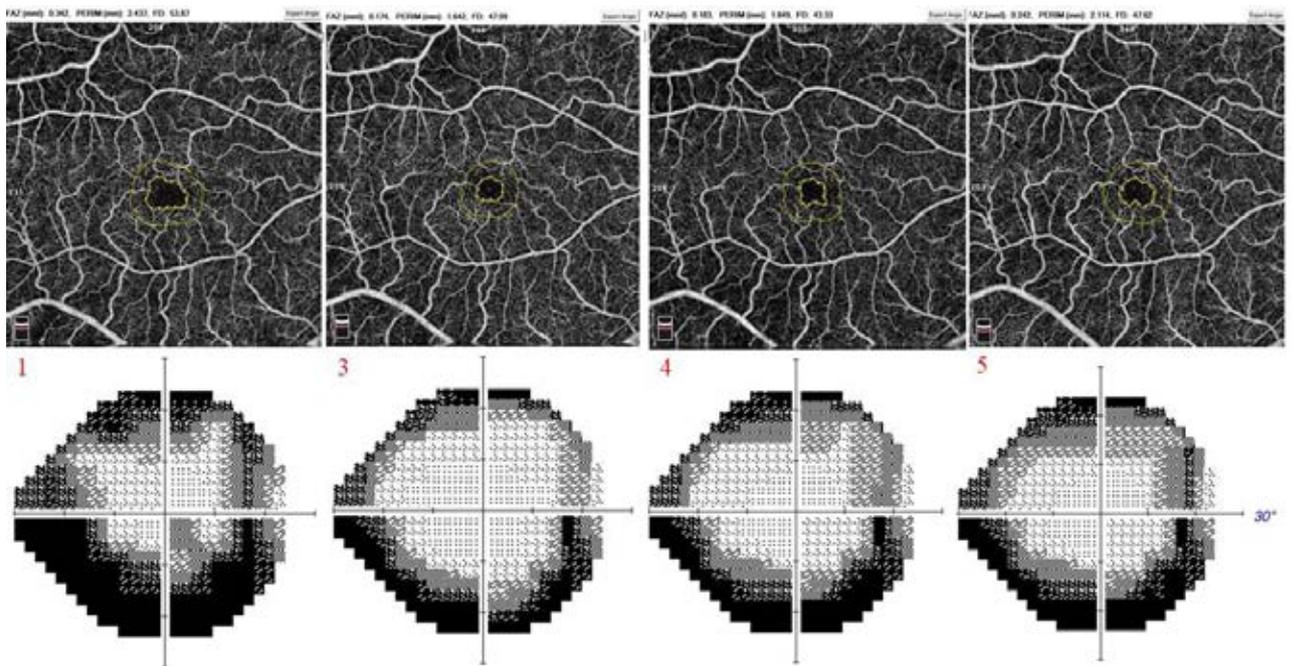


Рисунок 39. Пример динамики результатов ОКТ-А и периметрии в 4-х точках исследования (1 – до начала лечения, 3 – через 8 дней после начала лечения, 4 – через 1 месяц после начала лечения, 5 – через 6 месяцев после начала лечения) у пациента основной группы с далекозашедшей стадией ПОУГ.

Высокая, статистически достоверная ($p < 0,05$) корреляционная связь была выявлена также при проведении анализа данных в других точках исследования между периметрическим индексом MD и площадью ФАЗ (таблица 28). Данная тенденция аналогична выявленной в основной группе с развитой стадией глаукомы, где проводилась тМЛК и ежедневное парабульбарное введение КВПФ.

Таблица 28.

Корреляционная связь между площадью ФАЗ и средним отклонением MD в основной группе.

		MD	p-value
A FAZ	1-я точка	$r = -0,8069$	$< 0,0001$
	2-я точка	$r = -0,7530$	$< 0,0001$
	3-я точка	$r = -0,6463$	0,0004
	4-я точка	$r = -0,5574$	0,0031
	5-я точка	$r = -0,6318$	0,0005

Статистический анализ динамики средних показателей параметров ФАЗ в контрольной группе не выявил существенной достоверной динамики при сравнении полученных показателей площади ФАЗ, в то время как данные периметра ФАЗ имели тенденцию к положительной динамике, т.е. уменьшению в процессе лечения. Однако через 6 месяцев наблюдения пациентов данные периметра ФАЗ практически не отличались от исходных. Динамику к улучшению состояния фовеолярной аваскулярной зоны также можно отследить по динамике индекса циркулярности – отмечается тенденция к его увеличению в конце курса лечения, однако в процессе длительного наблюдения показатели снова уменьшаются и в итоге возвращаются к исходным (таблицы 29,30,31).

Показатели площади (А) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	А FAZ, мм ²		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	0,394	0,374 – 0,424	0,033
3-и сутки после начала лечения (V2)	0,379	0,352 – 0,411	0,036
Через 8 дней после начала лечения (V3)	0,363	0,336 – 0,401	0,043
Через 1 месяц после лечения (V4)	0,375	0,349 – 0,417	0,034
Через 6 месяцев после лечения (V5)	0,384	0,362 – 0,421	0,042
p ₁₋₂ *	0,1829		
p ₁₋₃ *	0,0303		
p ₁₋₄ *	0,2156		
p ₁₋₅ *	0,5828		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении			

Показатели периметра (Р) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	Р FAZ, мм		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	2,909	2,865 – 2,953	0,085
3-и сутки после начала лечения (V2)	2,754	2,735 – 2,824	0,087
Через 8 дней после начала лечения (V3)	2,683	2,634 – 2,714	0,062
Через 1 месяц после лечения (V4)	2,784	2,763 – 2,793	0,046
Через 6 месяцев после лечения (V5)	2,847	2,839 – 2,914	0,084
p ₁₋₂ *	0,0001		
p ₁₋₃ *	<0,0001		

p_{1-4}^*	<0,0001
p_{1-5}^*	0,1394
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении	

Таблица 31.

Показатели индекса циркулярности (CI) фовеолярной аваскулярной зоны.

Точки обследования \ Показатели	CI FAZ		
	Me	Q ₂₅ – Q ₇₅	SD
До начала лечения (V1)	0,577	0,547 - 0,614	0,045
3-и сутки после начала лечения (V2)	0,612	0,582 - 0,651	0,044
Через 8 дней после начала лечения (V3)	0,632	0,597 - 0,693	0,056
Через 1 месяц после лечения (V4)	0,604	0,571 - 0,658	0,050
Через 6 месяцев после лечения (V5)	0,586	0,561 - 0,604	0,046
p_{1-2}^*	0,0689		
p_{1-3}^*	0,0036		
p_{1-4}^*	0,1086		
p_{1-5}^*	0,5917		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении			

Диаграммы сравнения средних параметров ФАЗ в контрольной группе с далекозашедшей стадией глаукомы: площади и индекса циркулярности иллюстрируют представленные выше результаты (рисунок 40). Так, диаграмма динамики периметра ФАЗ отражает достоверное уменьшение периметра ФАЗ на 3, 8 день лечения, а также через 1 месяц после проведенного курса лечения пациентов (рисунок 41). На диаграмме динамики CI подтверждается выявленная динамика: на 8 день проводимого лечения показатели достоверно улучшаются относительно исходных данных (рисунок 42).

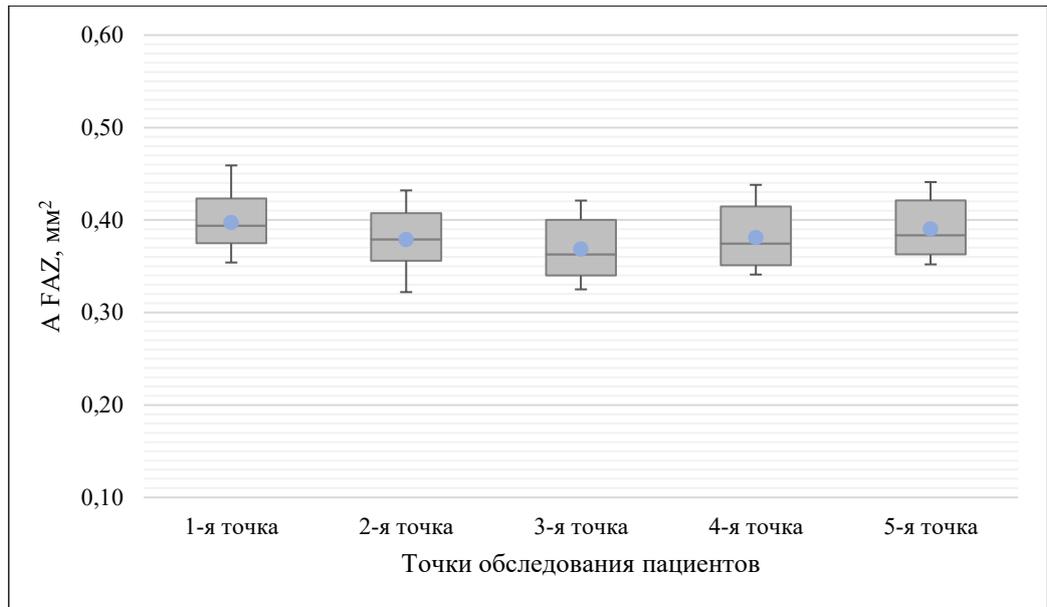


Рисунок 40. Динамика изменений показателей площади фовеолярной аваскулярной зоны в контрольной группе.

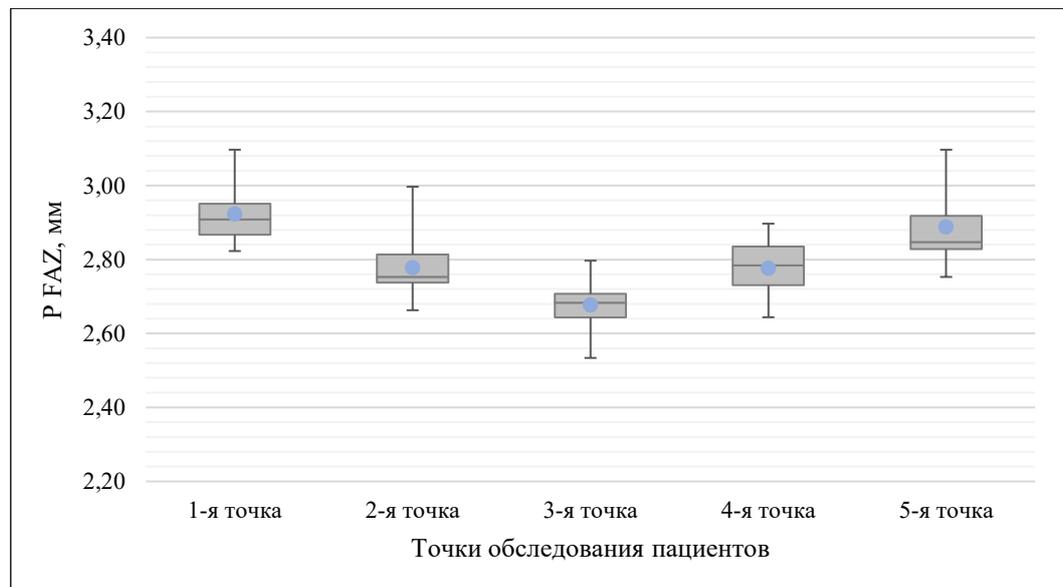


Рисунок 41. Динамика изменений показателей периметра фовеолярной аваскулярной зоны в контрольной группе.

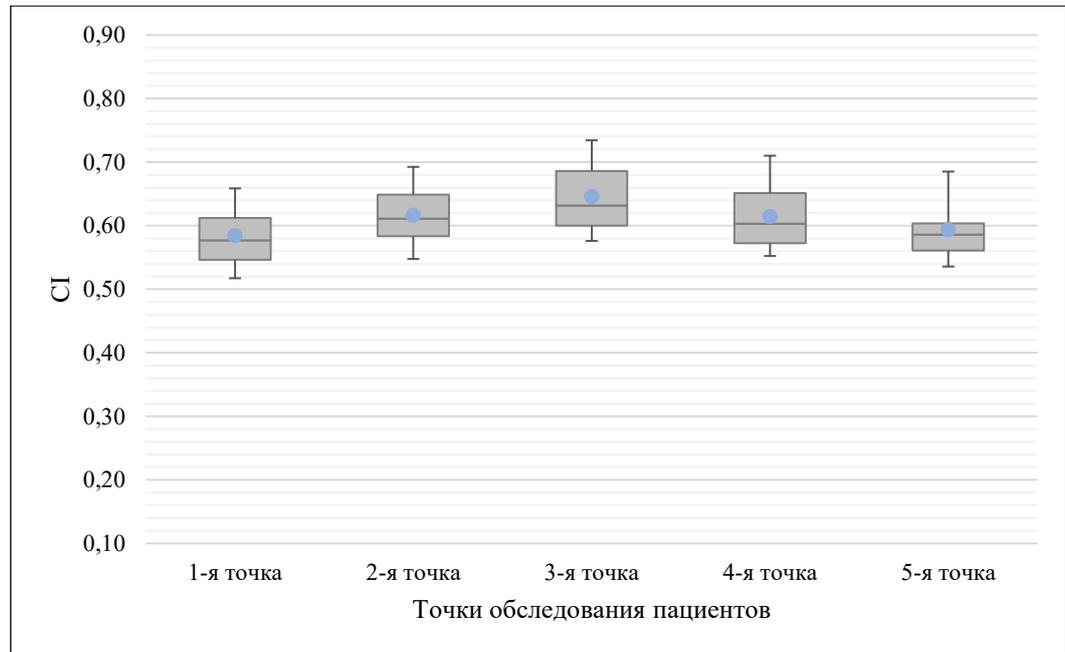


Рисунок 42. Динамика изменений показателей CI фовеолярной аваскулярной зоны в контрольной группе.

Корреляционный анализ выявил более сильную достоверную связь между периметрическим индексом MD и параметрами ФАЗ (площадь, периметр, CI), чем с периметрическим индексом VFI (таблица 32). Что схоже с результатами, полученными при оценке данных группы пациентов с развитой стадией глаукомы.

Таблица 32.

Корреляция периметрического индекса MD и показателей ОКТ-А в контрольной группе до начала лечения.

	MD	VFI
A FAZ	$r = -0,8053, p = 0,0005$	$r = -0,5090, p = 0,0631$
P FAZ	$r = -0,4085, p = 0,0147$	$r = -0,2906, p = 0,3135$
CI FAZ	$r = -0,5516, p = 0,0409$	$r = -0,3220, p = 0,2615$

Анализ параметров ФАЗ и периметрических индексов не выявил существенной динамики у пациентов в контрольной группе, однако, даже в этом случае во всех точках исследования между периметрическим индексом MD и

параметрами фовеолярной аваскулярной зоны в группе с далекозашедшей стадией глаукомы прослеживается корреляционная связь высокой силы (таблица 33).

Таблица 33.

Корреляционная связь между площадью ФАЗ и MD в контрольной группе.

		MD	p-value
A FAZ	1-я точка	r= -0,8053	0,0005
	2-я точка	r=-0,8023	0,0006
	3-я точка	r=-0,6790	0,0076
	4-я точка	r=-0,7765	0,0011
	5-я точка	r=-0,7644	0,0015

Согласно полученным результатам выявлена положительная динамика зрительных функций, а также улучшение параметров ФАЗ и периметрических индексов в группе, где проводилось лечение по методике тМЛК с ежедневным парабульбарным введением комплекса водорастворимых полипептидных фракций как у пациентов развитой стадией, так и у пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ. У групп пациентов, которым проводился традиционный комплекс терапевтических мероприятий, улучшение достигалось к концу курса лечения, однако показатели были ниже, чем при проведении тМЛК с ежедневным парабульбарным введением КВПФ в основных группах, а также у них отмечалось возвращение показателей к исходным к 6-му месяцу наблюдения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами было проведено и представлено сравнительное исследование малотравматичного способа лечения глаукомной оптической нейропатии и традиционного комплекса терапевтических мероприятий лечения данного заболевания вазоактивными препаратами системного действия. Согласно современным представлениям, глаукому принято рассматривать как хроническую прогрессирующую оптическую нейропатию, объединяющую группу заболеваний с характерными морфологическими изменениями головки зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки, основными признаками которой являются: периодическое или постоянное повышение уровня внутриглазного давления выше индивидуальной нормы; атрофия зрительного нерва (с экскавацией); характерные изменения поля зрения [12]. Теории патогенеза ГОН сводятся в мнении о дегенеративном процессе, поражающем нервную ткань, как в подкорковых центрах, так и в аксонах, а затем и в телах ганглиозных клеток сетчатки, и связан с нарушением аксонального транспорта; который реализуется за счет механического и сосудистого факторов, которые, в свою очередь, являются продолжением каскада патологических метаболических реакций. В литературе описываются множественные доказательства связи между развитием глаукомной оптической нейропатии и ухудшением гемоперфузии. При этом важная роль отводится вазоспазму, преимущественно артериального русла, и нарушению ауторегуляции кровообращения в сосудах ДЗН и сетчатки [19].

Внедрение в офтальмологическую практику диагностического метода – оптической когерентной томографии с функцией ангиографии, дает возможность на качественно новом уровне оценивать состояние микрососудистого русла сетчатки и зрительного нерва [138]. В полученных результатах авторы описывают выявленное снижение кровотока, диаметра капилляров и уменьшение сосудистой

плотности в глаукомных глазах по сравнению со здоровыми [164]. Результаты некоторых исследований доказывают временное и пространственное соответствие между снижением сосудистой плотности, появлением участков выпадения капилляров и скотом, а также участков истончения в слое нервных волокон сетчатки [71,136,190,191,235]. Рядом исследователей при анализе макулярного кровотока у больных с глаукомой, и сравнении его параметров с периметрическими данными, была выявлена достоверная корреляция, доказывающая факт того, что при снижении периметрических показателей, также снижаются показатели кровотока [153,220,233,235]. В свою очередь изучение состояния фовеолярной аваскулярной зоны выявило также достоверную зависимость между площадью ФАЗ и выраженностью дефектов поля зрения, а также четкую корреляцию между конфигурацией границ ФАЗ и наличием скотом в центральном поле зрения вне зависимости от пола, возраста пациентов, уровня ВГД и толщины ГКС [93]. Исследователи отмечали, что в глазах с глаукомой выявлялось выпадение капилляров в парафовеолярной области и соответственно менялась форма ФАЗ, также на более поздних стадиях глаукомы было выявлено увеличение площади и деформация контура ФАЗ [93,212].

На сегодняшний день ведение пациентов с глаукомой не ограничивается изолированным снижением ВГД, необходимо также рациональное лечение метаболических нарушений. В связи с этим большую роль играют методики, направленные на максимальное снижение скорости дистрофии аксонов нейронов сетчатки, а также стабилизация состояния нейроглии.

Наибольшее распространение получили такие способы как: системное введение вазоактивных препаратов, субтеноновая имплантации коллагеновой инфузионной системы/губки. Однако, они обладают малой эффективностью, ввиду активной абсорбции препаратов в системный кровоток [130].

Поступлению препаратов к сетчатке и зрительному нерву препятствует наличие физиологических защитных структур глаза, в частности – гематоофтальмического барьера, в результате чего концентрация лекарственных

веществ в заднем отрезке существенно ниже исходно вводимой. Основное препятствие представляет собой пигментный эпителий, с плотными межклеточными соединениями между клетками пигментного эпителия и эндотелием сосудов [25,87]. Это привело к разработке метода, основанного на создании зон локального воспаления. Воспалительный очаг представляет собой источник разнообразных биологически активных веществ – медиаторов, способных воздействовать на уровень метаболических процессов и сосудистый тонус (Нестеров А.П., 2002). Для создания зон локального воспаления с терапевтической целью требуется асептическое воздействие, вызывающее местное повреждающее действие строго определенной интенсивности и ограниченного распространения. Наиболее дозированное и точное энергетическое влияние на ткани глаза оказывают лазерные излучатели.

А.П. Нестеровым и А.Е. Егоровым (2003) был разработан метод, заключающийся в формировании «окон» в пигментном эпителии сетчатки – главном препятствии гематофтальмического барьера [51]. Он заключается в транссклеральном воздействии инфракрасным полупроводниковым лазером на пигментный эпителий плоской части цилиарного тела. Излучение лазера хорошо проникает через склеру и другие непрозрачные структуры глаза, поглощается пигментным эпителием, вызывая его термическое разрушение и асептическое воспаление, запуская каскад реакций, приводящих к выработке организмом собственных биологически активных веществ, благотворно влияющих на сосудистый тонус и уровень метаболизма.

Плоская часть цилиарного тела при этом выбрана неслучайно, именно там находится место прикрепления стекловидного тела, а оно играет важную роль в осуществлении доставки биологически активных к заднему полюсу глаза [15,16]. Множество исследований, посвященных изучению движения жидкости в стекловидном теле, подтверждают наличие постоянного, довольно медленного тока жидкости, которая продуцируется цилиарным телом. Она поступает в заднюю камеру глаза и частично в стекловидное тело. Как показали исследования G.

Schwalbe (1874), J. Stilling (1908), E. Lobeck (1932), Е.А. Егорова (1991) отток жидкости стекловидного тела происходит как в переднюю камеру глаза, так и кзади, в периваскулярные пространства зрительного нерва.

Проведенное нами исследование было направлено на изучение динамики параметров фовеолярной аваскулярной зоны, а также их корреляции с периметрическими данными у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы. При этом сравнение проходило в группах, где применялись две различные методики лечения глаукомной оптической нейропатии: трофическая модифицированная лазеркоагуляция как метод создания зон локального асептического воспаления и источника биологически активных веществ с ежедневным парабульбарным введением комплекса водорастворимых полипептидных фракций, и консервативное лечение вводимыми системно антиоксидантными, сосудистыми, ноотропными и ретинопротекторными препаратами.

Результаты, полученные в группах, где проводилось тМЛК с ежедневным парабульбарным введением КВПФ как с развитой стадией, так и с далекозашедшей стадией глаукомы, отражают достоверное ($p < 0,05$) улучшение остроты зрения, достигающее максимального значения на 8 день от начала лечения и сохраняющееся вплоть до 1 месяца после окончания курса, с тенденцией к сохранению результатов выше исходных вплоть до 6 месяца наблюдения (рисунок 43). В тоже время в контрольной группе, где проводилось консервативное лечение ГОН, достоверной ($p < 0,05$) динамики средних показателей зрительных функций не выявлялось.

По данным субъективной оценки зрительных функций самими пациентами также прослеживалась явно выраженная положительная динамика зрительного восприятия. Согласно полученным результатам в группах, где проводилась тМЛК, пациенты отмечали улучшение преимущественно контрастной чувствительности, а также сумеречного зрения и расширение полей зрения.

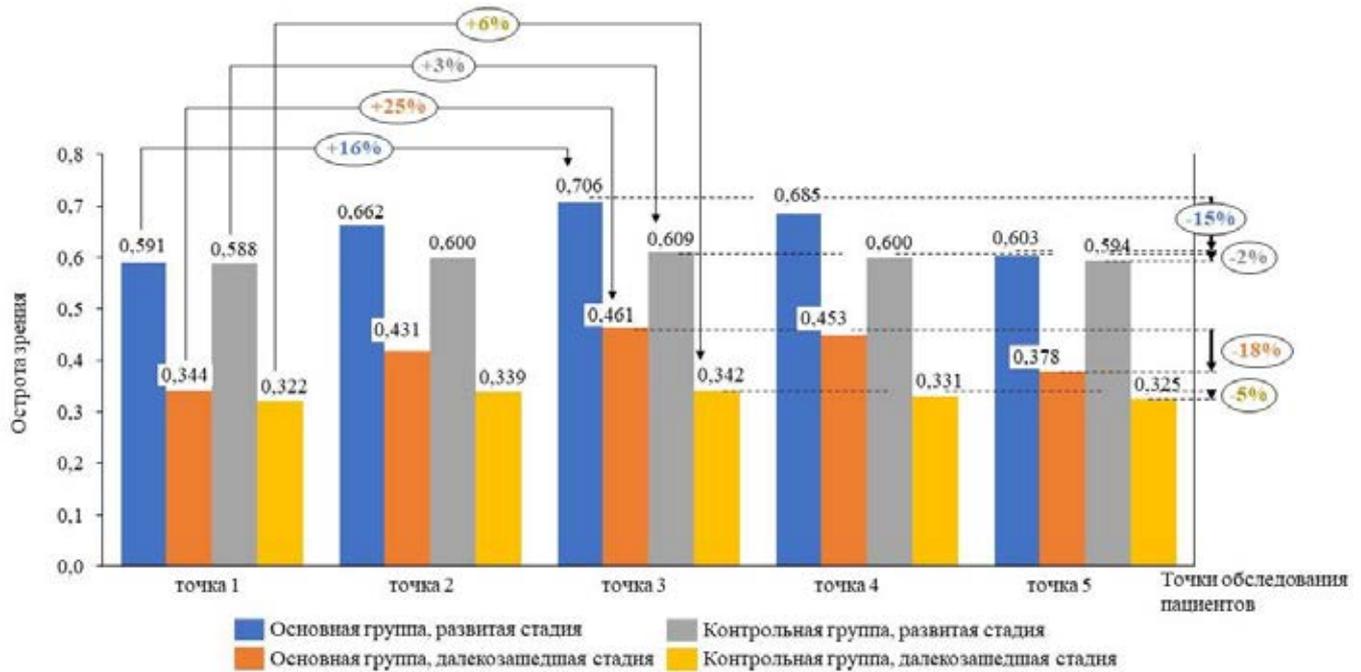


Рисунок 43. Динамика средних показателей остроты зрения во всех точках наблюдения пациентов.

Результаты исследования фовеолярной аваскулярной зоны у пациентов с развитой стадией ПОУГ отражают достоверное улучшение ее состояния, что заключается в уменьшении площади и периметра ФАЗ с самого 1 этапа проведения лечения – создания зон локального асептического воспаления. При этом установлено уменьшение площади ФАЗ на 33% сразу после проведенного лечения, через месяц показатели площади сохраняются меньше исходных на 28,7%, а через 6 месяцев наблюдения пациентов – на 16,8%. В свою очередь показатели периметра ФАЗ ниже исходных данных сразу после проведенного лечения на 26,7%, через месяц – на 17,6%, и через 6 месяцев наблюдения – на 8,1% ниже значений, зафиксированных до начала лечения.

Схожие результаты мы наблюдаем в группе пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ. После проведенного лечения у пациентов отмечается уменьшение площади и периметра ФАЗ на 15,5% и 13,4% соответственно, через месяц наблюдений – на 15,2% и 12%, через 6 месяцев – на 10,1% и 5% относительно исходного состояния.

Индекс циркулярности, прямо пропорциональный площади ФАЗ и обратно пропорциональный квадрату периметра, также изменяется в течение всего наблюдения пациентов как с развитой, так и с далекозашедшей стадиями ПОУГ. Средние показатели после лечения приближаются к 1,0, что говорит о том, что площадь фовеолярной аваскулярной зоны не только уменьшается, но и ее форма становится более приближенной к форме круга, уменьшается фестончатость краев и неравномерность контура.

Максимальное уменьшение показателей площади, периметра и циркулярности ФАЗ отмечается на 8-й день наблюдения пациентов, то есть, отмечается продолжительное благоприятное метаболическое воздействие биологически активных веществ из локальных очагов асептического воспаления, доставляемых с витреальным током к заднему отделу глаза, поддерживаемое введением парабульбарно комплекса водорастворимых полипептидных фракций с ретинопротекторным механизмом действия. Выявленная динамика свидетельствует об активации кровотока в макулярной зоне, в результате чего в спавшихся ветвях микрососудистого русла центральной области сетчатки обнаруживается движение клеток крови, что и регистрируется при помощи ОКТ-ангиографии.

Анализ результатов периметрии в сравнении с результатами ОКТ-ангиографии в группах, где проводилась нейроретинопротекторная терапия методом тМЛК с ежедневным введением КВПФ выявил достоверную обратную корреляционную зависимость между периметрическим индексом MD и всеми показателями ФАЗ: периметром, площадью и индексом циркулярности. Наибольшая связь при этом прослеживается между MD и показателем площади ФАЗ. В группе с развитой стадией ПОУГ показатель составил $-0,6044$ ($p < 0,0001$), в группе с далекозашедшей стадией – $r = -0,8069$ ($p < 0,0001$).

Также получены данные статистически достоверного улучшения периметрических индексов, сохраняющегося в течение всего периода наблюдения, объективно подтверждают сохранение достигнутых результатов улучшения

зрительных функций у пациентов в группах тМЛК, несмотря выявленное снижение показателей к 6 месяцу наблюдения при помощи субъективных методов обследования (острота зрения, $p > 0,05$).

В контрольных группах с обеими стадиями ГОН не было выраженной динамики зрительных функций, периметрических индексов и параметров фовеолярной аваскулярной зоны. Однако, независимо от этого, прослеживалась корреляционная зависимость между MD и параметрами ФАЗ, наиболее высокая – с площадью ФАЗ. Показатель в группе с развитой стадией ПОУГ: $r = -0,8249$ ($p < 0,0001$), а в группе с далекозашедшей стадией – $r = -0,8053$ ($p = 0,0005$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии морфоструктурных изменений микроциркуляторного русла центральной зоны, обуславливающих улучшение зрительных функций и светочувствительности сетчатки, что подтверждает эффективность метода трофической модифицированной лазерной коагуляции с ежедневным парабульбарным введением комплекса водорастворимых полипептидных фракций у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ, а также его преимущество перед «классическими» комплексами консервативного лечения ГОН вазоактивными препаратами системного применения.

Полученные результаты свидетельствуют об активации кровотока в спавшихся капиллярах парафовеолярной капиллярной сети, т.е. о наличии циркуляторных изменений микрососудистого русла центральной зоны, обуславливающих улучшение зрительных функций и светочувствительности сетчатки при проведении тМЛК в комплексе с ежедневным местным введением КВПФ у пациентов как с развитой, так и с далекозашедшей стадиями глаукомы. Таким образом, тМЛК в комплексе с ежедневным местным введением КВПФ, в отличие от традиционных методов лечения вазоактивными препаратами системного применения, улучшает микроциркуляцию макулярной области сетчатки у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы. Метод тМЛК обеспечивает равномерное поступление биологически активных веществ из

очагов локального асептического воспаления, созданных при помощи диодного лазера с длиной волны 810 нм, с витреальным током к задним отделам глаза. Длительное и равномерное поступление биологически активных веществ из депо стекловидного тела обеспечивает продолжительное воздействие на структуры заднего отрезка глазного яблока, что способствует улучшению зрительных функций и состояния микрососудистой сети макулярной области сетчатки у больных с глаукомной оптической нейропатией.

Метод ОКТ-ангиографии, в отличие от периметрии, требует меньшего времени и зрительного напряжения при проведении процедуры, а значит снижает нагрузку на пациента и облегчает процедуру скрининга. Таким образом, проведение ОКТ-ангиографии может заменять периметрию в качестве промежуточного исследования при мониторинге эффективности лечения, позволяя оценивать состояние микрососудистого русла макулярной области, в особенности, фовеолярной аваскулярной зоны.

Суммируя результаты проведенных исследований, предложен алгоритм проведения пациентам с развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ курсов нейроретинопротекторной терапии под контролем ОКТ-А (рисунок 44). После достижения компенсации ВГД пациентам с глаукомной оптической нейропатией рекомендовано периодическое проведение (каждые полгода) нейроретинопротекторной терапии по методу трофической модифицированной лазерной коагуляции, с местной поддержкой ретинопротекторными препаратами в течение 8 дней после проведения лазерного воздействия. Данная методика нейроретинопротекторной терапии приводит к развитию максимального метаболического эффекта, выражающегося в функциональных и циркуляторных изменениях через неделю после начала лечения, и сохранением их на высоком уровне вплоть до 6 месяцев наблюдения пациентов. При проведении курса лечения обязателен контроль состояния ФАЗ, как маркера течения глаукомной оптической нейропатии, при помощи метода ОКТ-А перед началом лечения, после его окончания, через 1 месяц и через 6 месяцев после проведенного курса.

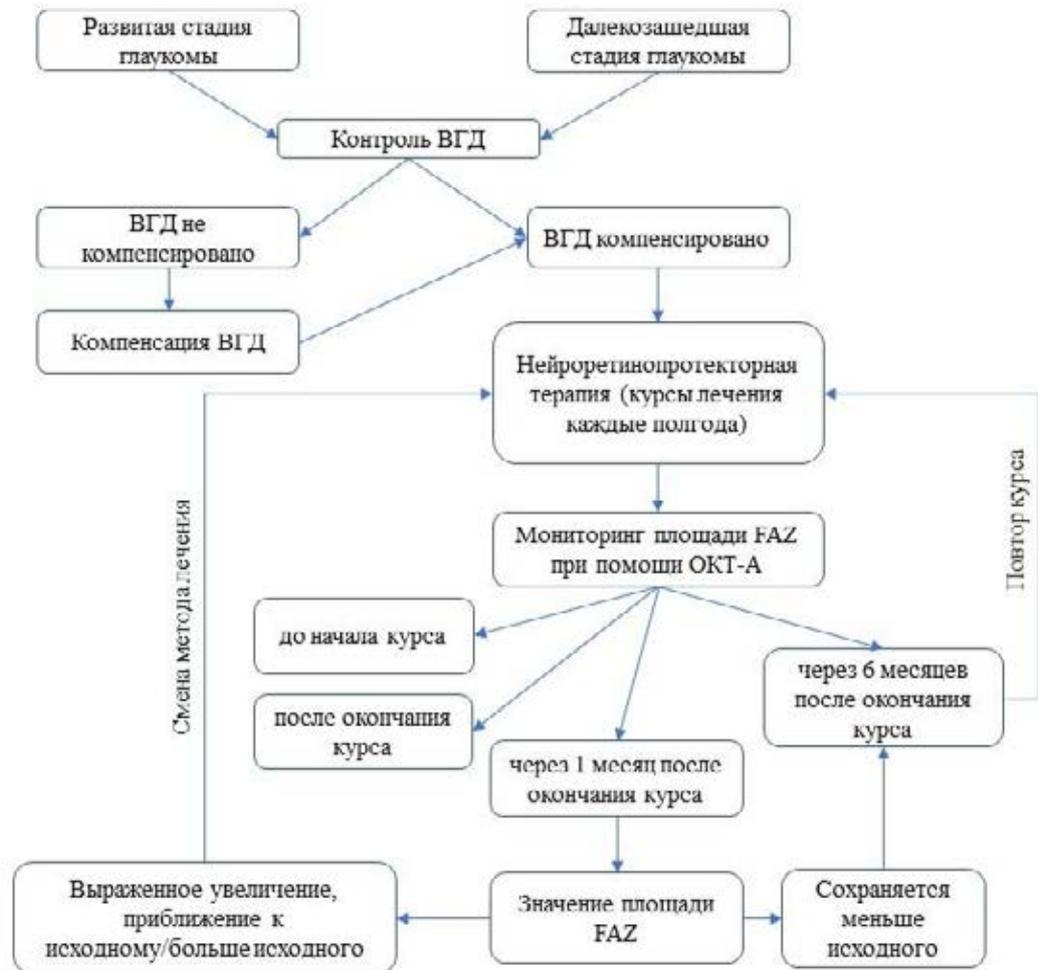


Рисунок 44. Алгоритм мониторинга течения ГОН при проведении курсов нейроретинопротекторной терапии.

Выполнен анализ результатов мониторинга пациентов с глаукомной оптической нейропатией при проведении различных видов нейроретинопротекторной терапии: трофической модифицированной лазерной коагуляции с ежедневным парабульбарным введением комплекса водорастворимых полипептидных фракций и традиционного комплекса терапевтических мероприятий. При проведении тМЛК у пациентов выявлено уменьшение площади, периметра и увеличение показателя индекса циркулярности фовеолярной аваскулярной зоны на фоне проводимого лечения, что свидетельствует об уменьшении размеров ФАЗ, фестончатости краев, приобретении правильной формы, близкой к округлой. Полученные результаты

являются доказательством активизации кровотока в парафовеолярной капиллярной сети, что является морфоструктурным обоснованием улучшения функциональных показателей при проведении нейроретинопротекторной терапии методом тМЛК с ретинопротекторной поддержкой при помощи комплекса водорастворимых полипептидных фракций.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Наиболее перспективным направлением дальнейшего решения проблемы эффективности методов нейроретинопротекторной терапии является выявление микрососудистых изменений при проведении повторных курсов нейроретинопротекторной терапии методом тМЛК. Динамика зрительных функций по данным методов обследования: остроты зрения, субъективных ощущений, периметрии, ОКТ-А выявляет выраженное улучшение и стойкое сохранение результатов выше исходных в течение месяца после лечения. Однако, к 6 месяцу наблюдения отмечается тенденция к снижению достигнутых результатов. В связи с этим, открывается перспектива для проведения дополнительных исследований, с целью установления периодичности проведения тМЛК чаще, чем 1 раз в 6 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. При помощи метода оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов основной группы с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы установлено уменьшение значения площади фовеолярной аваскулярной зоны на 33% ($p < 0,0001$), периметра – на 26,7% ($p < 0,0001$) сразу после проведенного лечения, тогда как в группе контроля площадь уменьшалась на 8,42% ($p = 0,0750$), периметр – на 5,4% ($p < 0,0001$); у пациентов основной группы с далекозашедшей стадией первичной открытоугольной глаукомы площадь уменьшалась на 15,5% ($p < 0,0001$), периметр – на 13,4 % ($p < 0,0001$) после окончания курса лечения, тогда как в контрольной площади уменьшалась на 7,86 % ($p = 0,0303$), а периметр – на 7,76 % ($p < 0,0001$). В основных группах достигнутые результаты сохранялись выше исходных ($p < 0,0001$) в течение 6 месяцев наблюдения пациентов. Улучшение параметров фовеолярной аваскулярной зоны свидетельствует о том, что у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы в ответ на проводимое нейроретинопротекторное лечение происходит активация кровотока в парафовеолярных капиллярах и, соответственно, улучшение микроциркуляции центральной зоны сетчатки.

2. При проведении трофической модифицированной лазеркоагуляции показатель индекса циркулярности в течение первого месяца после курса лечения становится максимально приближенным к значению «1,0» и сохраняется на достигнутом уровне весь период наблюдения. У пациентов, получавших традиционный комплекс консервативного лечения глаукомной оптической нейропатии системными вазоактивными препаратами, достоверной динамики значений индекса циркулярности выявлено не было. Увеличение значения индекса циркулярности свидетельствует о приближении формы фовеолярной аваскулярной зоны к правильной форме круга за счет активации движения клеток крови в спавшихся сосудах парафовеальной капиллярной сети на фоне нейроретинопротекторной терапии. Использование индекса циркулярности,

полученного при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии, позволяет оценивать реакцию микрососудистого русла и эффективность проводимого лечения.

3. Выявлена взаимосвязь между периметрическим индексом MD и параметрами фовеолярной аваскулярной зоны (площадь, периметр, индекс циркулярности). Согласованные изменения показателей прослеживаются во всех группах независимо от проводимого метода лечения. Наиболее тесная взаимосвязь показателей подтверждается корреляцией высокой силы между периметрическим индексом MD и площадью фовеолярной аваскулярной зоны (основные группы: $r_p = -0,6044$, $r_d = -0,8069$; контрольные группы: $r_p = -0,8249$, $r_d = -0,8053$; $p < 0,05$), корреляция меньшей силы выявлена между периметрическим индексом MD и показателями периметра (основные группы: $r_p = -0,4277$, $r_d = -0,4184$; контрольные группы: $r_p = -0,6355$, $r_d = -0,4085$; $p < 0,05$) и индекса циркулярности (основные группы: $r_p = -0,3896$, $r_d = -0,604$; контрольные группы: $r_p = 0,6076$, $r_d = -0,5516$; $p < 0,05$). Данная закономерность дает основание для использования параметров фовеолярной аваскулярной зоны, полученных при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии, а именно показателя площади, в качестве объективного критерия для мониторинга течения глаукомной оптической нейропатии как в период нейроретинопротекторного лечения, так и при периодическом наблюдении вне курсов лечения.

4. Параметры фовеолярной аваскулярной зоны, полученные при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии, отражают динамику состояния микроциркуляторного русла центральной зоны сетчатки при проведении периодических курсов нейроретинопротекторной терапии. Корреляция высокой силы периметрического индекса MD с показателем площади фовеолярной аваскулярной зоны на всех этапах наблюдения пациентов свидетельствует о чувствительности функционального (MD) и циркуляторного (площадь фовеолярной аваскулярной зоны) показателей к течению глаукомного процесса. Показатель площади фовеолярной аваскулярной зоны может быть использован в качестве объективного критерия для оценки эффективности

нейроретинопротекторного лечения и мониторинга течения глаукомной оптической нейропатии наравне с данными компьютерной статической периметрии.

5. Разработан алгоритм мониторинга состояния микроциркуляторного русла сетчатки у пациентов при проведении нейроретинопротекторного лечения при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии. Обследование с фиксацией параметра площади фовеолярной аваскулярной зоны проводится до начала курса лечения, после его окончания, через 1 месяц и через 6 месяцев перед повторным курсом лечения. При увеличении показателя площади фовеолярной аваскулярной зоны относительно исходного состояния через 1 месяц после окончания курса лечения необходима смена метода нейроретинопротекции, а при сохранении показателя площади меньше исходного – повторное обследование через 6 месяцев, а затем повторение курса нейроретинопротекторной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При проведении периодических курсов нейроретинопротекторной терапии рекомендовано динамическое наблюдение за состоянием кровотока в макулярной области сетчатки при помощи ОКТ-А с оценкой параметра площади фовеолярной аваскулярной зоны в следующие сроки: до начала лечения, после его окончания, через 1 месяц и через 6 месяцев перед повторным курсом лечения. При выявлении выраженного ухудшения достигнутых результатов через 1 месяц после лечения, рекомендована смена метода нейроретинопротекторной терапии.

Метод ОКТ-А с оценкой состояния ФАЗ рекомендован в качестве альтернативы компьютерной статической периметрии при мониторинге эффективности нейроретинопротекторного лечения, как метод, требующий от пациента меньшей концентрации и внимания, что снижает временные затраты и облегчает процедуру скрининга для пациента за счет быстрого захвата изображения. Однако, оба метода: ОКТ-А и периметрия дополняют друг друга при длительном мониторинге течения ГОН.

Для стойкого улучшения микроциркуляции центральной зоны сетчатки у пациентов с глаукомной оптической нейропатией рекомендовано нейроретинопротекторное лечение методом, использующим управляемое и ограниченное воспаление (тМЛК) в сочетании с курсом местного применения ретинопротекторных препаратов.

Для оценки динамики субъективных ощущений пациента на фоне проводимого нейроретинопротекторного лечения рекомендовано использовать опросник, разработанный на кафедре офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. На вопросы первой его части пациенту предлагается отвечать до начала лечения, а второй части – после окончания курса. Также, данный опросник может быть использован при мониторинге пациентов между курсами лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

ВГД – внутриглазное давление

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГОб – гематоофтальмический барьер

ГОН – глаукомная оптическая нейропатия

ГКС – ганглиозные клетки сетчатки

ДЗН – диск зрительного нерва

ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии

ЗН – зрительный нерв

КВПФ – комплекс водорастворимых полипептидных фракций

ЛЦК – транссклеральная лазерная коагуляция

ОКТ-А – оптическая когерентная томография-ангиография

ОКТ – оптическая когерентная томография

тМЛК – трофическая модифицированная лазерная коагуляция

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

РП – решетчатая пластинка

СНВ – слой нервных волокон

СНВС – слой нервных волокон сетчатки

ФАЗ (FAZ) – фовеальная (фовеолярная) аваскулярная зона

ЦАС – центральная артерия сетчатки

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

AIF – апоптоз-индуцирующий фактор

CI – индекс циркулярности (индекс округлости, circularity index)

FLV – объём фокальных потерь в комплексе ГКС (focal loss volume)

GCC – комплекс ганглиозных клеток

GCIPL – внутренний плексиформный слой

GLV – объём глобальных потерь в комплексе ГКС (global loss volume)

mNFL – макулярный слой нервных волокон

MD – среднее отклонение поля зрения (mean deviation)

NMDA – N-Метил-D-аспартат

ONH – optic nerve head

PSD – среднеквадратичное отклонение (pattern standard deviation)

RNFL – слой нервных волокон сетчатки

SMAC – second mitochondria-derived activator of caspases

SSADA – split-spectrum amplitude-decorrelation angiography

VD – сосудистая плотность

VFI – индекс поля зрения (visual field index)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.Н. Морфометрическое обоснование нейропротекторного действия пептидов при первичной открытоугольной глаукоме / В.Н. Алексеев, Н.Ю. Чурилина, Е.А. Павлова // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 2. – С. 89-91.
2. Алексеев И.Б. Стекловидное тело. Строение, патология и методы хирургического лечения / И.Б. Алексеев, В.Е. Белкин, А.И. Самойленко и др. // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2014 – № 4 – 224с.
3. Анатомия стекловидного тела: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. / Махачева З.А. // М.: Руспринт – 2006. – 16с.
4. Андрианова Е.В. Экспериментально-клиническое обоснование эффективности модифицированной лазерной циклокоагуляции как одного из методов аутобиотерапии в лечении глаукомной оптической нейропатии: дис. ...канд. мед. наук.: 14.01.07 / Андрианова Екатерина Владимировна – М., 2011. – 156с.
5. Антонов А.А. Экспериментальные исследования эффективности Ретиналамина / А.А. Антонов, А.С. Макарова, В.С. Рещикова // Национальный журнал Глаукома. – 2017 – Т.16 - №3 – С.98-102.
6. Балалин С.В. Система диагностики и лечения первичной открытоугольной глаукомы с использованием гемодинамических критериев в оценке их эффективности: дис. ... д-ра мед. наук.: 14.01.07 / Балалин Сергей Викторович – Волгограду – 2014. – 325 с.
7. Бань Е.В. Гемодинамика органа зрения при острой ишемической нейропатии на фоне разных степеней стеноза ипсилатеральной внутренней сонной артерии / Е.В. Бань, А.В. Колесников, М.А. Колесникова // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2015 - №2 – С. 57-66.
8. Башкатов А.Н. Исследование оптических и диффузионных явлений в биотканях при воздействии осмотически активных иммерсионных жидкостей /

А.Н. Башкатов, Э.А. Генина, В.В. Тучин // Общий биофизический практикум – С.:Саратовский гос. ун-т. – 2005. – 71 с.

9. Глазные болезни. Учебник / Под ред. проф. В.Г. Копаевой. – М.: Издательство «Офтальмология» – 2018. – 495 с.: ил.

10. Глаукома /Нестеров А.П. // М.: МИА – 2008 – 357 с.

11. Глаукома при псевдонормальном давлении / В.В. Волков // М.: Медицина. – 2001. – 350 с.

12. Глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егорова. - М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2014. - 824 с.

13. Голощапова А.К. Структура и патология стекловидного тела глаза / А.К. Голощапова // Вестник СМУС74. – 2017 - №4 (19) – С.24-28.

14. Горбань А.И. Микрохирургия глаза: Ошибки и осложнения / А.И. Горбань, О.А. Джалиашвили // – СПб.: Гиппократ. – 1993. – с. 11, 201.

15. Егоров А.Е. Временное локальное нарушение проницаемости гематоофтальмического барьера как способ введения лекарственных средств для лечения глаукомной оптической нейропатии / А.Е. Егоров, Э.М. Касимов, Ю.Г. Шрамко // Рефракционная хирургия и офтальмология – 2003 – Т.3 – №1 – С.43-46.

16. Егоров А.Е. Ограниченное регулируемое воспаление – метод лечения ишемических и гипоксических заболеваний заднего сегмента глаза / А.Е. Егоров, Н.Н. Швец // Вестник РГМУ – 2006 – №4 (51) – С.68-75.

17. Егоров А.Е. Пролонгированная нейропротекция ГОН / А.Е. Егоров, Н.Н. Швец, Д.В. Кац // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2008. – Т.9 – № 2 – С. 49-51.

18. Егоров А.Е. Пролонгированные лекарственные средства в офтальмологии / А.Е. Егоров, Д.В. Кац, Н.Н. Товстенко // V Всероссийская школа офтальмолога. Сборник научных трудов – М. – 2006 – С. 213-217.

19. Егоров А.Е. Управляемое локальное воспаление как новый подход к лечению глаукомной оптической нейропатии. // Дис. ...д-ра мед.наук: 14.01.07 / Егоров Алексей Евгеньевич – М. – 2003. – 165 с.

20. Егоров А.Е. Экспериментальное обоснование эффективности зон повышенной проницаемости в плоской части цилиарного тела, создаваемых с помощью диод-лазерных аппликаций / А.Е. Егоров, А.П. Нестеров, Е.А. Егоров, Е.В. Гришин, Ю.Г. Шрамко, Э.М. Касимов // Клиническая офтальмология. – 2001. – Т.2 - № 2 – с. 44.

21. Егоров Е.А. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы / Е.А. Егоров, А.Е. Егоров, А.Ю. Брежнев // РМЖ «Клиническая Офтальмология» – 2014 – №2 – С.108.

22. Егоров Е.А. Эффективность применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой / Т.Е. Егорова, Ю.Г. Шрамко // РМЖ «Клиническая Офтальмология» – 2014 – №4 – С. 188.

23. Ермолаев А.П. Влияние химического состава влаги передней камеры глаза и сыворотки крови на секрецию внутриглазной жидкости. / А.П. Ермолаев, И.А. Новиков, Л.И. Мельникова // Вестник офтальмологии. – 2018 – 134(2) – С.4-11.

24. Ермолаев А.П. Изменения в стекловидном теле при поздних стадиях глаукомы и их роль в развитии гипертензионного болевого синдрома.: дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.03 – Москва. – 2011. – 232 с.: ил.

25. Жерновой М.В. // Морфофункциональная характеристика пигментцитов сетчатки глаза человека: дисс. ... канд.мед.наук.: 14.01.07. - Владивосток. – 2000. – 135 с.

26. Загребин В.Л. Патогенетические механизмы развития болезни Альцгеймера. / В.Л. Загребин, О.Н. Антошкин, О.В. Федорова и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – С.7-12.

27. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. / М.В. Зуева // Национальный журнал глаукома. – 2016 – 15(1) – С.70-85.

28. Инструкция по применению лекарственного препарата Ретиналамин. (Электронный ресурс)

http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5abb709c-8b8f-4b2b-8b8b-3d97e71e2786&t= (дата обращения: 16.12.2020)

29. Касымова М.С. Анатомические особенности диска зрительного нерва. / М.С. Касымова // РМЖ «Клиническая Офтальмология» – 2001. – №3. – С. 111.

30. Кац Д.В. Сравнительный анализ динамики офталмотонуса и зрительных функций при использовании различных методов лечения первичной открытоугольной глаукомы [Электронный ресурс] / Д.В. Кац, М.И. Прокофьева, Э.М. Касимов и др. // РМЖ «Клиническая Офтальмология» – 2005 – №2 Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Sravnitelynyu_analiz_dinamiki_oftalymotonusai_zritelnyh_funkciy_pri_ispolyzovaniirazlichnyh_metodov_lecheniya_pervichnoyotkrytougolynou_glaukomu_1/ (дата обращения: 01.05.2020)

31. Кацнельсон Л.А. Тромбозы вен сетчатки (клинико–организационное исследование) / Л.А. Кацнельсон, В.Э. Танковский // М. – 2000. – С. 16.

32. Кедик С.А. Разработка новых подходов к оценке эффективности глазных капель на основе их физико-химических характеристик / С.А. Кедик, Е.И. Ярцев, О.А. Григорьева и др. //Химико-фармацевтический журнал – 2011., №3. – Т.45 – С.45-49.

33. Кийко Ю.И. Воздействие на синокаротидную зону в восстановительном лечении больных и инвалидов с заболеваниями сетчатки и зрительного нерва / Ю.И. Кийко, Т.Ю. Амарян, А.М. Харитоновна // Тезисы докл. 6-й Всесоюзный съезд офтальмологов — М. – 1985. - Т.1. – С.116-117.

34. Кислицына Н.М. Исследование структур стекловидного тела с помощью суспензии «Витреоконтраст» / Н.М. Кислицына, С.В. Новиков, А.В. Шацких, С.В. Колесник // Офтальмохирургия. – 2013. – № 4. – С.66-70.

35. Клиническая анатомия органа зрения. / И.И. Каган, В.Н. Канюков // СПб. Эскулап, – 1999. – 190 с. – С.105-108.

36. Клиническая офтальмология. / Сомов Е.Е. // М.: «МЕДпресс-информ». – 2012. – 416с.

37. Клинический атлас патологии глазного дна. / Л.А. Кацнельсон, В.С. Лысенко, Т.И. Балишанская // М.: Гэотар медицина. – 1998. – 152 с. С.22–23.

38. Корнилаева Г.Г. Морфофункциональные изменения в оболочках глазного яблока при кортикостеридной глаукоме / Г.Г. Корнилаева, Э.В. Галимова, Е.А. Волгарева // Роль природных факторов и туризма в формировании здоровья населения: Материалы IV Росс. науч. конф. – Уфа, 2006. – С. 21–22.

39. Краснов М.М. К анализу особенностей внутриглазной гемодинамики и возможности терапевтического воздействия на нее при глаукоме и дефиците кровоснабжения / М.М. Краснов // Вестн. офтальмол. – 1989. – №6. – С. 36-43.

40. Краснов М.М. Перспективы применения декомпрессионных операций на зрительном нерве при атрофиях сосудистого генеза / М.М. Краснов, В.Ф. Шмырева, О.К. Переверзина, В.В. Шершнева // Вестн. офтальмол. – 1990. - №4. – С.22-24.

41. Куроедов А.В. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1) / А.В. Куроедов, В.В. Бржеский, Е.А. Криницына // Российский офтальмологический журнал – 2019. – №12. – Т.2 – С.83-95.

42. Куроедов А.В. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 2) / А.В. Куроедов, В.В. Бржеский, З.М. Нагорнова // Российский офтальмологический журнал. 2019. – №12. – Т.4 – С.83–91.

43. Курышева Н.И. // Исследование проницаемости гематоофтальмического барьера у больных первичной глаукомой, сочетающейся с помутнением хрусталика / Н.И. Курышева, М.И. Винецкая, В.П. Еричев, В.П. Артамонов, А.П. Успенская // Вестник офтальмологии. – 1998. – Т.114 - № 6, С.3-6.

44. Курышева Н.И. ОКТ-ангиография и ее роль в исследовании ретинальной микроциркуляции при глаукоме (часть первая). / Н.И. Курышева // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – №11. – Т.2. – С.82-86.

45. Максимов И.Б. Ретиналамин в комплексном лечении инволюционных центральных хориоретинальных дистрофий / И.Б. Максимов, Л.К. Мошетьева, С.А. Савостьянова // СПб.:ИПК БИОНЕТ – 2006. – 94с.
46. Махачева З.А. Анатомо-функциональное обоснование хирургических вмешательств на стекловидном теле при витреальной деструкции // Дис. ... докт. мед. наук.:14.01.07 / З.А. Махачева // – М. – 1994. – 220 с.
47. Межнациональное Руководство по Глаукоме. / Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, Т.К. Ботабекова и др. // М.: Издательство «Офтальмология» – 2013 – Т.1. – 110 стр.
48. Морозов В.И. Гематофтальмический барьер: структурно-функциональные особенности. / В.И. Морозов // Российский офтальмологический журнал. – 2017 – Т.10 – №4 – С.68-72.
49. Мулдашев Э. Р. Хирургическое лечение врожденной глаукомы с использованием биоматериала «Аллоплант» / Э.Р. Мулдашев, Г.Г. Корнилаева, Е.Ю. Полякова, М. П. Корнилаева, Э. В. Галимова // Вестник ОГУ – 2004 – №5.
50. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание. / Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева // М.:ГЭОТАР-Медиа – 2015 – 457с.
51. Нестеров А.П. Новый метод лечения глаукомной оптической нейропатии. / А.П. Нестеров, Е.А. Егоров, А.Е. Егоров, Л.В. Калабухова, Д.В. Кац, С.В. Симонова // Материалы одиннадцатой науч.-практ. конф.: Новые технологии микрохирургии глаза: 14-16 сент. 2000 г. – Оренбург. – 2000. – С.91-94.
52. Нестеров А.П. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы: какая концепция более правомерна? / А.П. Нестеров // Офтальмологические ведомости. – 2008. – №4.
53. Патология хрусталика: Учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов / А.Д. Чупров, Ю.В. Кудрявцева. – Киров: КГМА. – 2007. – с. 16-18.
54. Сергеева А.Н. Трансформация церебральной перфузии при стенозах внутренних сонных артерий после хирургической реваскуляризации / А.Н. Сергеева, Р.Н. Коновалов, Д.В. Сергеев, А.С. Суслин, С.И. Скрылев, М.В.

Кротенкова, М.А. Пирадов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2014. – Т.8 - №1. – С.10-16.

55. Сидоренко Е.И. Ирригационная система «метуракол» в лечении дистрофических процессов заднего отрезка глаза / Е.И. Сидоренко, Н.В. Подыниногин // *Вестн. офтальмол.* – 2000. – №4. – С.30-31

56. Симко И.В. Хирургические способы реваскуляризации зрительного нерва / И.В. Симко // *Сибирское медицинское обозрение.* 2006. №5.

57. Сосудистые заболевания глаз / Л.А. Кацнельсон, Т.И. Форофонова, А.Я. Бунин // *М.: Медицина.* – 1990.– С.13–15.

58. Страхов В. В. Структурно-функциональные изменения слоев сетчатки при первичной глаукоме и возможные пути ретинопротекции / В. В. Страхов, А. В. Ярцев, В. В. Алексеев, и др. // *Вестник офтальмологии.* – 2019. – Т.135. – №2. – С.70-82.

59. Строение зрительной системы человека / В.В. Вит // *Одесса: Астропринт.* – 2003. – 664 с.

60. Суетов А.А. Гиалоциты стекловидного тела и их значение в глазной патологии / А.А. Суетов, Э.В. Бойко // *Вестник офтальмологии.* – 2018 – Т.134 – №6 – С.94-101.

61. Сычев Г.М. Обмен жидкости в стекловидном теле: экспериментальное исследование. / Г.М. Сычев, Т.Ф. Федорова, Л.В. Баранов, Е.В. Баранова, В.М. Гаврилов // *Мат. науч.-практ. конф., посв. 100-летию со дня рожд. М.А. Дмитриева: Акт. пробл. Офтальмологии. Красноярск.* – 1997. – С.205-206

62. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А.М. Шамшинова, В.В. Волков // *М: Медицина* – 2004 – 432с.

63. Хавинсон В. Х. Влияние коротких пептидов на хроматин в лимфоцитах лиц старческого возраста/ В.Х. Хавинсон, Т.А. Лежава, В.В. Малинин // *Бюл. экспер. биол.* – 2004. – Т.137. – № 1. – С.89-93.

64. Хавинсон В.Х. Уникальная технология восстановления функции сетчатки глаза при различных патологических процессах. / В.Х. Хавинсон, В.В.

Нероев, С.В. Трофимова, Ю.Ю. Осокина // Научное издание. - СПб.: ИПК «КОСТА». – 2013. – 32с.

65. Харлап С.И. Анатомо–диагностические параллели состояния сосудов глаза и орбитального пространства по результатам цветового доплеровского картирования / С.И. Харлап // Вестн. Офтальмологии. – 2000. – № 1. – С.45-48.

66. Харлап С.И. Топография и ангиоархитектоника зрительного нерва по данным ультразвуковых методов исследования и трехмерного оптического анализа / С.И. Харлап, Е.Н. Лихникевич, К.Б. Першин, Н.Ф. Пашинова, Ю.К. Ширшиков // Вестн. Офтальмологии. – 2001.–№ 1.–С.15-19.

67. Чащин Г.В. Перспективы использования искусственных флуорофоров (квантовых точек) в офтальмологии / Г.В. Чащин, В.О. Пономарев, С.В. Носов, А.С. Барыбин, И.А. Малов, М.С. Вакштейн, С.В. Дежуров // Вестник ОГУ. – 2011. - №14 – 133.

68. Шилова О.Г. Математические аспекты течения внутриглазной жидкости в стекловидном теле. / О.Г. Шилова, П.П. Гейко, О.И. Кривошеина //Бюллетень сибирской медицины – 2012 – 1. – С.97-102.

69. Abdel-Hamid, A.A. Effect of memantine: A NMDA receptor blocker, on ethambutol-induced retinal injury. / Abdel-Hamid A.A., Firgany Ael-D., Ali E.M. // Annals of anatomy. – 2016. – Vol. 204 – P.86-92.

70. Abegão, Pinto L. Ocular blood flow in glaucoma - the Leuven Eye Study. / Abegão Pinto L., Willekens K., Van Keer K. [et al] // Acta Ophthalmol. – 2016. – Vol.94. – №6. – P.592-598.

71. Ahmad, S.S. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. / Ahmad S.S. // Taiwan journal of ophthalmology. – 2016. – Vol.6. – №4. – P.182-186.

72. Ahmed, S. Summary of Glaucoma Diagnostic Testing Accuracy: An Evidence-Based Meta-Analysis. / Ahmed S., Khan Z., Si F., Mao A., Pan I., Yazdi F. [et al] // Journal of clinical medicine research. – 2016. – Vol. 8. – P.641–649.

73. Akagi, T. Microvascular Density in Glaucomatous Eyes With Hemifield Visual Field Defects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. / Akagi

T., Iida Y., Nakanishi H. [et al] // American journal of ophthalmology. – 2016. – Vol.168. – P.237-249.

74. Alluwimi, M.S. Identifying Glaucomatous Damage to the Macula. / Alluwimi M.S., Swanson W.H., King B.J. // Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry. – 2018. – Vol.95. – №2. – P.96-105.

75. An, D. Quantitative comparisons between optical coherence tomography angiography and matched histology in the human eye. / An D., Balaratnasingam C., Heisler M. [et al] // Experimental eye research. – 2018. – Vol.170. – P.13-19.

76. Anzeljc, A.J. A 15-year review of secondary and tertiary optic nerve sheath fenestration for idiopathic intracranial hypertension. / Anzeljc A.J., Frias P., Hayek B.R. [et al] // Orbit. – 2018. – Vol.37. - №4. – P.266-272.

77. Attwell, D. Glial and neuronal control of brain blood flow. / Attwell D., Buchan A.M., Charpak S. [et al] // Nature. – 2010. – Vol.468. - №7321. – P.232-243.

78. Baek, S.U. Diurnal change of retinal vessel density and mean ocular perfusion pressure in patients with open-angle glaucoma. / Baek S.U., Kim Y.K., Ha A. [et al] // PLoS One. – 2019. – Vol.14. – №4. – e0215684.

79. Banitt, M. The choroid in glaucoma. / Banitt M. // Current opinion in ophthalmology. – 2013. – Vol.24. – P.125-129.

80. Blanco, A.A. Terminology and guidelines for glaucoma. / Blanco A.A., Bagnasco L., Bagnis A. [et al] // European Glaucoma Society. – 2014. – Vol.4. – №195. – 79p.

81. Bojikian, K.D. Optic disc perfusion in primary open angle and normal tension glaucoma eyes using optical coherence tomography-based microangiography. / Bojikian K.D., Chen C.L., Wen J.C., [et al] // PloS one. – 2016. – Vol.11. – e0154691.

82. Boltz, A. Effect of latanoprost on choroidal blood flow regulation in healthy subjects. / A. Boltz // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci – 2011. – V.52. – P.4410-4415

83. Bowd, C. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. / Bowd C., Weinreb R.N., Williams J.M., Zangwill L.M. // Arch Ophthalmol. – 2000. – Vol.118. – P.22–26.

84. Bron, A. Wolff's anatomy of the eye and orbit / Bron A., Tripathi R.C., Tripathi B. J. // 8th ed. London: Chapman and Hall Medical. – 1997. – 736 p.
85. Burgoyne, C.F. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma / C.F. Burgoyne, J.C. Morrison // J. Glaucoma. – 2001. – Vol.10. – Suppl.1. – P. 16-18.
86. Bussel, I.I. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. / Bussel I.I., Wollstein G., Schuman J. // The British journal of ophthalmology. – 2014. – Vol.98. – P.15–19.
87. Campbell, M. The blood-retina barrier: tight junctions and barrier modulation. / Campbell M., Humphries P. // Advances in experimental medicine and biology. – 2012. – Vol.763. – P.70-84.
88. Carolyn, F. Orr. A possible role for humoral immunity in the pathogenesis of Parkinson's disease. / Carolyn F. Orr, Dominic B. Rowe, Yoshikuni Mizuno, [et al] // Brain. – 2005. – Vol.128. – №11. – P.2665–2674.
89. Chaphalkar, R.M. Endothelin-1 mediated decrease in mitochondrial gene expression and bioenergetics contribute to neurodegeneration of retinal ganglion cells. / Chaphalkar R.M., Stankowska D.L., He S., [et al] // Scientific reports. – 2020. – Vol.10. - №1. – P.3571.
90. Charman, W.N. Microfluctuations in accommodation: an update on their characteristics and possible role. / Charman, W.N., Heron G. // Ophthalmic & physiological optics: the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists). – 2015. – Vol.35. - №5. – P.476-499.
91. Guymer, C. Neuroprotection in glaucoma: recent advances and clinical translation. / Guymer C., Wood J.P., Chidlow G., Casson R.J. // Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2019. – Vol.47. – P.88–105.
92. Chen, H.Y. Meta-analysis of stratus OCT glaucoma diagnostic accuracy. / Chen H.Y., Chang Y.C. // Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry. – 2014. – Vol.91. – №9. – P.1129–1139.

93. Choi, J. Quantitative optical coherence tomography angiography of macular vascular structure and foveal avascular zone in glaucoma. / Choi J., Kwon J., Shin J.W., [et al] // PLoS ONE. – 2017. – Vol.12. – №9. – e0184948.

94. Coscas, F. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. / Coscas F., Sellam A., Glacet- Bernard A., [et al] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2016. – Vol.57. - №9. – P.211-223.

95. Coscas, G.J. Optical coherence tomography angiography versus traditional multi-modal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. / Coscas G.J., Lupidi M., Coscas F., [et al] // Retina. – 2015. – Vol.35. – №11. – P.2219-2228.

96. Croft, M.A. Accommodative movements of the vitreous membrane, choroid, and sclera in young and presbyopic human and nonhuman primate eyes. / Croft M.A., Nork T.M., McDonald J.P., [et al] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2013. – Vol.54. - №7. – P.5049-5058.

97. Cunha-Vaz, J. Blood-retinal barrier. / Cunha-Vaz J., Bernardes R., Lobo C. // European journal of ophthalmology. – 2011. – Vol.21. – Suppl.6. - P3-9.

98. Dahlin, A. Gene Expression Profiling of Transporters in the Solute Carrier and ATP-Binding Cassette Superfamilies in Human Eye Substructures / A. Dahlin, E. Geier, S.L. Stocker // Molecular pharmaceuticals. – 2013. – Vol. 10. – №2. – P.650–663.

99. Rusciano, D. Neuroprotection in Glaucoma: Old and New Promising Treatments. / Rusciano D., Pezzino S., Mutolo M.G., [et al] // Advances in pharmacological sciences. – 2017. – Vol.2017. – 19 p.

100. De Maria A. Proteomic Analysis of the Bovine and Human Ciliary Zonule. / De Maria A., Wilmarth P.A., David L.L., Bassnett S.P.// Investigative ophthalmology & visual science. – 2017. – Vol.58. - №1. – P.573-585.

101. De Virgilio, A. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. / De Virgilio A., Greco A., Fabbrini G., [et al] // Autoimmunity reviews. – 2016. – Vol.15. - №10. – P.1005-1011.

102. Delamere, N.A. Ciliary Body and Ciliary Epithelium. / Delamere N.A. // *Advances in organ biology*. – 2005. – Vol.10. – P.127-148.
103. Doozandeh, A. Neuroprotection in glaucoma. / Doozandeh A., Yazdani S. // *Journal of ophthalmic & vision research*. – 2016. – Vol.11. – P.209-220.
104. Fakhoury, M. Immune-mediated processes in neurodegeneration: where do we stand? / Fakhoury M. // *Journal of neurology*. – 2016. – Vol.263. – №9. – P.1683-1701.
105. Fernández, C. Superoxide dismutase and catalase: tissue activities and relation with age in the long-lived species *Margaritifera margaritifera*. / Fernández C., San Miguel E., Fernández-Briera A. // *Biological research*. – 2009. – Vol.42. – №1. – P.57-68.
106. Flammer, J. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. / Flammer, J., Orgül, S. // *Progress in retinal and eye research*. – 1998. – Vol.17. - №2. – P.267-289.
107. Freddo, T.F. Pilocarpine-induced flare is physiological rather than pathological / T. F. Freddo, N. Neville, H. Gong // *Experimental eye research*. – 2013. – Vol.107. – P.37–43.
108. Fujii, S. Impact of P-glycoprotein on blood-retinal barrier permeability: comparison of blood-aqueous humor and blood-brain barrier using *mdr1a* knockout rats. / Fujii S., Setoguchi C., Kawazu K., Hosoya K. // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2014. – Vol.55. – №7. – P.4650-4658.
109. Gallego, B.I. IOP induces upregulation of GFAP and MHC-II and microglia reactivity in mice retina contralateral to experimental glaucoma. / Gallego B.I., Salazar J.J., de Hoz R., [et al] // *Journal of neuroinflammation*. – 2012. – Vol.9. – P.92.
110. Garhöfer, G. Short-term increase of intraocular pressure does not alter the response of retinal and optic nerve head blood flow to flicker stimulation. / Garhöfer G., Resch H., Weigert G., [et al] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2005. – Vol.46. №5. – P.1721-1725.
111. Garhöfer, G. Flicker light-induced vasodilatation in the human retina: effect of lactate and changes in mean arterial pressure. / Garhöfer G., Zawinka C., Huemer K.H., [et al] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2003. – Vol.44. – №12. – P.5309-5314.

112. Garhöfer, G. Response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with early open angle glaucoma. / G. Garhofer [et al] // J Glaucoma – 2004. – V.13. – P.340-344.
113. Geimer, S.A. Glaucoma diagnostics. / Geimer S.A. // Acta ophthalmologica. – 2013. – Vol.91. – Thesis 1. – P.1-32.
114. Girkin, C.A. The effects of race, optic disc area, age, and disease severity on the diagnostic performance of spectral-domain optical coherence tomography. / Girkin C.A., Liebmann J., Fingeret M., [et al] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2011. – Vol.52. – P.6148–6153.
115. Goldberg, I. Experience with NMDA receptor antagonists. / Goldberg I. // Int. Glaucoma Rev. –2007. – Vol.9. – №3. – CME Suppl. – P.30-31.
116. Gottlieb, R.A. Mitochondria and apoptosis. / Gottlieb R.A. // Biological signals and receptors. – 2001. – Vol.10. – P.147-161.
117. Graham, S.L. Central blood pressure, arterial waveform analysis, and vascular risk factors in glaucoma. / Graham S.L., Butlin M., Lee M., Avolio A.P. // Journal of glaucoma. – 2013. – Vol.22. - №2. – P.98-103.
118. Greenfield, D.S. Role of optic nerve imaging in glaucoma clinical practice and clinical trials. / Greenfield D.S., Weinreb R.N. // American journal of ophthalmology. – 2008. – Vol.145. – P.598–603.
119. Gugleta, K. Dynamics of retinal vessel response to flicker light in glaucoma patients and ocular hypertensives. / Gugleta K., Kochkorov A., Waldmann N., [et al] // Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. – 2012. – Vol.250. – №4. – P.589-594.
120. Gugleta, K. Effect of ageing on the retinal vascular responsiveness to flicker light in glaucoma patients and in ocular hypertension. / Gugleta K., Türksever C., Polunina A., Orgül S. // The British journal of ophthalmology. – 2013. – Vol.97. – №7. – P.848-851.
121. Guo, L. Characterization of ocular biometrics and aqueous humor dynamics in primary angle closure suspects. / Guo L., Deng Y., Fang L., [et al] // Medicine. – 2017. – Vol.96. - №7. – P.1-8.

122. Gupta, N. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. / Gupta N., Greenberg G., Noël de Tilly L., [et al] // *The British journal of ophthalmology*. – 2009. – Vol.93. – P.56–60
123. Gupta, N. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. / Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L., [et al] // *The British journal of ophthalmology*. – 2006. – Vol.90. – №6. P.674-678.
124. Gupta, N. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. / Gupta N., Zhang Q., Kaufman P.L., [et al] // *Experimental eye research*. – 2007. – Vol.84. – P.176-184.
125. Hamilton, N.B. Pericyte-mediated regulation of capillary diameter: a component of neurovascular coupling in health and disease. / Hamilton N.B., Attwell D., Hall C.N. // *Front Neuroenergetics*. – 2010. – Vol.2. – 5p.
126. Hayreh, S. Structure and blood supply of the optic nerve // *Glaucoma: conception disease* / Ed. K. Heilman, U. Richardson. – Philadelphia. – 1978. – P.78–96.
127. Hayreh, S. Factors influencing blood flow in the optic nerve head. // *Journal of glaucoma*. – 1997. – Vol.6. – №6. – P.412-425.
128. Hayreh, S. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. // *Progress in retinal and eye research*. – 2001. – Vol.20. – №5. – P.563-593.
129. Hayreh, S. *Ischemic Optic Neuropathies* // Springer, 2011. – 456 p.
130. Hayreh, S. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. // *American journal of ophthalmology*. – 1994. – Vol. 117. – P.603-624.
131. Hernandez, M.R. Astrocytes in glaucomatous optic neuropathy. / Hernandez M.R., Miao H., Lukas T. // *Progress in brain research*. – 2008. – Vol.173. – P.353-373.
132. Hood, D.C. Initial arcuate defects within the central 10 degrees in glaucoma. / Hood D.C., Raza A.S., de Moraes, C.G., [et al] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2011. – Vol.52. – №2. – P.940–946.

133. Hou, H. Macula vessel density and thickness in early primary open-angle glaucoma. / Hou H., Moghimi S., Zangwill L.M., [et al] // American journal of ophthalmology. – 2019. – Vol.199. – P.120-132.

134. Iadecola, C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. // Neuron. – 2017. – Vol.96. – №1. – P.17-42.

135. Iafe, N.A. Retinal capillary density and foveal avascular zone area are age-dependent: quantitative analysis using optical coherence tomography angiography. / Iafe N.A., Phasukkijwatana N., Chen X., Sarraf D. // Investigative ophthalmology & visual science. – 2016. – Vol.57. - №13. – P.5780-5787.

136. Ichiyama, Y. Capillary dropout at the retinal nerve fiber layer defect in glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. / Ichiyama Y., Minamikawa T., Niwa Y., Ohji M. // Journal of glaucoma. – 2017. – Vol.26. – №4. – P.142–145.

137. Ito, Y. Involvement of endoplasmic reticulum stress on neuronal cell death in the lateral geniculate nucleus in the monkey glaucoma model. / Ito Y., Shimazawa M., Inokuchi Y., [et al] // The European journal of neuroscience. – 2011. – Vol.33. - №5. – P.843-855.

138. Jia, Y. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. / Jia Y., Wei E., Wang X., [et al] // Ophthalmology. – 2014. – Vol.121. - №7. – P.1322–1332.

139. Ju, K.R. Retinal glial cell responses and Fas/FasL activation in rats with chronic ocular hypertension / Ju K.R., Kim H.S., Kim J.H., [et al] // Brain research. – 2006. – Vol. 1122. – P. 209–221.

140. Kadoi, C. Sites of disruption of the blood-aqueous barrier after application of prostaglandin E2 in pigmented rabbits. / Kadoi C., Hiraki S., Hayasaka S., Ohtani O. // Ophthalmic research. – 1997. – Vol.29. - №6. – P.365-373.

141. Kang, M.H. Microvascular Density Is Associated With Retinal Ganglion Cell Axonal Volume in the Lamellar Compartments of the Human Optic Nerve Head. / Kang

MH., Suo M., Balaratnasingam C., [et al] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2018. – Vol.59. - №3. – P.1562-1570.

142. Kansal, V. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: An evidence based meta-analysis. / Kansal V., Armstrong J.J., Pintwala R., Hutnik C. // *PLoS One*. – 2018. – Vol.13. - №1. – e0190621.

143. Kaplan, H.J. Anatomy and function of the eye. // *Chemical immunology and allergy*. – 2007. – Vol.92. – P.4-10.

144. Kels, B.D. Human ocular anatomy. / Kels B.D., Grzybowski A., Grant-Kels J.M. // *Clinics in dermatology*. – 2015. – Vol.33. - №2. – P.140-146.

145. Kim, H.S. Diagnostic value of ganglion cell-inner plexiform layer thickness in glaucoma with superior or inferior visual hemifield defects. / Kim H.S., Yang H., Lee T.H., Lee K.H. // *Journal of glaucoma*. – 2016. – Vol.25. - №6. – P.472-476.

146. Kim, N.R. Structure –function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier –domain OCT in glaucoma / N.R. Kim // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2010. – Vol. 51. – P. 4646–4651.

147. Kishi, S. Vitreous anatomy and the vitreomacular correlation. // *Japanese journal of ophthalmology*. – 2016. – Vol.60. - №4. – P.239-273.

148. Kolb, H. Webvision: the organization of the retina and visual system. / Kolb, H., Fernandez, E., Nelson, R. // *University of Utah Health Sciences Center*. – 1995.

149. Kong, G.Y. Mitochondrial dysfunction and glaucoma. / Kong G.Y., Van Bergen N.J., Troncone I.A. // *Journal of glaucoma*. – 2009. – Vol.18. - №2. – P.93-100.

150. Krishnamoorthy, R.R. Role of the ETB receptor in retinal ganglion cell death in glaucoma. / Krishnamoorthy, R.R., Rao V.R., Dauphin R., [et al] // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. – 2008. – Vol.86. - №6. – P.380-393.

151. Kur, J. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. / Kur J., Newman E.A., Chan-Ling T. // *Progress in retinal and eye research*. – 2012. – Vol.31. - №5. – P.377-406.

152. Kwon, J. Alterations of the foveal avascular zone measured by optical coherence tomography angiography in glaucoma patients with central visual field defects.

/ Kwon J., Choi J., Shin J.W., [et al] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2017. – Vol.58. – P.1637-1645.

153. Láíns, I. Metabolomics in the study of retinal health and disease. / Láíns I., Gantner M., Murinello S., [et al] // Progress in retinal and eye research. – 2019. – Vol.69. – P.57-79.

154. Lau, J. Effects of acute delivery of endothelin-1 on retinal ganglion cell loss in the rat. / Lau J., Dang M., Hockmann K., Ball A.K. // Experimental eye research. – 2006. – Vol.82. - №1. – P.132-145.

155. Lee, J.Y. An investigation of lateral geniculate nucleus volume in patients with primary open-angle glaucoma using 7 tesla magnetic resonance imaging. / Lee J.Y., Jeong H.J., Lee J.H., [et al] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2014. – Vol.55. - №6. – P.3468-3476.

156. Leng, L. Biometry of anterior segment of human eye on both horizontal and vertical meridians during accommodation imaged with extended scan depth optical coherence tomography. / Leng L., Yuan Y., Chen Q., [et al] // PLoS One. – 2014. – Vol.9. - №8. – e104775.

157. Leveque, P.M. Optic disc vascularization in glaucoma: value of spectral domain optical coherence tomography angiography. / Leveque P.M., Zeboulon P., Brasnu E., [et al] // Journal of ophthalmology. – 2016. – Vol.2016. – e6956717.

158. Levkovitch-Verbin, H. Retinal ganglion cell apoptotic pathway in glaucoma: Initiating and downstream mechanisms. //Progress in brain research. – 2015. – Vol.220. – P.37-57.

159. Li, L.J. Can the retinal microvasculature offer clues to cardiovascular risk factors in early life?. / Li L.J., Lee Y.S., Wong T.Y., Cheung C.Y. // Acta paediatrica. – 2013. – Vol.102. - №10. – P.941-946.

160. Libby, R.T. Susceptibility to neurodegeneration in a glaucoma is modified by Bax gene dosage / Libby R.T., Li Y., Savinova O.V., [et al] // PLoS Genet. – 2005. – №1. – P.17–26.

161. Liu, L. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma // JAMA Ophthalmol. – 2015. - Vol.133. - №9. – P.1045-1052.

162. Malihi, M. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota. / Malihi M., Moura Filho E.R., Hodge D.O., Sit A.J. // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol.121. – P.134–141.

163. Mammo, Z. Quantitative optical coherence tomography angiography of radial peripapillary capillaries in glaucoma, glaucoma suspect, and normal eyes. / Mammo Z., Heisler M., Balaratnasingam C., [et al] // *American journal of ophthalmology*. – 2016. – Vol.170. – P.41-49.

164. Marangoni, D. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in early glaucoma. / Marangoni D., Falsini B., Colotto A., [et al] // *Acta ophthalmologica*. – 2012. – Vol.90. - №4. – P.288-294.

165. Mazzoni, F. Advanced analysis of photoreceptor outer segment phagocytosis by rpe cells in culture. / Mazzoni F., Mao Y., Finnemann S.C. // *Methods in molecular biology*. – 2019. – Vol.1834. – P.95-108.

166. Michelessi, M. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. / Michelessi M., Lucenteforte E., Oddone F., [et al] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2015. – Vol. 2015.

167. Mimura, T. Replication competence and senescence in central and peripheral human corneal endothelium. / Mimura T., Joyce N.C. // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2006. – Vol.47. - №4. – P.1387-1396.

168. Morgan, J.I. Light-induced retinal changes observed with high-resolution autofluorescence imaging of the retinal pigment epithelium. / Morgan J.I., Hunter J.J., Masella B., [et al] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2008. – Vol.49. - №8. – P.3715-3729.

169. Na, J.H. Detection of glaucoma progression by assessment of segmented macular thickness data obtained using spectral domain optical coherence tomography / J.H. Na // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2012. – Vol. 53. – P. 3817–3826.

170. Nakatani, Y. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical

coherence tomography. / Nakatani Y., Higashide T., Ohkubo S., Takeda H., Sugiyama K. // *Journal of glaucoma*. – 2011. – Vol.20. – P.252–259.

171. Nascimento E Silva, R. Microvasculature of the optic nerve head and peripapillary region in patients with primary open-angle glaucoma. / Nascimento E Silva R., Chiou C.A., Wang M., [et al] // *Journal of glaucoma*. – 2019. – Vol.28. - №4. – P.281-288.

172. Natarajan, R. Fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran extravasation as a measure of blood-brain barrier permeability. / Natarajan R., Northrop N., Yamamoto B. // *Current protocols in neuroscience*. – 2017. – Vol.79. – P.9.58.1-9.58.15.

173. Newman, A. Review of the association between retinal microvascular characteristics and eye disease. / Newman A., Andrew N., Casson R. // *Clinical & experimental ophthalmology*. – 2018. – Vol.46. - №5. – P.531-552.

174. Nucci, C. Links among glaucoma, neurodegenerative, and vascular diseases of the central nervous system. / Nucci C., Martucci A., Cesareo M., [et al] // *Progress in brain research*. – 2015. – Vol.221. – P.49–65.

175. Nucci, C. Brain involvement in glaucoma: advanced neuroimaging for understanding and monitoring a new target for therapy. / Nucci C., Martucci A., Cesareo M., [et al] // *Current opinion in pharmacology*. – 2013. – Vol.13. – P.128–133.

176. Nucci, C. New strategies for neuroprotection in glaucoma, a disease that affects the central nervous system. / Nucci C., Russo R., Martucci A., [et al] // *European journal of pharmacology*. – 2016. – Vol.787. – P.119–126.

177. Nyborg, N.C. The level of spontaneous myogenic tone in isolated human posterior ciliary arteries decreases with age. / Nyborg N.C., Nielsen P.J. // *Experimental eye research*. – 1990. – Vol.51. - №6. – P.711-715.

178. O' Reilly, L.A. Membrane-bound Fas ligand only is essential for Fas-induced apoptosis/ O' Reilly L.A., Tai L., Lee L. [et al] // *Nature*. – 2009. – Vol.461. – P.659–663.

179. Oddone, F. Influence of disc size on optic nerve head versus retinal nerve fiber layer assessment for diagnosing glaucoma. / Oddone F., Centofanti M., Tanga L., [et al] // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol.118. – P.1340-1347.

180. Oddone, F. Macular versus retinal nerve fiber layer parameters for diagnosing manifest glaucoma. / Oddone F., Lucenteforte E., Michelessi M., [et al] // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol.123. – P.939-949.

181. Okinami, S. Kuhnt intermediary tissue as a barrier between the optic nerve and retina. / Okinami S., Ohkuma M., Tsukahara I. // *Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. – 1976. – Vol.201. – P.57-67.

182. Overby, D.R. The structure of the trabecular meshwork, its connections to the ciliary muscle, and the effect of pilocarpine on outflow facility in mice. / Overby D.R., Bertrand J., Schicht M., [et al] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2014. – Vol.55. - №6. – P.3727-3736.

183. Padhy, D. Macular ganglion cell/inner plexiform layer measurements by spectral domain optical coherence tomography for detection of early glaucoma and comparison to retinal nerve fiber layer measurements. / Padhy D., Rao A. // *American journal of ophthalmology*. – 2014. – Vol.158. - №1. – P.211.

184. Park, J.W. Posterior vitreous structures evaluated by swept-source optical coherence tomography with en face imaging. / Park J.W., Lee J.E., Pak K.Y. // *Korean journal of ophthalmology*. – 2018. – Vol.32. - №5. – P.376-381.

185. Peces-Peña, M.D. Development of the ciliary body: morphological changes in the distal portion of the optic cup in the human. / Peces-Peña M.D., de la Cuadra-Blanco C., Vicente A., Mérida-Velasco J.R. // *Cells Tissues Organs*. – 2013. – Vol.198. - №2. – P.149-159.

186. Peters, D. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. / Peters D., Bengtsson B., Heijl A. // *American journal of ophthalmology*. – 2013. – Vol.156. – P.724–730.

187. Pollock, D.M. Endothelin receptors and calcium signaling. / Pollock D.M., Keith T.L., Highsmith R.F. // *FASEB journal*. – 1995. – Vol.9. - №12. – P.1196-1204.

188. Ramirez, A.I. The Role of Microglia in Retinal Neurodegeneration: Alzheimer's Disease, Parkinson, and Glaucoma. / Ramirez A.I., de Hoz R., Salobar-Garcia E., [et al] // *Frontiers in aging neuroscience*. – 2017. – Vol.9. – P.214.

189. Ramos, R.F. Schlemm's canal endothelia, lymphatic, or blood vasculature? / Ramos R.F., Hoying J.B., Witte M.H., Daniel Stamer W. // *Journal of glaucoma*. – 2007. – Vol.16. - №4. – P.391-405.
190. Rao, H.L. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open-angle and angle-closure glaucoma. / Rao H.L., Kadambi S.V., Weinreb R.N., [et al] // *The British journal of ophthalmology*. – 2017. – Vol.101. - №8. – P.1066-1070.
191. Resch, Z.T. Aqueous humor rapidly stimulates myocilin secretion from human trabecular meshwork cells. / Resch Z.T., Hann C.R., Cook K.A., Fautsch M.P. // *Experimental eye research*. – 2010. – Vol.91. - №6. – P.901-908.
192. Reus, N.J. Clinical assessment of stereoscopic optic disc photographs for glaucoma: the european optic disc assessment trial. / Reus N.J., Lemij H.G., Garway-Heath D.F., [et al] // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol.117. – P.717–723.
193. Rocher, N. Anatomy and physiology of the human eye. // *Soins*. – 2010. – №744. – P.30-31.
194. Roy, C.S. On the regulation of the blood-supply of the brain. / Roy C.S., Sherrington C.S. // *The Journal of physiology*. – 1890. – Vol.11. – P.85-158.17.
195. Salaud, C. Extrinsic and intrinsic blood supply to the optic chiasm. / Salaud C., Ploteau S., Blery P., [et al] // *Clinical anatomy*. – 2018. – Vol.31. - №3. – P.432-440.
196. Sawada, H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. / Sawada H., Fukuchi T., Tanaka T., Abe H. // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2010. – Vol. 51. – P. 903–906.
197. Schmidl, D. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - relevance for glaucoma. / Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. // *Experimental eye research*. – 2011. – Vol.93. - №2. – P.141-155.
198. Sehi, M. Anterior optic nerve capillary blood flow response to diurnal variation of mean ocular perfusion pressure in early untreated primary open-angle glaucoma. /Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L., [et al] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2005. – Vol.46. - №12. – P.4581-4587. doi:10.1167/iovs.05-0209

199. Selvam, S. Retinal vasculature development in health and disease. / Selvam S., Kumar T., Fruttiger M. // *Progress in retinal and eye research*. – 2018. – Vol.63. – P.1-19.
200. Shahidullah, M. Studies on bicarbonate transporters and carbonic anhydrase in porcine nonpigmented ciliary epithelium. / Shahidullah M., To C.H., Pelis R.M., Delamere N.A. // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2009. – Vol.50. - №4. – P.1791-1800.
201. Sharma, N. Exploring biomarkers for Alzheimer's disease. / Sharma N., Singh A.N. // *Journal of clinical and diagnostic research*. – 2016. – Vol.10. - №7. – P.e1–e6.
202. Shiihara, H. Objective evaluation of size and shape of superficial foveal avascular zone in normal subjects by optical coherence tomography angiography. / Shiihara H., Terasaki H., Sonoda S., [et al] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol.8. - №1. – 10143.
203. Shimazawa, M. An alteration in the lateral geniculate nucleus of experimental glaucoma monkeys: in vivo positron emission tomography imaging of glial activation. / Shimazawa M., Ito Y., Inokuchi Y., [et al] // *PLoS One*. – 2012. – Vol.7. - №1. - e30526.
204. Sihota, R. Topography and fluorescein angiography of the optic nerve head in primary open-angle and chronic primary angle closure glaucoma. / Sihota R., Saxena R., Taneja N., [et al] // *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*. – 2006. – Vol.83. - №7. – P.520-526.
205. Sivaraman, B. Advances in biomimetic regeneration of elastic matrix structures. / Sivaraman B., Bashur C.A., Ramamurthi A. // *Drug delivery and translational research*. – 2012. Vol.2. - №5. – P.323-350.
206. Starks, V. Effect of optic nerve sheath fenestration for idiopathic intracranial hypertension on retinal nerve fiber layer thickness. / Starks V., Gilliland G., Vrcek I., Gilliland C. // *Orbit*. – 2016. Vol.35. - №2. – P.87-90.
207. Su, D. Progression pattern of initial parafoveal scotomas in glaucoma. / Su D., Park S.C., Simonson J.L., [et al] // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol.120. – P.520-527.

208. Suh, M.H. Deep retinal layer microvasculature dropout detected by the optical coherence tomography angiography in glaucoma. / Suh M.H., Zangwill L.M., Manalastas P.I., [et al] // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol.123. - №12. – P.2509-2518.

209. Sung, K.R. Imaging of the retinal nerve fibre layer with spectral domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. / Sung K.R., Kim J.S., Wollstein G., [et al] // *The British journal of ophthalmology*. – 2011. – Vol.95. – P.909–914.

210. Sung, K.R. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. / Sung K.R., Wollstein G., Kim N.R., [et al] // *The British journal of ophthalmology*. – 2012. – Vol.96. – P.1452–1455.

211. Suprasanna, K. Doppler evaluation of ocular vessels in patients with primary open angle glaucoma. / Suprasanna K., Shetty C.M., Charudutt S., Kadavigere R. // *Journal of clinical ultrasound*. – 2014. – Vol.42. - №8. – P.486-491.

212. Tan, B. Correlation of visually evoked functional and blood flow changes in the rat retina measured with a combined OCT+ERG system. / Tan B., Mason E., MacLellan B., Bizheva K.K. // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2017. – Vol.58. - №3. – P.1673-1681.

213. Tan, O. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by fourier-domain optical coherence tomography. / Tan O, Chopra V, Lu AT-H, [et al] // *Ophthalmology*. – 2009. – Vol.116. – P.2305–2314.e2.

214. Tan, P.E. Quantitative comparison of retinal capillary images derived by speckle variance optical coherence tomography with histology. / Tan P.E., Balaratnasingam C., Xu J., Mammo Z., [et al] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2015. – Vol.56. - №6. – P.3989-3996.

215. Taniguchi, T. Endothelin-1 impairs retrograde axonal transport and leads to axonal injury in rat optic nerve. / Taniguchi T., Shimazawa M., Sasaoka M., [et al] // *Current neurovascular research*. – 2006. – Vol.3. - №2. – P.81-88.

216. Tobe, L.A. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. / Tobe L.A., Harris A., Hussain R.M., [et al] // *The British journal of ophthalmology*. – 2015. – Vol.99. - №5. – P.609-612.

217. Traynis, I. Prevalence and nature of early glaucomatous defects in the central 10° of the visual field. / Traynis I, De Moraes CG, Raza AS, [et al] // JAMA ophthalmology. – 2014. – Vol.132. – P.291. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7656.

218. Volbracht, C. Neuroprotective properties of memantine in different in vitro and in vivo models of excitotoxicity / Volbracht C., van Beek J., Zhu C., [et al] // Eur. J. Neurosci. – 2006. – Vol. 23. – №. 10. – P. 2611– 2622.

219. Vrensenm, G.F. Maturation of fiber membranes in the human eye lens. Ultrastructural and Raman microspectroscopic observations. / Vrensen G.F., Duindam H.J. // Ophthalmic research. – 1995. – Vol.27. – P.78-85.

220. Wang, X. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. / Wang X., Jiang C., Ko T., [et al] // Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. – 2015. – Vol.253. – P.1557-1564.

221. Wang, Y. Pilot study of optical coherence tomography measurement of retinal blood flow in retinal and optic nerve diseases / Y. Wang // Investigative ophthalmology & visual science. - 2015. - Vol. 52. - P. 840-845

222. Wanner, I.B. A new in vitro model of the glial scar inhibits axon growth. / Wanner I.B., Deik A., Torres M., [et al] // Glia. – 2008. – Vol.56. - №15. – P.1691-1709.

223. Wareham, L.K. The neurovascular unit in glaucomatous neurodegeneration. / Wareham L.K., Calkins D.J. // Frontiers in cell and developmental biology. – 2020. – Vol.8. – P.452.

224. Wei, X. Assessment of flow dynamics in retinal and choroidal microcirculation. / Wei X., Balne P.K., Meissner K.E., [et al] // Survey of ophthalmology. – 2018. – Vol.63. - №5. – P.646-664.

225. Wetzel, R.K. Immunocytochemical localization of NaK-ATPase isoforms in the rat and mouse ocular ciliary epithelium. / Wei X., Balne P.K., Meissner K.E., [et al] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2001. – Vol.42. - №3. – P.763-769.

226. Winkler, E.A. Central nervous system pericytes in health and disease. / Winkler E.A., Bell R.D., Zlokovic B.V. // Nature neuroscience. – 2011. – Vol.14. - №11. – P.1398-1405.

227. World Glaucoma Association (WGA). Facts about glaucoma [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.worldglaucomaweek.org/what-is-glaucoma/>

228. Worst, J.G.F. Cisternal systems of the fully developed vitreous body in the young adult. // Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom. – 1977. – Vol.97. – P.550-554.

229. Worst, J.G.F. The bursa intravitreal premacularis. // New Developments in Ophthalmology. – 1976. – P. 275-279.

230. Worst, J.G.F. The cisternal anatomy of the vitreous body / Worst J.G.F.; Jongebloed W.L. // Documenta Ophthalmologica. – 1987. – Vol.67. – P.183-196.

231. Wostyn, P. The glymphatic hypothesis of glaucoma: a unifying concept incorporating vascular, biomechanical, and biochemical aspects of the disease. / Wostyn P., De Groot V., Van Dam D., [et al] // BioMed research international. – 2017. – Vol.2017. – e5123148.

232. Wostyn, P. A new glaucoma hypothesis: a role of glymphatic system dysfunction. / Wostyn P., Van Dam D., Audenaert K., [et al] // Fluids and barriers of the CNS. – 2015. – Vol.12. – P.16.

233. Xu, H. Macular microvasculature alterations in patients with primary open angle glaucoma: A cross sectional study. / Xu H., Yu J., Kong X., [et al] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol.95. - e4341.

234. Yamada, R. Studies on the vitreous cells. II. Phase-contrast microscopy and staining characteristics of the vitreous cells of the rabbit eyes. // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 1967. – Vol.71. - №8. – P.1253-1260.

235. Yarmohammadi, A. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. / Yarmohammadi A., Zangwill L.M., Diniz Filho A., [et al] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2016. Vol.57. – P.451-459.

236. Yip, V.C.H. Response: optical coherence tomography angiography of optic disc and macula vessel density in glaucoma and healthy eyes. / Yip V.C.H., Wong H.T., Yong V.K.Y., [et al] // Journal of glaucoma. – 2019. – Vol.28. - №7. – P.132-133.

237. Yu, J. Clinical importance of the anterior choroidal artery: a review of the literature. / Yu J., Xu N., Zhao Y., Yu J. // International journal of medical sciences. – 2018. – Vol.15. - №4. – P.368-375.

238. Yücel, Y.H. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. / Yücel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., [et al] // Progress in retinal and eye research. – 2003. – Vol.22. – P.465–481.

239. Zha, Y. Posterior pole asymmetry analysis and retinal nerve fibre layer thickness measurements in primary angle-closure suspect patients. / Zha Y., Huang W., Zhuang J., Cai J. // BMC Ophthalmol. – 2019. – Vol.19. №1. – P.36.

240. Zhang, J. Oxidative stress and neurodegeneration. / Zhang J., Butterfield D.A. // Brain research bulletin. – 2017. – Vol.133. – P.1-3.