

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**БАКУНИНА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ  
ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ НА ОСНОВЕ НОВЫХ  
ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

14.03.03 – Патологическая физиология

3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Салмаси Жан Мустафаевич

доктор медицинских наук Балашова Лариса Маратовна

Москва - 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕЗУ, ЛЕЧЕНИЮ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ И СМЕШАННОЙ ГЛАУКОМЫ.....</b>	<b>20</b>
1.1. Эпидемиология и факторы риска закрытоугольной и смешанной глаукомы .....	20
1.2. Современные аспекты изучения патофизиологии закрытоугольной и смешанной глаукомы.....	24
1.3. Клинико-генетические исследования возрастной макулярной дегенерации и закрытоугольной глаукомы .....	38
1.4. Участие вегетативной нервной системы в развитии глаукомы .....	45
1.5. Классификация закрытоугольной и смешанной глаукомы .....	51
1.6. Современные представления о лечении закрытоугольной и смешанной глаукомы.....	53
<b>ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>64</b>
2.1. Характеристика исследуемой группы .....	64
2.1.1. Молекулярно-генетические исследования.....	69
2.1.2. Методика проведения исследования вегетативной дисфункции	72
2.1.3. Метод мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии.....	75
2.1.4. Иммунологические исследования и гемостаз.....	77
2.1.5. Морфологические исследования энуклеированных глаз .....	81
2.1.6. Инструментальные исследования .....	82
2.1.7. Оптическая когерентная томография и ОКТ-ангиография .....	84

2.1.8. Методика синустрабекулэктомии, лазерной иридэктомии и интравитреального введения анти-VEGF.....	87
2.1.9. Характеристика антиглаукоматозных препаратов.....	88
2.2. Методы математической статистики и анализа полученных данных	91

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕРВИЧНОЙ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОТЕКАЮЩЕЙ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ..... 92**

3.1. Патогенетическое обоснование.....	92
3.2. Клинико-генетические особенности первичного закрытия угла передней камеры в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией .....	99
3.3. Использование метода инверсионной вольтамперометрии при изучении эффективности анти-VEGF препаратов при лечении «влажной» формы ВМД, сопровождающей первичное закрытие угла передней камеры..	103
3.4. Подходы к лечению и расчету патогенности обнаруженных мутаций при сочетанных формах – первичной закрытоугольной глаукомы и возрастной макулодистрофии .....	105
3.5. Патогенез закрытоугольной глаукомы на основе найденных мутаций в генах коллагена.....	112

### **ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОКТ и ОКТ-АНГИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ.... 118**

4.1. Патофизиология кровоснабжения диска зрительного нерва .....	118
4.2. Оптическая когерентная томография в режиме ангио (ОКТ-ангиография).....	120
4.3. Клинико-ангиографические особенности закрытоугольной и смешанной глаукомы .....	121

### **ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ И ТЕРМИНАЛЬНОЙ «ПОЛЗУЧЕЙ» ГЛАУКОМЕ,  
ОДНОЙ ИЗ НАИБОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ ВИДОВ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ  
ГЛАУКОМЫ..... 133**

5.1. Патоморфологическое обоснование развития терминальной  
закрытоугольной «ползучей» глаукомы и терминальной закрытоугольной  
глаукомы ..... 133

5.2. Морфологические особенности «ползучей» и терминальной  
глаукомы: клеточный состав..... 136

**ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ ГЛАУКОМЫ ..... 142**

**ГЛАВА 7. ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛАУКОМЫ .. 148**

**ГЛАВА 8. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ  
ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ПРИСТУПА  
ГЛАУКОМЫ..... 154**

8.1. Патогенетическое обоснование участия вегетативной нервной  
системы в развитии глаукомы ..... 154

8.2. Клинические исследования..... 155

**ГЛАВА 9. ФОРМИРОВАНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ С УЧЕТОМ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПЕРВИЧНОЙ  
ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ ..... 161**

**ГЛАВА 10. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ  
ПЕРВИЧНОЙ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ..... 164**

10.1. Характеристика методов лечения ..... 164

10.2. Описание методики анестезии и мультисенсорная  
вольтамперометрия ..... 167

10.2.1. Методика анестезии.....	167
10.2.2. Применение метода мультисенсорной вольтамперометрии при исследовании анестезиологических препаратов.....	174
10.3. Исходы раннего послеоперационного периода .....	180
10.4. Сосудистая терапия .....	192
10.5. Результаты лечения через 2-7 лет после операций и патогенетического лечения.....	209
10.5.1. Результаты лечения через 2-4 года после операций и патогенетического лечения .....	210
10.5.2. Результаты лечения через 5-7 лет после операций и патогенетического лечения .....	214
10.6. Исследование гипотензивных препаратов методом мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии .....	224
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>235</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>246</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>248</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>250</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>251</b>
<b>ГЛОССАРИЙ.....</b>	<b>254</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>255</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

По данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность слепоты вследствие закрытоугольной глаукомы в мире составляет приблизительно 2 млн человек [30]. Первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ) является одной из наиболее прогностически неблагоприятных форм глаукомы, составляя от 20 до 30% случаев первичной глаукомы. В доступной литературе нет достаточной информации о патогенезе ПЗУГ, особенно «ползучей» формы и смешанной глаукомы.

В литературе встречается много работ, описывающих особенности сочетания первичной открытоугольной глаукомы и возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [10, 17, 118, 146]. Но вопрос изучения особенностей патогенеза и лечения сочетания первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) и ВМД мало изучен. В соответствии с экспериментальными исследованиями, ишемия и аксотомия приводят к усилению экспрессии VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, сосудистый фактор роста эндотелия сосудов) в глазах с острым приступом глаукомы и являются протекцией ишемического поражения диска зрительного нерва (ДЗН) при ПЗУГ [286]. В то время как при ВМД усиленная экспрессия VEGF приводит к развитию заболевания [17]. Учитывая выраженное нейрогенное влияние VEGF, актуальным является изучение безопасности ингибирования данного фактора роста при сочетанной патологии. Актуальность введения анти-VEGF терапии при сочетании ВМД с ПЗУГ обусловлена и тем, что повышена вероятность офтальмогипертензии с переходом в закрытие угла передней камеры ввиду введения дополнительной жидкости в стекловидное тело [9] со сдвигом иридохрусталиковой диафрагмы кпереди.

Первичное закрытие угла передней камеры часто сопровождается возникновением острого или подострого приступов глаукомы. Но далеко не у

каждого пациента наблюдаются приступы. Нерешенным остается вопрос, почему острый приступ глаукомы одномоментно происходит на одном глазу. Актуальным с точки зрения патофизиологии является определение предрасположенности к приступам глаукомы у пациентов с первичным аппозиционным закрытием угла передней камеры с симпатикотонией.

До настоящего времени многие офтальмологи предпочитали методику поэтапного лазерхирургического лечения больных ПЗУГ, что увеличивает количество необходимых операций и нагрузку на экономику здравоохранения [48, 60, 91, 169, 180, 297]. Недостаточный и кратковременный гипотензивный эффект лазерной иридэктомии из-за неполного открытия угла передней камеры (УПК) в ряде случаев или из-за зарастания иридэктомического отверстия обосновали целесообразность проведения факоемульсификации хрусталика независимо от интенсивности его помутнений первым этапом у физиологически предрасположенных к острому приступу глаукомы (ОПГ) пациентов [41]. Известные методы лечения не позволяют добиться стойкой стабилизации зрительных функций после операции, не предотвращают развитие ОПГ на контрлатеральном глазу.

Актуальным является исследование принципиальной возможности применения метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии в целях определения фармакокинетики местно-анельгизирующих препаратов для качественной местной анестезии при операциях, что позволяет проводить глазные операции без участия анестезиолога и купировать болевой синдром при приступах глаукомы. Применение этой методики в целях определения фармакокинетики гипотензивных препаратов при ПЗУГ позволяет определиться с наиболее эффективным способом введения и сравнить эффективность препаратов.

До настоящего времени с помощью современной методики ОКТ-ангиографии уделено много внимания сосудистым нарушениям в ДЗН при первичной открытоугольной глаукоме, тогда как этому вопросу при закрытоугольной глаукоме, по нашему мнению, не уделено должного внимания. Сосудистые нарушения в ДЗН могут быть патогенетическим обоснованием

проведения сосудистой терапии при ПЗУГ.

Введение в клиническую практику оптической когерентной томографии (ОКТ) установило, что более толстая хориоидея встречается в глазах с меньшей передне-задней осью (ПЗО), более толстым хрусталиком и более плоской роговицей, т.е. у гиперметропов, предрасположенных к ПЗУГ.

По гипотезе Н. Quigley (2013), причиной смещения хрусталика кпереди является увеличение толщины хориоидеи (ТХ), особенно в фовеолярной и перипапиллярной зонах, как при ПЗУГ, так и при первично закрытом угле передней камере (УПК). Таким образом, закрытый УПК обусловлен передним положением хрусталика, что может иметь место не только при короткой, но и при нормальной длине ПЗО [233].

Причины увеличения ТХ до конца не изучены. Существует мнение, что повышение толщины сосудистой оболочки при закрытоугольной глаукоме происходит из-за ее отека (эффузии), ассоциированной с гиперметропией и из-за нарушения строения склеры (повышение ее толщины). Самая большая ТХ зафиксирована у больных с острым приступом глаукомы. Наиболее важная причина хориоидальной эффузии, которая активно изучается в настоящее время, – нарушение кровотока в вортикозных венах. Функционально хориоидальный кровоток определяется кровотоком в вортикозных венах, которые являются основным дренажным путем для хориоидальных сосудов. В литературе отсутствуют данные о влиянии факоэмульсификации хрусталика на изменение толщины хориоидеи (хориоидальное давление) при ПЗУГ.

Определение аутоантителообразования (к нативной ДНК (нДНК), денатурированной ДНК (дДНК), коллагену II типа, коллагену IV типа, общему белку миелина (ОБМ)), концентраций цитокинов ИЛ-6 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) при смешанной и закрытоугольной глаукомах, уровня трансформирующего фактора роста бета1 (ТФР- $\beta$ 1) и VEGF в различных биологических жидкостях (внутриглазная жидкость, сыворотка крови, слезная жидкость) может дать представление о патофизиологии процесса у пациентов с ПЗУГ и о своевременном выявлении факторов риска. Иммунологические

исследования могут стать инструментом для понимания патогенеза закрытоугольной и смешанной глаукомы.

Поиск полиморфизмов генов при ПЗУГ и ВМД может дать представление не только о течении патологического процесса у пациентов с ПЗУГ в сочетании с ВМД, но и о своевременном выявлении факторов риска одного заболевания при наличии другого, о возможностях патогенетического лечения при этих заболеваниях.

### **Степень разработанности темы**

Заболеваемость и особенности течения ПЗУГ, оценка тяжести и изучение биометрических параметров глаза при ПЗУГ рассматриваются в работах [15, 26, 31, 235] и других. Однако нет достаточной информации по патогенезу ПЗУГ, а также в сочетании с ВМД, в доступной литературе.

Проблеме изучения лечения ПЗУГ посвящены ряд российских и иностранных научных исследований [15, 31, 41, 48, 60, 92, 167] и других.

Научный интерес некоторых авторов (Балашова Л.М., 1995; Еричев В.П., 2017) представляет определение цитокинов в крови и слезной жидкости при глаукоме [14, 21]. Однако в доступной литературе мы не нашли достаточную степень изученности цитокинового статуса при ПЗУГ, что представляет научный интерес с точки зрения патогенеза ПЗУГ.

В последнее время появились публикации по проблеме ангио-ОКТ при глаукоме (Курьшева Н.И. и соавт., 2014). Это объясняется совершенствованием диагностики, акцентированием внимания на сосудистых проблемах при глаукоме, возможностью объяснить звенья патогенеза заболевания. Однако остаются нерешенными вопросы ранней диагностики предрасположенности к ОПГ, к хронической закрытоугольной глаукоме (ХЗУГ), скрининга на наследственные факторы, в том числе в сочетании с ВМД, данных ангио-ОКТ при критических формах ПЗУГ [26].

Необходимость выявления предрасположенности к ОПГ, к ХЗУГ определяет алгоритм выбора терапии, прогноз, что обуславливает поиск надежных инструментов дифференциального диагноза острой и хронической глауком,

сравнительного анализа клинических маркеров и других прогностических параметров. Эти и другие вопросы по диагностике и ведению больных с ЗУГ явились основой нашего исследования.

В связи с вышеизложенным, основной **целью работы** явилась разработка патогенетически ориентированных подходов к лечению на основе изучения патогенеза развития первичной закрытоугольной и смешанной глаукомы, в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией сетчатки.

### **Задачи**

1. Провести клинико-генетические исследования при первичной закрытоугольной и смешанной глаукоме, протекающей в том числе с возрастной макулярной дегенерацией сетчатки.

2. Изучить нарушения иммунитета и гемостаза при разных видах глаукомы.

3. Изучить нарушения функционирования вегетативной нервной системы у больных с первичной закрытоугольной и смешанной глаукомой и определить предрасположенность к приступам глаукомы у пациентов с первичным аппозиционным закрытием угла передней камеры.

4. Изучить морфологические изменения в тканях глазного яблока при остром и подостром приступах глаукомы, при хронической закрытоугольной глаукоме для патогенетического обоснования схем лечения.

5. Исследовать ведущие звенья патогенеза развития закрытоугольной и смешанной глаукомы, в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией.

6. На основании выявленных механизмов развития закрытоугольной и смешанной глаукомы разработать патогенетически обоснованные консервативные и хирургические методы лечения.

7. Осуществить выбор наиболее эффективных блокад и анестетиков, используемых для купирования острого и подострого приступов глаукомы.

### **Новизна, преимущества перед существующими аналогами**

Впервые изучены основы генетической предрасположенности к развитию острого приступа глаукомы и к развитию хронической закрытоугольной глаукомы,

в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией в российской популяции.

Впервые изучены сосудистые нарушения, заключающиеся в снижении плотности сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне при закрытоугольной и смешанной глаукоме, при помощи ОКТ-ангиографии до и после факоемульсификации хрусталика, доказывающие необходимость применения сосудистой терапии и включение ее в схемы лечения пациентов с закрытоугольной и смешанной глаукомой.

Впервые изучено снижение «хориоидального» давления при ПЗУГ после факоемульсификации хрусталика и отсутствие снижения «хориоидального» давления после традиционной иридэктомии по данным ОКТ.

Изучены морфологические изменения при ПЗУГ, клеточный состав (лимфоцитарно-плазмоцитарный) инфильтратов в цилиарном теле, доказывающий необходимость применения стероидных противовоспалительных средств, тромболитиков и сосудистой терапии при критических формах ПЗУГ.

Впервые в офтальмологии с помощью электрохимического метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии изучена возможность определения в слезной жидкости и эффективность противоглаукомных, анти-VEGF препаратов и анестетиков в лечении закрытоугольной и смешанной глаукомы.

С помощью мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии доказана эффективность ретробульбарной анестезии по сравнению с инфраорбитальной и отсутствие влияния гипотензивного препарата на анестетики.

Впервые доказана тесная взаимосвязь изменений иммунитета и гемостаза при закрытоугольной и смешанной глаукоме.

Предложена классификация первичной закрытоугольной глаукомы на основе патогенетических механизмов ее развития.

Доказана необходимость удаления хрусталика на другом глазу в качестве профилактической меры возникновения острого приступа глаукомы на основе определения уровня цитокинов.

На клиническом материале изучен клинический эффект патогенетических стандартных и предложенных нами методов лечения с описанием патогенеза воздействия используемых препаратов и хирургических методов лечения у пациентов с закрытоугольной и смешанной глаукомой, в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией, в сравнении с контрольной группой.

### **Теоретическая значимость и практическая ценность работы**

Впервые в России разработаны методы превентивной коррекции приступов закрытоугольной глаукомы, основанные на функциональном обследовании сердечно-сосудистой системы с контролем вегетативной нервной регуляции и позволяющие выявлять причины обострения ПЗУГ.

Разработанный способ анестезии и фактоэмульсификации при первичной закрытоугольной глаукоме позволяет минимизировать операционные и послеоперационные осложнения. Рекомендована ретробульбарная анестезия препаратами, т.к. их действие на слезную жидкость сильнее, чем при введении препаратов инфраорбитально.

Разработанный диагностический критерий дифференциальной диагностики зрачкового и витреохрусталикового блока на основе параметров ИОЛ-мастера позволяет определиться клиницисту с объемом операции.

Впервые в России проведено патогенетически направленное лечение в сочетании с консервативной сосудистой, противовоспалительной и фибринолитической терапией в группе пациентов со смешанной и закрытоугольной глаукомой.

Применение методики ангио-ОКТ и взаимосвязанные иммунные и гемостатические изменения, доказанные морфологически при ПЗУГ, позволяют обосновать применение противовоспалительной и фибринолитической терапии при лечении закрытоугольной и смешанной глаукомы.

Доказано, что инстилляционная антиглаукомная терапия почти не влияет на вводимые препараты-анестетики ретробульбарно и инфраорбитально.

Разработанные подходы и принципы патогенетически обоснованной

терапии закрытоугольной глаукомы, в том числе в сочетании с ВМД, комплексная оценка эффективности лечения могут быть использованы в практическом здравоохранении для проведения оптимальной превентивной терапии, снижая экономическую нагрузку на здравоохранение.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа состоит из ретроспективного исследования, проспективных когортных наблюдений и открытого обсервационного когортного исследования (регистра) и решает проблему патогенеза и ведения больных с разными формами ПЗУГ в практике офтальмолога.

Объект исследования: пациенты с ПЗУГ, в том числе с ВМД и со смешанной глаукомой.

Предмет исследования: возможности предикторной клинико-инструментальной характеристики ПЗУГ разного генеза.

Дизайн исследования, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и правилами надлежащей клинической практики (GCP), отражен в протоколе, одобренном независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 212 от 22.11.2021).

В работе применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, а также статистическая обработка полученных данных.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Клинико-генетические исследования больных с первичной закрытоугольной глаукомой и «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации свидетельствуют о сочетании врожденного аппозиционного первичного закрытия угла передней камеры (не синехиального) с соответствующими изменениями в центральной зоне сетчатки. «Влажная» форма возрастной макулярной дегенерации в сочетании с первичной закрытоугольной или смешанной глаукомой требует тщательного подбора методов терапевтического и хирургического лечения, учитывая вероятность провокации приступа глаукомы при интравитреальном введении анти-VEGF препаратов.

2. Доказаны изменения со стороны фибринолитической системы слезы при

нарушениях локального иммунитета. Пациенты с высоким содержанием провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , VEGF относятся к группе риска неблагоприятного течения заболевания. Взаимосвязанные иммунные и гемостатические изменения ведут к усугублению воспалительных и застойных явлений, возникающих при остром и подостром приступах глаукомы, тормозящих разблокировку угла передней камеры и диктуют необходимость применения препаратов, направленных на коррекцию гемостаза и стероидной противовоспалительной терапии.

3. Исследование симпатико-парасимпатического статуса на доклиническом этапе представляется важным для стратификации риска, может повлиять на сроки и тактику лечения пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой. Таким образом, необходимо учитывать не только эпидемиологическую и анатомическую предрасположенность, но и исследовать симпато-парасимпатический статус пациента.

4. Значительное снижение плотности регионарного кровотока на уровне глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa, увеличение толщины хороидеи из-за нарушения венозного оттока по вортикозным венам, диктует необходимость дополнить сосудистой терапией схемы лечения ПЗУГ, учитывая сосудистый компонент приступа глаукомы.

5. Толщина глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa, измеренная ОКТ-ангиографией, коррелирует со структурным повреждением ганглиозных клеток сетчатки.

6. Факоэмульсификация хрусталика и сосудистая терапия (пентоксифиллин в/в, затем перорально) после операции индуцировали значительное улучшение перипапиллярной перфузии.

7. Ретробульбарные блокады по сравнению с инфраорбитальными эффективно блокируют симпатическую нервную систему и пролапс иридохрусталиковой диафрагмы, способствуют более быстрому снятию острого и подострого приступов глаукомы.

8. Разработанные схемы терапевтического и хирургического лечения острых и подострых приступов при первичной закрытоугольной глаукоме (факоэмульсификация даже прозрачного хрусталика при первичном остром или подостром приступе глаукомы на другом глазу, как профилактика острого приступа глаукомы; иридэктомия при анти-VEGF терапии влажной формы возрастной макулярной дегенерации, заранее выполненная ретробульбарная анестезия при факоэмульсификации хрусталика во время приступа глаукомы; противовоспалительная стероидная терапия, сосудистая терапия) способствуют более эффективному купированию этих приступов и сохранению зрения.

### **Формы и этапы внедрения**

Впервые в России реализован подход в лечении пациентов с закрытоугольной и смешанной глаукомой, основанный на комбинации с сосудистой, противовоспалительной и антифибринолитической терапией; на факоэмульсификации на другом глазу, как профилактики острого приступа глаукомы.

По материалам исследования опубликованы статьи в общероссийских и региональных сборниках, результаты доложены на всероссийских и международных конференциях.

Результаты данного научного исследования внедрены в работу офтальмологических отделений государственных бюджетных и частных учреждений – научно-клинического центра «Офтальмик», КОГБУЗ «Кировская клиническая офтальмологическая больница», ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ и в учебный процесс кафедры патологической и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

### **Ожидаемая медико-социальная и экономическая эффективность от внедрения предложений**

Внедрение результатов исследования должно улучшить зрительные функции у больных с разными видами закрытоугольной и смешанной глаукомы, в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией, после применения

патогенетического лечения, направленного на коррекцию патологических механизмов развития заболевания, предотвратить повторное поступление и необходимость повторного лечения пациентов в стационаре.

Запатентованная методика ретробульбарной блокады, блокирующая симпатическую нервную систему и пролапс иридохрусталиковой диафрагмы, будет способствовать более быстрому снятию острого и подострого приступов глаукомы.

Предложенные нами схемы терапевтического и хирургического лечения закрытоугольной и смешанной глаукомы (противовоспалительная стероидная терапия до операции, факоэмульсификация хрусталика без предварительной иридэктомии, сосудистая терапия после операции) будет способствовать эффективной стабилизации внутриглазного давления и зрительных функций.

Выявление отклонений симпатико-парасимпатического статуса пациентов, генетической предрасположенности к острым приступам глаукомы и к развитию влажной формы ВМД может повлиять на сроки и тактику лечения этих больных, предиктивной диагностике и эффективному лечению.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих поставленным цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении  $p < 0,05$ . Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, соответственно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на международной конференции ASCRS-2019 (American Society of Cataract and Refractive Surgery) (США, 2019), конгрессе Российского глаукомного общества с международным участием (2019) (в программе доклад, тезисы), конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (2019, 2020, 2021), конференции «Азаровские чтения.

Нейроофтальмология. Патология сетчатки» (Крым, 2019), форуме «Пролиферативный синдром в биологии и медицине» (Москва, 2018, 2020), конференциях «Неотложная детская хирургия и травматология» (Москва, 2020), «Лабораторная медицина и клиническая практика» (Москва, 2019).

Апробация диссертации состоялась 16.03.2022г. на совместном заседании кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ при участии врачей ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова (Москва), протокол заседания кафедры № 5.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.03 – Патологическая физиология и 3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования этих специальностей.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 21 научная работа, из них 12 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций научных результатов диссертаций, 8 – в журналах, индексируемых Scopus, 1 – в зарубежном журнале. Получено 3 патента на изобретение, зарегистрированных в Госреестре Российской Федерации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 288 страницах. Состоит из введения, 10 глав, содержащих обзор литературы, объекты и методы исследования, данные клинико-генетических исследований, клинико-функциональных исследований и результаты терапевтического и хирургического лечения больных, анализ побочных эффектов и осложнений терапии, обсуждение различных терапевтических тактик, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, глоссарий, список литературы. Диссертация иллюстрирована 85 рисунками, 63 таблицами. Список литературы включает 301 источник, из них 52 отечественных и 249 зарубежных авторов.

### **Личный вклад автора**

Выбор направления исследования принадлежит автору. Автором лично проведена работа по разработке схемы патогенеза первичной закрытоугольной глаукомы, биоинформатической обработке и анализу файлов генетического исследования fastq, выяснение степени патогенности найденных мутаций, по расчету коэффициента вегетативной дисфункции. Автор непосредственно разработал дизайн представленного исследования, проводил работу с архивными историями болезни пациентов в рамках ретроспективной фазы исследования, а также осуществлял скрининг и наблюдение пациентов на этапе проспективного исследования. Лично автором осуществлялся сбор материала, анализ и обобщение результатов, велся мониторинг основных параметров, проводилась аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение результатов. Лично автором проводилось лечение и операции. Все пациенты, включенные в исследование, были осмотрены автором на стадии стационарного обследования, лечения, в соответствии с протоколом исследования. Функция автора в этой работе является определяющей и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их научно-практической, теоретической и клинической реализации, обсуждения результатов в научных публикациях и докладах до их внедрения в клиническую практику.

Текст диссертации написан и оформлен лично автором. Фамилии участников совместных исследований представлены в разделе диссертации «Объекты и методы исследования».

### **Благодарности**

Выражаю глубокую благодарность консультантам – профессору, д.м.н. Салмаси Жеану Мустафаевичу и д.м.н. Балашовой Ларисе Маратовне; ведущему научному сотруднику, к.м.н. Милаш Сергею Викторовичу за неоценимую помощь в проведении ангио-ОКТ; заведующему лабораторией фундаментальных исследований в офтальмологии ФГБНУ «НИИ глазных болезней» Минздрава России, к.м.н. Федорову Анатолию Александровичу за неоценимую помощь в

проведении морфологических исследований; доценту кафедры, к.м.н. Колесниковой Лидии Николаевне за ценные советы при ее написании и помощь в выполнении работы. Автор с особой признательностью благодарит научных сотрудников Медико-генетического центра за помощь в проведении генетических анализов и их обсуждение, а именно Винер М.Е. – за поиск мутаций и анализ их патогенности, за помощь в биоинформатическом анализе биообразцов; благодарит заведующего отделением к.м.н. Бахарева А.В., Иванова И.Л., профессора Щербо С.Н. – за поддержку при выполнении клинической части работы, членов своей семьи – за моральную поддержку в написании работы. Без всех вас данная работа не могла быть выполнена!

### **Финансирование**

Работа была проведена частично за счет личных средств автора.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕЗУ, ЛЕЧЕНИЮ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ И СМЕШАННОЙ ГЛАУКОМЫ

## 1.1. Эпидемиология и факторы риска закрытоугольной и смешанной глаукомы

По данным Либман Е.С. (2009), распространенность слепоты вследствие закрытоугольной глаукомы в мире составляет приблизительно 2 млн человек. Первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ) является одной из наиболее прогностически неблагоприятных форм глаукомы с точки зрения повреждения зрительных функций, составляя 50% случаев слепоты во всем мире по причине глаукомы [30]. Как указывает Tham Y.C. et al. (2014), в 2040 году уровень заболеваемости ПЗУГ вырастет до 32,04 млн человек [145]. Риск слепоты как минимум в три раза выше, чем при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) [176].

Согласно European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition (2017) первичное закрытие угла определяется как угол, препятствующий оттоку водянистой влаги, а признаки указывают на обструкцию трабекулы периферической частью радужной оболочки. Термин «глаукома» добавляется при наличии глаукоматозной оптиконейропатии: закрытоугольная глаукома. Факторами риска ПЗУГ являются: более пожилой возраст, женский пол, азиатская и эскимосская расы [129].

Для понимания уровня закрытия угла передней камеры и отличия первичной закрытоугольной глаукомы от ПОУГ приводим рисунок 1.1. На рисунке отчетливо виден уровень препятствия оттоку ВГЖ при ПЗУГ.

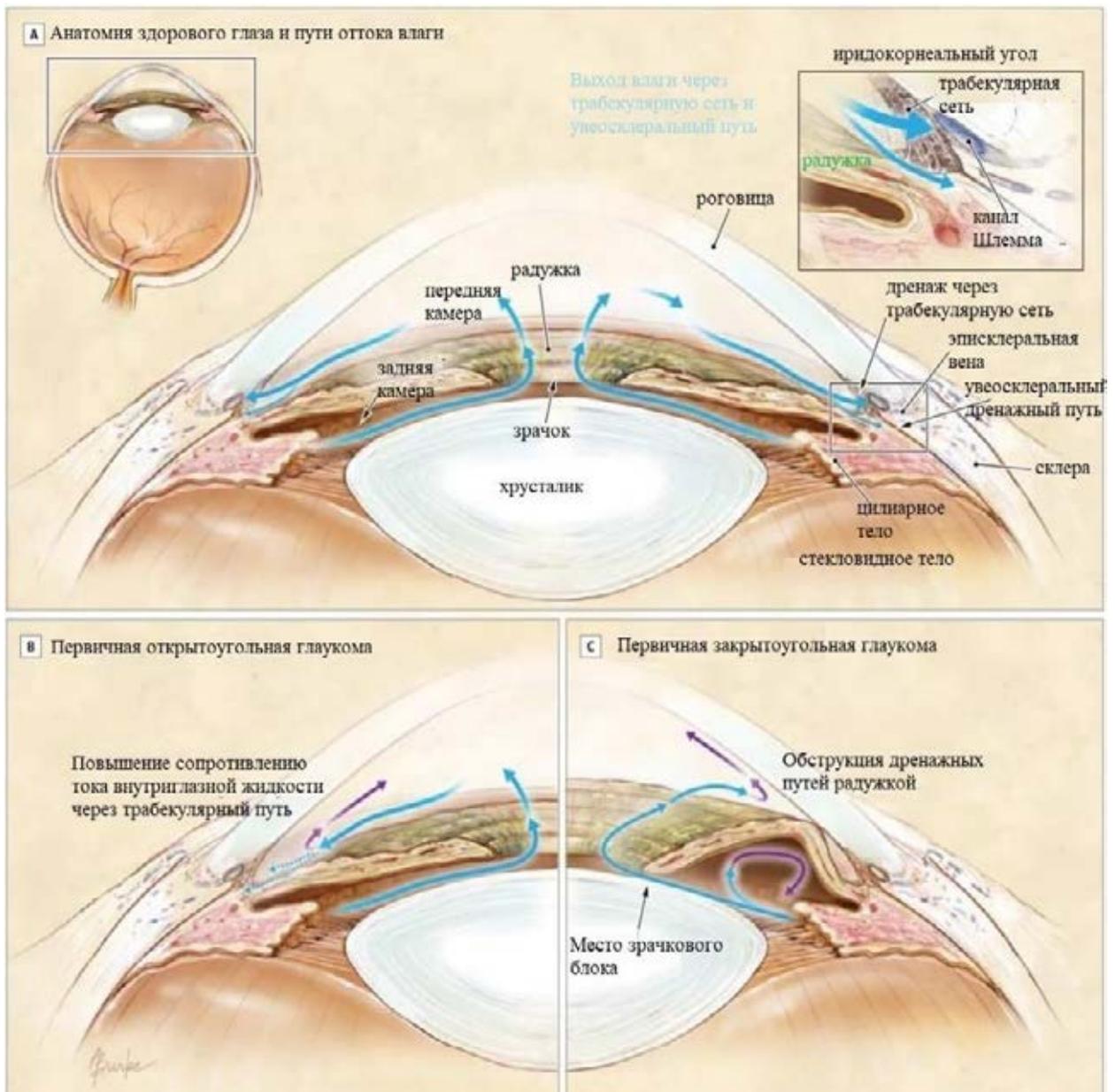


Рисунок 1.1 – Пути оттока внутриглазной жидкости в здоровых глазах и в глазах с глаукомой (Источник: Weinreb et al., 2014. Модифицирован) [293].

Согласно эпидемиологическим исследованиям (Foster P.J. et al., 1996; Quigley H.A. et al., 2006; Егоров Е.А. и соавт., 2016) большинство случаев ПЗУГ приходится на Азиатский регион ввиду анатомических особенностей строения глазного яблока. У представителей монголоидной расы более короткая осевая длина глазного яблока и более мелкая передняя камера [144]. Особенно высокий процент заболеваемости ПЗУГ в Китае, доля китайских пациентов составляет 47,5% от общего числа

случаев ПЗУГ в мире [235]. Также ПЗУГ широко распространена в эскимосской этнической группе [13].

Соотношение открытоугольной и закрытоугольной форм у лиц азиатского происхождения и у населения Китая составляет 1:3 [31].

ПЗУГ нечасто встречается у европеоидов, но, например, в Шотландии составила 22,9% (50/128) случаев впервые диагностированной глаукомы по данным [206].

Основными факторами риска закрытия угла глаза является маленький глаз с небольшой глубиной передней камеры, более толстой линзой, расположенной ближе к передней части, и короткой осевой длиной глаза [120, 207, 281].

Как отметил Аветисов К.С. (2013), толщина хрусталика в «коротких» глазах превышает аналогичный показатель в «нормальных» и «длинных» глазах на 0,51 и 0,54 мм соответственно, что, учитывая почти совпадающие показатели объема, может быть объяснено особенностями конфигурации хрусталика [1]. В «коротких» глазах (особенно «опасных» с точки зрения потенциальных нарушений гидродинамики) имеет место меньшая корреляция объема и глубины передней камеры и особенно объема и ширины угла передней камеры (коэффициенты 0,60 и 0,37 соответственно).

С возрастом увеличивается толщина нативного хрусталика, что приводит к повышенному риску приступа глаукомы у пациентов с первичным закрытием угла передней камеры. В ретроспективном исследовании S. Verma (2017) быстрое прогрессирование ПЗУГ было связано только с возрастом больных и размерами экскавации диска зрительного нерва (Э/ДЗН) на момент начала мониторинга, но не с уровнем внутриглазного давления (ВГД) [224].

Согласно результатам Курышевой Н.И. с соавт. (2020), риск прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) возрастал у больных старше 70 лет при ПЗУГ [28]. Также результатом нормальных инволюционных изменений является задняя отслойка стекловидного тела (ЗОСТ). При узком УПК и наличии анатомической предрасположенности к развитию ПЗУГ возникновение ЗОСТ нарушает стабильность ширины УПК, что может стать причиной развития

гидродинамических блоков и подъема ВГД [15].

Очевидно, что глазная биометрия является фактором риска развития острого приступа глаукомы. Глаза, в которых произошел острый приступ глаукомы, изначально показывали наибольшее отклонение от нормы, чем глаза с ПЗУГ. На ультразвуковой биомикроскопии и оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза определялись большая толщина и свод и более переднее положение хрусталика [181, 210], меньшая глубина, площадь и объем передней камеры и более толстая радужка с большей кривизной радужной оболочки, меньшая аксиальная длина глаза [120, 207], больший диаметр роговицы у лимба [72].

Разными авторами были предложены разные прогностические коэффициенты, которые позволяют определить предрасположенность к развитию ПЗУГ. К таковым относятся коэффициент Lowe [190] и осевой коэффициент Ширшикова. Для расчета коэффициентов используются следующие параметры: глубина передней камеры, толщина хрусталика и размер ПЗО. При использовании коэффициента Lowe считается, что предрасположенность к ПЗУГ имеется при  $KL \leq 0,2$ , а при использовании осевого коэффициента Ширшикова предрасположенность к ПЗУГ имеется тогда, когда коэффициент (ОКШ) больше, чем 10 [16].

Таким образом, проведение скрининга больных с определенной биометрией в некоторых этнических группах на наличие предрасположенности к возникновению острого приступа глаукомы и на возможность хронического течения закрытия угла передней камеры на современном этапе остается актуальным. Понимание процессов патогенеза различных видов ПЗУГ, выделение дифференциально диагностических признаков представляет большой научный интерес.

## 1.2. Современные аспекты изучения патофизиологии закрытоугольной и смешанной глаукомы

Выявлено преобладание первичной закрытоугольной глаукомы у лиц с гиперметропическим типом строения глазного яблока – короткая передне-задняя ось в сочетании с «толстым» хрусталиком и мелкой передней камерой [32, 34, 48, 56, 190, 191].

На основе ультразвуковой биомикроскопии механизм закрытия угла разделяется, в соответствии с классификацией Свенда Веделя Кессинга и Джона Тайгесена, на зрачковый блок (ЗБ), плато радужки и смешанный механизм. После лазерной иридэктомии глаза со зрачковым блоком были переклассифицированы в смешанный механизм. В группе с механизмом плоской радужки после иридэктомии угол почти не раскрылся [278].

Moghimi S. et al. (2018) провели кластерный анализ спектров закрытия угла передней камеры на основе данных компьютерной томографии переднего отрезка глаза. В первый кластер вошли пациенты с наименьшей глубиной передней камеры глаза, а также наибольшим сводом хрусталика. Во второй кластер вошли пациенты с самой толстой радужкой размером 2000 микрон ( $p=0,048$ ), с самой большой площадью радужной оболочки ( $p<0,001$ ) и самой глубокой передней камерой глаза. Третий кластер характеризовался элементами обоих кластеров и более высокой кривизной радужки ( $p<0,001$ ). Большинство глаз с ПЗУ и ПЗУГ классифицировалось во 2-й кластер [98].

Согласно Winegarner A. et al. (2019), проводившему визуализацию переднего отрезка глаза по Scheimpflug, самым чувствительным параметром в скрининге закрытого угла передней камеры является глубина передней камеры [57].

В поисках ответа на вопрос, почему у части пациентов с одинаковым биомикроскопическим строением глаза происходит прогрессирование с развитием закрытоугольной глаукомы, а у других не происходит, Li S. с соавт. (2019) изучили связь между высокими исходными уровнями мочевины (МК) в сыворотке крови и снижением риска прогрессирования ПЗУГ у 32 пациентов. Это первичное

открытие предполагает, что высокие уровни сывороточной МК могут иметь защитное значение против ПЗУГ и могут замедлять прогрессирование заболевания [67] в силу антиоксидантных и нейропротекторных свойств.

Общепринятый способ купирования приступа глаукомы пилокарпином 1% не подходит для длительного применения из-за большого количества побочных эффектов препарата, описанных в инструкции (кратковременные боли в глазу, покраснение его, ощущение жжения, ухудшение зрения в сумерках, возможный спазм аккомодации, головная боль, сопровождаемая слезотечением, аллергический конъюнктивит или дерматит кожи век). В единичных случаях отмечалась отслойка сетчатки, уплотнение либо образование кисты радужки из-за применения миотиков. Длительное применение пилокарпина может вызывать фолликулярный конъюнктивит, а также помутнение хрусталика или кератопатию. А внутренняя симпатомиметическая активность может привести к повышенной хориоидальной эффузии.

Согласно Marchini G. et al. (2015), Fea A.M. et al. (2018), закрытие угла может повторяться после профилактической периферической иридотомии до 50-58% случаев, произведенной после купирования приступа глаукомы на контралатеральном глазу, из-за синдрома плато радужки, диспропорции хрусталика или цилиарной блокады, а также из-за развития хронической закрытоугольной глаукомы [188, 204].

Частое прогрессирование катаракты, случаи подвывиха хрусталика после лазерной периферической иридэктомии (ЛПИ) несколько дискриминируют этот метод лечения.

Более того, иридэктомия сама по себе может способствовать формированию передних синехий [193, 279]. Длительная аппозиция или повторные подострые приступы также приводят к постепенному формированию передних синехий. Они обычно начинаются в верхнем углу, который уже, чем нижний угол, в виде точечных синехий, и постепенно расширяются [194].

Kwon J.C. et al. (2018) отобрали 133 глаза 75 участников и разделили их на 4 группы в соответствии с механизмами закрытия угла на основе базовых

изображений ОКТ переднего отрезка глаза (AS-OCT): зрачковый блок, конфигурация плато радужки, толстый валик периферической радужки и увеличенный свод хрусталика. После лазерной иридэктомии угол передней камеры расширился в группе со зрачковым блоком и с толстым валиком периферической радужки, тогда как в группе с конфигурацией плато радужки и увеличенным сводом хрусталика УПК не расширился. Таким образом, идентификация механизма закрытия УПК перед лазерной иридэктомией может помочь предсказать прогрессивные изменения параметров переднего отрезка глаза в глазах с закрытым углом [178].

Nongpiur M.E. et al. (2020) сделали вывод на основании обследования 187 пациентов с ПЗУГ, что более высокая доля плато-конфигурации радужки в глазах с тяжелой ПЗУГ по сравнению с ПЗУГ с ранней или средней степенью позволяет предположить, что это может быть фактором, способствующим тяжести заболевания [223]. Плато радужки определялось как наличие всех следующих критериев УЗБМ в  $\geq 2$  квадрантах УПК: направленное вперед ресничное тело, отсутствие ресничной борозды, плоскость радужки и иридоотрабекулярный контакт. Тяжесть заболевания определялась на основе среднего отклонения поля зрения (MD) и классифицировалась как ранняя и умеренная ( $MD \geq -12$  дБ), развитая (от  $-12,01$  дБ до  $-20$  дБ) и тяжелая ( $MD < -20$  дБ). А глаза с повышенной периферической толщиной радужки на основе ультразвуковой биомикроскопии (УЗБМ) (750 мк) имеют повышенную вероятность плато радужки [224].

Интерес к радужке при ПЗУГ проявляют все больше современных исследователей. Экспрессия гена Col1A1, который кодирует компонент цепи про- $\alpha 1(I)$  коллагена I типа и, соответственно, плотность коллагена I типа была выше в радужке глаз с острым приступом глаукомы, чем при первичной открытоугольной глаукоме, первичном закрытии угла передней камеры и в здоровых глазах [114, 122]. И наоборот, снижение содержания коллагена I типа может привести к тому, что тонкая и гибкая радужка будет более подвержена изменениям положения, вызванным водными потоками и, таким образом, может усугубить зрачковый блок из-за закрытия синехиями. Плотность коллагена I типа в тканях радужки была ниже

в глазах хронической ЗУГ, чем при первичной открытоугольной глаукоме, первичном закрытии угла передней камеры и в здоровых глазах. То есть возникает так называемая «флотирующая» радужка [114]. Таким образом, эти результаты подразумевают, что патогенез развития острого приступа глаукомы отличается от хронического развития ПЗУГ.

Pant A.D. et al. (2018) показали с помощью неинвазивной количественной оценки *in vivo*, что механические свойства радужки могут играть роль в патофизиологии ПЗУГ. Радужка глаз пациентов с ПЗУГ в анамнезе была значительно жестче по сравнению со здоровыми контрольными радужками. Авторы считают, что если их предположение подтвердится, то в дальнейшем можно разработать такие методы лечения ПЗУГ, как снижение жесткости радужки [158].

Soh Z.D. et al. (2021) подчеркивают, что при расширении зрачка в глазах с ПЗУГ происходит меньшее изменение объема радужки, что приводит к ее сближению с трабекулярной сетью [165] и может привести к развитию ОПГ.

Ye Zhang et al. (2016) с помощью УЗБМ изучали поведение радужки в темноте у 31 пациента с первичным закрытием угла передней камеры (ПЗУ), у 31 пациента с ПЗУГ и у 31 пациента без глаукомы [125]. Авторы обнаружили, что потеря площади поперечного сечения радужки при увеличении диаметра зрачка на 1 мм в темноте была фактором риска для окклюзируемого угла. Таким образом, значительные различия в поведении радужки в темноте по сравнению со светом в глазах с ПЗУГ и нормальных глазах дополняют доказательства того, что динамическое изменение радужки играет определенную роль в патогенезе закрытия УПК.

Wang W. et al. (2018) поставили цель сравнить некоторые биометрические параметры между глазами с односторонней хронической первичной закрытоугольной глаукомой и другими неглаукоматозными глазами у одного и того же пациента. Авторы наблюдали значительную разницу в толщине радужки и хороидеи между глазами с ПЗУГ и контрлатеральными глазами на основе данных ИОЛ-мастера и ОКТ переднего отрезка глаза 17 пациентов [82]. По данным Huang

Л. с соавт. (2015), на основании биометрических параметров 41 пациента были сделаны выводы, что в глазах с хронической ПЗУГ (ХПЗУГ) – меньшая глубина передней камеры, меньшие углы передней камеры, более тонкая радужка и большее расстояние между радужной оболочкой и цилиарными отростками, чем в контрлатеральных глазах. Толщина линзы, ее расположение и передне-задняя ось, по данным авторов, не играют значительной роли в переходе от первичного закрытия угла передней камеры в ХПЗУГ [102].

Общепризнано, что хроническое воспаление сопровождает большинство нейродегенеративных заболеваний [160]. Относительно недавние исследования Chen H. et al. (2018) показали, что преходящее повышение ВГД индуцирует экспрессию белков теплового шока (HSP-heat shock proteins) ганглиозными клетками сетчатки и аксонами, а последующая инфильтрация CD4<sup>+</sup> Т-клетками со специфичностью для HSP в сетчатку приводит к развитию агрессивной глаукомной нейродегенерации [99]. Предполагается, что одного кратковременного повышения внутриглазного давления достаточно, чтобы индуцировать экспрессию белков теплового шока в ткани глаза, и что аутоагрессивные CD4<sup>+</sup> Т-клетки ранее были активированы HSP. Согласно другим исследованиям Chen H. et al. (2021), сывороточный белок HSP70 может быть использован в качестве индекса клинического скрининга, который может помочь врачам в диагностике острого приступа глаукомы в будущем [152]. Zhang M.H. et al. (2018) описали, что HSP70 оказывает антиапоптотическое действие на клетки и индуцирует HSP производить эндогенную защиту в нейрональных клетках [203]. Одной из его форм является HSPA1B [153], которая, согласно Salehi et al. (2017), является фактором риска развития глаукомы [266].

Вероятность аутоиммунного характера дегенеративных изменений при глаукоме подтверждают Joachim S. C. et al. (2008), Рукина Д.А. и соавт. (2011), Tezel G. (2004), Rieck J. (2013), т.к. у больных глаукомой был зафиксирован высокий уровень аутоантител к коллагеновым волокнам дренажной зоны и решетчатой пластинки склеры [20, 245, 256, 262].

Еричев В.П. и соавт. (2017) подчеркивают, что к основным

провоспалительным цитокинам, имеющим отношение к глазным болезням, относят ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, основной хемокин воспаления ИЛ-8. Согласно сводной таблице Еричева В.П. и соавт. (2017), ИЛ-1 может секретироваться В-лимфоцитами, макрофагами, клетками конъюнктивы, эпителием и стромой роговицы, которые присутствуют в тканях глаза; ИЛ-6-макрофагами, эпителием роговицы и конъюнктивы, стромой роговицы, сосудистым эндотелием; ФНО-макрофагами, Т- и В-клетками, эндотелием роговицы и конъюнктивы, трабекулярной сетью, базофилами [14].

Впервые в нашей стране проблему обнаружения различных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ ) в слезе, внутриглазной жидкости и в сыворотке крови, антител к коллагену II и IV типов в крови при глазных заболеваниях (при отслойке сетчатки, диабетической ретинопатии и первичной открытоугольной глаукоме) подняла Балашова Л.М. и соавт. в 1991–1995 гг. (Способ профилактики пролиферативных изменений в стекловидном теле в эксперименте // Положительное решение о выдаче А.С. от 29.05.92 по заявке 498443/14 от 1991 г. Патент RU 2008861 С1 G A61 F 9/00, 1994 (соавт. Е.О. Саксонова, А.И. Мовшович, Н.С. Зайцева и др.); Способ предупреждения грубого рубцевания роговицы // Патент RU 2012890 С1 G01 N 33/80, 1994 (дата приоритета – 1991 г., положительное решение – 1992 г. по заявке 4950578/14) (соавт. Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Е.О. Саксонова и др.).

Маркелова Е.В. и соавт. (2014) обнаружили повышение следующих провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с глаукомой: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17. При этом у пациентов с ПЗУГ их концентрация повышалась резко к третьей стадии заболевания [46].

Chua J. et al. (2012) обнаружили повышение CXCL9 (индуцированного монокина интерфероном-гамма), а также ИЛ-8 при ПЗУГ [133].

В иммунной системе глаза существует особенность восприятия интраокулярных антигенов (anterior chamber associated immune deviation, ACAID), т.е. на клетках роговицы не происходит экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости – механизма, обеспечивающего распознавание чужеродного материала. Таким образом, антигены, попавшие в переднюю камеру глаза, не

активируют Т-хелперы 1-го и 2-го типа, а В-клетки не секретируют антитела, способные к связыванию комплемента. Иммунная реакция на такие антигены осуществляется только активированными CD8<sup>+</sup> Т-цитотоксическими лимфоцитами [14, 63].

В одном из исследований Karahan M. et al. (2021) проанализировали влияние системного воспалительного статуса у пациентов с глаукомой, в том числе с первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ), путем расчета отношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR – platelet-to-lymphocyte ratio) [172]. Исследования показали, что у пациентов с ПЗУГ более высокие уровни тромбоцитов и PLR, чем в контроле. Эти результаты указывают на потенциальную роль системного воспаления в патогенезе глаукомы. Активированными тромбоцитами высвобождаются медиаторы воспаления, что увеличивает количество тромбоцитов и лейкоцитов в тканях глаза. Это предполагает, что активация тромбоцитов может играть роль в этиопатогенезе ПЗУГ [169].

Как доказано Borkenstein A. et al. (2013) и Takai Y. et al. (2012), активация лейкоцитов в глазах с глаукомой повышает уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, IL-8 и т. д.) [198, 260].

Mattos R.T. et al. (2016) показано, что моноциты так же являются основным источником цитокинов и играют ключевую роль в воспалении. Доказано, что уровень моноцитов был повышен у пациентов с ПЗУГ, хотя это не было связано с тяжестью глаукомы. Точная роль моноцитов в ПЗУГ требует дальнейших исследований [97].

Еще одно исследование Li S. et al. (2017) доказывает, что лейкоциты, нейтрофилы, отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR – neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) и отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR-and lymphocyte to monocyte ratio – LMR) независимо связаны с ПЗУГ, а уровни нейтрофилов и лимфоцитов могут быть полезны в качестве биомаркеров у этих пациентов. Эти результаты также доказывают роль системной воспалительной реакции в возникновении и развитии ПЗУГ [265].

Макрофаги и микроглия продуцируют ФНО- $\alpha$ , NO, ИЛ-1 $\beta$  и простагландин

E2 (PGE<sub>2</sub>). Sawada H. et al. (2010) упоминали, что ФНО- $\alpha$  повышается при всех видах глаукомы в сыворотке крови и слезе [276]. Но вопрос остался не до конца решенным. ФНО- $\alpha$  является провоспалительным цитокином. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что ФНО- $\alpha$  может индуцировать апоптоз ганглиозных клеток при глаукоме посредством активации каспаз-3 и -8 или посредством окислительного стресса, вызванного дисфункцией митохондрий [258].

Wong et al. (2015) наблюдали тенденцию к увеличению экспрессии IL-2 и IFN- $\gamma$  в радужной оболочке у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и хронической закрытоугольной глаукомой [271].

Еще в 1994 г. Chen L. et al. обнаружили рецепторы к тромбоксану A<sub>2</sub> в глазах человека на беспигментном эпителии цилиарного тела, фоторецепторах сетчатки и эндотелии задних цилиарных артерий, вызывающему вазоконстрикцию и способствующему агрегации тромбоцитов [94]; а в 1988 г. отечественным автором Кусельман А.И. описаны рецепторы для тромбина на лимфоцитах и их субпопуляциях [29].

По данным Курышевой Н.И. (2014), при глаукоме повышается уровень гипоксия-индуцирующего фактора (HIF-1 $\alpha$ ), эндотелина-1 (ET-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и эритропоэтина [26]. Все перечисленные агенты приводят к спазму и повышению проницаемости, прежде всего, цилиарных и перипапиллярных хориоидальных сосудов, которые являются важным источником кровоснабжения зрительного нерва. Это является причиной геморрагий по краю ДЗН при глаукоме [238]. Курышева Н.И. и соавт. (2016) подчеркивают, что при ПОУГ снижение кровотока в перипапиллярной сетчатке, выявляемое методом ОКТ-ангио, опережает не только функциональные, но и структурные потери, определяемые методами ОКТ и периметрии [27].

Пасечникова Н.В. с соавт. (2014) моделировали глаукому у кроликов путем введения стресс-гормона адреналина и выявили сдвиг эндотелиальных медиаторов, являющихся маркерами дисфункции эндотелия, в сторону усиления вазоконстрикции. Уровень эндотелина ET-1 был повышен на 70%, оксида азота NO – снижен на 39%, индекс способности к дилатации (ИСД) снижен вдвое в

отдаленные сроки моделирования глаукомы. Содержание маркера повреждения эндотелия – фактора Виллебранда – при экспериментальной глаукоме повышалось в 2,5 раза, что являлось доказательством деструктивных процессов в эндотелии сосудов [36].

Huang W. с соавт. (2016) показали, что VEGF был значительно увеличен в водянистой влаге глаз у пациентов во время острого приступа глаукомы [285]. Это может быть результатом ишемии глаза и гипоксии, наблюдаемых в глазах с острым приступом глаукомы, как следствие внезапного чрезмерного повышения внутриглазного давления. VEGF растет при ишемии за счет увеличения периода полураспада матричной мРНК и за счет усиления транскрипции гена VEGF [77, 135, 185]. VEGF-A имеет две изоформы. Сайт сплайсинга РНК терминального участка (8-й экзон) определяет, будут ли белки VEGF проангиогенными – VEGF-A165a (проксимальный сайт сплайсинга, используемый в ходе ангиогенеза) или антиангиогенными – VEGF-A165b (дистальный сайт сплайсинга, используемый в нормальной ткани) – цитопротективное действие для эндотелия и ПЭС, антиангиогенный эффект, нейрогенный эффект [287] (рис. 1.2).

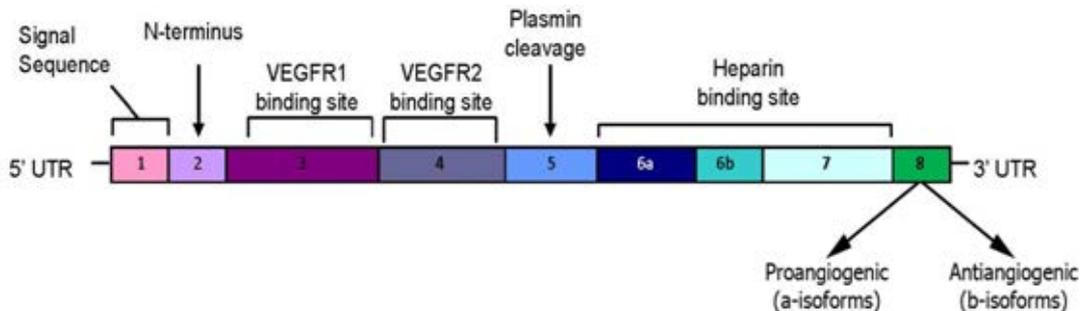


Рисунок 1.2 – Структура мРНК VEGF-A с указанием функционального значения экзонов. Точка терминации трансляции на 8-м экзоне определяет либо про-, либо антиангиогенные свойства VEGF-A (По Fearnley G.W., 2013) [289]

C. Ergorul et al. (2008) в эксперименте выявили повышенное содержание VEGF-A165b в глаукоматозной сетчатке крыс и неизменное содержание VEGF-A164 по сравнению с группой контроля, что может объяснить отсутствие неоваскуляризации сетчатки при глаукоме [184]. Как показали N. Beazley-Long et

al. (2013), VEGF-A165b при глаукоме играет защитную роль, предотвращая гибель клеток внутреннего ядерного слоя и ганглиозных клеток сетчатки, защищая их от ишемического повреждения посредством активации VEGF-R2 [289].

Производство белков VEGF-A может быть вызвано в клетках, которые испытывают дефицит кислорода [254]. Такая клетка производит один из факторов транскрипции – фактор, индуцируемый гипоксией (HIF – hypoxia-induced factor- HIF-1 $\alpha$ , гипоксией индуцированный фактор-1 альфа). Белок HIF-1 участвует в генетической регуляции патофизиологических процессов, таких как ишемия, воспаление и канцерогенез через активацию генов – регуляторов ангиогенеза VEGF-A. Вырабатываемый белок VEGF-A затем связывается с тирозинкиназными VEGF-рецепторами (VEGFR1, R2, R3) на клетках эндотелия и активирует действие тирозинкиназы, запуская ангиогенез. Факторы транскрипции HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$  постоянно производятся организмом, однако фактор HIF-1 $\alpha$  при наличии кислорода чрезвычайно неустойчив, в аэробных условиях его содержание резко падает. Если же клетка испытывает гипоксию, то фактор HIF-1 $\alpha$  сохраняется и комплекс HIF-1 $\alpha$  / HIF-1 $\beta$  стимулирует образование белков VEGF-A [254].

Согласно общепринятым взглядам (Connolly D.T., 1989), повышение VEGF-A обуславливает повреждение гематоретинального барьера, повышенную проницаемость сосудистой стенки, усиленную пролиферацию эндотелиальных клеток с формированием микроаневризм, а в пролиферативной стадии – рост новообразованных сосудов [111]. Одной из характерных особенностей ангиогенеза является способность моноцитов мигрировать в нужном направлении по градиенту концентрации VEGF. В результате проведенных исследований можно сказать, что VEGF- A является не только ведущим фактором ангиогенеза, но и критерием прогноза сосудистых катастроф в организме человека.

Провоспалительные цитокины при ВМД индуцируют экспрессию VEGF, секретируемого клетками ретинального пигментного эпителия (РПЭ). VEGF связывается с клетками эндотелия хориокапилляров, запускает сигнальный каскад, который приводит к синтезу белков, контролирующую клеточную пролиферацию, что и приводит к развитию неоваскулярной мембраны [52, 174].

Все эти результаты, демонстрирующие диагностическую ценность тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов, цитокинов при ПЗУГ, подразумевают, что воспалительные изменения играют значительную роль в ее патофизиологии. Одна из причин может заключаться в том, что воспалительные белки и клетки вызывают механическую блокировку или повреждение трабекулы, что приводит к повышению внутриглазного давления. Это предполагает, что провоспалительные цитокины и белки острой фазы могут быть не только биомаркером, но и активным медиатором в патогенезе ПЗУГ [148].

Набиев А.М. и Егоров Е.А. (2005) обследовали иммунный статус 52 больных с разными стадиями ПЗУГ и обнаружили, что в развитой стадии ПЗУГ иммунодефицит был более выражен: число Т-лимфоцитов и их субпопуляций снизилось в 1,3-1,7 раза от нормы; произошло достоверное повышение уровня В-лимфоцитов до 26,3%, что достоверно в 1,25 раза выше контроля. В далекозашедшей стадии ПЗУГ все иммунологические показатели усугубляются, абсолютное содержание Т-лимфоцитов – Т-супрессоров и Т-хелперов было в 1,5; 1,65 и 1,6 раза ниже контроля, а относительное составило 42,3; 17,2 и 8,8% соответственно. Это указывает на углубление патологических процессов при далекозашедшей ПЗУГ и, видимо, на формирование аутоиммунного компонента при данной патологии [33]. В связи с этим авторы [33] делают вывод о том, что эффективность лечения ПЗУГ следует повышать проведением иммунокорректирующей терапии, способствующей стимуляции Т-звена иммунитета и восстанавливающей В-звено.

В глазах с более темными радужками более распространен механизм постепенного закрытия угла ПК. Закрытие происходит по окружности и начинается в самой глубокой части угла, происходит равномерно во всех квадрантах. Еще в 1964 г. Lowe R.F. назвал это ползучим закрытием угла. Передние синехии постепенно ползут вверх по поверхности цилиарного тела к склеральной шпоре, а затем к трабекулярной сети [192].

Закрытоугольная глаукома также может быть вызвана динамическими физиологическими факторами, такими как расширение зрачка, увеличение объема

радужки и хориоидальный выпот [280].

Расширение зрачков является распространенным механизмом, вызывая острый приступ, который часто бывает в глазах в темноте или с применением определенных лекарственных средств, обобщенных Yang M.C. с соавт. (2019): антихолинергические капли (например, атропин, тропикамид и циклопентолат, антигистаминные препараты), адренергические агонисты (препараты, содержащие фенилэфрин ( $\alpha$ 1-агонист), например, терафлю), холинергические (пилокарпин), сульфаниламиды (например, противосудорожный топирамат), серотонинергические препараты (например, некоторые антидепрессанты),  $\beta$ 2-адренергические агонисты (сальбутамол) [299]. Все препараты, за исключением холинергических и сульфаниламидов, вызывают зрачковый блок. Пилокарпин может усиливать зрачковую блокаду, увеличивать риск цилиарной блокады, увеличивая контакт между радужной оболочкой и хрусталиком. Холинергические агенты также вызывают сокращение цилиарных мышц, что приводит к ослаблению зонул и к смещению иридо-хрусталиковой диафрагмы вперед в переднюю камеру [257]. Таким образом, актуальным является разработка миотиков, которые действуют только на сфинктер зрачка без эффекта воздействия на цилиарную мышцу. Согласно Grewal D.S. с соавт. (2015), топирамат вызывает отек цилиарного тела и смещение иридо-хрусталиковой диафрагмы вперед [78].

Расширение зрачка на миллиметр является независимым предиктором сужения угла передней камеры в темноте [65].

Aptel F. с соавт. (2014) обнаружили, что объем радужки значительно увеличивается после расширения зрачка именно в узкоугольных глазах, тогда как он уменьшается в открытоугольных глазах [59]. Также Soh Z.D. et al. (2020) подчеркивали, что при расширении зрачка в глазах с ПЗУГ происходит изменение объема радужной оболочки, что в свою очередь приводит к сближению радужной оболочки и трабекулярной сети [165].

Ye Zhang с соавт. (2016) с помощью УЗБМ изучали поведение радужки в темноте у 31 пациента с ПЗУ, у 31 пациента с ПЗУГ и у 31 пациента без глаукомы. Авторы обнаружили, что потеря площади поперечного сечения радужки при

увеличении диаметра зрачка на 1 мм в темноте были факторами риска для окклюзирования угла передней камеры. Таким образом, значительные различия в поведении радужки в темноте по сравнению со светом в глазах с ПЗУГ и нормальных глазах дополняют доказательства того, что динамическое изменение радужки играет определенную роль в патогенезе закрытия УПК [125].

Радужка имеет высокую скорость кровотока и повышенную способность к обмену питательными веществами между кровотоком и стромой радужки. Yang H. с соавт. (2015) отмечают, что на объем радужной оболочки влияет изменение регионарного кровотока радужки, что зависит от изменений хороидеи. Этот механизм может участвовать в патогенезе острого приступа глаукомы [163].

Площадь хороидеи составляет около 1000 мм<sup>2</sup>, что не менее чем в 7 раз больше площади радужной оболочки. Seager F.E. с соавт. (2014) доказали, что площадь радужной оболочки у азиатов меньше, чем у европеоидов. Чем меньше площадь радужки, тем сильнее даже незначительное изменение объема хороидеи может вызвать более выраженные изменения радужки [252].

По гипотезе некоторых авторов, причиной смещения хрусталика кпереди является увеличение толщины хороидеи (хориоидальная эффузия), как при ПЗУГ, так и при первично закрытом УПК, утолщение радужки из-за относительно жесткой склеры и роговицы и несжимаемого внутриглазного содержимого [96, 123, 186, 233]. В случае хориоидальной эффузии объем передней камеры уменьшается [47, 62, 96, 123, 186, 233]. Таким образом, аппозиционное закрытие УПК обусловлено передним положением хрусталика, в том числе из-за увеличения ТХ, что может иметь место не только при короткой, но и при нормальной длине ПЗО.

Самая большая ТХ зафиксирована у больных с острым приступом глаукомы [47, 96]. Из этого авторы заключили, что ТХ имеет значение в патогенезе и в развитии острого приступа [123, 186].

Согласно Quigley H.A. (2009), одна из причин хориоидальной эффузии – повышение осмотического давления в экстравааскулярных пространствах хороидеи [236].

Наиболее важная причина хориоидальной эффузии, которая активно

изучается в настоящее время, – нарушение кровотока в вортикозных венах [229, 240, 300, 301]. Функционально хориоидальный кровоток определяется кровотоком в вортикозных венах, которые являются основным дренажным путем для хориоидальных сосудов [300].

Вортикозных вен всего четыре, а большой объем крови должен быть выведен из многих хориоидальных вен и из вен переднего отрезка глаза в каждую отдельную вортикозную вену. Однако мало что известно о том, как работает система вортикозных вен в патологическом состоянии. Эндотелий вортикозных вен ранее детально не изучался, а в настоящее время активно ведется исследование фенотипов эндотелия [240, 300, 301].

Zhao J. et al. (2018) подчеркнули роль хороидеи, в том числе в развитии ВМД. По их мнению, неэкссудативная и экссудативная ВМД, за исключением географической атрофии, была связана с небольшим увеличением толщины хороидеи. Более высокое отношение толщины слоя мелких сосудов к общей толщине хороидеи было связано с более низкой распространенностью ВМД [195].

Согласно современным диагностическим методам, таким как оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-ангиография, изменения при ПЗУГ имеют отличия от ПОУГ. Используя ОКТ-ангиографию, при ПЗУГ, в частности на глазах с перенесенным ОПГ, можно обнаружить равномерное уменьшение плотности перипапиллярных сосудов [219, 239]. Это уменьшение достоверно коррелировало с другими глаукоматозными изменениями, особенно с истончением комплекса ганглиозных клеток сетчатки в макулярной зоне (mGCC, macular retinal ganglion cells complex) [214]. Sehi M. et al. (2014) утверждают, что плотность сосудистого потока была лучшим отражением функции ганглиозных клеток сетчатки, чем структурные потери [242].

Li S. et al. (2020) обнаружили взаимосвязь прогрессирования ухудшения поля зрения у женщин с ЗУГ в постменопаузе. Было обследовано 200 женщин, у которых отмечено снижение уровня 17- $\beta$ -эстрадиола и повышение уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8), что является значимыми предикторами прогрессирования ухудшения поля зрения при ЗУГ [66].

Таким образом, помимо глазной биометрии, закрытие угла передней камеры может быть вызвано такими физиологическими факторами, как расширение зрачка, увеличение объема радужки и хориоидальным выпотом, на что так же следует обращать внимание при выборе тактики лечения [280]. Современные представления о влиянии строения переднего отрезка глаза на возникновение ПЗУГ объясняет многое в патогенезе, но не объясняет, почему острый приступ не происходит одновременно на обоих глазах и почему не происходит у всех предрасположенных по биометрическим параметрам пациентов, и требуют дальнейшего изучения. Так же необходимо расширить применение ОКТ-ангиографии при ПЗУГ для понимания нарушения регионарного кровотока.

### **1.3. Клинико-генетические исследования возрастной макулярной дегенерации и закрытоугольной глаукомы**

Семейная история и этническая принадлежность тесно связаны с развитием ПЗУГ, что предполагает: один или несколько генетических факторов способствуют развитию этой болезни. Несмотря на то, что строго наследуемые мутации, характерные для ПЗУГ, не были идентифицированы, ряд исследований указывает на генетические факторы, которые способствуют риску возникновения ПЗУГ [68, 100, 115, 132, 134, 140, 143, 196, 226].

Персонализированная медицина (ПМ), которая является частью медицины 5 «П», основана на применении инновационных лабораторных технологий в целях выявления наиболее значимых биомаркеров для предсказания различных патологических состояний у человека, разработки профилактических мер и планирования индивидуализированной терапии [3, 11, 50]. Некоторые центры перешли на полноэкзомное секвенирование с использованием специальных программ и алгоритмов, фильтрующих результаты анализов по генам, мутации в которых вызывают снижение зрения. При полноэкзомном секвенировании секвенируются все кодирующие области (то есть экзоны) в пределах всего генома человека (порядка 22 000 генов) [121].

В связи с увеличением количества пациентов с неблагоприятным прогнозом течения ВМД, в том числе среди пациентов с ЗУГ, становится актуальным поиск новых путей решения указанной проблемы, в частности с привлечением фармакогенетических подходов [4, 45]. На сегодняшний день активно применяемый эффективный патогенетический метод лечения «влажной» ВМД – анти-VEGF терапия [197]. Однако данный подход имеет недостатки: во-первых, описан ряд тяжелейших осложнений (отслойка сетчатки, эндофтальмит и травматическая катаракта), интраокулярное воспаление и повышение внутриглазного давления. Показано, что интравитреальное введение анти-VEGF препаратов может привести к разрывам РПЭ вследствие более выраженного сокращения хориоидальной неоваскулярной мембраны [237].

ВМД в настоящее время признаётся мультифакториальным, генетически детерминированным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования [88, 109, 225], которое является результатом взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, причем риск возникновения указанной патологии увеличивается с возрастом, у курящих пациентов, при высоком артериальном давлении и др. [93]. Было обнаружено, что менее половины полиморфизмов, обнаруженных в гене CFH, и 15% полиморфизмов в гене VEGF влияли на количество необходимых инъекций при анти-VEGF терапии до положительного зрительного эффекта. Некоторые данные указывают на связь худших результатов лечения с увеличением числа определенных аллелей в известных генах риска (CFH и ARMS2 / HTRA1) и полиморфизмах в гене VEGF-A [154]. По литературным данным, наиболее важными из генов, полиморфизмы которых могут оказывать влияние на тактику лечения ВМД, являются: 1) ген CFH [complement factor H (фактор комплемента H, локус хромосомы 1q32), полиморфизмы в котором влияют на количество необходимых инъекций и эффективность анти-VEGF терапии [4, 228] и на возможность применения терапии лютеинсодержащими пищевыми добавками [85]; 2) ген IL-8, полиморфизмы в котором необходимо учитывать при анти-VEGF терапии [45]; 3) ген повышенной чувствительности к возрастной макулярной дегенерации

(ARMS2, Age-Related Maculopathy Susceptibility 2). Полиморфизмы в этом гене влияют на выбор терапии лютеинсодержащими пищевыми добавками [85]; 4) ген VEGF-A, определенные полиморфизмы в котором ассоциируются с меньшим количеством необходимых инъекций при анти-VEGF терапии, что делает лечение менее материально затратным [237]; 5) ген NR3C1, полиморфизмы в котором следует учитывать при проведении противоотечной терапии ВМД с помощью глюкокортикостероидов (ГК) [89].

Рассмотрим более подробно полиморфизмы в каждом из перечисленных генов. Ген CFH кодирует фактор комплемента Н – белок плазмы из суперсемейства регуляторных белков системы комплемента, который участвует в регуляции иммунного ответа. Фактор комплемента Н оказывает противовоспалительный эффект [4]. Полиморфизм Y402H гена CFH имеет прогностическое значение для результатов интравитреального введения анти- VEGF моноклонального антитела бевацизумаба больным экссудативной ВМД, как повышая риск экссудативной ВМД, так и снижая эффективность лечения по критерию остроты зрения [131, 171, 237]. Наличие указанного полиморфизма Y402H в двух копиях гена CFH (генотип HH) ассоциируется с худшей резорбцией, а иногда и с увеличением кистовидного отека макулы после трех инъекций по сравнению со случаями, ассоциированными с генотипами YH и YY [109].

После трех интравитреальных инъекций ранибизумаба у пациентов с ВМД с генотипом TT гена IL-8 (гомозигот без полиморфизма rs4073 или 251A) отмечалось, что острота зрения значительно улучшалась по сравнению с больными с генотипами AT и AA [109]. Заслуживает внимания рандомизированное контролируемое исследование группы авторов из Нешвилля (AREDS), которые разделили пациентов с 9 генотипами на 4 группы на основе фактора комплемента Н (CFH) и риска возрастной макулопатии (ARMS2) [45]. У носителей генотипа высокого риска прогрессирования ВМД-CFH C/C и генотипа низкого риска прогрессирования ВМД ARMS2 G/G (13% случаев) лютеинсодержащие пищевые добавки увеличивали риск прогрессирования макулярной дегенерации до развитой стадии в течение 7 лет. Для пациентов с генотипом низкого риска

прогрессирования ВМД CFH T/T и высокого риска прогрессирования ВМД ARMS2 T/T (35% случаев) риск прогрессирования в течение 7 лет был в группе, принимавшей пищевые добавки, на 37% ниже, чем в группе плацебо. У пациентов с генотипом CFH C/C и ARMS2 T/T, а также с генотипом CFH T/T и ARMS2 G/G не было никакого эффекта от приема добавок [45]. Это исследование доказало необходимость рекомендовать эти препараты только людям с генотипом CFH T/T и ARMS2 T/T [5].

VEGF А-гликозилированный митоген действует специфично на эндотелиальные клетки, вызывая повышение проницаемости сосудистой стенки, образование новых сосудов и рост эндотелиальных клеток, усиливает миграцию клеток и подавляет апоптоз. У пациентов с Т-аллелем rs3025000 наблюдался значительно лучший визуальный (зрительный) результат через 6 месяцев после анти-VEGF терапии [4]. Результаты пациентов с отсутствием Т-аллеля rs3025000 были сопоставимы с результатами клинических испытаний, но с меньшим количеством инъекций, что делает лечение более эффективным с точки зрения затрат в некоторых подгруппах пациентов [187].

В понятие резистентной неоваскулярной мембраны (НВМ) входит стационарная или увеличивающаяся экссудация в макуле на фоне трех и более последовательных инъекций анти-VEGF препаратов. При выявлении резистентных форм НВМ возможна: 1) смена анти-VEGF препарата, т.к. существует толерантность к анти-VEGF препаратам, а не к анти-VEGF терапии! 2) использование комбинированной терапии (с фотодинамической терапией, с глюкокортикостероидами) [69, 250].

Исходя из вышеописанного, полная характеристика аллелей генов, вовлеченных в патогенез ВМД, позволит расширить перспективы превентивной терапии сухой и экссудативной форм ВМД. Необходимо создание фармакогенетических диагностических панелей для прогноза возможных неблагоприятных побочных эффектов при интравитреальных инъекциях и использование генетических биомаркеров, когда это необходимо и принесет заведомо положительный эффект.

Интересна генетика ПЗУГ, которой в настоящее время уделяется большое внимание учеными всего мира.

Семейный анамнез и этническая принадлежность тесно связаны с развитием ПЗУГ. Несмотря на то, что строго наследуемые мутации, характерные для ПЗУГ, до сих пор не идентифицированы, многочисленный ряд исследований указывает на наличие генетических факторов, которые способствуют риску ее возникновения.

В исследовании полногеномной ассоциации (GWAS – genome-wide association study) (2014), изучавшем взаимосвязь глубины передней камеры и ПЗУГ в азиатской когорте пациентов, была обнаружена вариабельность АТФ-связывающего комплексного белка-транспортера, кодирующего ген *ABCC5*, связанный с глубиной передней камеры и риском развития ПЗУГ [54]. Недавно Vithana et al. (2012) проведено широкое изучение генетических вариантов, лежащих в основе восприимчивости к ПЗУГ. В ходе исследования была обнаружена общегеномная значимая ассоциация между ПЗУГ и тремя генетическими полиморфизмами: rs11024102 в *PLEKHA7* (pleckstin homology domaincontaining family A member 7), rs3753841 в *COL11A1* и rs1015213, расположенным между *PCMTD1* и *ST18* на хромосоме 8q. Вклад двух однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в *PLEKHA7* и *COL11A1* был подтвержден в большой когорте пациентов с ПЗУГ США, Китая (Leggio G.M. et al., 2016), Австралии и Непала [68, 115].

Lee M.C. и соавт. (2014) отмечают, что *PLEKHA7*, расположенный на хромосоме 11, является адгезивным соединительным белком, который, как было обнаружено, экспрессируется внутри цилиарного тела, радужки и сосудистой оболочки [132]. Мутации в генах *COL11A1* и *PLEKHA7*, как было доказано, придают более высокий риск развития ПЗУГ с острыми приступами [134, 143]. Относительно недавно (2014) Wei X. et al. обнаружили, что rs1401999 в рамках *ABCC5* (ATP binding cassette subfamily C member 5) вносит свой вклад в вариабельность глубины передней камеры – количественного признака анатомического риска.

Zhuang W. et al. (2018) в Национально-исследовательской программе Китая

установили, что однонуклеотидные полиморфизмы rs3753841 в гене COL11A1 (collagen XI, alpha-1 polypeptide), rs1258267 в гене CHAT (фермент, ответственный за синтез нейромедиатора ацетилхолина, Choline O-Acetyltransferase) и rs736893 в гене GLIS3 (GLI-KRUPPEL FAMILY MEMBER 3) ассоциированы с ПЗУГ [142]. Ген CHAT находится на 10 хромосоме и кодирует холинацетилтрансферазу, которая, как предполагается, влияет на риск развития ПЗУГ через метаболизм ацетилхолина. Ген GLIS3 является новым генетическим локусом, зарегистрированным в данном исследовании, который вовлечен в неизученные пока пути метаболизма цинка в патогенезе развития ПЗУГ, оказался статистически достоверно ответственным за риск развития ПЗУГ [68, 141].

Указания на влияние гена COL11A1 на развитие ПЗУГ встречаются в исследованиях Inamori Y et al. и Norman R.E. et al. [136, 263]. Он кодирует одну из двух альфа-цепей коллагена XI типа, который экспрессируется в склеральной ткани. Изменения в синтезе коллагена влияют на биомеханические и ремоделирующие свойства склеры и, таким образом, могут привести к глаукоме, предполагающей изменение осевой длины и, как следствие, аномалии рефракции. Было выявлено, что однонуклеотидный полиморфизм в гене COL11A1 также связан и с повышенным риском миопии у японцев и китайцев [263]. Различия в коллагеновом составе склеры могут коррелировать с неоптимальной биомеханикой головки зрительного нерва, что может привести к повышенной восприимчивости и аксональному повреждению зрительного нерва [136].

В исследовании Micheal S. et al. (2013) однонуклеотидного полиморфизма rs17576 в гене MMP-9 (ген матриксной металлопротеинкиназы-9) у тайванцев (2013) было подтверждено участие этого гена в развитии ПЗУГ. Ген MMP-9 кодирует фермент, участвующий в ремоделировании внеклеточного матрикса, что в свою очередь также влияет на биомеханические свойства склеры [226]. Значение гена MMP9 в развитии ПЗУГ было подтверждено и в австралийской европейской популяции (2011) [196]. В исследовании, проведенном Zeng Kun et al. (2017), была выявлена взаимосвязь между полиморфизмами генов hOGG1- human 8-oxoguanine DNA glyco-sylase (Ser326Cys), APE1- апуриновой/апиримидиновой (AP-

эндонуклеазы) (Asp148Glu), XRCC1-X-ray repair cross-complementing protein 1 (Arg399Gln) и более толстой роговицей, более высоким внутриглазным давлением и более короткой осевой длиной глаз в китайской популяции Хань [100].

Также в генетических исследованиях ПЗУГ отмечается взаимосвязь генетического полиморфизма и ответа на проводимое лечение.

Zhong Y. et al. (2017) в своей работе, посвященной изучению мутаций в гене BEST1 (Bestrophin1) у пациентов с заболеваниями аутосомно-рецессивной бестрофинопатией в комбинации с ПЗУГ, отмечает рефрактерную неглубокую переднюю камеру после трабекулэктомии у всех исследуемых пациентов. В связи с чем он делает выводы, что изменения на глазном дне могут играть определенную роль в течение послеоперационного периода [137]. Наличие скоплений субретинальной и интратретинальной жидкости, вызванные нарушением проницаемости пигментного эпителия сетчатки из-за дисфункции бесторфина-1, может вызывать перепад давления между задней камерой, полостью стекловидного тела и передней камерой, особенно при наличии фильтрации [70]. Это может способствовать проминенции хрусталика кпереди и вызывать рефрактерную неглубокую переднюю камеру после трабекулэктомии. В настоящее время «бестрофинопатиями» принято считать заболевания, которые развиваются из-за мутаций в гене BEST1. К их числу относятся такие заболевания, как болезнь Беста, вителлиформная дистрофия взрослых, аутосомно-рецессивная бестрофинопатия, аутосомно-доминантная витреоретинохориоидопатия, а также пигментный ретинит.

Etter J.R. et al. (2006) провели исследование с целью установить распространенность синдрома плато радужки у родственников первой линии среди пациентов, страдающих синдромом плато радужки. Были идентифицированы все пациенты, наблюдавшиеся с синдромом плато радужки в течение 5-летнего периода. Выявлено, что в некоторых семьях более одного члена имеют синдром плато радужки, наследуемый по аутосомно-доминантному типу [128].

Таким образом, ПЗУГ можно назвать мультифакториальным, генетически детерминированным заболеванием, которое является результатом взаимодействия

генетических и эпигенетических факторов, причем риск возникновения указанной патологии увеличивается с возрастом [100, 196, 226]. В отличие от моногенных болезней, обусловленных единственной мутацией, для мультифакториальных заболеваний характерно наследование предрасположенности, зависящей от значительного числа генов с суммарным (аддитивным) эффектом (генетическая компонента) и от факторов внешней среды (средовая компонента) (Фолкнер, 1965). С учетом доказанной генетической предрасположенности к развитию закрытоугольной глаукомы, по нашему мнению, ПЗУГ представляет собой одну из моделей для предиктивной диагностики, направленной на определение превентивных мер и персонализированного лечения. Задача предиктивной медицины состоит в ранней диагностике заболеваний человека, что позволяет наряду с превентивными мерами отсрочить или предотвратить начало ряда заболеваний с помощью соблюдения диеты и приема лекарственных средств, улучшить качество жизни пациентов, снизить экономические затраты на лечение [3].

#### **1.4. Участие вегетативной нервной системы в развитии глаукомы**

Вариабельность сердечного ритма (BCP) отражает изменение интервала между ударами сердца, также известное как R-R интервал, или интервал между биениями. Отсюда и название «вариабельность сердечного ритма».

BCP (HRV, Heart rate variability) показывается непосредственно на экране часов Polar.

Показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения (standard deviation of all normal (NN) intervals (SDNN)) отражает вариабельность сердечного ритма, определяет суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения, это стандартное отклонение интервалов между ударами сердца, то есть суммарная вариабельность ритма. Измерение проводят в миллисекундах (мс). Если показатель уменьшается, это говорит об усилении симпатической регуляции кровотока [61, 64].

Методология определения ВСР оказалась настолько эффективной с точки зрения превентивной медицины, что стала популярной в спортивной медицине, авиации, космической медицине и пр. Эта методика стала предвестником получившей позднее признание интегративной медицины, то есть медицины, направленной на изучение организма как целостной системы [124].

Современные технологии, такие как приложения к смартфонам, пульсометры и импульсные датчики на палец, надежно измеряют ВСР за короткий период (5 минут) с помощью фотоплетизмографии. На ритмограмме проявляются HF, LF и VLF волны.

HF (High Frequency Waves, или HF-волны) – диапазон от 0,15 до 0,4 Гц, что соответствует периоду между 2,5 сек и 7 сек. Этот показатель отражает работу парасимпатической системы. Основной медиатор – ацетилхолин, который достаточно быстро разрушается. HF отражает дыхательную волну – во время вдоха интервал между сокращениями сердца уменьшается, а во время выдоха увеличивается [126].

Длинные волны (Low Frequency Waves, или LF-волны) – показатель активности вазомоторного центра. Компонент рассматривается как маркер симпатической модуляции (особенно когда выражается в нормализованных единицах). Диапазон от 0,04 до 0,15 Гц, что соответствует периоду между 7 сек и 25 сек. Основной медиатор – норадреналин [71].

LF/HF – отражает баланс симпатического и парасимпатического отделов ВНС [81].

Для записи variability сердечного ритма можно использовать пульсометр, например, Polar H7. Установлена достоверность фотоплетизмографии смартфона и пульсометра [101, 103, 183].

Как подчеркивают Risk M. et al. (2001), Chessa M. et al. (2002), в офтальмологии определение ВСР используется для определения связи с диабетической невропатией. Увеличение ВСР указывает на адаптацию организма, тогда как уменьшение ВСР отражает стресс и худшее состояние восстановления [151, 249].

Важен тот факт, что пациенты испытывают отрицательные эмоции или стресс непосредственно перед острым приступом глаукомы [58, 64, 166]. Возможно, нам придется рассматривать ПЗУГ как частично системное заболевание вместо того, чтобы исследовать только глазные яблоки в будущих исследованиях. Стимуляция парасимпатической нервной системы сокращает зрачок и увеличивает дренаж водянистой влаги, уменьшая ВГД [2, 234]. Еще в 1996 г. Arit M. с соавт. обнаружили, что активация симпатической нервной системы во время стресса может способствовать возникновению ОПГ [61].

Все пациенты с острым приступом глаукомы имеют похожие биометрические показатели, но острый приступ обычно случается не у всех пациентов с подобными параметрами.

Как доказал Kong X. et al. в 2015 г. на основании оценки шкалы самооценки тревожности (SAS) и шкалы самооценки депрессии (SDS), уровень тревоги и депрессии был значительно выше у пациентов с ПЗУГ, чем у пациентов с ПОУГ и контрольной группы [58].

Именно активация симпатической нервной системы во время стресса способствует активации маркеров воспаления и может способствовать возникновению ОПГ. И адреналин, и норадреналин модулируют высвобождение цитокинов и воспаление через адренергические рецепторы иммунных клеток [58, 281]. Напротив, парасимпатический холинергический противовоспалительный путь (CAP) – это нейро-иммуномодулирующий путь, который предотвращает синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов. Любая стимуляция парасимпатической нервной системы через блуждающий нерв приводит к повышению уровня ацетилхолина и подавляет воспаление. Ацетилхолин (ACh) высвобождается при взаимодействии блуждающих нервов с  $\alpha 7$ -никотиновым ацетилхолиновым рецептором ( $\alpha 7nAChR$ ), который предотвращает синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов и, в итоге, уменьшает местную или системную воспалительную реакцию. Было показано, что существует множество возможных эффективных методов лечения воспаления, включая стимуляцию блуждающего нерва с помощью физической терапии, таких препаратов, как

агонисты ацетилхолиновых рецепторов и ультразвуковая терапия. Таким образом, парасимпатическая система принимает активное участие в возможности естественного подавления негативных последствий любого «цитокинового шторма» [95].

За последние несколько десятилетий было выяснено, что нервная система и иммунная система имеют перекрывающиеся распределения и их взаимодействие имеет решающее значение в регуляции иммунологических и воспалительных реакций. Холинергический противовоспалительный путь, включая парасимпатическую нервную систему и гуморальные факторы, управляет иммунными реакциями для защиты организма во время инфекции и повреждения тканей. Недавние исследования определили  $\alpha 7$ -никотиновый ацетилхолиновый рецептор ( $\alpha 7nAChR$ ) в качестве важнейшей мишени для ослабления высвобождения воспалительных цитокинов из воспалительных клеток, включая макрофаги и дендритные клетки [298].

Одной из основных функций иммунной системы является обеспечение защиты от патогенов. Многие заболевания являются результатом неадекватной воспалительной реакции, характеризующейся сложным взаимодействием между про- и противовоспалительными цитокинами и другими медиаторами воспаления. На местном уровне воспалительная реакция в основном контролируется за счет продукции цитокинов иммунными клетками [269, 270]. Tracey K.J. et al. подчеркнули связь между эфферентным блуждающим нервом и врожденной иммунной системой. Их эксперименты установили новую концепцию «воспалительного рефлекса» как взаимодействия нервной и иммунной систем, регулирующего воспаление. В настоящее время принята концепция Tracey вагусно-опосредованного иммунного противовоспалительного пути в стратегиях лечения воспаления [275, 283].

Эксперименты Tracey ясно показали противовоспалительные механизмы, опосредованные эфферентным блуждающим нервом. Фармакологическая и электрическая стимуляция блуждающего нерва в эксперименте значительно уменьшала воспаление у крыс с эндотоксикозом, в то время как этот эффект

блокировался ваготомией и введением атропина [283].

У здорового человека низкий тонус блуждающего нерва совпадал с повышением уровней ИЛ-6 и ФНО [55, 189, 274].

Еще одно исследование идентифицирует путь печеночной ветви блуждающего нерва, необходимый для поддержания гомеостаза иммунных клеток толстой кишки при экспериментальном колите, подтверждая, что агонисты  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов являются панацеей от воспалительных состояний [116].

Уникальная функция блуждающего нерва в противовоспалительной рефлекторной дуге была обнаружена во многих экспериментальных и доклинических исследованиях. Они показали, что холинергическая сигнализация взаимодействует с системным и местным воспалением, особенно подавляя функцию иммунных клеток. Фармакологическая/электрическая модуляция вагусной активности подавляла выработку ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов и оказывала благоприятный терапевтический эффект. Недавние наблюдения указывают на потенциал будущих неинвазивных методов активации (электроакупунктура) и выделяют несколько фармакологических подходов (агонисты  $\alpha 7nAChR$ ,  $\beta 2$ -адренергические агонисты) в начальной фазе на минимизацию специфических иммунных механизмов воспаления [149, 272, 281, 295].

Холинацетилтрансфераза (англ. Choline acetyltransferase, сокр. ChAT) на хромосоме 10 – это фермент, ответственный за синтез нейромедиатора ацетилхолина, который играет роль в сужении зрачков. Антихолинергические препараты могут провоцировать острый приступ глаукомы через расширение зрачков и последующую блокаду зрачков. Поэтому вполне вероятно, что естественная генетическая вариабельность гена, влияющего на метаболизм ацетилхолина, может влиять на риск развития ОПГ [141].

Распределение симпатических ганглиев несимметрично на разных глазах, что, по-видимому, и способствует развитию ОПГ одномоментно в одном глазу. Abegao Pinto L. et al. (2016) отмечают, что происходит снижение глазной перфузии при повышении активности симпатической регуляции кровотока из-за увеличения

тенденции крови к свертыванию и вазоспазма в ретинальных артериолах [179].

Спазмы кровеносных сосудов глазного яблока, вызванные стрессом, косвенно могут способствовать повреждению зрительного нерва и потере зрения у глаукомных больных, даже без повышения ВГД. При этом окислительные реакции модифицируют структуру ДНК, белки, липиды, и оказывают вредное воздействие в разных областях тела. Это поддерживает патогенетические механизмы дегенеративного повреждения зрительного анализатора у больных глаукомой [26, 179]. А холинергический противовоспалительный путь способен уменьшать ишемические повреждения тканей и органов в кишечнике, сердце, головном мозге и почках [277, 282].

Таким образом, любая стимуляция парасимпатической нервной системы через блуждающий нерв приводит к повышению уровня ацетилхолина и подавляет воспаление. Одновременно этот процесс через эфферентные пути приводит к увеличению variability сердечного ритма [281].

Под действием усиленной парасимпатии или симпатии происходят изменения рефлексов мышц радужки (замедление или ускорение фазы расширения зрачка, деструктивные изменения пигментного листка радужной оболочки и цилиарного тела, повышение ВГД), что приводит к зависимости клинического течения глаукомы от отклонений вегетативной нервной системы в виде симпатикотонии или ваготонии [159].

Учитывая активность дофамина в центральной нервной системе, последнее исследование регулирования ВГД посредством воздействия на дофаминовые рецепторы D3 является многообещающим. На этом основана новая стратегия лечения, такая как корректировка психологического статуса и уравнивание симпатико-парасимпатического нервной системы [115].

Несмотря на возможности современной диагностической аппаратуры, вопрос прогнозирования острого приступа глаукомы остается достаточно актуальным. Таким образом, необходимо учитывать не только эпидемиологическую и анатомическую предрасположенность, но и исследовать симпатико-парасимпатический статус пациента, обращать внимание на толщину хороидеи и

на генетическую предрасположенность. Выявление отклонений при данных видах исследования может повлиять на сроки и тактику лечения этих больных.

### 1.5. Классификация закрытоугольной и смешанной глаукомы

Вплоть до настоящего времени нет единства в классификации ПЗУГ. Согласно Европейскому руководству (European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Chapter 2 (2017), первичное закрытие угла передней камеры проходит три стадии: подозрение на первичное закрытие угла (ППЗУ) – Primary angle closure suspect (PACS), первичное закрытие угла (ПЗУ) – Primary angle closure (PAC), первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ) – Primary angle closure glaucoma (PACG) [129].

Подозрение на первичное закрытие угла (ППЗУ, аппозиционное первичное закрытие УПК, иридотрабекулярный контакт) – Iridotrabecular contact (ИТС) – глаза с наличием аппозиционного (иридотрабекулярного) контакта между периферией радужки и задней трабекулярной сетью (два или более квадрантов), но без передних синехий, повышенного ВГД или глаукомной оптической нейропатии [129].

Первичное закрытие угла (ПЗУ, иридотрабекулярный контакт с периферическими передними синехиями) – Iridotrabecular contact with peripheral anterior synechiae (ИТС with PAS) – глаза с иридотрабекулярным контактом и передними синехиями, может быть с повышением ВГД, но без признаков глаукомной нейропатии и изменений в полях зрения (ПЗ) [129]. Закрытие угла подразумевает, что при гониоскопии задняя пигментированная часть трабекулярной сети не просматривалась, по меньшей мере, на  $180^\circ$  при взгляде больного прямо согласно классификации P. Foster [264]. Согласно Европейскому руководству термин «глаукома» – первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ), primary angle-closure glaucoma (PACG) – добавляется при наличии глаукомной оптиконейропатии.

Если наблюдается иридотрабекулярный контакт на протяжении  $360^\circ$  с резким повышением ВГД, то ставится диагноз острого приступа глаукомы (ОПГ) – acute angle closure attack (ААСС), который в более спокойном варианте носит название «интермиттирующее закрытие угла» (подострый приступ глаукомы). Острый приступ глаукомы может быть по механизму зрачкового блока, при конфигурации плоской радужки, при синдроме неправильного тока внутриглазной жидкости (aqueous misdirection) или по смешанному механизму.

Синдром неправильного тока внутриглазной жидкости (aqueous misdirection) выявляется при очень малом размере глаз (осевая длина менее 21 мм) и большой гиперметропической рефракции) (более +6 дптр.). Перемещение влаги в стекловидное тело происходит из-за соприкосновения цилиарных отростков с экватором хрусталика. Поэтому иридохрусталиковая диафрагма смещается кпереди и закрывает угол передней камеры. В такой ситуации при закапывании холиномиметика (пилокарпина 1%) возникает парадоксальное повышение ВГД, а после циклоплегиков ВГД снижается. Периферическая иридэктомия может не снизить ВГД в такой ситуации.

Отдельно остановимся на понятии «смешанная» глаукома.

Как известно, к смешанной глаукоме относят следующие состояния [35]:

- угол передней камеры (УПК) закрыт только в одном сегменте и открыт в остальных отделах;
- УПК открыт, но он очень узкий, щелевидный;
- на ранее установленную ОУГ в последующем наслоилась блокада УПК корнем радужной оболочки.

При такой форме глаукомы лечебные мероприятия должны учитывать присутствие в одном глазу двух механизмов ретенции водянистой влаги.

В зарубежной литературе этот термин предлагают использовать для описания закрытия УПК из-за более чем одного механизма закрытия: когда зрачковый блок устраняется иридотомией и угол открывается в большей степени, чем до иридотомии, или аппозиционное закрытие остается из-за плато радужки, из-за факоморфической или злокачественной глаукомы после иридотомии [129, 247].

К глаукоме комбинированного механизма в иностранной литературе относят: глаза с открытоугольной глаукомой, в которых может развиваться закрытие угла, либо из-за естественного развития зрачкового блока, либо из-за усиления миотической терапии. Псевдоэксфолиативный синдром обычно предрасполагает к глаукоме комбинированного механизма. В этом случае открытоугольная глаукома может независимо спустя годы после иридотомии развиваться до закрытоугольной с прогрессирующей закупоркой трабекулярной сети [247].

Таким образом, постоянный пересмотр и отсутствие единообразия классификации ПЗУГ демонстрирует большой научный интерес к данной теме и показывает необходимость продолжения совершенствования диагностики и тактики лечения при различных видах ПЗУГ.

#### **1.6. Современные представления о лечении закрытоугольной и смешанной глаукомы**

Несмотря на широкие современные диагностические возможности выявления ПЗУГ, вопросы выбора метода хирургического лечения глаукомы «коротких» глаз остаются достаточно актуальными.

До настоящего времени нет четких рекомендаций по хирургическому лечению пациентов с ПЗУГ ввиду многообразия анатомических и этнических особенностей строения глаз с ПЗУГ, и этот вопрос также требует дальнейшего изучения ввиду того, что традиционная лазерная иридэктомия эффективна только в 58% случаев. Глаза с ПЗУ, с острым приступом закрытоугольной глаукомы (ОПГ), а также большинство глаз с ПЗУГ нуждаются в дальнейшем лечении после иридэктомии. Согласно Marchini G. et al. (2015) и Fea A.M. et al. (2018), закрытие угла может повторяться после профилактической лазерной периферической иридэктомии (ЛПИ) до 50-58% случаев, произведенной после купирования приступа глаукомы на контралатеральном глазу, из-за синдрома плато радужной оболочки, диспропорции хрусталика или цилиарной блокады, а также из-за

развития хронической закрытоугольной глаукомы [188, 204].

Прогрессирование катаракты, случаи подвывиха хрусталика, повреждение эндотелия роговицы, остаточное закрытие УПК после лазерной периферической иридэктомии несколько дискриминируют этот метод лечения.

Лечение закрытоугольной глаукомы включает медикаментозные и хирургические вмешательства, в том числе лазерные, действие которых направлено на снижение ВГД, открытие угла передней камеры, восстановление циркуляции внутриглазной жидкости и выравнивание давления в передней и задней камерах глаза.

ЛПИ является наиболее доступным и простым методом лечения. Именно она рассматривается в большинстве случаев как первый этап оперативного лечения и является методом выбора при этой патологии.

Nolan W.P. et al. (2000) подчеркивают, что ЛПИ устраняет градиент давления, вызванный зрачковым блоком, путем создания отверстия в периферической радужке. Это отверстие, созданное аргоновым YAG-лазером, установленным на целевой лампе, обеспечивает свободную циркуляцию водянистой влаги из задней камеры в переднюю камеру, даже если зрачок заблокирован. Восстанавливая заднее положение радужки, это отверстие может предотвратить дальнейшее повышение ВГД, свести к минимуму последующее повреждение зрительного нерва и замедлить прогрессирование потери поля зрения. В случаях подозрения на закрытие угла иридэктомия часто используется в качестве профилактической меры для предотвращения дальнейшего прогрессирования закрытия угла. Также было обнаружено, что ЛПИ приводит к увеличению ширины угла на две ступени Шаффера. Авторы сообщили, что у глаз с ПЗУ, которые были нормальными во всех других отношениях и подверглись иридэктомии, не развилась глаукоматозная оптическая нейропатия или симптоматическое закрытие угла в течение 5 последующих лет [297].

Эти исследования созвучны с более современными исследованиями Pillunat K.R. et al. (2019), которые в своем исследовании показали, что после ЛПИ у пациентов европеоидной расы статистически значительно снизилось ВГД с  $18,8 \pm 3,6$  до

14,7±3,1 мм рт. ст. и произошло статистически значимое расширение угла передней камеры во всех четырех квадрантах: по Шафферу назально 1,04±0,98 до 2,54±1,1; вверху от 0,39±0,66 до 1,58±1,21; темпорально от 0,87±1,01 до 2,17±1,24; в нижнем сегменте от 1,22±0,74 до 2,75±0,9. Такие параметры, как глубина и объем передней камеры, статистически значимо в исследуемых глазах не изменились [60].

Однако согласно исследованию, проведенному Qiu L. et al. (2020) в китайской популяции, 25% глаз с ПЗУ все же превратились в глаза с ПЗУГ в сроки более чем через 5 лет после ЛПИ при сроках наблюдения 6,67±1,33 года [231].

Zebardast N. et al. (2016) при проведении исследования коротких глаз в южноиндийской популяции с подозрением на первичное закрытие угла (ППЗУ или аппозиционное первичное закрытие УПК или иридотрабекулярный контакт – Iridotrabeular contact (ИТС)) или с первичным закрытием угла (ПЗУ или иридотрабекулярный контакт с периферическими передними синехиями – Iridotrabeular contact with peripheral anterior synechiae (ИТС with PAS)/ПЗУГ обнаружили, что ЛПИ приводит к значительному расширению угла передней камеры, наблюдаемому как при оптической когерентной томографии переднего сегмента (ОКТ), так и при гониоскопии, хотя некоторая степень постоянного иридотрабекулярного контакта присутствовала примерно в половине глаз с ППЗУ и примерно в двух третях глаз ПЗУ/ПЗУГ при гониоскопии. Наибольшее расширение на ОКТ наблюдалось в глазах с признаками, наиболее соответствующими большому исходному зрачковому блоку [91].

Несмотря на доступность и эффективность ЛПИ, необходимо помнить и о нежелательных эффектах, которые могут быть связаны с данным видом лечения.

Существуют разногласия относительно безопасности этой процедуры для эндотелия роговицы. В качестве механизма повреждения эндотелия рассматриваются прямое термическое повреждение, механические ударные волны, временное повышение ВГД, воспаление, турбулентный водный поток, дисперсия пигмента радужки [169].

В метаанализе Wang et al. (2014) отмечено, что ЛПИ является относительно безопасной процедурой, однако существует потенциальный долгосрочный риск

декомпенсации роговицы, что в конечном итоге может привести к трансплантации последней. Самый длительный интервал между лазерной иридэктомией и декомпенсацией роговицы составил 8 лет [292].

Для оценки рисков развития декомпенсации роговицы после ЛПИ необходимо учитывать и физиологическую потерю эндотелиальных клеток, которая может быть обусловлена этнической принадлежностью. В нормальных европейских глазах средняя экспоненциальная потеря клеток за 10-летний период составляла 0,6-0,5% в год [83]. В нормальных индийских и китайских глазах она составляла около 0,3% в год по данным [112].

Развитие катаракты после проведенной ЛПИ также является осложнением, которое было подтверждено в многочисленных исследованиях. Lim et al. (2005) были первыми, кто проспективно оценил изменения помутнения хрусталика после ЛПИ в глазах пациентов с острым ПЗУ, используя систему классификации помутнений хрусталика LOCS III (Lens Opacity Classification System III – система оценки фотоизображений возрастной катаракты с щелевой лампы с ретроиллюминацией), и сообщили о значительном прогрессировании катаракты в 23,3% глаз (95% доверительный интервал 16,9-29,7%) [86]. В исследовании, проведенном Nolan W.P. et al. (2017) в Ченнаи через 6 лет после первичного осмотра исследуемых лиц, также наблюдалось значительное прогрессирование кортикальной катаракты после ЛПИ в группе пациентов с подозрением на ПЗУ [167]. Прогрессирование катаракты наблюдалось в 38,9% глаз среди тех, кто перенес ЛПИ, по сравнению с 23,1% глаз, которые не подвергались данному виду вмешательства. Напротив, в исследовании, проведенном в Монголии, Yip et al. (2010) сообщили об отсутствии существенной разницы в прогрессировании катаракты с использованием системы классификации LOCS III между группой, перенесшей ЛПИ с ПЗУ, и остальной частью исследуемой популяции в сроки через 6 лет, из чего следует, что эта тема нуждается в дальнейшем изучении [230].

Также были зарегистрированы случаи подвывиха хрусталика и дислокации хрусталика после ЛПИ. Seong et al. (2009) и Mutoh T. et al. (2012) сообщили о вывихе хрусталика через 1-10 месяцев после ЛПИ. В этих случаях

предсуществующие условия, возможно, уже могли ослабить зонулярные волокна [182, 255]. Считается, что эффект ударной волны от ЛПИ вызывает дальнейшее зонулярное повреждение и приводит к смещению хрусталика. Nu R. et al. (2017) описали случай скрытого подвывиха после ЛПИ, который был диагностирован только во время удаления хрусталика [208].

Согласно сводному отчету Американской академии офтальмологии (2018), лазерная периферическая иридэктомия увеличивает ширину угла во всех сегментах УПК и имеет высокий уровень безопасности. Большинство глаз с подозрением на ПЗУ после ЛПИ, не нуждаются в дальнейшем лечении, тогда как глаза с ПЗУ, с острым ПЗУ, а также большинство глаз с ПЗУГ нуждаются в дальнейшем лечении [180].

Гониоскопически определяемое стойкое закрытие угла после ЛПИ было зарегистрировано в 2-57% глаз при всех формах закрытого угла и обусловлено такими анатомическими особенностями, как более узкий угол, более толстая радужка, расположенное спереди ресничное тело или большой свод хрусталика. После проведения ЛПИ дальнейшее лечение для контроля ВГД потребовалось у 0-8% глаз с подозрением на первичное закрытие УПК, от 42% до 67% с ПЗУ, от 21% до 47% при ОПГ и 83-100% глаз с ПЗУГ. Переход к ПЗУГ варьировал от 0% до 0,3% в год у пациентов с подозрением на ПЗУ и от 0% до 4% в год с ПЗУ. Осложнения после ЛПИ включали скачок ВГД (увеличение на 8-17 мм рт. ст. от исходного уровня в 6-10%), дисфотопсию (2-11%), кровотечение из передней камеры (30-41%) и прогрессирование катаракты (23-39%) [180].

Kwon J. C. et al. (2018) отобрали 133 глаза 75 участников и разделили их на четыре группы в соответствии с механизмами закрытия угла на основе базовых изображений оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза: зрачковый блок, конфигурация плато радужной оболочки, толстый валик периферической радужки и увеличенный свод хрусталика. После лазерной иридэктомии УПК (угол передней камеры) расширился в группе со зрачковым блоком и с толстым валиком периферической радужки, тогда как в группе с конфигурацией плато радужки и высоким сводом хрусталика УПК не расширился.

Идентификация механизма закрытия УПК перед лазерной иридэктомией может помочь предсказывать изменения параметров переднего отрезка в результате произведенной ЛПИ и, как следствие, прогнозировать результаты лазерной иридэктомии [178].

Пока нет единого мнения о наилучшем подходе к хирургическому лечению ПЗУГ. Варианты хирургического вмешательства включают: факоэмульсификацию, трабекулэктомию, факотрабекулэктомию, гониосинехиализ в сочетании с экстракцией катаракты, иридо-ленс-гиалоидо-вitreктомию.

В настоящее время произошел сдвиг парадигмы в сторону удаления даже прозрачного хрусталика как метода лечения ПЗУГ ввиду того, что фистулизирующие операции при ПЗУГ сопровождаются большим числом хирургических осложнений, включая гипотонию, отслойку сосудистой оболочки, обмеление передней камеры, неправильное направление тока ВГЖ, катарактогенез. Kashiwagi K. et al. (2016) сообщили о высокой частоте потери зрения из-за отслойки сосудистой оболочки, гипотонической макулопатии, катаракты и буллезной кератопатии при таких видах оперативного лечения глаукомы [173].

Chen J.Y. et al. (2020) сравнили эффект факоэмульсификации хрусталика (ФЭХ) с ЛПИ у 122 пациентов с подозрением на первичное закрытие угла передней камеры в возрасте от 52 до 80 лет. Все параметры переднего угла были значительно больше после ФЭХ, чем после ЛПИ. Радужка была более плоской после ФЭХ, чем после ЛПИ. Гониоскопически группа ФЭХ достигла большей ширины послеоперационного угла, чем ЛПИ ( $P < 0,001$ ), и все углы передней камеры были открыты. По сравнению с ЛПИ, ФЭХ привела к более широкому углу передней камеры, более глубокой передней камере и более низкому ВГД в глазах с ПЗУ. Более того, после ФЭХ не наблюдалось остаточного закрытия угла, что морфологически предотвращает прогресс закрытия угла [92].

Таким образом, в последние годы удаление хрусталика в «коротких глазах» постепенно стало одним из основных методов лечения ПЗУГ [92].

Hansapinyo L. et al. (2020) проанализировали клинические данные 35 пациентов в группе после факоэмульсификации и 44 пациентов в группе после

факотрабекулэктомии с ПЗУГ. Через 5 лет после операции среднее ВГД снизилось на 20,7% и 29,5% по сравнению с периодом до операции и после факоэмульсификации и факотрабекулэктомии соответственно ( $P < 0,001$  для обеих групп). Факотрабекулэктомия была более эффективной в снижении внутриглазного давления, чем одна факоэмульсификация при первичной закрытоугольной глаукоме, но была связана с большим количеством послеоперационных осложнений в течение 5 лет после операции. Сама по себе факоэмульсификация снижает ВГД и потребность в препаратах для лечения глаукомы при ПЗУГ в сочетании с катарактой на срок до 5 лет [220].

Zuo C. et al. (2019) на примере 63 пациентов было доказано, что долгосрочный гипотензивный эффект (на протяжении 2-х лет) в послеоперационном периоде связан с применением митомицина С при трабекулэктомии у пациентов с хронической ЗУГ [211]. El Sayed Y.M. (2019) определено, что факотрабекулэктомия с митомицином не добавляла преимущества по сравнению с факоэмульсификацией у пациентов с ПЗУГ и была связана с большим количеством послеоперационных вмешательств, в том числе по поводу развившейся гипотонии [87].

Chan P.P. et al. (2019) выявили метод быстрого купирования острого приступа глаукомы – вдавливание роговицы при помощи гониоскопа малого диаметра без фланца (за счет компрессии гониолинзы). При таком вдавливании открывается УПК, за счет этого снижается ВГД. До этой процедуры было зарегистрировано ВГД до 55,5 мм рт. ст. После процедуры ВГД снизилось до 26,4 мм рт. ст. Это может привести к немедленному улучшению симптомов, меньшему количеству лекарств, избеганию более рискованных процедур и более быстрому эффекту от лечения [90].

Этот же способ быстрого снижения повышенного ВГД и повышения прозрачности роговицы в условиях острого приступа глаукомы предлагает Elewa L.S. et al. (2014). Авторы подчеркивают, что после вдавливания роговицы проведение лазерной иридэктомии более безопасно [113].

Pathak Ray V. et al. (2019) предлагают после факотрабекулэктомии для

пациентов с ЗУГ, предрасположенным к мелкой глубине ПК вследствие синдрома неправильного тока ВГЖ, проводить иридо-гиалоидовитрэктомию. По данным авторов, помимо углубления ПК после этой манипуляции также наблюдалось значительное снижение использования антиглаукомных препаратов ( $p < 0,001$ ) [216].

Schmidt D.C. et al. (2020) и Grzybowski A. et al. (2018) на основании систематического обзора литературы в базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane Library тоже подчеркнули эффективность иридо-гиалоидовитрэктомии в случае возникновения синдрома неправильного тока ВГЖ после операций при ЗУГ и при гиперметропии [147, 215].

При протяженных гониосинехиях у пациентов с ЗУГ Shokoohi-Rad S. et al. (2021) подчеркивают эффективность проведения гониотомии в добавление к вискогониосинехиолизису во время выполнения факоэмульсификации (ФЭ). Было проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование на 63 глазах 61 пациента (48-85 лет) с первичной закрытоугольной глаукомой. В результате исследования выявлено, что среднее ВГД в группе «ФЭ + вискогониосинехиолизис + гониотомия» было ниже, чем в группе «ФЭ + вискогониосинехиолизис». Кроме того, разница ВГД между двумя группами была значительной через 3 месяца и 6 месяцев после операции. До вмешательства не было различий в результатах ОКТ переднего сегмента глаза [221].

Эффективность и важность гониосинехиолизиса при ФЭ отмечает Wang L. et al. (2020), прооперировавшие 145 глаз 133 пациентов с ЗУГ [291].

Pathak-Ray V. et al. (2019) провели интервенционное и несравнительное исследование 32 глаз 28 пациентов, перенесших факоэндоциклопластику, выполненную на 180-210° одновременно с хирургией катаракты. Авторы показали, что факоэндоциклопластика может эффективно контролировать ВГД в послеоперационном периоде [216].

Комбинированная факоэмульсификация и эндоскопическая циклофотокоагуляция могут эффективно снизить ВГД при неконтролируемой, с медицинской точки зрения, глаукоме посредством абляции цилиарных отростков

контролируемым образом при прямой визуализации, избегая серьезных осложнений, связанных с транссклеральной циклофотокоагуляцией и с фильтрующими операциями, такими как трабекулэктомия, особенно в глазах с конфигурацией плоской радужной оболочки [259].

Одним из факторов, определяющих тактику хирургического лечения, может оказаться и генетическая диагностика. Zhong Y. et al. (2017) в своей работе, посвященной изучению мутаций в гене BEST1 у пациентов с заболеваниями аутосомно-рецессивной бестрофинопатией в комбинации с ПЗУГ, отмечает рефрактерную неглубокую переднюю камеру после трабекулэктомии у всех исследуемых пациентов. В связи с чем он делает выводы, что изменения на глазном дне могут играть определенную роль в послеоперационном периоде [137]. Наличие скоплений субретинальной и интратретинальной жидкости, вызванные нарушением проницаемости пигментного эпителия сетчатки из-за дисфункции бесторфина-1, может вызывать перепад давления между задней камерой, полостью стекловидного тела и передней камерой, особенно при наличии фильтрации, что может способствовать проминенции хрусталика кпереди и вызвать рефрактерную неглубокую переднюю камеру после трабекулэктомии [70, 200, 296].

Утолщение хороидеи может быть еще одним возможным фактором в патогенезе плоской передней камеры после трабекулэктомии у этой группы пациентов (Quigley H.A., 2009), вызванное диффузным расширением капилляров заднего полюса хороидеи [236]. При этом Ritch R. et al. (2003) отмечают отличия в течении ПЗУГ в сочетании с бестрофинопатией у молодых и пожилых людей и рекомендуют воздерживаться от хирургического лечения такого типа ПЗУГ молодым пациентам [246].

Несмотря на широкие современные диагностические возможности для выявления глаукомы «коротких глаз», вопросы выбора наиболее эффективного хирургического метода лечения в каждом конкретном случае остаются достаточно актуальными.

Ввиду многообразия анатомических и этнических особенностей строения «коротких» глаз, до настоящего времени нет четких рекомендаций по

хирургическому лечению пациентов с ПЗУГ и этот вопрос требует дальнейшего изучения, так как традиционная лазерная иридэктомия эффективна только в 58% случаев из-за остаточного закрытия УПК, может вызывать прогрессирование катаракты, подвывих хрусталика, повреждение эндотелия роговицы.

Компоненты комплемента, как известно, вносят вклад в повреждение глаза при глаукоме и ВМД, что было показано в эксперименте на мышах. C5b-9-комплекс мембранной атаки (membrane attack complex – MAC) создает поры в мембране, которые могут приводить к воспалительной передаче сигналов и/или лизису клеток и компонент комплемента C1 – общие в развитии этих двух патологий [110].

Известно, что компоненты комплемента C3 и C5b-9-комплекс мембранной атаки причастны к убыткам ганглиозных клеток сетчатки (RGC). Доказано, что C1q и C3 напрямую связываются с ганглиозными клетками сетчатки (RGCS). Усиление экспрессии C1q и C3 является ранним событием в развитии глаукомы у мышей [199]. При экспериментальной глаукоме активация комплемента классическим путем приводит к сокращению синапсов в сетчатке [162], а также к индуцированному MAC апоптозу ганглиозных клеток [108]. Модель глазной гипертензии мыши была воссоздана путем инъекции гиперосмолярного раствора в эписклеральную вену.

Альтернативный путь комплемента, в частности, продукты активации C3-опсонины C3 и MAC, как было показано, вносят вклад в повреждение глаза на нескольких моделях мышей с ВМД [105, 248].

Collier R.J. et al. (2011) было продемонстрировано на мышинной модели, что C3 откладывается во внешнем ядерном слое, в пигментном эпителии сетчатки. Интравитреальное введение ингибитора C3 pegcetacoplan (пегцетакоплан) замедляло скорость прогрессирования ВМД [106].

В настоящее время в клинической фармакологии развивается интересное направление, основанное на выявлении у препаратов не только побочных, но и полезных эффектов. Так, доказан эффект блокирования цитокинов пентоксифиллином (Bartalena L. et al., 1996; Balazs C. et al., 1998; Kreth S. et al.,

2010; Tong Z. et al., 2003; Hendry B.M. et al., 2020). Balazs C. et al. (1998) исходно назначали пентоксифиллин по 200 мг 1 раз в день внутривенно (в/в) в течение 10 дней, далее по 1800 мг/день per os в течение 4-х недель до окончания 3-месячного курса терапии при эндокринной офтальмопатии [74, 75, 155, 156, 161]. Другие авторы (González-Pacheco H., 2020; Seirafianpour F., 2020; López-Iranzo F.J., 2020) предлагают использовать пентоксифиллин в качестве блокатора цитокинов при саркоидозе, что позволит уменьшить дозировку применяемого дексаметазона, или даже при «цитокиновом шторме», сопровождающем COVID-19. Пентоксифиллин снижает сывороточные уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) -6, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , С-реактивный белок и другие иммунорегуляторы. Также было обнаружено, что он оказывает антитромботическое, антиоксидантное и антифибриногенное действие. Эти свойства могут помочь предотвратить или смягчить воспалительную реакцию и гиперкоагуляцию, которые развиваются при инфекции SARS-CoV-2 [53, 218, 227].

Таким образом, ввиду недостаточных сведений в литературе о сосудистых нарушениях при ПЗУГ необходимо применение метода ОКТ-ангиографии для обоснования возможного применения сосудистой терапии. Возникает необходимость доказать участие аутоиммунных процессов и вегетативной дисфункции, нарушения гемостаза и взаимосвязанных иммуногемостатических нарушений при закрытоугольной и смешанной глаукоме. Предложенная терапия в сочетании с фактоэмульсификацией хрусталика под местной ретробульбарной анестезией, имеющая патофизиологическое обоснование, позволит эффективнее бороться с наиболее тяжелыми формами глаукомы – закрытоугольной и смешанной.

## ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика исследуемой группы

Исследование проведено на кафедре патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. каф. – профессор Салмаси Ж.М.), на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы (главный врач – к.м.н. Свет А.В.). Проводилось рандомизированное контролируемое исследование.

Было обследовано всего 346 пациентов (415 глаз). Из них – 166 пациентов (185 глаз) основной группы (66 мужчин, 100 женщин) в основном с гиперметропической рефракцией разной степени, из них 77 пациентам (93 глаза) с приступом глаукомы проведено традиционное лечение, 79 пациентам (116 глаз) – комбинированное лечение с патогенетическим сосудистым и противовоспалительным лечением; 10 пациентов с первичным закрытием угла передней камеры в сочетании с ВМД; 120 глаз 70 пациентов контрольной группы (50 женщин и 20 мужчин); 110 пациентов (110 глаз) (62 женщины и 48 мужчин) с ПОУГ были обследованы на уровень цитокинов, а 24 пациента (24 глаза) этой группы (12 мужчин и 12 женщин) были выделены в группу сравнения по методам лечения (рис. 2.1). Таким образом, в группу для разработки патогенетического лечения было выделено всего 260 пациентов (363 глаза).

Средний возраст пациентов основной группы  $55 \pm 15$  лет (табл. 2.1, рис.2.2). Самой молодой пациентке с острым приступом глаукомы было 40 лет. Половозрастной и этнический состав групп пациентов основной группы представлен в табл. 2.1.

Как видно из табл. 2.1, группы сравнения и контроля имели схожий этнический состав. А в основной группе отмечалось преобладание узбеков, бурятов и якутов по сравнению с другими группами. Средний возраст был сопоставим в контрольной и группе сравнения ( $70 \pm 20$  и  $65 \pm 12$  лет), тогда как в основной группе

средний возраст составлял  $55 \pm 15$  лет, что отражает критерии отбора для применения патогенетически ориентированного лечения. Процент мужчин и женщин в исследуемых группах был сопоставим, тогда как в основной группе преобладали женщины. Данные количества участников в группах приводят к необходимости вводить поправочные коэффициенты во время сравнения, в связи с тем, что группа сравнения была кратно меньше основной группы в связи с особенностями протокола отбора.

Таблица 2.1 – Половозрастной и этнический состав исследуемых групп пациентов

	<b>Основная группа</b>		<b>Группа сравнения</b>		<b>Контрольная группа</b>	
Количество пациентов	166		24		120	
Муж/Жен	66	100	12	12	50	70
Возраст ( $M \pm \sigma$ ), лет	$55 \pm 15$		$65 \pm 12$		$70 \pm 20$	
Этнический состав (%):						
Русские	30		55		60	
Татары	20		12		10	
Украинцы	5		10		5	
Евреи	2		2		1	
Армяне	0		5		4	
Белорусы	0		3		2	
Буряты	10		2		2	
Узбеки	10		2		3	
Башкиры	5		2		3	
Таджики	5		2		3	
Чуваши	3		1		1	
Якуты	10		1		1	
Другие	-		3		5	

**Критерии включения:** пациенты с закрытоугольной и смешанной глаукомой, в т.ч. с возрастной макулярной дегенерацией сетчатки. В группу контроля и сравнения вошли пациенты с катарактой и миопизацией, с офтальмогипертензией, с первичной открытоугольной глаукомой.

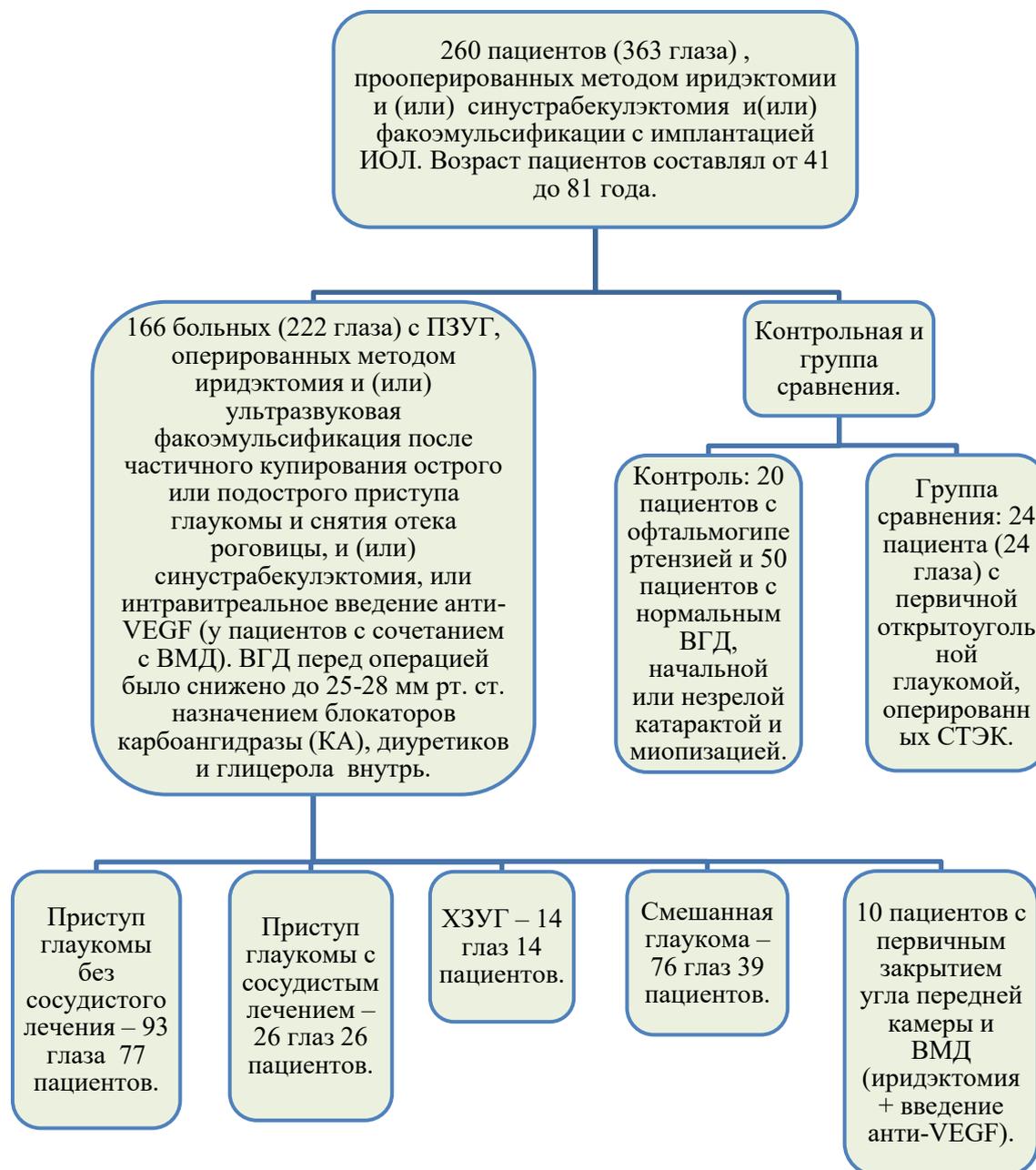


Рисунок 2.1 – Характеристика обследованных в настоящей работе пациентов (группы лечения)

Из рандомизированного контролируемого исследования были исключены пациенты с наличием сопутствующей глазной патологии (диабетическая ретинопатия, витреомакулярный тракционный синдром, вторичная глаукома, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и пр. ретинопатии), наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера, проведение гипотензивной хирургии или иного офтальмохирургического вмешательства ранее 6 мес. до включения пациента в данное исследование, наличие в анамнезе кераторефракционной хирургии, препятствующей объективной тонометрии, сопутствующая терапия любыми препаратами из группы запрещенной терапии, пациенты с выраженными помутнениями сред, препятствующими качественной визуализации, т.к. это могло повлиять на измерение плотности потока при ОКТ и ОКТ-ангиографии, а также с сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит.

У большинства пациентов имелась низкая острота зрения (табл. 2.2). Нами отмечено, что острый приступ глаукомы наблюдался, как правило, после 40 лет. По нашему мнению, это связано с гормональной дисрегуляцией, с предклимактерическим периодом у женщин. То есть врожденное генетически обусловленное заболевание проявляется в среднем возрасте во время гормональной дисфункции. Также с возрастом происходит увеличение размеров хрусталика, инволюционная задняя отслойка стекловидного тела, что также может способствовать предрасположенности возникновения острого приступа глаукомы, как отмечено ранее [15].

В группе пациентов с «влажной» формой ВМД (10 человек) при появлении дефектов в мембране Бруха рост новообразованных сосудов в слое хориокапилляров (хориоидальная неоваскуляризация) распространялся под пигментный эпителий и нейроэпителий сетчатки. На глазном дне наблюдался отек в макулярной области, выражающийся в кровоизлияниях, наличии интравитреальной или субретинальной жидкости, жидкости под пигментным эпителием сетчатки.

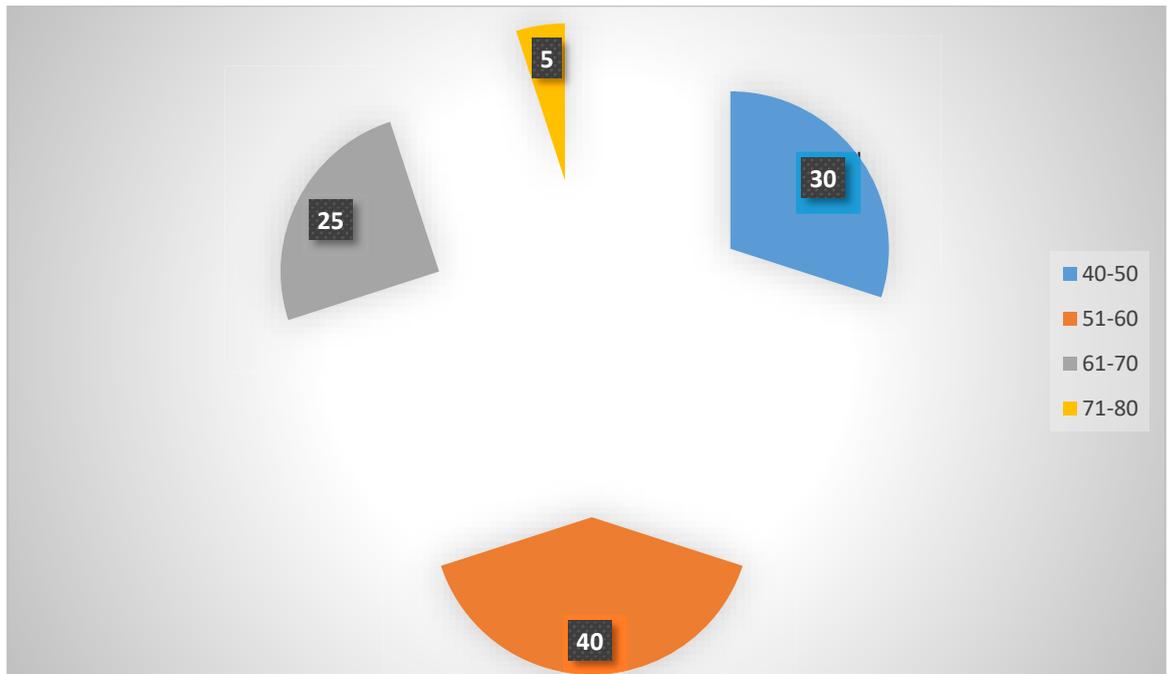


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов по возрасту (%)

Все пациенты основной группы обращались в глазную клинику с сильными болями, локализующимися в области глазного яблока и иррадиирущими в область виска, надбровье, соответствующую половину головы. Эти боли обусловлены повышением ВГД более 35 мм рт. ст. В предоперационный период ВГД у всех пациентов колебалось от 37 до 56 мм рт. ст., составляя в среднем  $P_t=49\pm 6$  мм рт. ст.

Таблица 2.2 – Острота зрения у пациентов с ПЗУГ до операции

Тип глаукомы		Кол-во глаз	Острота зрения			
			0,1-0,2 n (%)	Светоощущение с правильной светопроецией. n (%)	0,01- 0,02 n (%)	0,06 n (%)
Основная группа	ПЗУГ	<b>120</b>	35 (25)	35 (25)	35 (25)	35 (25)
	Смешанная глаукома	<b>39</b>	8 (20)	1 (2,56)	5 (12,82)	25 (64)

Глазной статус у всех пациентов имел много общих черт и выражался в застойной инъекции переднего отрезка глаза. У всех пациентов отмечен отек эпителия роговицы, у всех пациентов основной группы (100%) роговица буллезно изменена.

На 150 (83,8%) глазах основной группы наблюдалась выраженная субатрофия стромы радужки. Мелкая передняя камера (меньше 3 мм) имела место на всех глазах (100%) пациентов основной группы. Паралич зрачка отмечен у 150 (83,8%) пациентов основной группы, а помутнение хрусталика – у 140 (78,21%) пациентов.

Из-за отека роговицы проведение гониоскопии пациентам основной группы было затруднено, поэтому всем пациентам перед исследованием закапывался глицерол. В случаях, когда проведение гониоскопии было возможным, у 140 (72,7%) пациентов первой группы были выявлены гониосинехии, узкий угол передней камеры (I степень открытия по Ван Бойнингену). У пациентов контрольной и группы сравнения угол передней камеры – средней ширины со 2-3-й степенью пигментации (по классификации А.П. Нестерова).

### **2.1.1. Молекулярно-генетические исследования**

Молекулярно-генетические исследования проводились совместно с руководителем генетической диагностики [oftalmic.ru](http://oftalmic.ru), к.м.н., врачом-офтальмологом, ведущим проектным менеджером направления «Генная терапия» научно-технологического университета «Сириус» Винер (Ивановой) М.Е. при участии НП «Международный научно-практический центр пролиферации тканей» (генеральный директор д.м.н. Балашова Л.М.) в ООО «Офтальмик». Всем пациентам при сочетании «влажной» формы ВМД с первичным закрытием угла передней камеры (10 человек) проводили полноэкзомное секвенирование. Для секвенирования производился забор 5 мл периферической венозной крови. Для подготовки библиотек применялись реагенты Nextera Rapid Capture Exomev1.2

(Illumina). Полноэкзомное секвенирование (WES) и NGS (next generation sequencing) панели, анализ ДНК пациента (сиквенс), а также секвенирование отдельных генов проводилось на секвенаторе Illumina NovaSeq 6000 методом парно-концевого чтения (2x101 п.о.) со средним покрытием не менее 70-100x. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека. Обогащение ДНК проведено с применением зондов Agilent SureSelect Human All Exon V7.

Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсный геном человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, MutationTaster, LRT), а также методов расчета эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PhastCons). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500, Exome Aggregation Consortium и gnomAD. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. В заключение включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. Полиморфизмы, классифицированные по разным критериям как нейтральные, не включены в заключение. Основные алгоритмы, применявшиеся для оценки потенциальной патогенности новых обнаруженных мутаций, представлены в табл. 3.6 (см. главу 3) [7].

**Биоинформатический анализ** и эксперимент *in silico*, аннотация вариантов выполнялись с использованием стандартных и проприетарных алгоритмов. GATK и пользовательские базы данных применялись для обнаружения как

однонуклеотидных вариантов (SNV), малых вставок/делеций, так и вариаций числа копийности (CNV). Эволюционную стабильность аминокислотных остатков определяли с помощью инструмента webPRANK, CDD/SPARCLE и MOTIFSearch, а 3D-структура белка, функциональный анализ и влияние мутаций на заболевание проводились на Phyre2. С помощью биоинформатической обработки «сырых» генетических данных пациента с использованием кастомизированного пайплайна (набора программ) переводили fastq-файлы (unaligned read format – невыровненный формат чтения) в распознаваемый VCF-файл (variant call format) (рис. 2.3). Сначала из fastq-файла с помощью программы trimmatic производилась очистка исходных файлов, с помощью программы bowtie производилось выравнивание (alignment) на референсный геном человека. Перевод в формат bam (binary alignment map, двоичная карта выравнивания) проводили с помощью программы samtools. Чтобы убедиться в наличии мутации, применяли прямое и обратное прочтение [205].

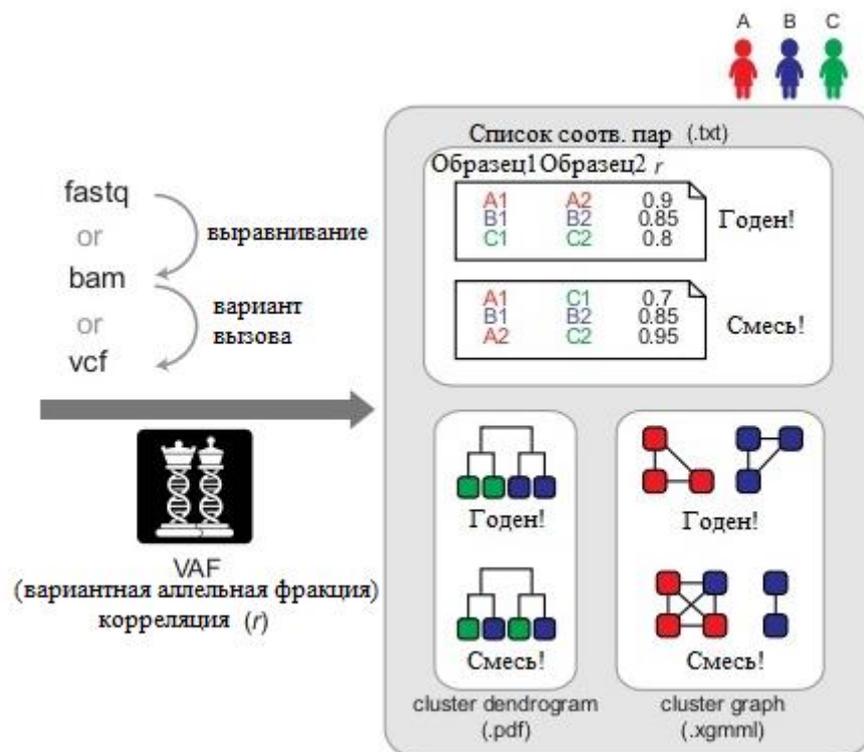


Рисунок 2.3 – Схема обработки данных в файл VCF. Инструмент вычисляет попарные корреляции VAF из входных файлов и классифицирует каждую пару файлов как совпадающие (от одного и того же человека) (Источник: Lee S. et al., 2017. Модифицирован) [205].

### 2.1.2. Методика проведения исследования вегетативной дисфункции

Определение вегетативной дисфункции производили пульсметром (PULSAR 7). Клинические исследования были проведены нами у 50 больных основной группы – 25 мужчин и 25 женщин, из них у 20 больных с острым приступом глаукомы, 30 больных с подострым приступом глаукомы; у 24 пациентов группы сравнения с ПОУГ и у 20 пациентов с офтальмогипертензией контрольной группы при поступлении их в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова.

При математическом анализе ритмограммы выявляется волновая структура variability. При этом выделяется две частоты волн:

– короткие волны (High Frequency Waves, или HF-волны). Характеризуют работу парасимпатической системы, отвечающей за восстановление в организме. Отражают влияние на пульс со стороны блуждающего нерва.

– длинные волны (Low Frequency Waves, LF-волны). Отражают работу симпатической системы. В нашем организме отвечают за реакцию организма на стресс;

– сверхдлинные волны (VLF-волны). Отражают работу гумморальной системы с помощью гормонального воздействия, которая подключается к регулированию адаптации организма, когда силы симпатии и парасимпатии не хватает.

Дальнейшее преобразование данных позволяет выявить спектрограмму, определив уровень воздействия каждой из систем на сердечный ритм. А значит, мы можем понять, какая из систем влияет в момент замера в большей мере: симпатическая система или парасимпатическая.

#### **Вегетативный баланс (LF / HF)**

Сбалансированность симпатической и парасимпатической систем отражает вегетативный баланс, частное от деления показателей – LF / HF (рис. 2.5). Таким образом, можно понять, что преобладает на момент замера – симпатика или парасимпатика.

Функция R-R recording позволяет фиксировать кардиоинтервалы в

исследовательских целях. Для записи кардиоинтервалов:

– Закрепляем датчик ЧСС и заходим в раздел Тесты> Запись RR> Начать запись и нажимаем СТАРТ. На дисплее появляется сообщение: Поиск диапазона ЧСС.

– Последующее появление на дисплее сообщения: «Сигнал ЧСС найден» означает начало записи. Чтобы остановить запись, нажимаем и удерживаем кнопку НАЗАД.

Далее пульсометр подключается к платформе Engu Health (онлайн-сервис) по анализу данных ВСР (бесплатно, на русском языке). На пульсометре Polar 7 есть поддержка замеров ВСР и функционал дальнейшей передачи данных на сторонние платформы. Вариабельность сердечного ритма (BPC – HRV, Heart rate variability), показывается непосредственно на экране часов Polar (рис. 2.4). ВСР отражает изменение интервала между ударами сердца, также известное как R-R интервал, или интервал между биениями (рис. 2.6).

Современные технологии, такие как приложения к смартфонам, пульсометры и импульсные датчики на палец, надежно измеряют ВСР за сверхкороткий период (1 минуту).

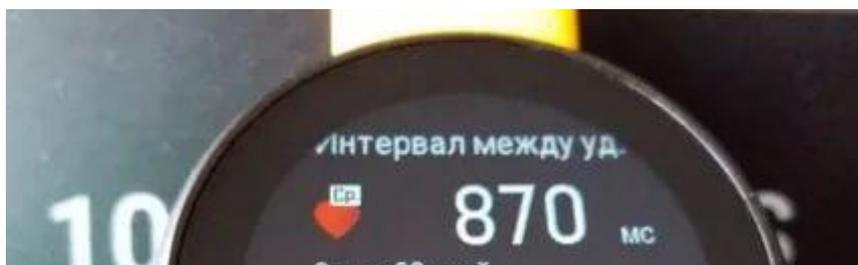


Рисунок 2.4 – Экран пульсометра с показателем вариабельности сердечного ритма (ВСР).



Рисунок 2.5 – Шкала показателя «Вегетативный баланс» Engu Health (источник фото: <https://vc.ru/tech/121021>)

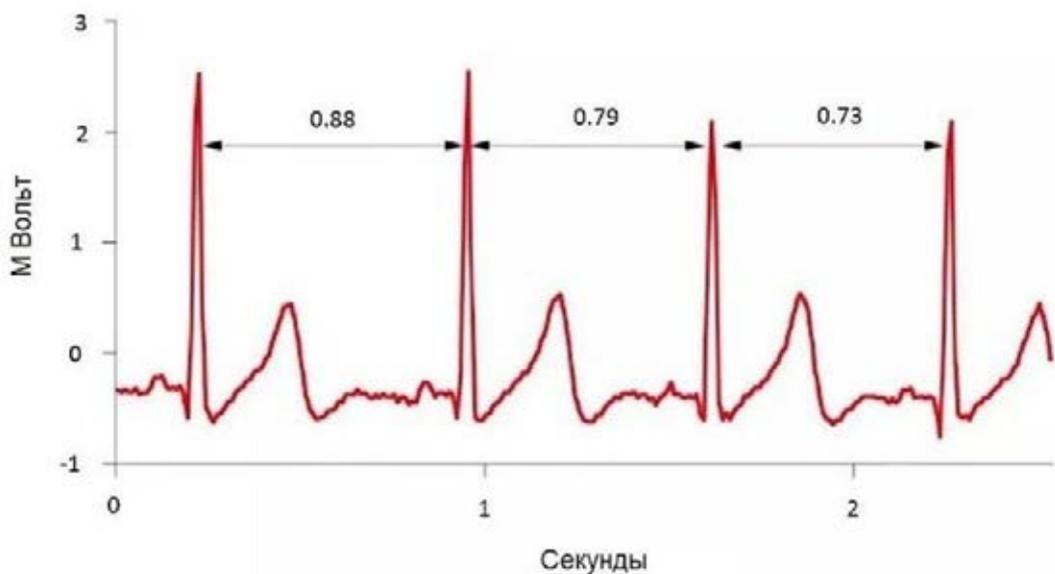


Рисунок 2.6 – R-R интервал – показатель продолжительности сердечного цикла (Источник фото: <https://vc.ru/tech/121021>)

### 2.1.3. Метод мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии

В исследовательских целях для определения эффективности анестетиков при местной анестезии и при выборе гипотезивной лекарственной терапии, анти-VEGF терапии с разрешения Этического комитета использовался электрохимический мультисенсорный анализатор «Электронный язык», разработанный в Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН. Измерения проводились на сертифицированных планарных электродах (ООО «Автоком», Москва) совместно с к.х.н., доцентом, старшим научным сотрудником в научно-исследовательской лаборатории электрокатализа ИФХЭ РАН Колесниченко И.И. по запатентованной методике.

Метод был разработан в 1980-е годы, активно использовался с заключением государственных договоров для определения различных веществ. В том числе для исследования использовалась кровь пациентов. Слеза офтальмологических больных используется для исследования этим методом впервые. Для исследований бралась слеза 20 пациентов с ПЗУГ. Метод запатентован в РАН и Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН в 1991-1995 гг. (Способ электрохимического мультисенсорного обнаружения и идентификации алкалоидов // Полож. решение о выдаче по заявке 2008.08.22 от 2008 г. Патент RU 2 375 705 C1 G01N, 2008 (Андреев В.Н., Ганшин В.М., Доронин А.Н., Луковцев В.П. и др.).

В основу работы прибора положен подход, заключающийся в использовании электрохимической тест-системы в виде раствора, содержащего набор ионов различных металлов, обладающих способностью образовывать комплексные соединения с органическими веществами.

Исходные вольтамперограммы, полученные в тест-системе методом инверсионной вольтамперометрии, имеют определенный вид (спектр) и хорошо воспроизводимы. Введение в тест-систему анализируемых органических веществ приводит к изменению спектра вольтамперограмм. Эти изменения характерны для каждого из органических веществ (или смеси веществ), что позволяет проводить

их обнаружение и идентификацию. Вольтамперограмма – зависимость тока от потенциала рабочего электрода, меняющегося по линейному закону во времени.

Тест-система (фоновый электролит) состоит из раствора 0.05М КСl, в котором находились катионы сенсорных металлов:  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Co^{3+}$ ,  $Hg^{2+}$ . Таким образом, на единичном электроде формируется матрица сенсоров, обеспечивающая работу прибора в формате «Электронный язык».

Измерения проводились на сертифицированных планарных электродах (ООО «Автоком», Москва), представляющих собой полипропиленовую пластину размером 25x10 мм, на которую нанесены углеродной пастой индикаторный и вспомогательный электроды, а также хлорсеребряный электрод сравнения (рис. 2.7, 2.8).

#### Формат «Электронный язык»

На электроды наносили 50 мкл тест-системы, затем снимали вольтамперограмму при трех потенциалах катодного осаждения металлов (минус 1,55 В, минус 1,45 В и минус 1,35 В) относительно хлорсеребряного электрода с последующей разверткой потенциала до 0,3 В. При помощи фильтровальной бумаги с поверхности электрода удаляли тест-систему. Предварительно образец сыворотки крови объемом 5 мкл разводили тест-системой до концентрации 1/2000 в пробирке Eppendorf (V=2 мл). Пробирку герметично закрывали и выдерживали 15 мин при комнатной температуре. Полученную пробу объемом 50 мкл наносили на электроды и проводили измерения. Эти изменения фиксируются инверсионной вольтамперограммой, что позволяет оценить концентрацию препарата в слезной жидкости [23, 24]. В конъюнктивальный мешок глаза помещали диск (D=8 мм) из предварительно обработанного пористого материала (фильтровальная бумага). Через определенное время бумажный диск извлекали из конъюнктивального мешка и помещали на электрод с нанесенной на него тест-системой (50 мкл). Измерения проводили через 10 мин., 20 мин после введения препарата (рис. 2.7, 2.8).

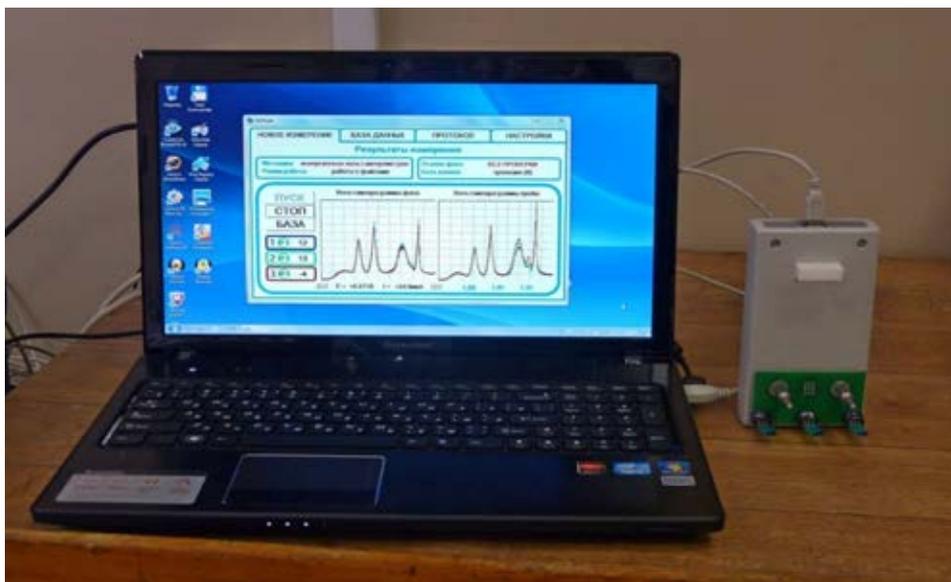


Рисунок 2.7 – Общий вид электрохимического мультисенсорного анализатора

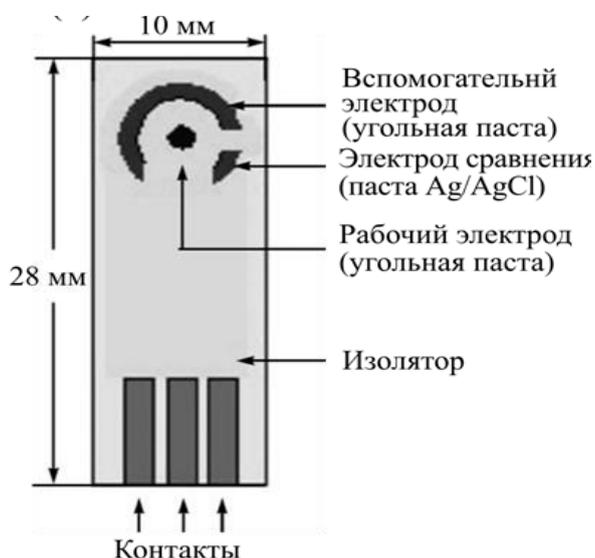


Рисунок 2.8 – Схема планарной электродной системы

#### 2.1.4. Иммунологические исследования и гемостаз.

**Иммунологические исследования** и оценка результатов проводились совместно с профессором, д.м.н. Теплинской Людмилой Евгеньевной на базе отдела иммунологии и вирусологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца и совместно с заведующей лабораторией иммунохимической диагностики отдела иммунологии НИИ вакцин и сывороток им. Мечникова РАМН д.м.н. Ястребовой Н.Е.

Исследования проводились у 19 больных (19 глаз) пациентов с приступами глаукомы, у 39 больных (39 глаз) со смешанной глаукомой и у 110 больных (216 глаз) пациентов с ПОУГ.

*Иммуноферментный анализ (ИФА).* Определяли уровень антител к нДНК, дДНК, общему белку миелина (ОБМ), коллагену II и IV типов с набором фирмы «Навина»; концентрацию ТФР- $\beta$ 1 и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, VEGF в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ), которые использовали в качестве тест-систем. Оценка уровней ТФР- $\beta$ 1, ФНО- $\alpha$  и VEGF в СЖ и СК проводилась с помощью реагентов фирмы Biosource (Бельгия).

Использовали вариант твердофазного ферментного анализа (твердоф, англ. *ELISA – enzyme linked immunoabsorbent assay*) с определением оптической плотности на спектрометре «Мультискан» при длине волны 450 нм (рис. 2.9).

Твердоф основан на обнаружении иммунного комплекса, один из компонентов которого мечен ферментом, способным разлагать субстрат (хромоген) с образованием окрашенных продуктов. Антигены иммобилизуют на поверхности лунок пластиковых панелей. К ним добавляют исследуемую сыворотку (слезу). Связывание антител с антигеном определяют на втором этапе, инкубируя образовавшийся комплекс с меченым ферментом анти-Ig-антителами (так называемые вторые антитела). Далее, после промывки, добавляют раствор субстрата, который, вступая в реакцию с ферментом, дает окрашивание.

Интенсивность окрашивания зависит от количества ферментной метки (чем больше свяжется меченых антител, тем ярче окрашивание). Результаты учитываются на спектрофотометре «Мультискан» при длине волны 450 нм.

На полистирольных планшетах сорбированы препараты тканевых антигенов. Перед внесением сывороток лунки планшетов отмывали трехкратно фосфатно-солевым буферным раствором рН=7,2 с твином (ФСБ). Сыворотки анализировали в дублях.

Сыворотки разводили: для определения IgG-АТ – 1:100.

Для контроля использовали: К-пул 100 сывороток клинически здоровых людей – доноров станции переливания крови.

После отмывки планшетов от несвязавшегося АГ, в лунки вносили по 100 мкл рабочего разведения сывороток. Выдерживали 60 мин при комнатной температуре, затем жидкость вытряхивали и лунки отмывали трехкратно ФСБ-д от несвязавшихся АГ.

Готовили рабочее разведение конъюгата (КГ).

Для определения IgG-Аг использовали антитела кроличьи против IgG человека, меченные пероксидазой. Рабочее разведение – 1:200.

В каждую лунку планшета помещали по 100 мкл рабочего разведения КГ, выдерживали 30 минут при комнатной температуре, затем содержимое вытряхивали и отмывали лунки от несвязавшегося КГ трехкратно ФСБ. Затем в каждую лунку планшета вносили по 100 мкл субстратного раствора – ТМБ (тетраметилбензилин однокомпонентный для ИФА). Пластины помещали в темное место, а затем, по истечении 15 мин останавливали реакцию внесением в каждую лунку по 50 мкл 0,9 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

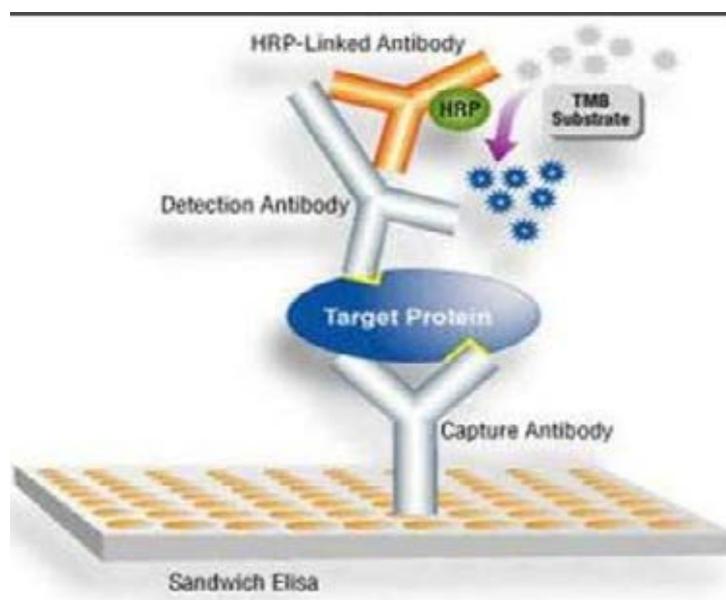


Рисунок 2.9 – Схема метода ELISA (источник фото: <https://ppt-online.org/202167>)

В качестве конъюгата используются антитела к IgA, меченные пероксидазой. Рабочее разведение 1:5000. Субстратная смесь состоит из 0,08% раствора 5-

аминосалициловой кислоты и 0,05% перекиси водорода в соотношении 10:1. Используются разные серии коммерческого препарата ДНК из селезенки крупного рогатого скота и другие.

Уровень антител к нДНК, дДНК, коллагену II и IV типов, ОБМ в СЖ и СК рассчитывали по формуле:  $\Delta ОП = ОП \text{ исследуемого} - ОП \text{ средняя контрольной группы}$ , где ОП – оптическая плотность образцов (Ед. ОП). Уровни антител в СЖ от -0,33 и ниже считались отрицательными, от -0,32 до +0,10 считались среднеотрицательными. Антитела от +0,11 до +0,15 – слабоположительные (наиболее часто определялись в контроле), а от +0,16 и выше – положительные.

*Определение уровня плазминогена и продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе.* Пробы слезы получали из обоих глаз с помощью фильтровальной бумаги. Перед внесением слезы лунки планшетов отмывали трехкратно фосфатно-солевым буферным раствором pH=7,2 с твином. Для измерения содержания плазминогена к исследуемым образцам добавляли стрептокиназу, что приводит к образованию плазминоген-стрептокиназного комплекса, расщепляющего хромогенный субстрат (набор ХромоТех-Плазминоген, Россия). По скорости гидролиза нитроанилиновой связи хромогенного субстрата судили о концентрации плазминогена. Результаты фиксировали спектрофотометром «Мультискан» при длине волны 450 нм.

ЦИК определяли традиционно с помощью 3,5% ПЭГ-теста (Ед. ОП). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) среднего и малого размера в СК здоровых лиц одного возраста были обнаружены в пределах  $120 \pm 12$  Ед. ОП.

**Гемостаз.** Исследование показателей свертываемости крови производилось однократно при поступлении больных в клинику. Исследование гемостаза проводились в НП Международном научно-практическом Центре пролиферации тканей у 50 пациентов с ПОУГ, 20 пациентов со смешанной глаукомой и 12 пациентов с ПЗУГ.

Были рассмотрены коагулограммы больных, «нуждающихся в коррекции нарушений гемостаза» по заключению эксперта лаборатории гемостаза Гришина В.Л. в сравнении с «остальными» у больных с первичной ОУГ, смешанной

глаукомой и первичной закрытоугольной глаукомой. Использовались тромбоэластография, исследовалось время рекальцификации (VR) цельной крови, время толерантности крови к гепарину (VT), подсчет количества тромбоцитов и эритроцитов по стандартным методикам. Агрегатограммы оценивались по общепринятым критериям: «Koll mA» – максимальная амплитуда (% падения оптической плотности), косвенно отражает количество образовавшихся агрегатов тромбоцитов на коллаген и «альфа» – максимальный угол наклона (в градусах), характеризующий скорость образования агрегатов. Уменьшение наклона угла свидетельствует об увеличении образования агрегатов тромбоцитов.

### **2.1.5. Морфологические исследования энуклеированных глаз**

Сагиттальные срезы через область нахождения шлеммова канала, а также серийные поперечные срезы исследовали методом парафиновых срезов, окрашенных гематоксилин-эозином. Исследования 3-х энуклеированных глаз проводились совместно с к.м.н., заведующим лабораторией фундаментальных исследований в офтальмологии ФГБНУ «НИИ глазных болезней» МЗ Федоровым А.А.

Светооптическое и морфометрическое исследование окрашенных гистологических препаратов фрагментов глазного яблока проводили на «Фотомикроскопе-III» («Оптон», Германия) с помощью аппаратно-программного комплекса автоматической морфоденситометрии «ДиаМорф Объектив» компании «ДиаМорф». Фоторегистрация осуществлялась на цветную (негативную и позитивную) пленку Kodak Professional, а также на цифровую фотовидеокамеру «ДиаМорф» в составе комплекта. Для оценки степени воспалительной реакции в тканях глаза вычисляли плотность воспалительных клеток в пределах стандартной сетки окуляр-микрометра при увеличении  $\times 250$ .

### 2.1.6. Инструментальные исследования

Применялись следующие методы: общеклинический, инструментальный (визометрия, биомикроскопия, гониоскопия, оптическая когерентная томография, периметрия, пневмотонометрия, офтальмоскопия, оптическая биометрия на ИОЛ-мастере, ОКТ-ангиография, мультисенсорная вольтамперометрия), статистический, лабораторный, молекулярно-генетический: полноэкзомное секвенирование (WES) и NGS (next generation sequencing) панели, *in silico*.

**Общеклинические методы исследования у этих пациентов включали:** осмотр терапевта, консультация генетика (отдельная группа пациентов (10 человек) с сочетанием первичного закрытия угла передней камеры с «влажной» формой ВМД, а так же 8 пациентов с ХЗУГ), сбор семейного анамнеза, анамнеза заболевания, возраста начала и скорости прогрессирования, физикальное обследование, измерение роста, веса, индекса массы тела, типа телосложения.

Для определения ширины угла передней камеры проводилась **гониоскопия** с помощью гониоскопа Ван Бойнингена на щелевой лампе Zeiss после снятия отека роговицы гипотензивными средствами и закапыванием раствора глюкозы 20%. Гониоскопия проведена у 100 больных основной группы. У некоторых пациентов из-за выраженного болевого синдрома или отека роговицы гониоскопическое исследование было невозможно. Степень ширины УПК оценивалась в соответствии с классификацией Ван Бойнингена, рекомендованной национальным руководством по глаукоме. При узком УПК корень радужки на уровне передних отделов склеральной шпоры, осмотр шлеммова канала затруднен. При закрытом УПК корень радужки прилегает к переднему пограничному Швальбе или роговице.

Оценка состояния диска зрительного нерва, сетчатки и ретинальных сосудов осуществлялась с помощью **биомикроскопии глазного дна** с фундус-линзой 60 дптр. Учитывались классические признаки глаукоматозной нейрооптикопатии: изменение цвета ДЗН, отношение вертикального и горизонтального размеров экскавации к соответствующим размерам ДЗН, глубина экскавации, характер хода сосудов, состояние перипапиллярной зоны, истончение и локальные дефекты

нейроретинального пояса, перипапиллярные микрогеморрагии. При офтальмоскопии обращали внимание на ход и калибр ретинальных сосудов, состояние центральных отделов сетчатки.

Для оценки состояния полей зрения проводилась **компьютерная статическая периметрия** на анализаторе полей зрения Humphrey-720 фирмы Zeiss стимулами диаметром 1 и 2 мм и яркостью от 0 до 35 dB в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. Периметрия проведена на 120 пациентах основной группы, 20 пациентах контрольной и 24 пациентах группы сравнения. Контроль фиксации взгляда пациента проводился автоматически. Применяли две пороговые программы: тест 24 и тест 30. Программа 30 предназначена для исследования центрального поля зрения (ЦПЗ) от 0° до 30° от точки фиксации в 72 точках в виде сетки через каждые 6°; программа 24 – для исследования центрального поля зрения от 0° до 24° от точки фиксации через каждые 6°. При каждом исследовании достоверность выявленных дефектов подтверждалась статистически как в отношении отклонения от средних показателей для данного участка поля зрения, так и с учетом возраста больных и особенностей видения тест-объекта. Одновременно проводился графический и цифровой анализ состояния поля зрения. При оценке центрального поля зрения учитывали наличие участков локальной депрессии светочувствительности (скотом), их размеры, глубину, расположение относительно точки фиксации и по квадрантам, значение mean deviation (среднюю девиацию).

По глубине выделяли абсолютные дефекты (снижение светочувствительности до 0 dB) и относительные (снижение светочувствительности до 1-5 dB).

Учитывалась суммарная светочувствительность сетчатки и светочувствительность по квадрантам (dB). При невозможности исследования поля зрения на компьютерном периметре проводилась кинетическая периметрия на проекционном периметре по стандартной методике. Всего на компьютерном периметре проведено 260 исследований, из них 150 – больным с ЗУГ.

Определение внутриглазного давления осуществлялось апланационным

тонометром Маклакова и бесконтактным тонометром NT-1000 фирмы Nides по Гольдману. Основным методом измерения ВГД являлась тонометрия по Маклакову, поскольку известно, что этот метод и на сегодня является основным по объективности показаний и точности стандартизации. Учитывался средний результат двух измерений. Суточная тонометрия проводилась в 7:00 утра и 19:00 вечера в течение 2-3-х дней, затем ВГД контролировалось в динамике 1 раз в 2-3 месяца. Методика синустрабекулэктомии и интравитреального введения анти-VEGF.

### **2.1.7. Оптическая когерентная томография и ОКТ-ангиография**

ОКТ проведено на оптическом когерентном томографе Cirrus HDOCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) (рис. 2.10) с возможностью использования программы увеличенной глубины изображения EDIOCT (Enhanced Depth Imaging) (рис. 2.11) 90 пациентам (120 глаз) основной и 20 пациентам с офтальмогипертензией контрольной групп в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. Исследование было невозможно на глазах со зрелой катарактой и с рефрактерным отеком роговицы. Исследование выполнялось в режиме HD 5 LineRaster при установленном флажке на значке EDI. Толщина измерялась на срезе, проходящем через центр фовеолы и парафовеолярно (в 1000 мкм в височную сторону от фовеолы) от наружной границы РПЭ до внутренней границы склеры (lamina fusca).



Рисунок 2.10 – Оптический когерентный томограф Cirrus HDОСТ

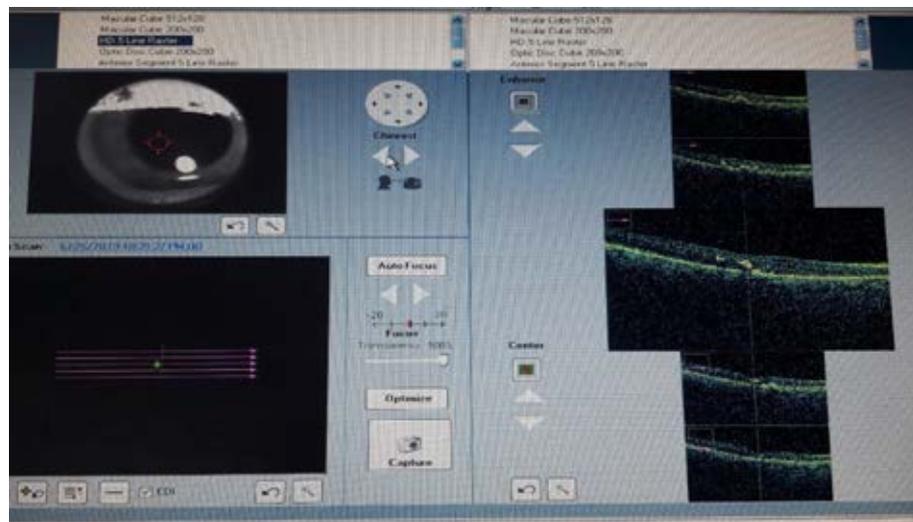


Рисунок 2.11 – Программа увеличенной глубины изображения EDIOCT (Enhanced Depth Imaging)



Рисунок 2.12 – Оптический когерентный биометр IOL Master 500 Carl Zeiss

Измерение глубины передней камеры и длины глаза производилось на оптическом когерентном биометре IOL Master 500 Carl Zeiss (рис. 2.12) в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова у всех пациентов с приступом глаукомы для дифференцировки механизма блока (зрачкового или витреохрусталикового) и предотвращения парадоксальной реакции зрачка на пилокарпин 1%. Для решения поставленных задач изучение особенностей перипапиллярного регионарного кровотока проведено 20 пациентам (40 глаз) контрольной группы, в том числе 15 пациентам (30 глаз) с приступом глаукомы, 5 пациентам (10 глаз) со смешанной глаукомой.

Исследование сосудов ДЗН – ОКТ-ангиографию проводили на приборе RS-3000 Advance 2 (Nidek, Япония) с использованием программного обеспечения AngioScan с помощью ведущего научного сотрудника ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, к.м.н. Милаш Сергея Викторовича в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. Количественные измерения проводились с помощью программного обеспечения Navis-EX 1.8.0 (Nidek). Для каждого пациента были

взяты два сканирующих тома с областью сканирования 4,5×4,5 мм, центрированные на диске зрительного нерва.

### **2.1.8. Методика синустрабекулэктомии, лазерной иридэктомии и интравитреального введения анти-VEGF.**

В группе сравнения (24 пациента), у 14 пациентов группы с ХЗУГ и смешанной глаукомой проводилась синустрабекулэктомия по классической методике. Под местной ретробульбарной анестезией, описанной в главе 10, производится разрез конъюнктивы в нижнем сегменте, задняя трепанация склеры, шов на конъюнктиву. Далее производится разрез конъюнктивы в 6-8 мм от лимба с 10 до 2 часов в верхнем сегменте, формируют большой (около 8 мм) лоскут конъюнктивы с основанием у лимба, гемостаз, выкраивается П-образный несквозной склеральный лоскут с основанием у лимба размером 4х4мм, иссекается зона, включающая шлемов канал и трабекулярную зону, размером 1-2 мм х 4-5 мм, выполняется периферическая иридэктомия. Накладываются швы на склеральный лоскут и конъюнктиву. Тонус глазного яблока восстанавливается физиологическим раствором.

Интравитреальное введение препаратов люцентиса (ранибизумаба) или эйлеа (афлиберцепта) в подгруппе пациентов (10 человек) с первичным закрытием угла передней камеры в сочетании с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации является стандартной. Перед интравитреальным введением препарата на 9ч. выполнялась периферическая иридэктомия. Толщина иглы для интравитреального введения препарата – 27-30G. После инстилляции анестетика и обработки конъюнктивальной полости антисептиком проводится интравитреальное введение ингибитора VEGF люцентиса (ранибизумаба) - 0,5мг (0,05мл) или эйлеа (афлиберцепта) – 2 мг (0,05мл). Место введения располагается в 3,5-4 мм от лимба, в так называемом pars plana. После прохождения иглы в полость глазного яблока производится постепенное интравитреальное введение

луцентиса или эйлеа в стекловидное тело.

У части пациентов (10% от общего числа с острым приступом глаукомы) произведена аргонлазерная иридэктомия после гипотензивной терапии. Вмешательство проведено на аргоновом лазеркоагуляторе фирмы Zeiss. Для четкой визуализации радужки мы использовали линзу. Параметры лазерной терапии: мощность 600 мВт, экспозиция 0,1-0,2 с, диаметр светового пятна в фокальной плоскости 100-200 мкм, число коагулятов 3-9. Коагулянты наносились в нижней части радужки.

В большинстве случаев вмешательство проводилось амбулаторно в лазерном кабинете, входящем в структуру отделения. В послеоперационном периоде на фоне местной гипотензивной терапии, которую пациент получал до вмешательства, дополнительно назначался тобрадекс и неванак три раза в день. Контроль ВГД проводился на следующий день. Если ВГД не компенсировалось, переходили к следующему этапу – факоэмульсификации хрусталика. У части больных уже была лазерная колобома, выполненная ранее, которая перестала функционировать. В таком случае пациенту сразу выполнялась ФЭХ.

Методики факоэмульсификации хрусталика, а именно раскола ядра, ретробульбарной анестезии являются запатентованными, поэтому для лучшего понимания и обоснования их патогенетического использования приведены в главе 10. Ультразвуковая факоэмульсификация хрусталика проводилась на факоэмульсификаторе INFINITI Vision System фирмы Alcon. Иридэктомия производилась с помощью ножниц через парацентез на 9 час. во время выполнения ФЭХ или интравитреального введения препарата по стандартной методике.

### **2.1.9. Характеристика антиглаукоматозных препаратов.**

Первым этапом гипотензивной терапии было назначение местных гипотензивных препаратов пациентам основной группы с ПЗУГ или смешанной глаукомой (166 пациентов (185 глаз). Состав антиглаукоматозных препаратов

описан в таблицах 2.3 и 2.4.

Таблица 2.3 – Состав антиглаукомных препаратов

№	Препарат	Основной состав 1 мл препарата
1	<b>Арутимол</b> (Франция)	<b>Активные вещества:</b> Тимолола гидромалеат (соответствует 5 мг тимолола) <b>Вспомогательные вещества:</b> бензалкония хлорид 0,03 мг (в качестве консерванта); повидон; динатрия эдетата дигидрат; натрия эдетата дигидрат; натрия дигидрофосфата дигидрат; натрия моногидрофосфата додекагидрат; вода очищенная до 1,0 мл
2	<b>Тимолол</b> (Россия)	<b>Активные вещества:</b> Тимолола гидромалеат (соответствует 5 мг тимолола) <b>Вспомогательные вещества:</b> бензалкония хлорид – 0,1 мг (в качестве консерванта); натрия дигидрофосфата дигидрат; натрия гидрофосфата дигидрат; вода очищенная до 1,0 мл
3	<b>Трусопт</b> (Франция, лаборатории Мерк Шари и Доум-Шибре)	<b>Активные вещества:</b> Дорзоламида гидрохлорид 20 мг <b>Вспомогательные вещества:</b> маннитол – 23 мг, гиэтеллоза – 4,75 мг, натрия цитрат – 2,94 мг, бензалкония хлорид – 0,075 мг, натрия гидроксид, вода д/и – до 1 мл
4	<b>Азопт</b> Алкон - Куврьор (Бельгия)	<b>Активные вещества</b> Бринзоламид <b>Вспомогательные вещества:</b> вспомогательные вещества: бензалкония хлорид (в виде раствора) – 0,1 мг; динатрия эдетат – 0,1 мг; натрия хлорид – 2,5 мг; тилоксапол – 0,25 мг; маннитол – 33 мг; карбомер (974Р) – 4 мг; натрия гидроксид; вода очищенная – до 1 мл
5	<b>Дорзопт</b> К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л. Румыния	<b>Активные вещества:</b> Дорзоламид (в форме гидрохлорида) <b>Вспомогательные вещества:</b> <i>гиэтиллоза – 1 мг, маннитол – 20 мг, лимонной кислоты моногидрат – 4 мг, натрия гидроксид – 2,4 мг, <u>бензалкония хлорид</u> – 0,1 мг, вода очищенная – до 1 мл</i>
6	<b>Пилокарпин</b> (Россия)	<b>Активные вещества:</b> гидрохлорида пилокарпина 10 мг <b>Вспомогательные вещества:</b> борная кислота; вода очищенная

Таблица 2.4 – Состав селективных  $\beta$ -блокаторов

№	Препарат	Основной состав 1 мл препарата
1	<b>Бетоптик</b> (Бельгия)	<b>Активные вещества:</b> бетаксолола гидрохлорид 5 мг <b>Вспомогательные вещества:</b> бензалкония хлорид 0,1 мг; полистиренсульфониевая кислота 2,5 мг; карбомер 974Р 4,5 мг; борная кислота 4,0 мг; маннитол 45,0 мг; динатрия эдетат 0,1 мг; N-лаурилсаркозин 0,3 мг; натрия гидрохлорид; вода очищенная до 1,0 мл
2	<b>Ксониф</b> (Индия)	<b>Активные вещества:</b> бетаксолола гидрохлорид 5 мг <b>Вспомогательные вещества:</b> бензалкония хлорид 0,1 мг; гипромеллоза 2,0 мг; натрия гидрохлорид 8,0 мг; натрия гидроксид 0,5 мг; динатрия эдетат 1,0 мг; вода очищенная до 1,0 мл
3	<b>Бетофтан</b> (Румыния)	<b>Активные вещества:</b> бетаксолола гидрохлорид 5 мг <b>Вспомогательные вещества:</b> натрия гидрофосфата додекагидрат; натрия дигидрофосфата моногидрит; натрия хлорид; динатрия эдатат дигидрат; бензалкония хлорид; вода очищенная
4	<b>Беталиик</b> <b>ЕС</b> (Словакия)	<b>Активные вещества:</b> бетаксолола гидрохлорид 5 мг <b>Вспомогательные вещества:</b> натрия хлорид; динатрия эдатат; бензалкония хлорид; натрия гидроксид; вода очищенная

Пациентам с витреохрусталиковым блоком, а также пациентам, которым ФЭХ проводилась в день поступления пилокарпин 1% не закапывался.

Как видно из табл. 2.3, препарат арутимол по сравнению с остальными имеет более сложный состав вспомогательных веществ. Пилокарпин – алкалоид, добываемый из растения *Pilocarpus pennatifolius*. В медицинской практике

применяют пилокарпина гидрохлорид (*Pilocarpini hydrochloridum*). Пилокарпин относится к фармакологической группе М-холиномиметических препаратов, его часто применяют в сочетании с арутимолом и тимололом.

## **2.2. Методы математической статистики и анализа полученных данных**

Результаты исследований подвергнуты статистической обработке с использованием стандартных пакетов программ (Statistica 7), включающих вычисление среднего арифметического значения ( $M$ ), ошибки среднего арифметического значения ( $m$ ), минимального и максимального значений. Приводимые параметры проверялись на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка,  $p > 0,05$ ). Числовые данные, имеющие нормальное распределение, представлены в формате:  $M \pm m$ . При распределении, отличном от нормального (критерий Шапиро – Уилка,  $p < 0,05$ ), данные уровня плазминогена и продуктов деградации фибрина, показатели свертываемости крови представлены в виде медианы ( $Me$  – среднее арифметическое значение) и квартилей (25%; 75%). Статистическая обработка данных параметров проводилась экспертом по гемостазу Гришиным В.Л. Различия считали достоверными при вероятности ошибки по распределению Стьюдента  $p < 0,05$ .

Непараметрические данные были проанализированы с помощью критериев Манна Уитни.

Для определения взаимосвязи двух признаков, которые были распределены по нормальному закону распределения, использовалось определение коэффициентов корреляции методом Пирсона ( $r$ ) со степенью достоверности  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕРВИЧНОЙ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОТЕКАЮЩЕЙ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

### 3.1. Патогенетическое обоснование

Из-за увеличения количества пациентов старшей возрастной категории растет количество пациентов ПЗУГ в сочетании с ВМД. Эта проблема актуальна из-за роста числа резистентных неоваскулярных мембран и описанного в литературе возможной офтальмогипертензии после анти-VEGF терапии, из-за выработки антиангиогенных форм VEGF при глаукоме [9].

Областями офтальмологии, в которых методы и технологии персонализированной медицины реализуются в ближайшем будущем, являются лечение глаукомы и ВМД. Об этом, в частности, свидетельствуют исследования, посвященные полногеномному скринингу ассоциаций (GWAS). Выявление «генов предрасположенности» к различным заболеваниям проводится путем сопоставлений частот генотипов у больных и здоровых людей. У выборки «здоровых» людей некоторая группа может содержать однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), который в группе больных конкретным заболеванием представлен гораздо чаще. Нами было использовано понятие о величине OR (Odd Ratio) – количественной мере предрасположенности, показывающей, во сколько раз повышена вероятность заболеть для носителей ОНП [268]:

$$OR = P_{\text{больные}}(1 - P_{\text{контроль}}) / P_{\text{контроль}}(1 - P_{\text{больные}}),$$

где OR (Odd Ratio) – количественная мера предрасположенности,

P – вероятность.

OR в норме не больше 2-х. Таким образом, если в группе пациентов OR больше 2-х, то вероятность заболеть при наличии конкретного ОНП повышена.

Для примера рассмотрим результаты некоторых GWAS исследований в офтальмологии [268], в частности распространенные аллели с большим эффектом, обнаруженные в GWAS (табл. 3.1).

Таблица 3.1 – Результаты некоторых GWAS исследований в офтальмологии (Ku C.S. et al., 2010)

Заболевание	Наименование гена	OMIM	Регион	ОНП rs	OR
Возрастная макулярная дегенерация сетчатки	CFH	134370	1q31	380390-C	4.60
Псевдоэкссфолиативная глаукома	LOXL1	153456	15q24.1	382942-G	20.10

Таким образом, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) в позиции 382942-G гена LOXL1, расположенного на хромосоме 15q24.1, дает очень высокую вероятность развития эксфолиативной глаукомы-20.10 (чаще всего в GWAS исследованиях OR не превышает 2). Доказана также связь мутаций в генах миоцилина (MYOC), цитохрома P450 (CYP1B1) и оптиневрина (OPTN) с развитием ПОУГ. К сожалению, разнообразие и особенности мутаций в генах, отвечающих за развитие ПЗУГ, в российской популяции пока не описаны, однако есть все основания полагать, что их набор отличается от выявленных в других странах, что подчеркивает необходимость генетических исследований в России.

Для рационального и безопасного для пациента использования имеющихся у офтальмолога лекарственных средств для лечения ПЗУГ в сочетании с ВМД нами были проведены поиски и обобщение информации из мировой литературы об известных генетических полиморфизмах при этих заболеваниях.

Как известно, прогрессирование аутоиммунных процессов сопровождается усилением пролиферации сосудов в сетчатке и клеток в углу передней камеры. Учитывая, что ПЗУГ и «влажная» форма ВМД являются аутоиммунными процессами, сопровождающимися пролиферативными процессами, для

возможности уточнять прогноз хода течения и тяжести процесса у пациентов с ПЗУГ в сочетании с «влажной» формой ВМД, для подбора оптимальной терапевтической тактики и возможности патогенетически-ориентированного таргетного лечения необходимо проведение специализированного молекулярно-генетического теста с применением усовершенствованного алгоритма анализа полученных данных. Такие сведения являются обобщением актуальной информации мировой литературы в совокупности с анализом собственного опыта молекулярно-генетических и клинических данных, полученных за 5 лет наблюдения пациентов с ПЗУГ и возрастной макулярной дегенерацией для поиска способов облегчения протекания клинической картины заболевания у пациентов с ПЗУГ в сочетании с ВМД.

Непонятно, почему при прочих равных условиях у одних пациентов со схожим диагнозом пролиферация новообразованных сосудов в сетчатке выражена и значительно усугубляет клиническую картину, тогда как у других пациентов процессы пролиферации проходят значительно мягче. В частности, пациенты с ПЗУГ, у которых развивается «влажная» форма ВМД, встречаются очень редко. По нашему мнению, это связано в первую очередь с выработкой анти-ангиогенных форм VEGF при повышении ВГД. Во-вторых, как подчеркивает Rivera J.C. et al. (2017), определение будущего фенотипа концевых клеток в прорастающих эндотелиальных клетках опосредуется через VEGF, индуцируя VEGFR2/3 (рецептор) и лиганд DLL4 (delta like 4) на растущем апексе новообразованного сосуда (рис. 3.1). Notch лиганд Delta like 4 (DLL4) является основным для фенотипа «наконечника» и может рассматриваться как тумблер, который устанавливает состояние наконечника либо ветвления. Он сильно экспрессируется в состоянии наконечника, активируя NOTCH сигнальный путь в соседних клетках, где он подавляет транскрипцию DLL4. Активированный Notch действует через Notch опосредованные факторы транскрипции (NT), подавляя DLL4 и VEGFR2/3 и индуцируя VEGFR1. Это снижает чувствительность к VEGF и стабилизирует фенотип дальнейшего ветвления сосуда (рис. 3.1). Костные морфогенетические белки активаторы 9 и 10 (Bone Morphogenetic Protein 9/10, BMP9/BMP10) в плазме



Напротив, недостаточное прорастание сосудов (рис. 3.2В) может быть вызвано чрезмерной активацией BMP9. Он также обнаружен у людей с мутациями потери функции в винглесс сигнальном пути (wingless signaling pathway, WNT signaling pathway) и сигнального пути трансформирующего ростового фактора бета 1 (transforming growth factor beta-1 signaling pathway, TGFB1 signaling pathway).

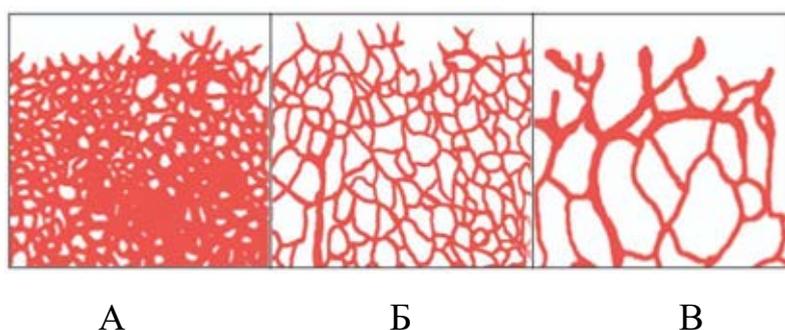


Рисунок 3.2 – Схематическое изображение прорастания сосудов в сетчатке (по Selvam S. et al., 2017). А – избыточное, Б – нормальное, В – недостаточное прорастание новообразованных сосудов

Существуют несколько физиологических моделей пролиферации при синдромном или изолированном повреждении органа зрения. Наиболее перспективные с точки зрения поиска мишеней для разработки лечения являются (список генов представлен в таблице 3.2):

**VEGF и связанные с ним рецепторы VEGFA.** Вышеописанная модель сосудистой пролиферации является одной из наиболее изученных в мире. Рецепторы VEGFR2 и опосредованный с ними неангиогенез делают эту молекулу важной мишенью для клинических исследований.

**WNT- и Норрин-сигнальные пути.** Трансмембранные белки, участвующие в реализации рассматриваемых сигнальных путей при наличии мутаций в них (FZD4, LRP5, TSPAN12, NDP), приводят к развитию семейной экссудативной витреоретинопатии (Familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) и болезни Норри. К примеру, рецептор по типу «завиток», класс 4 (frizzled class receptor 4, Frizzled 4 (FZD4)) представляет собой трансмембранный белок с 7 доменами с сигнальной пептидной последовательностью, обнаруженной между 1 и 37-м аминокислотным

остатком, и участвует в формировании гематофтальмического барьера с участием негативных и положительных регуляторов норрин/ $\beta$ -катенин при ангиогенезе сетчатки (Kim S.J. et al., 2018; Nashwa S.Z. et al., 2017). Каждый из этих белков является потенциальной терапевтической мишенью при наличии подтвержденного генетического отклонения в нем от нормы [119, 244].

Эндотелиальная синтаза оксида азота (nitric oxide synthase, eNOS) является одним из ферментов, синтезирующихся при оксидативном стрессе (oxidative stress, OIR). Она приводит к неоваскуляризации и вазо-облитерации NO, который играет регулируемую роль в сетчатке и хориоидальной кровотоке.

**Медиаторы воспаления.** Имеются данные о более высоких уровнях воспалительных цитокинов в плазме при глаукоме, включая ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО. Более высокие уровни – в стекловидном теле воспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-15, и генов, связанных с воспалением (IL1B, фактора некроза опухоли (thetumor necrosis factor, ФНО), ИЛ10. и др.

**Гипоксия-индуцибельный фактор (hypoxia-induced factor, HIF-1)** играет центральную роль в кислородном гомеостазе сетчатки. Было показано, что разрушение HIF-1 приводит к уменьшению уровня VEGF, что может быть использовано в опосредованном таргетном лечении пролиферативного процесса. HIF-1 регулирует транскрипцию генов, таких как VEGF, VEGFR1, тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor, PDGF), фактор стромальных клеток 1 (stromal cell factor 1, SDF-1) и ANG2, которые играют важную роль в ангиогенезе сетчатки [254].

Частично список генов, участвующих в пролиферации, представлен в табл. 3.2. Данный молекулярно-генетический анализ проводится в рамках LDT (laboratory developed test) и имеет свои ограничения при применении в практическом здравоохранении.

Таблица 3.2 – Список генов, участвующих в пролиферативных процессах [7].

<b>Ген</b>	<b>Описание функции и локализации гена</b>	
<i>VEGF</i>	vascular endothelial growth factor	фактор роста эндотелия сосудов
<i>ACE</i>	angiotensin I converting enzyme	ангиотензин I превращающий фермент
<i>AGTR1</i>	angiotensin II receptor type 1	рецептор ангиотензина II типа 1
<i>BDNF</i>	brain derived neurotrophic factor	нейротрофический фактор мозга
<i>CETP</i>	cholesteryl ester transfer protein	белок переноса эфира холестерина
<i>CFH</i>	complement factor H	фактор комплемента H
<i>COL2A1</i>	collagen type II alpha 1 chain	альфа 1 цепь коллагена 2-го типа
<i>COL9A1/A2</i>	collagen type IX alpha 1/2 chain	альфа 1/2 цепь коллагена 9-го типа
<i>COL11A1</i>	collagen type XI alpha 1 chain	альфа 1 цепь коллагена 11-го типа
<i>VCAN (CSPG2)</i>	versican	версикан
<i>EPAS1</i>	endothelial PAS domain protein 1	эндотелиальный белок PAS домена 1
<i>GP1BA</i>	glycoprotein Ib platelet subunit alpha	гликопротеин Ib тромбоцитов субъединица альфа
<i>LRP5</i>	LDL receptor related protein 5	Белок, связанный с рецептором ЛПНП 5
<i>NOS3</i>	nitric oxide synthase 3	синтаза оксида азота 3
<i>FZD4</i>	frizzled class receptor 4	рецептор по типу «завиток», класс 4
<i>IHH</i>	Indian hedgehog signaling molecule	сигнальная молекула индийского ежа
<i>NDP</i>	norrin cystine knot growth factor NDP	фактор роста норрин, цистиновый узел
<i>RS1</i>	retinoschisin 1	ретиношизин 1
<i>TBX5</i>	T-box transcription factor 5	T-бокс транскрипционный фактор 5
<i>TLR5</i>	toll like receptor 5	Toll подобный рецептор 5
<i>TSPAN12</i>	tetraspanin 12	тетраспанин 12
<i>HIF-1</i>	hypoxia-induced factor	гипоксия-индуцибельный фактор
<i>PDGF</i>	platelet-derived growth factor	тромбоцитарный фактор роста
<i>PIGF</i>	placental growth factor	плацентарный фактор роста

Как видим, в списке этих генов есть гены коллагена, мутации в которых

вливают на эластичность сосудов. То есть поиски мутаций в гене коллагена играют роль и с точки зрения патогенеза ВМД (развитие по «влажному» пути).

Для возможности уточнять прогноз хода течения и тяжести процесса у пациентов с ВМД в сочетании с ПЗУГ, для подбора оптимальной терапевтической тактики и возможности патогенетически-ориентированного таргетного лечения необходимо проведение специализированного молекулярно-генетического теста с применением усовершенствованного алгоритма анализа полученных данных.

### **3.2. Клинико-генетические особенности первичного закрытия угла передней камеры в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией**

Из 150 пациентов с ПЗУГ или смешанной глаукомой были отобраны в отдельную группу для дальнейшего анализа пациенты с ПЗУГ или первичным закрытием угла передней камеры в сочетании с «влажной» или «сухой» формами ВМД. Мы наблюдали 10 пациентов с сочетанной патологией. Обнаружено сочетание «влажной» формы ВМД с врожденным аппозиционным первичным закрытием угла передней камеры (не синехиальным). Обращает на себя внимание, что во время проведения гониоскопии у всех этих пациентов обнаружен узкий угол передней камеры (по Ван Бойнингену) без синехий и фиброваскулярной мембраны.

Результаты исследования половозрастного и этнического состава групп пациентов представлены в табл. 3. 4.

Введение афлиберцепт (эйлеа) интравитреально было произведено 5 пациентам (50 %) с сочетанием «влажной» формы ВМД с врожденным аппозиционным первичным закрытием угла передней камеры; введение ранибизумаба (луцентис)- 5 пациентам (50%).

Таблица 3.3 – Состояние угла передней камеры у пациентов с ВМД, исследованных в настоящей работе

Группы	Кол-во глаз	Состояние УПК			
		Круговые гоиосинехии n (%)	НВС n (%)	ФВМ n (%)	Пигментация угла 2-3 ст. n (%)
Первичное закрытие УПК с «влажной» ВМД	10	-	-	-	2 (20)
Первичное закрытие УПК без ВМД	20	10 (50)	1 (5)	-	2 (10)

Примечание: «-» – отсутствие гоиосинехий, НВС, ФВМ.

Видно, что группа ПЗУГ+ВМД имела более равномерный этнический состав. А в основной группе отмечалось преобладание узбеков, бурятов и якутов по сравнению с этой группой. В основной группе с ПЗУГ средний возраст составлял  $55 \pm 15$  лет, что подчеркивает более молодой возраст у пациентов, предрасположенных к органическому закрытию УПК. В обеих группах преобладал процент женщин, что подчеркивает генетическую предрасположенность к закрытию УПК у женщин. Данные количества участников в группах приводят к необходимости вводить поправочные коэффициенты во время сравнения в связи с тем, что группа ПЗУГ+ВМД была кратно меньше основной группы в связи с особенностями протокола отбора.

Из пациентов с ХЗУГ клинико-генетическое обследование проведено 8 пациентам (5 женщин, 3 мужчин). Особый интерес эта группа представляет из-за повышенного синехиогенеза, т.е. пролиферативного процесса в УПК.

Таблица 3.4 – Половозрастной и этнический состав исследуемых групп пациентов

	<b>Основная группа</b>		<b>Группа ПЗУГ+ВМД</b>	
Количество пациентов	166		10	
Муж/Жен	66	100	9	1
Возраст (M± m), лет	55±15		72±12	
Этнический состав (%):				
Русские	30		9	
Татары	20		1	
Украинцы	5		-	
Евреи	2		-	
Армяне	0		-	
Белорусы	0		-	
Буряты	10		-	
Узбеки	10		-	
Башкиры	5		-	
Таджики	5		-	
Чуваши	3		-	
Якуты	10		-	
Другие	-		-	

Сбор и фиксация семейного анамнеза проводились сертифицированным специалистом после прохождения обучения на основе образовательного курса [http://www.genome.gov/Pages/Education/Modules/Your Family Health History.pdf](http://www.genome.gov/Pages/Education/Modules/Your%20Family%20Health%20History.pdf) с помощью программных продуктов Microsoft Power Point, Corel Draw или Progenygenetics.com.

При сочетании аппозиционного первичного закрытия угла передней камеры с «влажной» формой ВМД при выполнении интравитреального введения анти-VEGF препарата выполнялась одновременно профилактическая иридэктомия для

предотвращения повышения ВГД и приступа глаукомы вследствие введения дополнительного объема жидкости в полость стекловидного тела. При отсутствии гониосинехий в процессе выполнения иридэктомии не возникает осложнений и нет провокации дальнейшего процесса образования синехий, как показано нами в главе 5.

Срок наблюдения за пациентами составил от 6 мес. до 3-х лет. Все пациенты прошли лабораторное, молекулярно-генетическое и расширенное релевантное клиническое обследование. Совместно с Балашовой Л.М. и Винер М.Е. разработан проприетарный алгоритм биоинформатического анализа данных полноэкзомного/полногеномного секвенирования, позволяющий уточнять прогноз течения и тяжести пролиферативного процесса с учетом клинических и генетических данных. В работу алгоритма включен анализ наличия мутаций в генах, прямо или косвенно участвующих в процессе ангиогенеза, и основных сигнальных путей.

Ниже приведены данные по основным показателям после интравитреального введения анти-VEGF и иридэктомии у пациентов с аппозиционным первичным закрытием УПК и «влажной» формой ВМД (табл. 3.5). Острота зрения в исследуемой группе улучшилась в 50% случаев, а поле зрения не изменилось у 100% пациентов. Возможно, сказывается влияние на поле зрения обоих заболеваний.

Таблица 3.5 – Основные показатели зрительных функций через 1 мес. после интравитреального введения анти-VEGF и иридэктомии у пациентов с аппозиционным первичным закрытием УПК и «влажной» формой ВМД

Группы	Острота зрения			Поле зрения		
	Улучш. n (%)	Без перемен n (%)	Ухудш. n (%)	Улучш. n (%)	Без перемен n (%)	Ухудш. n (%)
Первичное закрытие УПК с «влажной» ВМД	5 (50)	5 (50)	0	0	10 (100)	0

### **3.3. Использование метода инверсионной вольтамперометрии при изучении эффективности анти-VEGF препаратов при лечении «влажной» формы ВМД, сопровождающей первичное закрытие угла передней камеры**

Нами было проведено сравнение действия анти-VEGF препаратов – афлиберцепт (эйлеа) и ранибизумаб (луцентис) – с помощью нового метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии. Исследовалась слезная жидкость (СЖ) 5 пациентов после интравитреального введения эйлеа и 5 пациентов после введения люцентиса. Этот метод позволяет анализировать в формате «Электронный язык» влияние разных офтальмологических препаратов на СЖ во времени. На взаимодействие с ионами металла препаратов указывает понижение пика токов в результате образования комплексов с металлами.

В процессе исследований было отмечено, что препарат эйлеа по сравнению с луцентисом очень быстро (в течение 1,5 ч) разлагается при взаимодействии с тест-системой используемого состава 0,05 М КС1, в котором находились катионы металлов  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ . Влияние луцентиса на тест-систему

значительно дольше – более 3-6 часов. Выявлено, что эйлеа – менее стойкий препарат по сравнению с луцентисом.

Показано, что влияние препаратов эйлеа и луцентис наблюдается в основном на токи таких металлов, как медь и свинец; токи этих металлов уменьшаются: меди от 32 до 6 мкм, свинца от 58 до 20 мкм (рис. 3.3, кривые 2-5; рис. 3.4, кривые 2-5), что позволяет сделать вывод о том, что препараты воздействуют на тест-систему.

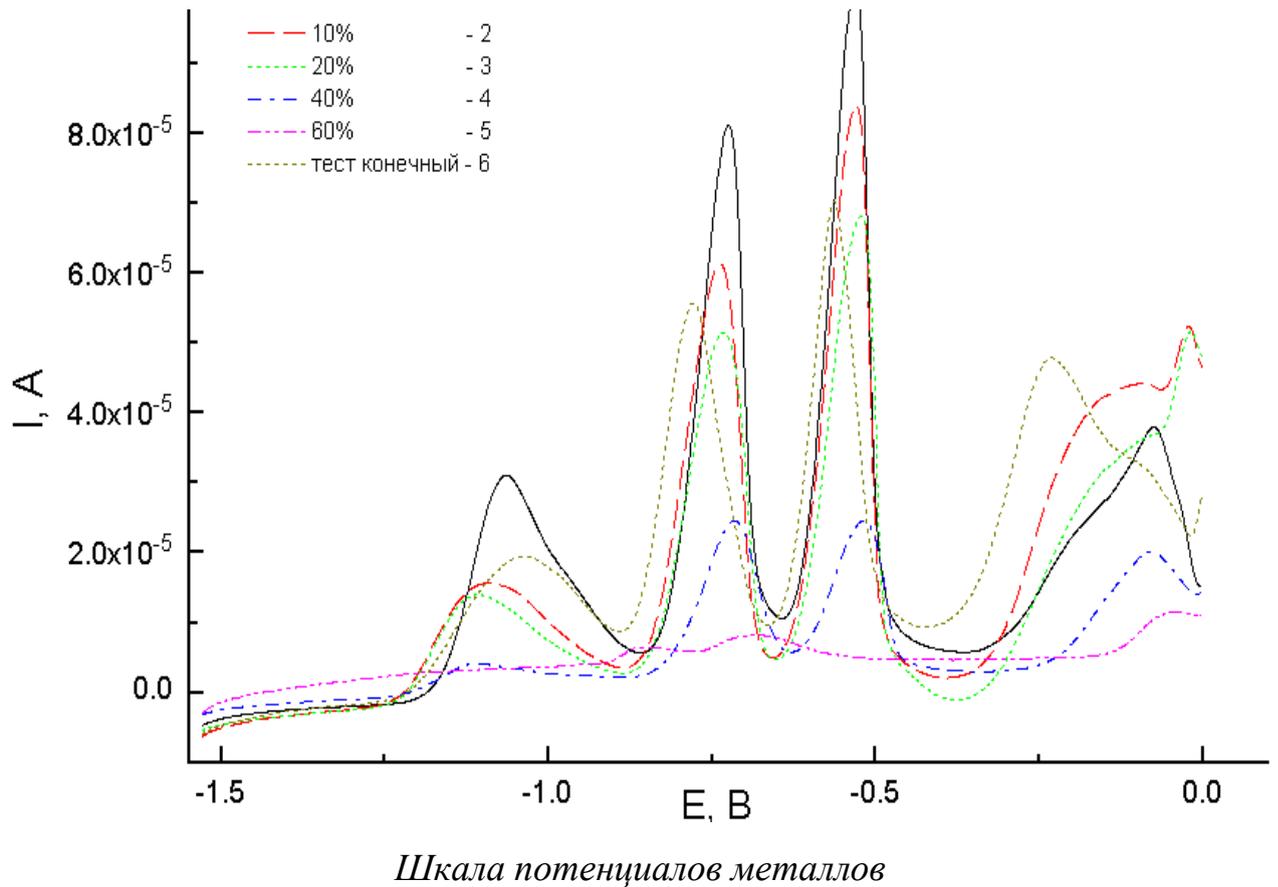
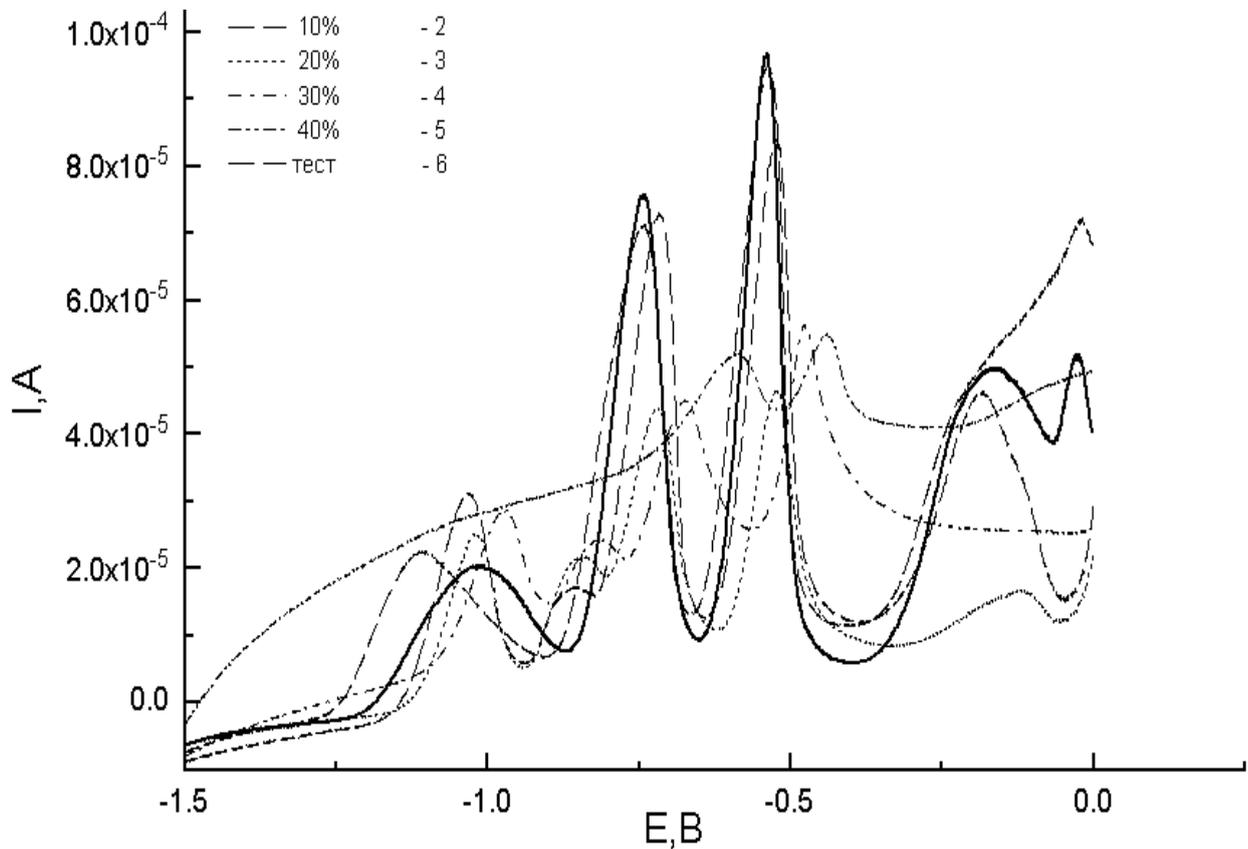


Рисунок 3.3 – Инверсионные вольтамперограммы тест-системы с луцентисом концентрации (%): 6- тест-система; 2-10; 3-20; 4-40; 5-60



*Шкала потенциалов металлов*

Рисунок 3.4 – Инверсионные вольтамперограммы тест-системы с эйлеа концентрации (%): 6- тест-система; 2-10; 3-20; 4-30; 5-40

Исследования были проведены *in vitro*, но при экстраполяции в клинику мы можем опираться на результаты этого точного исследования. Так, меньшая стойкость эйлеа по сравнению с луцентисом поможет клиницисту увеличивать или уменьшать дозы и интервалы введения препаратов.

### **3.4. Подходы к лечению и расчету патогенности обнаруженных мутаций при сочетанных формах – первичной закрытоугольной глаукомы и возрастной макулодистрофии**

Степень патогенности, которую присваивали мутации, рассчитывалась на основе нескольких параметров, а результаты обсчета представлены в табл. 3.6.

Классификация мутации (ACMG variants classification) – присвоение степени

(score) патогенности мутации по нарастанию: 1) доброкачественный (benign); 2) вариант с неизвестным значением (variant of unknown significance) (VUS); 3) вероятно патогенная (likely pathogenic (LPAT)); 4) патогенная (pathogenic (PAT)). Количество аллелей – количество пациентов, несущих данный аллель в исследуемой группе пациентов (общее количество n=10 пациентов). Следует отметить, что при использовании SIFT алгоритма чем меньше значение, тем выше предсказанная патогенность варианта, как и алгоритм PROVEAN – чем меньше значение параметра, тем вероятнее мутация является патогенной, в то время как при использовании алгоритмов Polyphen\_2HDIV, Polyphen\_2HVAR и Mutation Taster чем ближе значение к 1.000, тем вероятнее вариант является патогенным [7].

Таблица 3.6 – Основные алгоритмы, применявшиеся для оценки потенциальной патогенности обнаруженных мутаций [7]

Алгоритм предсказания патогенности мутаций	Описание алгоритма	Нахождение алгоритма в сети
SIFT – Sorting Intolerant from Tolerant	Алгоритм, который предсказывает, влияет ли аминокислотная замена на функцию белка на основе гомологии последовательности и физических свойств аминокислот. SIFT может применяться для встречающихся в природе несинонимичных полиморфизмов и лабораторных миссенс мутаций.	<a href="https://sift.bii.a-star.edu.sg">https://sift.bii.a-star.edu.sg</a>
Polyphen_2HDIV и Polyphen_2HVAR	Представляет собой алгоритмический инструмент, который предсказывает возможное влияние аминокислотного замещения на структуру и функцию человеческого белка с использованием простых физических и сравнительных данных. Два набора данных были использованы для обучения и тестирования моделей прогнозирования PolyPhen-2. Первый, HumDiv, был составлен из всех повреждающих аллелей с известными эффектами на молекулярную функцию, вызывающую менделевские заболевания человека, присутствующими в базе данных UniProtKB, вместе с различиями между нормальными человеческими	<a href="http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/">http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/</a>

	<p>белками и их близкородственными гомологами млекопитающих.</p> <p>Второй, HumVar, состоял из всех мутаций, вызывающих заболевание человека, из UniProtKB, вместе с обычными человеческими полиморфизмами, частота которых (MAF) была больше 1% без аннотированного участия в заболевании, которые рассматривались как не повреждающие.</p>	
Mutation Taster	<p>Веб-приложение для оценки вариантов последовательности ДНК на предмет их потенциала вызывать заболевание. Программное обеспечение выполняет ряд тестов in silico, чтобы оценить влияние варианта на генный продукт/белок.</p>	<a href="http://www.mutationtaster.org">http://www.mutationtaster.org</a>
PROVEAN	<p><u>Protein Variation Effect Analyzer</u> – программный инструмент, который предсказывает, влияет ли аминокислотная замена или делеция/вставка на биологическую функцию белка. PROVEAN полезен для фильтрации вариантов последовательности, чтобы идентифицировать несинонимичные или неопределенные варианты, которые, по прогнозам, являются функционально важными.</p>	<a href="http://provean.jcvi.org/index.php">http://provean.jcvi.org/index.php</a>
LRT	<p>Likelihood Ratio Test. Отличить патогенные мутации от огромного количества нефункциональных вариантов, которые встречаются в одном геноме, – значительная проблема. Используя сравнительный набор данных геномов 32 видов позвоночных, LRT тест отношения правдоподобия может точно идентифицировать подмножество патогенных мутаций, которые нарушают высококонсервативные аминокислоты в кодирующих белок последовательностях, которые, вероятно, будут безусловно вредными. LRT также способен идентифицировать известные аллели болезней человека.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752137/pdf/1553.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752137/pdf/1553.pdf</a></p>	<a href="http://www.genetics.wustl.edu/jflab/lrt_query.html">http://www.genetics.wustl.edu/jflab/lrt_query.html</a>

Таблица 3.7 – Список обнаруженных, в том числе новых, мутаций в исследуемой группе пациентов и расчет шкалы их патогенности

Положение (hg19)	Генотип	Ген	rsID	Положение в ДНК	Замена АК	Score	Ссылка
chr 4:16014959GC>G	N/del	PROM1 (кодирует белок проминин 1)	-	с.1079delG	p.Gly360fs	LPAT	-
chr 17:50188065T>C	18575T>C	COL1A1	rs2586488	с.3261+31T>C	-	BENIGN	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/674808/?new_evidence=false">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/674808/?new_evidence=false</a>
chr 10:124214248	G/T	ARMS2	rs10490924	с.205G>T	p.Ala69Ser	BENIGN	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/979/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/979/</a>
chr 11:119345794	C>G, T	MFRP	rs3814762	с.406G>A	p.Val136Met	LIKELY BENIGN	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000374001/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000374001/</a>
chr 1:102888582	A>G / A>T	COL11A1	rs1676486	1:102888582	A>G / A>T	BENIGN	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1676486">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1676486</a>

Название столбцов таблицы 3.7 сформировано с учетом международных правил оформления обнаруженных отклонений от нормы в геноме тестируемого образца. Положение hg19 отражает точные координаты обнаруженной мутации при выравнивании на геном (сборка генома #hg19). Генотип – это описание конкретной нуклеотидной замены в данной координате. Ген – кодирование аббревиатурой, в рамках какого гена обнаружена новая мутация. Положение в ДНК – положение нуклеотида в кодирующей цепи ДНК. Замена АК – к замене какой аминокислоты приводит обнаруженная мутация.

Как указывалось ранее, мутации в гене коллагена влияют на эластичность сосудов и играют роль с точки зрения патогенеза ВМД (развитие по «влажному» пути).

Мутация считалась вероятно патогенной (LPAT) при положительном результате анализа минимум в трех разных алгоритмических инструментах (табл. 3.5). Мутация классифицировалась как неизвестного клинического значения (VUS), если она расценивалась как значимо изменяющая структуру белка минимум в двух предсказательных алгоритмах.

Анализ результатов обнаруженных мутаций в группе пациентов с клиническим диагнозом «закрытоугольная глаукома или первичное закрытие угла передней камеры, возрастная макулярная дегенерация сетчатки» выявил сочетание следующих непатогенных мутаций у всех обследованных пациентов (табл. 3.7): полиморфизм гена повышенной чувствительности к возрастной макулярной дегенерации 2 (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2) ARMS2 rs10490924, встречающийся при ВМД и ПЗУГ, полиморфизмы гена MFRP (Membrane Frizzled-Related Protein – белок, связанный с завитками мембраны) rs3814762, rs36015759 и rs2510143, встречающиеся при нанофтальме; полиморфизм гена COL1A1 rs25864884. По нашему мнению, сочетание выявленных полиморфизмов генов встречается в российской популяции при наличии «влажной» формы ВМД с врожденным аппозиционным первичным закрытием угла передней камеры (не синехиальным), т.к. ни в одном случае первичного закрытия УПК в комбинации с «влажной» формой ВМД не выявлены синехии. И именно в этом случае возможно

проведение ЛПИ для профилактики офтальмогипертензии после введения анти-VEGF, т.к. не усиливается синехиогенез.

Основные гены, мутации в которых встречаются при ВМД, перечислены в табл. 3.8.

Таблица 3.8 – Встречающиеся полиморфизмы у обследованных пациентов с ВМД из описанных в литературе [4, 45, 88, 89, 109, 131, 154, 171, 187, 225, 228, 237]

ГЕН	Описание гена	ОНП
Ген повышенной чувствительности к возрастной макулярной дегенерации 2 – ARMS2	Age-Related Maculopathy Susceptibility 2	rs10490924
IL-8 (интерлейкин-8)	Interleukin 8	rs4073
CFH (фактор комплемента H)	Complement Factor H	rs1329428
		rs1410996
VEGF-A (фактор роста эндотелия сосудов)	vascular endothelial growth factor	rs3025000
HTRA1 (ген сериновой протеазы)	HTRA Serine Peptidase 1	rs11200638
Альфа 1 цепь коллагена 1-го типа - COL1A1	collagen type I alpha 1 chain	rs2586488

При сравнении генетических результатов с группой пациентов с клиническим диагнозом «возрастная макулярная дегенерация» (10 человек) наиболее частыми были полиморфизмы:

- полиморфизм Y402H гена CFH (3 пациента);
- полиморфизм rs10490924 гена ARMS2 (3 пациента);
- полиморфизмы 251A и rs4073 гена IL-8 (2 пациента);
- 460C>T (rs833061) (2 пациента) в гене VEGFA.

При сочетании ПЗУГ или смешанной глаукомы с ВМД в лечении руководствовались запатентованной методикой, включающей выделение ДНК из периферической венозной крови с последующим анализом полиморфизма генов,

отличающийся тем, что проводят анализ полиморфизмов следующих генов:

- полиморфизм Y402H гена CFH;
- полиморфизмы 251A и rs4073 гена IL-8;
- полиморфизм N363S гена NR3C1;
- при выявлении полиморфизма Y402H гена CFH – генотип CFH YH, или гомозиготы YY без полиморфизма Y402H гена CFH, или гомозиготы TT без полиморфизма rs4073 гена IL-8, или гомозиготы TT без полиморфизма 251A гена IL-8 – у пациентов с «влажной» формой ВМД – проводят лечение путем введения анти-VEGF препаратов или в сочетании их с введением глюкокортикостероидов;
- при выявлении полиморфизма Y402H в двух копиях гена CFH – генотип HH, или при генотипах AT или AA гена IL-8 (интерлейкин-8, Interleukin 8)– у пациентов с «влажной» формой ВМД – введение анти-VEGF препаратов исключают;
- при выявлении полиморфизма N363S гена NR3C1 у пациентов с «влажной» формой ВМД исключают введение глюкокортикостероидов.

Наиболее тщательный подход к введению анти-VEGF терапии при сочетании ВМД с ПЗУГ обусловлен тем, что при глаукомной ишемии происходит выработка «полезных» антиангиогенных форм VEGF и повышена вероятность офтальмогипертензии с переходом в закрытие угла передней камеры ввиду введения дополнительной жидкости в стекловидное тело [9].

Образование антиангиогенных форм VEGF происходит во время приступа глаукомы. При сочетании ВМД + первичное закрытие УПК мы не наблюдали приступов глаукомы, не обнаружили синехий в УПК при гониоскопии, что является косвенным доказательством отсутствия антиангиогенных форм VEGF. В списке мутаций генов при сочетании ВМД + первичное закрытие УПК нет сочетания большинства мутаций генов, отвечающих за пролиферацию.

OR (Odd Ratio, вероятность) органического закрытия угла передней камеры меньше 2-х при наличии у пациента ВМД и ПЗУ, если принимать за «здоровых» пациентов с ВМД, а за «больных» – пациентов с ВМД и ПЗУ.

### 3.5. Патогенез закрытоугольной глаукомы на основе найденных мутаций в генах коллагена

На основе проведенных общих и специальных клинических, лабораторных и молекулярно-генетических исследований, на основе новых литературных данных были выявлены новые звенья патогенеза ПЗУГ (рис. 3.5), что является важным этапом выбора метода лечения, прогноза течения и тактики дальнейшего регулярного наблюдения пациентов.

Из группы пациентов с ХЗУГ 8 пациентов (5 женщин, 3 мужчины) в возрасте от 45 до 75 лет были отобраны для молекулярно-генетического исследования с целью обнаружения мутаций в генах пролиферации и предрасположенности к органическому закрытию УПК в этой группе.

Таблица 3.9 – Выявленные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в группе ХЗУГ, в том числе, встречающиеся в мировой литературе [54, 68, 112, 114, 115, 122, 132, 134, 136, 140, 141, 142, 143, 196, 226, 263]

<b>ГЕН</b>	<b>ОНП</b>
COL1A1	rs1107946
	rs1800012
	rs2412298
	rs2586488
	rs72645331
	rs72656352
	rs72645365
IL-8	rs4073
COL11A1	rs1676486
ADAMTS17	rs375971368

Основные гены, мутации в которых встречаются при ХЗУГ, перечислены в табл. 3.9 и 3.10. Как видно из таблиц, при ХЗУГ встречаются мутации в гене

коллагена COL11A1, отвечающие за пролиферативные процессы, объясняющие синехиогенезис в УПК. Таким образом, мутации в этом гене при сочетании с мутациями в генах, ответственных за развитие ВМД (нп, ARMS 2), не приводят к синехиогенезу, а при сочетании с другими мутациями генов, ответственных за развитие ПЗУГ, могут приводить к синехиогенезу.

Таблица 3.10 – Выявленные ОНП в группе ХЗУГ, в том числе, встречающиеся в мировой литературе, с описанием генов [54, 68, 112, 114, 115, 122, 132, 134, 136, 140, 141, 142, 143, 196, 226, 263]

ГЕН	Описание	ОНП
HTR3C	гидрокситриптаминовый рецептор 3C	rs7648564
		rs6808122
		rs6766410
		rs3814762
APEX1	Apurinic/apyrimidinic endodeoxyribonuclease1	rs1130409
ABCC5	ATP Binding Cassette Subfamily C Member 5 (АТФ-связывающий комплексный белок–транспортер)	rs1401999

При ПЗУГ обнаруживаются мутации гена Col1A1, который кодирует компонент цепи pro- $\alpha$ 1(I) коллагена I типа. Причем плотность коллагена I типа была выше в радужной оболочке глаз с острым приступом глаукомы, чем при первичной открытоугольной глаукоме, первичном закрытии угла передней камеры и в здоровых глазах [114, 122]. И наоборот, снижение содержания коллагена I типа может привести к тому, что тонкая и гибкая радужка будет более подвержена изменениям положения, вызванным водными потоками, и, в сочетании с мутациями в генах коллагена, ответственных за пролиферацию, может усугубить зрачковый блок из-за закрытия синехиями. Плотность коллагена I типа в тканях

радужной оболочки была ниже в глазах хронической ЗУГ, чем при первичной открытоугольной глаукоме, первичном закрытии угла передней камеры и в здоровых глазах. То есть возникает так называемая «флотирующая» радужка [114]. Таким образом, эти результаты подразумевают, что патогенез развития острого приступа глаукомы отличается от хронического развития ПЗУГ.

Особый интерес вызвал клинический случай с мутацией в гене ADAMTS17 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin Type 1 Motif 17). У пациентки 41 года с приступом глаукомы (витреохрусталиковый блок) обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (rs375971368) в гетерозиготном состоянии в 17 экзоне (из 22) в гене ADAMTS17, приводящий к замене аминокислоты глицин на серин в положении 808 (p.Gly808Ser, мутация типа миссенс), затрагивает неконсервативную аминокислоту. Вариант присутствует в базе данных популяционных частот gnomAD с частотой 0.003% (7 гетерозиготных носителей) и может приводить к развитию рецессивного синдрома Вайля-Маркезани 4 типа [130] - редкое наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся сферофакией и дестабилизацией связочного аппарата хрусталика. Результаты *in silico* алгоритмов предсказания эффекта вариантов свидетельствуют в основном о безвредном влиянии данной замены на структуру белка. У данной пациентки данная мутация проявилась в развитии ПЗУГ. Никакой другой клинической симптоматики (низкий рост, короткопалость, неподатливость суставов, утолщение кожи на ладонях, пороки сердца) у пациентки не наблюдалось.

Все найденные мутации, в том числе в генах коллагена, при ПЗУГ говорят о предрасположенности к ПЗУГ на основе биометрии, т.к. не являются патогенными. Но данная предрасположенность реализуется при участии остальных звеньев патогенеза.

Ишемия тканей на фоне симпатикотонии запускает воспаление. При воспалении растет уровень эндотелина-1 в крови, что способствует ухудшению кровотока в хороидее и в головке зрительного нерва, т.к. капилляры хороидеи фенестрированы, в отличие от сосудов сетчатки. Эндотелин -1 способствует

повышению содержания кальция внутри клетки за счет открытия кальциевых каналов и приводит к вазоконстрикции. Через калликреин-брадикининовую систему и фактор Хагемана фибринолитическая система поддерживает воспаление и способствует выработке цитокинов. Воспаление приводит к нарушению гистогематических барьеров и выработке аутоантител [40]. Как известно, при любом воспалении развивается венозная гиперемия и усиленная сосудистая проницаемость, что приводит к усиленной продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ).

Описанные в следующих главах гемостатические, вегетативные, ангиографические и иммунологические особенности ПЗУГ являются инструментом для углубленного понимания звеньев патогенеза заболевания.

Таким образом, для создания удобного инструмента для практикующего врача с целью уточнить прогноз, ход течения и тяжесть пролиферативного процесса у пациентов с ПЗУГ и ВМД, для подбора оптимальной терапевтической тактики и возможности патогенетически-ориентированного таргетного лечения в будущем, совместно с Балашовой Л.М. и Винер М.Е. разработан проприетарный алгоритм биоинформатического анализа данных полноэкзомного/полногеномного секвенирования, позволяющий уточнять прогноз течения и тяжести ВМД у пациентов с первичным закрытием УПК или с ПЗУГ с учетом клинических и генетических данных. В работу алгоритма включен анализ наличия мутаций в генах, прямо или косвенно участвующих в процессе ангиогенеза и основных сигнальных путей. Частично список генов представлен в табл. 3.2. Данный молекулярно-генетический анализ проводится в рамках LDT (laboratory developed test) и имеет свои ограничения при применении в практическом здравоохранении. Найденные мутации у пациентов с сочетанием ПЗУГ и ВМД являются доброкачественными (benign). Но в сочетании с биометрическими параметрами и воздействием других факторов, перечисленных в последующих главах, сочетание этих мутаций является решающим в патогенезе закрытия угла передней камеры. Если пациент имеет сочетание перечисленных в табл. 3.8 доброкачественных мутаций, в этом случае возможно проведение ЛПИ для профилактики

офтальмогипертензии после введения анти-VEGF, т.к. не усиливается синехиогенез. Найденные мутации в гене коллагена CollA1 при ПЗУГ играют решающую роль при развитии ПЗУГ по пути острого приступа или по пути хронической ЗУГ, как показано на рис. 3.5.

#### Патогенез острой и хронической закрытоугольной глаукомы

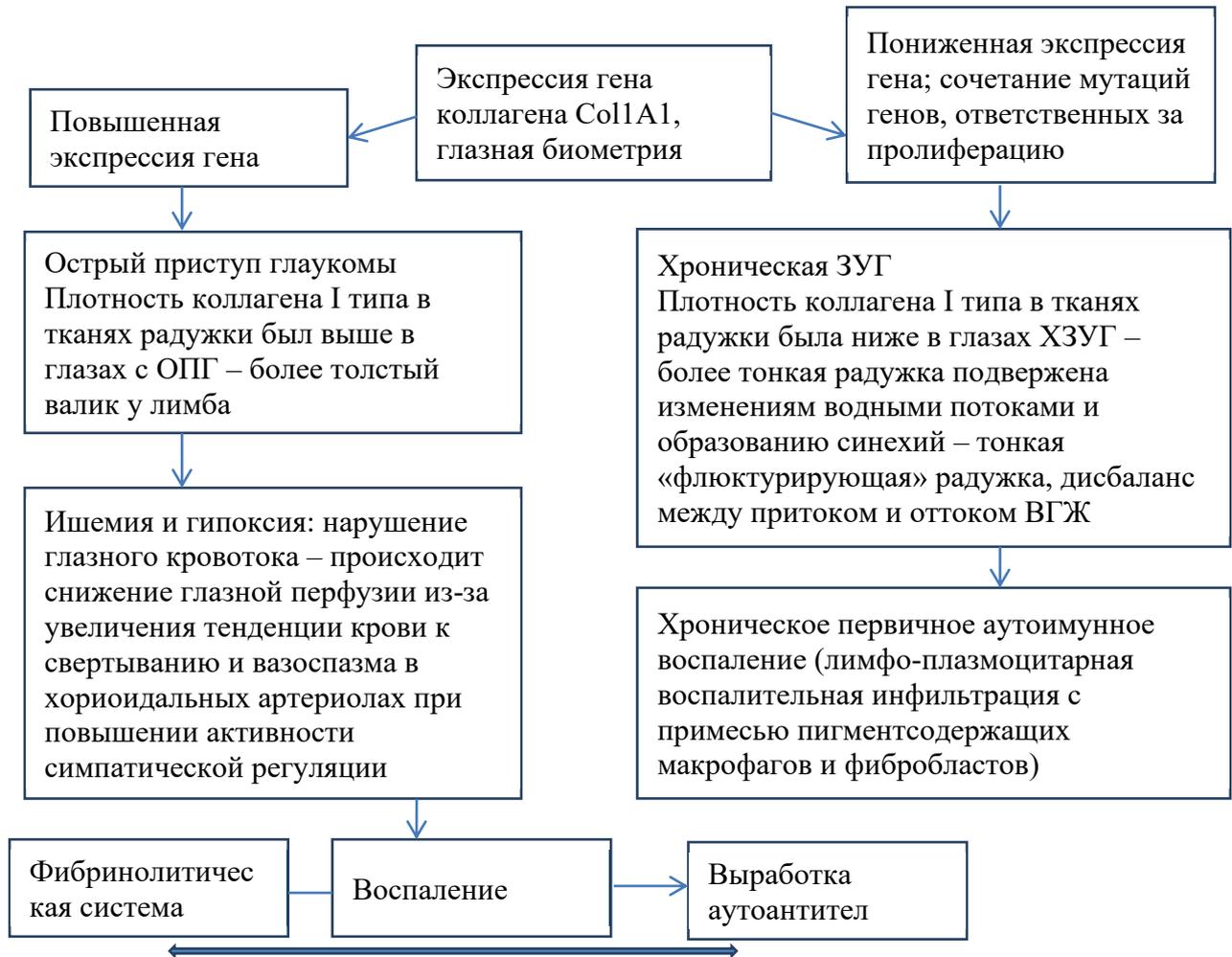


Рисунок 3.5 – Патогенез (блок-схема) острой и хронической ЗУГ на основе собственных данных и данных мировой литературы [114, 122].

Разработанный алгоритм позволяет оказать клиницисту помощь в превентивном лечении ВМД у пациентов с ПЗУГ и, наоборот, в профилактическом лечении приступов глаукомы у пациентов с ВМД.

В будущем в зависимости от лидирующего патофизиологического пути

пролиферации у конкретного пациента будет применяться блокатор (или активатор ингибитора) ведущего патогенетического механизма, как на сегодня успешно применяется anti-VEGF и анти-PlGF терапия при «влажной» форме ВМД и проводятся успешные попытки применения низкомолекулярного лечения AGX51 [294]. AGX51 является первым в своем классе антагонистом семейства белков rap-Id (ингибиторы ДНК-связывающих/дифференцирующих белков). AGX51 ингибирует взаимодействие Id1-E47, что приводит к убиквитин-опосредованной деградации, задержке роста клеток и снижению их жизнеспособности, ингибирует патологическую неоваскуляризацию глаза [294].

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОКТ и ОКТ-АНГИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

### 4.1. Патопфизиология кровоснабжения диска зрительного нерва

Патопфизиология кровоснабжения ДЗН обуславливает высокую чувствительность его структур к возможной ишемизации. Чтобы понять патопфизиологию ишемии тканей ДЗН, предварительно хотим представить нормальную физиологию кровоснабжения частей ДЗН.

Общепризнано, что кровоснабжение ДЗН осуществляется в основном из системы коротких задних цилиарных артерий (ЗКЦА). Hayreh S.S. (1974) предложено делить головку зрительного нерва на четыре зоны с учетом особенностей кровоснабжения каждой: слой поверхностных нервных волокон, преламинарная часть, решетчатая пластинка и ретроламинарная зона (рис. 4.1) [150].

Исследованиями ангиоархитектоники ДЗН (Hayreh S.S., 1974) выявлено [150]:

к поверхностному слою нервных волокон ДЗН кровь поступает из ветвей центральной артерии сетчатки, однако темпоральный сектор частично получает питание из хориоидальных сосудов (уровень I) [150];

преламинарная часть ЗН и хориоидальная часть lamina stibrosae получает питание секторально из перипапиллярной хороидеи, капилляры которой фенестрированы (уровень II); отмечено недостаточное развитие анастомозов и сегментарный характер кровотока в преламинарной области, несмотря на отсутствие концевое типа строения питающих сосудов. В кровоснабжении этой зоны диска зрительного нерва принимают участие также веточки, идущие в трабекулах решетчатой пластинки [150];

склеральная (основная) часть решетчатой пластинки кровоснабжается из

круга Цинна – Галлера, образованного веточками коротких цилиарных артерий круга Цинна – Галлера или прямо от ветвей задних коротких ресничных артерий при недоразвитии этого круга, а также из терминальных артериол перипапиллярной хороидеи (уровень III) [150];

ретроламинарная область получает кровь из сосудистого сплетения мягкой мозговой оболочки, образованного возвратными ветвями перипапиллярной хороидеи, круга Цинна – Галера и ветвями ЗКЦА (уровень IV). Отмечено, что в кровообращении ДЗН позади решетчатой пластинки также играют роль небольшое количество сосудов от центральной артерии сетчатки, называемые интраневральными ветвями [8].

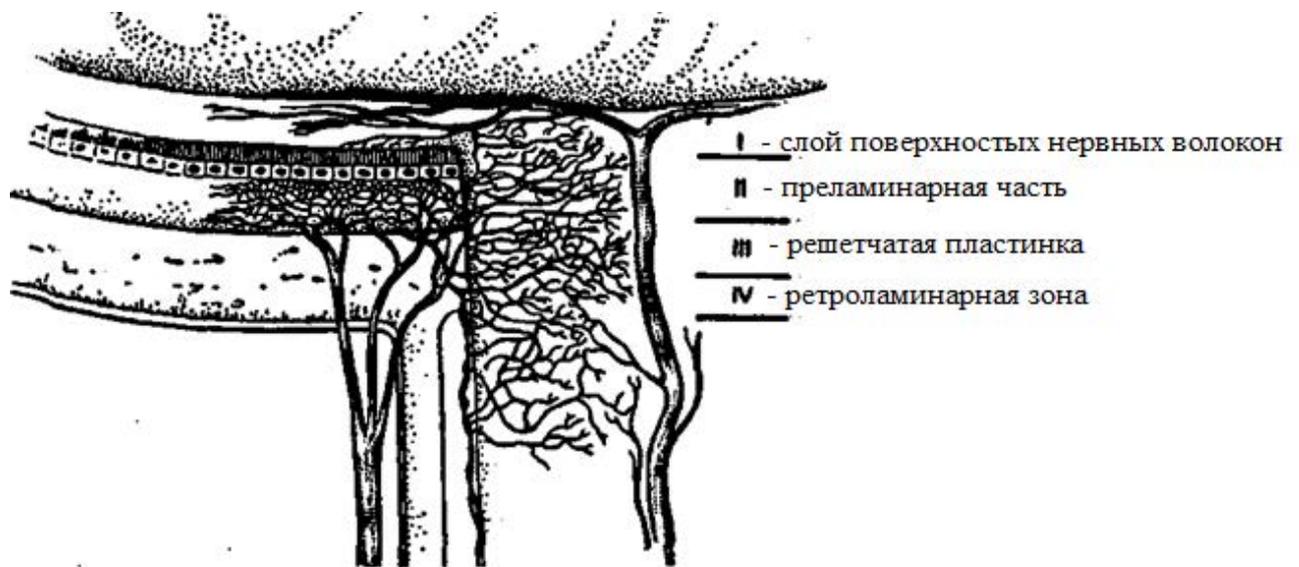


Рисунок 4.1 – Анатомия кровоснабжения диска зрительного нерва  
 (по Cioffi, van Busknk, 1996)

При общих гипоксических состояниях разного генеза ДЗН уязвим из-за дистального типа кровоснабжения интраокулярной части ЗН. Даже незначительное сужение веточек артериол на фоне вазоспазма, атеросклероза, гипертонической болезни приводит в таких тканях к гипоксии и резкому снижению емкости кровеносного русла соответственно формуле Пуазейля:

$$Q = (P_1 - P_2) \pi r^4 / 8 \eta l ,$$

где Q – объемная скорость кровотока;

P1-P2 – градиент давления на концах сосуда;

$H$  – вязкость крови;

$r$  – внутренний радиус сосуда;

$l$  – длина сосуда.

Поскольку глазной кровоток в норме обеспечивает только метаболические потребности тканей глаза в отличие от паренхиматозных органов, его малейшее снижение нарушает метаболизм сетчатки и зрительного нерва. Учитывая склонность пациентов с ПЗУГ к вазоспазму, становится очевидным актуальность сосудистых нарушений, особенно при приступах глаукомы.

До настоящего времени нет четких рекомендаций сосудистой терапии по лечению пациентов с приступом глаукомы, что создает необходимость дополнить ей схемы лечения, учитывая сосудистый компонент приступа глаукомы.

На сосудистые факторы при ПЗУГ обращают мало внимания. На сосудистые факторы при ПЗУГ обращают мало внимания. Вышеприведенные данные физиологии кровоснабжения ЗН необходимы нам для того, чтобы при рассмотрении патологии в следующей главе выявить отличие патофизиологии кровоснабжения ДЗН при приступе глаукомы по сравнению с контрлатеральным глазом.

#### **4.2. Оптическая когерентная томография в режиме ангио (ОКТ-ангиография)**

Оптическая когерентная томография в режиме ангио (ОКТ-ангиография) – относительно новый метод визуализации кровотока в сетчатке и головке зрительного нерва без внутривенного введения красителя, обеспечивает более чувствительный анализ диагностики и механизма глаукомы на сосудистом уровне [138]. Общеизвестно, что основным механизмом первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ), особенно острого приступа, является механическая компрессия, т.е. ганглиозные клетки и связанные с ними аксоны подвергаются апоптозу после чрезвычайно высокого ВГД [207]. На сосудистые факторы при ЗУГ обращают мало внимания. По нашему мнению и мнению других авторов, эти факторы нуждаются в более широком исследовании при этой форме глаукомы [212, 213].

Одним из ключевых факторов формирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) можно считать ишемию ДЗН, возникающую вследствие нарушения перипапиллярного кровотока, имеющего хориоидальный источник кровоснабжения.

#### **4.3. Клинико-ангиографические особенности закрытоугольной и смешанной глаукомы**

В результате наших исследований были показаны изменения параметров регионарного кровотока основной группы до и после ФЭХ и ЛПИ, которые отражены в табл. 4.1. Цифры в протоколе – это плотность сосудов в % (бинаризация), т.е. процент площади, занимаемой сосудами в исследуемой области. Определяется, как частное от деления количества белых пикселей на сумму всех пикселей. Это общепринятый в офтальмологии термин. Обращает на себя внимание изменение состояния глубокого сосудистого сплетения в перипапиллярной зоне. На рис. 4.2 и 4.3 видно отличие в плотности сосудов глубокого сосудистого сплетения ДЗН на уровне lamina cribrosae одного и того же пациента, но в разных ситуациях. На глазу с первичным закрытием угла передней камеры плотность этих сосудов значительно превышает плотность сосудов глубокого сплетения на глазу после перенесенного острого приступа глаукомы. Такая закономерность прослеживается у всех пациентов с закрытоугольной глаукомой. На глазах с приступом глаукомы была проведена ФЭХ. На контрлатеральных глазах с профилактической целью была произведена ЛПИ.

Истончение комплекса ганглиозных клеток (GCC) (рис. 4.2) предшествует истончению слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) (retinal nerve fiber layer – RNFL) при ЗУГ. При оценке толщины СНВС учитывались поправки на рефракцию, т.к. отмечено утолщение перипапиллярного СНВС у пациентов с дальнозоркостью [49, 127]. Толщина комплекса ганглиозных клеток (GCC) –  $38 \pm 3,23$  мкм является предиктором периметрических изменений при ПЗУГ и коррелирует со снижением плотности глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae. Ранее

высокие корреляционные связи между плотностью капилляров в перипапиллярной сетчатке с параметрами ганглиозного комплекса были отмечены Курышевой Н.И. с соавт. только в начальной стадии открытоугольной глаукомы [27].

Таблица 4.1 – Динамика изменений плотности сосудов в перипапиллярной области при поступлении и через 3-14 дней после операции по данным ОКТ-ангиографии ( $M \pm m$ )

Параметр	Группа с ОПГ и ПОПГ		Контрлатеральные глаза	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне (%)	33±5,6	51±3,5	50±4,7	52±4,5
Толщина комплекса ганглиозных клеток (GCC), мкм	36±2,13	38±3,23	63±4,11	64±7,15
Толщина слоя нервных волокон (RNFL), мкм	235±10,13	140±19,15	135±1,11	142±3,12

Примечание: достоверность различий с контрлатеральными глазами –  $p < 0,05$ .

Толщина слоя нервных волокон (табл. 4.1) увеличена за счет отека (235±10,13 мкм) при приступе глаукомы (рис. 4.3), но через 1 мес. после ФЭХ последовало уменьшение толщины RNFL у всех пациентов с приступом глаукомы до 140±19,15 мкм (100%). Толщина комплекса ганглиозных клеток после ФЭХ почти не изменилась (табл. 4.1).

Коэффициент корреляции по методу Пирсона ( $r$ ) использовался у всех обследуемых методом ОКТ-ангиографии пациентов для оценки взаимосвязи

между параметрами толщины комплекса ганглиозных клеток и параметрами плотности глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae.

Таблица 4.2 – Корреляции между толщиной комплекса ганглиозных клеток и параметрами плотности глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae ( $M \pm m$ )

Плотность глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae, %	Толщина комплекса ганглиозных клеток, мкм
35,4±1,7	39,1±2,8

Между параметрами наблюдается положительная высокая корреляционная зависимость:  $r=0,9$ . Это означает, что толщина комплекса ганглиозных клеток уменьшается со снижением плотности глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae ( $p<0,05$ ).

При оценке данных ангио-ОКТ нами отмечена меньшая плотность перипапиллярных сосудов в глубоком сосудистом сплетении на уровне lamina cribrosae при ОКТ-ангиографии у пациентов с подострым (или острым) приступом глаукомы –  $33 \pm 5,6\%$  в сравнении с контрлатеральным глазом –  $50 \pm 4,7$  (рис. 4.6 и 4.7). На уровне поверхностного сосудистого сплетения плотность сосудов ДЗН не отличалась от контрлатерального глаза в нашем исследовании (рис. 4.6 и 4.7, 4.10 и 4.11, табл. 4.1). На уровне поверхностного сосудистого сплетения плотность сосудов ДЗН не отличалась от контрлатерального глаза.

Исследование толщины хороидеи (ТХ) по данным ОКТ и ОКТ-ангиографии проводилось во время поступления после снятия отека роговицы и через 3-14 дней после ФЭХ (табл. 4.3). Толщина хороидеи в фовеолярной и парафовеолярной зонах в глазах с острым приступом глаукомы была достоверно больше ( $p<0,05$ ), чем в парном глазу (рис. 4.8), что соотносится с данными других авторов [47]. Из этого можно сделать вывод, что ТХ имеет значение в патогенезе и в развитии острого приступа глаукомы. При этом толщина перипапиллярной хороидеи ( $150 \pm 0,28$ ) ни во время приступа, ни после ФЭХ не отличалась от контрлатерального глаза

( $200,5 \pm 0,11$ ). Толщину перипапиллярной хороидеи измеряли на ангио-ОКТ (рис. 4.9).

Нами было показано (табл. 4.3) уменьшение ТХ в основной группе, особенно в фовеолярной зоне (в 1,23 раза), именно после ФЭХ (рис. 4.2 и 4.3). Уменьшение ТХ является одним из гипотензивных факторов после ФЭХ при ПЗУГ и косвенным доказательством улучшения оттока по вортикозным венам, если принимать во внимание тот факт, что эффузионный синдром при ПЗУГ обусловлен нарушением кровотока по ним.

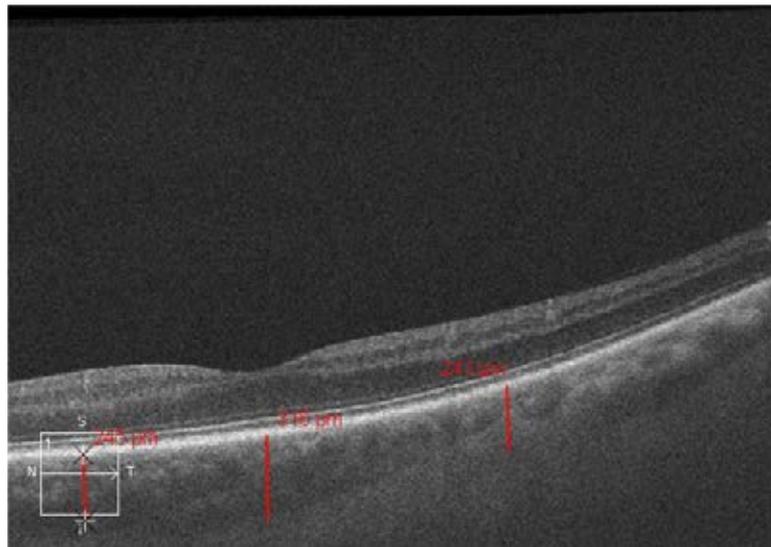


Рисунок 4.2 – Толщина хороидеи у пациента А. с острым приступом глаукомы до операции

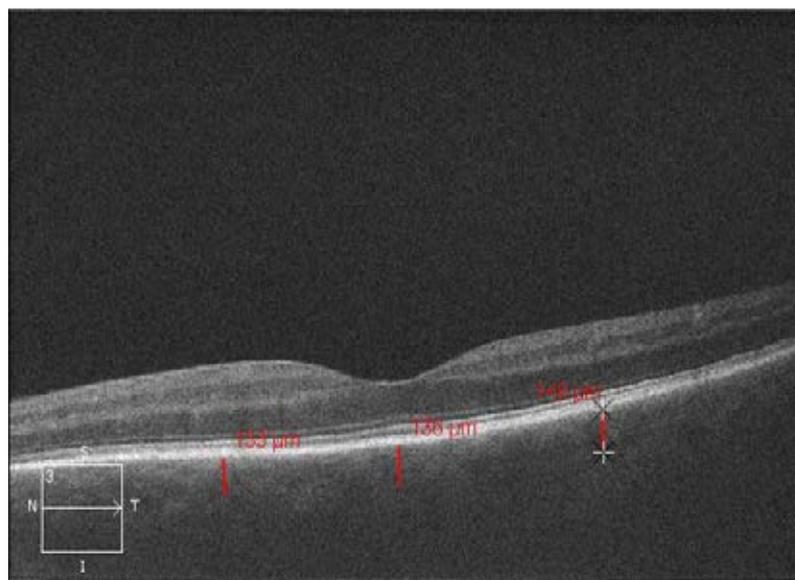


Рисунок 4.3 – Толщина хороидеи у пациента А. с острым приступом глаукомы после ФЭХ

Таблица 4.3 – Динамика изменений ТХ (мкм) в фовеоле и в перипапиллярной зоне через 1 мес. после операции по данным ОКТ и ОКТ-ангиографии (M±m)

Параметр	Группа с ОПГ и ПОПГ		Контрлатеральные глаза	
	До операции	После операции	До операции	После операции
ТХ в перипапиллярной зоне, мкм	150±0,28	160±0,40	200,5±0,11	223,5±0,15
ТХ в фовеоле, мкм	334±0,23	270±1,13	245,5±0,12	247,5±0,17
ТХ в парафовеолярной зоне до операции, мкм	254±0,18	224±1,14	185,1±0,14	187,1±0,15

Примечание: достоверность различий с контрлатеральными глазами –  $p < 0,05$ .

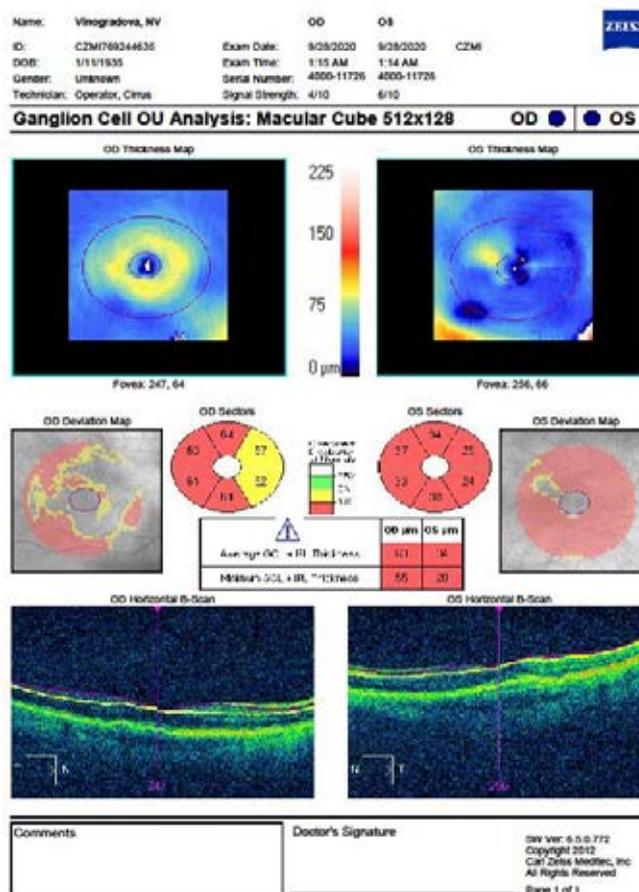


Рисунок 4.4 – Пациент Р. Состояние ганглиозных клеток (протокол макула): истончение слоя ганглиозных клеток в макуле

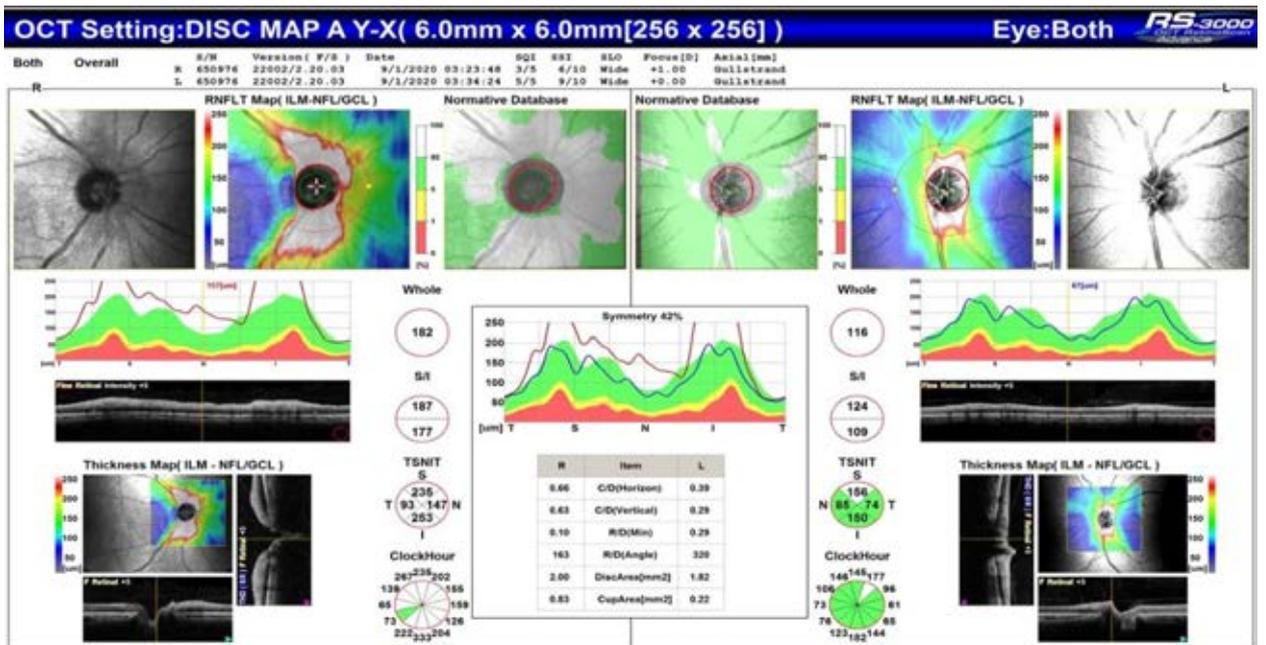


Рисунок 4.5 – Пациент В. Слой нервных волокон (RNFL) в первые дни подострого приступа глаукомы

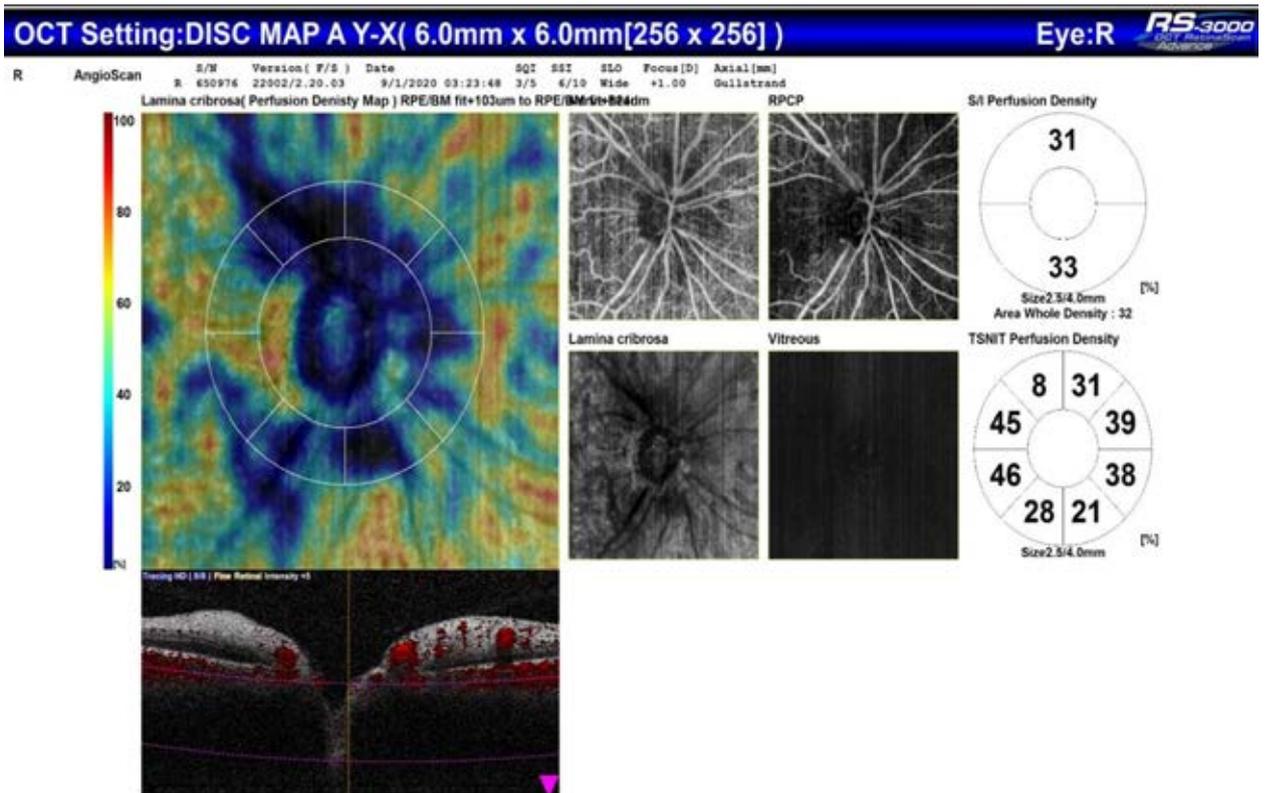


Рисунок 4.6 – Пациент В. Слой перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae, глаз с подострым приступом глаукомы

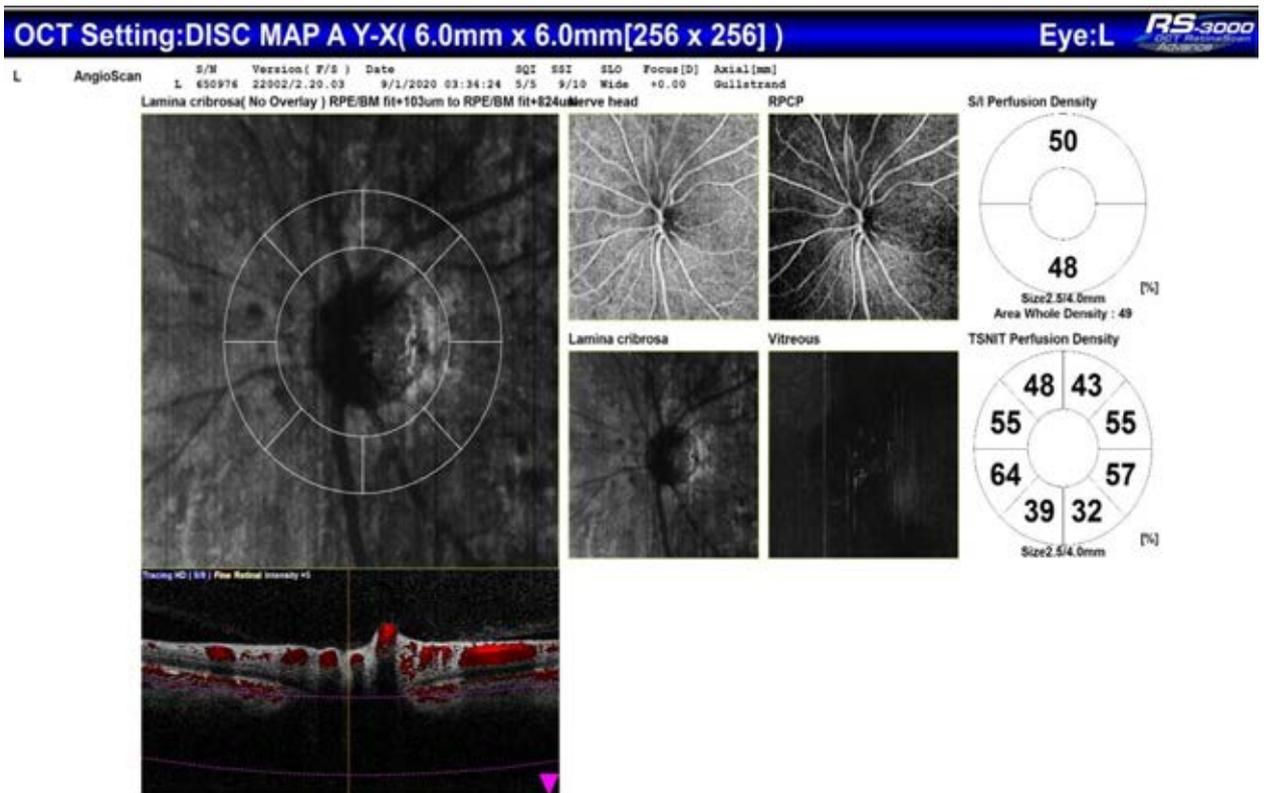


Рисунок 4.7 – Пациент В. Слой перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae, контрлатеральный глаз

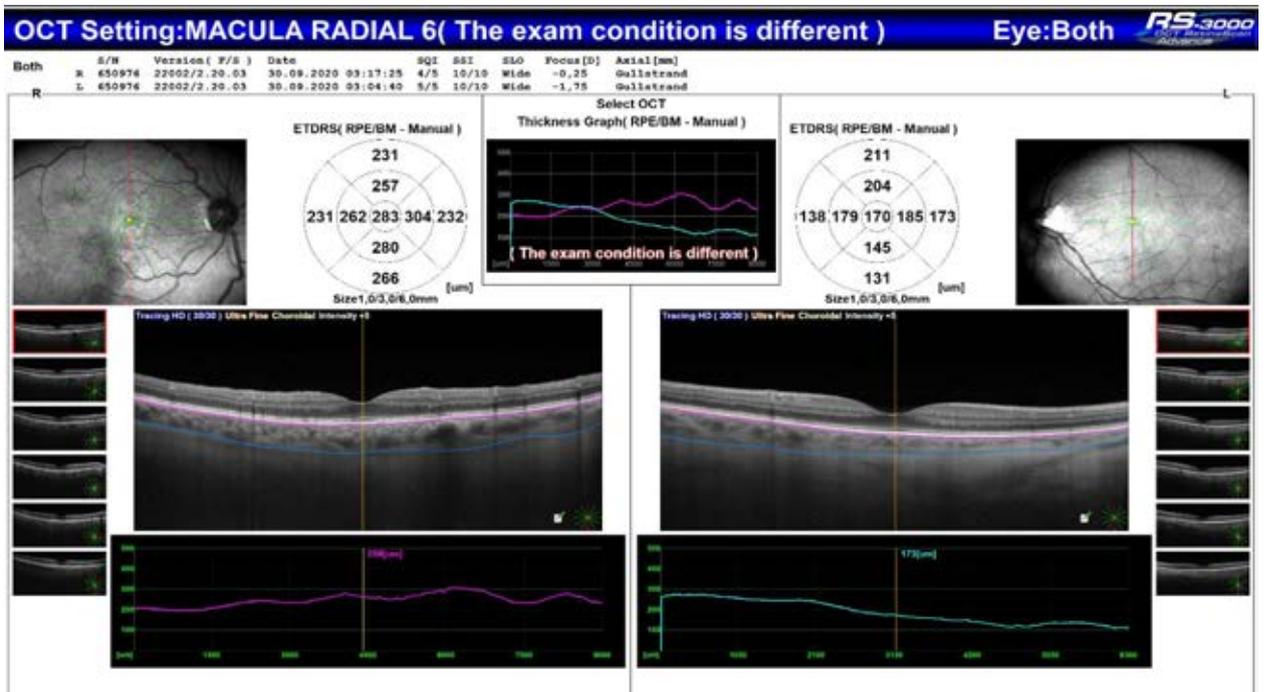


Рисунок 4.8 – Пациент В. Толщина хороидеи в фовеолярной зоне (на правом глазу с ОПГ толще, чем на левом глазу)

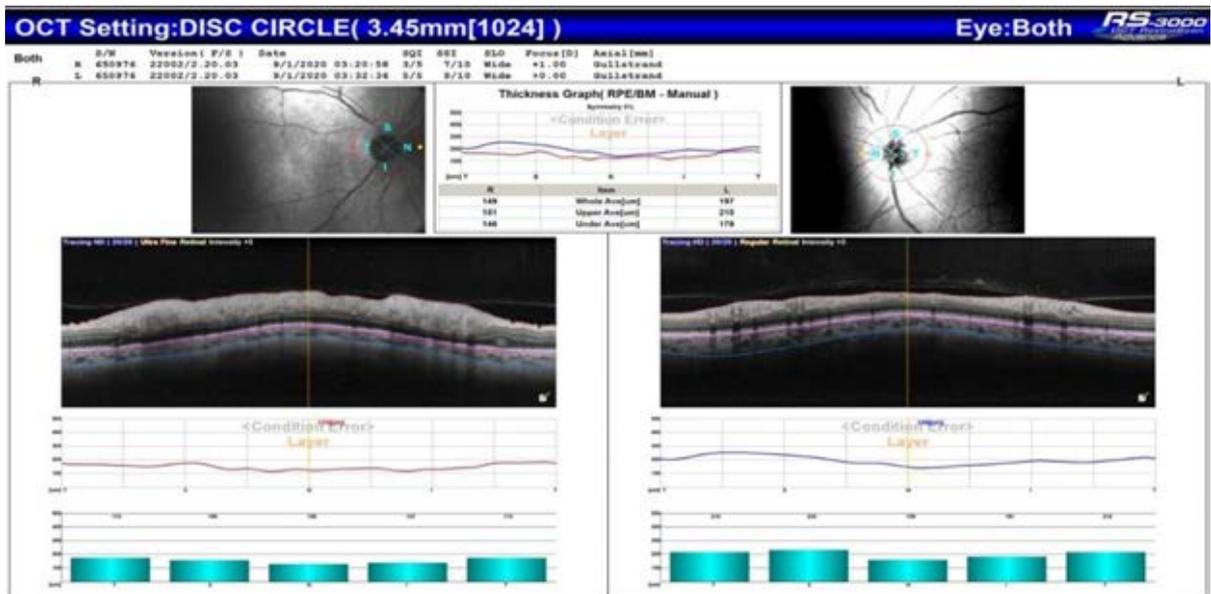


Рисунок 4.9 – Пациент В. Толщина хороидеи вокруг ДЗН на правом и левом глазу

Под картинками ОКТ изображен профиль толщины (в мкм) слоя нервных волокон сетчатки или профиль толщины хороидеи вокруг ДЗН. Вертикальные цилиндры-столбики – это среднее значение толщины в мкм в височной (Т), верхней (S), носовой (N) и нижней (I) частях данного профиля (круга вокруг ДЗН).

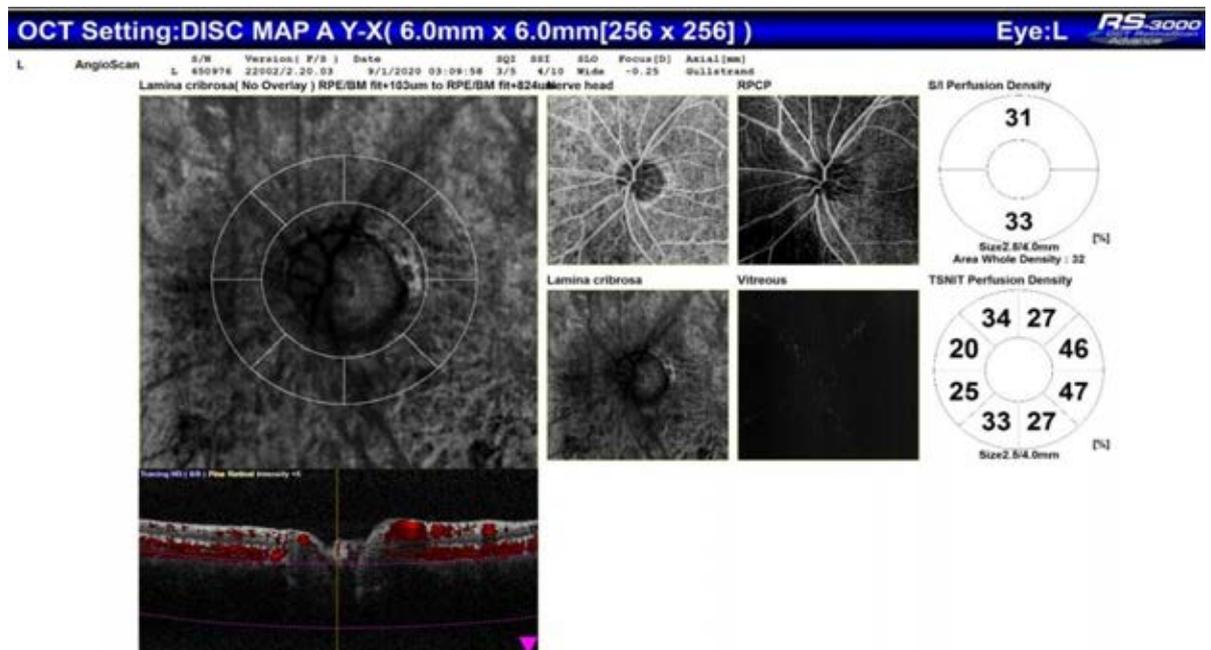


Рисунок 4.10 – Пациент Р. Слой перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae, глаз с подострым приступом глаукомы

Таким образом, в глазах с приступом глаукомы мы наблюдали отек нервных волокон ДЗН, уменьшение плотности перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa по сравнению с контрлатеральными глазами. Толщина слоя ганглиозных клеток коррелировала с плотностью перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в глазах с приступом глаукомы. Толщина хориоидеи (хориоидальное давление) при приступе глаукомы увеличена и уменьшается после ФЭХ.

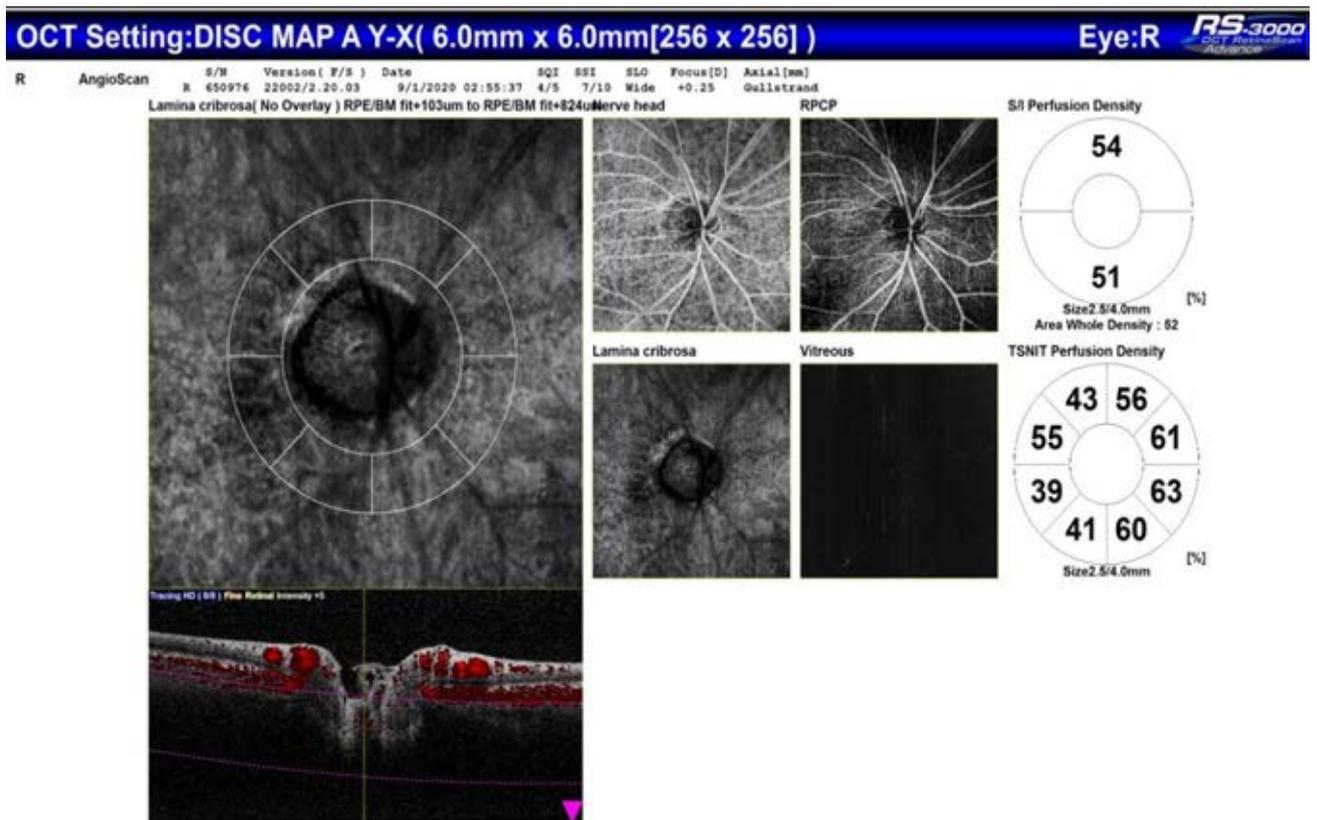


Рисунок 4.11 – Пациент Р. Слой перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa, контрлатеральный глаз

Топографо-анатомические значения показателей переднего отрезка глазного яблока у больных с ОПГ показывают значительное отклонение всех указанных параметров от контрольной группы до операции (табл. 4.4 и 4.5).

Исследование анатомо-биометрических параметров проводилось на ОКТ и ИОЛ-мастере. Нами было отмечено, что при зрачковом блоке на глазу с блоком глубина ПК была меньше по данным ИОЛ-мастера. При витреохрусталиковом

блоке глубина ПК была почти одинаковой на обоих глазах (с приступом и без приступа), а иногда даже больше, чем на глазу без приступа, что, по нашему мнению, может служить одним из дифференциальных диагностических критериев зрачкового и витреохрусталикового блоков ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.6).

Изменения патогенетических компонентов открытия УПК после ФЭК+ИОЛ отражены в таблицах 4.4-4.5. Количественный анализ параметров переднего отрезка глаза, определяемый при ОКТ, подтвердил высокую достоверность, сопоставимую с субъективными данными гониоскопии.

Таблица 4.4 – Динамика изменений глубины передней камеры (мм) через 1 месяц после факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ и СТЭК по данным ИОЛ-мастера ( $M \pm m$ )

Параметр	Группа с ОПГ и ПОПГ	Группа с ОГ (ФЭК)	Группа с ПОУГ (СТЭК)
Передняя камера до операции	2,10±0,19	3,19±0,29	3,14±0,28
Передняя камера после операции (через 3-7 дней)	3,28±0,25	3,48±0,24	3,14±0,24

Примечание: достоверность различий –  $p < 0,05$

Таким образом, согласно нашим данным, по сравнению с нормой, при приступе глаукомы уменьшение перипапиллярного кровотока на уровне lamina cribrosae подтверждается с помощью ангио-ОКТ, а ослабление оттока по вортикозным венам косвенно подтверждается отеком хороидеи в центральной области сетчатки. Кровоснабжение этой части зрительного нерва происходит из хориоидальных сосудов системы ЗКЦА, которые обильно оплетены вегетативными нервами (Bill A., 1962), в отличие от ретинальных сосудов и ЦАС. Таким образом, активация симпатической нервной системы приводит к вазоспазму именно хориоидальных артериол и нарушению кровообращения ЗН на уровне решетчатой пластинки [79].

Перипапиллярная плотность глубокого сосудистого сплетения в глазах с

острым приступом составила  $33,6 \pm 5,6\%$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), что было достоверно ( $P < 0,01$ ) снижено по сравнению с  $50,0 \pm 4,7\%$  с контрлатеральными глазами. Этот показатель коррелировал с толщиной комплекса ганглиозных клеток – ganglion cell complex (GCC) ( $P < 0,01$ ). В незатронутых глазах не было обнаружено корреляций между параметрами, связанными с глаукомой.

ОКТ-ангиография – неинвазивный количественный анализ плотности сосудов, который может помочь в мониторинге успеха терапии после операции по поводу приступа глаукомы.

Таблица 4.5 – Динамика изменений ширины иридокорнеального угла (мм) после факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ или СТЭК по данным ОКТ ( $M \pm m$ )

Параметр	Группа с ОПГ и ПОПГ	Группа с ОГ (ФЭК)	Группа с ПОУГ (СТЭК)
Дистанция открытия УПК до ФЭК+ИОЛ, мм	$0,05 \pm 0,05$	$0,26 \pm 0,05$	$0,25 \pm 0,05$
Дистанция открытия УПК после ФЭК+ИОЛ, мм	$0,31 \pm 0,1$	$0,38 \pm 0,05$	$0,25 \pm 0,05$

Примечание: достоверность различий –  $p < 0,05$

Таблица 4.6 – Глубина передней камеры (мм) при зрачковом и при витреохрусталиковом блоках ( $M \pm m$ )

Параметр/глубина передней камеры (мм)	Глаз с приступом.	Глаз без приступа
Зрачковый блок	$2,10 \pm 0,19$	$2,39 \pm 0,29$
Витреохрусталиковый блок	$2,42 \pm 0,25$	$2,38 \pm 0,24$

Примечание: достоверность различий –  $p < 0,05$

До настоящего времени нет четких рекомендаций сосудистой терапии по лечению пациентов с приступом глаукомы, что создает необходимость дополнить ей схемы лечения, учитывая сосудистый компонент приступа глаукомы.

Разработанный нами диагностический критерий дифференциальной дагностики зрачкового и витреохрусталикового блока на основе параметров ИОЛ-мастера позволяет определиться клиницисту с объемом операции. Это важно с точки зрения возможности применения пилокарпина, применение которого, как известно, не рекомендуется при витреохрусталиковом блоке.

## **ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ И ТЕРМИНАЛЬНОЙ «ПОЛЗУЧЕЙ» ГЛАУКОМЕ, ОДНОЙ ИЗ НАИБОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ ВИДОВ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ**

Мы полагаем, что максимальное проявление воспалительных реакций можно наблюдать при хронической ЗУГ (ХЗУГ, «ползучей»), т.к. это исход длительного хронического аутоиммунного воспалительного процесса, особенно тогда, когда обнаруживается терминальная стадия процесса.

### **5.1. Патоморфологическое обоснование развития терминальной закрытоугольной «ползучей» глаукомы и терминальной закрытоугольной глаукомы**

Работа выполнена на 3-х энуклеированных глазах пациентов с терминальной хронической («ползучей») закрытоугольной глаукомой (ЗУГ) и 2-х глазах – с терминальной ЗУГ во время некупируемого острого приступа.

С функциональной точки зрения обычный отток воды имеет два препятствия. Первый образован клетками трабекулярной сети, а второй – эндотелиальными клетками, выстилающими просвет канала Шлемма. Шлеммов канал расположен между радужной оболочкой и роговицей, имеет особую архитектуру, которая значительно увеличивает поверхность фильтрации внутриглазной жидкости (ВГЖ).

Наши результаты показали, что при терминальной ПЗУГ во всех случаях имелись изменения иридокорнеального угла в виде его закрытия, атрофии или склероза трабекул. УПК большей частью был закрыт наложением атрофического корня радужной оболочки на корнеосклеральный отдел трабекулярной ткани (рис. 5.1). Видно отсутствие пигментного листка в месте предшествующей попытки

лазерной иридэктомии. Примечательно, что именно в этом месте наблюдается усиленное образование синехий. Радужка энуклированных глаз при остром приступе терминальной глаукомы имела повышенную жесткость по сравнению с радужкой энуклеированных глаз с ХЗУГ, что может являться дополнительным фактором патогенеза ПЗУГ. Это согласуется с данными Soh Z.D. с соавт. (2020), которые доказывают, что в глазах пациентов с ПЗУГ происходит меньшее изменение объема радужной оболочки при расширении зрачка [165]. Жесткость радужной оболочки в нашем исследовании была более выражена при остром приступе, оценивалась субъективно эмпирическим путем. Большая жесткость обозначалась «+++» (табл. 5.1). В месте сращения наблюдался выраженный воспалительный инфильтрат (рис. 5.1). Под внутренней стенкой Шлеммова канала сформирована слабопроницаемая плотноволокнистая юкстаканаликулярная ткань трабекулы (рис. 5.2). Именно эти изменения имеют большое значение в повышении сопротивления оттоку.

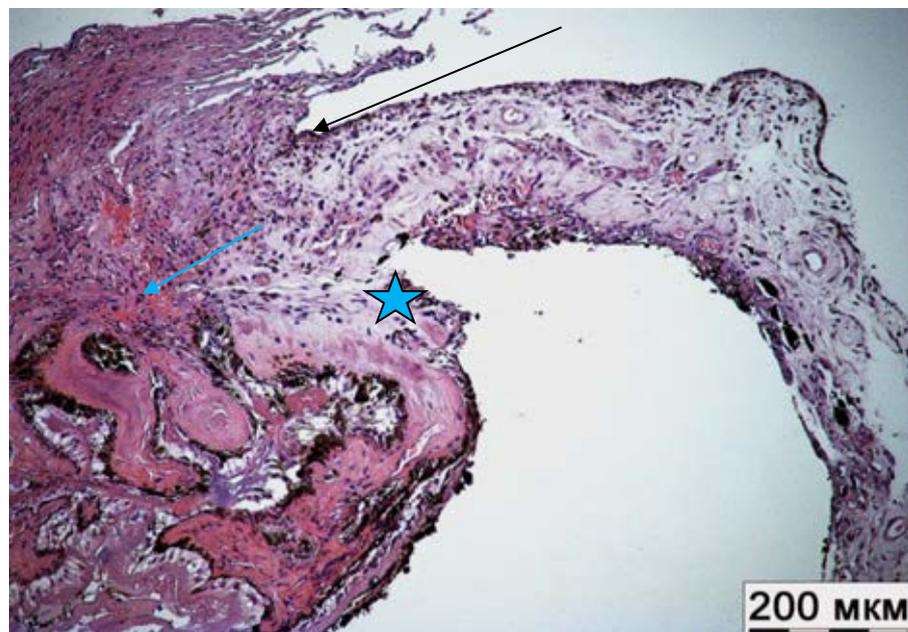


Рисунок 5.1 – Закрытие УПК в результате сращения корня радужной оболочки с роговицей (черная стрелка). В месте сращения воспалительный инфильтрат. Отек и гиперемия ресничного тела (голубая стрелка). Радужка лишена пигментного листка в месте попытки лазерной иридэктомии (звездочка).

Окраска гематоксилином – эозином.

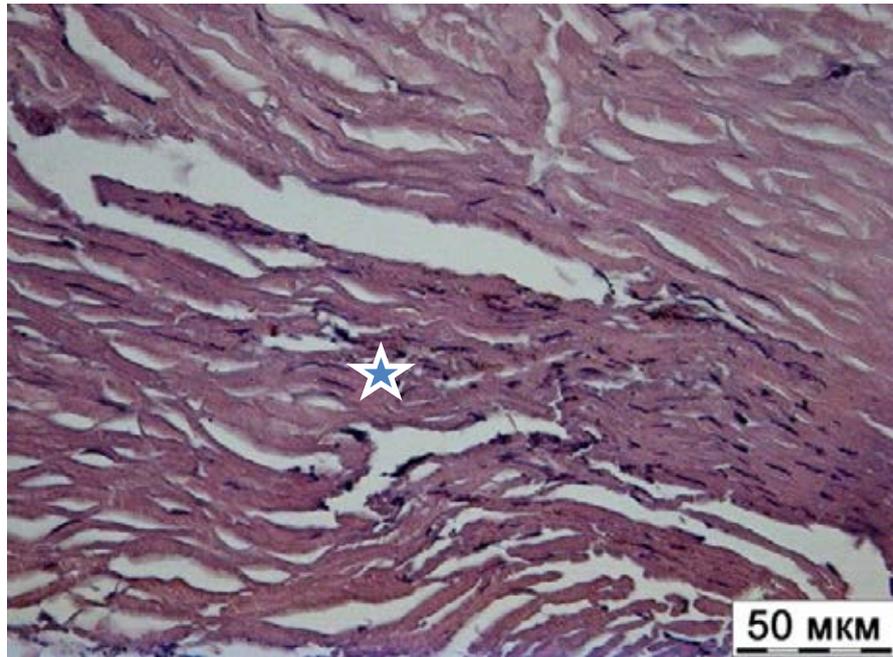


Рисунок 5.2 – Под внутренней стенкой Шлеммова канала сформирована слабопроницаемая плотноволокнистая юкстаканаликулярная ткань трабекулы (звездочка). Окраска гематоксилином – эозином.

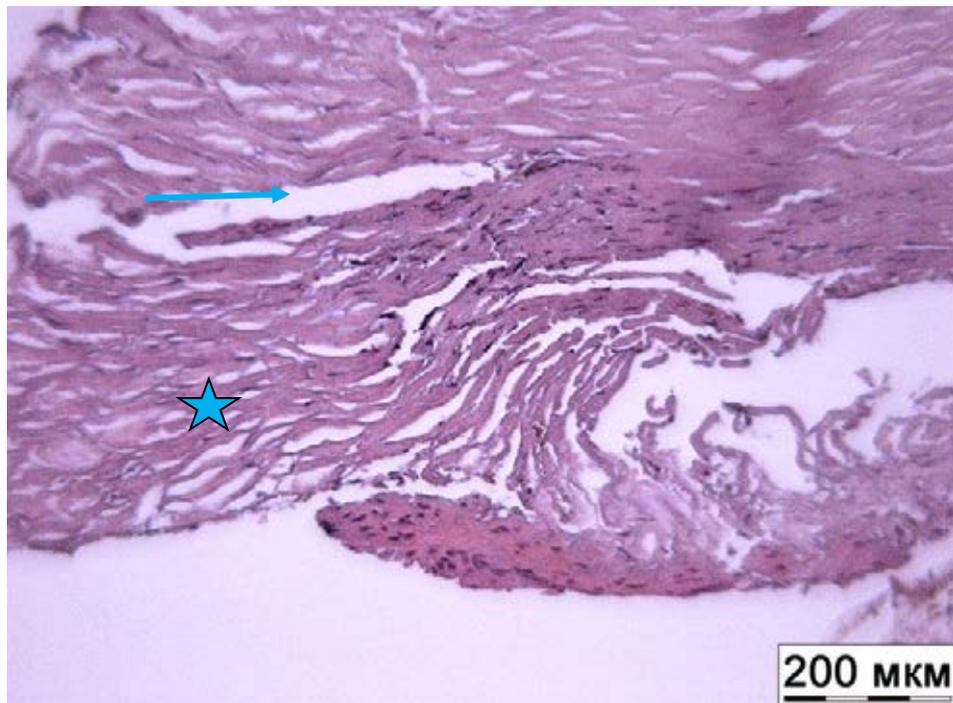


Рисунок 5.3 – Остатки деэндоотелизированной трабекулярной сети (звездочка) и искусственно (рукотворно) расширенный Шлеммов канал (стрелка). Окраска гематоксилином – эозином.

Коллагеновые волокна трабекулярной пластинки были повреждены, особенно в глазах с ХЗУГ, расположены беспорядочно. Между осью коллагеновых волокон и базальной мембраной не было четко выраженной границы, наблюдалась дезэндотелизация трабекулярной пластинки. Также была обнаружена узость трабекулярной сетки, аномалия эндотелиальных клеток (рис. 5.3).

Таким образом, получены патоморфологические доказательства повышения сопротивляемости ВГЖ на обоих уровнях – на уровне волокон и клеток трабекулы и на уровне Шлеммова канала.

Было обнаружено, что при терминальной ЗУГ больше всего поражаются сосуды цилиарного тела и радужной оболочки. Наблюдался отек и гиперемия цилиарных отростков (рис. 5.1). Они оттесняют кпереди радужную оболочку, вследствие чего сужается и закрывается угол передней камеры (УПК). Капилляры цилиарных отростков в этих глазах не только расширены и переполнены кровью, но и окружены кольцом фибрина, что свидетельствовало об остром вазомоторном расстройстве и выходе плазмы, содержащей фибриноген, в окружающую ткань. Это является косвенным свидетельством эмоциональной и вазомоторной неустойчивости у больных этой формой глаукомы. В цилиарных отростках наблюдались кровоизлияния, частично рассосавшиеся, частично подвергшиеся организации (преобразованию в рубцовую ткань) и гиалинозу.

## **5.2. Морфологические особенности «ползучей» и терминальной глаукомы: клеточный состав**

В области корня радужной оболочки прослеживаются очаги старых кровоизлияний, неососуды, умеренная лимфо-плазмоцитарная (Лф-ПлЦ) воспалительная инфильтрация с примесью пигментсодержащих макрофагов (Мф) и фибробластов (Фб), свидетельствующие о перенесенном хроническом воспалении, возможно, аутоиммунного характера, с фиброзным перерождением ткани (рис. 5.4, 5.5, 5.6). Как известно, В-лимфоциты участвуют в гуморальном

иммунитете, дифференцируются в плазматические клетки, выделяющие иммуноглобулины в ответ на стимуляцию чужими антигенами, активно участвуют в патогенезе аутоиммунных процессов.

Инфильтрация с плотностью 4500 клеток на  $1 \text{ мм}^2$  была расценена как выраженная (+++). При хронической ЗУГ она была более выражена. Инфильтрация с плотностью 1640 клеток на  $1 \text{ мм}^2$  была расценена как менее выраженная (++) (табл. 5.1).

Внутри неососудов радужной оболочки обнаружены агрегаты (рис. 5.7, 5.8). Фибрин вокруг сосудов, кровоизлияния, агрегаты внутри неососудов косвенно подтверждают несостоятельность сосудистой стенки, т.е. хроническую эндотелиальную дисфункцию (ДВС-синдром).

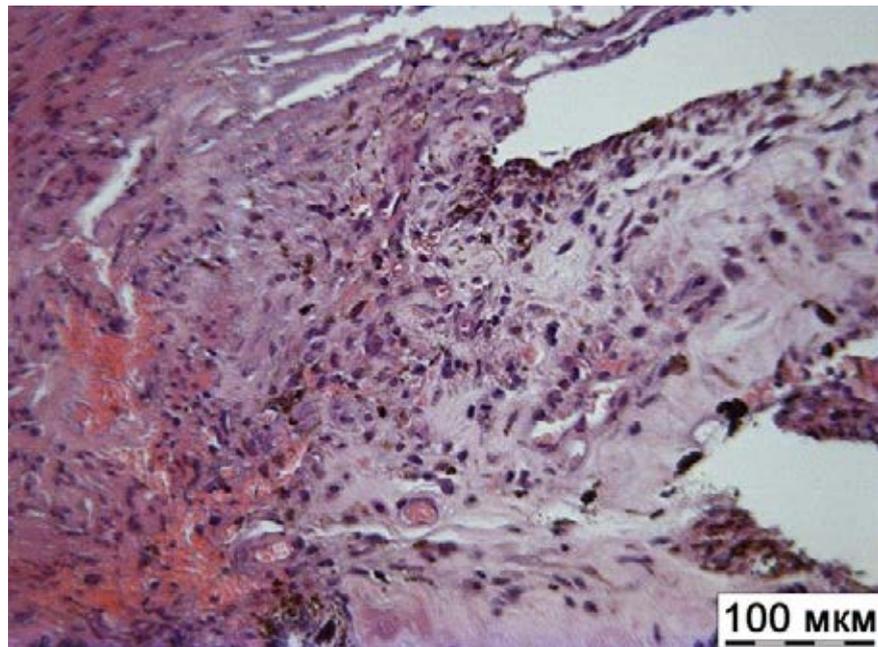


Рисунок 5.4 – Воспалительный инфильтрат у корня радужной оболочки на стадии разрешения. Окраска гематоксилином – эозином.

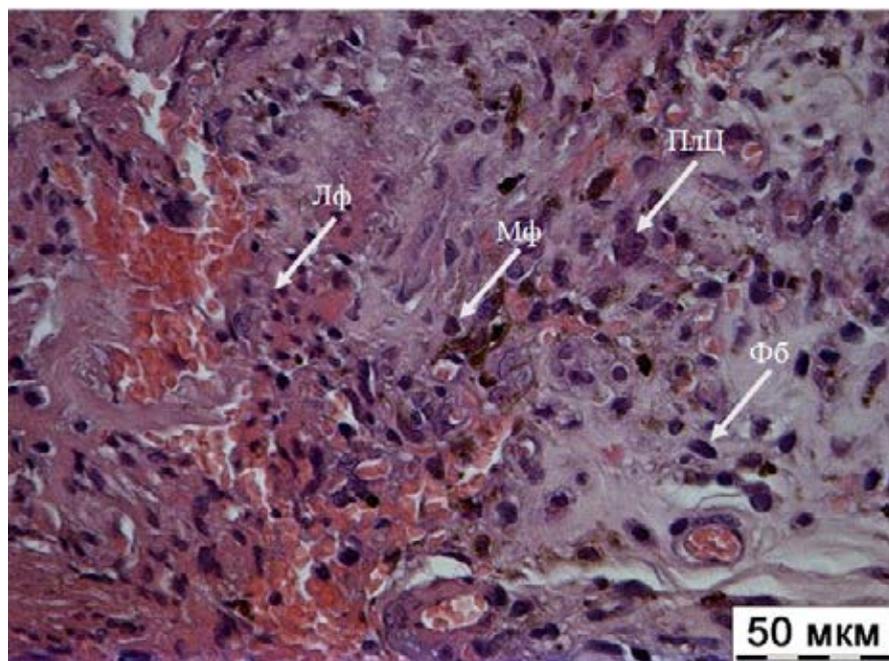


Рисунок 5.5 – В составе инфильтрата преобладают лимфоциты с включениями плазмоцитов и пигментсодержащих макрофагов. Окраска гематоксилином – эозином.

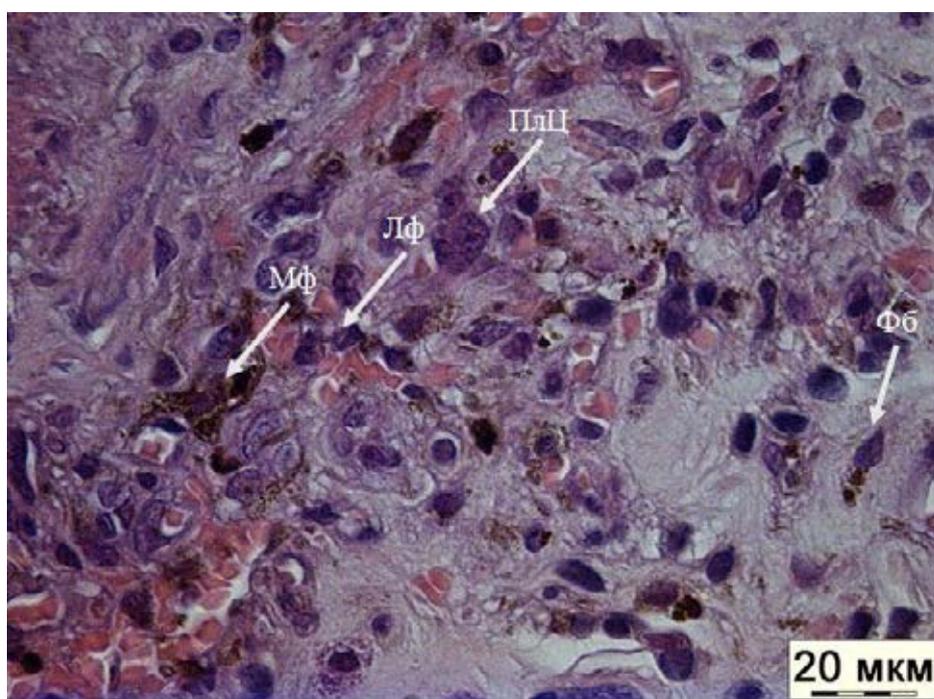


Рисунок 5.6 – В составе инфильтрата преобладают лимфоциты с включениями плазмоцитов и пигментсодержащих макрофагов. Под большим увеличением. Окраска гематоксилином – эозином.



Рисунок 5.7 – Радужка с неососудами, частью спавшимися (черные стрелки), частью тромбированными (белые стрелки). Окраска гематоксилином – эозином.

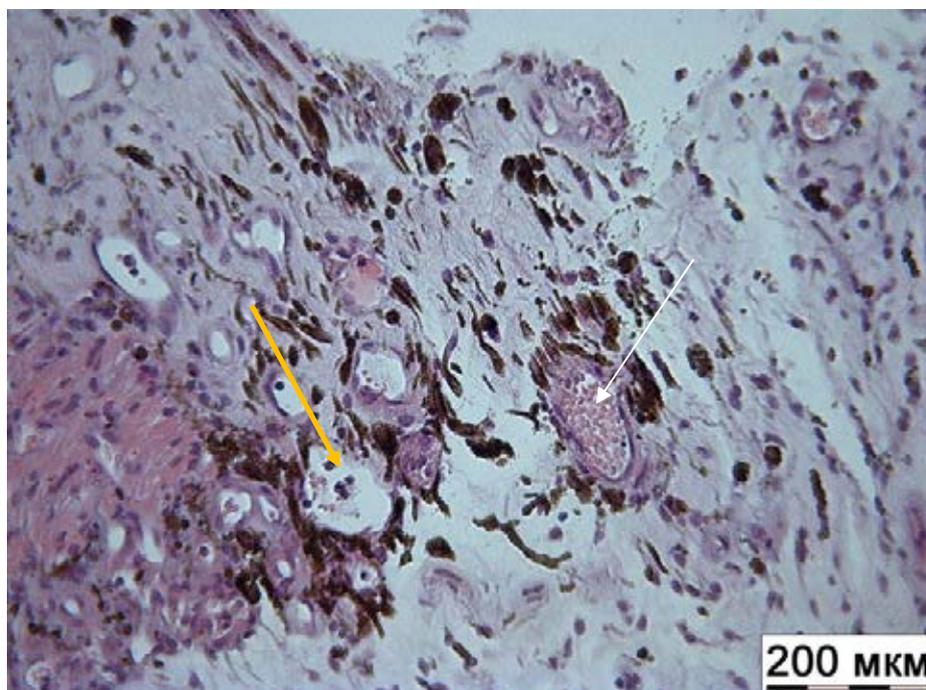


Рисунок 5.8 – Неососуды, частично запустевшие (оранжевая стрелка), частично полнокровные (белая стрелка), в пограничном слое радужной оболочки. Окраска гематоксилином – эозином.

Таблица 5.1 – Сравнение некоторых морфологических признаков при терминальной ХЗУГ и остром приступе терминальной ЗУГ

Признаки	Лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация	Агрегаты в неососудах, кровоизлияния	Дезэндотелизация Шлеммова канала	Разрушение коллагеновых волокон трабекулы	Жесткость радужки
Терминальная ХЗУГ	Выраженная (+++)	Большое количество (+++)	+	+	+

Таким образом, образование периферических передних синехий между периферией радужной оболочки и трабекулярной сетью в иридокорнеальном углу является основным этиологическим фактором при хроническом закрытии угла. Образованию передних синехий способствует несколько механизмов. В первую очередь это указывает на аутоиммунное воспаление. Прежде всего, отек и гиперемия цилиарных отростков оттесняет кпереди радужку, повреждаются коллагеновые волокна трабекулярной сети, происходит дезэндотелизация трабекулярной пластинки, вследствие чего сужается и закрывается угол передней камеры, повышается сопротивляемость оттоку внутриглазной жидкости. Ишемия вследствие повышения ВГД вызывает образование неососудов в радужке, в которых наблюдаются агрегаты форменных элементов крови. Стенки новообразованных сосудов неполноценны, что способствует кровоизлияниям. Пристеночное тромбообразование в неососудах радужки, фибрин в тканях – доказательства хронической эндотелиальной дисфункции при ПЗУГ. Таким образом, кроме аутоиммунного воспаления, при ПЗУГ мы наблюдаем признаки синдрома эндотелиальной дисфункции, взаимосвязанного с воспалительными процессами.

Как показано нами, в основе патогенеза хронической закрытоугольной

глаукомы лежат аутоиммунные процессы, доказательством чего является лимфо-плазмоцитарная воспалительная инфильтрация с примесью пигментсодержащих макрофагов и фибробластов в месте сращения радужки с роговицей. Доказательством нарушения гемостаза при закрытоугольной глаукоме является обнаружение внутрисосудистых агрегатов. Нарушения в системах иммунитета и гемостаза являются процессами взаимосвязанными.

При морфологическом исследовании нами получены косвенные свидетельства эмоциональной и вазомоторной неустойчивости пациентов с ПЗУГ: окружение капилляров цилиарных отростков кольцом фибрина, что свидетельствует об остром вазомоторном расстройстве и выходе плазмы, содержащей фибриноген, в окружающую ткань.

По нашему мнению, повышенная жесткость радужки является биомаркером ПЗУГ и может послужить дальнейшей мишенью для терапевтического воздействия.

## ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЛАУКОМЫ

Иммунологические исследования в нашей работе служили инструментом для понимания патогенеза ПЗУГ.

Обнаружение аутоантител производилось по реакции в лунке в соответствии с экспертной градацией иммунолога. При уровне аутоантител к нДНК, дДНК, общему белку миелина (ОБМ), коллагену II и IV типов от +0,11 до +0,15 – аутоиммунная реакция считалась слабоположительной (наиболее часто определялись в контроле), а от +0,16 и выше – положительной (наиболее часто определялись у пациентов с глаукомой) (см. раздел 2.6.1). При проведении исследования нами не замечено статистически достоверного различия между аутоантителообразованием в слезе и сыворотке крови при сравнении открытоугольной и смешанной глаукомы ( $p > 0,05$ ). Отмечается тенденция к некоторому увеличению образования аутоантител у пациентов со смешанной глаукомой (табл. 6.1).

Однако при подостром и остром приступах глаукомы частота выявления слабоположительных и положительных аутоантител в сыворотке крови и слезной жидкости больных выше, чем при других видах глаукомы и в контроле – от 35% при подострых приступах до 80% пациентов при острых приступах глаукомы (табл. 6.2). Анализ данных выявил, что частота выявления положительных аутоантител в группе с глаукомами статистически значимо отличается от контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Согласно данным, представленным в табл. 6.3 и 6.4, определяется значительная разница по частоте выявления цитокинов ( $p < 0,01-0,05$ ) между показателями групп с открытоугольной, смешанной и закрытоугольной глаукомой по сравнению с контрольной. При сравнении открытоугольной и смешанной глаукомы отмечается тенденция к повышению количества цитокинов у пациентов

со смешанной глаукомой по сравнению с контрольной, особенно по показателю ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). Частота обнаружения ТФР- $\beta 1$ , напротив, снижается ( $p < 0,05$ ). При закрытоугольной глаукоме количественные значения достоверно отличаются как от контрольной группы, так и от значений при открытоугольной и смешанной глаукоме ( $p < 0,01-0,05$ ).

Таблица 6.1 – Частота выявления аутоантител в сыворотке крови и слезной жидкости больных с открытоугольной и смешанной глаукомой

Антитела к:	Первичная ОУГ СК/СЖ		Смешанная глаукома СК/СЖ		СК – контроль, Ястребова Н.Е., 2007
	n=110 больных (110 глаз)		n=39 больных (76 глаз)		n=560 больных
	абс.	%	абс.	%	%
нДНК	25/48	22,7/22,2	10/18	25,6/23,9	0,4 $\pm$ 0,3
дДНК	14/28	12,7/13,0	6/12	15,4/15,1	0,7 $\pm$ 0,3
Коллагену II типа	11/22	10,0/10,2	5/10	12,9/13,2	0,5 $\pm$ 0,3
Коллагену IV типа	12/23	10,9/10,7	6/12	15,4/15,1	0,5 $\pm$ 0,3
ОБМ (основной белок миелина)	2/3	1,1/1,4	1/2	2,5/2,6	0
ВСЕГО	27/50	24,5/22,1	13/24	33,3/31,5	12,3 $\pm$ 2,9

Примечание: достоверно ( $p < 0,05$ ) относительно контроля.

ИЛ-1 бета при открытоугольной и смешанной глаукоме составляет в СК от 80 до 310 пкг/мл и в СЖ – от 370 до 1320 пкг/мл (в среднем 800-810 пкг/мл). ИЛ-1 бета при закрытоугольной глаукоме составляет в СК от 80 до 310 пкг/мл, в слезе – от 380 до 1298 пкг/мл (в среднем 990 пкг/мл).

ИЛ-6 при ОУГ и смешанной глаукоме составляет в СК от 80 до 320 пкг/мл и в СЖ – от 170 до 650 пкг/мл (в среднем 360-410 пкг/мл). ИЛ-6 при закрытоугольной

глаукоме составляет в СК от 80 до 310 пкг/мл, в слезе – от 150 до 320 пкг/мл (в среднем 235 пкг/мл).

Таблица 6.2 – Частота выявления аутоантител в сыворотке крови и слезной жидкости больных с подострыми и острыми приступами закрытоугольной глаукомы

Антитела к:	Подострый приступ ПЗУГ СК/СЖ		Острый приступ ПЗУГ СК/СЖ		СК – контроль, Ястребова Н.Е., 2007	
	n=14 больных (14 глаз)		n=5 (5 глаз)			n=560 больных
	абс.	%	абс.	%		
нДНК	2/2	14,3/14,3	2/2	40,0/40,0	0,4±0,3	
дДНК	1/1	7,1/7,1	1/1	20,0/20,0	0,7±0,3	
Коллагену II типа	2/2	14,3/14,3	2/2	40,0/40,0	0,5±0,3	
Коллагену IV типа	4/4	28,5/28,5	3/3	60,0/60,0	0,5±0,3	
ОБМ	1/1	7,1/7,1	0	0	0	
ВСЕГО	5/5	35,7/35,7	4/4	80,0/80,0	12,3±2,9	

Примечание: достоверно ( $p < 0,05$ ) относительно контроля.

ФНО- $\alpha$  в СЖ при глаукоме обнаруживался в значениях от 80 до 2500 пкг/мл. ФНО- $\alpha$  при ОУГ и смешанной глаукоме составляет в СК от 80 до 900 пкг/мл и в СЖ – от 170 до 650 пкг/мл (в среднем 360-410 пкг/мл). ФНО- $\alpha$  при закрытоугольной глаукоме составляет в СК от 80 до 1200 пкг/мл, в СЖ – от 150 до 1200 пкг/мл (в среднем 435 пкг/мл). ФНО- $\alpha$  при приступе глаукомы составляет в СЖ – в среднем  $650 \pm 550$  пкг/мл.

ТФР- $\beta$ 1 при ОУГ и смешанной глаукоме составляет в СК от 80 до 380 пкг/мл и в СЖ – от 330 до 500 пкг/мл (в среднем 310-415 пкг/мл). ТФР- $\beta$ 1 при закрытоугольной глаукоме составляет в СК от 80 до 490 пкг/мл, в СЖ – от 270 до

2500 пкг/мл (в среднем 1285 пкг/мл). ТФР-β1 при приступе глаукомы в СЖ составляет – 1285 ±1015 пкг/мл. Как показано в работе Попова А.В. [41], гиперсекрецию на системном уровне ростового фактора ТФР-β1, цитокина широкой биологической активности, можно расценивать в качестве стимулятора ангиогенеза и маркера активной неоваскуляризации.

Средний уровень всех цитокинов в контроле составляет: СК – от 80 до 260 пкг/мл, в СЖ – от 160 до 380 пкг/мл, т.е. значительно ниже, чем при разных видах глаукомы. За исключением ИЛ-6-основного провоспалительного цитокина: в контроле уровень ИЛ-6 составил: в СК – от 80 до 300 пкг/мл, в СЖ – от 150 до 550 пкг/мл.

Во время острого приступа VEGF выявляется в СЖ у всех обследованных больных в высоких концентрациях от 1200 до 2500 пкг/мл.

Таблица 6.3 – Частота выявления цитокинов в сыворотке крови и слезной жидкости больных с открытоугольной и смешанной глаукомой

Цитокины	Первичная ОУГ		Смешанная глаукома		Контроль здоровых лиц СК/СЖ
	СК/СЖ		СК/СЖ		
	n=110 больных (216 глаз)		n=39 больных (76 глаз)		n=30 больных (30 глаз)
	абс.	%	абс.	%	%
ИЛ-1β	22/95	20,0/44,0	10/34	25,6/44,7	20,0/16,4
ИЛ-6	32/117	29,0/54,2	12/52	30,8/68,4	13,3/13,3
ФНО-α	29/98	26,4/45,4	11/49	28,2/64,5	13,3/6,7
ТФР-β1	34/99	30,9/45,8	13/20	33,3/26,3	20,0/16,4
ВСЕГО	40/129	36,4/59,7	15/64	38,5/84,2	20,0/26,7

Примечание: достоверно ( $p < 0,05$ ) относительно контроля.

Не замечено статистически достоверного различия между уровнем цитокинов в слезе и сыворотке крови при сравнении открытоугольной и

смешанной глаукомы ( $p>0,05$ ). Отмечается тенденция к некоторому увеличению образования цитокинов у пациентов со смешанной глаукомой (табл. 6.3).

При остром приступе глаукомы частота выявления провоспалительных цитокинов и аутоантител значительно отличается от таковых при подостром приступе глаукомы и от контроля (табл. 6.2; 6.4). Анализ данных выявил, что частота выявления цитокинов и аутоантител при остром приступе статистически значимо отличается от контрольной группы ( $p<0,05$ ).

Таблица 6.4 – Частота выявления цитокинов в сыворотке крови и слезной жидкости больных с подострыми и острыми приступами закрытоугольной глаукомы

Цитокины	Подострый приступ ПЗУГ СК/СЖ		Острый приступ ПЗУГ СК/СЖ		Контроль здоровых лиц СК/СЖ
	n=14 (14 глаз)		n=5 (5 глаз)		n=30 больных (30 глаз)
	абс.	%	абс.	%	%
ИЛ-1 $\beta$	4/12	28,5/85,7	4/5	80/100	20,0/16,4
ИЛ-6	2/10	7,1/71,4	2/4	40/80	13,3/13,3
ФНО- $\alpha$	3/3	21,4/21,4	3/4	60/80	13,3/6,7
ТФР- $\beta$ 1	10/12	71,4/85,7	4/5	80/100	20,0/16,4
VEGF	0/0	0	0/5	0/100	0
ВСЕГО	12/13	85,7/92,9	5/5	100/100	20,0/26,7

Примечание: достоверно ( $p<0,05$ ) относительно контроля.

Таким образом, нами произведено исследование общего и локального аутоантителообразования и цитокинообразования у больных открытоугольной, смешанной и закрытоугольной глаукомой.

Проведенное исследование доказывает значительные изменения в аутоантителообразовании, концентрациях и уровнях цитокинов ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  при

открытоугольной, смешанной и закрытоугольной глаукоме, повышение уровня ТФР- $\beta$ 1 и VEGF при закрытоугольной глаукоме. Выявлено увеличение выработки аутоантител (нДНК, дДНК, коллагену II типа, коллагену IV типа, ОБМ) у пациентов с глаукомой, подтверждающее аутоиммунную природу заболевания; значительное увеличение выработки цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови и особенно в слезе при всех видах глаукомы, повышение уровня ТФР- $\beta$ 1 и VEGF при закрытоугольной глаукоме.

## ГЛАВА 7. ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛАУКОМЫ

Необходимость сосудистой терапии при ПЗУГ также доказывает нарушение тромбоэластографии у пожилых пациентов в возрасте от 49 до 83 лет. Нами проведено обследование гемостаза у 82 пациентов с разными видами глаукомы.

Основные оцениваемые показатели при проведении тромбоэластографии следующие:

– R – время реакции, отражающее образование тромбопластина (1-я фаза) и тромбина (2-я фаза свертывания); определяется по расстоянию (в мм) от начала записи до появления амплитуды в 1 мм; укорочение r характерно для гипертромбопластинемии, удлинение – гипотромбопластинемии [22];

– время образования сгустка (k) характеризует 3-ю фазу свертывания (образование фибрина); определяется по расстоянию (в мм) от конца R до амплитуды записи в 20 мм; при гипокоагуляции k удлиняется, при гиперкоагуляции – укорачивается;

– mA (максимальная амплитуда) – наибольшее расстояние, на которое расходятся ветви тромбоэластограммы, что указывает на плотность сгустка и зависит от уровня тромбоцитов и фибриногена (рис. 7.1).

При попарном сравнении параметров тромбоэластографии с параметрами возрастной нормы были выявлены больные, «нуждающиеся в коррекции нарушений гемостаза» (1-я группа) и «остальные» (2-я группа). Разделение на 1-ю и 2-ю группы были проведены у больных со всеми тремя видами глаукомы (табл. 7.1, рис. 7.1). Время реакции r в 1-й группе было статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) примерно на 25% удлинено по сравнению с контрольной группой. При сравнении этого параметра у 2-й группы было выявлено статистически значимое еще большее – на 36% – удлинение времени по сравнению с контрольной группой. Сравнение этого временного параметра тромбоэластограммы у 1-й и 2-й групп достоверных различий не выявило. Время образования сгустка k у 1-й и 2-й групп было также

удлинено. Однако достоверные различия выявлялись только у 1-й группы. Максимальная амплитуда mA тромбоэластограммы статистически достоверно была удлинена только у 2-й группы.

Таблица 7.1 – Показатели свертываемости крови у больных первичной глаукомой (медиана, квартили-мин. и макс.)

Методика		Норма «Не нуждающиеся в коррекции нарушений гемостаза»	«Нуждающиеся в коррекции нарушений гемостаза»	«Остальные» не нуждающиеся
ТЭГ (тромбо- эласто- грамма)	R	330 (300-390)	420*(340-450)	450*(400-450)
	k	90 (0-120)	150* (115-165)	120 (95-150)
	mA	55 (49-57)	55*(48-59)	60 (53-61)**
Время рекальцификации (VR), мс		153 (129-178)	108* (98-117)	136* (118,5-136)**
Время толерантности (VT), мс		249 (209-302)	140* (117,5-149,5)	195 (169,5-239,5)**
Тромбоциты		213 (196-240)	393* (281-460)	408* (297-423,0)
Эритроциты		4,3 (4,1-4,7)	5,65* (4,96-5,9)	5,85* (5,60-6,30)
Koll mA	mA	52 (49-54)	44 (39-59)	68,5*(54,5-68,5)**
	альфа	66 (64-68)	77*(71,0-84,0)	85,5*(78-85,5)

Примечание: \* достоверно ( $p < 0,05$ ) по отношению к контрольной группе;

\*\* достоверно ( $p < 0,05$ ) по отношению к «нуждаются».

При изучении параметров свертываемости крови определены наиболее информативные показатели – время толерантности (VT), время рекальцификации (VR) и максимальная амплитуда агрегатограммы (Koll mA). Нами выявлено, что разница VT-VR, а также рассчитываемый по определенной формуле индекс толерантности ( $IT = VT : VR \times 100$ ) имеют меньшее значение в группах «нуждающихся в коррекции гемостаза», чем в группах «остальных» (табл. 7.2).

Таблица 7.2 – Наиболее значимые показатели гемостаза у больных первичной глаукомой, «нуждающихся в коррекции гемостаза» (1-я группа) и «остальных» (2-я группа) (медиана, квартили-мин. и макс.)

Показатели гемостаза	Первичная ОУГ (50 больных)		Смешанная глаукома (20 больных)		Первичная ЗУГ (12 больных)	
	Нуждающиеся n=36 (72%)	Остальные n=24 (28%)	Нуждающиеся n=15 (75%)	Остальные n=5 (15%)	Нуждающиеся n=7 (58,3%)	Остальные n=5 (41,7%)
VT-VR	27* (5,5-40,0*)	60* (47,0-109,0*)	24* (12,5-37,0*)	57* (44,0-107,0*)	34* (22,0-47,5*)	61* (48,0-112,0*)
VT:VR	125 (114,5-137,0)	145 (138,0-187,0)	122 (111,5-134,0)	142 (135,0-183,5)	132 (121,0-144,5)	144 (137,0-186,0)
KollmA						
<u>Средние значения</u>	<u>44,5±19,8</u>	<u>61,4±6,9</u>	<u>44,3±20,0</u>	<u>61,5±7,0</u>	<u>52,3±24,7</u>	<u>62,1±7,3</u>
<u>%</u>	<u>19,1%*</u>	<u>0%*</u>	<u>17,9%*</u>	<u>0%*</u>	<u>16,3%*</u>	<u>0%*</u>
пониж.значений						

Примечание: достоверность различий \* –  $p < 0,01$  при сравнении «нуждающихся в коррекции гемостаза» и «остальных».

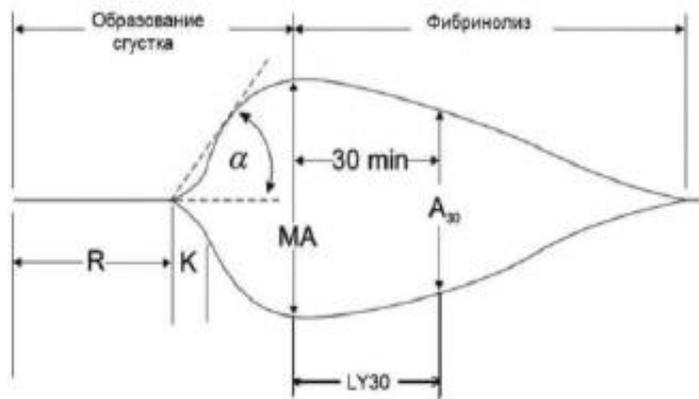


Рисунок 7.1 – Основные элементы тромбозластограммы (Источник: [22])

Как очевидно, у больных первичной глаукомой с помощью методов определения времени рекальцификации и толерантности крови к гепарину выявляется так называемый локальный тромбо-геморрагический синдром. Мы не имеем возможности сопоставить полученные данные с данными других авторов, поскольку такого материала в доступной нам литературе нет.

Как видно из таблицы, обнаруживается статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) в соотношении количества больных, «нуждающихся в коррекции гемостаза» и «остальных» при первичной ЗУГ (58,3% и 41,7%) по сравнению с первичной ОУГ и смешанной глаукомой (72% и 28%; 75% и 15% соответственно). Меньшая разница в соотношении больных в группе с ЗУГ связана, по нашему мнению, с тем, что при первичной ЗУГ встречаются лица более молодого возраста.

В табл. 7.3 представлены данные исследования ЦИК в сыворотке крови у больных, «нуждающихся в коррекции гемостаза» и «остальных». ЦИК среднего и малого размера в СК здоровых лиц одного возраста были обнаружены в пределах  $120 \pm 12$  Ед. ОП. У пациентов «нуждающихся в коррекции гемостаза» с различными видами глаукомы содержание ЦИК было увеличено почти в 2 раза. (табл. 7.3).

При исследовании продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе также выявляется тенденция к их увеличению у пациентов со смешанной и, особенно, закрытоугольной глаукомой (табл. 7.4).

Таблица 7.3 – Содержание ЦИК (Ед. ОП) в сыворотке крови больных видами первичной глаукомы в группах «нуждающихся в коррекции гемостаза» (1-я группа) и «остальных» (2-я группа) (медиана, квартили-мин. и макс.)

Группа	Первичная ОУГ	Смешанная глаукома	Первичная ЗУГ	Норма (МНИИ им. Гельмгольца)
«Нуждающиеся в коррекции гемостаза»	213* 148-265	221* 155,5-258	193* 127,5-245,5	-
«Остальные»	141 125,5-168	145 29-173,5	138 122-164,5	120 109-131

Примечание: достоверность различий \* – достоверно ( $p < 0,01-0,05$ ) по сравнению с контролем.

Таблица 7.4 – Показатели продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе у пациентов открытоугольной, смешанной и закрытоугольной глаукомой (медиана, квартили-мин. и макс.)

Показатели Заболевания	Плазминоген (нг/мл)	Продукты деградации фибрина, фибриногена (нг/мл)
Открытоугольная глаукома	1560* 885-3455	1170* 325-2150,0
Смешанная глаукома	1765* 850-3650	1185* 340-2165
Подострый приступ закрытоугольной глаукомы	1805* 860-3755	1200* 350-2175
Острый приступ закрытоугольной глаукомы	2250* 965-4300	1550* 550-2500
Контрольная группа	44,2 33,5-58,6	326 243,6-419,4

Примечание: \* – достоверно ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой.

Повышение уровня плазминогена и продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе при приступе глаукомы указывает на угнетение местного фибринолитического потенциала. Снижение активности фибринолиза, по нашему мнению, может являться одной из причин и, в то же время, доказательством нарушения регионарного кровотока при ПЗУГ и локального тробо-геморрагического синдрома.

Таким образом, нами доказаны взаимосвязанные изменения со стороны общего гемостаза и фибринолитической системы слезы при нарушениях общего и, особенно, локального иммунитета.

Содержание ЦИК значительно увеличено в группе «нуждающихся в коррекции нарушений гемостаза», обнаружено значительное количество продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе больных глаукомой в сочетании с изменением количества цитокинов в слезе. Полученные данные доказывают, что происходят взаимосвязанные изменения не только в иммунной, но и в свертывающей системах пациентов с глаукомой.

Снижение активности местного фибринолиза слезы может являться одной из причин и, в то же время, доказательством нарушения регионарного кровотока при ПЗУГ. Особенно четко это видно при исследовании локального иммунитета. Повышение VEGF в слезе у этих пациентов также доказывает значительные ишемические нарушения.

Наши данные согласуются с данными Хохловой А.С. с соавт., которые исследовали уровни MMP-9 (желатиназы В) и TIMP-1 (тканевого ингибитора металлопротеиназы-1) в слезе [43]. При анализе соотношения MMP-9/TIMP-1 в слезе установлено повышение его уровня при глаукоме. Это еще раз свидетельствует о тесной взаимосвязи изменений иммунитета и гемостаза при разных видах глаукомы.

## **ГЛАВА 8. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ПРИСТУПА ГЛАУКОМЫ**

### **8.1. Патогенетическое обоснование участия вегетативной нервной системы в развитии глаукомы**

Все пациенты с острым приступом глаукомы имеют похожие биометрические показатели, но острый приступ обычно случается одномоментно только в одном глазу. Этот факт чрезвычайно важен, поскольку он устраняет влияние таких факторов, как возраст, пол и системные сосудистые заболевания, играющих роль в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), но которые могли бы помешать выводам о сосудистом компоненте при ПЗУГ. Вопросы, в настоящее время остающиеся без ответа, заключаются в том, почему одно первичное закрытие угла передней камеры приводит к острому приступу глаукомы, а другое – к хроническому заболеванию: к закрытоугольной глаукоме; почему острый приступ глаукомы происходит одномоментно в одном глазу.

Важен тот факт, что пациенты часто испытывают отрицательные эмоции или стресс непосредственно перед острым приступом глаукомы (ОПГ) [58, 64, 166].

Именно активация симпатической нервной системы во время стресса способствует активации маркеров воспаления и может способствовать возникновению ОПГ. Распределение симпатических ганглиев – несимметрично на разных глазах, что, по нашему мнению, и способствует развитию ОПГ одномоментно в одном глазу [61].

Измеряемые параметры функциональной деятельности сердечно-сосудистой системы отражают изменения вегетативной регуляции функций организма во время острого или подострого приступа глаукомы. Совпадение во времени изменения параметров со временем приступа и различие по сравнению со спонтанными изменениями дают основание предположить, что совпадение не

носит случайный характер.

Если воздействие при ОПГ не случайно, то основным наблюдаемым эффектом является влияние на регуляторные функции вегетативной нервной системы, причем предположительно на уровне центров регуляции. На это указывают изменения интегральных параметров гемодинамики и вегетативной регуляции при приступе глаукомы.

## 8.2. Клинические исследования

Ранее ни в одном исследовании не приводилось доказательств симпатической вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных ПЗУГ. Нами было проведено исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью пульсометра Polar, в котором было доказано, что острый приступ глаукомы происходит на фоне повышения активности симпатической регуляции кровотока. Об усилении симпатической регуляции кровотока говорит уменьшение ВРС и SDNN (табл. 8.1). Показатель SDNN увеличивается после купирования приступа глаукомы, но остается ниже контроля. Это означает, что частичный спазм ретинальных артерий и нарушение кровообращения сохраняется, что требует внимания к сосудистой терапии после купирования приступа.

Таблица 8.1 – Показатели вегетативной дисфункции пациентов разных групп

Параметр	Группа с ОПГ и ПОПГ	Контроль, офтальмо-гипертензия	Группа сравнения ПОУГ	Группа с ОПГ и ПОПГ после купирования приступа
SDNN, с	0,028±0,05	0,049±0,01	0,030±0,05	0,035±0,02
HF, мс <sup>2</sup>	200±50	900±90	228±60	500±120
LF, мс <sup>2</sup>	1700±50	1200±900	238±80	1200±80
<b>LF / HF</b>	8,5±2	1-2	1-2	2-3

Примечание: достоверность различий  $p < 0,05$ .

Замеры ВСР у пациентов с первичным закрытием угла передней камеры позволят определить, кто из пациентов – в зоне риска острого приступа глаукомы, а также доказывают необходимость сосудистой терапии при ПЗУГ.

Уменьшение вариабельности сердечного ритма (ВСР), HF (200±50) и увеличение LF говорят об усилении симпатической регуляции кровотока. Показатель HF увеличивается после купирования приступа глаукомы (HF=500±120), но остается ниже контроля (900±90). Это означает, что частичный спазм хориоидальных артериол и нарушение кровообращения сохраняется, что требует внимания к сосудистой терапии после купирования приступа.

Как известно, в норме при ортостатической пробе (подъеме человека с кровати) артериальное давление изменяется незначительно. Так, систолическое давление сохраняется неизменным или несколько снижается (на 5 мм рт. ст.), а диастолическое незначительно увеличивается (на 5-10 мм рт. ст.). Такую реакцию АД расценивают как физиологическую. Если пульс при подъеме с кровати не повышается более чем на 10-12 уд./мин, это норма. Превышение пульса более 20 уд./мин при ортостатической пробе и снижение пульсового давления говорит о симпатикотонии.

Таблица 8.2 – Показатели после ортостатической пробы АД и ЧСС у пациентов с приступом глаукомы (M±m)

Параметр	Группа с ОПГ и ПОПГ	Контроль, офтальмо-гипертензия	Группа сравнения ПОУГ	Группа с ОПГ и ПОПГ после купирования приступа
АД в положении лежа, мм рт. ст.	150/80±20	140/80±20	150/80±20	130/80
АД в положении стоя, мм рт. ст.	120/95±10	130/80±20	140/85±20	120/90±10
ЧСС (уд./мин) в положении лежа	70±20	70±20	70±20	70±20
ЧСС (уд./мин) в положении стоя	90±10	75±10	75±10	80±10

Из табл. 8.2 видно, что в группе с приступами глаукомы перфузионное давление снижается на  $45 \pm 10$  мм рт. ст. при ортостатической пробе, а пульс увеличивается на  $20 \pm 10$  уд./мин, что говорит о выраженной симпатикотонии у этих пациентов.

Коэффициент корреляции по методу Пирсона ( $r$ ) использовался для оценки взаимосвязи между параметрами вегетативной дисфункции и параметрами цитокинов слезы у пациентов, на втором глазу у которых произошел острый приступ глаукомы после приступа на первом глазу.

Произведен ретроспективный анализ 30 пациентов с острым приступом глаукомы на обоих глазах. Исследуемые параметры были распределены по нормальному закону распределения. Поэтому для определения корреляционной взаимосвязи использовался коэффициент корреляции по методу Пирсона ( $r$ ).

ФНО- $\alpha$  при приступе глаукомы составляет в СЖ – в среднем  $650 \pm 550$  пкг/мл. ТФР- $\beta 1$  при приступе глаукомы в СЖ составляет –  $1285 \pm 1015$  пкг/мл. Показатель вегетативной дисфункции -LF / HF =  $8,5 \pm 2$  при приступе глаукомы. Примеры пациентов с высокой корреляционной зависимостью между указанными параметрами показаны в табл. 8.3.

Таблица 8.3 – Примеры сопоставления параметров пациентов с острым приступом глаукомы на втором глазу не позднее 1 мес. после приступа на первом глазу

<i>ТФР-<math>\beta 1</math>, пкг/мл</i>	<i>LF / HF</i>	<i>ФНО-<math>\alpha</math>, пкг/мл</i>
1285	8	1000
2500	9	1200
2300	8,5	1100
2500	9	1200

Таким образом, наши данные показали (табл. 8.3), что если между параметрами наблюдается положительная высокая корреляционная зависимость ( $r=0,9$ ), то у 100% пациентов происходил острый приступ глаукомы в течение 1 мес.

на другом глазу. Данная корреляционная связь является статистически значимой ( $p < 0.05$ ).

Примеры параметров пациентов с умеренной корреляционной зависимостью представлены в табл. 8.4.

Таблица 8.4 – Примеры сопоставления параметров пациентов с острым приступом глаукомы на втором глазу позднее 6 мес. после приступа на первом глазу

<i><b>ТФР-β1, нкг/мл</b></i>	<b>LF / HF</b>	<i><b>ФНО-α, нкг/мл</b></i>
270	8	150
290	9	170
300	8,5	180
500	9,5	800

Если между параметрами наблюдается умеренная положительная корреляционная зависимость ( $r=0,37$ ), то острый приступ глаукомы происходил не ранее 6 мес. на другом глазу этих пациентов после приступа на первом глазу.

Таким образом, вегетативная дисфункция детерминирует течение ПЗУГ по пути приступа глаукомы. Приступы глаукомы происходят у пациентов с повышением симпатической регуляции кровотока, и выявление вегетативной дисфункции на доклиническом этапе важно для идентификации лиц, подверженных риску приступа глаукомы и последующего лечения этих пациентов. Об усилении симпатической регуляции кровотока говорит уменьшение вариабельности сердечного ритма (BCP), HF ( $200 \pm 50 \text{ мс}^2$ ) и увеличение LF. Показатель HF увеличивается после купирования приступа глаукомы ( $500 \pm 120 \text{ мс}^2$ ), но остается ниже контроля ( $900 \pm 90 \text{ мс}^2$ ). Это означает, что частичный спазм ретинальных артериол и нарушение кровообращения сохраняется, что требует внимания к сосудистой терапии после купирования приступа.

Как подчеркивают Abegao Pinto L. et al. (2016) и Курышева Н.И. (2014), происходит снижение глазной перфузии при повышении активности

симпатической регуляции кровотока из-за увеличения тенденции крови к свертыванию и вазоспазма в артериолах. В свою очередь, спазмы кровеносных сосудов глазного яблока, вызванные стрессом, косвенно могут способствовать повреждению зрительного нерва и потере зрения у глаукомных больных, даже без повышения ВГД. При этом окислительные реакции изменяют ДНК, белки, липиды, производят вредные эффекты в разных областях тела. Таким образом, симпатикотония способствует механизму дегенеративного повреждения зрительного анализатора у больных глаукомой через спазм артериол [26, 179].

Как показано нами ранее с помощью ангио-ОКТ (см. главу 3), при ЗУГ происходит нарушение кровообращения на уровне решетчатой пластинки. Кровоснабжение этой части зрительного нерва происходит из хориоидальных сосудов системы ЗКЦА, которые обильно оплетены вегетативными нервами (Bill A., 1962), в отличие от ретинальных сосудов и ЦАС. Таким образом, активация симпатической нервной системы приводит к вазоспазму именно хориоидальных сосудов и нарушению кровообращения ЗН на уровне решетчатой пластинки [79].

Проспективное исследование variability сердечного ритма улучшает наше понимание патогенетических механизмов возникновения приступов глаукомы, т.к. имеет значительный потенциал для понимания роли активности вегетативной нервной системы в возникновении приступов глаукомы у людей с первичным закрытием угла передней камеры.

Любая стимуляция парасимпатической нервной системы через блуждающий нерв приводит к повышению уровня ацетилхолина и подавляет воспаление. Таким образом, парасимпатическая система принимает активное участие в возможности естественного подавления негативных последствий повышения уровня цитокинов [95]. Chat на хромосоме 10 – это фермент, ответственный за синтез нейромедиатора ацетилхолина, который играет роль в сужении зрачков. Антихолинергические препараты могут провоцировать острый приступ глаукомы через расширение зрачков и последующую блокаду зрачков. Поэтому вполне вероятно, что естественная генетическая variability гена, влияющего на метаболизм ацетилхолина, может влиять на риск развития ОПГ [179]. То есть прослеживается

генетическая предрасположенность к возникновению ОПГ через ВНС, что нуждается в дальнейшем изучении.

Подводя итог, существует прямая высокая корреляционная зависимость между уровнем цитокинов в слезе и вегетативной дисфункцией. При такой зависимости вероятность приступа на контрлатеральном глазу в период 1-6 мес. возрастает, даже при проведенной профилактической иридэктомии. Поэтому возрастает необходимость факоэмульсификации на втором глазу в ближайший послеоперационный период (через 1 мес.).

## ГЛАВА 9. ФОРМИРОВАНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПЕРВИЧНОЙ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Вплоть до настоящего времени нет единства в классификации ПЗУГ. Согласно Европейскому руководству (2020), первичное закрытие угла передней камеры проходит три стадии: подозрение на первичное закрытие угла (ППЗУ) – Primary angle closure suspect (PACS); первичное закрытие угла (ПЗУ) – Primary angle closure (PAC); первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ) – Primary angle closure glaucoma (PACG).

Термин «глаукома» – первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ) – primary angle-closure glaucoma (PACG) – добавляется при наличии глаукомной оптиконеуропатии (2020).

Если наблюдается иридотрабекулярный контакт на протяжении  $360^\circ$  с резким повышением ВГД, то ставится диагноз острого приступа глаукомы (ОПГ) – acute angle closure attack (AACG), который в более спокойном варианте носит название «интермиттирующее закрытие угла» (подострый приступ глаукомы). Острый приступ глаукомы может быть по механизму зрачкового блока, при конфигурации плоской радужки, при синдроме неправильного тока внутриглазной жидкости (aqueous misdirection) или по смешанному механизму [264].

На основе ультразвуковой биомикроскопии механизм закрытия угла разделяется в соответствии с классификацией Свенда Веделя Кессинга и Джона Тайгесена на зрачковый блок (ЗБ) – pupilla blok (PB), плато радужной оболочки (ПР) – plateau iris (PI) и смешанный механизм (Do T. et al., 2018). После лазерной иридэктомии глаза со зрачковым блоком были переклассифицированы в смешанный механизм. В группе с механизмом плоской радужки после иридэктомии угол почти не раскрылся [278].

По нашему мнению, ПЗУ может быть отнесено к периоду в течение

глаукомной оптической нейропатии, предшествующего смерти аксонов, а затем и самой ГКС – «критическому периоду дисфункции» или к «пластическому» периоду. Это понятие в России введено Зуевой М.А. (2016). Во время этого периода по данным паттерн ЭРГ меняется активность ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) задолго до снижения толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении [18].

По нашему мнению, учитывая все особенности предрасположенности к закрытоугольной глаукоме, в том числе генетической, эта форма глаукомы может относиться к врожденной.

### **Классификация ПЗУГ**

На основе патогенеза ПЗУГ, показанного в настоящей работе, классификация ПЗУГ будет выглядеть следующим образом: врожденный аппозиционный иридотрабекулярный контакт и врожденный синехиальный иридотрабекулярный контакт. При врожденном аппозиционном иридотрабекулярном контакте можно делать профилактическую лазерную иридэктомию, т.к. она не простимулирует образование синехий. Если имеется врожденная предрасположенность к синехиям, то во взрослом возрасте они обязательно образуются. Более того, у предрасположенных к этому патологическому процессу пациентов лазерная иридэктомия может простимулировать репаративные процессы с образованием синехий.

Мы предлагаем термин «врожденная генетически обусловленная первичная закрытоугольная глаукома», т.к. все предрасполагающие к ней механизмы – и биомикроскопическое строение глаза, и склонность к образованию синехий – заложены при рождении. Но проявляет она себя в среднем возрасте, с началом гормональной дисрегуляции. Так, нами отмечено, что острый приступ глаукомы наблюдался, как правило, после 40 лет. Врожденную генетически обусловленную первичную закрытоугольную глаукому, если выполнена лазерная иридэктомия, но по каким-то причинам не дала эффекта, мы предлагаем оставить в группе ПЗУГ, оперированной лазером.

Что касается острого приступа глаукомы при конфигурации плато радужки, при зрачковом блоке, при синдроме неправильного тока внутриглазной жидкости (витреохрусталиковый блок), то классификация остается прежней. Потому что далеко не у каждого при заложенном при рождении механизме происходит острый приступ глаукомы. Это описано в главе 8 о влиянии вегетативной нервной системы на формирование острого приступа глаукомы.

Мы предлагаем придерживаться понятия «смешанная» глаукома в двух случаях, как в классификации Нестерова А.П. [34]:

- УПК закрыт только в одном сегменте и открыт в остальных отделах;
- УПК открыт, но он очень узкий, щелевидный.

Во всех ситуациях, когда изначально УПК был открыт, а в дальнейшем по каким-то причинам произошло его закрытие, предлагаем опираться на предложенную Рябцевой А.А. классификацию и называть такие формы комбинированной глаукомой [44]. К комбинированной глаукоме (по Рябцевой А.А.) относятся глаукомы, включающие сочетание признаков первичной глаукомы с изменениями глазного яблока вторичного происхождения: поствоспалительными изменениями в области УПК, иридохрусталиковой диафрагмы глаза и другими постхирургическими изменениями, а также комбинацию первичной глаукомы с катарактой и послеоперационной афакией.

Таким образом, приводим классификацию ПЗУГ с учетом патогенетических особенностей:

- врожденный аппозиционный иридотрабекулярный контакт;
- врожденный синехиальный иридотрабекулярный контакт;
- врожденная генетически обусловленная первичная закрытоугольная глаукома;
- врожденная генетически обусловленная первичная закрытоугольная глаукома, оперированная лазером;
- приступ глаукомы: острый и подострый (со зрачковым блоком, с витреохрусталиковым блоком или с плоской радужкой).

## ГЛАВА 10. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОЙ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

### 10.1. Характеристика методов лечения

Основными подходами в разработанной нами патогенетически обоснованной терапии закрытоугольной и смешанной глаукомы являются: комплексное сочетание хирургического и медикаментозного лечения и контролируемость его эффективности.

Как показано проведенными исследованиями, в патогенезе ПЗУГ и смешанной глаукомы имеют место не только биометрические особенности, но и нарушение кровотока на уровне решетчатой пластинки, повышение уровня провоспалительных цитокинов, особенно при приступе глаукомы. Соответственно, основным принципом лечения таких пациентов являлось сочетание гипотензивного хирургического и (или) лазерного лечения с сосудистой и противовоспалительной терапией.

Исследование анатомо-биометрических параметров по данным ИОЛ-мастера показало, что при зрачковом блоке на одном из глаз глубина ПК по данным ИОЛ-мастера отличалась на обоих глазах. При витреохрусталиковом блоке глубина ПК была почти одинаковой на обоих глазах (с приступом и без приступа), что, по нашему мнению, может служить одним из дифференциальных диагностических критериев зрачкового и витреохрусталикового блоков (см. главу 3).

Первым этапом гипотензивной терапии было назначение местных гипотензивных препаратов пациентам основной группы с ПЗУГ или смешанной глаукомой (166 пациентов (185 глаз)). Предпочтение отдавалось комбинации неселективных  $\beta$ -блокаторов (тимолол 0,5%) с пилокарпином 1%, а также ингибитору карбоангидразы аозпту. При аритмиях, бронхиальной астме, при планируемой в дальнейшем факоемульсификации неселективные  $\beta$ -блокаторы не

применялись.

Сравнительная оценка эффективности применения  $\beta$ -блокаторов тимолола 0,5% и арутимолола 0,5%, а также ингибиторов карбоангидразы (КА) азокта, тусофта и дорзофта, фотила в гипотензивной терапии проведена у 10 человек (10 глаз) со смешанной глаукомой и у 25 человек (25 глаз) с ПЗУГ, селективных  $\beta$ -блокаторов - у 20 человек с глаукомой с помощью нового электрохимического метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии (см. раздел 10.6). Максимальное снижение ВГД перед лазерной иридэктомией было достигнуто с помощью комбинации: тимолол 0,5%+азопт+пилокарпин 1%. Из системных гипотензивных препаратов применялся диакарб 1 таблетка.

В случае начала лечения с ФЭХ применение ингибиторов КА (азопт) предпочтительней, потому что тимолол следует применять для уменьшения повышенного ВГД при ПЗУГ в сочетании с миотическим средством, а не в виде монотерапии. Применение миотиков перед факоэмульсификацией хрусталика усложняет операцию. После снижения ВГД с помощью ингибиторов КА местного и системного, и закапывания 40% глюкозы отек роговицы уменьшался, что сделало возможным проведение ОКТ роговицы и сосудистой оболочки перед операцией.

При приступе глаукомы нами применялся также метод быстрого купирования приступа – вдавливание роговицы при помощи гониоскопа малого диаметра без фланца (за счет компрессии гониолинзы). При этом УПК открывается, за счет этого снижается ВГД. До этой процедуры было зарегистрировано ВГД до 55,5 мм рт. ст. После процедуры ВГД снизилось до 26,4 мм рт. ст. [90].

Ультразвуковая факоэмульсификация хрусталика проводилась на факоэмульсификаторе INFINITI Vision System фирмы Alcon с помощью торсионного ультразвука для снижения воздействия на дестабилизированный связочный аппарат у пациентов с глаукомой. Всем больным в ходе операции имплантировалась мягкая интраокулярная линза, размеры которой, как известно, в 4-5 раз меньше размеров собственного хрусталика.

Общеизвестно, что сложности с операциями при удалении хрусталика на глазах с ПЗУГ, особенно во время приступа глаукомы, сопряжено с

дополнительными техническими трудностями, связанными с отеком роговицы, повышенным ВГД, отсутствием раздолья для манипуляций в мелкой передней камере. В связи с этим, нами разработаны дополнительные технические моменты при ФЭХ. Дополнительное увеличение прозрачности роговицы у больных с высоким офтальмотонусом и отеком роговицы проводилось с помощью сброса внутриглазной жидкости через парацентез на операционном столе, что было достаточным для полной визуализации всех этапов операции. Если достичь достаточной прозрачности роговицы не удавалось, выполнялась аспирация стекловидного тела с помощью шприца. Одновременно в переднюю камеру вводился вискоэластик, который открывал угол передней камеры, частично устраняя претрабекулярную ретенцию. При наличии очень узкого зрачка, как последствия длительного закапывания пилокарпина 1%, дополнительно производили деликатное устранение синехий с помощью шпателя. Раскол ядра проводился с помощью браншей пинцета для капсулорексиса, которые помещают в полученные бороздки ядра и раздвигают (Патент № 2528633 Российская Федерация, МПК А61F 9/007 (2006.01). Способ факоемульсификации : № 2013126832/14 : заявл. 13.06.2013.: опубл. 20.09.2014 / Бакунина Н.А. – 8 с.; рис. 10.1). При этом способе отсутствует избыточное расшатывание слабых при ЗУГ цинновых связок за счет очень щадящего вращения ядра хрусталика из-за произведения первых двух бороздок из одной точки и поскольку раскол с помощью пинцета для капсулорексиса можно произвести уже при сокращении глубины ядра хрусталика наполовину. После имплантации интраокулярной линзы больным проводилось устранение гониосинехий (при их наличии) по всей окружности микрошпателем на заполненной вискоэластиком передней камере и иридэктомия, а также сшивание зрачка с целью сужения. На 12 часов накладывался один узловый шов. На нескольких глазах устранить гониосинехии не удалось, поэтому была проведена гипотензивная синустрабекулэктомия.

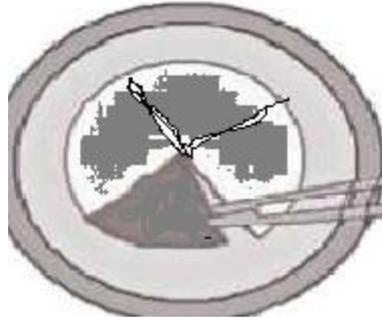


Рисунок 10.1 – Схема раскола ядра

В группе со смешанной глаукомой также была проведена ФЭХ+СТЭК.

Контрольную группу составили 20 лиц (20 глаз) с офтальмогипертензией и незрелой катарактой и 50 здоровых лиц (100 глаз) с начальной или незрелой катарактой без нарушения офтальмотонуса. Возраст пациентов был от 55 до 80 лет. При гониоскопии визуализировался открытый УПК с возможностью осмотра опознавательных зон и отсутствием гониосинехий. Острота зрения в контрольных группах составила 0,5-0,8 с небольшой миопической коррекцией. Миопизация была обусловлена помутнениями в хрусталике. Степень помутнения хрусталика у пациентов контрольной группы снижала социальную адаптацию пациентов трудоспособного возраста, но позволяла беспрепятственно провести ОКТ роговицы и сосудистой оболочки до операции. Им была проведена ФЭХ.

В группу сравнения вошли 24 пациента (24 глаза) с ПОУГ с повышенным ВГД, которым была проведена синустрабекулэктомия по классической методике на одном глазу.

Результаты применения преимуществ предложенной техники описаны в главе 10.3.

## **10.2. Описание методики анестезии и мультисенсорная вольтамперометрия**

### **10.2.1. Методика анестезии**

Применение стандартной методики местной анестезии приводило к пролапсу иридохрусталиковой диафрагмы при приступах глаукомы, флоппи-ирис синдрому

во время операции и связанных с этим осложнениям, в частности цилиохориоидальной отслойке. Поэтому нами разработана запатентованная методика обезболивания во время приступа и удаления хрусталика во время приступа (Патент № 2400260 Российская Федерация, МПК А61М 19/00 (2006.01), А61F 9/007 (2006.01), А61К 31/16 (2006.01), А61Р 23/02 (2006.01). Способ проведения ретробульбарной анестезии при полостных операциях на глазном яблоке: № 2009121107/14 : заявл. 03.06.2009.: опубл. 27.09.2010). Ретробульбарная анестезия производится заранее, не ранее чем за 45 мин до операции, с целью избежать пролапса иридохрусталиковой диафрагмы во время операции, что позволило в кратчайшие сроки убрать выраженный болевой синдром, сопровождающий приступ глаукомы.

На глазах со зрачковым блоком можно зачастую встретиться с флоппи-ирис синдромом. Наш способ анестезии позволяет избежать этого неприятного осложнения. У части пациентов была применена инфраорбитальная анестезия.

Для пациентов с ПЗУГ весьма актуально предотвращение случаев экспульсивной геморрагии и интраоперационного повышения ВГД, а также так называемой «псевдоэкспульсивки» (уплотнение глаза и измельчение передней камеры во время операции), разработка приемов подавления «пролапса» иридохрусталиковой диафрагмы при проведении факоемульсификации хрусталика.

Известен способ подавления «пролапса» иридохрусталиковой диафрагмы (т.е. экструзии глазного содержимого) с помощью интубационного наркоза из-за влияния миорелаксантов, когда достигается полная релаксация всех мышц. Недостатком известного способа является необходимость общего наркоза, который удлиняет время операции и время реабилитации пациента, а также повышает трудоемкость способа, поскольку при полном наркозе часто происходит запрокидывание глаз пациента вверх, как при физиологическом сне, что является дополнительной технической трудностью при проведении операции. Все миорелаксанты имеют ряд противопоказаний и побочных эффектов, влияющих на общие показатели организма.

Прототипом предлагаемого нами метода ретробульбарной анестезии является ретробульбарный блок, выполняемый непосредственно на операционном столе, когда вводится до 3 мл анестетика [25].

Однако, как показывает практика, именно такая методика анестезии приводит к экстружии глазного содержимого во время операции в некоторых случаях и к связанным с этим осложнениям (повышение ВГД, экспульсивная геморрагия и «псевдоэкспульсивка»). Недостатком этой методики является необходимость премедикации (сочетание нейролептика, наркотического анальгетика и транквилизатора). Чем старше больной, тем опаснее введение подобных препаратов из-за возможных осложнений.

Суть нашего метода заключается в проведении ретробульбарной инъекции анестезирующего вещества через нижнее веко не ранее, чем за 45 минут до начала хирургической операции. Релаксации мышц можно добиться с помощью ретробульбарной анестезии и акинезии круговой мышцы глаза. Но результат будет разным в зависимости от того, сделана ли ретробульбарная анестезия заранее или на операционном столе. Как показывает практика, одной только релаксации мышц, достигаемой в результате ретробульбарной анестезии, недостаточно для достижения интраоперационной гипотонии. Необходимо исключить фактор сдавления глаза раствором введенного анестетика.

Это достигается за счет проведения ретробульбарной анестезии заранее, до того, как пациента уложат на операционный стол, в отличие от обычной ретробульбарной анестезии. Как показали исследования, через 45 минут жидкая часть анестетика рассасывается, что устраняет излишнее давление в орбите на глазное яблоко и позволяет провести операцию без интраоперационных осложнений. Более того, если во время анестезии произошло перibuльбарное кровоизлияние, через 1 ч плазма крови также реабсорбируется, как показали данные компьютерной томографии орбиты (рис. 10.2), а это позволяет не откладывать операцию на следующий день, что психологически проще для пациента.

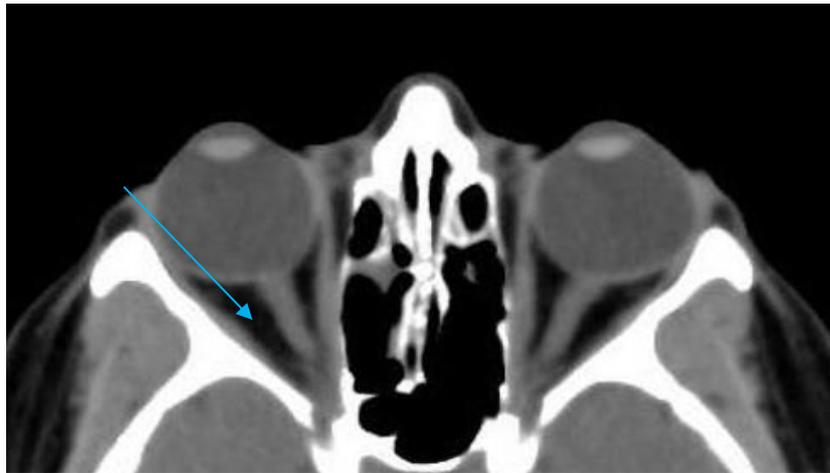


Рисунок 10.2 – Состояние тканей орбиты (КТ орбиты) через 1 ч после ретробульбарной анестезии не отличается от парного глаза. Стрелка показывает ретробульбарное пространство

Именно заранее выполненная анестезия позволяет вводить большие (до 4-5 мл) объемы анестетика без сдавления им глаза во время операции, в отличие от прототипа, когда вводится 2-3 мл анестетика. Заранее выполненная анестезия позволяет исключить необходимость использования окулопрессора перед операцией для понижения объема содержимого глазницы и ВГД за счет уменьшения продукции глазной жидкости и увеличения ее реабсорбции. Таким образом, к тому моменту, когда пациент оказывается непосредственно на операционном столе, у него снижается ВГД, устраняется давление век и в то же время наступает полноценная анальгезия.

Большинство хирургов, производя ретробульбарную анестезию, добавляет ее акинезией почти в самую толщу век, считая, что эффект ее достигается не только воздействием на ветви лицевого (двигательного) нерва, но и путем влияния на чувствительную часть рефлекторной дуги, т.е. на веточки тройничного нерва. При предлагаемом способе ретробульбарной анестезии вводится несколько больший объем анестетика (4-5мл) и при этом заранее, вследствие чего он успевает диффундировать до цилиарного ганглия, где проходит носоресничный нерв, что и обеспечивает блокаду последнего и, таким образом, необходимость в подобной акинезии отпадает.

Способ позволяет эффективно и просто добиться миорелаксации орбитальной части круговой мышцы глаза и глазодвигательных мышц без использования общей анестезии и акинезии, а также расширить функциональные возможности способа путем уменьшения ВГД во время операции без использования окулопрессора и, вследствие этого, избежать большого количества интраоперационных осложнений, включая экструдию глазного содержимого и пролапаса иридохрусталиковой диафрагмы благодаря проведению анестезии за 45 минут – 1 час до операции, несмотря на использование большего объема анестетика (4-5 мл).

Ретробульбарный блок проводится за 45 минут – 1 час до операции иглой 23-25 калибра длиной не более 31 мм во избежание пункции зрительного нерва. Пациента просят смотреть вверх. Отклонение взгляда медиально может привести к повороту зрительного нерва и сосудов в сторону предполагаемой траектории движения иглы и к повреждению этих сосудов с вытекающими из этого последствиями. Хирург вкалывает иглу перпендикулярно к коже, слегка оттянув нижнее веко, в точке, соответствующей границе латеральной и средней трети края века, непосредственно над нижним краем глазницы. Далее игла направляется кзади параллельно нижней стенке глазницы приблизительно на 3,5 см в глубину «впритирку» к глазу. После прохождения конца иглы мимо экватора глаза ее слегка поворачивают кверху до ощущения сопротивления мышечной фасции, при этом глазное яблоко поворачивается слегка книзу. После прохождения через мышечную фасцию глазное яблоко возвращается в прежнюю позицию. Вводится 4 мл анестезирующей смеси. При этом залогом правильного проведения анестезии является зрачок, расширяющийся на глазах, и птоз «на игле». Иглу вынимают и в течение 40-50 сек нажимают на глаз, чтобы остановить возможные кровотечения и облегчить распространение введенной смеси (рис. 10.3).

Нами была выполнена компьютерная томография орбиты, доказывающая, что жидкая часть анестетика реабсорбируется и перераспределяется равномерно в орбите не менее чем через 45 минут – 1 час после ретробульбарной анестезии. А поскольку 45 минут у операционного стола ждать никто не будет,

ретробульбарную анестезию необходимо делать заранее.

Методика проведения компьютерной томографии орбиты включала, в частности, следующее: 20 мл 2% лидокаина смешивали с 0,5 мл водорастворимого контрастного вещества Омнипак (350 мг йода на мл) и вводили 4 мл полученной смеси за 15, 30, 45, 50 минут до проведения компьютерной томографии орбиты.

Приводим пример патогенетического эффекта ретробульбарной анестезии.

Пациентка с диагнозом: зрелая катаракта, закрытоугольная глаукома левого глаза. Артефакция правого глаза.

Острота зрения: OD = 0,1 с корр. Sph – 2,0 дптр. = 0,2

OS = pr.l.certae.

Глазное дно: правый глаз – ДЗН бледноват, границы четкие, в макулярной зоне – перераспределение пигмента, ангиосклероз, на левом глазу – не офтальмоскопируется.

Проведена экстракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ +21 Дптр у пациентки с ПЗУГ. За 1 час до операции была выполнена ретробульбарная анестезия бупивакаином 0,5% – 4 мл по описанной выше методике. Операция прошла успешно. В ходе операции не было пролапса иридохрусталиковой диафрагмы, что позволило выполнить операцию за 15 минут по стандартной методике.

#### **Обследование после лечения:**

Острота зрения: OD 0.1 с корр. Sph – 2,0 Дптр = 0,2

OS = 0,4 н/к.

Глазное дно: на правом глазу – состояние прежнее, на левом глазу: ДЗН бледноват, границы четкие, в макулярной зоне – перераспределение пигмента, ангиосклероз.

Пациентка не ощущала боли во время операции и после нее в течение суток, не проявляла беспокойства, была довольна результатом оперативного лечения. На вторые сутки субъективно ощущала роговичный шов.

Количество прооперированных больных, которым при выполнении

различных интраокулярных операций, в частности экстра- и интракапсулярной экстракции катаракты, факоэмульсификации катаракты, синустрабекулэктомии, непроникающей глубокой склерэктомии, был применен предлагаемый способ анестезии, составляет 300 пациентов. При выполнении операции всем этим пациентам наблюдался стойкий обезболивающий и гипотензивный эффекты, не было отмечено никаких побочных явлений, причем как во время операции, так и после нее. При этом, что самое главное, не было ни одного случая экспульсивной геморрагии и «псевдоэкспульсивки», что лишний раз доказывает важность проведения ретробульбарного блока заранее, что позволяет избежать «пролапса» иридохрусталиковой диафрагмы и связанного с этим большинства интраоперационных осложнений (истечение стекловидного тела, экспульсивная геморрагия и псевдоэкспульсивная геморрагия).

При этом объем введенного анестетика составляет от 4 до 5 мл, а операцию проводят не менее чем через 45 минут после введения анестетика и не более чем через 60 минут.

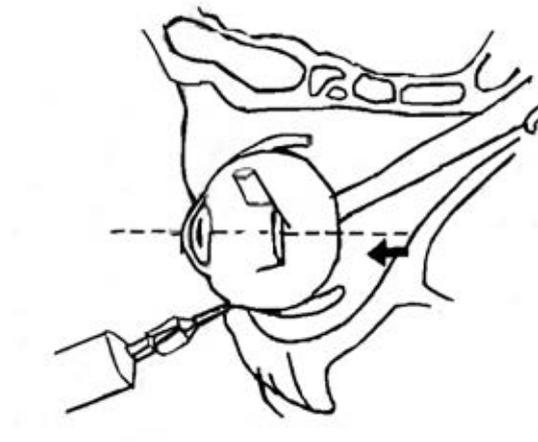


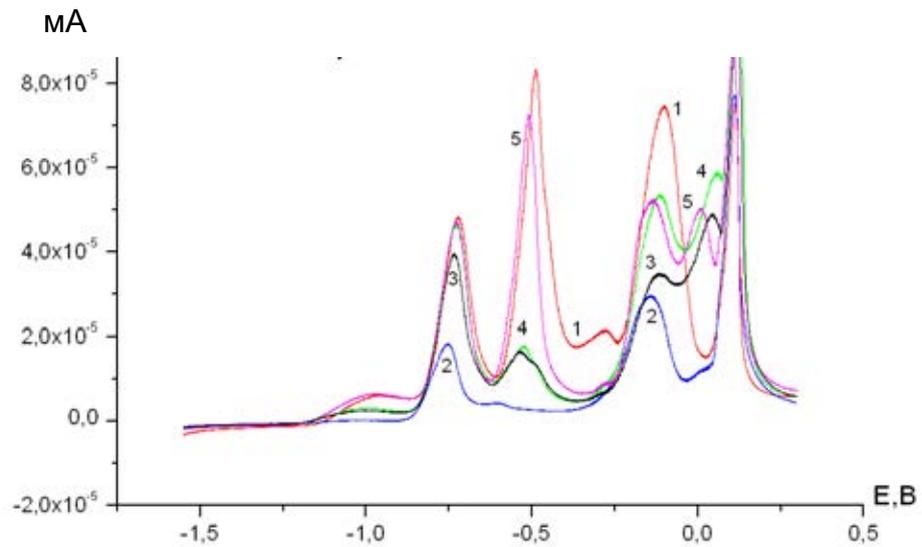
Рисунок 10.3 – Схема ретробульбарной анестезии. Стрелка показывает ретробульбарное пространство

### **10.2.2. Применение метода мультисенсорной вольтамперометрии при исследовании анестезиологических препаратов**

С помощью метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии нами было доказано, что при введении препаратов ретробульбарно их действие на слезную жидкость сильнее, чем при введении инфраорбитально. Наиболее заметно изменение тока ионов кадмия – от 50 до 20 мкА в исследованном диапазоне концентраций анестетиков, причем в равной степени для всех изученных анестетиков (рис. 10.4, табл. 10.1, табл.10.2). Следовательно, в дальнейшем мы ограничились изучением влияния слезной жидкости пациентов только на эти ионы. На взаимодействие с ионами металла анестетиков указывает понижение пика токов в результате образования комплексов с металлами. Предварительно производилось разведение препаратов до разных концентраций. Разные линии отражают разные концентрации вещества, которое мы исследуем. По вертикали – шкала пиков тока, по горизонтали – шкала потенциалов металлов. Для исследования устойчивости препаратов в присутствии тест-системы при инфраорбитальном введении была взята слеза у 11 пациентов, при ретробульбарном введении- у 12 человек.

Наиболее глубокое обезболивание с клинической точки зрения вызывает наропин. Больные спокойнее ведут себя на операционном столе. Как известно, введение лидокаина может сопровождаться аллергической реакцией (вплоть до анафилактического шока).

Состав указанных препаратов близок по основному действующему веществу: это местные анестетики и представляющие собой фармакологическую группу амидов. Поэтому приведен один график только для наропина, выражающий вид вольтамперограммы, т.к. вольтамперограммы для лидокаина и хирокаина имеют схожий вид. На взаимодействие с ионами металла препаратов указывает понижение пика токов в результате образования комплексов с металлами.



*Шкала потенциалов металлов*

Рисунок 10.4 – Инверсионные вольтамперограммы тест-системы с концентрацией наропина (%): 1-0; 2-  $0,125 \cdot 10^{-3}$ ; 3-  $0,25 \cdot 10^{-3}$ ; 4-  $0,375 \cdot 10^{-3}$ ; 5-  $0,5 \cdot 10^{-3}$ . (Аналогичные графики у лидокаина и хирокаина)

Из табл. 10.1 и 10.2 видно, что при введении анестетиков ретробульбарно их действие на слезную жидкость сильнее, чем при введении инфраорбитально. Несколько более сильное воздействие у препарата наропин, т.к. при связывании с ним пики токов снижаются сильнее (табл.10.2). Например, пик тока ионов кадмия снижается от 38мкА до введения наропина до 20мкА после введения.

ольным еще одной группы (в количестве 16 человек) были произведены инстилляци антиглаукомного комбинированного препарата «Азарга» (Azarga®, Novartis Pharma AG, Швейцария). Через 30 мин проводили инстилляцию одного из анестетиков. Поэтому на следующем этапе методом мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии было изучено действие препарата «Азарга» на используемую нами тест-систему и его возможное влияние при инфраорбитальном или ретробульбарном введении анестетиков.

Таблица 10.1 – Влияние на слезную жидкость анестетиков после их инфраорбитального введения

Анестетик	Время отбора пробы	Пики токов растворения металлов, мкА					
		Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
Фон		8	64	70,0	50,2	40,0	52,8
Лидокаин (5 пациентов)	До введения препарата	2	30	33,0	32,2	32,0	19,8
	Через 5 мин после введения	1,6	19	21,2	20,0	18	13
	Через 10 мин после введения	2	20	20,5	22	22	20
Наропин (3 пациента)	До введения препарата	4	26	31,0	23	21,0	22
	Через 5 мин после введения	3	23	23	26,0	26	20
	Через 10 мин после введения	2	23	33	25	26	23
Хирокаин (3 пациента)	До введения препарата	3	25,4	31,0	22	21,0	22
	Через 5 мин после введения	1,6	22	22	25,0	26	20
	Через 10 мин после введения	2	23	32	25	25	23

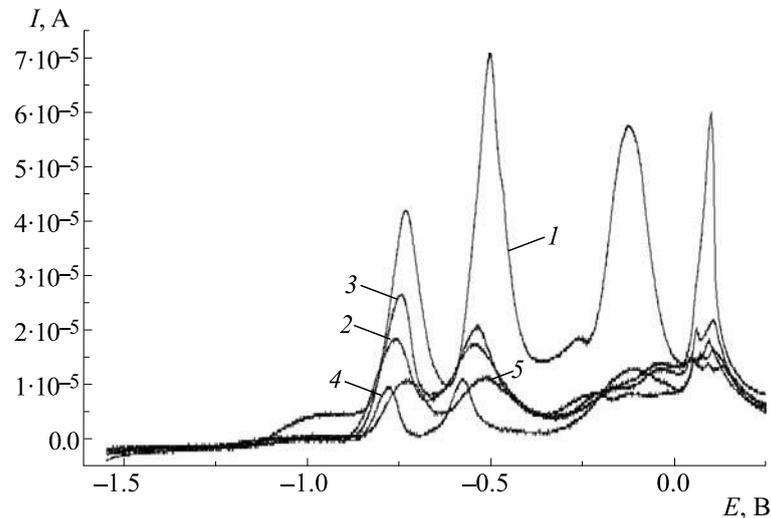
Таблица 10.2 – Влияние на слезную жидкость анестетиков после их ретробульбарного введения

Анестетик	Время отбора пробы	Пики токов растворения металлов, мкА					
		Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
Фон		8	64	70,0	50,2	40,0	52,8
Лидокаин (5 пациентов)	До введения препарата	3	21,4	31,0	22	21,0	14
	Через 5 мин после введения	1,6	20	20	20	20	10
	Через 10 мин после введения	2	21	21	20	20	11
Наропин (4 пациента)	До введения препарата	3	38	44	34	31,0	32
	Через 5 мин после введения	1,6	20	20	19,0	19	12
	Через 10 мин после введения	2	20	23	20	21	13
Хирокаин (3 пациента)	До введения препарата	3	21,4	25,0	17	17,0	12
	Через 5 мин после введения	1,6	20	21	19	19	10
	Через 10 мин после введения	2	20	23	19	19	12

Таблица 10.3 – Влияние на тест-систему препарата «Азарга» в разной концентрации

Концентрация препарата «Азарга»	Пики токов растворения металлов, мкА					
	Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
Фон	8	64	70,0	50,2	40,0	52,8
0,5%	6	34	33	28	21,0	14
0,10%	4	27	28	26,0	16	12
0,15%	3	23	25	21	15	13
0,20%	1,5	20	22	18	11	10

На рис. 10.5 приведены фоновая вольтамперограмма и вольтамперограммы, демонстрирующие действие препарата «Азарга» в разной концентрации на используемую нами тест-систему, а в табл. 10.3 – соответствующие численные данные.



*Шкала потенциалов металлов*

Рисунок 10.5 – Влияние на тест-систему препарата «Азарга» в разной концентрации: 1 – тест-система, 2 – 0,05%, 3 – 0,10%, 4 – 0,15%, 5 – 0,20% (на электроде)

Результаты анализа образцов слезной жидкости пациентов с сочетанными катарактой и глаукомой после инстилляцией им препарата «Азарга» и последующего инфраорбитального введения анестетиков (всего 8 пациентов) представлены в табл. 10.4, а после последующего ретробульбарного введения анестетиков (всего 8 пациентов) – в табл. 10.5.

Полученные данные показывают, что инстилляцией препарата «Азарга» снижает действие слезной жидкости на тест-систему, а последующее введение препаратов-анестетиков почти не оказывает дополнительного влияния. Таким образом, инстилляцией антиглаукомных препаратов, в частности «Азарга», практически не влияет на вводимые анестетики (рис 10.5).

Таблица 10.4 – Влияние анестетиков на слезную жидкость при инфраорбитальном введении через 30 мин после инстилляции препарата «Азарга»

Анестетик	Время отбора пробы	Пики токов растворения металлов, мкА					
		Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
Фон		8	64	70,0	50,2	40,0	52,8
Наропин (4 пациента)	До введения препарата	3	17	16,0	16	17	11
	Через 5 мин после введения	6	19	19	20	19	12
	Через 10 мин после введения	5	20	19	19	21,6	13
Хирокаин (4 пациента)	До введения препарата	3	18	18,0	17	19,0	12
	Через 5 мин после введения	3	19	19	18,0	19	11
	Через 10 мин после введения	3	20	19	19	21	13

Таблица 10.5 – Влияние анестетиков на слезную жидкость при ретробульбарном введении через 30 мин после инстилляции препарата «Азарга»

Анестетик	Время отбора пробы	Пики токов растворения металлов, мкА					
		Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
Фон		8	64	70,0	50,2	40,0	52,8
Наропин (4 пациента)	До введения препарата	3	17	16,0	16	17	11
	Через 5 мин после введения	6	19	20	20	21	12
	Через 10 мин после введения	2	20	19	19	21	13
Хирокаин (4 пациента)	До введения препарата	3	18	18,0	17	19,0	12
	Через 5 мин после введения	6	19	20	19,0	21	13
	Через 10 мин после введения	3	20	19	19	21	13

Таким образом, с помощью метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии нами было доказано, что при введении препаратов ретробульбарно их действие на слезную жидкость сильнее, чем при введении инфраорбитально. Отмечается, что различные анестезиологические препараты (наропин, хирокаин и лидокаин) мало отличаются по своему действию на пики токов ионов кадмия ( $p > 0,05$ ).

### **10.3. Исходы раннего послеоперационного периода**

Исследование анатомо-биометрических параметров по данным ОКТ и ИОЛ-мастера проводилось через 1 месяц после ФЭК+ИОЛ.

Изменения патогенетических компонентов закрытия УПК после ФЭК+ИОЛ отражены в таблицах 10.6-10.8. Отмечается увеличение дистанции открытия УПК, углубление передней камеры и уменьшение толщины хороидеи у пациентов с приступом глаукомы после ФЭХ.

Достоверно уменьшилась ТХ в группе ОПГ и ПОПГ ( $p \leq 0,05$ ) – на  $64 \pm 1,5$  мкм в фовеоле и на  $30 \pm 1,4$  мкм в парафовеолярной зоне после ФЭХ (рис. 10.6 и 10.7), что, по нашему мнению, играет роль в снижении ВГД. В то время как после иридэктомии, по нашим наблюдениям, толщина сосудистой оболочки почти не изменялась (табл. 10.9, рис. 10.8 и 10.9). А после СТЭК в группе с ПОУГ даже увеличилась.

Таблица 10.6 – Динамика изменений глубины передней камеры (мм) через 1 месяц после факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ и СТЭК по данным ИОЛ-мастера

Параметр	Группа с ОПГ и ПОПГ	Группа с ОГ (ФЭК)	Группа с ПОУГ (СТЭК)
Передняя камера до операции	2,10±0,19	3,19±0,29	3,14±0,28
Передняя камера после операции (через 3-7 дней)	3,28±0,25	3,48±0,24	3,14±0,24

Таблица 10.7 – Динамика изменений ширины иридокорнеального угла (мм) после факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ или СТЭК по данным ОКТ

Параметр	Группа с ОПГ и ПОПГ	Группа с ОГ (ФЭК)	Группа с ПОУГ (СТЭК)
Дистанция открытия УПК до ФЭК+ИОЛ, мм	0,05±0,05	0,26± 0,05	0,25 ± 0,05
Дистанция открытия УПК после ФЭК+ИОЛ, мм	0,31±0,1	0,38± 0,05	0,25 ± 0,05

Таблица 10.8 – Динамика изменений ТХ (мкм) в фовеоле и в перипапиллярной зоне через 1 месяц после операции по данным ОКТ

Параметр	Группа с ОПГ и ПОПГ	Группа с ОГ (ФЭК)	Группа с ПОУГ (СТЭК)
ТХ в фовеоле до операции	334±0,23	240,5±0,11	245,5±0,12
ТХ в парафовеолярной зоне до операции	254±0,18	132,2±0,12	145,1±0,14
ТХ в фовеоле после операции	270±1,13	235±0,12	310±0,12
ТХ в парафовеолярной зоне после операции	224±1,14	120±0,11	148±0,09

Примечание: достоверность  $p < 0,05$

Таблица 10.9 – Динамика изменений ТХ (мкм) в фовеоле и в перипапиллярной зоне после ФЭХ и ЛИЭ по данным ОКТ

Параметр	Основная группа без ЛИЭ	Основная группа после ЛИЭ
ТХ в фовеоле до операции	334±0,23	335,1±0,11
ТХ в парафовеолярной зоне до операции	254±0,18	255,2±0,12
ТХ в фовеоле после операции	270±1,13	333±0,23
ТХ в парафовеолярной зоне после операции	224±1,14	252±0,13

Примечание: достоверность  $p < 0,05$



Рисунок 10.6 – Толщина хориоидеи у пациента А. с острым приступом глаукомы до операции

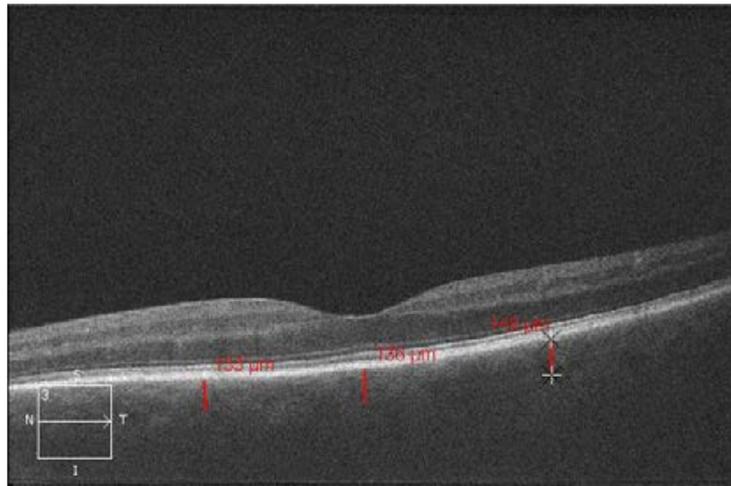


Рисунок 10.7 – Толщина хороидеи у пациента А. с острым приступом глаукомы после ФЭХ

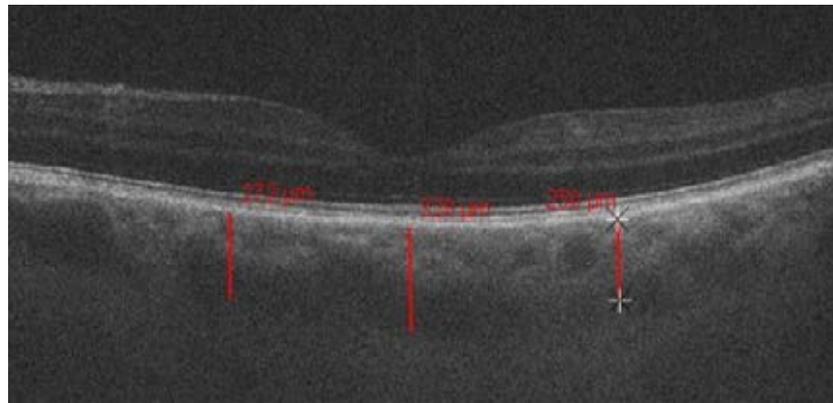


Рисунок 10.8 – Толщина хороидеи в фовеолярной и парафовеолярной областях у пациента с острым приступом глаукомы до иридэктомии и ФЭХ

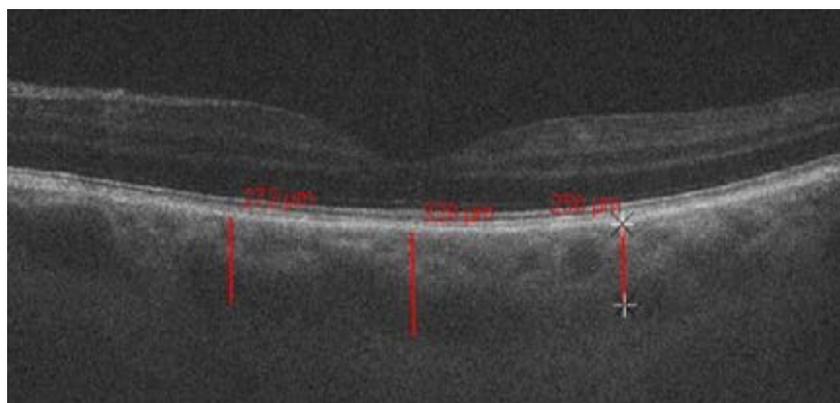


Рисунок 10.9 – Толщина хороидеи в фовеолярной и парафовеолярной областях у пациента с острым приступом глаукомы до факоэмульсификации хрусталика. После принятия диакарба и глицерола, гипотензивных капель и иридэктомии

Имеет место достоверное увеличение глубины передней камеры на  $1,17 \pm 0,06$  мм (табл. 10.7) и значительное увеличение дистанции открытия УПК ( $p \leq 0,05$ ) после факоэмульсификации хрусталика у пациентов основной группы на  $0,26 \pm 0,05$  мм (табл. 10.8). Гониоскопия показала, что на всех глазах с ОПГ и ПОПГ после операции произошло значительное расширение профиля угла передней камеры до средней или широкой степени открытия (по классификации Ван Бойнингена). Количественный анализ параметров переднего отрезка глаза, определяемый при ОКТ, подтвердил высокую достоверность, сопоставимую с субъективными данными гониоскопии (табл. 10.10).

Ретроспективный анализ клинических данных через 6 мес. после оперативного вмешательства показал, что наилучшие результаты получены в основной группе, где выполнялась ФЭХ + иридэктомия во время приступа глаукомы.

Таблица 10.10 – Состояние угла передней камеры пациентов через 6 мес. после операции

Группы	Подгруппы	Кол-во глаз	Состояние УПК			
			Круговые гониосинехии n (%)	НВС n (%)	ФВМ n (%)	Пигментация угла 2-3 ст. n (%)
Основная группа	ОПГ	126	2 (1,6)	--	--	2 (1,6)
	ХЗУГ	14	12 (85,7)	1 (7,1)	1 (7,1)	12 (85,7)
	Смешанная глаукома	39	2 (5)	1 (2,5)	1 (2,5)	20 (51)
Контрольная (офтальмогипертензия)		20	-	-	-	2 (10)

Во время операций клинически значимых осложнений не отмечено. В послеоперационном периоде наблюдался остаточный отек роговицы у 13 пациентов (50%) 1-2-й групп, послеоперационная воспалительная реакция – у 3

(8,57%) пациентов с развитой стадией ПЗУГ, у 10 пациентов (38,46%) основной группы. При выписке острота зрения у пациентов 1-2-й групп составила  $0,85 \pm 0,1$ ; у пациентов 3-4-й групп –  $0,3 \pm 0,2$ . Повышение остроты зрения связано со снижением отека роговицы и нормализацией ВГД, улучшением кровообращения на уровне перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения. Стабилизация зрительных функций отмечена у всех больных основной и контрольной групп в течение 1 года после операции. Средний уровень ВГД (po) составил  $12,5 \pm 0,87$  мм рт. ст.

У пациентов 1-й группы с начальной и препериметрической стадиями глаукомы ВГД было стойко нормализовано без применения гипотензивных капель (рис. 10.10). У пациентов с развитой стадией тонометрическое ВГД находилось в пределах нормальных значений. Трем пациентам (1,67%) этой группы для нормализации гидродинамических показателей потребовалась гипотензивная терапия. На 3 глазах (1,67%) нормализовать ВГД медикаментозно не удалось. Эти пациентам была проведена гипотензивная синустрабекулэктомия в сроки от 2 до 4 месяцев после ФЭХ. В то время как в группе сравнения после СТЭК развилась катаракта на 12 глазах (50%), что доказывает значительный катарактогенный эффект СТЭК и необходимость дальнейшего оперативного лечения, а на 3 глазах (12,5%) пришлось делать заднюю трепанацию склеры в связи с отслойкой сосудистой оболочки. У пациентов группы сравнения ВГД в течение срока наблюдения 1 мес. оставалось в пределах нормы, но на гипотензивном режиме. Это позволяет сделать вывод о том, что «хориоидальное» давление играет незначительную роль у таких пациентов.

У 7 пациентов с ХЗУГ (50%) ВГД нормализовалось на гипотензивном режиме. У пациентов группы контроля с офтальмогипертензией в 100% случаев ВГД нормализовалось без дополнительного гипотензивного режима.

У пациентов со смешанной глаукомой ВГД нормализовалось в 90% случаев (35 пациентов), в 10% (4 пациента) – с дополнительным медикаментозным режимом. Эффективность снижения ВГД после ФЭК при смешанной глаукоме подтверждает превалирование механизма закрытого УПК при этой форме.

Таблица 10.11 – Состояние зрительных функций через 6 мес. после операций

Группы		Острота зрения			Поле зрения		
		Улучш. n (%)	Без перемен n (%)	Ухудш. n (%)	Улучш. n (%)	Без перемен n (%)	Ухуд ш. n (%)
Основная группа без сосудистой терапии		50 (50)	50 (50)	-	70 (70)	30 (30)	-
Основная группа с сосудистой терапией	ОПГ	26 (100)	-	-	26 (100)	-	-
	ХЗУГ	12 (85,7)	2 (4,3)	-	4 (28,5)	10 (71,5)	-
	Сме- шан- ная глау- кома	30 (76,9)	9 (23)	-	10 (25,6)	29 (74,4)	-
Контрольная		70 (100)	-	-	-	70 (100)	-
Группа сравнения		-	4 (16,7)	20 (83,3)	-	20 (83,3)	4 (16,7)

Примечание: достоверность  $p < 0,05$ .

В таблице 10.12 указаны послеоперационные осложнения. Отмечается, что в группе сравнения, после СТЭК катарактогенный эффект и частота цилиохориоидальной отслойки наиболее выражена. Это лишний раз подчеркивает необходимость и эффективность ФЭХ при ПЗУГ.

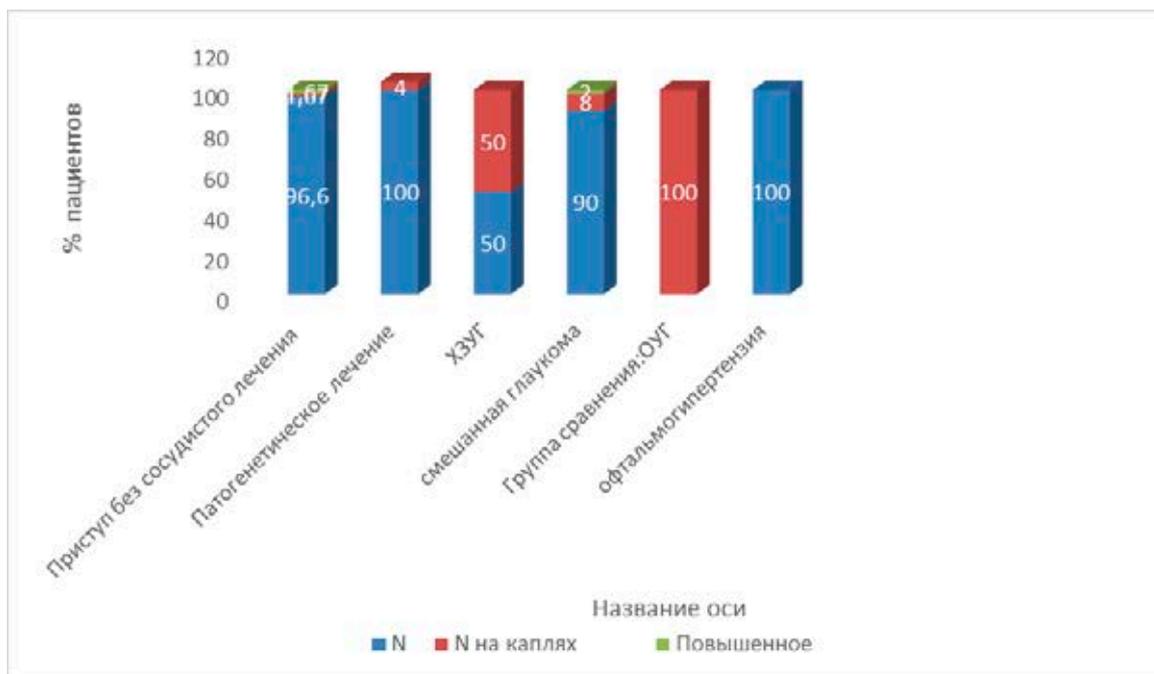


Рисунок 10.10 – Состояние офтальмотонуса через 1 год после оперативных вмешательств

Таблица 10.12 – Послеоперационные осложнения

Группы/ осложнения	Воспалительные	Отек роговицы	Катарактогенный эффект	Отслойка хороидеи	Недостаточный гипотензивный эффект
Основная группа (159 пациентов)	3 (1,67%)	10 (5,58%)	-	-	6 (3,35)
Контрольная (70 пациентов)	2 (2,85%)	2 (2,85%)	-	-	-
Группа сравнения (24 пациента)	1 (4,16%)	-	12 (50%)	3 (12,5%)	1 (4,16%)

У пациентов с ОПГ и ПОПГ после факэмульсификации хрусталика происходит углубление передней камеры приблизительно в 1,55 раза, в то время

как в контрольной группе после ФЭХ – в 1,09. Наибольшее открытие угла имело место в группе пациентов с ПЗУГ, где дистанция открытости УПК в послеоперационном периоде увеличилась в 6,2 раза. В контрольной группе после ФЭХ этот показатель увеличился в 1,02 и почти не изменился в группе сравнения после СТЭК. Разница в расширении УПК между основной и контрольной группами после ФЭК является статистически достоверной ( $p < 0,05$ ). Изменения топографических соотношений структур переднего отрезка глаза, выявленные в раннем послеоперационном периоде, сохранялись и в последующем.

Следует подчеркнуть уменьшение ТХ в основной группе, особенно в фовеолярной зоне (в 1,23 раза), именно после ФЭХ, в то время как после ЛИЭ в основной группе и в контрольной группе после ФЭХ этот показатель почти не изменился (рис 10.5-10.7). А в группе сравнения после СТЭК в фовеоле даже увеличился в 1,27 раза. Уменьшение ТХ, по нашему мнению, является одним из гипотензивных факторов после ФЭХ при ПЗУГ.

По нашему мнению, повышенная толщина хороидеи вследствие ухудшения оттока по вортикозным венам является более важным фактором предрасположенности к острому приступу глаукомы, чем биометрические показатели, играющие ведущую роль в патогенезе приступа глаукомы.

Доказательством этого служит сравнение двух глаз пациента (возраст 61 год), один из которых – с острым приступом глаукомы. При поступлении больного в стационар с острым приступом глаукомы правого глаза были отмечены следующие показатели ИОЛ-мастера: ПЗО ОД/ОС=22,10/21,97 мм; глубина передней камеры ОД/ОС=2,0/2,2 мм; следующие показатели ОКТ переднего отрезка глаза: толщина роговицы ОД/ОС=528/564 мкм (рис. 10.11); открытие угла передней камеры ОД/ОС=12/64 мкм (рис. 10.12). При этом толщина хороидеи больше на ОКТ правого глаза – в среднем, 280 мкм (рис. 10.13). Получается, что острый приступ глаукомы произошел на глазу с большим ПЗО и меньшей толщиной роговицы, что косвенно доказывает выраженное участие толщины хороидеи в центре в патогенезе возникновения приступа глаукомы.

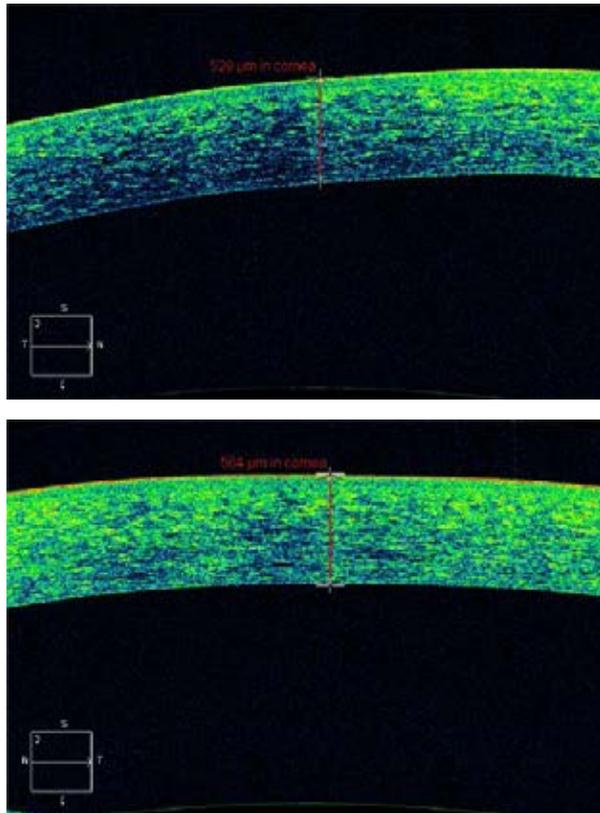


Рисунок 10.11 – Толщина роговицы ОД и ОС у пациента с острым приступом глаукомы правого глаза (528 и 564 мкм)

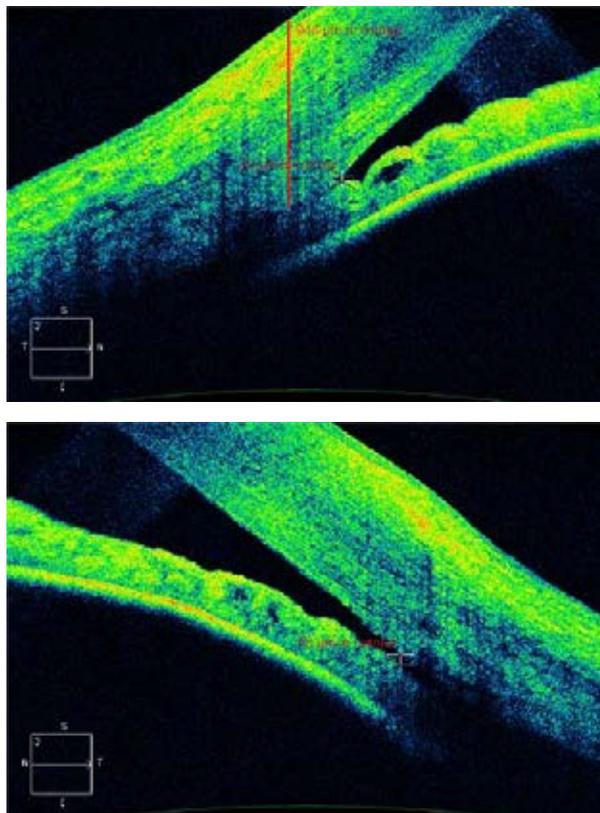


Рис. 10.12. Открытие УПК на ОД и ОС у пациента с острым приступом глаукомы правого глаза (12 и 64 мкм)

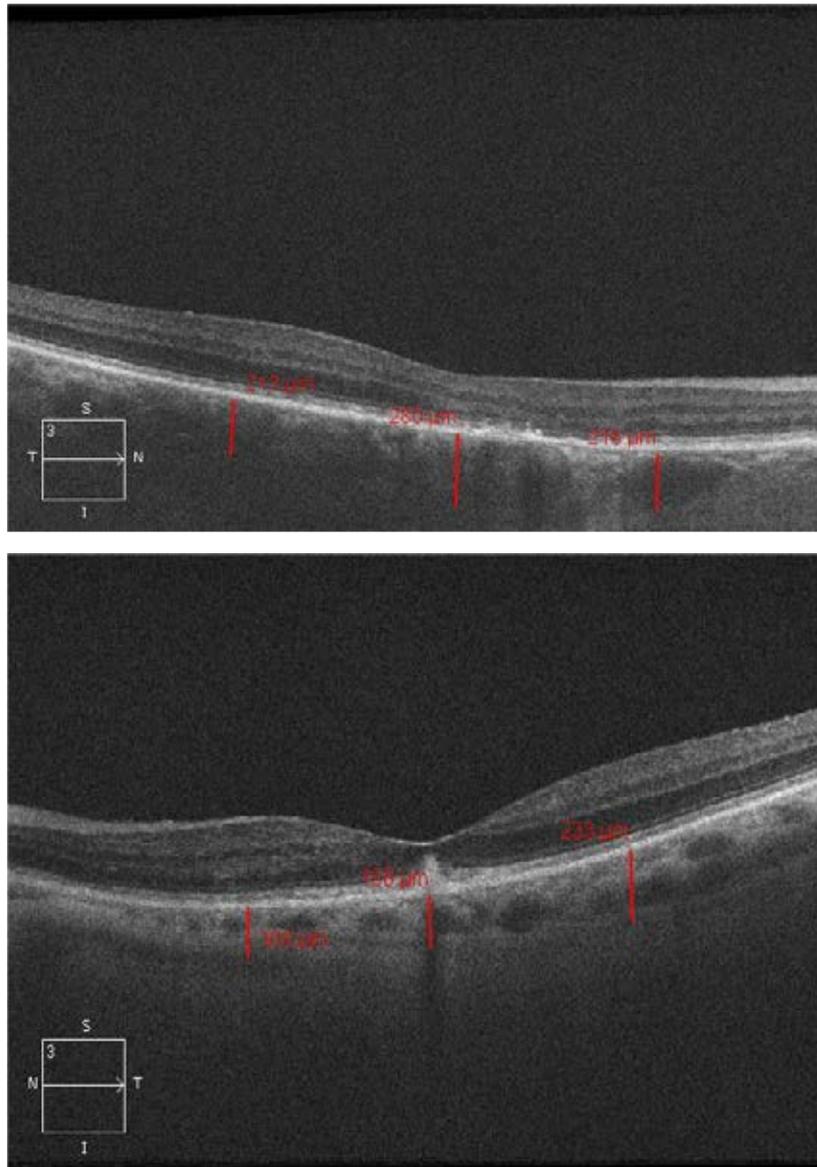


Рисунок 10.13 – Толщина хороидеи в фовеолярной и парафовеолярной областях у пациента с острым приступом глаукомы ОД и с первичным закрытием УПК ОС (в среднем, 280 мкм на ОД и 180 мкм на ОС)

До и после операции через 14 дней – 1 месяц после снижения послеоперационного отека была оценена толщина роговицы. Толщина роговицы в центре у пациентов основной группы по данным ОКТ переднего отрезка глаза составила  $620 \pm 32,25$  мкм. Причем обнаружено более выраженное увеличение толщины роговицы к периферии, чем в глазах контрольных групп (рис. 10.14 и 10.15). Разница между толщиной роговицы в центре и на периферии при ПЗУГ оказалась существенней, чем в контрольных группах – более 130 мкм (табл. 10.13), где эта разница не превышала 100 мкм ( $p < 0,05$ ). Это позволило сделать вывод о

том, что в сочетании с остальными особенностями гиперметропичного глаза более толстая роговица именно на периферии тоже может играть роль в патогенезе закрытия УПК при остром приступе.

Таблица 10.13 – Толщина роговицы в центре и на периферии через 14 дней – 1 месяц после факэмульсии по данным ОКТ роговицы

Параметр	Группа с ОПГ	Группа с ПОУГ	Группа без глаукомы
Толщина роговицы в центре, мкм	620±32,25	590±22,27	610±30,15
Толщина роговицы на периферии, мкм	750±75,12	610±20,15	620±31,11

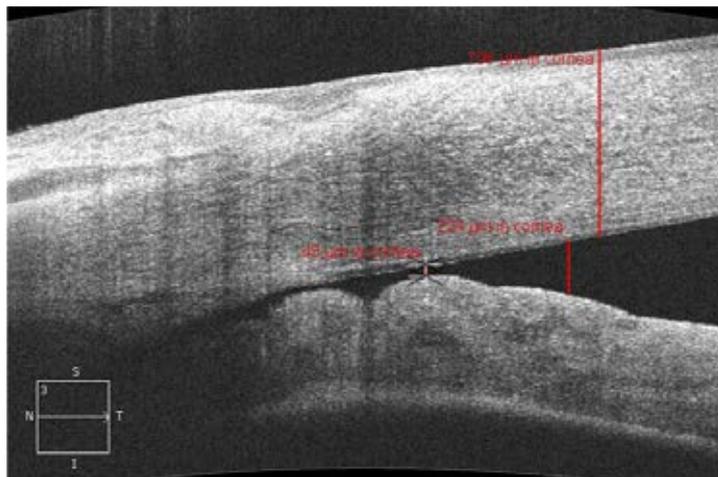


Рисунок 10.14 – ОКТ угла передней камеры у пациента с острым приступом глаукомы до факэмульсификации катаракты. Толщина роговицы на периферии

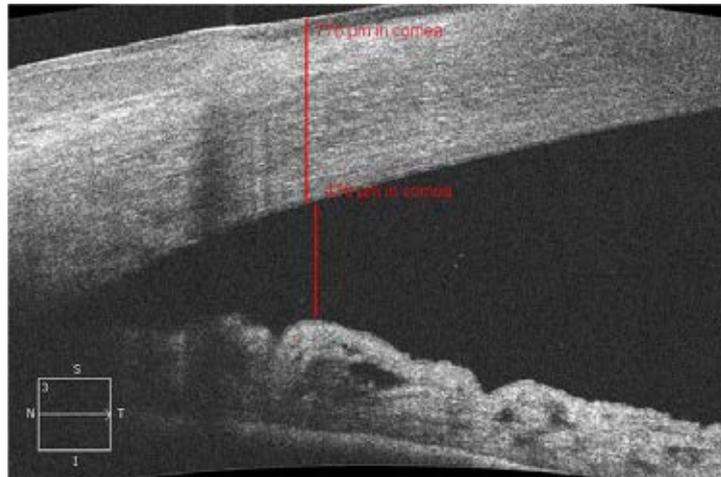


Рисунок 10.15 – Открытие угла передней камеры на ОКТ у пациента с острым приступом глаукомы после факоэмульсификации катаракты

#### 10.4. Сосудистая терапия

Как указывалось в главе 8, приступ глаукомы происходит у пациентов с повышением симпатической регуляции кровотока. Выявление вегетативной дисфункции на доклиническом этапе важно для стратификации риска и последующего лечения. Как было упомянуто в главе 1, происходит снижение глазной перфузии при повышении активности симпатической регуляции кровотока из-за роста тенденции крови к свертыванию и вазоспазма в ретинальных артериях. Спазмы артериол глазного яблока, вызванные стрессом, косвенно могут способствовать повреждению зрительного нерва и потере зрения у глаукомных больных, даже без повышения ВГД. При этом окислительные реакции повреждают ДНК, липиды, белки. Это поддерживает дегенеративные изменения зрительного нерва у больных глаукомой [26, 179].

Представленные в главах 4 и 7 данные свидетельствуют о выраженном снижении интенсивности регионарного кровотока на уровне решетчатой пластинки у больных с ПЗУГ и смешанной глаукомой, а также о повышении уровня цитокинов во влаге передней камеры и в крови пациентов с ПЗУГ. На ОКТ-ангиографии у всех пациентов наблюдалось нарушение перипапиллярного

кровотока на уровне lamina cribrosae глубокого сосудистого сплетения; в слезе и в крови у всех пациентов обнаружено повышение уровня провоспалительных цитокинов – ТФР- $\beta$ 1, VEGF и цитокинов макрофагального происхождения – ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , в сыворотке крови и особенно в слезе при закрытоугольной глаукоме; повышение ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  при смешанной глаукоме.

Соответственно, вторым важным принципом их лечения являлось улучшение регионарного кровотока в сосудистой сети ДЗН и снижение воспаления. С этой целью мы считали целесообразным использование лекарственного средства с разным механизмом действия: вазоактивного препарата и, одновременно, блокатора цитокинов – пентоксифиллина длительными курсами.

Как известно из инструкции препарата пентоксифиллин, показанием к его применению является острая, подострая и хроническая недостаточность кровообращения в сетчатке или в сосудистой оболочке глаза. Пентоксифиллин является лицензированным препаратом, используемым для лечения и других заболеваний, поэтому клинические испытания фазы I не требуются для введения людям. Пентоксифиллин (трентал) оказывает слабовыраженное сосудорасширяющее, антигипоксическое действие, улучшает реологические свойства крови.

Как подчеркивают Дядык А.И. с соавт. (2010) и Пантелеева О.Г. с соавт. (2020), противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов (ГК) связывают со стабилизацией лизосомальных мембран, уменьшением проницаемости клеточных мембран, снижением капиллярной проницаемости и локального кровотока в участках воспаления, уменьшением набухания эндотелиальных клеток, снижением способности иммунных комплексов проникать через базальную мембрану, торможением роста фибробластов, подавлением синтеза коллагена и мукополисахаридов, сужением сосудов в очаге воспаления и понижением их проницаемости (частично за счет ингибиции синтеза простагландинов), уменьшением в очаге воспаления количества моноцитов и мононуклеарных клеток, а также воздействием на полиморфноядерные лейкоциты [6, 12].

Учитывая системную воспалительную реакцию, лимфоцитарно-

плазмоцитарную инфильтрацию при закрытоугольной глаукоме, выявленную нами при морфологическом исследовании, выраженное фибринообразование и изменение уровня цитокинов во время приступа глаукомы, по нашему мнению, необходимо применение дексаметазона и блокатора цитокинов пентоксифиллина. Учитывая выявленную нами функциональную неполноценность локального фибринолиза, аутоиммунную и пролиферативную природу синехий, целесообразно применение тромболитика урокиназного типа у пациентов, в частности, с закрытоугольной глаукомой.

Учитывая нарушение кровообращения на уровне lamina cribrosae при закрытоугольной и смешанной глаукоме, снижение активности местного фибринолиза слезы, применение препарата, одновременно блокирующего цитокины и улучшающего реологические свойства крови, является патогенетически обоснованным.

В зависимости от проведенного лечения 166 пациентов (186 глаз) основной группы подразделялись на 4 группы: 77 пациентам (93 глаза) с острым приступом проведена традиционная факоэмульсификация хрусталика; 26-ти с приступом глаукомы проведена ФЭХ+комбинированная патогенетическая (противовоспалительная, сосудистая, фибринолитическая) терапия; 14 человек с ХЗУГ вошли в 3-ю группу и 39 человек со смешанной глаукомой, которым так же была проведена комбинированная патогенетическая терапия. Отдельная группа (10 человек) с ПЗУ+ВМД описана в 3-ей главе.

В 1-й группе пациентов (табл. 10.14) с острым или подострым приступом глаукомы во время иридэктомии и (или) факоэмульсификации хрусталика с противовоспалительной целью в связи с развитием фибриноидного синдрома во время приступа глаукомы проводили стандартную терапию глюкокортикостероидами (ГК) по 8 мг в течение 2-х дней. В связи с развитием фибриноидного синдрома в передней камере у пациентов с приступом глаукомы, с целью фибринолизиса и в качестве антиагреганта применялась парабульбарно гемаза по 5 000 ЕД., разведенная в 0,5 мл антиоксиданта – 1% раствора эмоксипина в течение 3-х дней.

Во 2-й группе (табл. 10.14) с приступами глаукомы применяли терапию пентоксифиллином 2% с противовоспалительной, антиагрегантной и сосудистой целями. Пентоксифиллин 2% вводили по 200 мг в день в/в струйно в течение 3-х дней, далее по 1200 мг/день per os в течение 4-х недель. А также применялась противовоспалительная терапия: пульс-терапия ГК по 8 мг в течение 2-х дней, а с целью фибринолиза и в качестве антиагреганта применялась парабульбарно гемаза по 5 000 ЕД., разведенная в 0,5 мл антиоксиданта – 1% раствора эмоксипина в течение 3-х дней.

В 3-й группе (табл. 10.14) у пациентов с I, II или III стадией хронической закрытоугольной глаукомы по данным периметрии, с I-II степенью по системе Ван Бойнингена закрытия угла передней камеры по данным гониоскопии, во время факоэмульсификации хрусталика с иридэктомией и (или) синустрабекулэктомией применяли в/в терапию пентоксифиллином 2% в течение 3-х дней, далее по 1200 мг/день per os в течение 4-х недель; ГК по 8мг в течение 2-х дней и парабульбарно гемазу по 5 000 ЕД, разведенную в 0,5 мл антиоксиданта – 1% раствора эмоксипина в течение 3-х дней.

В 4-й группе пациентов (табл. 10.14) со смешанной глаукомой во время факоэмульсификации хрусталика и (или) синустрабекулэктомии для предотвращения фибриноидного синдрома применяли внутривенную (в/в) терапию ГК дексаметазоном 0,4% по 8 мг в течение 2-х дней и терапию пентоксифиллином 2% по 200 мг в день в/в струйно в течение 3-х дней, далее по 1200 мг/день per os в течение 4-х недель. В группу со смешанной глаукомой отбирались пациенты по данным гониоскопии: или с узким УПК (III-IV степень открытия по системе Ван Бойнингена), или с частичным закрытием УПК, когда сочетается открытый УПК с закрытым углом в других квадрантах в одном и том же глазу.

Таким образом, на 77 глазах пациентов основной группы не проводилась сосудистая терапия, а на 79 глазах пациентов основной группы была оценена эффективность сосудистой терапии.

Контролируемость проводимого лечения – следующий подход к терапии

ПЗУГ и смешанной глаукомы. При этом его эффективность должна оцениваться по нескольким критериям, основным из которых традиционно является состояние поля зрения. Объективность исследования с применением компьютерной статистической периметрии в динамике является высокой.

Критерием стабильности процесса, с учетом хронического прогрессирующего характера глаукомы, мы считали сохранение суммарной светочувствительности сетчатки на прежнем уровне, либо увеличение  $>50\text{dB}$ , а также сохранение или уменьшение уровня MD за период наблюдения в течение полугода.

Кроме того, нами оценивалась динамика показателей компьютерной томографии, ОКТ-ангиографии до, непосредственно после и через 3 мес., через 6 мес., 1 год после окончания курса лечения.

В глазах с ПЗУГ и смешанной глаукомой было обнаружено значительное снижение плотности регионарного кровотока на уровне глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa, при ХЗУГ это было выражено сильнее.

Это снижение плотности достоверно коррелировало с истончением слоя GСC у пациентов с приступом глаукомы 1-2-й групп ( $p<0,05$ ). Таким образом, предиктором глаукоматозных препериметрических изменений при ПЗУГ является истончение слоя ганглиозных клеток и уменьшение плотности сосудов ДЗН в глубоком сосудистом сплетении.

По возможности раз в полгода проводилась ОКТ-ангиография с оценкой динамики гемодинамических показателей. Контрольное исследование проводилось после курса стационарного и постстационарного поддерживающего лечения на фоне терапии ангиопротекторами. Терапия оценивалась как эффективная при сохранении параметров на прежнем уровне и при улучшении параметров.

Таблица 10.14 – Применение противовоспалительной и сосудистой терапии у пациентов с закрытоугольной и смешанной глаукомой

1-я группа (приступ глаукомы)	2-я группа (приступ глаукомы)	3-я группа (хроническая закрытоугольная глаукома)	4-я группа (смешанная глаукома)
В\в дексаметазон 0,4% 8 мг	В\в дексаметазон 0,4% 8 мг	В\в дексаметазон 0,4% 8 мг	В\в дексаметазон 0,4% 8 мг
	Пентоксифиллин 2% – 200 мг	Пентоксифиллин 2% – 200 мг	Пентоксифиллин 2% – 200 мг
П/б гемаза 5000 ЕД., разведенная эмоксипином 1%	П/б гемаза 5000 ЕД., разведенная эмоксипином 1%	П/б гемаза 5000 ЕД., разведенная эмоксипином 1%	

Примечание: П/б – парабульбарно; в/в – внутривенно.

Критерии эффективности лечения и процент положительных результатов представлен в табл. 10.15.

Из табл. 10.15 следует, что стабилизация ПЗУГ и смешанной глаукомы отмечена при динамическом наблюдении у 87,5% пациентов, получавших комплексную патогенетически обоснованную терапию, и у 20% – в подгруппе без сосудистой терапии. Положительные изменения ангиографических показателей отмечены у 87,5% пациентов, получавших патогенетически обоснованную терапию.

Результаты по основным параметрам, на которые влияет предложенное лечение во всех подгруппах пациентов, представлены в таблицах 10.15-10.18.

В ранний послеоперационный период на микрососудистую сеть может повлиять: асептическое воспаление, фармакологические препараты, особенности хирургии и прозрачность роговицы. Поэтому наиболее достоверными мы считали результаты влияния лечения на сосуды через 3 месяца.

Отраженные в таблицах 10.15-10.18 данные демонстрируют тот факт, что площадь поперечного сечения СНВС (RNFL (мкм)) почти не изменилась в 3-й и 4-

й группах пациентов, уменьшилась за счет уменьшения отека нервных волокон в 1-й и 2-й группах ( $140 \pm 19,15$ ) через 1 мес. после лечения ( $p < 0,001$ ). Толщина слоя нервных волокон с тенденцией к нормальным показателям наблюдается у пациентов 2-й группы уже через 1 мес. после лечения ( $102 \pm 10,2$ ). Толщина комплекса ганглиозных клеток после лечения почти не изменилась в 1, 3, 4-й группах (табл. 10.15), в то время как у пациентов 2-й группы несколько увеличилась (на  $3 \pm 1,96$  мкм) (рис. 10.16 и 10.17).

Таблица 10.15 – Эффективность проведенного лечения относительно пациентов без сосудистой терапии в сроки до 1 года

Критерии эффективности терапии ПЗУГ	Пролеченные патогенетически (ФЭХ + сосудистая терапия)		После ФЭХ без сосудистой терапии	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Стабилизация остроты зрения при динамическом наблюдении	75	100	20	20
Уменьшение глубины или площади скотом (снижение MD 1 dB) $p < 0,05$ )	75	100	20	20
Увеличение суммарной периферической светочувствительности сетчатки $> 50$ dB	70	88,6	17	17
Увеличение плотности сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне (%)/контрлатеральные глаза	70/79	88,6/100	20/2	20/2

Примечание: достоверность  $p < 0,05$ .

Как видно из табл. 10.17-10.20, применение препарата пентоксифиллин в комбинации с гемазой п/б и ГК в/в способствовало улучшению показателей периметрии (MD и PSD) и показателей ОКТ и ОКТ-ангиографии не только через 2 недели, но и через 3 и 6 мес. после начала лечения. Тогда как терапия без

применения сосудистого препарата у пациентов 1-й группы способствовала незначительной положительной динамике этих показателей.

Таблица 10.16 – Влияние комбинации ГК с гемазой на основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии в 1-й подгруппе

Клинические показатели	До лечения	Через 1 мес. после лечения	Через 3 мес. после лечения	Через 6 мес. после лечения	Через 1 год после лечения
MD (дБ)	-2,13±1,25	-2,05±1,52	-1,72±1,75	-1,42±1,43	-1,40±1,43
VFI (%)	95±3,15	95±3,51	94±2,72	93±2,73	93±2,62
RNFL (мкм) (площадь поперечного сечения СНВС)	145±30,13	95±19,15	95±11,12	95±11,2	95±11,2
Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae в перипапиллярной зоне (%)/контралатеральные глаза	33±5,6/50±4,7	40±3,5/50±4,8	42±3,2/50±4,5	42±3,2/50±4,5	42±3,2/50±4,5
Толщина комплекса ганглиозных клеток (GCC avg), мкм	46±12,13	48±3,23	58±3,23	58±3,23	58±3,23

Примечание: MD – mean deviation, индекс среднего отклонения; VFI – Visual Field Index (индекс поля зрения); достоверность  $p < 0,05$ .

Таблица 10.17 – Основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии во 2-й подгруппе

Клинические показатели	До лечения	Через 1 мес. после лечения	Через 3 мес. после лечения	Через 6 мес. после лечения	Через 1 год после лечения
MD (дБ)	-2,15±1,15	-1,23±0,43	-1,03±0,82	-1,03±0,43	-1,03±0,43
VFI (%)	94±3,15	95±2,51	96±2,62	96±2,61	95±2,58
RNFL (мкм) (площадь поперечного сечения СНВС)	145±30,13	102±19,15	102±12,42	102±10,2	90±8,2
Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне (%)/контрлатеральные глаза	33±5,6/50±4,7	50±3,5/51±4,7	52±3,1/52±4,7	55±3,7/55±4,7	55±3,7/55±4,7
Толщина комплекса ганглиозных клеток (GCC avg), мкм	53±9,11	54±7,15	55±7,15	56±7,15	56±7,15

Примечание: достоверность  $p < 0,05$ .

Таблица 10.18 – Основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии в 3-й подгруппе ПЗУГ после лечения

Клинические показатели	До лечения	Через 1 мес. после лечения	Через 3 мес. после лечения	Через 6 мес. после лечения	Через 1 год после лечения
MD (дБ)	-18,14±10,25	-15,45±9,52	-15,43±1,67	-14,15±1,23	-15,15±1,23
VFI (%)	84±3,25	85±3,51	86±3,62	86±2,89	85±3,28
RNFL (мкм) (площадь поперечного сечения СНВС)	63±12,2	64±12,32	64±10,12	64±10,2	62±7,2
Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae в перипапиллярной зоне (%)/контрлатеральные глаза	40±4,7/52±4,5	50±4,5/54±4,5	52±4,5/54±4,5	54±4,5/55±4,5	54±4,5/55±4,5
Толщина комплекса ганглиозных клеток (GCC avg ), мкм	46±12,13	48±3,23	48±3,23	48±3,23	44±3,23

Примечание: достоверность  $p < 0,05$ .

Повышение светочувствительности сетчатки (MD) (mean deviation, индекс среднего отклонения) и индекса поля зрения (VFI, visual field index) достоверно ( $p < 0,001$ ) наблюдали у пациентов 2-4-й групп (табл. 10.18-10.20, рис. 10.22). VFI (visual field index), как известно, показывает более совершенное, чем MD соответствие потери ганглиозных клеток.

Таблица 10.19 – Основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии в 4-й подгруппе смешанной глаукомы после лечения

Клинические показатели	До лечения	Через 1 мес. после лечения	Через 3 мес. после лечения	Через 6 мес. после лечения	Через 1 год после лечения
MD (дБ)	-12,14±5,25	-11,45±5,52	-11,03±4,67	-11,15±4,23	-12,1±3,23
VFI (%)	88±3,25	91±3,21	91±3,22	90±3,11	90±3,18
RNFL (мкм) (площадь поперечного сечения СНВС)	86±2,74	87±2,53	88±2,42	88±3,2	85±3,2
Плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне (%)/контрлатеральные глаза	43±4,5/ 53±4,5	50±4,5/ 54±4,5	52±4,5/ 54±4,5	54±4,5/ 55±4,5	54±4,5/ 55±4,5
Толщина комплекса ганглиозных клеток (GCC avg), мкм	63±4,11	64±7,15	64±7,15	65±7,15	65±7,15

Примечание: достоверность  $p < 0,05$ .

Имеет место достоверное увеличение плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae в перипапиллярной зоне у пациентов 2-4-й групп на 18±2,1 (10.18-10.20) через 1 мес., 3 мес., 6 мес., что говорит об улучшении регионарного кровотока на уровне lamina cribrosae. После

лечения без применения пентоксифиллина у пациентов 1-й группы эти показатели менее изменились через 1 месяц. Тогда как через 3-6 мес. оставались прежними (рис. 10.20-10.21).

После факоэмульсификации произошло достоверное увеличение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* ( $p \leq 0,05$ ) ( $51 \pm 3,5\%$ ), а после дальнейшего лечения пентоксифиллином плотность капилляров продолжала увеличиваться во 2-4-й группах в последующие 6 мес. наблюдения (рис. 10.21, табл. 10.18-10.20). Структурные параметры (толщина RNFL) уменьшилась за счет уменьшения отека в 1-2-й группах, незначительно увеличилась в 3-4-й группах, по нашему мнению, за счет улучшения кровообращения.

В группе сравнения после СТЭК развилась катаракта на 12 глазах (50%), что доказывает значительный катарактогенный эффект СТЭК и необходимость дальнейшего оперативного лечения, а на 3-х глазах (12,5%) произошла отслойка сосудистой оболочки, несмотря на проведенную заднюю терапанцию склеры. У пациентов контрольной группы с офтальмогипертензией ВГД в течение срока наблюдения оставалось в пределах нормы, но на гипотензивном режиме. Это позволяет сделать вывод о том, что «хориоидальное» давление играет незначительную роль у таких пациентов.

Усиление реперфузии в капиллярах глубокого сплетения при нормализации ВГД у больных глаукомой и дальнейшего лечения пентоксифиллином свидетельствует об эффективности предложенного лечения в дополнении к оперативному лечению. Полученные результаты подчеркивают преимущества предложенной терапии для лечения больных с закрытоугольной глаукомой.

Таким образом, назначение пентоксифиллина в качестве блокатора цитокинов и антиагреганта при ПЗУГ способствовало, по нашему мнению, улучшению показателей периметрии (MD и VFI), повышению плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* в перипапиллярной зоне (%), т.е. улучшало кровообращение в сосудах ДЗН, а также блокаде цитокинов, преимущественно во 2-й группе пациентов.

По нашему мнению, индивидуализированный подход к лечению ПЗУГ заключается в поддержании улучшения кровообращения в перипапиллярной зоне назначением курса лечения пентоксифиллином в течение 6 мес. после операции.

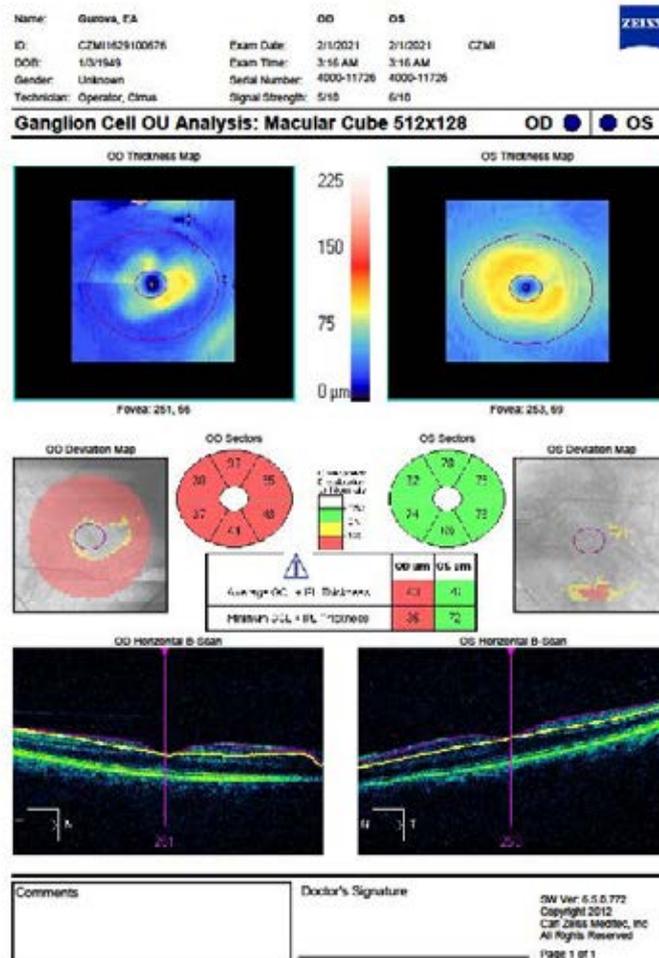


Рисунок 10.17 – Пациент Г. Состояние ганглиозных клеток у пациента с подострым приступом глаукомы после снятия отека роговицы (протокол макула) до лечения

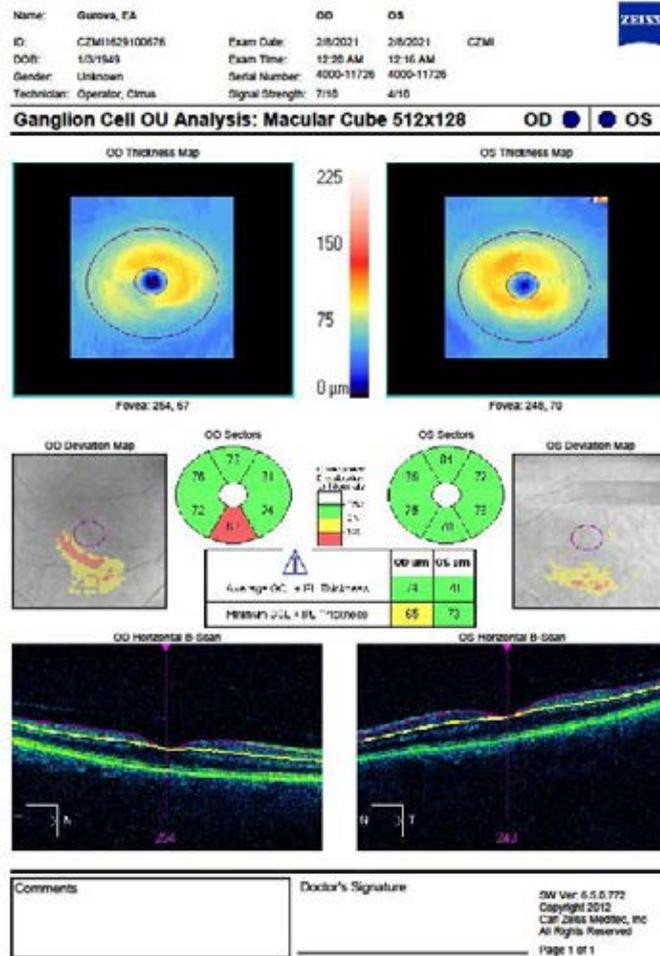


Рисунок 10.18 – Пациент Г. Состояние ганглиозных клеток у пациента с подострым приступом глаукомы после снятия отека роговицы (протокол макула) после лечения

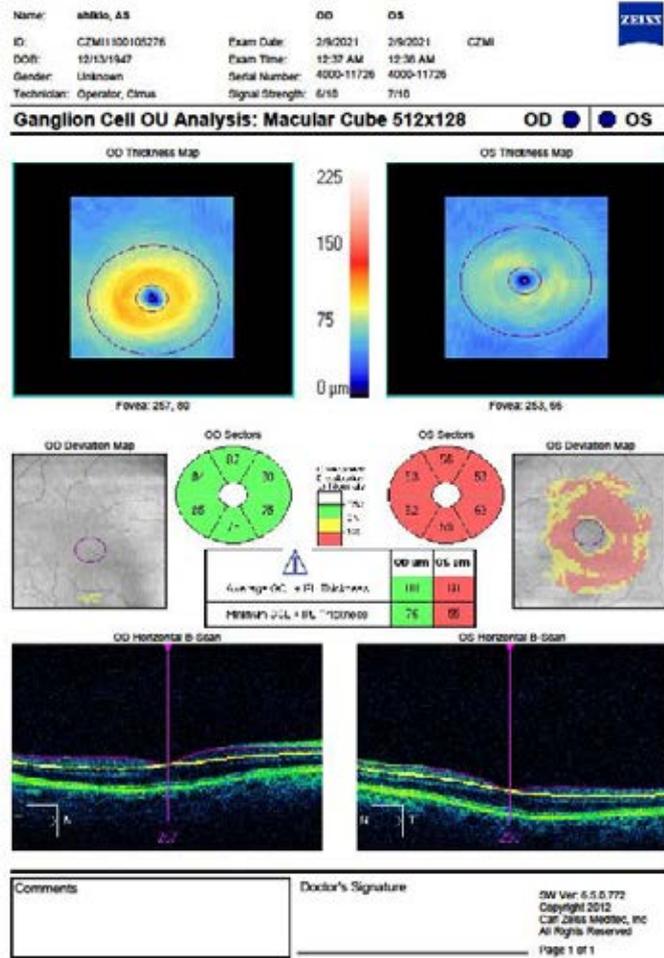


Рисунок 10.19 – Пациент Ш. Состояние ганглиозных клеток у пациента 1-й группы с острым приступом глаукомы до лечения

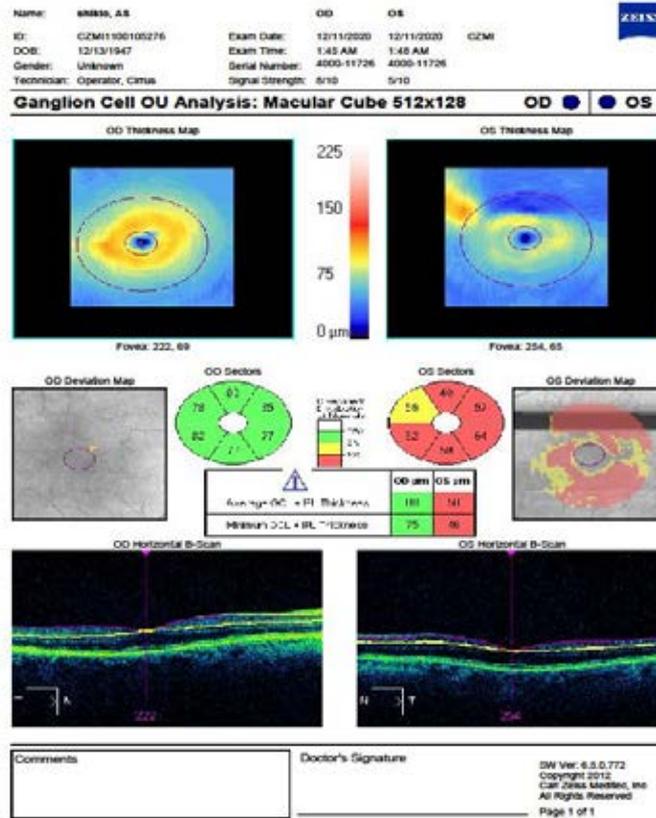


Рисунок 10.20 – Пациент Ш. Состояние ганглиозных клеток у пациента 1-й группы с острым приступом глаукомы после лечения (без пентоксифиллина)

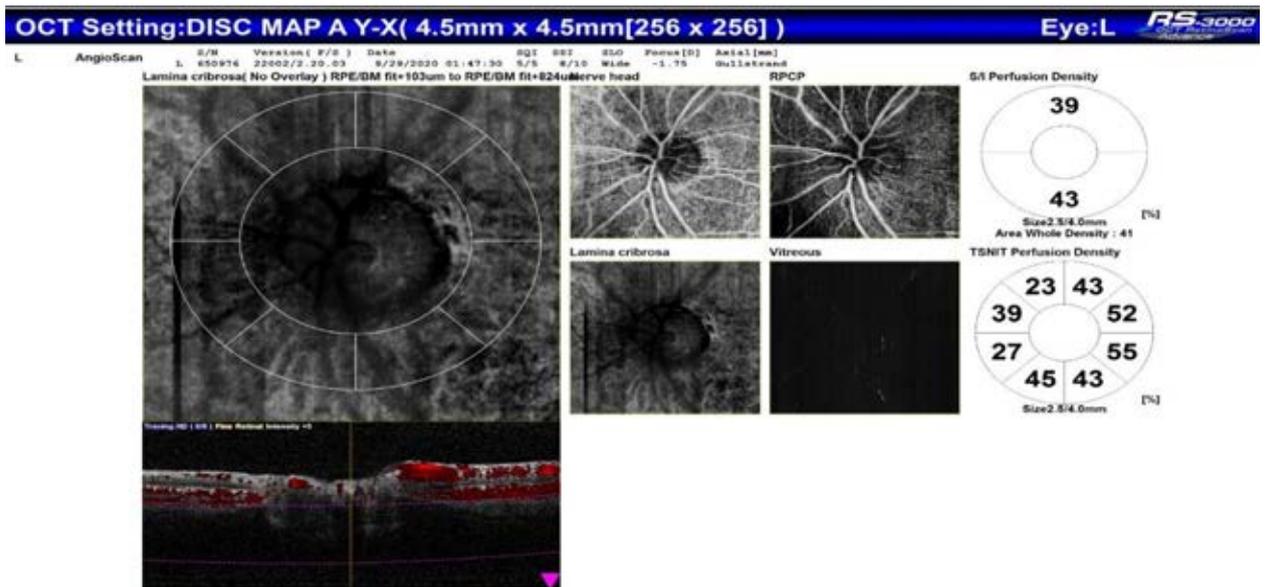


Рисунок 10.21 – Пациент Р. Плотность перипапиллярных сосудов глубокого сосудистого сплетения через 3 дня после ФЭК



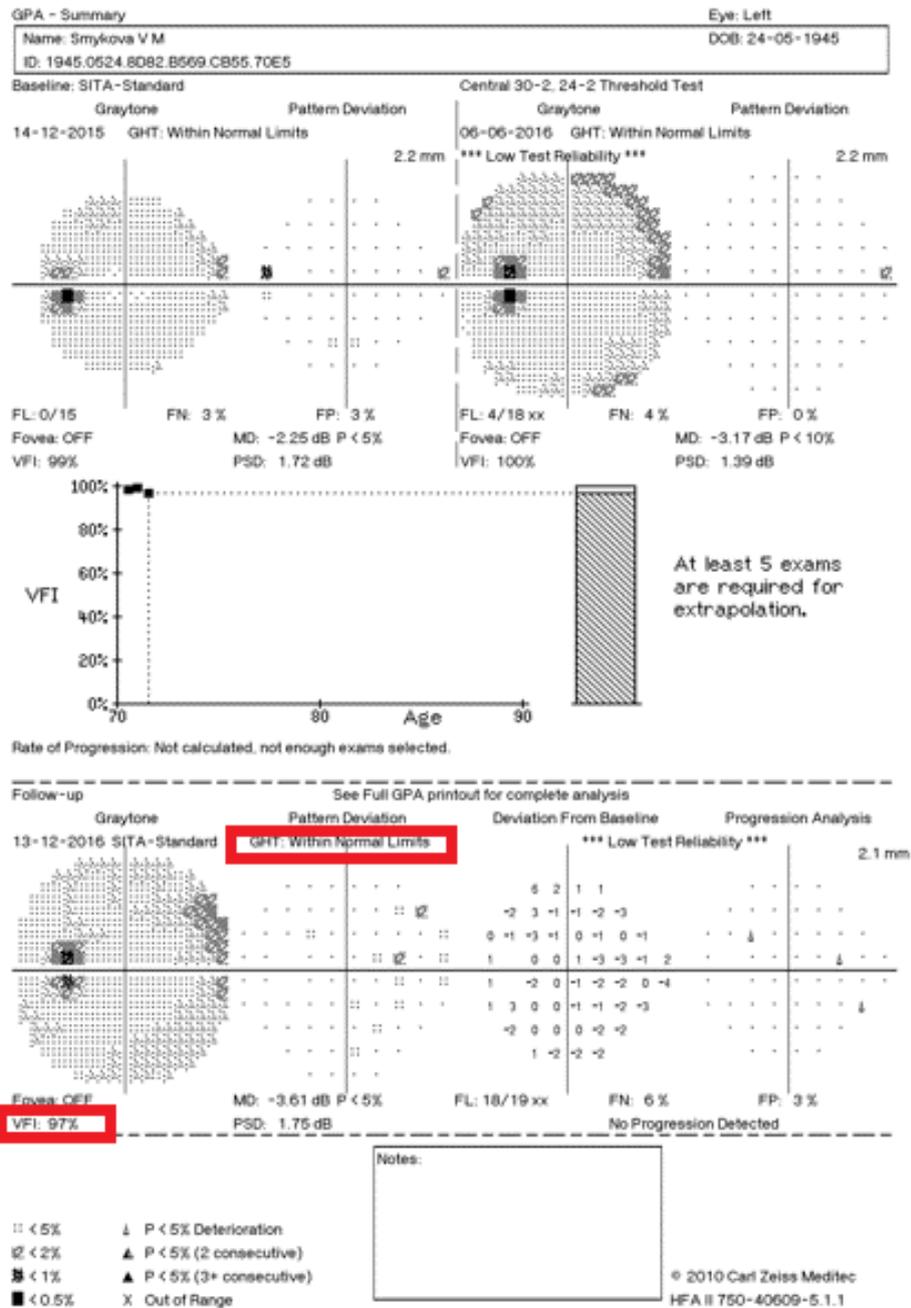


Рисунок 10.23 – Изменение полей зрения в динамике после ФЭХ без курса сосудистой терапии

### 10.5. Результаты лечения через 2-7 лет после операций и патогенетического лечения

Суждение об эффективности любого оперативного вмешательства может быть объективным на основании повторного обследования больных в отдаленном

периоде. В этом разделе будут рассмотрены результаты лечения пациентов через 2-7 лет. Часть пациентов удалось обследовать и наблюдать в течение всего периода 7 лет, а некоторые пациенты в силу ряда обстоятельств выпадали из исследования раньше 5-7 лет.

Оценка эффективности патогенетически обоснованной терапии проведена 20 пациентам с ХЗУГ и со смешанной глаукомой (20 пациентов) из 79 пациентов основной группы с сосудистой терапией, сроки наблюдения которых были наибольшими. Ретроспективно по медицинской документации проанализирована эффективность лечения 50 пациентов с приступом глаукомы (50 глаз), прооперированных методом ФЭХ без курса сосудорасширяющей терапии (из 1-й подгруппы за предыдущие 5 лет).

#### **10.5.1. Результаты лечения через 2-4 года после операций и патогенетического лечения**

Через 2 года после лечения обследованы 30 пациентов (60 глаз) с сосудистой терапией и 20 пациентов (40 глаз) без сосудистой терапии после перенесенного приступа глаукомы и 15 пациентов (30 глаз) со смешанной глаукомой основной группы; 20 глаз пациентов из группы контроля с офтальмогипертензией и 24 глаза из группы сравнения. На 50 глазах 25 пациентов после приступа глаукомы (83,3%) основной группы достигнута компенсация офтальмотонуса без дополнительного медикаментозного режима. В то время как в группе смешанной глаукомы на 5 глазах (25%) потребовалась антиглаукоматозная операция ввиду отсутствия компенсации ВГД на максимальном медикаментозном режиме. Таким образом, в основной группе получен положительный результат у пациентов после приступа глаукомы, так как компенсация офтальмотонуса достигнута при использовании не более одного вида гипотензивных капель и ни в одном случае не отмечено болевого синдрома и не произведена энуклеация.

Компенсация офтальмотонуса без капель или при использовании не более одного вида капель в группе сравнения с первичной открытоугольной глаукомой

имела место в 82,4% случаев. Исключение составили 4 пациента (17,6%) из группы сравнения с III стадией глаукомы, у которых после операции ВГД оставалось умеренно повышенным даже на максимальном гипотензивном режиме (рис. 10.24). У этих пациентов фильтрационная подушка отсутствовала, с чем связано отсутствие гипотензивного эффекта.

В группе контроля с офтальмогипертензией у 100% пациентов получен абсолютный положительный результат. Это доказывает, что ФЭХ проводится у этих пациентов не только с визуальным эффектом, но и имеет выраженный стойкий гипотензивный эффект ( $p < 0,05$ ).

Суммарно в этих подгруппах компенсация офтальмотонуса отмечена в 88,5% случаев, что несколько ниже по сравнению с результатом, полученным через 1 год (90,4%).

На 5 глазах (8%) пациентов 1-й группы ВГД нормализовалось с применением консервативного лечения более двух видов капель.

Примечательно, что послеоперационное ВГД через месяц после операции можно использовать в качестве предиктора долгосрочного контроля ВГД.

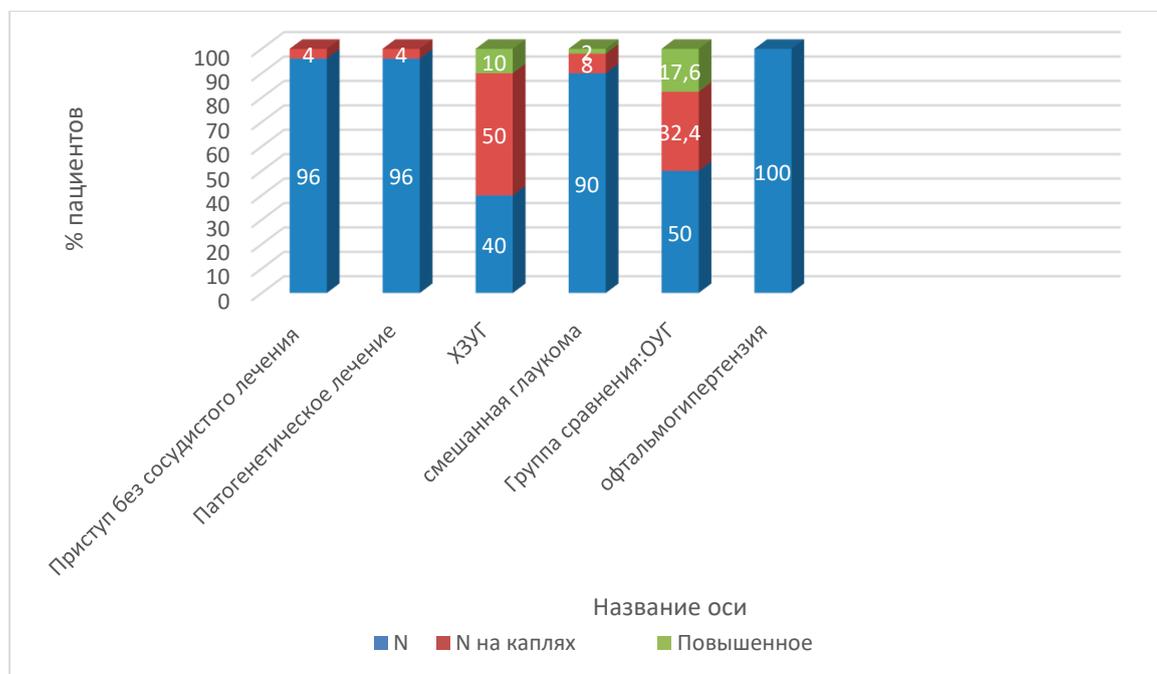


Рисунок 10.24 – Состояние офтальмотонуса через 2-4 года после оперативных вмешательств

Острота зрения через 2-4 года после хирургического вмешательства сохранилась или улучшилась на 30 глазах пациентов 2-ой подгруппы основной группы (100%) после приступа глаукомы со стационарным и постстационарным сосудистым лечением, на 70 глазах пациентов группы контроля (100%) и на 4 глазах пациентов группы сравнения (16,7%). При этом в подгруппе со смешанной глаукомой на 15 глазах 20 пациентов (85%) острота зрения ухудшилась, несмотря на нормальное ВГД. Это связано с тем, что патогенез смешанной глаукомы включает механизмы открытоугольной глаукомы, при которой зрение продолжает ухудшаться даже при нормализации ВГД. Разница между подгруппами статистически значима ( $p < 0,05$ ). У пациентов основной группы после приступа глаукомы произошло улучшение остроты зрения в связи с отсутствием катарактогенного эффекта после удаления хрусталика и, самое главное, в связи с улучшением кровообращения на уровне криброзной пластинки, с нейропротекцией в связи с гипотензивным эффектом и снижением «хориоидального» давления. Таким образом, фактоэмульсификация хрусталика с последующей сосудистой терапией пентоксифиллином индуцировала значительное улучшение перипапиллярной перфузии и, как следствие, улучшение остроты зрения (табл. 10.20).

У обследуемых пациентов группы сравнения острота зрения ухудшилась из-за катарактогенного эффекта синустрабекулэктомии (СТЭК) и прогрессирования глаукоматозного процесса.

Поле зрения, как известно, является наиболее объективной оценкой стабилизации глаукоматозного процесса. Стабилизация глаукоматозного процесса в основной группе с сосудистым лечением произошла в 75% случаев через 2-3 года. По сравнению с данными обследования перед операцией и через 1 год после лечения и операции произошло увеличение суммарной периферической светочувствительности сетчатки  $>50$  dB в основной группе с сосудистым лечением у 23 (75%) пациентов и увеличение плотности сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне (%)/контралатеральные

глаза в 75/93,3% случаев. Это объясняется выходом некоторых клеток зрительного нерва из состояния парабиоза. Стабилизация глаукоматозного процесса в основной группе без сосудистого лечения произошло в 20% случаев через 2 года. В группе смешанной глаукомы, несмотря на сосудистую терапию, произошло ухудшение в состоянии полей зрения в 75% случаев (табл. 10.20).

Таблица 10.20 – Эффективность проведенного лечения относительно пациентов в сроки 2-4 года. Разница между сроками наблюдения (через 1 год, через 2 года, через 4 года) недостоверна ( $p > 0,05$ )

Критерии эффективности терапии ПЗУГ	Основная группа (ФЭХ + сосудистая терапия)		После ФЭХ без сосудистой терапии	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Стабилизация остроты зрения при динамическом наблюдении	30	100	20	66,7
Стабилизация индекса поля зрения (VFI)	30	100	20	66,7
Стабилизация MD	30	100	10	33,3
Увеличение плотности сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне (%) / контрлатеральные глаза	20/10	66,7/33,3	10/1	50/5

Примечание: достоверность  $p < 0,05$ .

В контрольной группе показатели поля зрения относительно послеоперационных данных остались без изменений. В группе сравнения произошло ухудшение показателей поля зрения и отсутствовала стабилизация глаукоматозного процесса через 2-3 года.

Плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне (%) через 2-4 года после операции в группе без

сосудистого лечения уменьшилась с  $42\pm 5,6$  до  $40\pm 5,2$ ; в группе с сосудистым лечением несколько увеличилась (с  $50\pm 4,2$  до  $53\pm 4,5$ ), что доказывает эффективность предложенной патогенетической терапии в послеоперационном периоде. Плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне (%) через 2-4 года после операции в группах с ХЗУГ и смешанной глаукомой незначительно уменьшилась, несмотря на проведение сосудистой терапии.

### **10.5.2. Результаты лечения через 5-7 лет после операций и патогенетического лечения**

Критерии эффективности лечения и процент положительных результатов через 2-7 лет после операции и лечения представлены в таблице 10.21.

В полученных результатах просматривается положительное влияние сосудистой терапии.

Стабилизация глаукоматозного процесса по полям зрения в основной группе с сосудистым лечением произошла в 100% группы с приступом глаукомы и в 85,7% случаев группы ХЗУГ в отдаленном периоде (рис. 10.25-10.26). Стабилизация глаукоматозного процесса в основной группе без сосудистого лечения произошло в 50% случаев через 5-7 лет после ФЭХ. В группе смешанной глаукомы, несмотря на сосудистую терапию, стабилизация в состоянии полей зрения сохранялась лишь в 30% случаев (табл. 10.22).

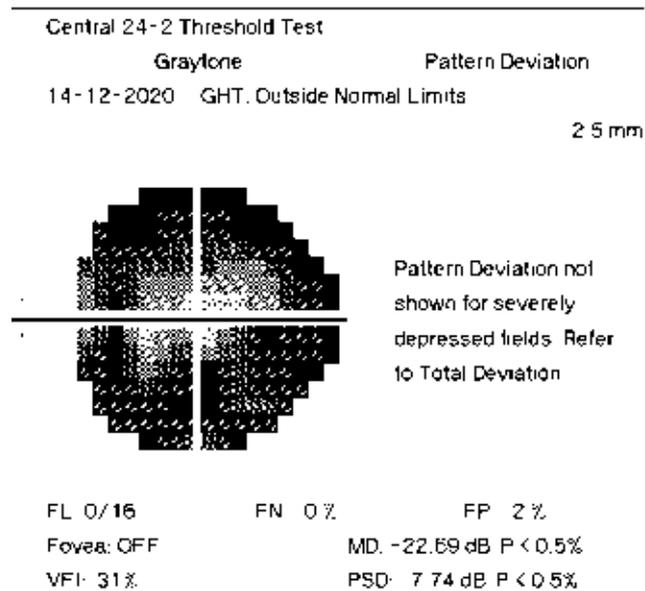


Рисунок 10.25 – Пациент А. Поле зрения пациента с ХЗУГ до лечения (без пентоксифиллина)

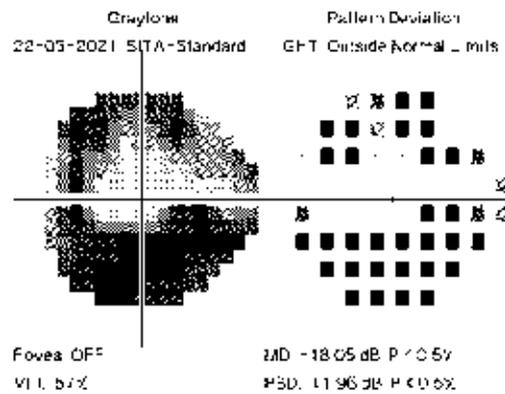


Рисунок 10.26 – Пациент А. Поле зрения пациента с ХЗУГ через 2 года после операции (СТЭК+ФЭХ) и лечения (с пентоксифиллином)

Сравнительная оценка зрительных функций в процессе наблюдения представлена в табл. 10.21, 10.22, 10.25. Как видно из таблиц, наилучшие функциональные результаты в долгосрочном периоде получены у пациентов основной группы с сосудистой терапией, что связано не только с нейропротекторным гипотензивным эффектом, но и с положительным влиянием на зрительные функции сосудистой терапии. Хотя у 2-х пациентов с ХЗУГ (4,3%) и у 9 пациентов (23%) со смешанной глаукомой произошло незначительное ухудшение

зрительных функций, несмотря на нормотензию и сосудистую терапию.

Причинами ухудшения зрения в группе сравнения на 20 глазах (83,3%) было прогрессирование катаракты, развитие макулодистрофии, прогрессирование глаукомы, несмотря на гипотензивный эффект операции. На 20 (83,3%) глазах пациентов группы сравнения произошло прогрессирование глаукоматозного процесса, несмотря на нормальные показатели офтальмотонуса, о чем свидетельствовало увеличение глаукоматозной атрофии ДЗН. На 2-х глазах (8,3%) пациентов группы сравнения прогрессирование глаукоматозной атрофии ДЗН произошло на фоне повышенного ВГД.

Гониоскопическое исследование показало уменьшение количества глаз с гониосинехиями в УПК в группе с ХЗУГ и смешанной глаукомой и увеличение подобных глаз в группе сравнения (табл. 10.23). Разница между группами статистически значима ( $p < 0,05$ ). На основе этих данных можно сделать вывод о стимулировании репаративных процессов в УПК под воздействием синустрабекулэктомии, так как гониосинехии образовывались в верхнем квадранте в проекции операции у пациентов группы сравнения.

Таблица 10.21 – Состояние зрительных функций через 5-7 лет после операций

Группы		Острота зрения			Поле зрения		
		Улучш. n (%)	Без перемен n (%)	Ухудш. n (%)	Улучш. n (%)	Без пере- мен n (%)	Ухудш. n (%)
Основная группа без сосудистой терапии		0	50 (50)	50 (50)	0	50 (50)	0
Основная группа с сосудистой терапией	Приступ глаукомы	0	26 (100)	0	0	26 (100)	0
	ХЗУГ	0	12 (85,7)	2 (4,3)	0	12 (85,7)	2 (4,3)
	Смешан- ная глаукома	0	30 (76.9)	9 (23)	0	30 (76.9)	9 (23)
Контрольная		0	70 (100)	0	0	70 (100)	0
Группа сравнения		0	20 (83,3)	4 (16,7)	0	20 (83,3)	4 (16,7)

Примечание: достоверность  $p < 0,05$ .

Таблица 10.22 – Результаты лечения. Оценка остроты зрения в динамике 1-7 лет лечения

Диагноз	Кол-во пациентов (глаз)	Visus, BCVA, M±SD				
		перед	1 год	2 года	3 года	5 -7лет
Приступ глаукомы без сосудистого лечения	80 (96)	0,3±0,2	0,4±0,1	0,4±0,2	0,1±0,1	0,05±0,05
Приступ глаукомы с сосудистым лечением	26 (30)	0,3±0,2	0,5±0,1	0,5±0,2	0,4±0,2	0,18±0,05
ХЗУГ	14 (14)	0,2±0,02	0,1±0,01	0,05±0,01	0,05±0,03	0,04±0,02
Смешанная глаукома	39 (39)	0,3±0,1	0,25±0,1	0,25±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1
7 пациентов с первичным закрытием УПК и ВМД	7 (7)	0,4±0,2	0,1±0,1	0,05±0,05	0,6±0,3	0,55±0,2
Контроль	20	0,4±0,1	0,45±0,1	0,4±0,1	0,35±0,1	0,4±0,1
50 пациентов с нормальным ВГД, начальной или незрелой катарактой и миопизацией	50	0,1±0,02	0,1±0,01	0,07±0,02	0,06±0,01	0,05±0,01
Группа сравнения: 24 пациента (48 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой	24 (48)	0,2±0,03	0,1±0,02	0,1±0,03	0,1±0,04	0,02±0,01

Примечание: BCVA – максимальная корригируемая острота зрения; достоверность  $p < 0,05$ .

Таблица 10.23 – Состояние угла передней камеры пациентов с ПЗУГ через 5-7 лет после операции

Группы	Подгруппы	Кол-во глаз	Состояние УПК			
			Круговые гониосинехии n (%)	НВС n (%)	ФВМ n (%)	Пигментация угла 2-3 ст. n (%)
Основная группа	Приступ глаукомы	126	2 (1,6)	0	0	2 (1,6)
	ХЗУГ	14	10 (71,4)	1 (7,1)	1 (7,1)	12 (85,7)
	Смешанная глаукома	39	3 (7,69)	1 (2,5)	1 (2,5)	20 (51)
Контрольная (с офтальмогипертензией)		20	0	0	0	2 (10)
Группа сравнения		24	4 (16,6)	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (16,6)

Таблица 10.24 – Результаты лечения. Плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне после операции (%) в динамике 1-7 лет лечения

Параметр	Через 14-30 дней после лечения	Через 1 год после лечения	Через 2-4 года после лечения
Приступ глаукомы без сосудистого лечения	42±5,6	40±4,2	40±5,2
Приступ глаукомы с сосудистым лечением	50±4,2	53±5,6	53±4,5
ХЗУГ	40±7,6	38±7,6	38±5,2
Смешанная глаукома	49±4,2	48±4,6	48±3,5

Примечание: достоверность  $p < 0,05$ .

Таким образом, фактоэмульсификация хрусталика с последующей сосудистой терапией пентоксифиллином индуцировала значительное улучшение перипапиллярной перфузии. Помимо этого, толщина глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae, измеренная ОКТ-ангиографией, коррелирует со структурным повреждением GСC (см. главу 4).

ОКТ-ангиография – неинвазивный количественный анализ плотности сосудов, который может помочь в мониторинге успеха терапии после операции по поводу ПЗУГ и смешанной глаукомы.

Таблица 10.25 – Результаты лечения. Оценка поля зрения (MD) в динамике

1-7 лет лечения

Диагноз	Кол-во пациентов (глаз)	Перед ФЭХ	Через 1 год.	Через 2-3года	Через 5-7 лет
Приступ глаукомы без сосудистого лечения	80(96)	-3±1	-4±1	-4±1	-5±1
Приступ глаукомы с сосудистым лечением	26 (30)	-3±1	-2±1	-2±1	-2±1
ХЗУГ	14 (14)	-12±6	-12±6	-14±6	-16±6
Смешанная глаукома	39 (39)	-10±6	-10±6	-10±6	-12±6
7 пациентов с первичным закрытием угла передней камеры и ВМД	7 (7)	-14±6	-6±2	6±2	-6±2
Контроль (офтальмогипертен зия)	20	-2±1	-1±1	-1±1	-1±1
Группа сравнения: 24 пациента (48 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой глаукомой	24 (48)	-14±7	-16±6	-16±6	-18±8

Примечание: MD – mean deviation, индекс среднего отклонения.

Таблица 10.26 – Результаты лечения ПЗУГ. Оценка остроты зрения в динамике 1-7 лет лечения

Диагноз	Кол-во пациентов в (глаз)	Visus, BCVA, M±SD				
		перед	1 год	2 года	3 года	5 -7лет
Приступ глаукомы без сосудистого лечения	80 (96)	0,3±0,2	0,4±0,1	0,4±0,2	0,1±0,1	0,05±0,05
Приступ глаукомы с сосудистым лечением	26 (30)	0,3±0,2	0,5±0,1	0,5±0,2	0,4±0,2	0,18±0,05
ХЗУГ	14 (14)	0,2±0,02	0,1±0,01	0,05±0,01	0,05±0,03	0,04±0,02
Смешанная глаукома	39 (39)	0,3±0,1	0,25±0,1	0,25±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1
7 пациентов с первичным закрытием угла передней камеры и ВМД	7 (7)	0,4±0,2	0,1±0,1	0,05±0,05	0,6±0,3	0,55±0,2
Контроль	20	0,4±0,1	0,45±0,1	0,4±0,1	0,35±0,1	0,4±0,1
50 пациентов с нормальным ВГД, начальной или незрелой катарактой и миопизацией.	50	0,1±0,02	0,1±0,01	0,07±0,02	0,06±0,01	0,05±0,01
Группа сравнения: 24 пациента (48 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой	24 (48)	0,2±0,03	0,1±0,02	0,1±0,03	0,1±0,04	0,02±0,01

Примечание: достоверность  $p < 0,05$ ; BCVA – максимальная корригируемая острота зрения.

Таблица 10.27 – Результаты лечения. Оценка поля зрения (MD) в динамике

1-7 лет лечения

Диагноз	Кол-во пациентов (глаз)	перед	1 год.	2-3года	5-7 лет
Приступ глаукомы без сосудистого лечения	80 (96)	-3±1	-4±1	-4±1	-5±1
Приступ глаукомы с сосудистым лечением	26 (30)	-3±1	-2±1	-2±1	-2±1
ХЗУГ	14 (14)	-12±6	-12±6	-14±6	-16±6
Смешанная глаукома	39 (39)	-10±6	-10±6	-10±6	-12±6
7 пациентов с первичным закрытием угла передней камеры и ВМД	7 (7)	-14±6	-6±2	6±2	-6±2
Контроль (офтальмогипертензия)	20	-2±1	-1±1	-1±1	-1±1
Группа сравнения: 24 пациента (48 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой	24 (48)	-14±7	-16±6	-16±6	-18±8

Примечание: достоверность  $p < 0,05$ ; MD – mean deviation, индекс среднего отклонения.

Таблица 10.28 – Результаты лечения ПЗУГ. Плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне после операции (%) в динамике 1-7 лет лечения

Параметр	Через 14-30 дней после лечения	Через 1 год после лечения	Через 2-4 года после лечения
Приступ глаукомы без сосудистого лечения	42±5,6	40±4,2	40±5,2
Приступ глаукомы с сосудистым лечением	50±4,2	53±5,6	53±4,5
ХЗУГ	40±7,6	38±7,6	38±5,2
Смешанная глаукома	49±4,2	48±4,6	48±3,5

Примечание: достоверность  $p < 0,05$ .

### **10.6. Исследование гипотензивных препаратов методом мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии**

Пациентам с повышенным ВГД назначалась дополнительная гипотензивная терапия. Для определения оптимальной гипотензивной терапии применялся новый электрохимический метод мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии, с помощью которого рассматривали изменение концентрации и определяли в слезной жидкости противоглаукомные препараты – тимолол, арутимол, бетоптик, пилокарпин, турсопт, дорзопт, азопт. В таблицах 2.3 и 2.4 указан состав этих препаратов.

Этот метод позволяет анализировать в формате «Электронный язык» влияние разных офтальмологических препаратов на слезную жидкость во времени. По калибровочной зависимости определялась концентрация этих препаратов в слезной жидкости. Исследовалась слезная жидкость после закапывания антиглаукомных препаратов 55 пациентов с глаукомой, из них 5 пациентов из группы контроля.

### **Изменение концентрации аруtimoла, тусoпта и пилокарпина в слезной жидкости в зависимости от времени после инстилляциии**

Гипотензивные препараты по 1 капле вносили в конъюнктивальный мешок глаза и туда же помещали диск ( $D=8$  мм) из предварительно обработанного пористого материала (фильтровальная бумага). Через определенное время бумажный диск извлекали из конъюнктивного мешка и помещали на электрод с нанесенной на него тест-системой (50 мкл). Измерения проводили через 3 мин, 1 ч и далее через каждый час в течение 6 ч после инстилляциии препарата. Влияние слезной жидкости после разного времени после инстилляциии препарата аруtimoл и тусoпт на тест-систему приведено на рис. 10.27 и 10.28 соответственно. При воздействии как аруtimoла, так и тусoпта от 3 мин до 6 час, токи растворения металлов не изменяются. На взаимодействие с ионами металлов гипотензивных препаратов указывает понижение пика токов в результате образования комплексов с металлами.

Аналогичным образом изучалось влияние времени на концентрацию тимолола, дорзопта и аозпта в слезной жидкости после инстилляциии. Из приведенных измерений следует, что концентрации аруtimoла и тусoпта в слезной жидкости в течение 6 ч не меняется. Следовательно, препараты достаточно устойчивы во времени и через 6 ч после инстилляциии продолжают оказывать действие на слезную жидкость, а также на поверхность глаза и ВГД. Также были проведены измерения через 12 ч после инстилляциии тусoпта, дорзопта, аозпта, аруtimoла, фотила и пилокарпина (табл. 10.30). Из таблицы 10.30 видно, что влияние препаратов тусoпта, дорзопта, аозпта, аруtimoла и фотила на тест-систему после инстилляциии через 12 ч все еще достаточно велико. Следовательно, препараты достаточно устойчивы во времени и через 12 ч после инстилляциии, продолжая оказывать действие на слезную жидкость и глазную поверхность.

### **Влияние концентрации препаратов на тест-систему**

На планарные электроды фирмы «Автоком» наносили 50 мкл тест-системы, затем снимали инверсионную вольтамперограмму при потенциале катодного

осаждения металлов минус 1,55 В относительно хлорсеребряного электрода с последующей разверткой в анодную сторону потенциала до 0,3 В. Полученная вольтамперограмма являлась фоновой (рис. 10.27, 10.28, кривая 1). На рис. 10.27 показаны фоновая вольтамперограмма и вольтамперограммы, полученные для тусопта в разных концентрациях *in vitro*. Можно видеть, что в присутствии тусопта токи ионов металлов, входящих в тест-систему, изменяются в разной степени в зависимости от концентрации тусопта: с ростом концентрации ток иона ртути возрастает, а у остальных металлов – уменьшается. Фильтровальной бумагой с поверхности электрода удаляли тест-систему. Влияние концентрации тусопта на тест-систему приведено в табл. 10.30. Так как основное действующее вещество в препаратах тусопт и дорзопт является одинаковым, то влияние на тест систему аналогично, поэтому влияние дорзопта на тест-систему на отдельном рисунке не приводится. Главное действующее вещество азопта – бринзоламид также влияет на тест-систему аналогично дорзоламиду, поэтому рисунок не приводится. С увеличением концентрации препарата уменьшаются токи металлов: свинца – от 19 до 12 мкА ( $\varphi = -0,53$  В), кадмия – от 20 до 11 мкА ( $\varphi = -0,75$  В), кобальта – от 20 до 10 мкА. Токи металлов – цинка и ртути почти не изменяются.

Аналогичное образом определяли влияние препаратов аруtimoла (рис. 10.28) и пилокарпина (рис. 10.29) на тест-систему (табл. 10.29-10.30).

Таким образом, было показано, что метод мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии эффективен при определении концентрации противоглаукомных препаратов арутимол, тимолол, тусопт, дорзопт, азопт, фотил и пилокарпин в тест-системе.

Аналогичным образом изучалось влияние времени на концентрацию пилокарпина в слезной жидкости после инстилляций. На рис. 10.30 показано влияние слезной жидкости пациентов после инстилляций пилокарпина через 3 мин и через 6 часов. Из рис. 10.30 (кривая 2) видно, что через 6 ч после инстилляций пилокарпина его влияние на тест систему ослабевает.

Как видно из табл. 10.30, препарат бетоптик имеет более сложный состав вспомогательных веществ, хотя концентрация активного вещества у всех препаратов одинакова (бетаксолола гидрохлорид 0,5 мг).

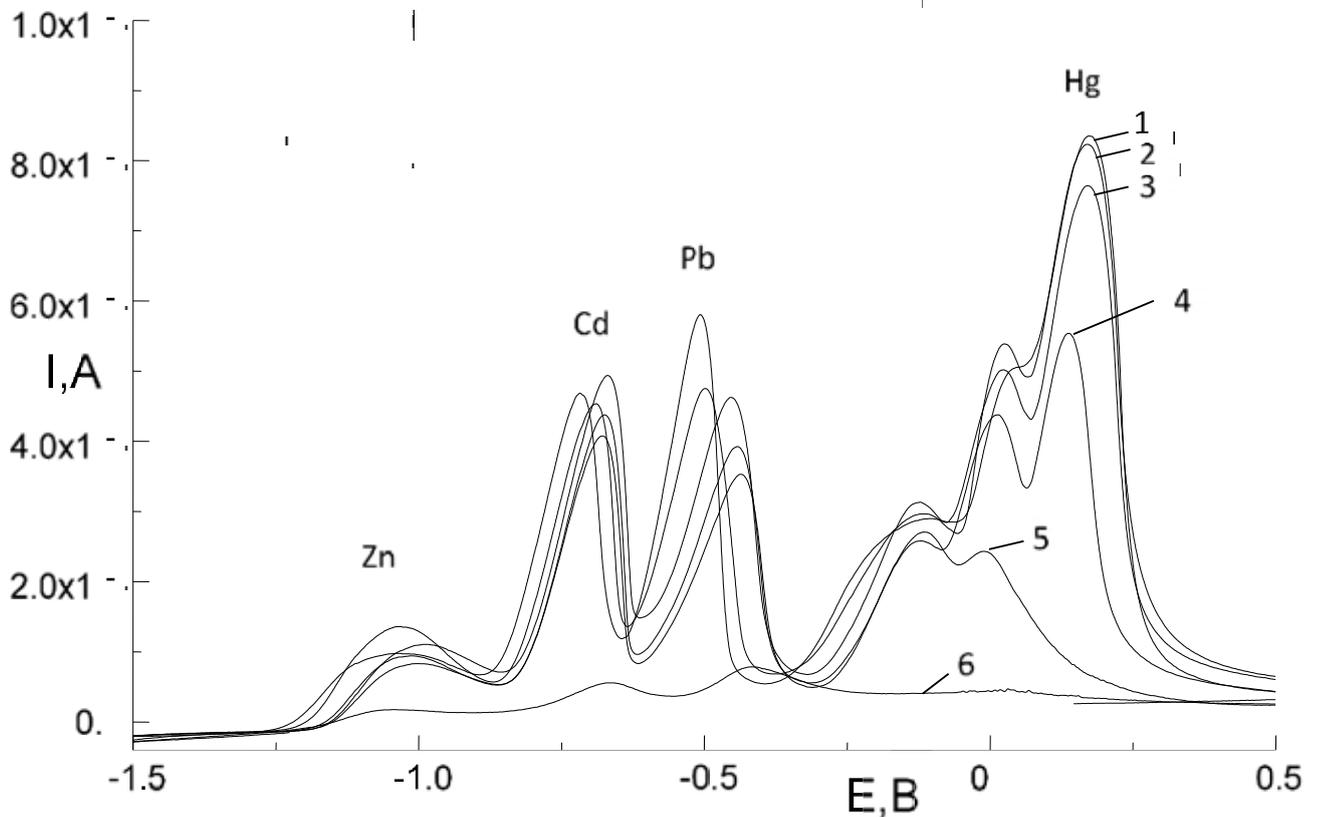


Рисунок 10.27 – Инверсионные вольтамперограммы тест-системы с трупотом концентрации (%): 1 – тест-система; 2 – слезная жидкость здоровых людей; 3-10; 4-12 ; 5-25; 6-30

Таблица 10.29 – Влияние турсопта, дорзопта, азопта, арутимола, фотила и пилокарпина на тест-систему после инстилляций через 12 часов

Слезная жидкость	Пики токов растворения металлов, мкА					
	Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
Тест-система	16	45	58,0	32	40,0	80,8
5 здоровых людей	12	34,6	50,4	23,2	36	74,6
5 больных глаукомой после инстилляций пилокарпина	22	40	50	20,3	30,1	75,5
5 больных глаукомой после инстилляций турсопта	13	36	41	21	19	68
5 больных глаукомой после инстилляций фотила	14	40	39	22	20	70
5 больных глаукомой после инстилляций азопта	12	37	34	18	19	60
5 больных глаукомой после инстилляций дорзопта	13	36	39	20	19	70
5 больных глаукомой после инстилляций арутимола	12	36	42	19,5	20.0	67

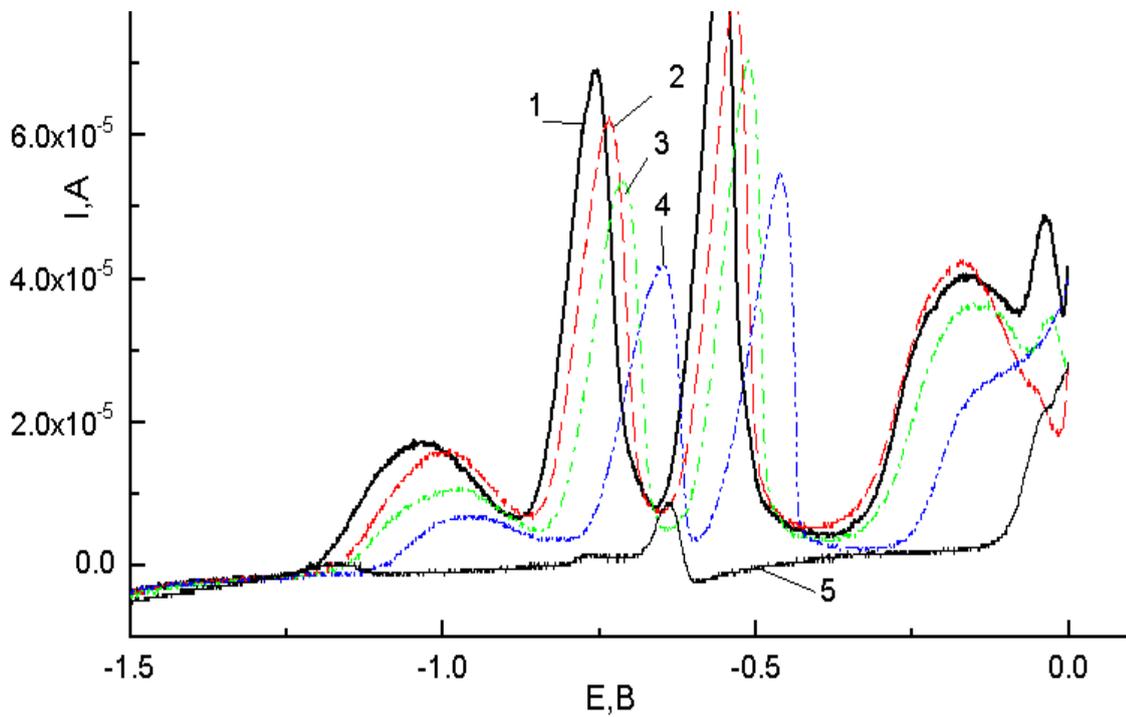


Рисунок 10.28 – Инверсионные вольтамперограммы тест-системы с арутимолом концентрации (%): 1 – тест-система; 2 – слезная жидкость здоровых людей; 3-10; 4-12; 5-25

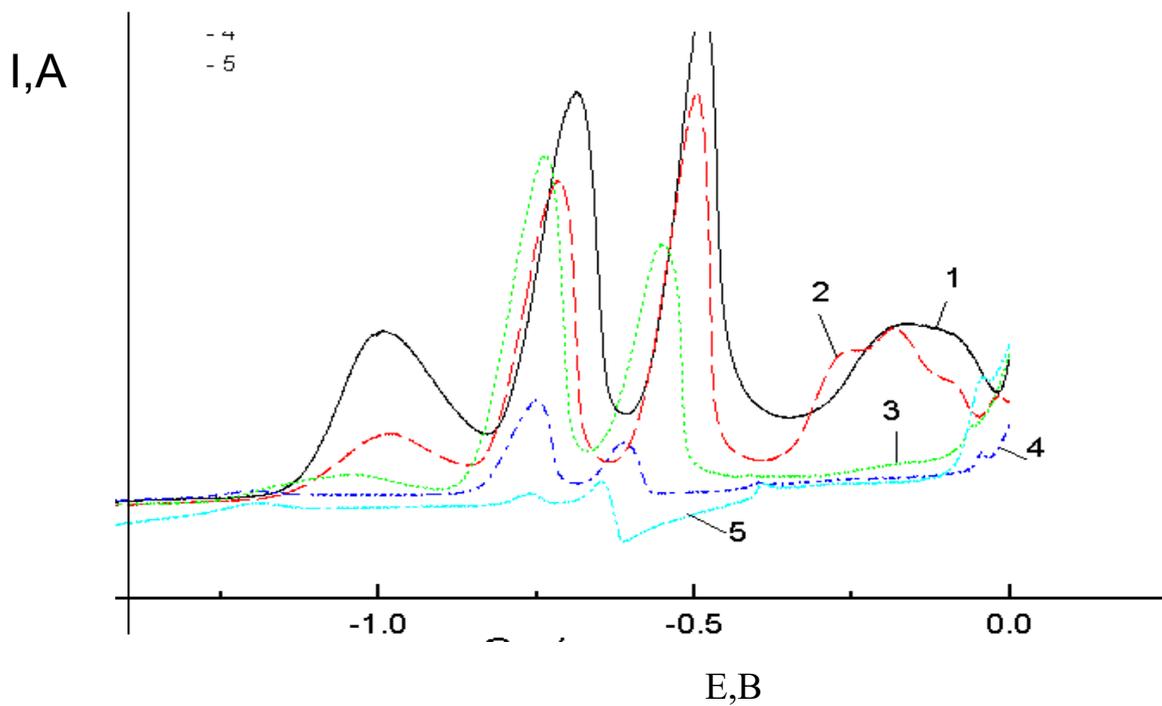


Рисунок 10.29 – Инверсионные вольтамперограммы тест-системы с пилокарпином концентрации (%): 1 – тест-система; 2 – слезная жидкость здоровых людей; 3-10% концентрации; 4-12%; 5-25%

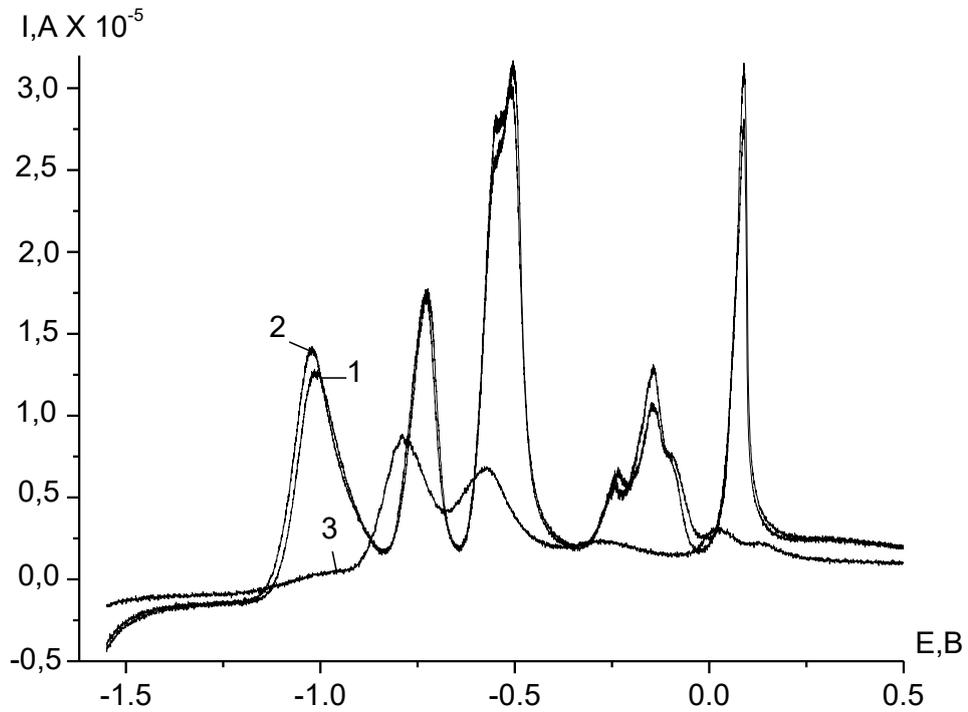


Рисунок 10.30 – Влияние слезной жидкости после инстилляции пилокарпина на тест-систему. 1 – тест-система; 2 – через 6 ч; 3 – через 3 мин

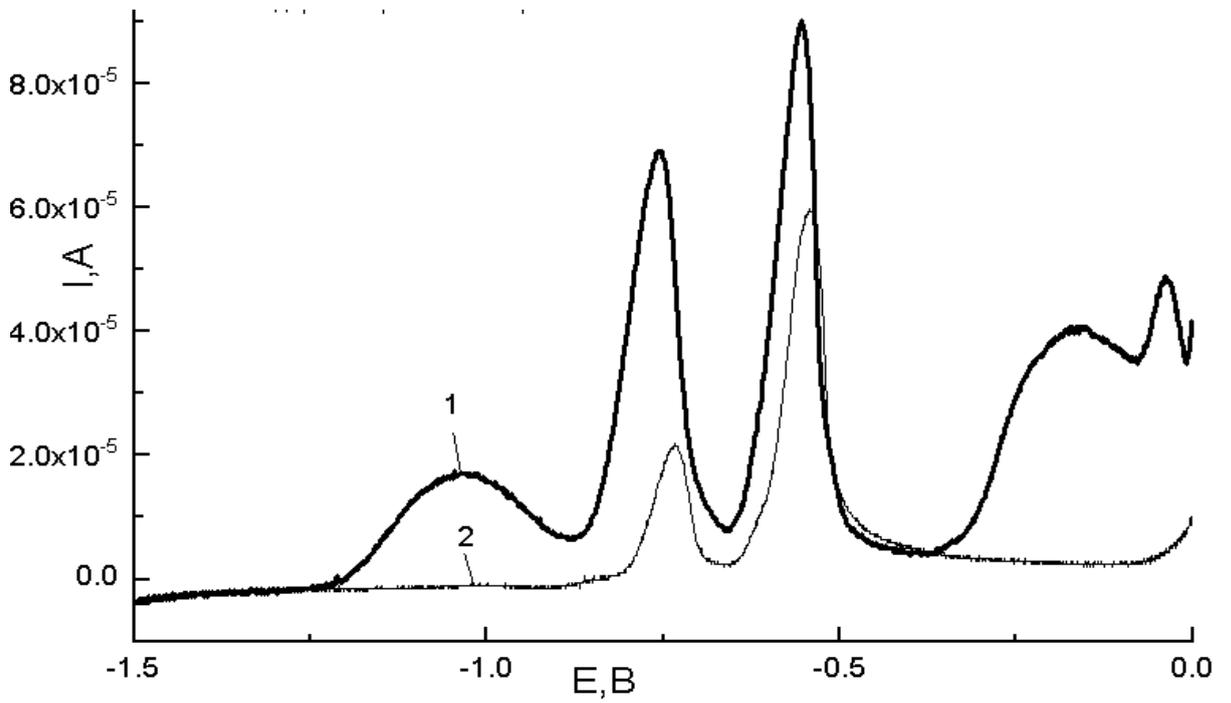


Рисунок 10.31 – Влияние слезной жидкости после инстилляии арутимолa на тест-систему. 1 – тест-система; 2 – через 3 мин – 6 ч

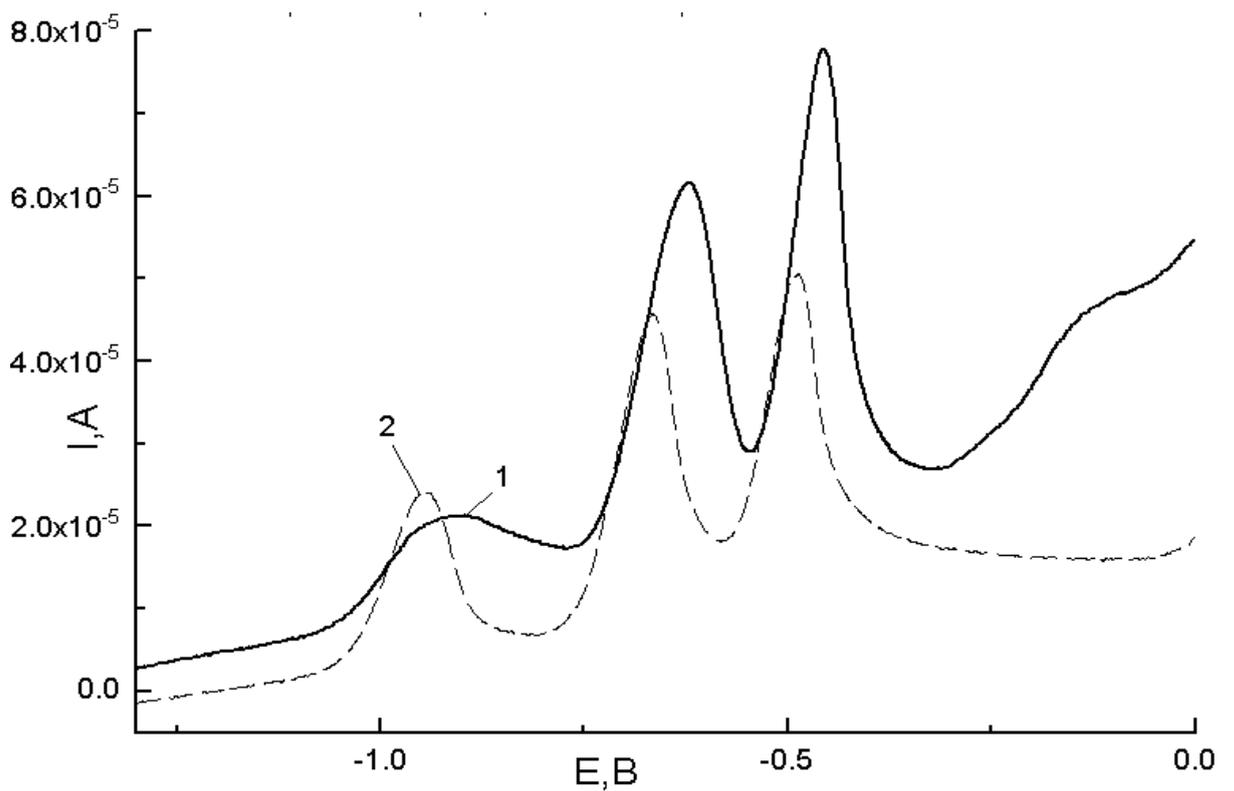


Рисунок 10.32 – Влияние слезной жидкости после инстилляии трусопта на тест-систему. 1 – тест-система, 2 – через 3 мин – 6 ч

Таблица 10.30 – Влияние селективных в-блокаторов на разные металлы

Слезная жидкость	Пики токов растворения металлов, мкА					
	Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
5 здоровых людей	1,6	14,6	14,0	13,2	13,0	12,8
5 больных глаукомой после инстилляций бетоптика	1,6	11,2	12,4	10,0	5,6	4,6
5 больных глаукомой после инстилляций беталтана	2	10	13	7,3	6,1	5,5
5 больных глаукомой после инстилляций ксонефа	2	9,5	11,5	10,4	5,0	4,2
5 больных глаукомой после инстилляций беталмика ЕС	2	11	12	9,5	6,0	5

Как видно из табл. 10.29 и 10.30, разные группы препаратов оказывают неодинаковое влияние на разные металлы, входящие в состав тест-системы. Например, арутимол и тимолол оказывают достаточно сильное влияние на кобальт, медь и кадмий. Трусопт, дорзопт и азопт увеличивают пик тока ртути, но уменьшают пики токов цинка.

Показано, что по сравнению с вольтамперограммой слезной жидкости здоровых людей влияние таких препаратов, как бетоптик, ксонеф, беталтан и беталмик ЕС наблюдается в основном на токи таких металлов, как ртуть и кобальт; токи этих металлов уменьшаются: кобальта – от 12 до 6 мкА, ртути – от 12 до 5 мкА. Это позволяет сделать вывод о том, что препараты достаточно устойчивы во времени, и через 12 ч после инстилляций продолжают оказывать действие на слезную жидкость. Влияние на тест-систему бетоптика и его дженериков (ксонеф, беталтан, беталмик ЕС) оказалось одинаковым. Одинаковое влияние дженериков на тест-систему с одинаковой концентрацией активного вещества – бетаксолола гидрохлорида 5 мг после инстилляций через 12 ч, указывает на то, что на тест-

систему в основном влияет бетаксолол.

Не выявлено разницы при воздействии на металлы по основному действующему веществу внутри групп препаратов. Разница по воздействию на величину ВГД очевидно зависит от наличия или отсутствия консервантов и других добавочных веществ, которые сконцентрированы по-разному в разных препаратах даже одной группы.

Есть существенная разница по воздействию на металлы при сравнении арутимола (тимолола) и бетоптика (с его дженериками). В частности, бетоптик образует комплексы со ртутью. То есть взаимодействие с металлами у неселективных и селективных адреноблокаторов значительно отличается.

Показано, что по сравнению с вольтамперограммой слезной жидкости здоровых людей влияние пилокарпина наблюдается в основном на токи таких металлов, как медь и свинец; токи этих металлов уменьшаются значительно быстрее: меди – от 12 до 6 мкм, свинца – от 12 до 5 мкм. Это позволяет сделать вывод о том, что препарат недостаточно устойчив во времени и через 6 ч после инстилляций его влияние на слезную жидкость уменьшается.

Таким образом, полученные данные показали, что через 2-7 лет после вмешательства достигнут абсолютный положительный эффект в основной группе с сосудистым лечением – в 100% случаев, а в группе без сосудистого лечения – в 20% случаев. В группе с сосудистым лечением острота зрения и поле зрения улучшились или остались без изменений в долгосрочном периоде у 79 (100%) больных (табл. 10.21, 10.22, 10.25).

После ФЭХ через 3-10 дней происходило увеличение толщины глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae, в группе с применением пентоксифиллина – значительное увеличение толщины этого сплетения в последующие 3 месяца.

Таким образом, фактоэмульсификация хрусталика с последующей сосудистой терапией пентоксифиллином индуцировала значительное улучшение перипапиллярной перфузии. Помимо этого, толщина глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae, измеренная ОКТ-ангиографией,

по-видимому, коррелирует со структурным повреждением ганглиозных клеток сетчатки (GCC).

ОКТ-ангиография – неинвазивный количественный анализ плотности сосудов, который может помочь в мониторинге успеха терапии после операции по поводу ПЗУГ и смешанной глаукомы.

С помощью метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии нами было доказано, что при введении препаратов ретробульбарно их действие на слезную жидкость сильнее, чем при введении препаратов инфраорбитально. Инстилляцией антиглаукомных препаратов, в частности «Азарга», практически не влияет на вводимые препараты-анестетики.

Показано, что по сравнению с вольтамперограммой слезной жидкости здоровых людей влияние препаратов арутимол, тусопт и его дженериков наблюдается в основном на токи таких металлов, как медь и кобальт; токи этих металлов уменьшаются: меди – от 12 до 6 мкм, кобальта – от 12 до 5 мкм. Это позволяет сделать вывод о том, что препараты достаточно устойчивы во времени и через 12 ч после инстилляцией продолжает оказывать действие на слезную жидкость.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данная работа представляет собой результат наблюдения за 236 пациентами (306 глаз), в том числе ретроспективно (до 7 лет), из которых по критериям включения были отобраны 79 пациентов для комбинированного лечения с патогенетическим сосудистым и противовоспалительным лечением для подробного анализа результатов лечения.

Несмотря на возможности современной науки и техники, подробного рассмотрения патогенетических механизмов ПЗУГ, вопрос ранней диагностики предрасположенности к острому приступу глаукомы (ОПГ) остается актуальным. Как известно, верификация диагноза закрытоугольной глаукомы основана на биометрических показателях и данных компьютерной томографии переднего отрезка глаза, однако не у каждого пациента с узким углом и мелкой передней камерой развивается острый приступ. Очевидно, что глазная биометрия является фактором риска развития острого приступа глаукомы. Однако могут быть и другие физиологические факторы, провоцирующие острый приступ глаукомы, так как не все пациенты с узким углом и мелкой передней камерой, даже с нанофтальмом, как известно, переживают острые приступы глаукомы.

В настоящей работе мы дали ответы на поставленные вопросы: почему одно первичное закрытие угла передней камеры приводит к острому приступу глаукомы, а другое – к хроническому заболеванию: к закрытоугольной глаукоме; почему острый приступ глаукомы почти никогда не происходит на обоих глазах одновременно.

В представленной работе подробно описаны патогенетически ориентированные подходы к лечению ПЗУГ и смешанной глаукомы.

На основе проведенных общих и специальных клинических, лабораторных и молекулярно-генетических исследований проводилась дифференциальная диагностика заболевания и лечения пациента, что являлось важным этапом выбора

метода лечения, прогноза течения и тактики дальнейшего регулярного наблюдения пациентов. Она проводилась с помощью разработанного на основе литературных данных и собственного опыта патогенеза закрытоугольной глаукомы, кратко приведенного на рис. 11.1.

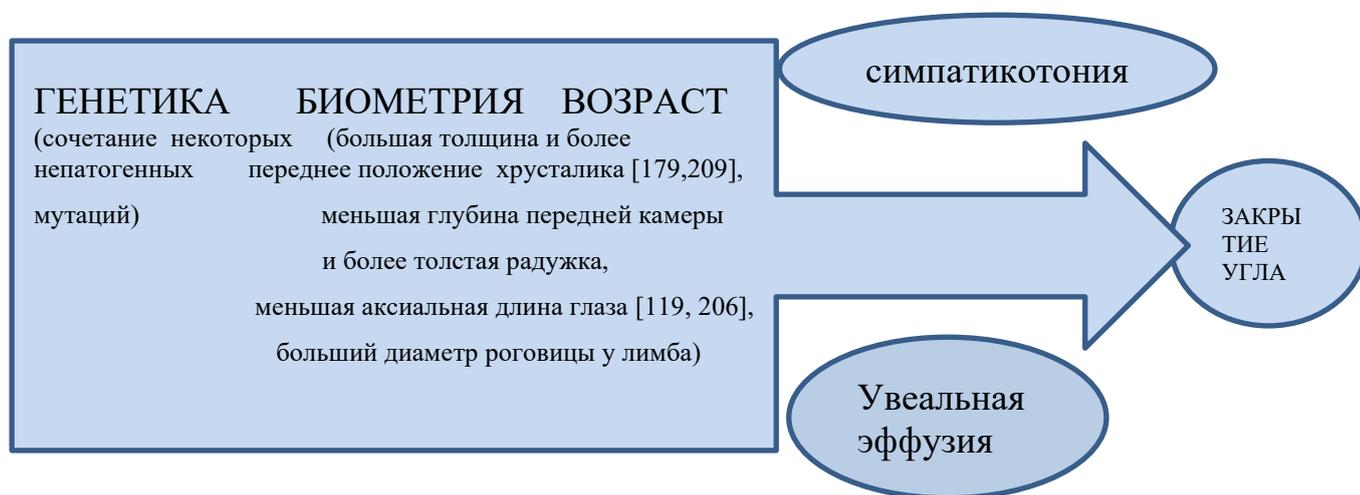


Рисунок 11.1 – Схема ведущих факторов патогенеза острого закрытия угла передней камеры

Приступы глаукомы бывают при следующих разновидностях ПЗУГ: зрачковый блок, витреохрусталиковый блок, синдром плоской радужки. И никогда не встречаются при «ползучей» ХЗУГ.

По нашему мнению, при наблюдении за пациентами с ПЗУГ большое значение имеет определение симпатико-парасимпатического статуса пациента. Наши результаты продемонстрировали преобладание тонуса симпатической нервной системы над парасимпатической у пациентов с приступами глаукомы. Об усилении симпатической регуляции кровотока говорит уменьшение ВСР, HF (200±50) и увеличение LF. Показатель HF увеличивается после купирования приступа глаукомы (HF=500±120), но остается ниже контроля (900±90). Это означает, что частичный спазм хориоидальных артериол и нарушение кровообращения сохраняется, что требует внимания к сосудистой терапии после купирования приступа.

Изолированные гиперкоагуляционные сдвиги, локальный тромбо-

геморрагический синдром (обнаружение внутрисосудистых агрегатов, пристеночное тромбообразование в неососудах радужки, фибринообразование в тканях (подтверждение эндотелиальной дисфункции)) доказывают участие сосудистого компонента при остром приступе глаукомы и необходимость использования сосудистой терапии. Об изолированных гиперкоагуляционных сдвигах свидетельствуют: сокращение времени рекальцификации, времени толерантности крови к гепарину, уменьшение индекса толерантности. В сыворотке крови больных первичными глаукомами в группах «нуждающихся в коррекции гемостаза» повышается содержание ЦИК (Ед. ОП) – центрального показателя иммунитета и гемостаза: у 213 у пациентов с ПОУГ, у 221 пациента со смешанной глаукомой и у 193 у пациентов с ПЗУГ ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой остальных пациентов – 120. Это доказывает взаимосвязанные иммуно-гемостатические механизмы. Изменения в свертывающей и фибринолитической системах крови и слезы сопровождаются хронической эндотелиальной дисфункцией при ЗУГ, подтвержденной наличием внутрисосудистых агрегатов на гистологических препаратах. Во время острого приступа VEGF выявляется в слезе у всех обследованных больных в высоких концентрациях от 1200 до 2500 пкг/мл, что является доказательством ишемических нарушений при критических формах ЗУГ.

ФЭХ при ПЗУГ представляет собой трудную и актуальную проблему практической офтальмологии. Несмотря на успехи в создании новых хирургических способов лечения глауком, которые постоянно совершенствуются и обновляются, компенсация ВГД при ПЗУГ, особенно в отдаленные сроки после хирургического вмешательства, остается наименее успешной, т.к. с каждым новым приступом глаукомы происходит уменьшение эндотелиальных клеток роговицы. Может происходить зарастание колобомы, особенно в отдаленном периоде. Манипуляции на коротком глазу с синехиями и флоппи-синдромом сами по себе представляют сложность. Нами разработана новая методика раскола ядра для устранения этих недостатков (см. раздел 10.1).

При этом способе отсутствует избыточное расшатывание слабых при ПЗУГ цинновых связок за счет очень щадящего вращения ядра хрусталика из-за

произведения первых двух бороздок из одной точки и поскольку раскол с помощью пинцета для капсулорексиса можно произвести уже при сокращении глубины ядра хрусталика наполовину.

После удаления хрусталика в глазах с повышенным «хориоидальным» давлением происходит значительное углубление передней камеры, расширение УПК, уменьшение ТХ, таким образом нивелируются патологические изменения при ПЗУГ, улучшается циркуляция внутриглазной жидкости, что особенно важно для регуляции ВГД в глазах с ПЗУГ. Полученные результаты позволяют рекомендовать факоэмульсификацию хрусталика для лечения больных со зрачковым блоком на более ранних этапах лечения и как эффективный патогенетический метод лечения и профилактики острого приступа глаукомы у пациентов со зрачковым блоком.

Во время приступа глаукомы, а также у пациентов со смешанной глаукомой выявлено нарушение регионарного кровотока в глубоком перипапиллярном сосудистом сплетении на уровне lamina cribrosae. Плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне (%) у пациентов с приступом глаукомы составила  $33 \pm 5,6$  относительно контрлатеральных глаз с первичным закрытием угла передней камеры:  $50 \pm 4,7\%$ . Это снижение плотности коррелировало с истончением слоя ганглиозных клеток и соотносилось с повышением симпатической регуляции кровотока ( $p < 0,05$ ).

По нашим данным, после факоэмульсификации произошло достоверное увеличение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae ( $p \leq 0,05$ ) ( $51 \pm 3,5\%$ ). Таким образом, факоэмульсификация хрусталика индуцирует улучшение перипапиллярной перфузии, но недостаточное. Структурные параметры (толщина RNFL) уменьшились за счет уменьшения отека. Реперфузия в капиллярах глубокого сплетения при нормализации ВГД у больных глаукомой свидетельствует об эффективности ФЭХ при ПЗУГ. Результаты, достигнутые при снижении внутриглазного давления, позволяют предположить, что при ранних стадиях закрытоугольной глаукомы улучшение перфузии и уменьшение толщины

хороидеи в макуле могут быть наиболее информативными биомаркерами в оценке эффективности ФЭХ и потенциально использоваться для оценки долгосрочного положительного влияния факоэмульсификации при ПЗУГ на зрительные функции. Полученные результаты подчеркивают преимущества факоэмульсификации хрусталика для лечения больных с закрытоугольной глаукомой. При повышении «хориоидального» давления во время приступа глаукомы необходимо начать с выполнения факоэмульсификации хрусталика в сочетании с иридэктомией, т.к. нами доказано, что факоэмульсификация не только меняет биометрические показатели, но и снижает «хориоидальное» давление. В то время как при иридэктомии не происходит снижения «хориоидального» давления и может повышаться синехиогенез.

Следует обратить внимание на уменьшение ТХ в основной группе после ФЭХ, особенно в фовеолярной зоне (в 1,23 раза), в то время как в основной группе после ЛПИ и в контрольной группе после ФЭХ этот показатель почти не изменился. А в группе сравнения после СТЭК в фовеоле даже увеличился в 1,27 раза. Уменьшение толщины хороидеи («хориоидального» давления), по нашему мнению, является одним из гипотензивных факторов после ФЭХ при ЗУГ. Участие хориоидального давления в возникновении приступа глаукомы косвенно доказывает, что приступ зачастую происходит на глазу с большим ПЗО и меньшей толщиной роговицы.

Высокая положительная корреляционная связь между высоким уровнем цитокинов в слезе и вариабельностью сердечного ритма является прогностически неблагоприятным признаком отсутствия эффекта профилактической иридэктомии и возникновения острого приступа на другом глазу, что диктует необходимость выполнения факоэмульсификации даже прозрачного хрусталика через 1 мес. после ФЭК+ИОЛ на первом глазу.

Нами доказано, что применение консервативной противовоспалительной и сосудистой терапии значительно улучшает перипапиллярный кровоток.

Учитывая усиление образования синехий в месте иридэктомии, отсутствие эффекта снижения «хориоидального» давления от иридэктомии, показанием к

профилактической иридэктомии является врожденное аппозиционное первичное закрытие угла передней камеры, в том числе в сочетании с «влажной» формой ВМД. В остальных случаях показано проведение факоемульсификации хрусталика первым этапом. Также факоемульсификация необходима на контрлатеральном глазу в ближайший период при выработке высокого количества цитокинов при ОПГ на первом глазу.

Разработанная нами классификация ПЗУГ с учетом патогенетических особенностей имеет четкую практическую направленность, т.к. учитывает необходимость ЛПИ при врожденном аппозиционном иридоотрабекулярном контакте и подчеркивает отсутствие ее необходимости при врожденном и приобретенном синехиальном иридоотрабекулярном контакте из-за провокации синехиогенеза.

Учитывая системную воспалительную реакцию, лимфоцитарно-плазмоцитарную инфильтрацию при закрытоугольной глаукоме, выявленную нами при морфологическом исследовании, выраженное фибринообразование и изменение уровня цитокинов во время приступа глаукомы, по нашему мнению, необходимо применение дексаметазона и блокатора цитокинов – пентоксифиллина.

Учитывая выявленную нами функциональную неполноценность локального фибринолиза, аутоиммунную и пролиферативную природу синехий, целесообразно применение тромболитика урокиназного типа у пациентов, в частности, с закрытоугольной глаукомой.

Учитывая нарушение кровообращения на уровне lamina cribrosae при закрытоугольной и смешанной глаукоме, применение пентоксифиллина, одновременно блокирующего цитокины и улучшающего реологические свойства крови, является патогенетически обоснованным.

Таким образом, схема консервативного противовоспалительного и сосудистого лечения включает терапию пентоксифиллином 2% с противовоспалительной, антиагрегантной и сосудистой целью. Пентоксифиллин 2% вводили по 200 мг в день в/в струйно в течение 3-х дней, далее по 1200 мг/день

per os в течение 4 недель. А также применялась противовоспалительная терапия: терапия глюкокортикостероидами (ГК) по 8 мг в течение 2-х дней, а с целью фибринолиза и в качестве антиагреганта применялась парабульбарно гемаза по 5 000 ЕД., разведенная в 0,5 мл антиоксиданта – 1% раствора эмоксипина в течение 3-х дней.

Пентоксифиллин снижает сывороточные уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , С-реактивный белок) и другие иммунорегуляторы. Также было обнаружено, что он оказывает антитромботическое, антиоксидантное и антифибриногенное действие.

Как известно из инструкции препарата пентоксифиллин, показанием к его применению является острая, подострая и хроническая недостаточность кровообращения в сетчатке или в сосудистой оболочке глаза. Пентоксифиллин является лицензированным препаратом, используется для лечения и других заболеваний, поэтому клинические испытания фазы I не требуются для введения людям. Пентоксифиллин (трентал) оказывает слабовыраженное сосудорасширяющее, антигипоксическое действие, улучшает реологические свойства крови.

Для эффективной дозировки анальгизирующих офтальмологических препаратов требуется оценка динамики изменения их концентрации в слезной жидкости во времени. Исследована принципиальная возможность применения метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии в целях определения фармакинетики местноанальгизирующих препаратов. Наиболее глубокое обезболивание с клинической точки зрения вызывает наропин. Больные спокойнее ведут себя на операционном столе. Введение лидокаина нередко сопровождается аллергической реакцией (вплоть до анафилактического шока).

Нами показано, что при введении препаратов ретробульбарно их действие на слезную жидкость более эффективно, чем при введении препаратов инфраорбитально. В связи с этим сделан вывод о большей эффективности ретробульбарной анестезии по сравнению с инфраорбитальной.

Проведенные нами исследования доказывают значительные изменения в аутоантителообразовании, концентрациях и уровнях цитокинов ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  при открытоугольной, смешанной и закрытоугольной глаукоме, повышение уровня ТФР- $\beta$ 1 и VEGF при закрытоугольной глаукоме. Содержание ЦИК значительно увеличено в группе «нуждающихся в коррекции нарушений гемостаза», обнаружено значительное количество продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе больных глаукомой в сочетании с изменением количества цитокинов в слезе. Полученные данные доказывают, что происходят взаимосвязанные изменения не только в иммунной, но и в свертывающей системах. Особенно четко это видно при исследовании локального иммунитета. Наглядным доказательством нарушения кровообращения с нарушением в свертывающей системе крови на уровне сосудов ДЗН является исследование на приборе ангио-ОКТ (RS-3000 Advance 2 AngioScan (Nidek, Япония)) состояния особенно глубокого сосудистого сплетения ДЗН на уровне решетчатой пластинки. Кровоснабжение этой части зрительного нерва происходит из хориоидальных сосудов системы ЗЦА, которые обильно оплетены вегетативными нервами [79], в отличие от ретинальных сосудов и ЦАС. Таким образом, активация симпатической нервной системы приводит к вазоспазму именно хориоидальных сосудов и нарушению кровообращения ЗН на уровне решетчатой пластинки. На глазах с первичным закрытием угла передней камеры плотность этих сосудов значительно превышает плотность сосудов глубокого сплетения на глазу после перенесенного острого приступа глаукомы. Такая закономерность прослеживается у всех пациентов с закрытоугольной глаукомой. Повышение VEGF в сыворотке крови и слезе у этих пациентов также доказывает значительные ишемические нарушения.

Совместно с Балашовой Л.М. и Ивановой (Винер) М.Е. разработан проприетарный алгоритм биоинформатического анализа данных полноэкзомного/полногеномного секвенирования у пациентов с ПЗУГ в сочетании с ВМД, позволяющий уточнять прогноз течения и тяжести пролиферативного процесса с учетом клинических и генетических данных. В работу алгоритма включен анализ наличия мутаций в генах, прямо или косвенно участвующих в

процессе ангиогенеза, и основных сигнальных путей. Анализ результатов обнаруженных мутаций в группе пациентов с клиническим диагнозом «первичная закрытоугольная глаукома или первичное закрытие угла передней камеры, возрастная макулярная дегенерация сетчатки» выявил полиморфизм гена ARMS2 rs10490924. Анализ результатов обнаруженных мутаций в группе пациентов с клиническим диагнозом «закрытоугольная глаукома или первичное закрытие угла передней камеры» выявил полиморфизм rs25864884 гена Col1A1. Таким образом, для возможности уточнять прогноз хода течения и тяжести процесса у пациентов с закрытоугольной глаукомой и ВМД, для подбора оптимальной терапевтической тактики и возможности патогенетически-ориентированного таргетного лечения необходимо проведение специализированного молекулярно-генетического теста с применением усовершенствованного алгоритма анализа полученных данных.

При анти-VEGF терапии у пациентов с «влажной» формой ВМД производилась профилактическая иридэктомия.

Удачной комбинацией является сочетание интравитреального введения анти-VEGF и кортикостероидов. Глюкокортикостероиды являются в некоторой степени альтернативой анти-VEGF терапии. Так, при выраженном макулярном отеке многие хирурги предпочитают интравитреальное введение озурдекса [276].

Полная характеристика аллелей генов, вовлеченных в патогенез ВМД, позволит расширить перспективы превентивной терапии сухой и экссудативной формы ВМД. По нашему мнению, необходимо создание фармакогенетических диагностических панелей для прогноза возможных неблагоприятных побочных эффектов при интравитреальных инъекциях и использование генетических биомаркеров, когда это необходимо и принесет заведомо положительный эффект.

Для определения причин хронического закрытия угла ПК нами было произведено морфологическое исследование энуклеированных терминальных глаз. Критериями оценки результатов морфологических исследований служили: интенсивность фибробластной пролиферации и воспалительной инфильтрации.

Образование периферических передних синехий между периферией радужки

и трабекулярной сетью в иридокорнеальном углу является основным этиологическим фактором при хроническом закрытии угла. Образованию передних синехий способствует несколько механизмов. В первую очередь, по нашему мнению, это аутоиммунное воспаление. Отек и гиперемия цилиарных отростков оттесняет кпереди радужку, повреждаются коллагеновые волокна трабекулярной сети, происходит деэндотелизация трабекулярной пластинки, вследствие чего сужается и закрывается угол передней камеры, повышается сопротивляемость оттоку внутриглазной жидкости. Ишемия вследствие повышения ВГД вызывает образование неососудов в радужке, в которых наблюдаются агрегаты форменных элементов крови. Стенки новообразованных сосудов неполноценны, что способствует кровоизлияниям. Таким образом, кроме аутоиммунного воспаления, при ПЗУГ мы наблюдаем признаки синдрома эндотелиальной дисфункции, взаимосвязанного с воспалительными процессами. Причем в месте лазерной колобомы происходит повышенное образование синехий у пациентов с приобретенным синехиальным закрытием угла передней камеры.

Итак, в основе патогенеза хронической закрытоугольной и смешанной глаукомы лежат аутоиммунные процессы, доказательством чего являются обнаруженные циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови, аутоантитела к нДНК и к дДНК, коллагену II типа, коллагену IV типа, общему белку миелина, а также лимфо-плазмоцитарная воспалительная инфильтрация в месте сращения радужки с роговицей. Доказательством нарушения гемостаза при закрытоугольной глаукоме является обнаружение внутрисосудистых агрегатов. Пристеночное тромбообразование в неососудах, радужке, фибрин в тканях – доказательства хронической эндотелиальной дисфункции при ПЗУГ. Окружение капилляров цилиарных отростков кольцом фибрина свидетельствует об остром вазомоторном расстройстве и выходе плазмы, содержащей фибриноген, в окружающую ткань. Это является косвенным свидетельством эмоциональной и вазомоторной неустойчивости у больных этой формой глаукомы. Нарушения в системах иммунитета и гемостаза являются процессами взаимосвязанными. Повышенная жесткость радужки является биомаркером острого приступа ПЗУГ и

может послужить дальнейшей мишенью для терапевтического воздействия. «Флотирующая» радужка является биомаркером хронической закрытоугольной («ползучей») глаукомы.

Впервые для исследования патогенеза закрытоугольной и смешанной глаукомы нами использованы методы: вариант твердофазного иммуноферментного анализа, который основан на обнаружении иммунного комплекса, полногеномного секвенирования, инверсионной вольтамперометрии. Ввиду недостаточных сведений о сосудистых нарушениях при ЗУГ нами активно применен метод ОКТ-ангиографии впервые на приборе RS-3000 Advance 2 (Nidek, Япония) с использованием программного обеспечения AngioScan.

По нашему мнению, необходимо учитывать не только эпидемиологическую и анатомическую предрасположенность при ПЗУГ, но и исследовать симпатопарасимпатический статус пациента, обращать внимание на толщину хороидеи и на генетическую предрасположенность. Необходимо расширить применение ОКТ-ангиографии при ПЗУГ. Выявление отклонений при данных видах исследования может повлиять на сроки и тактику лечения этих больных.

Таким образом, нам удалось доказать участие аутоиммунных процессов и вегетативной дисфункции, нарушение гемостаза, нарушение регионарного кровотока в глубоком перипапиллярном сосудистом сплетении при закрытоугольной и смешанной глаукоме. Считаем, что предложенная нами терапия в сочетании с факоемульсификацией хрусталика под местной ретробульбарной анестезией, имеющая патофизиологическое обоснование, позволяет эффективно бороться с наиболее тяжелыми формами глаукомы – закрытоугольной и смешанной.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее ведение пациентов с ПЗУ с учетом выявления пациентов с симпатикотонией позволит улучшить прогноз для своевременного направления больных на ФЭХ для снижения интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений. Измерение уровня провоспалительных цитокинов во время приступа глаукомы позволит произвести ФЭХ на контрлатеральном глазу значительно раньше для предотвращения на нем приступа глаукомы.

Результаты работы позволили поставить ряд новых научных задач.

В частности, выявление и описание генетических полиморфизмов, вовлеченных в патогенез ВМД и ПЗУГ, позволит расширить перспективы превентивной и таргетной терапии этих заболеваний. Необходимо создание новых фармакогенетических диагностических панелей для прогноза возможных неблагоприятных побочных эффектов при интравитреальных инъекциях и использование генетических биомаркеров, когда это необходимо и принесет заведомо положительный эффект.

При морфологическом исследовании нами было выявлено эмпирическим путем и описано, что радужка глаз пациентов с ПЗУГ значительно жестче по сравнению радужками с ХЗУГ. На основе этого в дальнейшем открываются перспективы для разработки таких методов лечения ПЗУГ, как снижение жесткости радужки.

По нашему мнению, ПЗУ может быть отнесено к периоду в течение глаукомной оптической нейропатии, предшествующего смерти аксонов, а затем и самой ГКС – «критическому периоду дисфункции» или к «пластическому» периоду. Это понятие в России введено Зуевой М.А. (2016). Во время этого периода по данным паттерн ЭРГ меняется активность ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) задолго до снижения толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Исследования с помощью инверсионной вольтамперометрии были проведены *in vitro*, но при экстраполяции в клинику мы можем опираться на результаты этого точного исследования. Так, меньшая стойкость эйлеа по сравнению с луцентисом поможет клиницисту увеличивать или уменьшать дозы и интервалы введения препаратов в будущем.

## ВЫВОДЫ

1. В российской популяции пациентов с диагнозом «первичное закрытие угла передней камеры, возрастная макулярная дегенерация сетчатки» при наличии «влажной» формы ВМД с врожденным аппозиционным первичным закрытием угла передней камеры (не синехиальным) выявлено сочетание непатогенных мутаций (ARMS2 rs10490924, MFRP – rs3814762, rs36015759 и rs2510143, COL1A1 rs25864884).

2. Нарушения в системе гемостаза больных первичными формами глаукомы взаимосвязаны с повышением содержания в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (Ед. ОП).

3. Нарушение регионарного кровотока в хориоидальных сосудах, связанное с выраженной симпатикотонией, способствует развитию приступа глаукомы.

4. Повышение жесткости радужки и локальный тромбо-геморрагический синдром, характеризующийся формированием внутрисосудистых агрегатов, пристеночным тромбообразованием в неососудах радужки, фибринообразованием в тканях, сопровождают приступ глаукомы.

5. Нарушение регионарного кровотока характеризуется снижением плотности сосудов в глубоком перипапиллярном сосудистом сплетении на уровне lamina cribrosa до  $33 \pm 5,6\%$  у пациентов с приступом глаукомы, до  $39 \pm 5,7\%$  у пациентов со смешанной глаукомой относительно контрлатеральных глаз ( $p < 0,05$ ), коррелирует с истончением слоя ганглиозных клеток и соотносится с повышением симпатической регуляции кровотока.

6. При лечении ПЗУГ и смешанной глаукомы показана высокая эффективность препарата пентоксифиллин, одновременно блокирующего синтез провоспалительных цитокинов и улучшающего реологические свойства крови, что проявляется в сохранении или уменьшении уровня светочувствительности сетчатки (MD) за период наблюдения, повышении плотности капилляров

глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне (%) на  $18 \pm 2,1$  через 1-6 мес.; увеличении толщины комплекса ганглиозных клеток на  $3 \pm 1,96$  мкм у пациентов с приступом глаукомы.

7. При повышении «хориоидального» давления во время приступа глаукомы, а также при смешанной глаукоме показана факоэмульсификация хрусталика в сочетании с иридэктомией, что снижает «хориоидальное» давление в 1,23 раза и индуцирует значительное улучшение перипапиллярной перфузии ( $p \leq 0,05$ ) – до  $51 \pm 3,5\%$ .

8. Для восстановления регионарного кровотока во время острого и подострого приступов глаукомы, а также при смешанной глаукоме в схемы лечения необходимо включение: внутривенной стероидной противовоспалительной терапии с первых дней приступа, выполнение факоэмульсификации хрусталика без превентивной иридэктомии, использование вазопротекторной терапии пентоксифиллином в пред- и послеоперационном периоде.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики острого приступа глаукомы на контрлатеральном глазу целесообразно определять в динамике содержание в сыворотке крови и в слезе VEGF, ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ 1 во время приступа глаукомы. В случае высокого уровня цитокинов необходимо выполнение факоэмульсификации даже прозрачного хрусталика на контрлатеральном глазу через 1 мес. после ФЭК+ИОЛ на первом глазу для предотвращения приступа на нем.

2. Выявление разницы между обоими глазами в глубине передней камеры на ОКТ переднего отрезка глаза или при биометрии во время приступа глаукомы позволяет определить ведущий механизм закрытия угла передней камеры – витреохрусталиковый или зрачковый блок, что позволяет определиться с необходимостью назначения пилокарпина и дальнейшей тактикой лечения.

3. Учитывая усиление образования синехий в месте иридэктомии, отсутствие эффекта снижения «хориоидального» давления от иридэктомии, показанием к профилактической иридэктомии является: врожденное аппозиционное первичное закрытие угла передней камеры, в том числе в сочетании с «влажной» формой ВМД. В остальных случаях показано проведение факоэмульсификации хрусталика.

4. Наиболее эффективной анестезией для купирования острого приступа глаукомы является ретробульбарная блокада с применением препаратов наропин, лидокаин или хирокаин.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

AMD – age-related macular degeneration

HF – High Frequency – короткие волны, характеризуют работу парасимпатической системы

LF – Low Frequency – длинные волны, характеризуют работу симпатической системы

CNV – choroidal neovascularization;

mGCC – macular retinal ganglion cells complex, комплекс ганглиозных клеток сетчатки в макулярной зоне

HSP – heat shock proteins, белки теплового шока

MAC – membrane attack complex, комплекс мембранной атаки

MD – mean deviation, индекс среднего отклонения

NA – Not available.

NGS – next generation sequencing

OD – правый глаз (oculus dexter)

OS – левый глаз (oculus sinistrum)

SD-ОКТ – spectral domain

RNFL – retinal nerve fiber layer, слой нервных волокон сетчатки

VEGF – vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста

VUS – variant of unknown significance, вариант с неизвестным значением

VFI – visual field index, индекс поля зрения

АГО – антиглаукоматозная операция

АГ – антиглаукоматозные

Аг – антигены

АД – артериальное давление

АПФ – ангиопролиферативный фактор

Ат – антитела  
ВГД – внутриглазное давление  
ВГЖ – внутриглазная жидкость  
ВМД – возрастная макулярная дегенерация  
ГЯ – глазное яблоко  
ДЗН – диск зрительного нерва  
дДНК – денатурированная ДНК  
ГКС – глюкокортикостероид  
ИОЛ – интраокулярная линза  
ИЛ – интерлейкин  
ЛПИ – лазерная периферическая иридэктомия  
НВ – неоваскуляризация  
НВС – новообразованные сосуды  
НВМ – неоваскулярная мембрана  
нДНК – нативная ДНК  
ОБМ – общий белок миелина  
ПЗ – поле зрения  
ПК – передняя камера  
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома  
ПЗУГ – первичная закрытоугольная глаукома  
ПЗО – передне-задняя ось  
ОПГ – острый приступ глаукомы  
ОКТ – оптическая когерентная томография  
ОГ – офтальмогипертензия  
ПОПГ – подострый приступ глаукомы  
ПЗУПК – первичное закрытие угла передней камеры  
ПЗО – передне-задний отрезок  
Р/б – ретробульбарно  
РПЭ – ретинальный пигментный эпителий  
СД – сахарный диабет

ТХ – толщина хориоидеи

ТФР- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста бета 1

УЗБМ – ультразвуковая биомикроскопия

УПК – угол передней камеры

ФВМ – фиброваскулярная мембрана

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

ХНВ (CNV) – хориоидальная неоваскуляризация

ЦХО – цилиохориоидальная отслойка

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

## ГЛОССАРИЙ

**Хориоидальная эффузия** – быстрый сброс транссудата из сосудов хориоидеи в супрахориоидальное пространство в результате абсолютной или относительной обструкции вортикозных вен.

**Хориоидеа** – сосудистая оболочка глаза.

**ЭРГ – электроретинография** – метод изучения функционального состояния сетчатки, основанный на регистрации биопотенциалов, возникающих в ней при световом раздражении.

**Секвенирование ДНК или белков** – определение их нуклеотидной или аминокислотной последовательности (от лат. *sequentum* – последовательность).

**Сплайсинг** (от англ. *splice* – сращивать или склеивать концы чего-либо) – процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК. При этом путем биохимических реакций с участием РНК и белков из мРНК удаляются участки, не кодирующие белок (интроны), и соединяются друг с другом кодирующие аминокислотную последовательность участки – экзоны.

**Хориокапилляры** – (лат. *choroidocapillaris*) – капилляры собственно сосудистой оболочки глаза (хориоидеи). Образуют тонкую густую сосудистую сетку – хориокапиллярную пластинку (*lamina choroidocapillaris*).

**Экзом** – часть генома, представляющая экзоны, т.е. последовательности, которые транскрибируются (считываются) на матричную РНК после того, как интроны удаляются в процессе сплайсинга («вырезания») РНК.

**Экспрессия гена** – процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт – РНК или белок.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, К.С. Оценка возрастных особенностей акустической плотности и биометрических взаимоотношений хрусталика на основе комбинированного ультразвукового исследования / К.С. Аветисов, А.Г. Маркосян // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129, № 3. – С. 16-23.

2. Алексеев, В.Н. Особенности состояния нервной системы больных глаукомой / В.Н. Алексеев, О.И. Лысенко // Национальный журнал «Глаукома». – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 103-112.

3. Бакунина, Н.А. Применение подходов персонализированной медицины в офтальмологии: эндокринная офтальмопатия / Н.А. Бакунина, С.Н. Щербо // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2, № 20. – С. 5-8.

4. Бойко, Э.В. Молекулярно-генетические основы ВМД / Э.В. Бойко, С.В. Чурашов, Т.А. Камилова // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129, № 2. – С. 86-90.

5. Будзинская, М.В. Влияние генетических мутаций на клиническую картину субретинальной неоваскуляризации / М.В. Будзинская, Т.В. Погода, И.Д. Стрелкова // Вестник офтальмологии. – 2011. – Т. 127, № 4. – С. 9-16.

6. Взаимосвязь между уровнем антител к рецептору тиреотропного гормона, полиморфизмом гена глюкокортикоидного рецептора и ответом на глюкокортикоидную терапию у больных эндокринной офтальмопатией / Пантелеева О.Г., Батырбекова Ф.Х., Саакян С.В. [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 35. – С. 14-20. – DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-35-14-20.

7. Винер, М.Е. Подходы к молекулярно-генетической диагностике глазных проявлений пролиферативного синдрома для патофизиологически направленного лечения. / М.Е. Винер, Н.А. Бакунина, Ж.М. Салмаси [и др.] // Клиническая офтальмология. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 16-22. –

<https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-16-22>.

8. Вит, В.В. Строение зрительной системы человека: учебное пособие / В.В. Вит. – Одесса : Астропринт, 2003. – 664 с.

9. Влияние интравитреального введения anti-VEGF препаратов на показатели офтальмотонуса у пациентов с классическими и скрытыми хориоидальными неоваскулярными мембранами / А.В. Куроедов, М.А. Захарова, О.В. Гапонько, В.В. Городничий // Клиническая офтальмология. – 2018. – № 2. – С. 102-106.

10. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома. Эпидемиологические и клиничко-патогенетические аспекты сочетанного течения / А.Ж. Фурсова, О.Г. Гусаревич, М.С. Тарасов [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38, № 5. – С. 83-91. – DOI: 10.15372/SSMJ20180514.

11. Голубничая, О. Время для новых законодательных мер по сахарному диабету: смена парадигмы – от запоздалых интервенций к предиктивной, превентивной и персонализированной медицине / О. Голубничая // TERRAMEDICA. – 2012. – № 2. – С. 4-14.

12. Дядык, А.И. Глюкокортикоидная терапия в клинической практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Н.Ф. Яровая // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 6. – С. 312.

13. Егоров, Е.А. Межнациональное руководство по глаукоме / Е.А. Егоров, Т.К. Ботабекова, З.Ф. Веселовская [и др.] – М., 2016. – Т. 2. Клиника глаукомы. – 183 с. – ISBN 978-5-903624-35-5.

14. Еричев, В.П. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней / В.П. Еричев, С.Ю. Петров, А.М. Суббот [и др.] // Национальный журнал «Глаукома». – 2017 – Т. 16, № 1. – С. 87-101.

15. Ермолаев, А.П. О связи первичных проявлений закрытоугольной глаукомы с возникновением задней отслойки стекловидного тела / А.П. Ермолаев // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129, № 2. – С. 23-27.

16. Ермолаев, А.П. Роль возникновения задней отслойки стекловидного тела в патогенезе первичной закрытоугольной глаукомы / А.П. Ермолаев, М.В. Ильинская, Л.И. Мельникова // Национальный журнал «Глаукома». – 2016 – Т. 15,

№ 2. – С. 3-10.

17. Зарубина, В.Н. Первичная открытоугольная глаукома и возрастная макулярная дегенерация: есть ли взаимосвязь между заболеваниями? / В.Н. Зарубина, В.М. Хокканен, Е.А. Деревцова // Точка зрения. Восток – Запад. – 2019. – № 2. – С. 104-107. – <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2019-2-104-107>.

18. Зуева, М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры / М.В. Зуева // Национальный журнал «Глаукома». – 2016 – Т. 15, № 1. – С. 70-85.

19. Иммуно-гемостатические взаимосвязанные механизмы при первичной глаукоме преимущественно у пожилых пациентов / Л.М. Балашова, Н.А. Бакунина, В.Л. Гришин [и др.] // Клиническая геронтология. – 2021. – Т. 27, № 1. –2. – С. 37-45. – <https://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02037-045>.

20. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы / Д.А. Рукина, Л.П. Догадова, Е.В. Маркелова, [и др.] // Клиническая офтальмология. Глаукома. – 2011. – № 4. – С. 162-165.

21. Клинико-иммунологические исследования при дистрофической отслойке сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией / О.С. Слепова, Н.С. Зайцева, Л.М. Балашова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1996. – Т. 112, № 2. – С. 38-40.

22. Клиническая значимость проведения тромбоэластографии в практике акушера-гинеколога / Рыжков С.В., Полонская Е.И., Заболотная Е.В. [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 12. – С. 101-104.

23. Колесниченко, И.И. Использование метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии для определения в слезной жидкости противоглаукомного препарата бетоптик у пожилых людей / И.И. Колесниченко, Л.М. Балашова, Е.П. Кантаржи // Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 23, № 9–10. – С. 36-37.

24. Колесниченко, И.И. Многомерная статистика в оценке состояния биологических объектов методом мультисенсорной инверсионной

вольтамперометрии. / И.И. Колесниченко, Е.П. Кантаржи, Л.М. Балашова // *Фундаментальные физико-математические проблемы и моделирование технико-технологических систем*. Вып.17. – М., 2016. – С. 103-114.

25. Краснов, М.Л. Руководство по глазной хирургии / М.Л. Краснов, В.С. Беляев. – 1988.

26. Курышева, Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома / Н.И. Курышева. – Москва : ГРИНЛАЙТ, 2014. – 128 с.

27. Курышева, Н.И. Снижение перипапиллярного кровотока как фактор развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы / Н.И. Курышева, Е.В. Маслова, А.В. Трубилина // *Российский офтальмологический журнал*. – 2016. – № 3. – С. 34-41.

28. Курышева, Н.И. Сравнительное исследование факторов, ассоциированных с прогрессированием первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомы / Н.И. Курышева, Л.В. Лепешкина, Е.О. Шаталова // *Вестник офтальмологии*. – 2020. – Т. 136. № 2. – С. 64-72. – <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602164>.

29. Кусельман, А.И. Состояние иммунной и свертывающей систем крови у детей, больных пневмонией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.И. Кусельман. – 1988.

30. Либман, Е.С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы / Е.С. Либман // *Глаукома*. – 2009 – № 1 – С 2-3.

31. Маркова, А.А. Закрытоугольная глаукома с плоской радужкой / А.А. Маркова, Н.Ю. Горбунова, Н.А. Поздеева // *Национальный журнал «Глаукома»*. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 80-90. – <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.04.07>.

32. Мачехин, В.А. Ультразвуковая биометрия глаз больных глаукомой / В.А. Мачехин // *Вестник офтальмологии*. – 1971. – Т. 87, № 3. – С. 35-39.

33. Набиев, А.М. О целесообразности иммунотерапии больных закрытоугольной глаукомой / А.М. Набиев, Е.А. Егоров // *Клиническая офтальмология*. – 2005. – № 4.

34. Нестеров, А.П. Глаукома / А.П. Нестеров. – Изд. 2-е. – М. : Медицинское

информационное агентство, 2014. – 360 с.

35. Нестеров, А.П. Первичная глаукома / А.П. Нестеров. – М. : Медицина, 1982.

36. Пасечникова, Н.В. Вопросы регуляции эндотелия в патогенезе первичной глаукомы / Н.В. Пасечникова, И.Н. Михейцева, В.Н. Ельский // Национальный журнал «Глаукома». – 2014. – Том 13, вып. 4. – С. 5-12.

37. Патент № 2400260 Российская Федерация, МПК А61М 19/00 (2006.01), А61F 9/007 (2006.01), А61К 31/16 (2006.01), А61Р 23/02 (2006.01). Способ проведения ретробульбарной анестезии при полостных операциях на глазном яблоке : № 2009121107/14 : заявл. 03.06.2009.: опубл. 27.09.2010 / Бакунина Н.А. – 8 с.

38. Патент № 2528633 Российская Федерация, МПК А61F 9/007 (2006.01). Способ фактоэмульсификации : № 2013126832/14 : заявл. 13.06.2013.: опубл. 20.09.2014 / Бакунина Н.А. – 8 с.

39. Патент № 2707955С1 Российская Федерация, МПК С12Q 1/6883 (2018.01). Способ выбора тактики лечения при возрастной макулярной дегенерации (ВМД): № 2018127220 : заявл. 25.07.2018. : опубл. 02.12.2019 / Бакунина Н.А. – 13 с.

40. Патологическая физиология / А.Д. Адо, В.И. Пыцкий, Г.В. Порядин, Ю.А. Владимиров. – М. : Триада-Х, 2000.

41. Першин, К.Б. Реконструктивная хирургия переднего отрезка глаза с короткой передне-задней осью у больных с начальной закрытоугольной глаукомой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.Б. Першин. – М., 1996. – 29 с.

42. Попов, А.В. Клинико-иммунологические особенности возрастной макулярной дегенерации : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.В. Попов. – М., 2015. – 22 с.

43. Роль системы матриксных металлопротеиназ в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы / А.С. Хохлова, Е.В. Маркелова, Н.В. Филина [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 32-34. – <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175>.

44. Рябцева, А.А. Диагностика, профилактика и лечение комбинированной формы глаукомы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.08 / А.А. Рябцева – М., 1996. – 48 с.

45. Современные фармакогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации / М.В. Будзинская, Т.В. Погода, Э.В. Генерозова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2013 – Т. 129, № 5. – С. 127-135.

46. Характеристика системы цитокинов и ее роль в патогенезе первичных глауком / Е.В. Маркелова, А.В. Кириенко, И.В. Чикаловец, Л.П. Догадова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2. – С. 110-116.

47. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии / Н.И. Курышева, Т.Д. Арджевнишвили, Т.Н. Киселева, А.В. Фомин // Глаукома. – 2013. – № 3. – С. 73-83.

48. Шилкин, Г.А. Закрытоугольная глаукома: патогенез, клиника, диагностика, лечение и хирургическая профилактика : дис. ... д-ра мед. наук / Г.А. Шилкин. – М., 1982. – 120 с.

49. Шпак, А.А. Оптическая когерентная томография у пациентов с аномалиями рефракции. Сообщение 3: толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки / А.А. Шпак, М.В. Коробкова // Офтальмохирургия. – 2018. – № 2. – С. 58-62. – <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-2-58-62>.

50. Щербо, С.Н. Персонализированная медицина / С.Н. Щербо // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2012. – № 3. – С. 2-3.

51. Щербо, С.Н. Персонализированная медицина: монография (в 7 т.). / С.Н. Щербо, Д.С. Щербо. – М. : Изд-во РУДН, 2016. – Том 1. Биологические основы. – 224 с.

52. Эфендиева, М.Х. Патологические аспекты возрастной макулярной дегенерации и глаукомы / М.Х. Эфендиева, А.С. Рудько, М.А. Карпилова // Национальный журнал «Глаукома». – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 81-92.

53. A19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy? / Seirafianpour F, Mozafarpour S, Fattahi N, Sadeghzadeh-Bazargan // Dermatologic Therapy. – 2020 Jul. – № 33 (4). – P. 13733. – DOI: 10.1111/dth.13733.

54. ABCC5, a gene that influences the anterior chamber depth, is associated with primary angle closure glaucoma / Nongpiur M.E., Khor C.C., Jia H. [et al.] // PLoS Genet. – 2014. – № 10(3). – e1004089. – <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004089>.

55. Alterations in vagal-immune pathway in long-lasting mental stress / Visnovcova Z, Mokra D, Mikolka P [et al.] // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2015. – № 832. – P. 45-50. – DOI: 10.1007/5584\_2014\_10.

56. Anterior chamber depth measurement as a screening tool for primary angle-closure glaucoma in an East Asian population / J.G. Devereux, P.J. Foster, J. Baasanhu [et al] // Archives of Ophthalmology. – 2000. – Vol. 118. – № 2. – P. 257-263.

57. Anterior segment Scheimpflug imaging for detecting primary angle closure disease / Winegarner A., Miki A., Kumoi M. [et al.] // Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2019 Jan. – № 257 (1). – P. 161–167. – DOI: 10.1007/s00417-018-4171-x.

58. Anxiety and depression are more prevalent in primary angle closure glaucoma than in primary open-angle glaucoma / Kong X., Yan M., Sun X., Xiao Z. // Journal of Glaucoma. – 2015. – № 24. – P. 57-63. – DOI: 10.1097/IJG.0000000000000025.

59. Aptel, F. Optical coherence tomography quantitative analysis of Iris volume changes after pharmacologic mydriasis. / F. Aptel, P. Denis // Ophthalmology. – 2010. – № 117. – P. 3-10. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.10.030.

60. Argon laser peripheral iridoplasty for chronic primary angle-closure and angle-closure glaucoma in Caucasians / Pillunat K.R., Spoerl E., Orphal J., Pillunat L.E. // Acta Ophthalmologica 2019 Mar. – № 97 (2). – P. 225-230. – DOI: 10.1111/aos.13878.

61. Arita, M. Role of the sympathetic nervous system in the nocturnal fall in blood pressure / M. Arita, E. Minami, C. Nakamura // Hypertension Research. – 1996. – № 19(3). – P. 195-200. – DOI: [org/10.1291/hypres.19.195](https://doi.org/10.1291/hypres.19.195).

62. Arora, K.S. The choroid is thicker in angle closure than in open angle and control eyes / K.S. Arora, J.L. Jefferys, E.A. Maul // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2012. – №. 53. – P. 7813-7818. – <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10483>

63. Ashour, H.M. Peripheral tolerance via the anterior chamber of the eye: role of B cells in MHC class I and II antigen presentation. / H.M. Ashour, J.Y. Niederkorn // The

Journal of Immunology. – 2006. – № 176 (10). – P. 5950-5957.

64. Assess. Depress. Anxiety, Qual. Life Singaporean Patients / Lim N.C., Fan C.H., Yong M.K. [et al.] // *Glaucoma*. – 2016. – № 25. – P. 605-612. – DOI: 10.1097/IJG.0000000000000393.

65. Assessment of circumferential angle-closure by the iris-trabecular contact index with swept-source optical coherence tomography / M. Baskaran, S.W. Ho, T.A. Tun, [et al.] // *Ophthalmology*. – 2013. – № 120. – P. 2226-2231. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.04.020.

66. Association Between 17- $\beta$ -Estradiol and Interleukin-8 and Visual Field Progression in Postmenopausal Women with Primary Angle Closure Glaucoma / Li S, Zhang H, Shao M, Li Y [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2020 Sep. – № 217. – P. 55-67. – DOI: 10.1016/j.ajo.2020.04.033.

67. Association between Pretreatment Serum Uric Acid Levels and Progression of Newly Diagnosed Primary Angle-Closure Glaucoma: A Prospective Cohort Study / Li S., Shao M., Cao W., Sun X. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2019 Feb 7. – № 2019. – P. 7919836. – DOI: 10.1155/2019/7919836.

68. Association of genetic variants with primary angle closure glaucoma in two different populations / M.S. Awadalla, S.S. Thapa, A.W. Hewitt [et al.] // *PLOS ONE*. – 2013. – № 8. – P. 67903. – DOI: 10.1371/journal.pone.0067903.

69. Association of the polymorphism Y402H in the CFH gene with response to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis / Hong N., Shen Y., Yu C.Y. [et al.] // *Acta Ophthalmol*. – 2016. – № 94. – P. 334-345.

70. Autosomal recessive bestrophinopathy associated with angle-closure glaucoma / Crowley C, Paterson R, Lamey T [et al.] // *Documenta Ophthalmologica*. – 2014 Aug. – № 129 (1). – P. 57-63. – DOI: 10.1007/s10633-014-9444-z.

71. Axelrod, S. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: An objective evaluation / S. Axelrod, M. Lishner, O. Oz [et al.] // *Nephron*. – 1987. – № 45. – P. 202-206.

72. Bakunina, N.A. A Study of OCT Imaging in Acute Angle-Closure Glaucoma

Eyes Treated with Phacoemulsification / N.A. Bakunina, L.N. Kolesnikova // *Journal of Ophthalmology and Clinical Research*. – 2017. – № 4. – P. 036. – <https://doi.org/10.24966/OCR-8887/100036>.

73. Barak, Y. The past, present, and future of exudative age-related macular degeneration treatment / Y. Barak, W.J. Heroman, T.H. Tezel // *Journal of Ophthalmology*. – 2012. – № 19 (1) – P. 43-51. – <http://dx.doi.org/10.4103/0974-9233.92115>.

74. Bartalena, L. Cytokine antagonists: new ideas for the management of Graves' ophthalmopathy / L. Bartalena, C. Marcocci, A. Pinchera // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1996. – № 81. – P. 446-448.

75. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid-associated ophthalmopathy / C. Balazs, E. Kiss, A. Vamos [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1998. – № 82. – P. 1999-2002.

76. Bevacizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in the setting of a clinic: “real life” long-term outcome / G. Beykin, M. Grunin, E. Averbukh [et al] // *BMC Ophthalmol*. – 2015. – № 15.

77. Bhisitkil, R.B. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatment / R.B. Bhisitkil // *British Journal of Ophthalmology*. – 2006. – № 90 (12) – P. 1542-1547. – DOI:10.1136/bjo.2006.098426

78. Bilateral angle closure following use of a weight loss combination agent containing topiramate / Grewal D.S., Goldstein D.A., Khatana A.K. [et al.] // *Journal of Glaucoma*. – 2015. – № 24 (5). – P. 132–136. – DOI: 10.1097/IJG.000000000000157.

79. Bill, A. Autonomic nervous control of uveal blood flow / A. Bill // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 1962. – № 56 – P. 70-81. – DOI: 10.1111/j.1748-1716.1962.tb02482.x.

80. Bill, A. Circulation in the Eye. Handbook of Physiology / A. Bill; editors: E.M. Renkin, C.C. Michel. – Baltimore, MD, USA: Waverly Press, 1984. – P. 1001-1034.

81. Billman, G.E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance / G.E. Billman. – 2013.

82. Biometric Differences between Unilateral Chronic Primary Angle Closure

Glaucoma and Fellow Non-Glaucomatous Eyes / Wang W., Li X., Chen S. [et al.] // *Seminars in Ophthalmology*. – 2018. – № 33 (5). – P. 595–601. – DOI: 10.1080/08820538.2017.1375121.

83. Bourne, W.M. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. / W.M. Bourne, L.R. Nelson, D.O. Hodge // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 1997. – № 38. – P. 779-782. – PMID: 9071233. – DOI:10.3341/jkos.2009.50.2.189.

84. Branham, K. Providing comprehensive genetic-based ophthalmic care / K. Branham, B.M. Yashar // *Clinical Genetics*. – 2013. – № 84. – P. 183-189.

85. Broadhead, G.K. Treating the untreatable patient current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration / G.K. Broadhead., T. Hong, A.A. Chang // *Acta Ophthalmologica*. – 2014. – № 92 (8) – P. 713-723. – DOI: 10.1111/aos.12463.

86. Cataract progression after prophylactic laser peripheral iridotomy: Potential implications for the prevention of glaucoma blindness / Lim L.S., Husain R., Gazzard G. [et al.] // *Ophthalmology*. – 2005. – № 112. – P. 1355-1359. – DOI: 10.1016/S0084-392X(08)70271-5.

87. C-augmented Phacotrabeculectomy Versus Phacoemulsification in Primary Angle-closure Glaucoma: A Randomized Controlled Study / Y.M. El Sayed, A.M. Elhusseiny, A.S. Albalkini [et al.] // *Journal of Glaucoma*. – 2019 Oct. – № 28 (10). – P. 911-915. – DOI: 10.1097/IJG.0000000000001345.

88. CFH gene variant Y402H and smoking body mass index environmental associations with advanced age-related macular degeneration / Seddon J.M., George S., Rosner B. [at el.] // *Human Heredity*. – 2006. – № 61. – P. 157-165. – DOI: 10.1159/000094141.

89. CFH Y402H and VEGF Polymorphisms and Anti-VEGF Treatment Response in Exudative Age-Related Macular Degeneration / Kepez Yildiz B., Ozdek S., Ergun M.A. [et al] // *Ophthalmic Research*. – 2016. – № 56 (3). – P. 132-138. – DOI: 10.1159/000446186.

90. Chan, P.P. Acute primary angle closure-treatment strategies, evidences and

economical considerations / P.P. Chan, J.C. Pang, C.C. Tham // *Eye*. – London : 2019. – № 33 (1). – P. 110-119. – DOI: 10.1038/s41433-018-0278-x.

91. Changes in anterior segment morphology and predictors of angle widening after laser iridotomy in South Indian eyes / Zebardast N., Kavitha S., Krishnamurthy P. [et al.] // *Ophthalmology*. – 2016. – № 123. – P. 2519-2526. – DOI:10.1016/j.ophtha.2016.08.020.

92. Chen, J.Y. Rational application of lens extraction for primary angle-closure glaucoma / J.Y. Chen, X.H. Sun, X.L. Chen // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. – 2020 Jan 11. – № 56 (1) – P. 9-12. – Chinese. – DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2020.01.003.

93. Chen, W. Meta-analysis of the association of the HTRA1 polymorphisms with the risk of age-related macular degeneration / W. Chen // *Experimental Eye Research*. – 2009. – № 89 (3). – P. 292-300. – DOI: 10.1016/j.exer.2008.10.017.

94. Chen, Z. Localisation of thromboxane A2 receptors and the corresponding mRNAs in human eye tissue / Z. Chen, S. Prasad, M. Cynader // *British Journal of Ophthalmology*. – 1994. – № 78 (12). – P. 921-926. – DOI: 10.1136/bjo.78.12.921.

95. Cholinergic anti-inflammatory pathway and its role in treatment of sepsis / Zi S., Li J., Liu L., Liu F. // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2020 Jan 28. – № 45 (1). – P. 68-73. – DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.180651.

96. Choroidal thickness in fellow eyes of patients with acute primary angle closure measured by enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography / Zhou M., Wang W., Ding X. [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2013. – Vol. 19, № 54 (3). – P. 1971-1978. – DOI: 10.1167/iovs.12-11090.

97. Chronic Low-Grade Inflammation in Childhood Obesity Is Associated with Decreased IL-10 Expression by Monocyte Subsets / Mattos R.T., Medeiros N.I., Menezes C.A. [et al.] // *PLOS One*. – 2016 Dec 15. – № 11 (12). – e0168610. – DOI: 10.1371/journal.pone.0168610.

98. Classification of primary angle closure spectrum with hierarchical cluster analysis / Moghimi S., Torkashvand A., Mohammadi M. [et al.] // *PLoS One*. – 2018 Jul 23. – № 13 (7). – e0199157. – DOI: 10.1371/journal.pone.0199157.

99. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive

neurodegeneration in glaucoma / H. Chen, K.S. Cho, T.H.K. Vu [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – № 9 (1) – P. 3914. – DOI: 10.1038/s41467-018-05681-9.

100. Common polymorphisms of the hOGG1, APE1 and XRCC1 genes correlate with the susceptibility and clinicopathological features of primary angle-closure glaucoma / Zeng K., Zhong B., Fang M. [et al.] // *Bioscience Reports*. – 2017 May 17. – № 37 (3). – BSR20160644. – DOI: 10.1042/BSR20160644.

101. Comparison of Heart-Rate-Variability Recording With Smartphone Photoplethysmography, Polar H7 Chest Strap, and Electrocardiography / Plews D.J., Scott B., Altini M. [et al.]. – 2017.

102. Comparison of ocular biometry between eyes with chronic primary angle-closure glaucoma and their fellow eyes with primary angle-closure or primary angle-closure suspect / Huang J., Wang Z., Wu Z. [et al.] // *Journal of Glaucoma*. – 2015, Apr-May. – № 24 (4). – P. 323-327. – DOI: 10.1097/IJG.0b013e31829e55cd.

103. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains / Vanderlei L.C., Silva R.A., Pastre C.M. [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2008. – № 41 (10). – P. 854-859.

104. Complement activation after induction of ocular hypertension in an animal model / S. Becker, S. Reinehr, Dick H. Burkhard, S.C. Joachim // *Ophthalmologie*. – 2014. – № 112. – P. 41-48. – DOI: 10.1007/s00347-014-3100-6.

105. Complement activation via alternative pathway is critical in the development of laser-induced choroidal neovascularization: role of factor B and factor H. / N.S. Bora, S. Kaliappan, P. Jha [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2006. – № 177 – P. 1872-1878. – DOI: 10.4049/jimmunol.177.3.1872.

106. Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial / Liao D.S., Grossi F.V., El Mehdi D. [et al.] // *Ophthalmology*. – 2020. – № 127. – P. 186-195. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.07.011.

107. Complement deposition and microglial activation in the outer retina in light-induced retinopathy: inhibition by a 5-HT1A agonist / R.J. Collier, Y. Wang, S.S. Smith

[et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2011. – № 52. – P. 8108-8116. – DOI: 10.1167/iovs.10-6418.

108. Complement mediated apoptosis leads to the loss of retinal ganglion cells in animal model of glaucoma / Jha P., Banda H., Tytarenko R. [et al.] // *Molecular Immunology*. – 2011. – № 48. – P. 2151-2158. – DOI: 10.1016/j.molimm.2011.07.012.

109. Complement regulation at necrotic cell lesions is impaired by the age-related macular degeneration-associated factor-H His402 risk allele / Lauer N., Mihlan M., Hartmann A. [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2011. – № 187. – P. 4374-4383. – <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002488>.

110. Complement-Mediated Microglial Phagocytosis and Pathological Changes in the Development and Degeneration of the Visual System / D.M. Borucki, A. Toutonji, C. Couch [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – № 11. – P. 566892. – DOI:10.3389/fimmu.2020.566892.

111. Connolly, D.T. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis / D.T. Connolly // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1989. – № 84 (5). – P. 1470-1478. – DOI:10.1172/jci114322.

112. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Indian eyes / Rao S.K., Ranjan Sen P., Fogla R. [et al.] // *Cornea*. – 2000. – № 19. – P. 820-823. – DOI:10.1186/1471-2415-6-9.

113. Corneal indentation versus anterior chamber paracentesis as an adjuvant to medical treatment in controlling acute primary angle-closure glaucoma / L.S. Elewa, Y.A. Elzankaloni, H. Elkholefy // *J Egypt Ophthalmol Soc*. – 2014. – № 107. – P. 142-147. – DOI: 10.4103/2090-0686.148114.

114. Correlation of iris collagen and in-vivo anterior segment structures in patients in different stages of chronic primary angle-closure in both eyes / C. Chung., M. Dai, J Lin [et al.] // *Indian J Ophthalmol*. – 2019 Oct – № 67 (10). – P. 1638-1644. –DOI: 10.4103/ijo.IJO\_1406\_18.

115. Current drug treatments targeting dopamine D3 receptor / Leggio G.M., Bucolo C., Platania C. [et al.] // *Pharmacology and Therapeutics Journal*. – 2016. – № 165. – P. 164-177. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.007.

116. de Araujo, A. Non-canonical cholinergic anti-inflammatory pathway in IBD / A. de Araujo, G. de Lartigue // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2020 Nov. – № 17 (11). – P. 651-652. – DOI: 10.1038/s41575-020-0356-y.

117. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD / W.M. Amoaku, U. Chkravarthy, R. Gale [et al.] // *Eye*. – 2015. – № 29 (6). – P. 721-731.

118. Deletion of myosin VI causes slow retinal optic neuropathy and age-related macular degeneration (AMD)-relevant retinal phenotype / T. Schubert, C. Gleiser, P. Heiduschka [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2015. – № 72. – P. 3953-3969. – DOI 10.1007/s00018-015-1913-3.

119. Detection of FZD4, LRP5 and TSPAN12 genes variants in Malay premature babies with retinopathy of prematurity / Nashwa S.Z., Khair M., Ismail A.S. [et al.] // *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. – 2019. – № 14 (2). – P. 171-178. – DOI:10.4103/jovr.jovr\_210\_17.

120. Determinants of angle closure in older Singaporeans / Lavanya R., Wong T.Y., Friedman D.S. [et al.] // *Archives of Ophthalmology*. – 2008. – № 126 (5). – P. 686–691. – DOI: 10.1001/archophth.126.5.686.

121. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment / Haer-Wigman L., van Zelst-Stams W.A., Pfundt R. [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2017. – № 25. – P. 591-599.

122. Distinct iris gene expression profiles of primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma and their interaction with ocular biometric parameters / Seet L.F., Narayanaswamy A., Finger S.N. [et al.] // *Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2016. – № 44. – P. 684-692. – DOI: 10.1111/ceo.12743.

123. Does acute primary angle-closure cause an increased choroidal thickness? / Wang W., Zhou M., Huang W. [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2013. – № 54 (5). – P. 3538-3545. – DOI: 10.1167/iovs.13-11728.

124. Dong, G.J. The role of heart rate variability in sports physiology / G.J. Dong // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2016 May. – № 11 (5). – P. 1531-1536. – DOI: 10.3892/etm.2016.3104.

125. Dynamic iris changes as a risk factor in primary angle closure disease / Zhang

Y., Li S.Z, Li L. [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2016. – № 57. – P. 218-226. – DOI:10.1167/iovs.15-17651.

126. Eckberg, D.L., Human sinus arrhythmia as an index of vagal outflow / D.L. Eckberg // *Journal of Applied Physiology*. – 1983. – № 54. – P. 961-966.

127. Effect of refractive status on peripapillary retinal nerve fibre layer thickness: a study by RTVue spectral domain optical coherence tomography / Oner V., Aykut V., Tas M. [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2013. – № 97 (1). – P. 75-79.

128. Etter, J.R. High prevalence of plateau iris configuration in family members of patients with plateau iris syndrome / J.R. Etter, E.L. Affel, D.J. Rhee // *Journal of Glaucoma*. – 2006 Oct. – № 15 (5). – P. 394–398. – DOI: 10.1097/01.ijg.0000212253.79831.7a.

129. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and Terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology // *British Journal of Ophthalmology*. – 2017. – № 101 (5). – P. 73-127.

130. Evans, D. R. A novel pathogenic missense ADAMTS17 variant that impairs secretion causes Weill-Marchesani Syndrome with variably dysmorphic hand features. / D. R. Evans [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – № 10(1) – P. 10827. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66978-8>

131. Exacerbation of Chorioidal and Retinal Pigment Epithelial atrophy after anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration / Young M. [et al.] – *Retina*. (Philadelphia, Pa.) 21.01.14. – URL: [practiceupdate.com/journalscan/08135](http://practiceupdate.com/journalscan/08135).

132. Expression of the primary angle closure glaucoma (PACG) susceptibility gene PLEKHA7 in endothelial and epithelial cell junctions in the eye / Lee M.C., Chan A.S., Goh S.R. [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2014. – № 55. – P. 3833-3841. – DOI: 10.1167/iovs.14-14145.

133. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes / J. Chua, M. Vania, C.M. Cheung [et al.] // *Molecular Vision*. – 2012. – № 18. – P. 431-438.

134. Extended association study of PLEKHA7 and COL11A1 with primary angle closure glaucoma in a han chinese population / Y. Chen, X. Chen, L. Wang [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2014. – № 55. – P. 3797-3802. – DOI: 10.1167/iovs.14-14370.

135. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H.P. Gerber, J. Le Couter // *Nature Medicine*. – 2003. – № 9 (6). – P. 669-676. – DOI:10.1038/nm0603-669.

136. Finite element modeling of the human sclera: influence on optic nerve head biomechanics and connections with glaucoma / Norman R.E., Flanagan J.G., Sigal I.A. [et al.] // *Experimental Eye Research*. – 2011. – № 93 (1). – P. 4-12. – DOI: 10.1016/j.exer.2010.09.014.

137. Flat Anterior Chamber after Trabeculectomy in Secondary Angle-Closure Glaucoma with BEST1 Gene Mutation: Case Series / Zhong Y, Guo X, Xiao H. // *PLoS ONE*. – 2017. – № 12 (1). – e0169395. – DOI:10.1371/journal.pone.0169395.

138. Flow density measurements using optical coherence tomography angiography: impact of age and gender / M. Alnawaiseh, C. Brand, L. LauermannJ., N. Eter // *Ophthalmologie*. – 2018. – № 115 (8). – P. 659-662. – DOI: 10.1007/s00347-017-0539-2.

139. Gawaz, M. Platelets in inflammation and atherogenesis / M. Gawaz, H. Langer, A.E. May // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2005 Dec. – № 115 (12). – P. 3378-3384. – DOI :10.1172/JCI27196.

140. Genome-wide association Analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma / Vithana E.N., Khor C.C., Qiao C. [et al.] // *Nat. Genet*. – 2012. – № 44. – P. 1142-1146. – DOI: 10.1038/ng.2390.

141. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma / Khor C.C., Do T., Jia H., Nakano M. [et al.] // *National Genetics*. – 2016. – № 48. – P. 556-562. – <https://doi.org/10.1038/ng.3540>.

142. Genotype-ocular biometry correlation analysis of eight primary angle closure glaucoma susceptibility loci in a cohort from Northern China / Zhuang W., Wang S., Hao J. [et al.] // *PLoS ONE*. – 2018. – № 13 (11). – e0206935. –

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206935>.

143. Genotype-phenotype correlation analysis for three primary angle closure glaucoma-associated genetic polymorphisms / Wei X., Nongpiur M.E., de Leon M.S. [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2014. – № 55. – P. 1143-1148. – DOI: 10.1167/iovs.13-13552.

144. Glaucoma in Mongolia. A population-based survey in Hovsgol province, northern Mongolia / P.J. Foster, J. Baasanhu, P.H. Alsbirk [et al.] // *Archives of Ophthalmology*. – 1996. – № 114 (10). – P. 1235-1241.

145. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis / Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. [et al.] // *Ophthalmology*. – 2014. – № 121 (11). – P. 2081-2090.

146. Griffith, J.F. Prevalence of comorbid retinal disease in patients with glaucoma at an academic medical center / Griffith J.F., Goldberg J.L. // *Clinical Ophthalmology* – 2015. – № 9. – P. 1275-1284. – <http://dx.doi.org/10.2147/OPTH.S85851>.

147. Grzybowski, A. Acute and chronic fluid misdirection syndrome: pathophysiology and treatment / Grzybowski A., Kanclerz P. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2018 Jan. – № 256 (1). – P. 135-154. – DOI: 10.1007/s00417-017-3837-0.

148. Hall, A.J. Secondary glaucoma / Hall A.J. // *Clinical and Experimental Optometry*. – 2000 May–Jun. – № 83 (3). – P. 190-194. – DOI: 10.1111/j.1444-0938.2000.tb04914.x.

149. Hanifiha, M. Treatment of COVID. Acute lung injury is reduced by the  $\alpha 7nAChR$  agonist PNU-282987 through changes in the macrophage profile / Hanifiha M., Goodarzi A. // *FASEB Journal*. – 2017 Jan. – № 31 (1). – P. 320-332. – DOI: 10.1096/fj.201600431R.

150. Hayreh, S.S. Anatomy and physiology of the optic nerve head / S.S. Hayreh // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol*. – 1974. – Vol. 78. – P. 240-254.

151. Heart rate variability measurement in diabetic neuropathy: review of methods / Risk M., Bril V., Broadbridge C., Cohen A. // *Diabetes Technol Ther*. – 2001 Spring. – № 3 (1). – P. 63-76.

152. HSP70 expression before and after treatment and its clinical value in patients with acute angle-closure glaucoma / H. Chen, A. Tian, Y. Wu [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2021. – № 3. – P. 253. – DOI: 10.3892/etm.2021.9683.

153. HSP70 regulates the function of mitotic centrosomes / C.T. Fang, H.H. Kuo, T.S. Pan [et al.] // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2016 Oct. – № 73 (20). – P. 3949-3960. – DOI: 10.1007/s00018-016-2236-8.

154. Hyman, L. Risk factor for age-related macular degeneration: An update / Hyman L., Nebrosky R. // *Current Opinion in Ophthalmology* – 2002. – № 13 (3). – P. 171-175.

155. Hypothesis: Pentoxifylline is a potential cytokine modulator therapeutic in COVID-19 patients / Hendry B.M., Stafford N., Arnold A.D. [et al.] // *Pharmacol Res Perspect*. – 2020 Aug. – № 8 (4). – P 631. – DOI: 10.1002/prp2.631.

156. Immunomodulatory properties of pentoxifylline are mediated via adenosine-dependent pathways / Kreth S., Ledderose C., Luchting B. [et al.] // *Shock*. – 2010. – № 34(1). – P. 10-16. – <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181cdc3e2>.

157. Immunomodulatory properties of pentoxifylline are mediated via adenosine-dependent pathways / Kreth S., Ledderose C., Luchting B. [et al.] // *Shock*. – 2010. – № 34 (1). – P. 10-16. – <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181cdc3e2>.

158. Increased Iris Stiffness in Patients With a History of Angle-Closure Glaucoma: An Image-Based Inverse Modeling Analysis / Pant A.D., Gogte P., Pathak-Ray V. [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2018 Aug 1. – № 59(10). – P. 4134-4142. – DOI: 10.1167/iovs.18-24327.

159. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in a rat model of glaucoma with chronic elevated intraocular pressure resulting from aqueous humor outflow obstruction / Morrison J.C., Johnson E.C., Shepard A.R. [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2018. – № 44. – P. 2101–2017.

160. Inflammation in neurodegenerative diseases / S. Amor, F. Puentes, D. Baker, P. van der Valk // *Immunology*. – 2010. – № 129(2). – P. 154-169. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x.

161. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary

sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexamethasone / Tong Z., Dai H., Chen B. [et al.] // *Chest*. – 2003 Oct. – № 124 (4). – P. 1526-1532. – DOI: 10.1378/chest.124.4.1526.

162. Inhibition of the classical pathway of the complement cascade prevents early dendritic and synaptic degeneration in glaucoma / Williams P.A., Tribble J.R., Pepper K.W. [et al.] // *Molecular Neurodegeneration*. – 2016. – № 11. – P. 1-13. – DOI: 10.1186/s13024-016-0091-6.

163. Intracellular cytoskeleton and junction proteins of endothelial cells in the porcine iris microvasculature / Yang H., Yu P.K., Cringle S.J. [et al.] // *Experimental Eye Research*. – 2015. – № 140. – P. 106-116. – DOI: 10.1016/j.exer.2015.08.025.

164. Iridal vasculature and the vital roles of the iris / Yang H., Yu P.K., Cringle S.J. [et al.] // *Journal of Natural Sciences*. – 2015. – № 1. – P. 157.

165. Iris and its relevance to angle closure disease: a review / Soh Z.D., Thakur S., Majithia S. [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2021 Jan. – № 105 (1). – P. 3-8. – DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316075.

166. Is glaucoma comprehension associated with psychological disturbance and vision-related quality of life for patients with Glaucoma? A cross-sectional study / Kong X.M., Zhu W.Q., Hong J.X., Sun X.H. // *British Medical Journal*. – 2014. – № 4. – P. 4632.

167. Is prophylactic laser peripheral iridotomy for primary angle closure suspects a risk factor for cataract progression? The Chennai Eye Disease Incidence Study / Nolan W.P., Asokan R., Panday M., George R. // *British Journal of Ophthalmology*. – 2017. – № 101. – P. 665-670. – DOI:10.1136/bjophthalmol-2016-308733.

168. Ischemic Retinopathies: Oxidative Stress and Inflammation / Rivera J.C., Dabouz R., Noueihed B. [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017. – № 7. – P. 16. – <https://doi.org/10.1155/2017/3940241>.

169. Jamali, H. Effects of laser peripheral iridotomy on corneal endothelial cell density and cell morphology in primary angle closure suspect subjects / Jamali H., Jahanian S., Gharebaghi R. // *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. – 2016. – № 11. – P. 258-262. – DOI:10.4103/2008-322X.188395.

170. Johnson, P.C. The myogenic response. Handbook of Physiology: The Cardiovascular System. Volume 2 / Johnson, P.C. // In: Bohr D.F., Somlyo A.P., Sparks H.V., editors. – Baltimore : Waverly Press, 1980. – P. 409-442.

171. Jonas, B.J. Combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone in exudative age-related macular degeneration. / Jonas B.J., Libondi T., Golubkina L. // Acta Ophthalmologica. – 2010. – № 88 (6). – P. 630-634. – DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01502

172. Karahan, M. Systemic inflammation in both open-angle and angle-closure glaucoma: role of platelet-to-lymphocyte ratio / Karahan M., Kilic D., Guven S. // Bratisl Lek Listy. – 2021. – № 122 (1). – P. 45-48. – DOI: 10.4149/BLL\_2021\_005.

173. Kashiwagi, K. Change in visual acuity and associated risk factors after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C / Kashiwagi K., Kogure S., Mabuchi F. [et al.] // Acta Ophthalmologica. – 2016. – № 94. – P. 561-70. – DOI: 10.1111/aos.13058.

174. Kijlstra, A. Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration / Kijlstra A., La Heij E., Hendrikse F. // Ocular Immunology and Inflammation. – 2005. – № 13 (1). – P. 3-11. – DOI:10.1080/9273940590909184

175. Kolesnichenko, I.I. Express Screening of Biological Objects Using Multisensor Stripping Voltamperometry with Pattern Recognition / Kolesnichenko I.I., Balachova L.M, Kantarzhi E.P. // American Journal of Analytical Chemistry. – 2016. – № 7. – P. 588-596.

176. Krishnadas, R. Current management options in primary angle closure disease / Krishnadas R. // Indian J Ophthalmol. – 2019 Mar. – № 67 (3). – P. 321-323. – DOI: 10.4103/ijo.IJO\_1932\_18.

177. Kurultay-Ersan, I. Impact of Valsalva Maneuver on Central Choroid, Central Macula, and Disk Fiber Layer Thickness Among High Myopic and Hyperopic Patients / Kurultay-Ersan I., Emre S. // European Journal of Ophthalmology – 2017. – № 27. – P. 331–335. – DOI: 10.5301/ejo.5000834.

178. Kwon, J. Long-term Changes in Anterior Segment Characteristics of Eyes With Different Primary Angle-Closure Mechanisms / Kwon J., Sung K.R., Han S. // American Journal of Ophthalmology. – 2018, Jul. – № 191. – P. 54-63. – DOI:

10.1016/j.ajo.2018.04.005.

179. Lack of spontaneous venous pulsation: possible risk indicator in normal tension glaucoma? / Pinto L. Abegao, E. Vandewalle, E. De Clerck [et al.] // *Acta Ophthalmologica*. – 2016. – Vol 91, Issue 6. – P. 514-520. – DOI:10.1111/j.1755-3768.2012.02472.x.

180. Laser Peripheral Iridotomy in Primary Angle Closure: A Report by the American Academy of Ophthalmology / Radhakrishnan S., Chen P.P., Junk A.K. [et al.] // *Ophthalmology*. – 2018 Jul. – № 125 (7). – P. 1110-1120. – DOI: 10.1016/j.opthta.2018.01.015.

181. Lee, J.R. Comparison of anterior segment parameters between the acute primary angle closure eye and the fellow eye / Lee J.R., Sung K.R., Han S. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2014. – № 55. – P. 3646-3650. – DOI: 10.1167/iovs.13-13009.

182. Lens dislocation has a possible relationship with laser iridotomy / Mutoh T., Barrette K.F., Matsumoto Y., Chikuda M. // *Clinical Ophthalmology*. – 2012. – № 6. – P. 2019-2022. – DOI:10.2147/OPTH.S37972.

183. Levels of agreement for RR intervals and short-term heart rate variability obtained from the Polar S810 and an alternative system, Eur / Nunan D., Jakovljevic G., Donovan G. [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2008. – № 103 (5). – P. 529-537.

184. Levels of vascular endothelial growth factor-A165b (VEGF-A165b) are elevated in experimental glaucoma / C. Ergorul, A. Ray, W. Huang [et al.] // *Molecular Vision*. – 2008. – № 14. – P. 1517-1524.

185. Levy, N.S. Hypoxic stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by RNA-binding protein HuR / Levy N.S. // *Journal of Biological Chemistry*. – 1998. – № 273 (11). – P. 6417-6423.

186. Li, S.N. The role of choroidal thickness change in acute attack of primary angle closure glaucoma / Li S.N., Wang N.L. // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. – 2016 Jun 11 – № 52 (6). – P. 404-406. – DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.06.002.

187. Liutkeviciene, R. Factors determining age-related macular degeneration: a current view / Liutkeviciene R. // *Medicina (Kaunas)*. – 2010. – № 46 (2). – P. 89-94.

188. Long-term outcomes after acute primary angle closure of Caucasian chronic angle closure glaucoma patients / A.M. Fea, L. Dallorto, C. Lavia [et al.] // *Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2018 Apr. – № 46 (3). – P. 232-239. – DOI: 10.1111/ceo.13024.

189. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers / Weber C.S., Thayer J.F., Rudat M. [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2010 May. – № 109 (2). – P. 201-211. – DOI: 10.1007/s00421-009-1341-x.

190. Lowe, R.F. Causes of shallow anterior chamber in primary angle closure glaucoma. Ultrasonic biometry of normal and angle-closure glaucoma eyes / Lowe R.F. // *American Journal of Ophthalmology*. – 1969. – Vol. 67. – № 1. – P. 87-93.

191. Lowe, R.F. Primary angle-closure glaucoma: a review of ocular biometry / Lowe R.F. // *Aust NZ J Ophthalmol*. – 1977. – Vol. 5. – № 1. – P. 9-17.

192. Lowe, R.F. Primary creeping angle-closure glaucoma / Lowe R.F. // *British Journal of Ophthalmology*. – 1964. – № 48. – P. 544.

193. Lowe, R.F. Primary angle-closure glaucoma investigations after surgery for pupillary block / Lowe R.F. // *American Journal of Ophthalmology*. – 1964. – № 57. – P. 931.

194. Lowe, RF. Primary angle-closure glaucoma. Postoperative acute glaucoma after phenylephrine eyedrops / Lowe RF. // *American Journal of Ophthalmology*. – 1968. – № 65 (4). – P. 552-554.

195. Macular Choroidal Small-Vessel Layer, Sattler's Layer and Haller's Layer Thicknesses: The Beijing Eye Study / Zhao J., Wang Y.X., Zhang Q. [et al.] // *Sci Rep*. – 2018 Mar 13. – № 8(1). – P. 4411. – DOI: 10.1038/s41598-018-22745-4. – PMID: 29535365; PMCID: PMC5849687.

196. Matrix metalloproteinase-9 genetic variation and primary angle closure glaucoma in a Caucasian population / M.S. Awadalla, K.P. Burdon, A. Kuot [et al.] // *Molecular Vision*. – 2011. – № 17. – P. 1420-1424. – DOI: 10.1371/journal.pone.0023609.

197. McNamara, D. Bevacizumab, Ranibizumab Comparable for Macular

Degeneration / McNamara D. // Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2013 Annual Meeting Presented May 7, 2013. – DOI: 10.1056/NEJMoal102673

198. Measurement of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, Fas ligand, interleukin-1 $\alpha$ , and interleukin-1 $\beta$  in the aqueous humor of patients with open angle glaucoma using multiplex bead analysis / A. Borkenstein, C. Faschinger, R. Maier [et al.] // *Molecular Vision*. – 2013. – № 19. – P. 2306-2311. – PMID: 24265545; PMCID: PMC3834596.

199. Molecular clustering identifies complement and endothelin induction as early events in a mouse model of glaucoma / Howell G.R., Macalinao D.G., Sousa G.L. [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2011– № 121. – P. 1429-1444. – DOI: 10.1172/JCI44646.

200. Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to best disease and other retinopathies / Hartzell H.C., Qu Z., Yu K. [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2008. – № 88 (2). – P. 639-672. – DOI: 10.1152/physrev.00022.2007.

201. Moutray, T. Age-related macular degeneration: current treatment and future options / Moutray T., Chakravarthy U. // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2011. – № 2 (5). – P. 325-331. – DOI: 10.1177/2040622311415895.

202. Napier, M.L. Changing patterns in treatment of angle closure glaucoma / Napier M.L., Azuara-Blanco A. // *Current Opinion in Ophthalmology*. – 2018 Mar. – № 29(2). – P. 130-134. – DOI: 10.1097/ICU.0000000000000453.

203. Neuroprotective effects of dexmedetomidine on traumatic brain injury: Involvement of neuronal apoptosis and HSP70 expression / Zhang M.H., Zhou X.M., Cui J.Z. [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2018 Jun. – № 17 (6). – P. 8079-8086. – DOI: 10.3892/mmr.2018.8898.

204. New findings in the diagnosis and treatment of primary angle-closure glaucoma / Marchini G., Chemello F., Berzaghi D., Zampieri A. // *Progress in Brain Research*. – 2015. – № 221. – P. 191-212. – DOI: 10.1016/bs.pbr.2015.05.001.

205. NGSCheckMate: software for validating sample identity in next-generation

sequencing studies within and across data types / Lee S., Lee S., Ouellette S. [et al.] // *Nucleic acids research*. – 2017. – № 45 (11). – P. 103.

206. Ng, W.S. Primary angle closure glaucoma: a descriptive study in Scottish Caucasians / Ng W.S., Ang G.S., Azuara-Blanco A. // *Clinical & Experimental Ophthalmology*. – 2008 Dec. – № 36 (9). – P. 847-851. – DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01904.x.

207. Nongpiur, M.E. Angle closure glaucoma: a mechanistic review / Nongpiur M.E, Ku J.Y, Aung T. // *Current Opinion in Ophthalmology*. – 2011. – № 22 (2). – P. 96-101. – DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834372b9.

208. Occult lens subluxation related to laser peripheral iridotomy: A case report and literature review / Hu R., Wang X., Wang Y., Sun Y. // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – № 96. – e6255. – DOI:10.1097/MD.00000000000006255.

209. *Ocular Blood Flow* / Schmetterer L., Kiel J., editors. – Berlin/Heidelberg, Germany : Springer, 2012.

210. Ocular parameters in the subgroups of angle closure glaucoma / Sihota R., Lakshmaiah N.C., Agarwal H.C. [et al.] // *Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2000. – № 28. – P. 253-258. – DOI: 10.1046/j.1442-9071.2000.00324.x.

211. One-month IOP in mitomycin C-augmented trabeculectomy can predict long-term IOP control in chronic primary angle-closure glaucoma / Zuo C., Lin S., Wu K. [et al.] // *Int Ophthalmol*. – 2019 Oct. – № 39 (10). – P. 2335-2340. – DOI: 10.1007/s10792-019-01072-1.

212. Optic disc vascularization in glaucoma: value of spectral-domain optical coherence tomography angiography / Lévêque P.-M., Zéboulon P., Brasnu E. [et al.] // *Journal of Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 9. – DOI.org/10.1155/2016/6956717.

213. Optical coherence tomography (OCT) angiography findings in retinal arterial macroaneurysms / M. Alnawaiseh, F. Schubert, P. Nelis, G. Wirths [et al] // *BMC Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 120. DOI: 10.1186/s12886-016-0293-2.

214. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Primary Angle-Closure Glaucoma / Zhang S., Wu C., Liu L. [et al.] // *American Journal*

of Ophthalmology. – 2017 Oct. – № 182. – P. 194-200. – DOI: 10.1016/j.ajo.2017.07.024.

215. Pars plana vitrectomy combined with hyaloido-zonula-iridectomy in treatment of patients with chronic aqueous misdirection: A systematic literature review and case series / Schmidt D.C., Kessel L., Pedersen K.B. [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2020 Aug 25. – DOI: 10.1111/aos.14580.

216. Pathak, Ray V. Intra-Operative Ostial Irido-Zonulo-Hyaloido-Vitrectomy with Primary Posterior Capsulectomy for Prevention of Post-Operative Aqueous Misdirection in Combined Phaco-Trabeculectomy in Primary Angle Closure Glaucoma / Pathak Ray V., Gulati I., Choudhari N. // *Current Eye Research.* – 2019 Oct. – № 44 (10). – P. 1087-1090. – DOI: 10.1080/02713683.2019.1625409.

217. Pathak-Ray, V. Intermediate results of phaco-endocycloplasty in an exclusive cohort of angle closure glaucoma: potential for change / Pathak-Ray V. // *Int Ophthalmol.* – 2019 Oct. – № 39 (10). – P. 2257-2265. – DOI: 10.1007/s10792-018-01062-9.

218. Pentoxifylline and Oxypurinol: Potential Drugs to Prevent the "Cytokine Release (Storm) Syndrome" Caused by SARS-CoV-2? / López-Iranzo F.J., López-Rodas A.M., Franco L., López-Rodas G. // *Current Pharmaceutical Design.* – 2020. – № 26 (35). – P. 4515-4521. – DOI: 10.2174/1381612826666200811180232.

219. Peripapillary retinal vessel density in eyes with acute primary angle closure: an optical coherence tomography angiography study / Wang X., Jiang C., Kong X. [et al.] // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* – 2017. – Vol. 255, № 5. – P. 1013-1018.

220. Phacoemulsification Versus Phacotrabeculectomy in Primary Angle-closure Glaucoma With Cataract: Long-Term Clinical Outcomes / Hansapinyo L., Choy B. N.K., Lai, J.S.M. [et al.] // *Journal of Glaucoma.* – January 2020. – № 29 (1). – P. 15-23. – DOI: 10.1097/IJG.0000000000001397.

221. Phacoemulsification, visco-goniosynechialysis, and goniotomy in patients with primary angle-closure glaucoma: A comparative study / Shokoohi-Rad S., Karimi F., Zarei-Ghanavati S., Tireh H. // *European Journal of Ophthalmology.* – 2021 Jan. – № 31 (1). – P. 88-95. – DOI: 10.1177/1120672119879331.

222. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular

degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT) / Hagstrom S.A., Ying G.S., Pauer G.J. [et al.] // *Ophthalmology*. – 2013. – № 120 (3). – P. 593-599.

223. Plateau Iris and Severity of Primary Angle Closure Glaucoma / Nongpiur M.E., Verma S., Tun T.A. [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2020 Dec. – № 220. – P. 1-8. – DOI: 10.1016/j.ajo.2020.07.033.

224. Plateau Iris Distribution Across Anterior Segment Optical Coherence Tomography Defined Subgroups of Subjects With Primary Angle Closure Glaucoma / Verma S., Nongpiur M.E., Oo H.H. [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2017 Oct 1. – № 58 (12). – P. 5093-5097. – DOI: 10.1167/iovs.17-22364.

225. Polymorphism in CFH HTRA1 and CX3CR1 confer risk to exudative age-related macular degeneration in Han Chinese / Yang X., Hu J., Zhang J., Guan H. // *British Journal of Ophthalmology*. – 2010. – № 94 (9). – P. 1211-1214. – <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.165811>.

226. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary openangle and angle closure glaucoma in a Pakistani population / Micheal S., Yousaf S., Khan M.I. [et al.] // *Molecular Vision*. – 2013. – № 19. – P. 441-447.

227. Potential usefulness of pentoxifylline, a non-specific phosphodiesterase inhibitor with anti-inflammatory, anti-thrombotic, antioxidant, and anti-fibrogenic properties, in the treatment of SARS-CoV-2 / González-Pacheco H., Amezcua-Guerra L.M., Sandoval J., Arias-Mendoza A. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2020 Jul. – № 24 (13). – P. 7494-7496. – DOI: 10.26355/eurrev\_202007\_21921.

228. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration / R.P. Finger., S.S. Wickremasinghe, P.N. Baird, R.H. Guymer // *Survey of Ophthalmology*. – 2014. – № 59 (1). – P. 1-18. – DOI: 10.1016/j.survophthal.2013.03.009.

229. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know / Sun X., Dai Y., Chen Y. [et al.] // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2017. – № 57. – P. 26-45. – <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.12.00>.

230. Prophylactic laser peripheral iridotomy and cataract progression / Yip J.L., Nolan W.P., Gilbert C.E. [et al.] // *Eye (London)*. – 2010. – № 24. – P. 1127-1134. – DOI:10.1038/eye.2010.59.

231. Qiu, L. Appositional angle closure and conversion of primary angle closure into glaucoma after laser peripheral iridotomy / Qiu L., Yan Y., Wu L. // *British Journal of Ophthalmology*. – 2020 Mar. – № 104 (3). – P. 386-391. – DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312956.

232. Quantitative study of the microvasculature and its endothelial cells in the porcine iris / Yang H., Yu P.K., Cringle S.J. [et al.] // *Experimental Eye Research*. – 2015. – № 132. – P. 249-258. – DOI: 10.1016/j.exer.2015.02.006.

233. Quigley, H.A. Possible mechanisms of primary angle-closure cause an increased choroidal thickness? / Quigley H.A., Friedman S., Congdon N.G. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2013. – № 54. – P. 3538-3545. – DOI:10.1167/iovs.13-13158.

234. Quigley, H.A. Glaucoma: what every patient should know. Part 4. How should I change my life? What does low vision treatment have to offer? / Quigley H.A. // *National Journal glaucoma*. – 2015. – № 14 (2). – P. 65-68.

235. Quigley, H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / Quigley H.A., Broman A.T. // *British Journal of Ophthalmology*. – 2006. – № 90 (3). – P. 262-267. – DOI: 10.1136/bjo.2005.081224.

236. Quigley, H.A. What's the choroid got to do with angle closure? / Quigley H.A. // *Archives of Ophthalmology*. – 2009. – № 127 (5). – P. 693-694. – DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.80 PMID: 19433722.

237. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results / Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L. [et al.] // *Ophthalmology*. – 2012. – № 119 (7). – P. 1388-1398. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053

238. Rankin, S. Peripapillary focal retinal arteriolar narrowing in open angle glaucoma / Rankin S. Drance S. // *Glaucoma*. – 1996. – № 5 (1). – P. 22-28.

239. Reduced Retinal Vessel Density in Primary Angle Closure Glaucoma: A

Quantitative Study Using Optical Coherence Tomography Angiography / Zhu L., Zong Y., Yu J. [et al.] // *J Glaucoma*. – 2018. – № 27 (4) – P. 322-327. – DOI:10.1097/IJG.0000000000000900.

240. Regional heterogeneity of endothelial cells in the porcine vortex vein system / Tan P.E, Yu P.K, Cringle S.J. [et al.] // *Microvasc Res*. – 2013. – № 89. – P. 70-79. – <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2013.06.004>.

241. Reitsamer, H.A. Relationship between ciliary blood flow and aqueous production in rabbits / Reitsamer H.A., Kiel J.W. [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2003. – № 44. – P. 3967-3971. – DOI: 10.1167/iovs.03-0088.

242. Retinal blood flow in glaucomatous eyes with single-hemifield damage / Sehi M., Goharian I., Konduru R. [et al.] // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121, № 3. – P. 750-758. – DOI: 10.1016/j.optha.2013.10.022 .

243. Retinal pigment epithelium tears: classification, pathogenesis, predictors, and management / M.G. Ersoz, M. Karacorlu, S. Arf [et al.] // *Survey of Ophthalmology*. – 2017. – № 62. – P. 493-505. – <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.03.004>.

244. Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their Clinical Significance / Kim S.J., Port A.D., Swan R. [et al.] // *Survey of Ophthalmology*. – 2018. – № 63 (5). – P. 618-637. – DOI:10.1016/j.survophthal.2018.04.002.

245. Rieck, J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system / J. Rieck // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2013. – Vol. 54, № 3. – P. 2393-2409.

246. Ritch, R. Angle closure in younger patients / Ritch R., Chang B.M., Liebmann J.M. // *Ophthalmology*. – 2003. – № 110 (10). – P. 1880-1889. – DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00563-3 PMID: 14522758.

247. Ritch, R. Exfoliation syndrome and occludable angles / Ritch R. // *Transactions of the American Ophthalmological Society*. – 1994. – № 92. – P. 845-944.

248. Role of complement and complement membrane attack complex in laser-induced choroidal neovascularization / P.S. Bora, J.H. Sohn, J.M.C. Cruz [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2005. – № 174. – P. 491. – DOI: 10.4049/jimmunol.174.1.491.

249. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic

neuropathy in children / M. Chessa, G. Butera, G.A. Lanza [et al.] // *Herz.* – 2002. – № 27 (8). – P. 785-790.

250. Schaal, S. Is There Tachyphylaxis to Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Pharmacotherapy in Age-Related Macular Degeneration? / Schaal S., Kaplan H.J., Tezel T.H. // *Ophthalmology.* – 2008. – № 115 (12). – P. 2199-2205. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.07.007.

251. 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. – № 93. – P. 141-155. – DOI: 10.1016/j.exer.2010.09.002.

252. Seager, F.E. Comparison of dynamic changes in anterior ocular structures examined with anterior segment optical coherence tomography in a cohort of various origins / Seager F.E., Jefferys J.L., Quigley H.A. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* – 2014. – № 55. – P. 1672-1683.

253. Selvam, S. Retinal vasculature development in health and disease / Selvam S., Kumar T., Fruttiger M. // *Progress in Retinal and Eye.* – 2017. – № 11. – P. 1-4. – DOI:10.1016/j.preteyeres.2017.11.001.

254. Semenza, G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine / Semenza G.L. // *Cell.* – 2012. – № 148. – P. 399-408.

255. Seong, M. Argon laser iridotomy as a possible cause of anterior dislocation of a crystalline lens / Seong M, Kim M.J., Tchah H. // *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* – 2009. – № 35. – P. 190-192. – DOI:10.1016/j.jcrs.2009.02.041.

256. Sera of glaucoma patients show autoantibodies against myelin basic protein and complex autoantibody profiles against human optic nerve antigens / Stephanie C. Joachim, Jan Reichelt, Simone Berneiser [et al.] // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* – 2008. – V. 246. – P. 573-580. – DOI 10.1007/s00417-007-0737-8.

257. Stamper, R.L. *Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas.*, 8th ed. / Stamper R.L., Lieberman M.F., Drake M.V. // *Cholinergic drugs.* – 2009. – P. 420-430.

258. Substances of Interest That Support Glaucoma Therapy / Saccà S.C., Corazza P., Gandolfi S. [et al.] // *Nutrients*. – 2019 Jan 22. – № 11 (2). – P. 239. – DOI: 10.3390/nu11020239.

259. Surgical outcomes of phacoemulsification/goniosynechialysis with and without endocyclophotocoagulation in patients with chronic angle closure glaucoma / Panse K., Le C., Hubbell M., Ayyala R.S. // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2019. – № 67. – P. 366-370.

260. Takai, Y. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract / Takai Y., Tanito M., Ohira A. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2012 Jan 25. – № 53 (1). – P. 241-247. – DOI: 10.1167/iovs.11.

261. Terminology and Guidelines for Glaucoma (European Glaucoma Society). 5th Ed. – Savona : PubliComm, 2020. – 170 p.

262. Tezel, G. The immune system and glaucoma / G. Tezel, M.B. Wax // *Current Opinion in Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 15, № 2. – P. 80-84.

263. The COL1A1 gene and high myopia susceptibility in Japanese / Inamori Y., Ota M., Inoko H. [et al.] // *Human Genetics* – 2007. – № 122 (2). – P. 151-157. – DOI: 10.1007/s00439-007-0388-1.

264. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys / P.J. Foster, R. Buhrmann, H.A. Quigley, G.J. Johnson // *British Journal of Ophthalmology*. – 2002. – № 86 (2). – P. 238-242. – <https://doi.org/10.1136/bjo.86.2.238>.

265. The diagnostic value of white blood cell, neutrophil, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with primary angle closure glaucoma / Li S., Cao W., Han J. [et al.] // *Oncotarget*. – 2017, Mar 25. – № 8 (40). – P. 68984-68995. – DOI: 10.18632/oncotarget.16571.

266. The GG genotype of the HSPA1B gene is associated with increased risk of glaucoma in northern Iran / Salehi Z., Gholaminia M., Gholaminia Z. [et al.] // *Molecular Biology (Mosk)*. – 2017 Jan-Feb. – № 51 (1). – P. 31-36. – DOI: 10.7868/S0026898416060185.

267. The Ocular Circulation / Kiel J.W., editor. – San Rafael, CA, USA : Morgan

& Claypool Life Sciences, 2010.

268. The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? / Ku C.S., Loy E.Y., Pawitan Y. [et al.] // *Journal of Human Genetics*. – 2010. – № 55. – P. 195-206.

269. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication / Maier S.F., Goehler L.E., Fleshner M., Watkins L.R. // *Ann N Y Acad Sci*. – 1998 May 1. – № 840. – P. 289-300. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09569.x.

270. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system / I.J. Elenkov, R.L. Wilder, G.P. Chrousos, E.S. Vizi // *Pharmacological Reviews*. – 2000 Dec. – № 52 (4). – P. 595-638. – PMID: 11121511.

271. T-helper1/T-helper2 cytokine imbalance in the iris of patients with glaucoma / Wong M., Huang P., Li W. [et al.] // *PLoS One*. – 2015 Mar 26. – № 10 (3). – e0122184. – DOI: 10.1371/journal.pone.0122184.

272. Therapeutic potential and limitations of cholinergic anti-inflammatory pathway in sepsis / Kanashiro A., Sônego F., Ferreira R.G. [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2017, Mar. – № 117. – P. 1-8. – DOI: 10.1016/j.phrs.2016.12.014.

273. Tim Donald A.W.N. AMD Risk Alleles predict response to nutritional supplementation / Tim Donald, Carl C. // *Retina today*. – 2013. – № 7. – P. 50-52.

274. Tonhajzerova, I. Vagal function indexed by respiratory sinus arrhythmia and cholinergic anti-inflammatory pathway / Tonhajzerova I., Mokra D., Visnovcova Z. // *Respiratory Physiology and Neurobiology*. – 2013 Jun 1. – № 187 (1). – P. 78-81. – DOI: 10.1016/j.resp.2013.02.002.

275. Tracey, K.J. The inflammatory reflex / Tracey K.J. // *Nature*. – 2002. – № 420. – P. 853-859.

276. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma / Sawada H., Fukuchi T., Tanaka T., Abe H. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2010 Feb. – № 51 (2). – P. 903-906. – DOI: 10.1167/iovs.09-4247.

277. Tumour necrosis factor- $\alpha$  and its receptors in the beneficial effects of vagal stimulation after myocardial infarction in rats / Kong S.S., Liu J.J., Hwang T.C. [et al.] //

Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2011 May. – № 38 (5). – P. 300-306. – DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05505.x.

278. Ultrasound Biomicroscopic Diagnosis of Angle-closure Mechanisms in Vietnamese Subjects With Unilateral Angle-closure Glaucoma / T. Do, H. Nguyen Xuan, H. Dao Lam, T. D. Tran [et al.] // Journal of Glaucoma. – 2018 Feb. – № 27 (2). – P. 115-120. – DOI: 10.1097/IJG.0000000000000856.

279. Ultrasound biomicroscopy in the subtypes of primary angle closure glaucoma / Sihota R., Dada T., Gupta R. [et al.] // J Glaucoma. – 2005 Oct. – № 14 (5). – P. 387-391.

280. Uveal effusion in primary angle-closure glaucoma / Sakai H., Morine-Shinjyo S., Shinzato M. [et al.] // Ophthalmology. – 2005. – № 112 (3). – P. 413-419. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.08.026.

281. Vagal-immune interactions involved in cholinergic anti-inflammatory pathway / Zila I., Mokra D., Kopincova J. [et al.] // Physiological Research. – 2017 Sep 22. – № 66 (Suppl. 2). – P. 139-145. – DOI: 10.33549/physiolres.933671.

282. Vagus nerve mediates the protective effects of melanocortins against cerebral and systemic damage after ischemic stroke / Ottani A., Giuliani D., Mioni C. [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2009 Mar. – № 29 (3). – P. 512-23. – DOI: 10.1038/jcbfm.2008.140.

283. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin / L.V. Borovikova, S. Ivanova, M. Zhang [et al.] // Nature. – 2000. – № 405 (6785). – P. 458-462. – DOI: 10.1038/35013070.

284. Variants in the VEGFA gene and treatment outcome after anti-VEGF treatment for neovascularage-related macular degeneration / F. Abedi, S. Wickremasinghe, A.J. Richardson [et al.] // Ophthalmology. – 2013. – № 120 (1). – P. 115-121. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.006.

285. Vascular Endothelial Growth Factor is Increased in Aqueous Humor of Acute Primary Angle-Closure Eyes / Huang W., Gao X., Chen S. [et al.] // Journal of Glaucoma. – 2016, Jul. – № 25 (7). – P. 647-651. – DOI: 10.1097/IJG.0000000000000242.

286. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of

glaucomatous eyes / Hu D.N., Ritch R., Liebmann J., Liu Y. // *J. Glaucoma.* – 2002. – № 11 (5) – P. 406-410.

287. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma / R.H. Foxton, A. Finkelstein, S. Vijay [et al.] // *Am. J. Pathol. American Society for Investigative Pathology.* – 2013. – Vol. 182, № 4. – P. 1379-1390. – DOI :10.1016/j.ajpath.2012.12.032.

288. VEGF-A isoforms differentially regulate ATF-2-dependent VCAM-1 gene expression and endothelial-leukocyte interactions / Fearnley G.W., Odell A.F., Latham A.M. [et al.] // *Mol Biol Cell.* – 2014 Aug 15. – № 25 (16). – P. 2509-2521. – DOI: 10.1091/mbc.E14-05-0962.

289. VEGF-A165b is an endogenous neuroprotective splice isoform of vascular endothelial growth factor A in vivo and in vitro / N. Beazley-Long, J. Hua, T. Jehle, R.P. Hulse // *The American Journal of Pathology.* – 2013. – № 183 (3). – P. 918-929. – DOI:10.1016/j.ajpath.2013.05.031.

290. Visual Field Progression in Patients with Primary Angle-Closure Glaucoma Using Pointwise Linear Regression Analysis / Verma S., Nongpiur M.E., Atalay E. [et al.] // *Ophthalmology.* – 2017. – № 124 (7). – P. 1065-1071. – <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.02.027>.

291. Wang, L. Effects of Phacoemulsification Combined With Goniosynechialysis on Primary Angle-closure Glaucoma / Wang L., Ren C., Lu P. // *J Glaucoma.* – 2020 Dec. – № 29 (12). – P. 142. – DOI: 10.1097/IJG.0000000000001663.

292. Wang, P.X. Laser iridotomy and the corneal endothelium: A systemic review / Wang P.X., Koh V.T., Loon S.C. // *Acta Ophthalmologica.* – 2014. – № 92. – P. 604-616. – DOI:10.1111/aos.12367.

293. Weinreb, R.N. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review / Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. // *JAMA.* – 2014. – № 311 (18) – P. 1901-1911. – DOI: 10.1001/jama.2014.3192.

294. Wojnarowicz, P.M. A Small-Molecule pan-Id antagonist inhibits pathologic ocular neovascularization / Wojnarowicz P.M., Silva R.L., Ohnaka M. // *Cell Reports.* – 2019. – № 29 (1). – P. 62-75. – DOI:10.1016/j.celrep.2019.08.073.

295. Xanomeline suppresses excessive pro-inflammatory cytokine responses through neural signal-mediated pathways and improves survival in lethal inflammation / Rosas-Ballina M., Valdés-Ferrer S.I., Dancho M.E. [et al.] // *Brain Behav Immun.* – 2015 Feb. – № 44. – P. 19-27. – DOI: 10.1016/j.bbi.2014.07.010.

296. Xiao, Q. Bestrophins and retinopathies / Xiao Q., Hartzell H.C., Yu K. // *Pflugers Arch.* – 2010. – № 460 (2). – P. 559-569. – DOI: 10.1007/s00424-010-0821-5. – PMID: 20349192.

297. YAG laser iridotomy treatment for primary angle closure in east Asian eyes / Nolan W.P., Foster P.J., Devereux J.G. [et al.] // *British Journal of Ophthalmology.* – 2000. – № 84. – P. 1255-1259. – DOI:10.1136/bjo.84.11.1255.

298. Yamada, M. The cholinergic anti-inflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities / Yamada M., Ichinose M. // *Current Opinion in Pharmacology.* – 2018 Jun. – № 40. – P. 18-25. – DOI: 10.1016/j.coph.2017.12.003.

299. Yang, M.C. Drug-induced Acute Angle-closure Glaucoma: A Review / Yang M.C., Lin K.Y. // *Journal of Current Glaucoma Practice.* – 2019. – № 13 (3). – P. 104-109. – DOI:10.5005/jp-journals-10078-1261.

300. Yu, P.K. Phenotypic heterogeneity in the endothelium of the human vortex vein system. / Yu P.K., Tan P.E., Cringle S.J. [et al] // *Experimental Eye Research.* – 2013. – № 115C. – P. 144–152. DOI: 10.1016/j.exer.2013.07.006.

301. Yu, P.K. Quantitative study of age-related endothelial phenotype change in the human vortex vein system / Yu P.K., Cringle S.J., Yu D.Y. // *Microvascular Research.* – 2014. – № 94. – P. 64-72. – DOI: 10.1016/j.mvr.2014.05.004.