

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С. Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(НОВОСИБИРСКИЙ ФИЛИАЛ)

На правах рукописи

Лазарева Анастасия Константиновна

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДРЕНАЖНОЙ СИСТЕМЫ ГЛАЗА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ БЛОКАДЫ ОТТОКА
ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ГЛАУКОМЫ**

14.03.02 – патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Кулешова Ольга Николаевна

доктор биологических наук, профессор

Айдагулова Светлана Владимировна

Новосибирск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	11
1.1 Патоморфология открыто- и закрытоугольной глаукомы и ультраструктурные особенности элементов дренажной системы глаза.	12
1.2 Концепции патогенеза и классификации форм глаукомы.	16
1.3 Фиброзирование путей оттока внутриглазной жидкости и структурные основы рефрактерности глаукомы.	23
1.4 Особенности хирургических подходов при ведении пациентов с разными формами глаукомы.	30
1.5 Резюме.	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	37
2.1 Анализ встречаемости различных нозологических форм глаукомы по данным Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова» Минздрава России.	37
2.2 Общая характеристика клинических наблюдений и группы пациентов (дизайн исследования)	39
2.3 Клинико-офтальмологические методы исследования.	44
2.4 Методы хирургического лечения.	46
2.5 Патоморфологические методы исследования склеры	48
2.5.1 Фиксация и световая микроскопия парафиновых срезов операционного материала.	49
2.5.2 Подготовка образцов склеры для электронной микроскопии.	50
2.5.3 Иммуногистохимический анализ образцов склеры.	51
2.5.4 Морфометрическое исследование клеток склеры.	53
2.5.5 Статистические методы исследования	43
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	55
3.1 Формы первичной глаукомы с претрабекулярным блоком.	55

3.1.1 Первичная врожденная глаукома.	55
3.1.2 Первичная закрытоугольная глаукома	60
3.2 Формы первичной глаукомы с трабекулярным блоком.	64
3.2.1 Первичная ювенильная глаукома	64
3.2.2 Простая открытоугольная глаукома.	66
3.2.3 Пигментная глаукома.	68
3.2.4 Первичная эксфолиативная глаукома.	70
3.3 Иммуногистохимическое исследование склеральных лоскутов.	79
3.4 Результаты сравнительного морфометрического исследования разных форм первичной глаукомы.	77
3.5 Анализ эффективности антиглаукомных операций	86
3.6 Резюме.	91
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	93
ВЫВОДЫ.	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Структурные изменения соединительнотканых компонентов юкстаканаликулярной зоны и склеры лежат в основе дегенеративно-дистрофического процесса, обуславливающего дисфункцию дренажной системы глаза и развитие глаукомного поражения органа зрения [114; 123; 180; 187; 243; 251]. К глаукоме относят группу заболеваний глаз, характеризующихся постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления (ВГД) выше толерантного уровня, что сопровождается развитием трофических расстройств в путях оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) и зрительном нерве с неуклонным сужением полей зрения. Ввиду хронического прогрессивного течения глаукома является одной из ведущих причин неизлечимой утраты зрительных функций у пациентов во всех странах [17].

Наиболее эффективным методом стабилизации глаукомного процесса является хирургическое лечение с иссечением склерального лоскута. В большинстве случаев в зоне оперативного вмешательства репарация приобретает избыточный патологический характер, обусловленный пролонгированной пролиферацией фибробластов и рубцовой трансформацией [45; 86; 148; 169].

Патологические изменения дренажной системы глаза и выраженность процессов облитерации искусственно созданных путей оттока ВГЖ широко варьируют в зависимости от формы глаукомного поражения и во многом определяют стабильность гипотензивного эффекта в послеоперационном периоде [34; 114; 119; 171; 214; 272].

Степень разработанности темы диссертации

В основе развития глаукомы лежат изменения дренажной системы глаза, которые значительно затрудняют или делают невозможным отток ВГЖ. Современные подходы к регуляции ВГД включают в себя ингибирование продукции ВГЖ или хирургическое восстановление путей ее оттока, но эти

методы демонстрируют лишь ограниченную эффективность, особенно при терапии рефрактерного течения глаукомы [171; 182; 282]. Многообразие форм и клинических проявлений глаукомы диктует необходимость индивидуального подхода к способу и объему антиглаукомных операций. При этом патогенетически обоснованный алгоритм выбора оперативного вмешательства в зависимости от формы глаукомы не выработан; как правило, клиницисты эмпирически выбирают тот или иной объем хирургии, руководствуясь личным опытом [3; 172; 237; 302]. Прогнозирование рубцевания оперативно созданных путей оттока ВГЖ в фиброзной оболочке глаза в ответ на хирургическую травму остается нерешенной проблемой [55; 194; 229]. Сравнительное патоморфологическое исследование склеры в зависимости от формы глаукомного поражения позволит расширить знания о структурных изменениях, инициирующих и поддерживающих развитие глаукомы, а также будет способствовать совершенствованию лечебных стратегий.

Цель исследования

Изучить структурные изменения дренажной системы глаза в зависимости от уровня блокады оттока внутриглазной жидкости при разных формах первичной глаукомы.

Задачи исследования

1. По данным патоморфологического исследования и морфометрии склеральных лоскутов изучить изменения дренажной системы глаза при наличии претрабекулярного блока внутриглазной жидкости.
2. Изучить патологические изменения дренажной системы глаза при формах первичной глаукомы с трабекулярным блоком внутриглазной жидкости.
3. Провести сравнительный морфометрический анализ численной плотности клеток стромы и инфильтрата в склеральных лоскутах при разных формах первичной глаукомы.
4. С помощью метода иммуногистохимии исследовать реактивность

компонентов соединительной ткани на патологические включения в дренажной системе глаза.

Научная новизна

При сравнительном патоморфологическом исследовании образцов склеры впервые оперированных пациентов с 6 формами первичной глаукомы обнаружены стереотипные и характерные для каждой формы заболевания структурные изменения дренажной системы глаза, обусловленные различной численностью клеток стромы и инфильтрата, а также патологических включений (гранул меланина, псевдоэкзофолиативного материала) в юстаканаликулярных и дистальных отделах резецированных склеральных лоскутов. Степень поражения дренажной системы глаза при разных формах первичной глаукомы определяется уровнем гидродинамического блока внутриглазной жидкости — претрабекулярным или трабекулярным, которые характеризуются различной степенью рекрутирования моноклеарных и активацией стромальных матрикс-продуцирующих клеток.

Первичная глаукома с претрабекулярным блоком внутриглазной жидкости характеризуется отсутствием пигментной имбибии юстаканаликулярной ткани, диффузной локализацией матрикс-продуцирующих клеток, их гиперплазией при врожденной глаукоме, а также наличием инфильтрации при закрытоугольной глаукоме. Первичная глаукома с трабекулярным блоком полиморфна по структурным изменениям средней трети фиброзной оболочки глаза.

По данным сравнительного морфометрического исследования выявлены статистически достоверные различия численной плотности матрикс-продуцирующих клеток и элементов инфильтрата при 6 формах глаукомного поражения. Наиболее многочисленные матрикс-продуцирующие клетки характерны для врожденной глаукомы, в группе с трабекулярным уровнем ретенции — для пигментной и псевдоэкзофолиативной форм глаукомы. Моноклеарные клетки инфильтрата достоверно более многочисленны при пигментной глаукоме.

В резецированных склеральных лоскутах при пигментной и закрытоугольной глаукоме, по сравнению с другими формами, выявлено наибольшее количество макрофагов. Акцентируется роль пигментной дисперсии и псевдоэксфолиативного материала, стимулирующих фагоцитарную активность и гиперплазию меланофагов, экспрессирующих маркер CD68.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые данные об особенностях структурной организации компонентов дренажной системы глаза при разных формах глаукомы. Проведен сравнительный морфометрический анализ численности матрикс-продуцирующих клеточных элементов и клеточного инфильтрата при разных формах глаукомного поражения. Выявленные патоморфологические изменения обуславливают развитие повышенной резистентности оттоку внутриглазной жидкости, что детерминирует прогрессирование глаукомного процесса с различной степенью рефрактерности к проводимому лечению и определяет специфику послеоперационной тканевой реакции при разных формах глаукомы.

Полученные новые фундаментальные результаты вносят вклад в представления о структурной организации соединительнотканых структур в дренажной системе глаза и их изменениях в зависимости от формы глаукомного поражения, что позволяет на данной основе разработать патогенетически обоснованные подходы к лечению пациентов с разными формами глаукомы.

Методология и методы исследования

Работа построена на комплексном анализе данных, полученных в ходе научного исследования с применением специальных методов, основанных на современных принципах морфологической оценки патологических процессов (световая и электронная микроскопия, иммуногистохимическое изучение, морфометрия) и статистической обработке.

Объект исследования – склеральные лоскуты, резецированные при проведении гипотензивных операций. Предмет исследования – структурные

изменения соединительной ткани дренажной системы глаза у пациентов с разными формами глаукомы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Патоморфологические изменения путей оттока внутриглазной жидкости при первичной глаукоме соответствуют уровню гидродинамического блока и определяются различной степенью рекрутирования клеток инфильтрата и активацией стромальных матрикс-продуцирующих клеток.

2. Структурные изменения склеры при разных формах первичной глаукомы обусловлены степенью ответной реакции стромальных матрикс-продуцирующих клеток и клеток инфильтрата на патологические включения, которая широко варьирует и доминирует при формах глаукомы с трабекулярным блоком – пигментной и псевдоэксфолиативной.

Степень достоверности и обоснованности результатов

Все использованные методические приемы (патоморфологический и морфометрический анализ) и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам и позволяют получить достоверные результаты. Диссертация выполнена на достаточном патоморфологическом (203 склеральных лоскута, резецированных при выполнении гипотензивных операций) и клиническом (123 пациента, находившихся под наблюдением от 3 до 7 лет) материале. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации доложены на итоговой научно-практической конференции молодых ученых «Авиценна» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2013, 2014, 2016, 2018), на 12-й и 13-й Всероссийских научных конференциях молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии»

(Москва, 2017, 2018), на 13-м конгрессе Европейского глаукомного общества (Флоренция, 2018), на научно-практической конференции «I-й Национальный форум офтальмологов Сибири и Дальнего Востока» (Новосибирск, 2018).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на заседании Ученого совета Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова» Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Изучение закономерностей развития нормальных и патологических процессов в организме при воздействии факторов экзо- и эндогенной природы: межклеточные и межсистемные взаимодействия при остром и хроническом воспалении, репаративной регенерации, онкогенезе, фиброзировании, дисплазии соединительной ткани; возможности диагностики, профилактики, лечения», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910172-8.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в учебный процесс на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по темам «Компенсаторно-приспособительные процессы», «Склероз» и в лечебную практику в ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова» Минздрава России (г. Новосибирск).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых

научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 303 источника, в том числе 89 отечественных и 214 зарубежных. Диссертация содержит 6 таблиц, 40 рисунков в виде монтажей (световая микроскопия, электронограммы) и графиков.

Личное участие автора

Обзор литературы, забор материала и его обработка, проведение патоморфологического исследования, анализ и интерпретация результатов, а также статистическая обработка данных выполнены лично автором.

Автор выражает глубокую благодарность д-ру мед наук О. Н. Кулешовой, которая, будучи авторитетным клиницистом-хирургом и талантливым исследователем глаукомы, определила тему диссертации и непрерывно консультировала в ходе ее выполнения.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Клетки и внеклеточный матрикс соединительной ткани составляют структурную основу дренажной системы в зоне угла передней камеры глаза. При глаукоме структурно-функциональные изменения элементов трабекулярной сети, шлеммова канала и канальцевой системы не обеспечивают полноценный трафик внутриглазной жидкости (ВГЖ), приводя к возрастанию внутриглазного давления (ВГД) и гибели ганглиозных нейронов сетчатки с развитием оптической нейропатии. Применяемые лекарственные средства, снижающие ВГД, в значительной степени подавляют выработку цилиарным эпителием ВГЖ или повышают ее клиренс по менее значимому у человека увеосклеральному пути оттока.

Как правило, недостижение целевых показателей ВГД у большинства пациентов является основанием для хирургического лечения с иссечением склерального лоскута с перфорацией или без перфорации передней камеры глаза. Успех операции с адекватным функционированием искусственно созданных путей оттока ВГЖ определяется реактивностью фибробластов – их способностью к пролиферации и продукции компонентов внеклеточного матрикса, что во многих случаях приводит к формированию рубца.

Таким образом, не всегда синхронизированная с возрастной инволюцией дегенерация соединительно-тканых элементов дренажной системы глаза и проблема послеоперационного фиброзирования являются ведущими в патоморфогенезе глаукомы. Каждая из проблем имеют длинную историю изучения и множество достижений, однако они по-прежнему не решены и являются предметом не только структурных, но и молекулярно-биологических исследований [14; 28; 67; 94; 178; 234; 235].

1.1 Патоморфология открыто- и закрытоугольной глаукомы и ультраструктурные особенности элементов дренажной системы глаза

Подъем ВГД как при запуске, так и прогрессии глаукомного процесса обусловлен нарушением оттока ВГЖ в любом из структурных звеньев дренажной системы глаза. Циркуляция ВГЖ происходит по трабекулярному и увеосклеральному путям (рисунок 1).

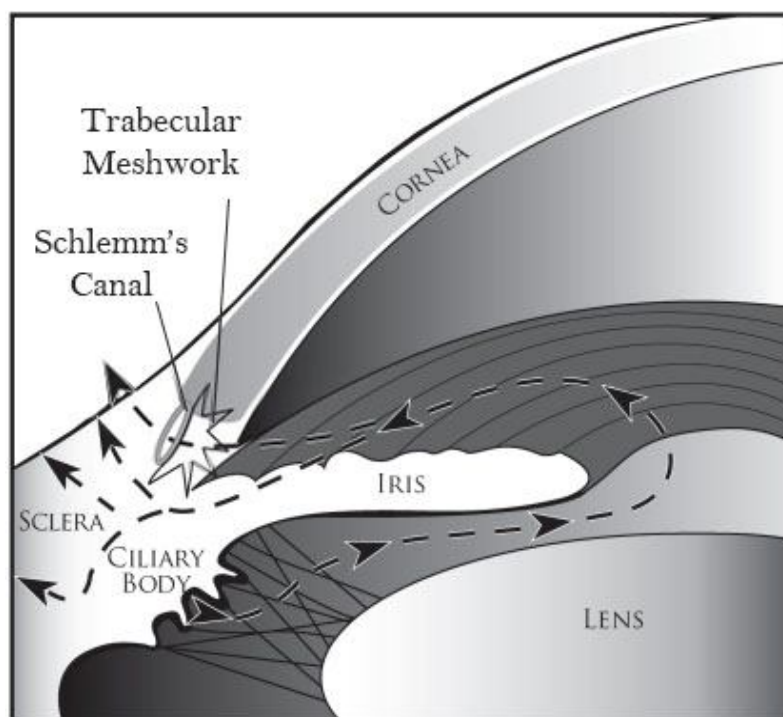


Рисунок 1 – Схематичное изображение трабекулярного и увеосклерального путей оттока внутриглазной жидкости (103). Trabecular Meshwork – трабекулярная сеть, Sclemm's Canal – шлеммов канал, Ciliary body – цилиарное тело, Cornea – роговица, Iris – радужка, Lens – хрусталик

Трабекулярный путь оттока ВГЖ более значим в гидродинамическом плане, т. к. именно через него фильтруется основная часть ВГЖ: трабекулярная сеть, шлеммов канал и далее через водяные вены, эпи- и интрасклеральные венозные сплетения – в системный кровоток [141; 170]. Трабекулярный аппарат образован комплексом соединительнотканых структур с множеством сквозных отверстий,

выстланных эндотелием [272].

Наряду с трабекулярным, существует и дополнительный – увеосклеральный – путь оттока ВГЖ, называемый также задним, или нетрадиционным (unconventional) [112], на его долю приходится от 5 % до 25 % общего объема оттока ВГЖ. При этом его доля у приматов может составлять 35–60 %, у собак – 18 %, у кроликов и кошек – 3–8 % [211]. При увеосклеральном пути оттока ВГЖ фильтруется в области основания радужной оболочки через увеосклеральную часть трабекулярной сети, интерстиций цилиарного тела в супрахориоидальное пространство, а далее через склеру в сосудистую систему [26; 42; 96; 103; 110].

Имеется точка зрения, что путь оттока ВГЖ единый, но с двумя функциональными ветвями [25]. Сначала ВГЖ фильтруется через трабекулярную сеть, затем направляется по двум типам ее пространств: отверстия в трабекулярных пластинах и щели между ними. По внутритрабекулярным отверстиям ВГЖ движется транстрабекулярно (поперек трабекул) и поступает к юкстаканаликулярному региону, а далее – в шлеммов канал (трабекулярный путь). По межтрабекулярным щелям ВГЖ следует вдоль увеальных трабекул (паратрабекулярно) в пространства между пучками цилиарной мышцы (увеосклеральный путь).

Таким образом, главный (трабекулярный) путь оттока ВГЖ (рисунок 2) состоит из серии канальцев с эндотелиальной выстилкой и включает в себя трабекулярную сеть, шлеммов канал, коллекторные каналы, а также интрасклеральную и эписклеральную венозную систему [12; 26; 84; 110; 114; 170; 180].

Трабекулярный аппарат угла передней камеры глаза (reticulum trabeculare, или трабекула, трабекулярная сеть) человека и высших приматов состоит из трех морфологически и функционально разнородных слоев [264]. Увеальный отдел (pars uvealis, гребенчатая связка, иридазная и цилиарная трабекула) представляет собой тонкую сеть с ячейками размерами от 25 до 75 мкм, образованную перекрещивающимися, преимущественно радиально ориентированными тяжами, распространяющимися от цилиарного тела и корня радужной оболочки к периферии роговицы.

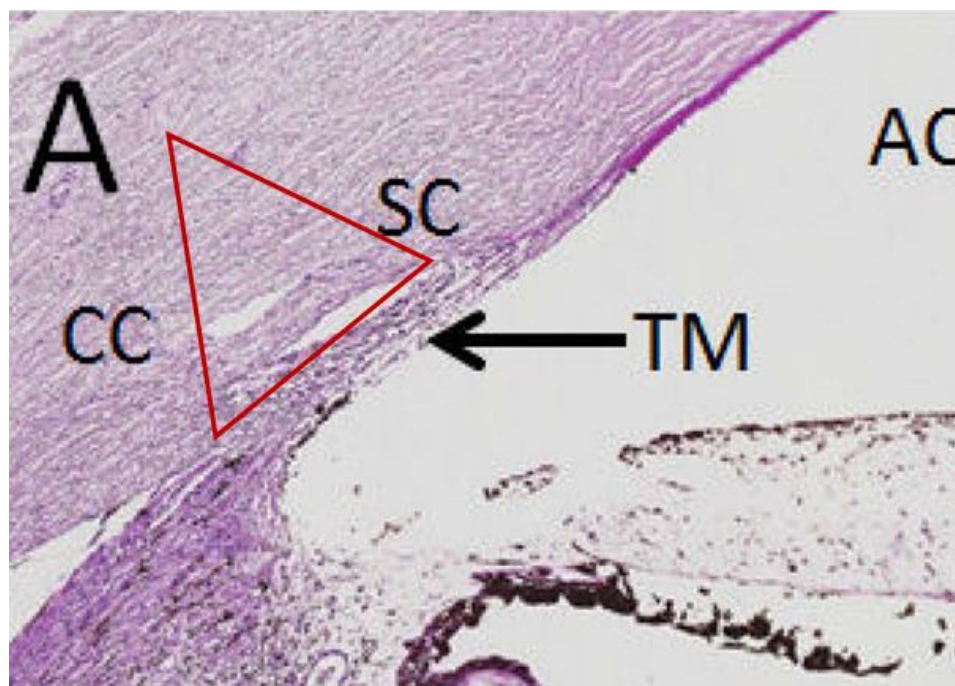


Рисунок 2 – Путь внутриглазной жидкости через структуры угла передней камеры глаза (170). Гистологический срез, окраска гематоксилином и эозином. АС – передняя камера глаза, ТМ – трабекулярная сеть, SC – шлеммов канал, CC – коллекторные каналы. Треугольник демонстрирует зону иссечения склерального лоскута при антиглаукомных операциях.

Корнеосклеральный отдел (*pars corneoscleralis*) состоит из экваториально ориентированных соединительнотканых пластин (трабекул), пронизанных эллиптическими отверстиями размерами 5–50 мкм и покрытых эндотелиальными клетками. Этот отдел протягивается от склеральной шпоры к передней стенке склеральной борозды. Каждая трабекула имеет сердцевину, состоящую из базовой субстанции, коллагеновых и эластических волокон, покрытую базальной мембраной.

Юкстаканаликулярный отдел (юкстаканаликулярная ткань, ЮКТ) составляет наиболее наружную часть трабекулярного аппарата толщиной до 20 мкм, где собственно «трабекулы» отсутствуют, а ткань приобретает пористую организацию. Считается, что именно юкстаканаликулярный слой является центральным звеном регуляции оттока ВГЖ, так как именно в этой зоне создается

наибольшее препятствие оттоку [17]. В совокупности все три слоя образуют пластинчатую структуру толщиной от 50 до 220 мкм, которая, являясь динамическим биологическим фильтром, играет ключевую роль в регуляции оттока ВГЖ, а также служит барьером между передней камерой и шлеммовым каналом [46; 236; 261].

Структурная организация шлеммова канала была описана с помощью растровой электронной микроскопии [111]. Внутренняя стенка канала имеет пористую структуру с плотностью пор около 1800 на 1 мм². В дальнейшем C.R. Ethier и соавт. [143] выделили два типа пор: транс- и парацеллюлярные. Доминирующую роль в процессе фильтрации ВГЖ через внутреннюю стенку шлеммова канала берут на себя трансцеллюлярные поры [120].

Наибольшее сопротивление оттоку ВГЖ достигается в области трабекулярной сети, юкстаканаликулярном регионе и во внутренней стенке шлеммова канала [182; 282; 283]. По мнению A. Bill и соавт. [111], эндотелий шлеммова канала способен генерировать до 10 % от общего количества сопротивления оттоку, однако их заключение было основано на изучении нормальной морфологии шлеммова канала. J. R. Ainsworth и W. R. Lee [95] показали, что уменьшение количества эндотелиальных клеток связано с другими возрастными изменениями шлеммова канала, в частности, уменьшением меридиональной длины, что отрицательно сказывается на его фильтрационной способности. R. R. Allingham и соавт. [283] также пришли к выводу, что размеры шлеммова канала оказывают влияние на способность оттока ВГЖ.

Клеточная выстилка трабекулярных перекладин также играет важную роль в поддержании стабильного офтальмотонуса, обеспечивая секрецию специфических белков и компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а также фагоцитоз продуктов распада [183; 186]. Уменьшение «клеточности» в трабекулярной сети прямо коррелировало с возрастанием ретенции оттоку ВГЖ и, соответственно, повышением ВГД [95; 204]. По данным других патогистологических исследований, наиболее «узким» местом на пути оттока ВГЖ является регион коллекторных канальцев [101; 108; 137; 175; 253].

В экспериментальном исследовании W. M. Grant (1963) [163] в энуклеированных глазах с глаукомой и без нее была исследована роль трабекулярной сети в оттоке ВГЖ: на нее приходится до 75 % от общего сопротивления, при этом в глазах с глаукомой сопротивление оттоку было большим. Однако даже после удаления трабекулярной сети, некоторое сопротивление все же регистрировалось, что привело к выводу о наличии дистальных источников сопротивления оттоку. При этом большее сопротивление в отделах, дистальных от трабекулярной сети, фиксировалось в глазах с глаукомой. Более того, сопротивление в трабекулярном регионе было сопоставимо с посттрабекулярным сопротивлением, что позволило сделать предположение о комплексном поражении системы циркуляции ВГЖ при глаукоме. Данная работа послужила отправной точкой для дальнейшего изучения роли структурных изменений компонентов дренажной системы глаза в генерации повышенного ВГД.

1.2 Концепции патогенеза и классификации форм глаукомы

Глаукома рассматривается как полиэтиологическое заболевание, к факторам риска развития которого относят наследственную предрасположенность, индивидуальные особенности дренажной системы глаза, наличие сосудистых, эндокринных заболеваний и др. [50; 68; 160; 231; 232]. Для глаукомы характерно повышение ВГД за пределы толерантного для зрительного нерва уровня, развитие глаукомной оптической нейропатии и возникновение типичных дефектов поля зрения. Ключевым механизмом в повышении ВГД является нарушение фильтрационной способности дренажной системы глаза, что приводит к снижению оттока ВГЖ из передней камеры глаза [17; 107].

К нарушению циркуляции ВГЖ могут приводить изменения экстрацеллюлярного матрикса, цитоскелета трабекулярных клеток, дисбаланс секреции профибротических факторов [72; 105; 182; 219; 236; 258]. При этом исследования роли различных сегментов дренажной системы глаза в генерации

повышенного офтальмотонуса демонстрируют, что патологический процесс преимущественно реализуется в определенном участке путей оттока ВГЖ [129; 253; 254]. Наибольшее число работ посвящено наиболее распространенным формам глаукомы – простой открытоугольной (ПОУГ) и закрытоугольной (ПЗУГ) (рисунок 3), в т. ч. в сравнении с возрастной нормой [101; 123; 175; 236; 282].

Патогенез глаукомы рассматривают как глаукомную склеропатию в виде патологической ригидности склеры, трабекулярной ткани дренажной системы глаза и трабекулярной ткани решетчатой пластинки диска зрительного нерва [74; 98; 277]. Морфологические изменения дренажной системы глаза при глаукоме соотносятся с инволютивными преобразованиями. С возрастом ткань склеры подвергается дегенеративным изменениям коллагеновых и эластических волокон, редукции гликозаминогликанов, дегидратации, накоплению липидов и солей кальция, что сопровождается увеличением ригидности ткани с потерей эластичности и истончением. Из гликопротеинов в склере обнаруживаются фибронектин, витронектин и ламинин [205; 301].

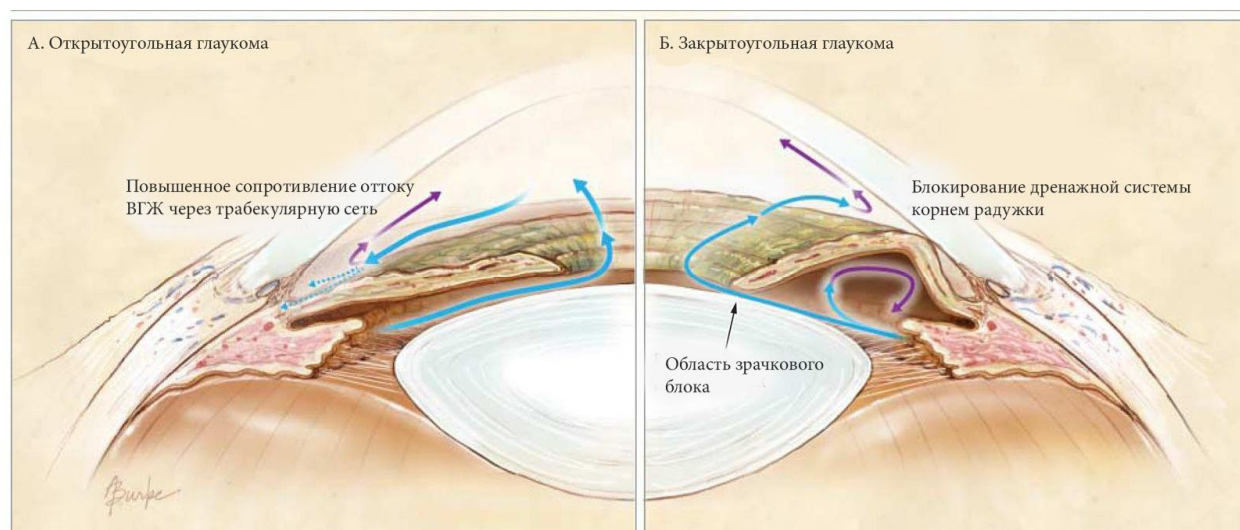


Рисунок 3 – Схемы путей оттока внутриглазной жидкости в норме и при открыто- и закрытоугольной формах глаукомы [296].

(А) Первичная открытоугольная глаукома. (Б) Первичная закрытоугольная глаукома

При развитии глаукомного процесса характерна большая глубина поражения соединительнотканых компонентов, ассоциированная со стадией заболевания [23; 34]. Глаукомная склеропатия может возникать в результате реперфузионной травмы и развития иммунного воспаления в склере [28; 70; 228].

Трабекулопатия может развиваться в переднем компартменте (на уровне дренажной системы), срединном (на уровне коллагеновых перегородок хориоидеи) и заднем (на уровне решетчатой пластинки). От так называемой передней трабекулопатии (патологической редукции эластичности трабекулярного аппарата) страдает пропускная способность фильтрационной зоны. Естественные возрастные изменения приводят к 2-3-кратному утолщению трабекул и отложению в межтрабекулярных пространствах различных продуктов метаболизма, гранул пигмента, псевдоэксофолиаций с закономерным уменьшением площади фильтрации. Следовательно, при наличии патологической ригидности, когда уже при преглаукоме и на ранних стадиях глаукомы преобразования трабекулярной зоны опережают инволюцию склеры, фильтрация ВГЖ значительно затруднена [1; 27; 117].

Сеть межкапиллярных коллагеновых перегородок хориоидеи по-существу представляет собой трабекулярную ткань, но более тонко организованную. Потеря эластичности и склонность к остаточной деформации соединительной ткани на уровне капилляров хориоидеи, может неблагоприятным образом сказаться на условиях циркуляции крови, вплоть до клинически значимой редукции капиллярного кровотока. Такой механизм гемодинамических нарушений при первичной глаукоме может иметь самостоятельное значение и в определенной степени не зависеть от условий магистрального кровотока в системе задних коротких цилиарных артерий [21; 222].

Одновременно со снижением эластичности трабекул дренажной системы и хориоидеи аналогично развивается задняя трабекулопатия – в области трабекул решетчатой пластины диска зрительного нерва. При гистологическом изучении решетчатой пластины и хода пучков волокон зрительного нерва сквозь нее в здоровом глазу отмечается несоответствие между прямолинейным ходом волокон

и совершенно криволинейным ходом своеобразных каналов в решетчатой пластине. Более того, количество отверстий в решетчатой пластине на входе не совпадает с количеством их на выходе. При этом считается, что склера гораздо плотнее нерва, причем настолько, что деформация склерального канала может повредить нерв, например, под действием повышенного ВГД при глаукоме. Однако такого кажущегося несоответствия может не быть, если представить, что в норме – наоборот – плотность пучка нервных волокон выше, чем плотность окружающей трабекулярной ткани решетчатой пластины склеры [73; 222; 224].

При глаукоме изменяется структурная композиция клеточного состава и внеклеточного матрикса не только в тканях глаза, но и также в других соединительнотканых структурах организма, как, например, при близорукости [10; 11; 159; 185; 276]. У пациентов с ювенильной глаукомой на всех стадиях глаукомного процесса была выявлена аномальная реорганизация соединительной ткани дренажной системы глаза в сочетании с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани – патологией позвоночника и аномалиями клапанного и хордового аппарата сердца [37]. Аналогичные данные: ПОУГ развивается чаще у пациентов с пролапсом митрального клапана, обусловленным дезорганизацией компонентов соединительной ткани [106].

Таким образом, морфологические и клинические признаки потери эластичности соединительной ткани склеры при глаукоме свидетельствуют о ее вовлечении в патологический процесс [24; 27; 28; 154; 157; 237; 299].

Первичная глаукома является заболеванием, характеризующимся системным поражением соединительной ткани, возможно, в виде органоспецифического аутоиммунного заболевания [70; 298].

Изучение изменений соединительнотканых компонентов дренажной системы глаза и зрительного нерва при разных стадиях глаукомы и сердечно-сосудистой патологии легло в основу концепции патогенеза ПОУГ [24; 74]. Начальным звеном в патогенезе ПОУГ является нарастающая дезорганизация и деструктивные изменения соединительной ткани. Поражение дренажной системы

глаза является причиной нарушения циркуляции ВГЖ. Идентичная картина отмечается в соединительнотканых компонентах решетчатой пластинки зрительного нерва, приводящая первоначально к уменьшению плотности ее соединительной ткани, изменению архитектоники, с последующим истончением решетчатой пластинки и прогрессирующей атрофией зрительного нерва [214; 216].

Современные классификации глаукомы группируют ее формы по происхождению (первичная и вторичная), возрасту пациента (врожденная, инфантильная, ювенильная, глаукома взрослых), механизму повышения ВГД (открытоугольная, закрытоугольная), уровню ВГД (гипертензивная и нормотензивная), степени поражения диска зрительного нерва (начальная, развитая, далеко зашедшая, терминальная) и по течению заболевания (стабилизированная и нестабилизированная) [17; 118].

По механизму повышения уровня ВГД различают открытоугольную и закрытоугольную формы глаукомы. При открытоугольной прогрессирование патологического процесса происходит при наличии открытого угла передней камеры; при закрытоугольной форме основным патогенетическим звеном является внутренний его блок, соответственно компоненты дренажной системы глаза остаются интактными [99; 103; 161; 251]. В свою очередь, по механизму блокировки выделяются глаукомы со зрачковым блоком, с плоской радужкой, с витреохрусталиковым блоком (злокачественная глаукома) и «ползучая» глаукома. Среди закрытоугольной глаукомы наиболее распространена глаукома со зрачковым блоком. Данная форма преимущественно поражает женщин и отличается приступообразным течением [209; 233]. Пусковым фактором служит перекрытие угла передней камеры корнем радужки, вследствие чего угол постепенно закрывается во всех сегментах, прекращая отток ВГЖ [218; 226].

При первичной форме патологический процесс возникает в дренажной зоне глаза, в то время как вторичная глаукома является побочным и необязательным следствием ряда других болезней, когда ее причиной могут служить как интра-, так и экстраокулярные нарушения [17].

Российская классификация глаукомы в диагноз первичной открытоугольной глаукомы включает простую, пигментную, псевдоэксфолиативную и глаукому с псевдонормальным ВГД. Европейскими Консенсусами псевдоэксфолиативная и пигментная глаукомы отнесены к вторичным глаукомам, подразумевая системность поражения в первом случае и развитие патологического процесса в результате прогрессирования синдрома пигментной дисперсии во втором случае (European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma). Указанные синдромы являются основанием для включения пациентов в группу высокого риска развития ПОУГ [50; 217; 223; 280].

Псевдоэксфолиативная глаукома (ПЭГ) развивается при наличии псевдоэксфолиативного синдрома. Данный синдром – возраст-зависимое системное нарушение внеклеточного матрикса, характеризуемое избыточной продукцией и аномальной интеграцией эластических волокон в фибриллярные агрегаты (эксфолиативный материал) в переднем отрезке глаза и соединительной ткани висцеральных органов [245; 246]. Глаукома у пациентов с ПЭС выявлена в 20 раз чаще, чем у пациентов без признаков этого синдрома. При наличии корреляции с возрастом пол пациентов не влиял на частоту развития ПЭС [7].

Псевдоэксфолиативный материал включает в себя эластические волокна, гликопротеины и протеогликаны; на радужке доминирует LOLX1-протеин, на передней капсуле хрусталика – АРОЕ-протеин [125]. Синдром связан с полиморфизмом LOLX1-гена [109; 174; 197; 259].

Тем не менее, выявление у здоровых лиц аномального гаплотипа LOLX1 означает наличие и других генетических факторов, влияющих на развитие ПЭС. Полиморфизм локусов LOLX1-гена, влияя на развитие ПЭС, не ассоциируется с развитием ПОУГ. Повышение концентрации трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) также является фактором риска развития ПЭС [145; 247].

Пигментная глаукома (ПГ) также входит в группу ПОУГ, встречается сравнительно редко, поражает пациентов среднего возраста, чаще мужского пола, с миопической рефракцией. При ПГ всегда выявляется синдром пигментной дисперсии, однако наличие данного синдрома приводит к развитию ПГ в среднем

в 25–50 % случаев [212; 297].

Патогенез повышения уровня ВГД с развитием глаукомы состоит в следующем: иридозонулярный контакт приводит к повреждению пигментного листка радужки и высвобождению большого количества пигмента, который вместе с ВГЖ попадает в переднюю камеру глаза и затрудняет отток ВГЖ [176; 273]. Для синдрома пигментной дисперсии характерны выраженная пигментация отдельных структур переднего отрезка глаза, глубокая передняя камера, наложения пигмента на эндотелии роговицы (веретено Крукенберга), обратный профиль радужки, ее трансиллюминация, что свидетельствует о выщелачивании пигментного листка радужки [87]. Гониоскопически определяется широкий угол передней камеры с грубой экзогенной пигментацией [192; 193; 217]. Несмотря на перечисленные признаки, достоверным фактором риска развития ПГ среди пациентов с синдромом пигментной дисперсии являлся только повышенный уровень ВГД [223].

В исследовании D.C. Musch и соавт. [118] среди пациентов с впервые выявленной глаукомой ПГ составила 4,6 % случаев. При сравнении с ПОУГ, для пациентов с ПГ характерны более ранний возраст манифестации, меньшая частота выявления глаукомы у родственников, миопическая рефракция [217; 280].

Простая первичная открытоугольная глаукома возникает у лиц старше 35 лет, в основе ее развития лежит трабекулопатия и функциональный блок шлеммова канала с последующим повышением ВГД, а также характерные для глаукомы изменения в ДЗН и зрительных функциях. В том случае, когда толерантный уровень ВГД оказывается ниже границы статистически нормального ВГД (под влиянием неблагоприятных факторов, приводящих к ишемии и гипоксии головки зрительного нерва, а также структурным изменениям в решетчатой пластинке склеры), развивается глаукома с псевдонормальным ВГД.

Таким образом, термин «глаукома» объединяет группу заболеваний глаза с различной этиологией и механизмами развития, но при этом имеющих ряд общих особенностей в патогенезе, клинических проявлениях и подходах к терапии.

1.3 Фиброзирование путей оттока внутриглазной жидкости и структурные основы рефрактерности глаукомы

Репаративная регенерация является многокомпонентным процессом, обусловленным комплексным ответом ткани при участии клеток и различных медиаторов [51; 67; 262; 300]. Образование нормотрофической рубцовой ткани является индикатором сохранности процессов ауторегуляции роста соединительной ткани, адекватности ее структурного и функционального состояния [138]. Нормотрофическую ткань рассматривают как функционально и метаболически стабильную, в ней сбалансированы процессы биосинтеза и катаболизма компонентов внеклеточного матрикса. Формирование рубца является заключительным этапом заживления, защитной реакцией, направленной на восстановление структурной целостности поврежденной ткани [66; 75; 229].

Образование рубцовой ткани, отличной от нормотрофической, может объясняться как ингибированием восстановительного механизма, так и избыточными репаративными стимулами, связанными в т.ч. с выбранной тактикой лечения. Для обозначения аномально протекающего процесса заживления применяется термин «дисрегенерация», под которым подразумеваются структурные и функциональные отклонения от регенераторного процесса [86; 127; 153].

Ключевую роль в организации плотной соединительной ткани играет экстрацеллюлярный матрикс, среди основных компонентов которого доминирует структурный фибриллярный белок коллаген, а также гликопротеин фибронектин и гликозаминогликаны. Коллаген I, II и III типов обеспечивает каркасную функцию в составе волокон в органах и тканях, испытывающих постоянную или периодическую механическую нагрузку. Изменение соотношения коллагеновых белков приводит к изменению механических свойств ткани с потерей ее устойчивости к воздействиям [135].

При гистохимическом изучении коллагеновых волокон дренажной системы глаза в динамике глаукомного процесса установлено выраженное нарушение их

структурной организации и в склере, и в трабекуле: повышена устойчивость коллагеновых белков к коллагеназе; отмечалось накопление нейтральных мукополисахаридов и как качественное, так и количественное перераспределение гликозаминогликанов с преобладанием хондроитинсульфатов, что способствует развитию склеротического процесса [65; 69; 78; 178].

В склере пациентов с первичной глаукомой, так и в склере здоровых глаз преобладает коллаген I типа с наличием VI и VIII типов. При этом коллаген III типа определяется только в эписклере [4; 12]. Разницы по белковому составу коллагена склеры между передним и задним отделами глазного яблока не выявлено. При ПОУГ в склере обнаружено очаговое накопление коллагена III типа [4].

Фибронектин выполняет регуляторную и стабилизирующую функции в межклеточных взаимодействиях, являясь адгезивной молекулой для соединительной ткани (тканевая форма), плазмы крови и других биологических жидкостей (плазменная форма). При глаукоме существенные отличия наблюдаются и по фибронектину. При ПОУГ содержание фибронектина в трабекулярном аппарате глаза повышено. Отложения фибронектина в склере глаз контрольной группы определялись на коллагеновых структурах в наружных слоях и имели мелкозернистый характер. При ПОУГ отложения этого гликопротеина имели очаговый характер и визуализировались преимущественно в глубоких слоях склеры [4; 22; 30]. Также установлена взаимосвязь интенсивности экспрессии тканевой формы фибронектина в склере с прогрессированием патологического процесса при ПОУГ, что может свидетельствовать о существенной роли фибронектина в патогенезе глаукомы [22].

Повышение уровня ВГД сопровождается структурно-функциональными изменениями экстрацеллюлярного матрикса трабекулярного аппарата [113]. Гиалуроновая кислота, являясь одним из основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, вносит свой вклад в поддержание фильтрационной функции трабекулярного аппарата. Количество гиалуроновой кислоты в трабекулярной сети в случаях с открытоугольной глаукомой на 77 % меньше по

сравнению с контрольными образцами, что может приводить к повышению сопротивления оттоку ВГЖ в трабекулярной сети [173].

При увеличении концентрации гиалуроновой кислоты в клетках трабекулярной сети значительно увеличена экспрессия металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 [149]. Следовательно, недостаток гиалуроновой кислоты в ВГЖ приводит к снижению активности MMP-2 и MMP-9, внося свой вклад в патогенез ПОУГ [167; 240; 289].

При псевдоэксфолиативной глаукоме в основе фиброгенного процесса лежит экспрессия в клетках трабекулярной сети двум изоформ трансформирующего фактора роста TGF β 1 и TGF β 2 [132; 273]. Активация экспрессии TGF β 1-2 в трабекулярных клетках вызывает стимуляцию продукции таких компонентов внеклеточного матрикса, как версикан, эластин, коллагены, фибриллин, ламинин, фибулин [104; 243; 273; 275; 286].

В патогенезе глаукомы установлена роль иммунной системы [70; 288]. При ПОУГ повышено содержание основных провоспалительных цитокинов, участвующих в воспалительно-деструктивных процессах, активность и выраженность которых коррелировала со стадией заболевания [70; 123; 284; 295]. После антиглаукомных операций одним из механизмов развития избыточного пролиферативного ответа фибробластов является нарушение баланса регуляторных цитокинов [200; 228; 275].

Таким образом, структурно-метаболические изменения соединительнотканых компонентов юстаканаликулярной зоны и склеры обуславливают дегенеративно-дистрофический процесс, сопровождающийся дисфункцией дренажной системы глаза [187]. Подходы регуляции ВГД включают в себя ингибирование продукции ВГЖ или хирургическое восстановление путей оттока, но, в ряде случаев их эффективность ограничена [136; 209].

Таргетная терапия может быть направлена на моделирование пассажа ВГЖ сквозь трабекулярную сеть, активизируя классический путь оттока. Моделирование, в свою очередь, может включать расширение юстаканаликулярного пространства, дилатацию шлеммова канала,

ингибирование сократительной способности актомиозинового комплекса [133; 199; 201; 296].

Предлагаются методики стволовой клеточной терапии для таргетного воздействия на пути оттока ВГЖ. Стволовые клетки трабекулярной сети человека после изоляции и культивирования *in vitro* могут быть трансплантированы обратно в переднюю камеру, откуда они с пассажем ВГЖ достигнут своей изначальной локализации и будут выполнять приобретенную фагоцитирующую функцию, таким образом, элиминируя клеточный детрит, пигмент и другие субстанции, вызывающие трабекулярный блок [158; 172; 207, 266; 287].

Результаты исследований клеточной динамики демонстрируют перспективность новых возможностей терапии глаукомы. Фармакологическая стимуляция дифференцировки стволовых клеток трабекулярной сети в функционально активные клетки, детерминирующие последующую реконструкцию трабекулярного аппарата, является прогрессивным терапевтическим направлением [132; 158; 203; 237; 273].

Многие лекарственные препараты способствуют ускоренному развитию фиброза в различных органах. Отмечено, что медикаментозное лечение глаукомы может вызывать патологические изменения конъюнктивы не только в связи с аллергическими реакциями и токсичностью консервантов, но и с фиброзными изменениями, опосредованными β -блокаторами, пара- и симпатомиметиками, хотя нет единого мнения о степени и характере негативного влияния гипотензивных препаратов на длительность эффекта антиглаукомных операций и дальнейшее прогрессирование патологического процесса [194; 278; 292].

Термин «рефрактерная глаукома» в офтальмопатологии применяется с начала 70-х годов для обозначения устойчивых к лечению форм заболевания. К рефрактерной глаукоме относят такие случаи глаукомы, при которых медикаментозными препаратами и традиционными хирургическими способами не удается достичь стабильной компенсации ВГД: детскую глаукому, глаукому при дебюте до 40 лет, ранее оперированную глаукому, а также большинство видов вторичной глаукомы [8; 9; 18; 59; 76; 89]. Клинически обосновано относить к

рефрактерной глаукоме и целый ряд других случаев глауком, в частности, далеко зашедшую стадию ПОУГ, псевдоэксфолиативную глаукому, особенно в случаях неуспеха антиглаукомной операции на парном глазу. Эти формы заболевания также имеют факторы риска ускоренного рубцевания зоны оперативного вмешательства [18; 82; 122; 243; 244].

Этиопатогенез рефрактерности глаукомы во многом основан на выраженных анатомических изменениях дренажной системы глаза, которые значительно затрудняют или делают невозможным отток ВГЖ: гониодистгенез II–III степени, грубая дисперсия пигмента на структурах угла передней камеры, неоваскуляризация корня радужной оболочки, выраженные гониосинехии, сращение корня радужки с передней стенкой шлеммова канала [16; 18]. Наряду с анатомическими особенностями, отмечена выраженная фибропластическая активность с быстрым рубцеванием и облитерацией созданных в ходе стандартных фильтрующих операций путей оттока ВГЖ [139; 302].

Проблема рубцевания вновь созданных путей оттока ВГЖ в ответ на хирургическую травму имеет фундаментальное и практическое значение. Регенераторно-репаративный процесс нередко приобретает патологический характер. Типовая воспалительная реакция по классическим представлениям включает гиперемию, отек, боль и нарушение функции [153]. При этом если действие центральных регуляторных механизмов и генерация местных факторов роста сбалансированы, то в норме в фазу ремодуляции репаративного процесса (в среднем на 25-е сутки послеоперационного периода) происходят апоптоз фибробластов и созревание коллагена, что сопровождается адекватным формированием путей оттока ВГЖ и достижением желаемого гипотензивного эффекта [38; 132; 191; 200; 285]. Клинически это подтверждается окончанием формирования классической фильтрационной подушки и состоятельностью путей оттока ВГЖ по данным ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) [15; 77].

Однако при хирургии рефрактерных форм глаукомы и в ряде других случаев формирование путей оттока приобретает непрогнозируемый патологический характер с непрерывной пролиферацией фибробластов и

формированием рубца в зоне оперативного вмешательства [132; 275; 302]. Данный вариант послеоперационного заживления назван синдромом «неадекватной репаративной регенерации» с определенным набором клинических и ультрабиомикроскопических симптомов, отражающих отсутствие позитивного эффекта антиглаукомной операции [40; 45]. Результатом нарушения длительности и последовательности фаз регенераторно-репаративного процесса является формирование ретенции ВГЖ по вновь созданным путям оттока и декомпенсация ВГД в короткие сроки [55; 139; 162; 178; 242].

Для противодействия избыточному рубцеванию используют медикаментозный (адьювантный) и хирургический методы лечения. В качестве медикаментозного сопровождения применяют кортикостероиды, протеолитические ферменты, цитостатики. Из цитостатических препаратов наиболее часто применяют 5-фторурацил и митомицин С, оказывающие антипролиферативный эффект на клетки фибробластного ряда [20; 122; 197; 241; 303]. Стандартная трабекулэктомия при лечении рефрактерных форм глаукомы является успешной на протяжении года после вмешательства в 20 % случаях, при применении антиметаболитов – до 56 % [242; 290]. Однако применение таких препаратов сопровождается риском развития осложнений со стороны роговицы и увеального тракта, а также замедлением заживления операционной раны с возможным формированием фистулы фильтрационной подушки [100; 152].

Применение антиметаболитов в детской практике имеет крайне ограниченное применение ввиду недоказанного перевеса в благоприятную сторону при соотношении пользы и вреда. При этом далеко не все исследования демонстрируют эффективность антиметаболитов. Так, не было показано статистически достоверной разницы между эффективностью стандартной трабекулэктомии и трабекулэктомии с применением митомицина С. При этом риск развития эндофтальмита, связанного с нарушением герметизации фильтрационной подушки, варьировал от 7 % до 17 % [124; 274]. Экспозиция митомицина С влечет за собой формирование тонкой аваскулярной фильтрационной подушки, и пациенты длительно оказываются в группе риска

развития инфекционных осложнений. В сравнении с митомицином С, 5-фторурацил продемонстрировал меньшую эффективность по снижению ВГД (169; 202). Помимо этого, для достижения оптимальных цифр ВГД может потребоваться несколько инъекций препарата, описано выполнение до 19 введений в послеоперационном периоде, что невозможно в детской практике ввиду необходимости многократной общей анестезии [121].

Поскольку в основе развития рефрактерной глаукомы лежат анатомические изменения дренажной системы глаза, медикаментозное и лазерное лечение имеют лишь вспомогательную роль. Приоритетным направлением в нормализации и стабилизации офтальмотонуса при рефрактерной глаукоме является хирургическое лечение, при этом многообразие форм и клинических проявлений глаукомы диктует необходимость индивидуального подхода при выборе вида и объема вмешательства. Однако, несмотря на объем и радикальность хирургии, не всегда удастся добиться желаемого результата, что требует совершенствования и разработки новых оперативных методик [128].

Выявление факторов риска избыточного рубцевания в зоне оперативного вмешательства по-прежнему актуально. Исследована взаимосвязь между исходным офтальмотонусом у пациентов с ПОУГ и послеоперационным рубцеванием путей оттока ВГЖ. Установлены следующие прогностические факторы, увеличивающие вероятность неблагоприятного исхода антиглаукомной операции: возраст моложе 50 лет, исходно высокие цифры ВГД, наличие псевдоэксфолиаций, далеко зашедшая стадия глаукомы [9; 68; 128; 130; 146; 257].

Предоперационными маркерами риска избыточной пролиферативной реакции фибробластов служат снижение концентрации трансформирующего фактора роста 1-бета как в сыворотке крови, так и слезной жидкости; кроме того, отсутствие сывороточных антител к коллагенам I и III типа [177; 179; 239].

1.4 Особенности хирургических подходов при ведении пациентов с разными формами глаукомы

В хирургическом лечении глаукомы понимание и устранение структурных предпосылок развития рубцовой трансформации сформированных путей оттока ВГЖ таит в себе мощный потенциал для разработки системы патогенетически ориентированных операций [6; 36; 55; 234; 241]. В особенности рефрактерное (устойчивое к терапии) течение глаукомы с ускоренным фиброзированием зоны оперативного вмешательства является предметом исследований как представителей фундаментальных наук, так и практикующих офтальмологов [19; 40; 73; 88; 237; 258; 275].

Хирургическое лечение глаукомы является эффективным методом остановки прогрессирования данного заболевания [213; 248; 268]. Хирургия глаукомы имеет многовековую историю, развиваясь и совершенствуясь по мере накопления знаний о механизмах, вызывающих повышение офтальмотонуса [140; 267; 271]. Соответственно, становление современной гипотензивной хирургии следует рассматривать в непосредственной связи с динамикой представлений о патогенезе различных форм глаукомы [131; 178; 298].

По мере того, как была выявлена взаимосвязь между слепотой от глаукомы и высоким ВГД, были предложены операции проникающего (фильтрующего, фистулизирующего) типа. Одним из первых хирургическое лечение в виде склеростомии разработал шотландский офтальмолог W. Mackenzie в 1830 г. В 1854 г. им было предложено снижение ВГД с помощью парацентеза. Спустя два года A. von Graefe представил методику секторальной иридэктомии, ставшую прототипом современной иридэктомии. В 1906 г. Lagrange описал склероиридэктомию; в 1909 г. R. Elliot предложил полную фистулизирующую операцию – сквозную корнеосклеральную трепанацию. В 1968 г. J.E. Cairns представил результаты новой фистулизирующей операции, названной им «трабекулэктомия», которая стала будущим «золотым стандартом» в хирургии глаукомы [115]. Опираясь на работы W. Grant (1963), доказавшего ключевую роль

состояния трабекулярной ткани в ретенции ВГЖ при «хронической простой глаукоме», основную задачу хирургии J. E. Cairns видел в восстановлении оттока ВГЖ по естественным путям, ссылаясь в данном заключении также и на патогенетически ориентированную синусотомию по М. М. Краснову [36; 115].

М. М. Краснов, являясь приверженцем и основоположателем системы патогенетически ориентированной хирургии глауком, направленной на избирательное иссечение ретенционного участка пути оттока ВГЖ, предложил свою модификацию трабекулэктомии [35]. М. М. Краснов отмечал, что трабекулярная ретенция в изолированном виде встречается в 10–20 %, комбинированные формы ретенции (трабекулярная + склеральная) – в трети случаев. «Таким образом, хирургическое вмешательство на трабекулярной зоне (изолированно или в комбинации с другими воздействиями) показано примерно у трети больных» [36].

А. П. Нестеров в 1972 г., опираясь на хирургические техники J. E. Cairns и М. М. Краснова, представил собственную модификацию – «синустрабекулэктомию» [210]. В настоящее время место международного «золотого стандарта» трабекулэктомии постепенно занимает так называемая «мурфилдская хирургическая система», разработанная под руководством Р. Khaw и соавт. [142].

Любые перфорирующие гипотензивные операции сопровождаются операционной декомпрессией глаза и сосудистой реакцией, нарушением гомеостаза, деформацией глазного яблока. Все эти симптомы объединены в понятие «гипотонический синдром» [2; 82; 93]. Многочисленные данные об интра- и послеоперационных осложнениях проникающих гипотензивных операций (гипотония, гифема, отслойка сосудистой оболочки, супрахориоидальное кровоизлияние, макулопатия, инкапсуляция фильтрационной подушки) зачастую склоняют хирурга к выбору оперативной методики меньшего объема [93; 97; 162; 257].

Альтернативой операциям проникающего типа является непроникающая хирургия – без вскрытия передней камеры глаза. Впервые методика

непроникающей склерэктомии (НГСЭ) была предложена С.Н. Федоровым и В.И. Козловым (80). При НГСЭ восстановление оттока ВГЖ происходит через трабекуло-десцеметову мембрану после удаления глубоких слоев корнеосклеральной ткани [8; 79; 80; 83]. Главной проблемой непроникающей хирургии глаукомы является низкая продолжительность гипотензивного эффекта и отсутствие его стабильности [2; 83; 92; 270]. Необходимость повторных хирургических вмешательств имеет место в 9-50 % случаев [59; 76; 100; 165; 291].

Рецидивы подъема ВГД связаны, прежде всего, с избыточным рубцеванием в зоне вновь созданных путей оттока, но также среди причин ускоренной редукции гипотензивного эффекта нельзя исключить неточность хирургической техники и несоблюдение показаний к данному виду вмешательства [33; 56]. Оценивая опыт применения операций непроникающего типа можно прийти к выводу, что их основное преимущество заключается в минимальном количестве интра- и послеоперационных осложнений и сокращении сроков послеоперационной реабилитации [83; 250]. Распространено мнение, что гипотензивную хирургию следует рекомендовать уже в начальной стадии заболевания, не дожидаясь грубых органических изменений в дренажных путях [213; 268; 293].

Предложено множество способов борьбы с рубцовой блокадой вновь созданных путей оттока в послеоперационном периоде как при проникающей, так и непроникающей хирургии глаукомы, однако, большинство из данных методов имеет ограничения к применению при определенных формах заболевания, могут быть сопряжены с рядом осложнений и не всегда дают желаемый эффект [100; 220; 242; 257].

Одним из наиболее эффективных методов предотвращения адгезии между склеральными лоскутами и зарастания интрасклеральной полости является применение дренажных устройств. Коллагеновый аллодренаж «Ксенопласт» («Трансконтакт», Россия) – биологически инертный неклапанный имплант пористой структуры, состоящий из животного высокоочищенного костного коллагена I типа. Помимо поддержания объема интрасклерального ложа и

предотвращения склеральных сращений дренаж обеспечивает пассаж ВГЖ по аналогии с трабекулярной сетью [5; 47]. Достижение целевого гипотензивного эффекта варьирует от 25 до 98 % при выборе дренажной хирургии глаукомы [9; 48; 77; 156].

Настоящие технологии позволяют разрабатывать и внедрять в практику новые модели дренажных устройств, применять фармакологическое сопровождение для моделирования течения послеоперационного периода, однако, все эти методики должны базироваться на фундаментальных знаниях о специфике морфологических изменений в соединительнотканых структурах дренажной системы глаза при разных формах глаукомного поражения. Выбор методики и объема антиглаукомной операции должен зависеть от предполагаемой скорости и локализации рубцовой блокады вновь созданных путей оттока, а также особенностей течения послеоперационного раневого процесса.

При лечении больных с редкими рефрактерными формами глаукомы применяют три основных группы хирургических вмешательств: циклодеструкция, хирургия проникающего типа с интраоперационным применением цитостатиков и дренажная хирургия с применением различных имплантатов и дренажей [8; 20; 82; 166; 194; 291].

А. М. Бессмертным (2005) был применен дифференцированный поэтапный подход к лечению рефрактерной глаукомы, разработанный на базе отделения глаукомы ФГУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Росздрава РФ». Было предложено разделить пациентов с рефрактерной глаукомой по степени «рефрактерности» на три группы. В основе деления лежала вероятность (высокая, средняя, низкая) получения стойкого гипотензивного эффекта, если бы данному пациенту выполнялось традиционное антиглаукомное вмешательство проникающего (фистулизирующего) типа.

К I степени рефрактерности были отнесены пациенты с ПОУГ, у которых присутствовал минимум один из следующих факторов риска: далеко зашедшая стадия заболевания, псевдоэкзофиативный синдром, возраст моложе 50 лет, неуспех фистулизирующей операции на парном глазу. Для профилактики

рубцевания вновь созданных путей оттока была предложена синустрабекулэктомия с прошиванием склерального ложа. Оперативное вмешательство, выполненное по данной методике, позволило добиться нормализации ВГД в 90,4 % случаев при сроке наблюдения 2 года.

В группу со II степенью рефрактерности были отнесены пациенты с оперированной ПОУГ, афакичной (артифакичной), ювенильной, увеальной (без проявлений неоваскуляризации) глаукомой. У данных пациентов можно ожидать нормализации ВГД при традиционной гипотензивной хирургии в 50–60 % случаев. Для повышения эффективности хирургического лечения была выполнена полностью фистулизирующая операция, при этом нормализация ВГД при сроке наблюдения 2 года была достигнута при первичной повторно оперированной глаукоме – в 87,1 %, афакичной – в 84,2 %, увеальной – в 82,3 % случаев.

В группу с III степенью рефрактерности были отнесены пациенты с многократно оперированной первичной и вторичной (афакичной, увеальной) глаукомой, неоваскулярной глаукомой, увеальной глаукомой с неоваскуляризацией, глаукомой при иридо-корнеальном синдроме (прогрессирующей дистрофией радужки, синдромами Когана-Риза, Чандлера). Традиционная хирургия у данных пациентов не приносила желаемого эффекта ввиду выраженных процессов рубцевания. Соответственно, у первой категории пациентов применяли имплантацию клапанного гидрогелевого дренажа, у второй – криопексию цилиарного тела и сетчатки, дополняя ее полностью фистулизирующей операцией. Представленная система поэтапного лечения рефрактерной глаукомы позволила повысить успешность ее лечения и сократить число повторных гипотензивных вмешательств [9; 291].

Таким образом, наиболее надежным способом достижения стойкой нормализации ВГД является применение хирургического вмешательства, хотя его длительность непрогнозируема [113]. При этом клинический полиморфизм и многообразие форм глаукомы объясняет отсутствие по настоящее время универсального оперативного пособия, что особенно актуально при хирургии рефрактерных и редких форм глаукомы. В литературе продолжает уделяться

значительное внимание выбору тактики ведения пациентов с глаукомой и поиску оптимального способа хирургического вмешательства в каждом конкретном случае.

1.5 Резюме

Развитие глаукомного процесса сопряжено с последовательными деструктивными изменениями соединительной ткани: дезорганизация, фибриноидное набухание в области трабекулярного аппарата, гиалиноз и склерозирование трабекулярной зоны. Также в трабекулярном аппарате при глаукомном поражении обнаружена дезорганизация коллагеновых и эластических волокон, пролиферация эндотелиальных клеток и облитерация шлеммова и коллекторных каналов. Нарушение внеклеточного матрикса соединительной ткани склеры и изменения сигнальных и других межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий при глаукоме установлены при иммуногистохимических исследованиях.

Наибольшая часть работ по изучению структурной организации дренажной системы глаза выполняется чаще всего только при наиболее распространенных формах глаукомы (простая открытоугольная, простая закрытоугольная). Сравнительные данные морфологических результатов исследования специфики организации соединительной ткани дренажной системы при разных формах глаукомы единичны. Большинство таких работ проводится без анализа взаимосвязи между обнаруженными ультраструктурными изменениями соединительной ткани и клиническими проявлениями определенной формы глаукомы. Отсутствует сравнительный анализ структурных изменений дренажной системы глаза в зависимости от формы глаукомного поражения. В связи с вышеизложенным, представляется актуальным анализ структурных изменений интрасклеральных путей оттока ВГЖ в зависимости от формы глаукомы как фундаментальной основы для выбора патогенетически ориентированной хирургии.

Клинические аспекты и патоморфология разных форм глаукомы продолжают изучаться, но в то же время отсутствуют комплексные работы, выполненные на значительном клиническом материале с сопоставлением данных, полученных при микроскопическом изучении образцов соединительной ткани пациентов с особенностями прогрессирования заболевания. Несмотря на наличие в научной литературе данных о структурной организации элементов дренажной системы глаза при наиболее распространенных формах глаукомы, по-прежнему недостаточно работ по изучению редких форм заболевания, что может объясняться определенными сложностями при создании как экспериментальных моделей, так и наборе достаточного количества клинического материала.

Несмотря на прогрессирование, при своевременно начатом рациональном и систематизированном лечении, развитие глаукомы можно остановить и сохранить достаточно высокие зрительные функции, что требует дальнейшего накопления знаний о динамике глаукомного процесса. Фундаментальная научная база предоставит возможность минимизации избыточной тканевой реакции зоны оперативного вмешательства и создания благоприятных условий для обеспечения функциональной эффективности хирургически моделируемых путей оттока ВГЖ, что, соответственно, пролонгирует и сделает более прогнозируемым послеоперационный гипотензивный эффект.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Анализ встречаемости различных нозологических форм глаукомы по данным Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова» Минздрава России

Для выявления структуры распределения изучаемых нозологических форм глаукомы проведен ретроспективный анализ архивных историй болезни пациентов с диагнозом «глаукома», обратившихся в Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова» Минздрава России в период с 2012 по 2018 год. Каждый пациент попадал в подсчет один раз, повторные курсы и посещения исключались. В результате изучения историй болезни было выявлено, что за 7 лет диагноз «глаукома» поставлен 21635 пациентам. Первое место по частоте встречаемости (62 %, 13388 случаев) заняла ПОУГ, что согласуется с данными отечественной и зарубежной литературы [17; 231; 232].

На втором месте оказалась ПЭГ (20 % пациентов с глаукомой, 4402 случая). По нашим данным [13], реальная частота встречаемости ПЭГ должна быть гораздо выше и составлять минимум 50 % всех случаев ПОУГ. Известно, что ПЭС характеризуется географической неоднородностью и имеет наибольший удельный вес на севере Европы и России [130; 145; 155]. ПЭГ рассматривают как причину всей диагностируемой открытоугольной глаукомы, на ее долю приходится около 25 % всех ОУГ в мировой популяции [109; 118; 230]. При этом в России, по данным различных исследований, частота встречаемости ПЭГ среди других видов глаукомы достигает 70 % [13; 17; 37].

При постановке диагноза не все офтальмологи обращают внимание на ранние клинические признаки ПЭС в виде деликатной пигментной дисперсии, что приводит к занижению реальных значений распространенности ПЭГ. При этом для улучшения диагностики ПЭГ следует делить ПЭС на 2 стадии согласно

классификации Т. Jerndal [181]. Первая стадия – разрушение пигментной каймы зрачкового края радужки и появление единичных гранул пигмента на структурах переднего отрезка глаза при отсутствии эксфолиаций при осмотре на широкий зрачок. Вторая стадия – появление первых эксфолиаций в области зрачка.

Частота встречаемости ПЗУГ составила 10 % (2068 случаев). Ювенильная (224 случая), врожденная (176 случаев) и пигментная (197 случаев) глаукомы встречались значительно реже, их доля в процентном соотношении составила около 1 % на каждую нозологическую форму. Структура распределения изучаемых нозологических форм глаукомы представлена на рисунке 4.



Рисунок 4 – Нозологическая структура глаукомы по данным архива Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова» Минздрава России за 2012–2018 годы.

Все остальные формы глаукомы (вторичные, подозрение на глаукому, а также неуточненные диагнозы), не участвующие в данном исследовании, были объединены в группу «прочие», их доля составила 5 % (1185 случаев).

2.2 Общая характеристика клинических наблюдений и группы пациентов (дизайн исследования)

Работа выполнена на операционном материале (203 склеральных лоскута), полученном при проведении гипотензивных операций у 123 пациентов (67 женщин и 56 мужчин) в возрасте от 2 мес до 87 лет ($53,6 \text{ лет} \pm 24,8 \text{ лет}$) с 6-ю разными формами глаукомы: первичная врожденная глаукома (ПВГ) – 39 глаз, первичная закрытоугольная (ПЗУГ) – 17, первичная ювенильная (ПЮГ) – 36, простая открытоугольная (ПОУГ) – 36, псевдоэксфолиативная (ПЭГ) – 56 и пигментная (ПГ) – 19 глаз (таблица 1).

Проведено комплексное патоморфологическое исследование склеральных лоскутов пациентов: световая и электронная микроскопия, иммуногистохимическое изучение экспрессии маркеров CD34 и CD68, морфометрия.

Таблица 1 – Характеристика исследованного клинического материала

Форма глаукомы	Количество изученных образцов склеры	Пол пациентов муж/жен	Возраст пациентов (диапазон), лет	Возраст пациентов ($M \pm m$), лет
Первичная врожденная (ПВГ)	39	30/9	2–26 мес	$8,1 \pm 6,45 \text{ мес}$
Первичная закрытоугольная (ПЗУГ)	17	2/15	44–85	$69,6 \pm 9,97$
Первичная ювенильная (ПЮГ)	36	16/20	12–34	$26,1 \pm 7,55$
Простая открытоугольная (ПОУГ)	36	14/22	41–76	$61,2 \pm 10,17$
Псевдоэксфолиативная (ПЭГ)	56	22/34	52–87	$70,8 \pm 8,77$
Пигментная (ПГ)	19	16/3	17–42	$30,5 \pm 6,86$

Комплексное офтальмологическое исследование и хирургическое лечение проведены в Новосибирском филиале ФГАУ «МНТК «НМИЦ «Микрохирургия глаза им. академика С. Н. Федорова» Минздрава России с 2012 по 2019 год.

Данное исследование проспективное, после забора операционного материала и его гистологического изучения все пациенты находились под наблюдением длительностью до 7 лет. Результаты патоморфологического изучения резецированной склеры сопоставляли с длительностью гипотензивного эффекта трех видов антиглаукомных оперативных методик (непроникающая глубокая склерэктомия, глубокая склерэктомия, глубокая склерэктомия с дренажом Ксенопласт) в пределах изучаемых групп.

Критериями включения в исследование служили диагностирование I, II, и III стадии глаукомы, выполнение первичной гипотензивной операции с последующим структурным изучением склерального лоскута. Наличие информированного согласия пациентов на обследование, лечение и использование результатов исследования в научном исследовании.

Исключались из исследования пациенты с терминальной стадией глаукомы, с сопутствующей офтальмопатологией (кроме катаракты), с наличием острых или обострением хронических общесоматических заболеваний, а также те пациенты, которым ранее уже была выполнена гипотензивная операция.

Образцы клинического материала в зависимости от объема гипотензивных операций (непроникающая глубокая склерэктомия, глубокая склерэктомия и глубокая склерэктомия с дренажом) включали в себя часть трабекулы, наружную стенку шлеммова канала, юкстаканаликулярную ткань и глубокие слои склеры (рисунок 5). Склеральные лоскуты, резецированные при разных формах глаукомы, в большинстве случаев имели форму треугольника, узкий базис которого обращен к шлеммову каналу, что позволяло определять топографию дренажных элементов глаза.

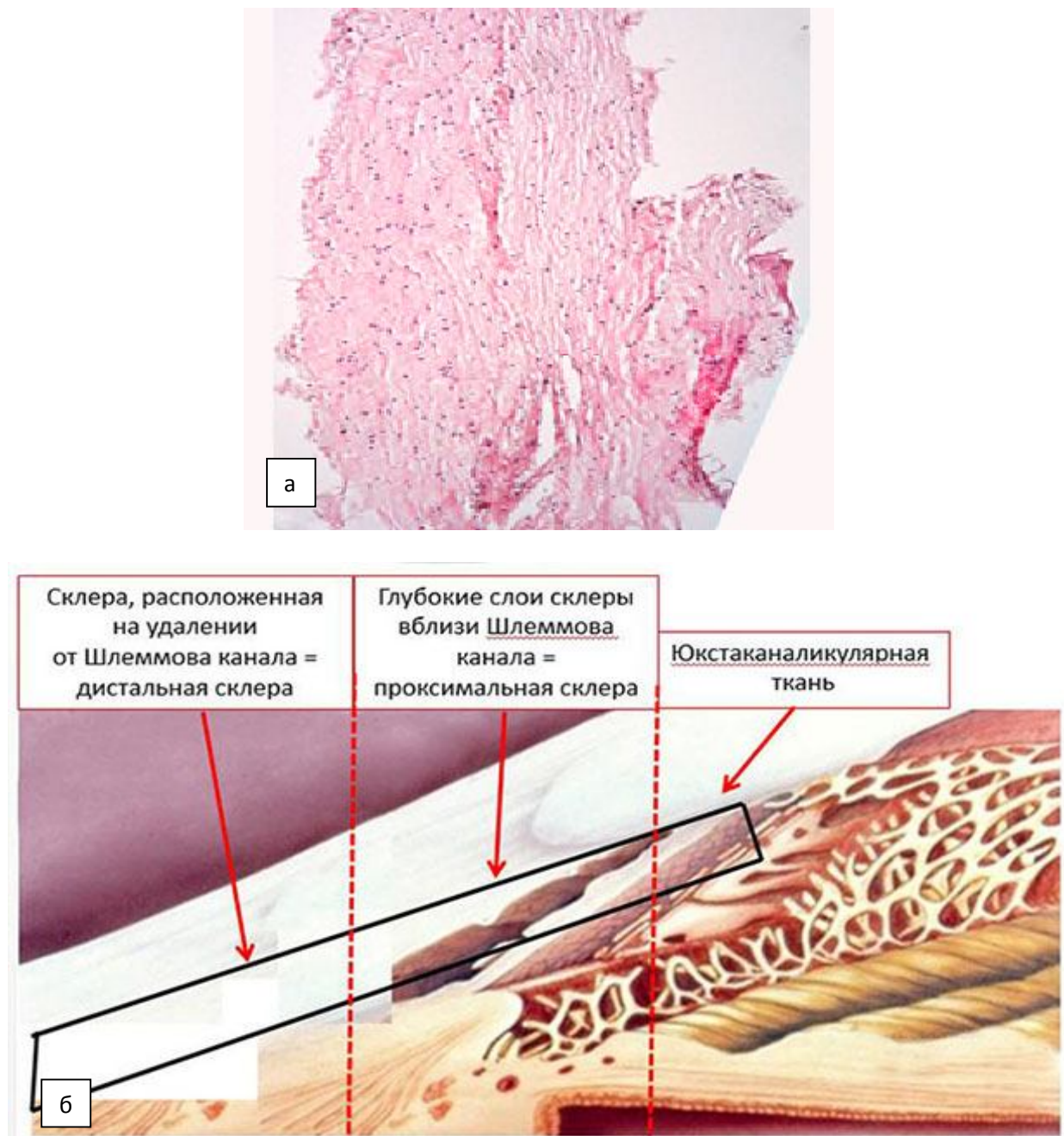


Рисунок 5 – Реальный (а) и схематичный (б) резецированный склеральный лоскут: фокусы юкстаканаликулярной ткани, дистальной и проксимальной склеры. а – фрагмент склеры пациента В. 2 лет с диагнозом первичная врожденная глаукома.

Окраска гематоксилином и эозином, ув.60

Образцы операционного материала незначительно отличались размерами, но существенно варьировали по характеру структурных изменений компонентов дренажной системы глаза, субпопуляций матрикс-продуцирующих клеток и

элементов клеточной инфильтрации, а также ультраструктурным особенностям клеток и волокон соединительной ткани.

В склеральных лоскутах исследовали клеточные популяции соединительной ткани – матрикс-продуцирующие клетки (фибробласты-фиброциты), клетки инфильтрата (макрофаги, лимфоциты) и эндотелиоциты элементов дренажной системы глаза – коллекторных канальцев и водяных вен, а также волокна и основное вещество.

В основе изучения и сравнения групп пациентов с глаукомой применили принцип преимущественной локализации сопротивления оттоку ВГЖ – по системе «блоков». Профессором М.М. Красновым [36] была обоснована целесообразность определения уровней ретенции ВГЖ для выбора патогенетически ориентированной тактики хирургического лечения: выделялись претрабекулярный, трабекулярный (включая коллапс шлеммова канала) и интрасклеральный блоки.

В соответствии с указанными представлениями, различают две категории основных причин повышения ВГД: блокирование доступа к путям оттока ВГЖ и нарушение в самих путях оттока. В случае блокирования доступа к фильтрационной зоне структурные составляющие самой дренажной системы глаза как таковые не изменены, этот вид ретенции обозначается термином «претрабекулярная». Поражение интрамуральных путей оттока (при открытом угле передней камеры) может локализоваться в разных отделах (сегментах). Трабекулярная форма поражения («закупорка» трабекулярной сети) отмечается в большинстве случаев простой открытоугольной глаукомы. Помимо этого, существует такой патогенетический фактор, как функциональная блокада шлеммова канала («коллапс» синуса). В этом случае нарушается функция как афферентных (трабекулярная зона), так и эфферентных (интрасклеральные коллекторы) путей. В то же время имеются данные о возможности блокирования путей оттока в интрасклеральных коллекторах, с поражением коллекторной сети между шлеммовым каналом и ресничными венами (так называемая «интрасклеральная» глаукома) [36].

Соответственно данной классификации и дизайну исследования, сравнивали между собой формы глаукомы в пределах групп с претрабекулярным и трабекулярным блоком. ПВГ сравнивали с ПЗУГ ввиду наличия претрабекулярного блока, ПЮГ и ПОУГ противопоставлялись ПЭГ и ПГ, где причиной повышения ВГД служил блок оттоку ВГЖ на уровне трабекулы и шлеммова канала (рисунок 6).

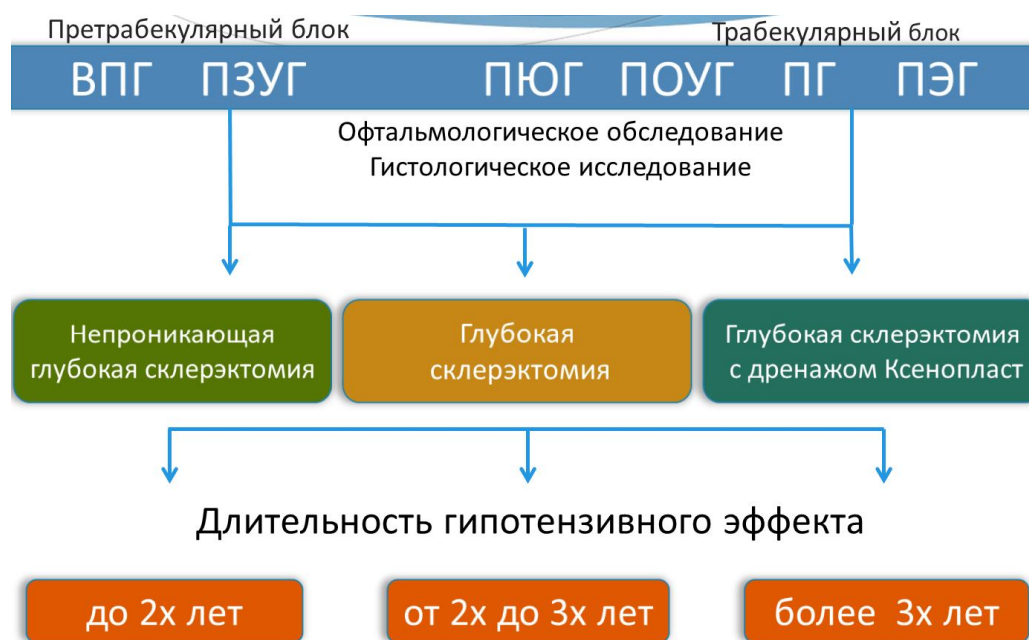


Рисунок 6 – Дизайн исследования

Лечение и манипуляции с пациентами проводили с их письменного информированного согласия и протоколировали в соответствии с законодательством РФ и этическими принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с изменениями, принятыми на 59-й Генеральной ассамблее WMA (Сеул, Южная Корея, 2008).

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГАУ «МНТК «НМИЦ «Микрохирургия глаза им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России (протокол № 1 от 05.09.2016).

2.3 Клинико-офтальмологические методы исследования

Комплексное клинико-офтальмологическое обследование пациентов до и после операции выполнялось на базе Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Обследование проводилось как для оценки исходного состояния глаза до операции, так и результатов проведенного хирургического лечения в разные послеоперационные сроки и включало в себя: визометрию, авторефрактометрию, офтальмометрию, пахиметрию, кинетическую и компьютерную периметрию, контактную и бесконтактную тонометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию в прямом и обратном виде, гониоскопию, ультразвуковое В-сканирование, оптическую когерентную томографию дисков зрительного нерва и ультразвуковую биометрию. Для объективизации и динамического наблюдения применяли фоторегистрацию переднего отрезка глаза и глазного дна.

Пациентам детского возраста для корректной постановки диагноза и определения показаний к операции был выполнен надлежащий диагностический минимум, при необходимости, применяя медикаментозную седацию.

Визометрия. Остроту зрения определяли с помощью рефракционного проектора знаков «Tomey TSP – 1000» (Польша) с помощью набора пробных линз.

Кинетическая периметрия. Поле зрения исследовали на периметре HFA 750 «Carl Zeiss» (Германия) по общепринятой методике по 8-ми меридианам с использованием объектов белого цвета различной величины и яркости, в зависимости от исходной остроты зрения пациента.

Компьютерная периметрия. Исследования проводили на автоматизированном периметре «Humphrey» фирмы «Carl Zeiss» (Германия) в условиях фотопического освещения, монокулярно, по специальной программе для исследования центральной области поля зрения – 30-2. Оценивали показатели снижения светочувствительности и выраженность локальных дефектов.

Бесконтактное скрининговое измерение ВГД проводили с помощью

пневмотонометра фирмы «Торсон» (Япония).

Контактную тонометрию выполняли при помощи аппланационного тонометра Маклакова с грузом 10 грамм под местной анестезией 1 % раствора Алкаина по общепринятой методике. Диаметр отпечатка измеряли линейкой Поляка Б.Л.

Ультразвуковая биометрия (А-сканирование) проводилась на аппарате Echoscan «US-4000» (Япония) для определения глубины передней камеры, толщины хрусталика и длины оптической оси глаза.

Биомикроскопию переднего отрезка глаза проводили на щелевой лампе «SL-115» фирмы «Carl Zeiss» (Германия). У всех пациентов оценивали состояние конъюнктивы, склеры, роговицы, радужной оболочки, зрачка, наличие отложений псевдоэксфолиативного материала и дисперсию гранул пигмента. В послеоперационном периоде оценивали зону хирургического вмешательства: формирование фильтрационной подушки, ее размер, высоту, васкуляризацию, а также состоятельность конъюнктивальных швов.

Гониоскопия выполнялась с помощью четырехзеркального гониоскопа ван Бойнингена при 18-кратном увеличении щелевой лампы. Оценивали ширину, конфигурацию и профиль угла передней камеры, равномерность его открытия, состояние трабекулярной сети и шлеммова канала, степень их пигментации, наличие псевдоэксфолиаций, гониосинехий и сосудов.

Офтальмоскопия. Непрямую офтальмоскопию проводили за щелевой лампой с линзой «Osher Maxfield Slitlamp lens» 78 дптр. фирмы «Ocular» (США). Прямую офтальмоскопию – с помощью офтальмоскопа фирмы «Neitz BX» (Япония). При осмотре оценивали состояние диска зрительного нерва (цвет, границы, глубину и величину экскавации, соотношение диаметра диска и диаметра экскавации, сдвиг сосудистого пучка, наличие перипапиллярной хориоретианальной атрофии).

Ультразвуковое В-сканирование проводили транспальпебрально на аппарате Eucubed Ellex (Австралия) в качестве скрининговой методики и в послеоперационном периоде для оценки состояния сосудистой оболочки.

Ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) выполняли в послеоперационном периоде на аппарате VuMax Sonomed (США) для динамической оценки состояния искусственно сформированных путей оттока ВГЖ.

Оптическая когерентная томография зрительных нервов проводилась на аппаратах RTVue-100 Optovue (США) и Cirrus HD-OCT 5000 «Carl Zeiss» (Германия). Фоторегистрацию осуществляли при помощи фундус-камеры Visucam 500 «Carl Zeiss» (Германия), а также щелевой лампы SL-120 «Carl Zeiss» (Германия) с видеокамерой Sony (Япония).

Для оценки эффективности хирургического лечения были оценены уровень ВГД и данные суммарной кинетической периметрии. Ввиду разнородности изучаемых групп пациентов по возрасту и клиническим проявлениям глаукомного процесса в данной работе не приводятся результаты всех методов функционального исследования.

2.4 Методы хирургического лечения

Всем пациентам с различными формами глаукомы была выполнена гипотензивная операция различного объема в зависимости от формы глаукомного поражения: непроникающая глубокая склерэктомия, глубокая склерэктомия, глубокая склерэктомия с дренажом Ксенопласт (рисунок 7).

Выбор метода оперативного вмешательства осуществлялся эмпирически, в соответствии с предполагаемой гипотезой о необходимости дифференцированного подхода в зависимости от степени поражения путей оттока ВГЖ, что впоследствии было изучено и подтверждено с помощью комплексного структурного и проспективного клинического анализов.

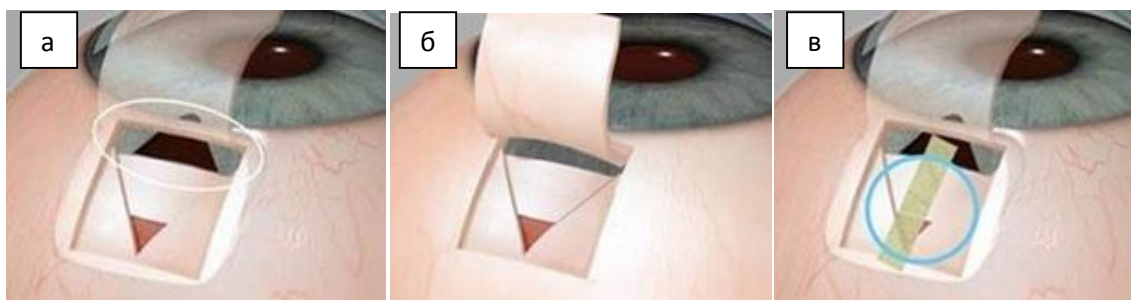


Рисунок 7 – Схематичное изображение выполненных гипотензивных операций:
 (а) – непроникающая глубокая склерэктомия, (б) – глубокая склерэктомия, (в) –
 глубокая склерэктомия с дренажом Ксенопласт

Непроникающая глубокая склерэктомия включала в себя выполнение конъюнктивального разреза параллельно лимбу длиной 8 мм в верхнем сегменте глазного яблока, формирование поверхностного прямоугольного склерального лоскута размерами 5х4 мм и толщиной на 1/3 склеры с основанием у лимба и отсепаровкой до прозрачных слоев роговицы, формирование из подлежащих слоев склеры глубокого треугольного склерального лоскута на 1/3 толщины склеры с обнажением цилиарного тела на вершине лоскута, удаление глубокого склерального лоскута и передней стенки шлеммова канала с обнажением трабекулярной зоны и десцеметовой оболочки, пилинг трабекуло-десцеметовой мембраны, укладку поверхностного склерального лоскута с его фиксацией, наложение швов на конъюнктиву [80; 83].

Глубокая склерэктомия в модификации с базальной иридэктомией включала в себя выполнение конъюнктивального разреза параллельно лимбу длиной 8 мм в верхнем сегменте глазного яблока, выкраивание склерального лоскута прямоугольной формы размерами 5х4 мм и толщиной на 1/3 склеры с основанием у лимба и отсепаровкой до прозрачных слоев роговицы, выкраивание из подлежащих слоев склеры глубокого лоскута треугольной формы на 1/3 толщины склеры основанием к лимбу с обнажением поверхности цилиарного тела на вершине лоскута, иссечение глубокого лоскута склеры у его основания с передней стенкой шлеммова канала и обнажением трабекуло-десцеметовой мембраны,

пилинг и дозированное вскрытие трабекуло-десцеметовой мембраны, выполнение базальной иридэктомии, введение в переднюю камеру 0,1-0,2 мл вискоэластического раствора, введение вискоэластического раствора под поверхностный склеральный лоскут, фиксацию поверхностного лоскута узловыми швами, наложение швов на конъюнктиву [33; 79, 81].

Глубокая склерэктомия с имплантацией дренажа Ксенопласт включала в себя выполнение конъюнктивального разреза параллельно лимбу длиной 8 мм в верхнем сегменте глазного яблока, выкраивание склерального лоскута прямоугольной формы размерами 5х4 мм и толщиной на 1/3 склеры с основанием у лимба и отсепаровкой до прозрачных слоев роговицы, выкраивание из подлежащих слоев склеры глубокого лоскута треугольной формы на 1/3 толщины склеры основанием к лимбу с обнажением поверхности цилиарного тела на вершине лоскута, иссечение глубокого лоскута склеры у его основания с передней стенкой шлеммова канала и обнажением трабекуло-десцеметовой мембраны, пилинг трабекуло-десцеметовой мембраны, подшивание коллагенового дренажа «Ксенопласт» толщиной 0,8–1,2 мм, шириной 1,0–1,5 мм, длиной 4,0–5,0 мм к сформированному склеральному ложу (при хирургии врожденной глаукомы всегда подшивалось два дренажа, по краям склерального ложа), вскрытие трабекуло-десцеметовой мембраны, выполнение базальной иридэктомии, заполнение передней камеры вискоэластическим раствором, введение в переднюю камеру концов дренажей, укладку поверхностного склерального лоскута с его фиксацией, наложение швов на конъюнктиву [5; 54].

2.5 Патоморфологические методы исследования склеры

Проведены световая и электронная микроскопия глубоких слоев склеры и радужки при разных формах глаукомы, иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34 и CD68 в парафиновых срезах склеры и морфометрическое исследование.

2.5.1 Фиксация и световая микроскопия парафиновых срезов операционного материала

Образцы склеры размерами $4-6 \times 5-7$ и толщиной $0,3-0,5$ мм фиксировали в охлажденном до 4°C 4 % растворе параформальдегида, приготовленном на фосфатном буфере Миллонига (рН 7,2–7,4), оставляя в фиксаторе на 1–2 сут, не более 1 недели. В случаях, когда образец склеры был меньше указанных размеров, его либо предназначали для электронной микроскопии, рассекая на более мелкие фрагменты, либо после фиксации заливали в водный раствор желатины, разогретой до $37-40^{\circ}\text{C}$, дожидались затвердевания заливочной массы и снова фиксировали в охлажденном до 4°C 4 % растворе параформальдегида (рисунок 8).

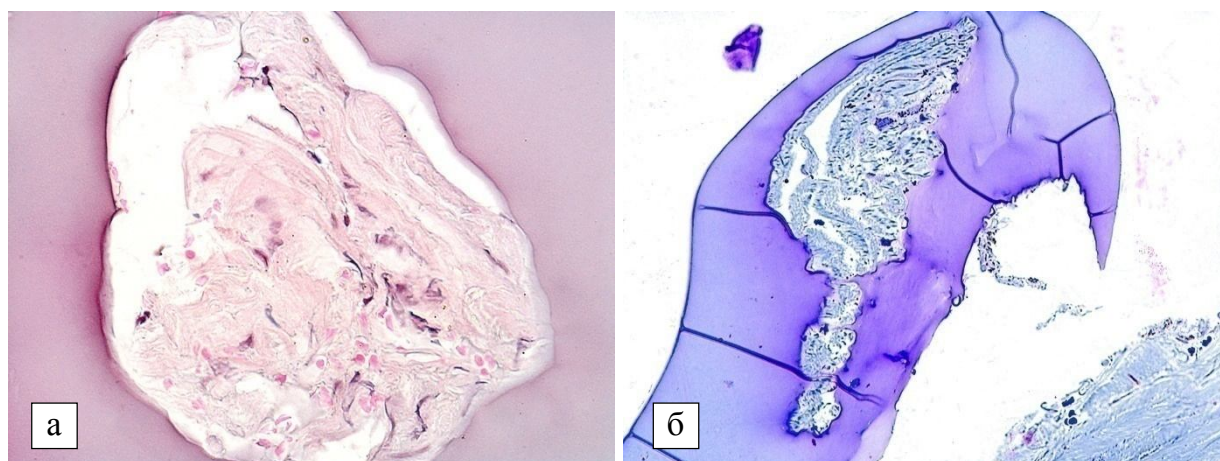


Рисунок 8 – парафиновый (а) и полутонкий эпоновый (б) срезы шлеммова канала, залитого после фиксации в желатин. а – окраска гематоксилином и эозином, ув. 480; б – полутонкий срез, окраска азуром II, ув. 250

В случаях проникающей хирургии глаукомы с резекцией шлеммова канала (длиной 2 мм и толщиной около 0,1 мм) его фиксировали и также заливали в желатин с последующей заливкой в эпоксидные смолы с помощью лупы. В 7–10 клинических наблюдениях каждой формы глаукомы от образца склеры отсекали 1–2 фрагмента ее проксимальной и дистальной зоны для электронной

микроскопии размерами не более 1 мм³.

Для изготовления парафиновых блоков после фиксации образец проводили через гистологический автомат АТ-4 в течение 20 ч: 70° этиловый спирт – 2 часа, 2 смены этилового спирта 96° – 3 и 2 часа, затем абсолютный спирт 100° – 2 часа, смесь абсолютного спирта с ксилолом (1 : 1) – 2 часа, 2 смены ксилола – по 2 часа, далее в термостатах не выше 58°C «каша» ксилол-парафин (1 : 1) – 2 часа, парафин – 1 час и парафин-воск – 2 часа (37°C) в соответствии с рутинной гистологической методикой [41].

С парафиновых блоков на ротационном микротоме готовили срезы толщиной 4-5 мкм, монтировали их на предметные стекла, в т. ч. для иммуногистохимического исследования – на коммерческие, обработанные полилизинном. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса и по ван Гизону [41; 62]. Светооптическое исследование проводили с помощью универсального микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 (C.Zeiss) и компьютерной программой Zen blue (2012), разработанной фирмой C.Zeiss (Германия).

2.5.2 Подготовка образцов склеры для электронной микроскопии

Образцы, предназначенные для заливки в эпоксидные смолы для последующего электронно-микроскопического исследования, после фиксации в параформальдегиде промывали в трех сменах буфера Миллонига по 20 мин; дофиксировали при 4°C в течение 1 ч 30 мин в 1 %-м буферном растворе OsO₄, затем промывали в трех сменах указанного буфера по 10 мин. Затем постепенно обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации [30, 50, 70, 96; 100] в течение 15 мин в каждой, проводили через смесь абсолютного спирта и ацетона, затем помещали в ацетон (чда) и оставляли на ночь в смеси эпона-812, DDSA и аралдита-М с катализатором DMP30 при комнатной температуре. Утром готовили свежую смесь эпоксидных смол и заливали образцы в полиэтиленовые формы. Затем блоки полимеризовали в термостате 60°C в течение 1 суток.

Полутонкие срезы (толщиной 1 мкм) и ультратонкие (толщиной 300–500 нм) срезы получали на ультрамикротоме LKB III (Швеция). Полутонкие срезы монтировали на обезжиренные предметные стекла и окрашивали в течение 10–15 мин на гистологическом столике (37 °C) в капле 1 % раствора толуидинового синего или азура II, приготовленных на 1 %-ном водном растворе буры. Срезы использовали для светооптического и морфометрического исследования, а также для выбора площадки и формирования пирамидки для нарезки ультратонких срезов.

Ультратонкие срезы контрастировали насыщенным спиртовым раствором уранилацетата (15–20 мин) и цитратом свинца (10–15 мин) в парах щелочи натрия по Рейнольдсу и исследовали в электронных микроскопах JEM 100-S и JEM 1010 (Япония) при ускоряющем напряжении 60 и 80 кВт соответственно.

2.5.3 Иммуногистохимический анализ образцов склеры

Для иммуногистохимического анализа экспрессии маркеров клеток соединительной ткани в склеральных лоскутах в качестве первичных антител использовали мышинные антитела к CD34 – маркеру малодифференцированных стромальных клеток-производных мезенхимы, а также эндотелиоцитов кровеносных капилляров производства Santa Cruz Inc (Клон ICO115) в разведении 1:100. Использовали антитела к CD68 – маркеру макрофагов - производства Abcam (ab213363) в разведении 1 : 100 с негативными контролями. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями, разработанными С. В. Петровым и Н. Т. Райхлиным (2000).

Парафиновые срезы склеральных лоскутов, монтированные на коммерческие обработанные полилизинном предметные стекла, перед проведением иммуногистохимической реакции подвергали нагреванию в термостате 37 °C в течение 30 мин – 1 ч с последующим депарафинированием и регидратацией: 3 смены ксилола по 2 мин в каждой, 2 смены абсолютного спирта по 2 мин, далее спирты 96° и 70°. После этого стекла со срезами промывали в дистиллированной

воде и помещали в фосфатно-солевой буфер на 3–5 мин.

Демаскировку антигенов проводили нагреванием срезов до 98 °С в цитратном буфере (pH = 6) в микроволновой печи на среднем режиме в течение 30 мин. После остывания раствора при комнатной температуре срезы промывали в 3 сменах фосфатного буфера по 3 мин. Затем каждый срез обводили карандашом Super PAP Pen (Invitrogen), создавая препятствующий растеканию реагентов барьер.

Эндогенную пероксидазу блокировали инкубированием срезов в специальном растворе из SuperPicture 3rd IHC Detection Kit, содержащего все реагенты для иммуногистохимической реакции за исключением первичных антител, по прописи производителя (Abcam). Затем промывали в 3 сменах буфере (по 3 мин в каждом). Далее инкубировали с блокирующей неиммунной сывороткой (из набора) в течение 10 мин при комнатной температуре.

Не промывая срезов и лишь подсушив с краев фильтровальной бумагой, наносили первичные антитела (анти-CD34 или анти-CD68) и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре во влажной камере, препятствуя высыханию срезов. В качестве негативного контроля на один из срезов вместо первичных антител наносили блокирующую сыворотку. Через 1 ч стекла промывали в 3 сменах буфера и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре с вторичными биотинилированными антителами и стрептавидин-пероксидазным комплексом по протоколу производителя.

Для визуализации продуктов реакции использовали диаминобензидин (DAB), приготовленный из реактивов коммерческого набора SuperPicture 3rd IHC Detection Kit, нанося его на срезы в течение 5–7 мин. Срезы тщательно промывали в дистиллированной воде и докрашивали гематоксилином Майера (5–7 мин). Для созревания окраски гематоксилином срезы помещали в проточную воду на 10–15 мин до характерного фиолетового оттенка. После этого споласкивали в дистиллированной воде, проводили дегидратацию (обратный регидратации алгоритм) и заключали в каплю полистирола или Биомаунта под покрывное стекло. На парафиновых срезах склеры продукты иммуногистохимической

реакции имели характерный светло- или темно-коричневый оттенок; ядра клеточных элементов окрашивались в фиолетовые тона.

2.5.4 Морфометрическое исследование клеток склеры

Проведено морфометрическое исследование клеточных элементов (матрикс-продуцирующих и клеток инфильтрата).

Для каждой группы полуколичественно оценивали содержание клеточных элементов в 10 резецированных лоскутах, отдельно в фокусах проксимальной и дистальной склеры (см. рисунок 5). К проксимальной склере относили прилежащие к шлеммову каналу и юкстаканаликулярному региону участки (примерно треть длины образца), к дистальной – оставшиеся более удаленные участки. Для морфометрического анализа использовали парафиновые и полутонкие срезы при увеличении 480. При выборе метода подсчетов опирались на разработанную для анализа иммуногистохимической реакции методику [134; 188].

Для матрикс-продуцирующих клеток: 0 баллов – одиночные клетки; 1 балл – от 3 до 6 клеток, 2 балла – от 7 до 15 и 3 балла – более 15 клеток.

Для клеток инфильтрата: 0 баллов – нет ядросодержащих клеток; 1 балл – от 1 до 3 клеток, 2 балла – от 3 до 10 и 3 балла – более 10 клеток. Проводили попарное сравнение между группами и с акцентом на претрабекулярный и трабекулярный блоки оттока ВГЖ.

2.5.5 Статистические методы исследования

Для обработки результатов применяли методы непараметрической статистики, т.к. при анализе данных применялись не абсолютные исходные значения, а их ранги. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовали U-критерий Манна – Уитни (U; Mann – Whitney U-test), позволяющий проверить гипотезу о том, что значения двух совокупностей, из

которых извлечены сравниваемые независимые выборки, отличаются друг от друга.

Межгрупповые сравнения проводили с помощью дисперсионного рангового критерия Н Краскелла-Уоллиса (H; Kruskal-Wallis H-Test), позволяющего проверить гипотезу о различии более двух независимых выборок по уровню выраженности изучаемого признака. Достоверными считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95 % и выше ($p \leq 0,05$).

Данные для непрерывных переменных графически представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019 и MedCalc Statistical Software version 18.9.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Формы первичной глаукомы с претрабекулярным блоком

В склеральных лоскутах пациентов, впервые прооперированных по поводу 6 разных форм глаукомы, изучен клеточный состав: матрикс-продуцирующие, или резидентные клетки – фибробласты, фиброциты, клеточный инфильтрат – макрофаги-меланофаги, лимфоциты, а также волокна внеклеточного матрикса. Были выявлены стереотипные и специфичные изменения соединительнотканых компонентов дренажной системы глаза в зависимости от формы глаукомного поражения, а также с учетом характера препятствия оттоку ВГЖ – претрабекулярный (ВПГ и ПЗУГ) и трабекулярный (ПЮГ, ПОУГ, ПГ, ПЭГ) окклюзионные блоки.

У пациентов с клиническими диагнозами ПВГ и ПЗУГ основное препятствие оттоку ВГЖ создано до уровня трабекулярной сети угла передней камеры глаза: при ПВГ имел место дисгенез структур угла передней камеры, фрагменты трабекулярной сети и радужки были резецированы в ходе антиглаукомной операции вместе со склеральным лоскутом, при ПЗУГ – угол блокирован корнем радужки, что визуализировалось при офтальмологическом макроскопическом исследовании – биомикроскопии, а также гониоскопии.

3.1.1 Первичная врожденная глаукома

При светооптическом изучении склеральных лоскутов пациентов с ПВГ во всех случаях обращала на себя внимание гиперплазия матрикс-продуцирующих клеточных элементов: фрагменты юстаканаликулярной ткани и компартмента коллекторных канальцев вплоть до водяных вен содержали многочисленные пролиферирующие фибробласты и в меньшей степени – фиброциты, локализующиеся как диффузно, так и формирующие периваскулярные скопления, к которым иногда приурочены лимфоциты (рисунок 9).

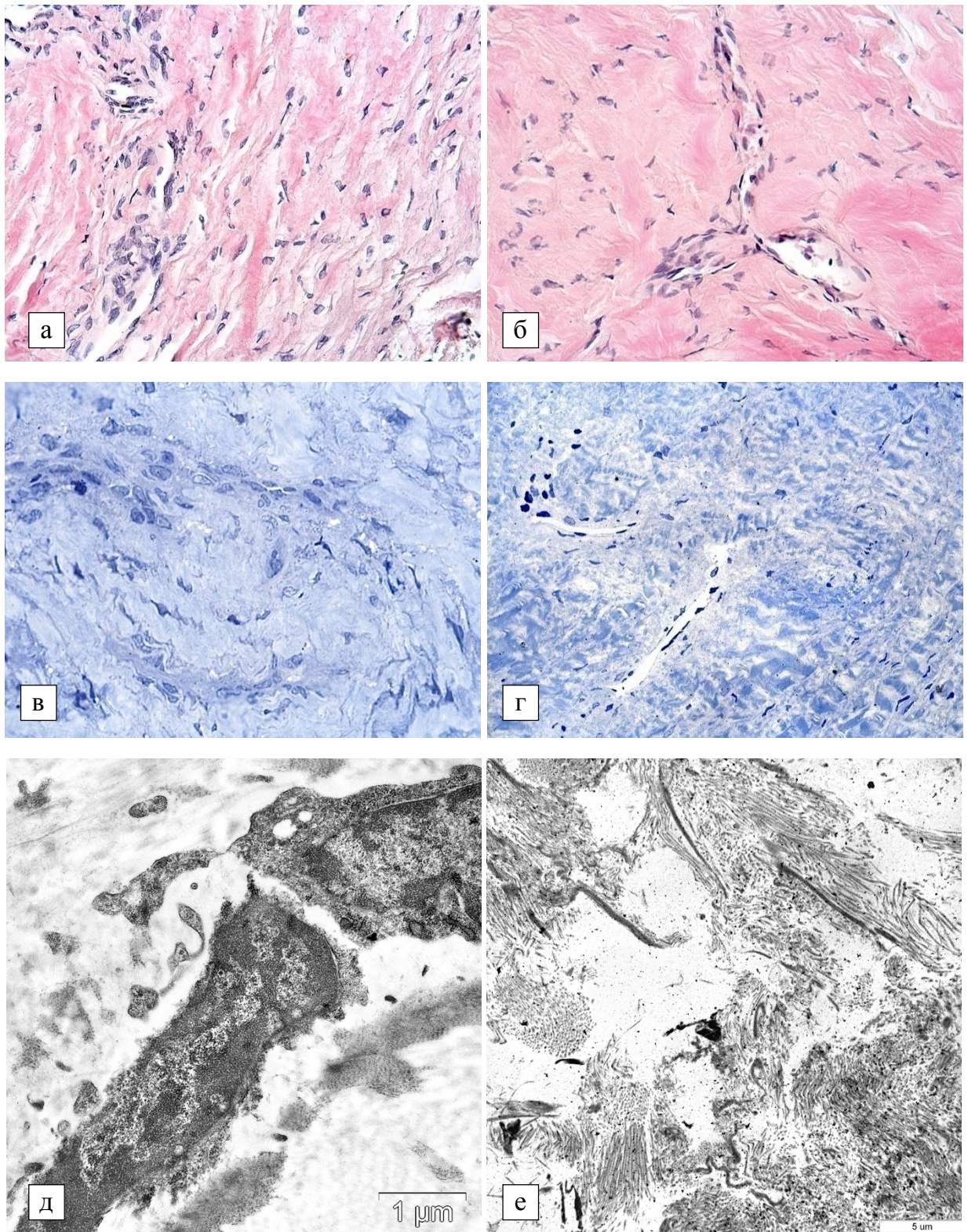


Рисунок 9 – Первичная врожденная глаукома. Фрагменты проксимальной (а, в, д) и дистальной (б, г, е) склеры. а, б – многочисленные фибробласты, очаговая эозинофилия матрикса; в – скопления фибробластов; г – очаговая метахромазия матрикса; д – матрикс-продуцирующие клетки с умеренной биосинтетической активностью; е – коллагеновые фибриллы и электронно-прозрачные пространства.

а, б – окраска гематоксилином и эозином, ув. 480; в, г – полутонкие срезы, окраска азуром II, ув. 650 и 120; д, е – электронограммы, ув. 12000 и 4000

Во внеклеточном матриксе фиброзной оболочки глаза – плотной волокнистой соединительной ткани склеры – преобладали коллагеновые волокна с неравномерной плотностью и варьирующими тинкториальными свойствами, в том числе очаговой метахромазией на полутонких срезах и усиленной гомогенной эозинофилией – на парафиновых.

При изучении ультратонких срезов стромальные клетки содержали узкий перинуклеарный ободок цитоплазмы, немногочисленные диффузные органеллы биосинтеза – короткие профили гранулярной цитоплазматической сети, а также небольшое количество микровезикул. Клетки имели узкие полиморфные цитоплазматические выросты, в которых содержались одиночные мелкие митохондрии с редкими короткими кристами. Перичеллюлярно локализовались электронно-светлые скопления коллагеновых белков, часть из которых полимеризовалась в коллагеновые фибриллы и волокна с характерной исчерченностью. В дистальной и в меньшей степени в проксимальной склере отмечены тонкие неупорядоченные электронно-плотные пучки коллагеновых волокон, сопряженные с наличием электронно-прозрачных пространств, по-видимому, соответствующих интрасклеральным путям трафика и/или депонирования ВГЖ (см. рисунок 9, е).

При светооптическом изучении образцов операционного материала пациентов с ПВГ наряду с плотной волокнистой соединительной тканью склеры в половине случаев имелись интенсивно васкуляризованные фрагменты радужки – элемента сосудистой оболочки глаза. Эпителий радужки содержал многочисленные пигментные гранулы (рисунок 10). Строма радужки рыхлая, с монопнуклеарными, преимущественно матрикс-продуцирующими клетками и, при окраске срезов по ван Гизону, диффузными коллагеновыми волокнами.

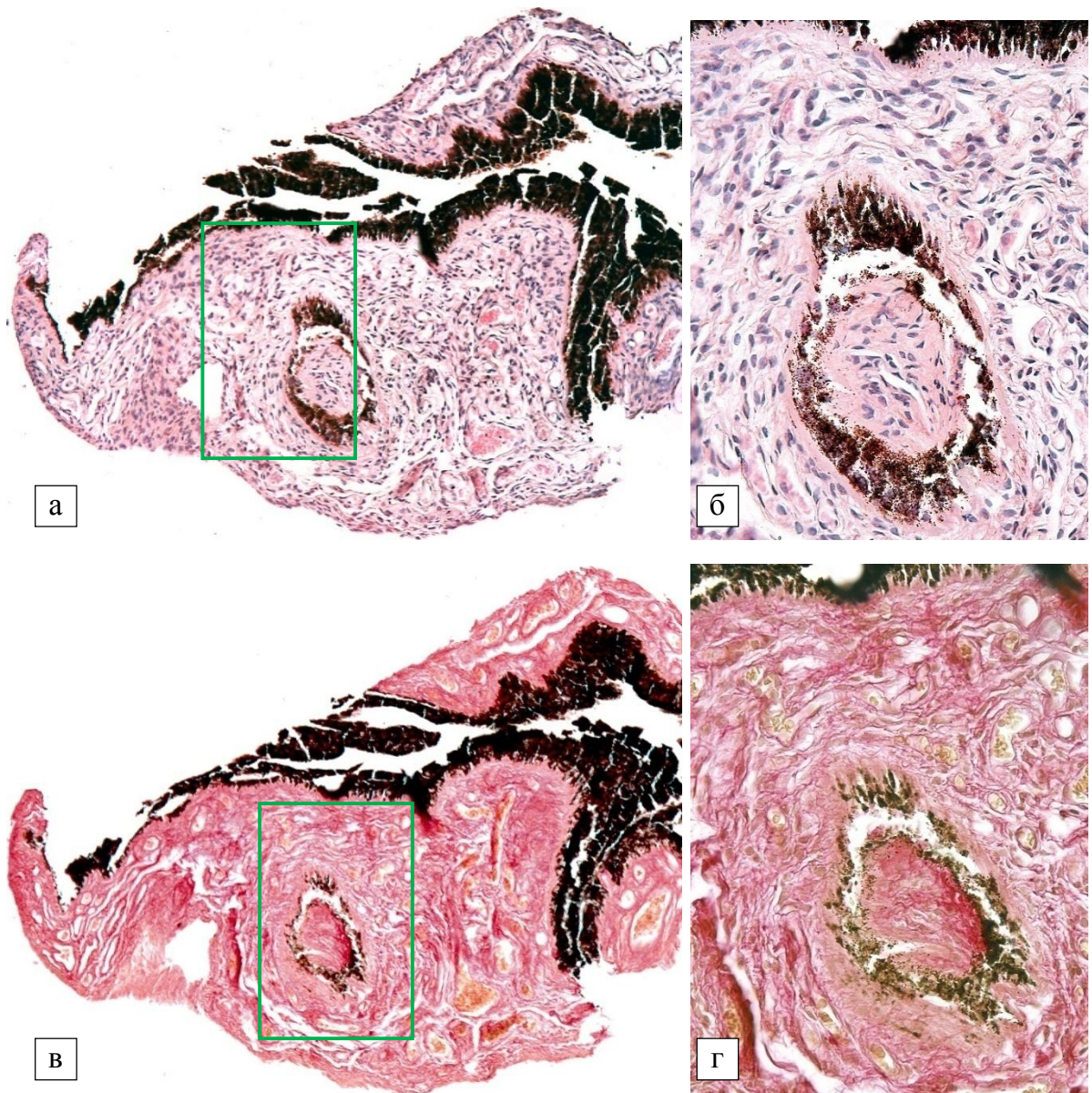


Рисунок 10 – Первичная врожденная глаукома. Фрагмент радужки пациента Х., 8 мес. Многочисленные кровеносные сосуды, матрикс-продуцирующие клетки и коллагеновые волокна. Множество гранул меланина в эпителии.

а, б – окраска гематоксилином и эозином; в, г – окраска по ван Гизону. Ув. а, в – 120; б, г – 480

В полутонких срезах радужки (рисунок 11, а, б) ее эпителий содержал многочисленные гранулы меланина, равномерно и плотно заполняющие цитоплазму клеток, сопровождаясь интенсивным экзоцитозом за пределы эпителиального пласта и иногда цитодеструкцией. При исследовании ультратонких срезов радужки обращали на себя внимание полиморфизм и гетерогенность гранул меланина по осmioфильности (рисунок 11, в, г).

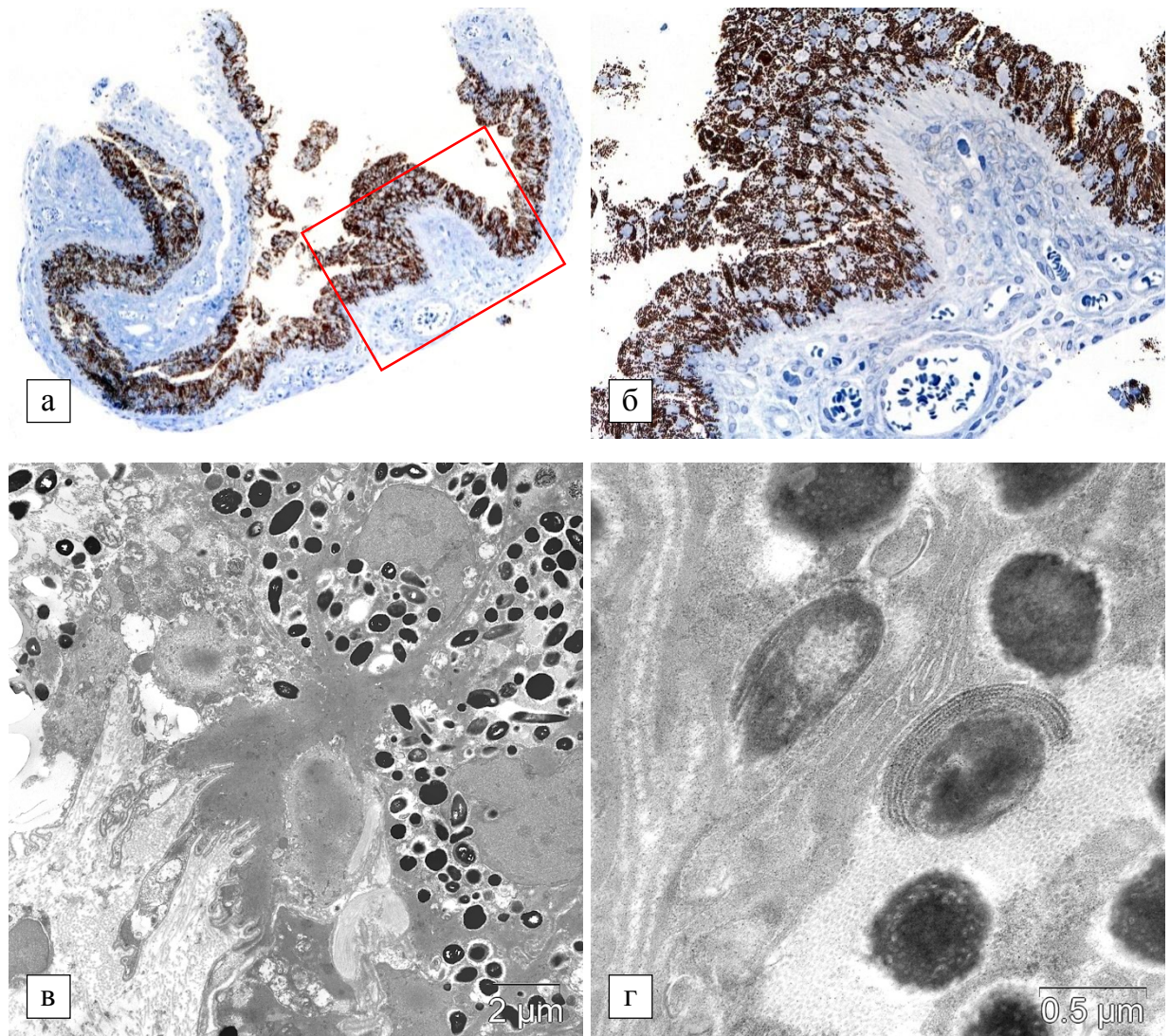


Рисунок 11 – Первичная врожденная глаукома. Фрагмент радужки пациента М., 4 мес. а, б, – полутонкий срез, окраска азуром II; в, г – электронограммы. Ув. а – 120, б – 480; в – 5000, г – 50000

Наряду с этим, отмечены высокая электронная плотность цитоплазматического матрикса эпителиоцитов и длинные параллельные профили гранулярной цитоплазматической сети.

В целом, образцы склеры у пациентов с ПВГ резко отличались многочисленными матрикс-продуцирующими клетками при отсутствии полиморфной клеточной инфильтрации и пигментной имбибиции юстаканаликулярной ткани.

3.1.2 Первичная закрытоугольная глаукома

У пациентов в анамнезе было зафиксировано резкое повышение ВГД в течение 1–8 недель до выполнения хирургического вмешательства. При патоморфологическом изучении операционного материала эндотелий внутренней стенки шлеммова канала был в состоянии отека и десквамации. Юкстаканаликулярная ткань преимущественно отечна, с наличием одиночных или многочисленных гранул пигмента, мигрирующих по дренажной системе с диффузным распространением по всему образцу и фагоцитируемых меланофагами.

Все постшлеммальные элементы дренажной системы расширены и выстланы полиморфными эндотелиоцитами с пиноцитозными везикулами и вакуолями. К элементам дренажной системы глаза приурочены скопления крупных матрикс-продуцирующих клеток, с признаками пролиферации преимущественно в проксимальных участках склеральных лоскутов. Периваскулярно локализованы перициты и фибробласты с расширенными канальцами гранулярной цитоплазматической сети (рисунок 12).

Экстрацеллюлярный матрикс склеры содержал грубые разнонаправленные пучки коллагеновых волокон, среди которых имелись многочисленные фокусы электронной прозрачности. На первый план выступала полиморфная клеточная инфильтрация преимущественно коллекторных канальцев и водяных вен с ведущей ролью лимфоцитов, а также одиночных нейтрофилов и макрофагов с длинными цитоплазматическими выростами и фагосомами.

У пациентов с ПЗУГ операционный материал также содержал фрагменты радужной оболочки; по сравнению с ПВГ, эпителий выглядел дезинтегрированным, с расширенными межклеточными пространствами и с признаками десквамации; строма радужки содержала большее число клеток вытянутой формы и была менее интенсивно васкуляризирована (рисунок 13).

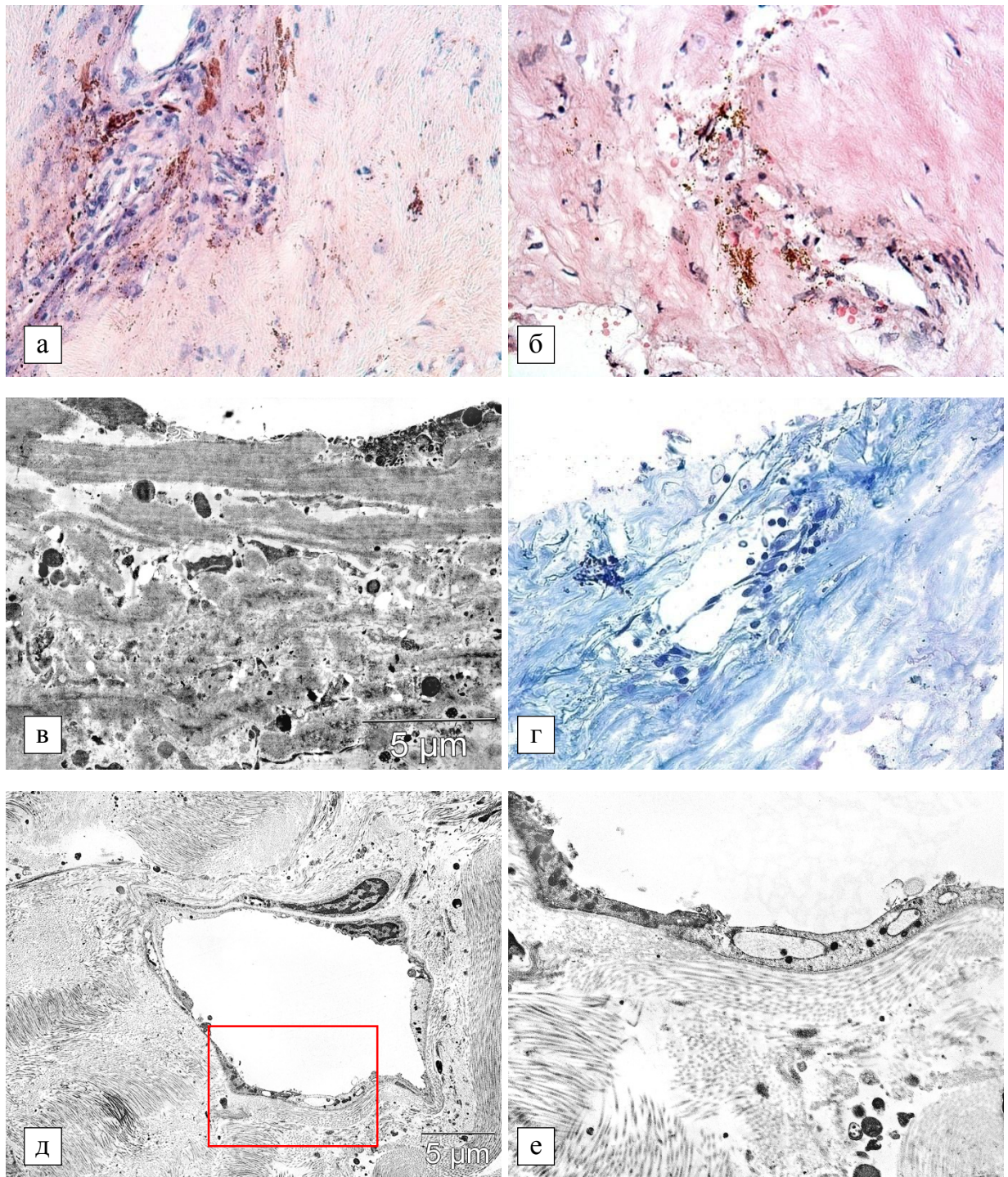


Рисунок 12 – Первичная закрытоугольная глаукома. а - фрагмент проксимальной склеры с пролиферацией матрикс-продуцирующих клеток и многочисленными меланофагами; б – фрагмент дистальной склеры с эозинофилией матрикса; в – фрагмент юстаканаликулярной ткани с гранулами меланина; г – клеточная инфильтрация; д - расширенный коллекторный каналец и фрагмент его эндотелия (е) с вакуолями и тонкой базальной мембраной. Субэндотелиальные пучки коллагеновых фибрилл; внизу – органеллы разрушенной клетки.

а, б – окраска гематоксилином и эозином; в, д, е – электронограммы; г – полутонкий срез, окраска азуром II. Ув. а, б – 480; в – 6000; г – 650; д – 3000; е – 12000

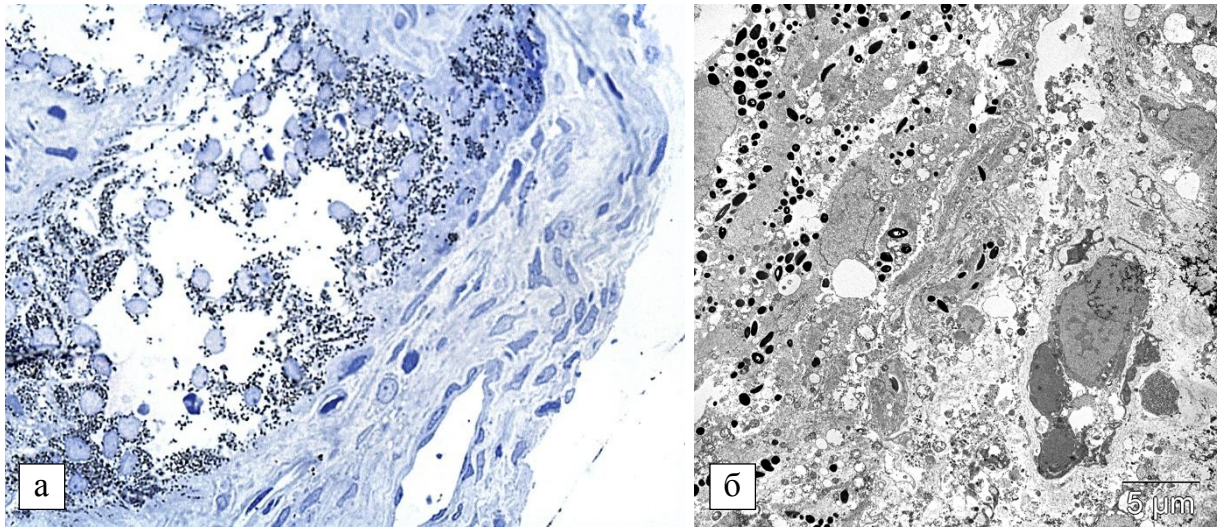


Рисунок 13 – Первичная закрытоугольная глаукома. Фрагмент радужки пациента К., 52 лет. а – дезинтеграция эпителиоцитов, б – клеточный полиморфизм, умеренное содержание пигментных гранул.
а – полутонкий срез, окраска азуром II; ув. 480; б – электронограмма, ув. 4000.

Наряду с врожденной и закрытоугольной глаукомой, к группе с претрабекулярным уровнем гидродинамической ретенции также относится вторичная форма глаукомного поражения при иридокорнеальном эндотелиальном синдроме. Патогенез данного синдрома заключается в миграции клеток заднего эпителия роговицы через структуры угла передней камеры на поверхность радужной оболочки. По мере прогрессирования патологического процесса происходит контракция мигрировавшей эндотелиальной ткани, что приводит к закрытию угла передней камеры синехиями и мембраноподобной тканью («пролиферативная эндотелиопатия»).

В данной работе вторичная глаукома не была включена в основные группы наблюдения ввиду крайне редкой встречаемости и, соответственно, невозможности обработать полученные данные статистически. Тем не менее, заслуживает внимания описательное гистологическое исследование резецированных склеральных лоскутов 2-х пациентов с иридокорнеальным эндотелиальным синдромом в контексте изучения патоморфологических особенностей соединительной ткани дренажной системы глаза в группе с претрабекулярным уровнем блокады оттока ВГЖ.

При патоморфологическом исследовании склеральных лоскутов выявлена

приуроченная к водяным венам мононуклеарная клеточная инфильтрация, в том числе с участием макрофагов при наличии пигментной имбибии. Кроме того, зафиксировано увеличение количества фибробластов и фиброцитов (рисунок 14). При электронно-микроскопическом исследовании юстаканаликулярной ткани отмечены полиморфные некробиотические изменения и десквамация эндотелиоцитов. В целом, выявленные структурные изменения соединительной ткани склеры были аналогичны патоморфологической картине при других формах глаукомы с претрабекулярным уровнем гидродинамической ретенции.

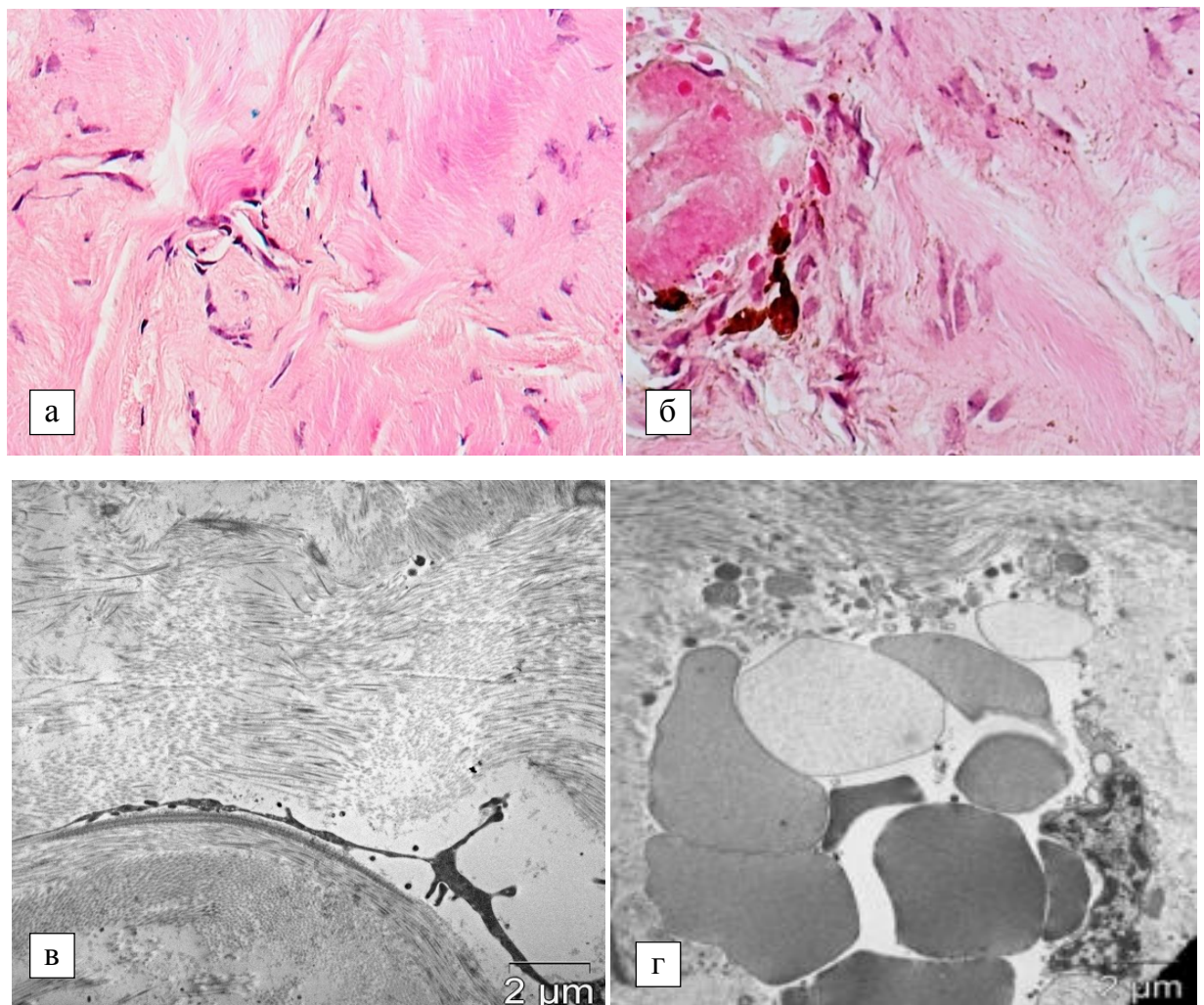


Рисунок 14 – Вторичная глаукома. а, б – мононуклеарная клеточная инфильтрация с участием макрофагов, множественные фибробласты, окраска гематоксилином и эозином; ув. а – 250, б – 480; в, г – некробиоз и десквамация эндотелиоцитов, электронограммы, ув. 4000

3.2. Формы первичной глаукомы с трабекулярным блоком

Далее представлены результаты исследования склеральных лоскутов пациентов с формами глаукомы с наличием гидродинамического блока на уровне трабекулы и шлеммова канала – ПЮГ, ПОУГ, ПГ и ПЭГ.

3.2.1 Первичная ювенильная глаукома

Соединительная ткань склеры характеризовалась полиморфными изменениями наружной стенки шлеммова канала и прилежащей юстаканаликулярной ткани, а также слабо выраженными эозинофилией и разволокнением внеклеточного матрикса (рисунок 15). В клинических наблюдениях ПЮГ отмечена слабая и умеренная пигментная имбиция юстаканаликулярной ткани, не сопровождающаяся ни трафиком пигментных гранул в дистальные отделы дренажной системы, ни значительной пролиферативной активностью матрикс-продуцирующих клеток.

При электронно-микроскопическом исследовании ультратонких срезов коллагеновые волокна значительно варьировали по толщине, электронной плотности и характеру исчерченности, образуя конгломераты с эластическими волокнами с нарастанием осмиофильности и колебанием электронной плотности коллагеновых фибрилл в глубоких слоях склеры.

На электронограммах очагово визуализировались пространства, отражающие, наиболее вероятно, высокую гидрофильность матрикса, которые были «ограничены» слабо осмиофильными компонентами ВГЖ, а также коллагеновыми волокнами (рисунок 15, г). Однако на большей площади образцов дистальных относительно шлеммова канала компартментов склеры имелись сравнительно плотные массы коллагеновых волокон и «цепочки» немногочисленных матрикс-продуцирующих клеток, преимущественно фиброцитов. Клеточная инфильтрация была минимальной.

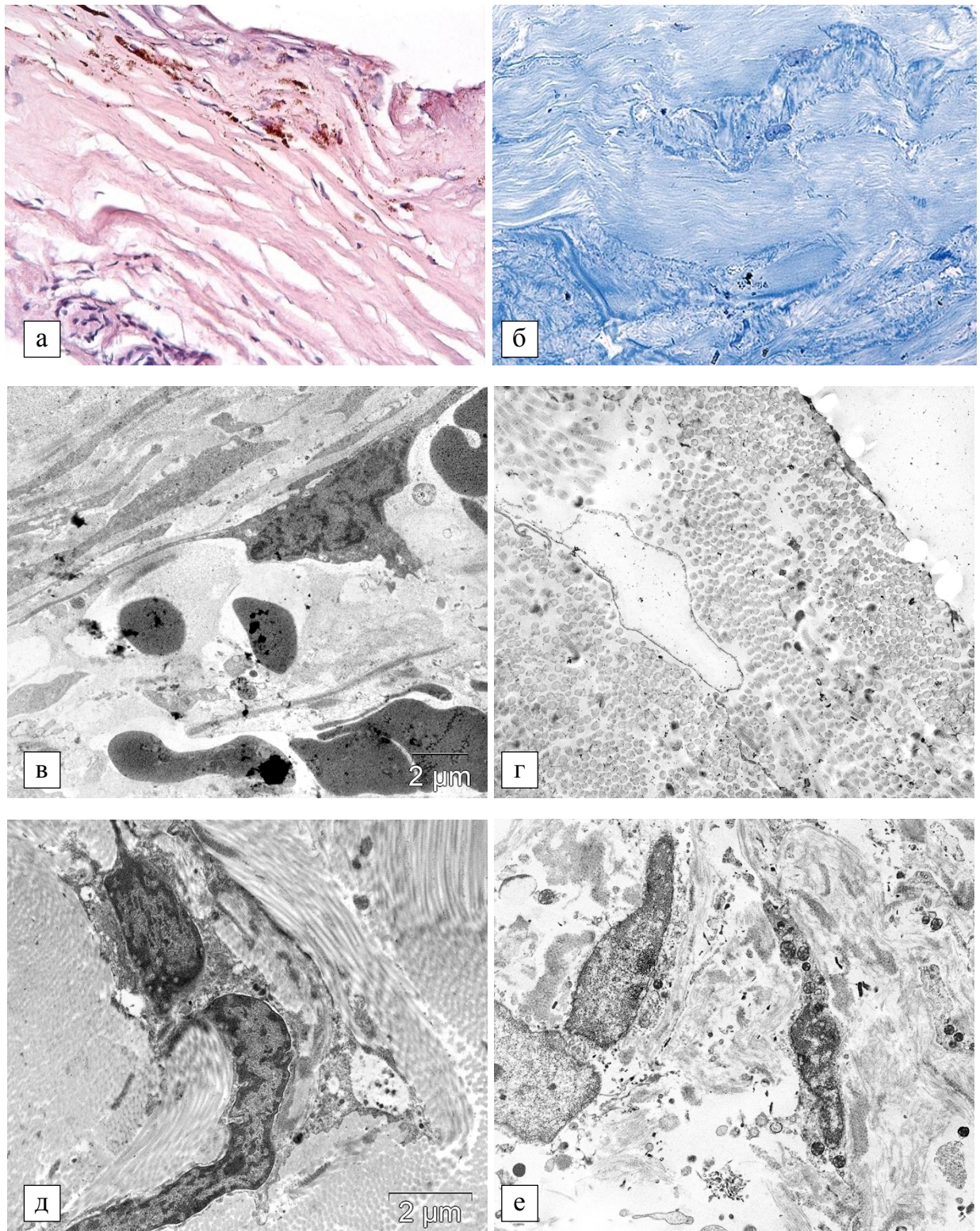


Рисунок 15 – Первичная ювенильная глаукома. а – фрагмент проксимальной склеры с меланофагами, ув. 480; б – фрагмент дистальной склеры с одиночными фибробластами, ув. 650; в - фрагмент ЮКТ с истонченной эндотелиальной выстилкой. ув. 12000; г – конденсация компонентов ВГЖ в свободном от коллагеновых фибрилл межклеточном матриксе, ув. 10000; д – два фиброцита среди коллагеновых волокон, ув. 10000; е – очаг цитодеструкции и отека в юкстаканаликулярной ткани. ув. 6000. а – окраска гематоксилином и эозином; б – полутонкий срез, окраска азуром II; в – е – электронограммы

Эндотелий юкстаканаликулярной ткани преимущественно резко истончен, с одиночными цитоплазматическими органеллами в перикарионе; ядра с небольшими глыбками гетерохроматина.

3.2.2 Простая открытоугольная глаукома

Склера пациентов при светооптическом изучении парафиновых, полутонких срезов и электронной микроскопии ультратонких срезов (рисунок 16) представлена преимущественно плотными изоморфными массами коллагеновых волокон, в которых «замурованы» одиночные фиброциты.

Юкстаканаликулярная ткань образована тонкими извитыми коллагеновыми волокнами, среди которых локализованы фибробласты и фиброциты. Почти все матрикс-продуцирующие клетки юкстаканаликулярной ткани имели признаки деструкции цитоплазматических органелл, а водяные вены имели резко суженные просветы. Однако в ряде случаев в юкстаканаликулярной ткани и просветах коллекторных канальцев проксимальных относительно шлеммова канала участков склеры обнаруживались немногочисленные интра- и экстрацеллюлярные гранулы меланина, что свидетельствовало о наличии деликатной пигментной дисперсии. При этом клеточная реакция на патологические включения не развивалась.

Следует отметить, что патоморфологическая картина элементов дренажной системы угла передней камеры глаза и собственно соединительной ткани склеры при ПОУГ была практически идентичной изменениям у пациентов с ПЮГ.

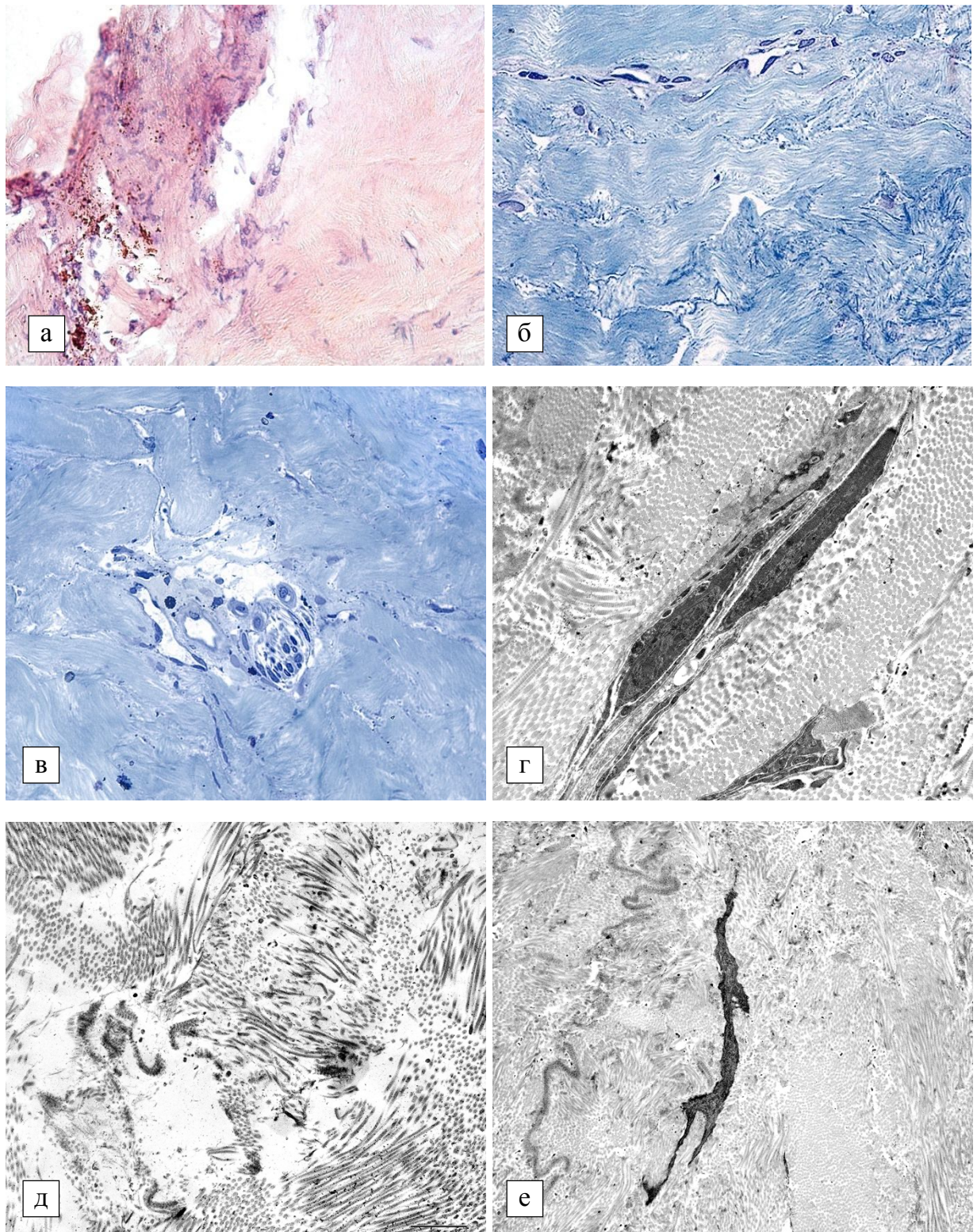


Рисунок 16 – Простая открытоугольная глаукома. а – фрагмент проксимальной склеры с наличием меланофагов, ув. 480; б – фрагмент проксимальной склеры с узким просветом коллекторного канальца, ув. 650; в - фрагмент дистальной склеры с коллекторным канальцем и периваскулярным отеком, ув. 650; г, е – фиброциты с высокой осмиофильностью ядер и цитоплазмы, ув. 6000 и 4000; д – участок отека внеклеточного матрикса, ув. 4000.
а - окраска гематоксилином и эозином; б, в – полутонкие срезы, окраска азуром II;
г – е – электронограммы

3.2.3 Пигментная глаукома

В данных образцах феномен пигментной дисперсии достигал своего апогея с максимально выраженной пигментной имбибицией всех компартментов дренажной системы глаза, хотя в различной степени выявлен и при других формах глаукомы. Изучение образцов радужки, резецированных во время проникающей антиглаукомной операции, выявило избыточные отложения пигментных масс (рисунок 17). Строма радужки представлена рыхлой соединительной тканью с немногочисленными волокнами и большим количеством фибробластов. Помимо того, в строме визуализировались глыбки свободно лежащих гранул меланина, вышедших из разрушенных меланоцитов.

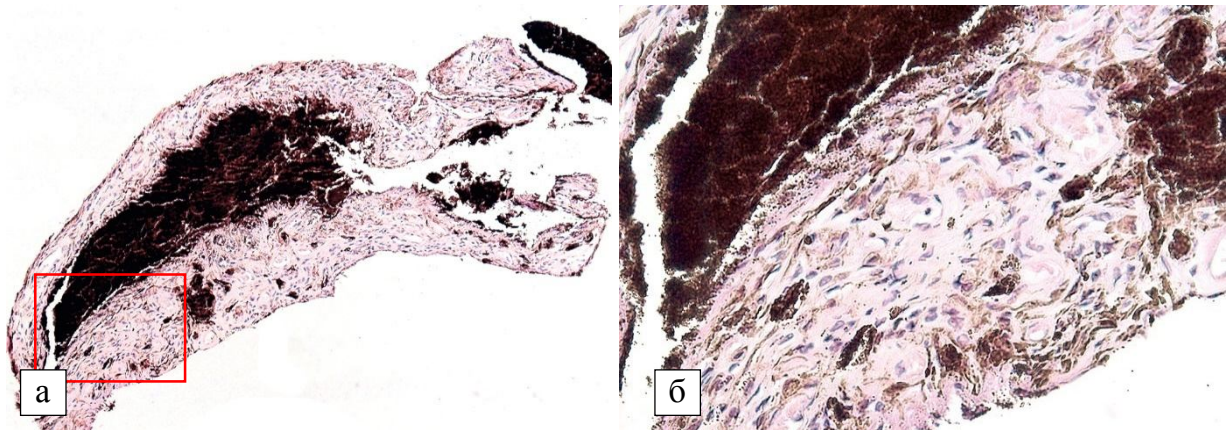


Рисунок 17 – Пигментная глаукома. Фрагмент радужки пациента М. 35 лет с массивными отложениями пигментных гранул. Меланофаги в строме радужки. Окраска гематоксилином и эозином. а – ув. 50, б – ув. 250

Достаточно крупные, многочисленные коричневые (или с различной степенью осmioфильности в ультратонких срезах) гранулы пигмента мигрировали с трафиком внутриглазной жидкости по элементам дренажной системы глаза вплоть до самых дистальных участков склерального лоскута, что сопровождалось гиперплазией меланофагов с индукцией их фагоцитарной активности, а также усилением моноклеарной клеточной инфильтрации и пролиферативной активностью матрикс-продуцирующих клеток (рисунок 18). Плотность внеклеточного матрикса была неравномерной, и на парафиновых, и на полутонких срезах содержались скопления фибробластов и фиброцитов.

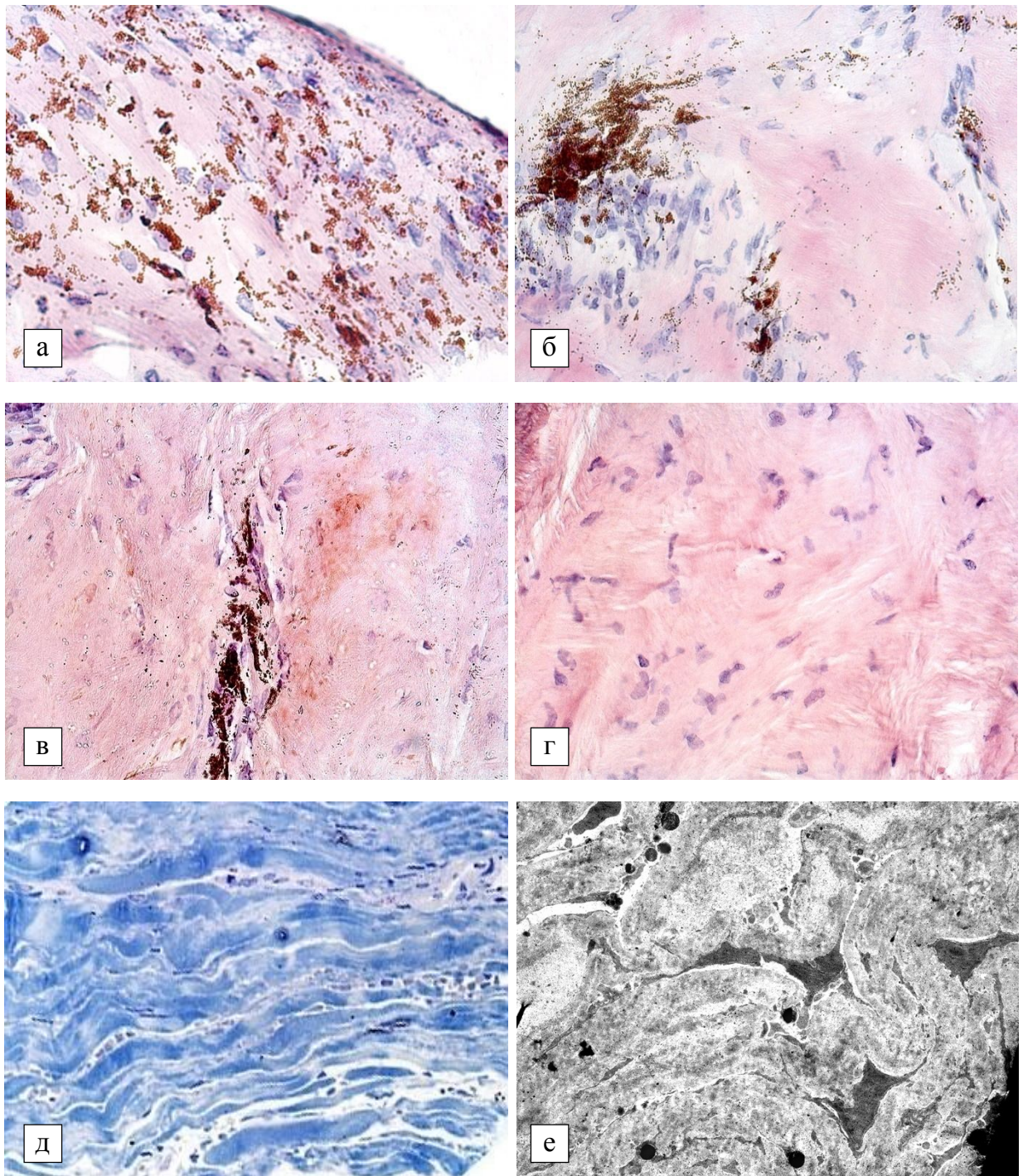


Рисунок 18 – Пигментная глаукома. а – фрагмент юкстаканаликулярной ткани с множеством меланофагов, ув. 850; б – фрагмент проксимальной склеры с пигментными гранулами и многочисленными мононуклеарными клетками, ув. 480; в - фрагмент дистальной склеры с пигментными гранулами и мононуклеарной инфильтрацией, ув. 480; г – дистальная склера с многочисленными фибробластами, ув. 480; д – дистальная склера с многочисленными клетками в межпучковых пространствах, ув. 480; е – фиброциты и пигментные гранулы среди коллагеновых пучков, ув. 4000. а – г – окраска гематоксилином и эозином; д – полутонкий срез, окраска азуром II; е – электронограмма

3.2.4 Первичная эксфолиативная глаукома

При светооптическом исследовании склеральных лоскутов пигментная имбибция элементов дренажной системы глаза была весьма частым (67 % случаев), но существенно менее выраженным явлением, чем при ПГ, и также сочеталась с активацией пролиферативной активности матрикс-продуцирующих клеточных элементов соединительной ткани и иногда (15 % случаев) – мелкими периваскулярными гранулами, содержащими наряду с лимфоцитами и макрофагами полиморфноядерные нейтрофилы (рисунок 19).

При электронно-микроскопическом исследовании юкстаканаликулярной ткани у пациентов с ПЭГ трабекулярные клетки (рисунок 20, а, б) с признаками атрофии и деструкции, полиморфны, многие из них – с рибосомами, короткими профилями гранулярной цитоплазматической сети, выростами люминальной плазмолеммы и множеством мелких вакуолей. Встречается различное количество экстрацеллюлярных гранул меланина, коллагеновых фибрилл и волокон, а также меланофаги (рисунок 20, в) с гетерогенными лизосомами. Элементы дренажной системы выстланы полиморфными эндотелиальными клетками.

Субэндотелиально в юкстаканаликулярной ткани и проксимальной склере отмечены очаговые скопления фибриллярного материала (рисунок 20, б, г), по ультраструктуре соответствующие эксфолиативному материалу. Наряду с этим, отмечены патогномоничные для эксфолиативного синдрома резкие утолщения базальной мембраны с вплетениями рыхлых и плотных эластических волокон (рисунок 20, г).

В проксимальной склере к элементам дренажной системы приурочены скопления матрикс-продуцирующих клеток с умеренно электронно-плотным цитоплазматическим матриксом и признаками высокой биосинтетической активности (рисунок 20, д) – с неравномерно расширенными канальцами гранулярной цитоплазматической сети, содержащими хлопьевидный материал, с элементами аппарата Гольджи и крупными митохондриями. Перицеллюлярно отмечены продукты экзоцитоза и коллагеновые фибриллы.

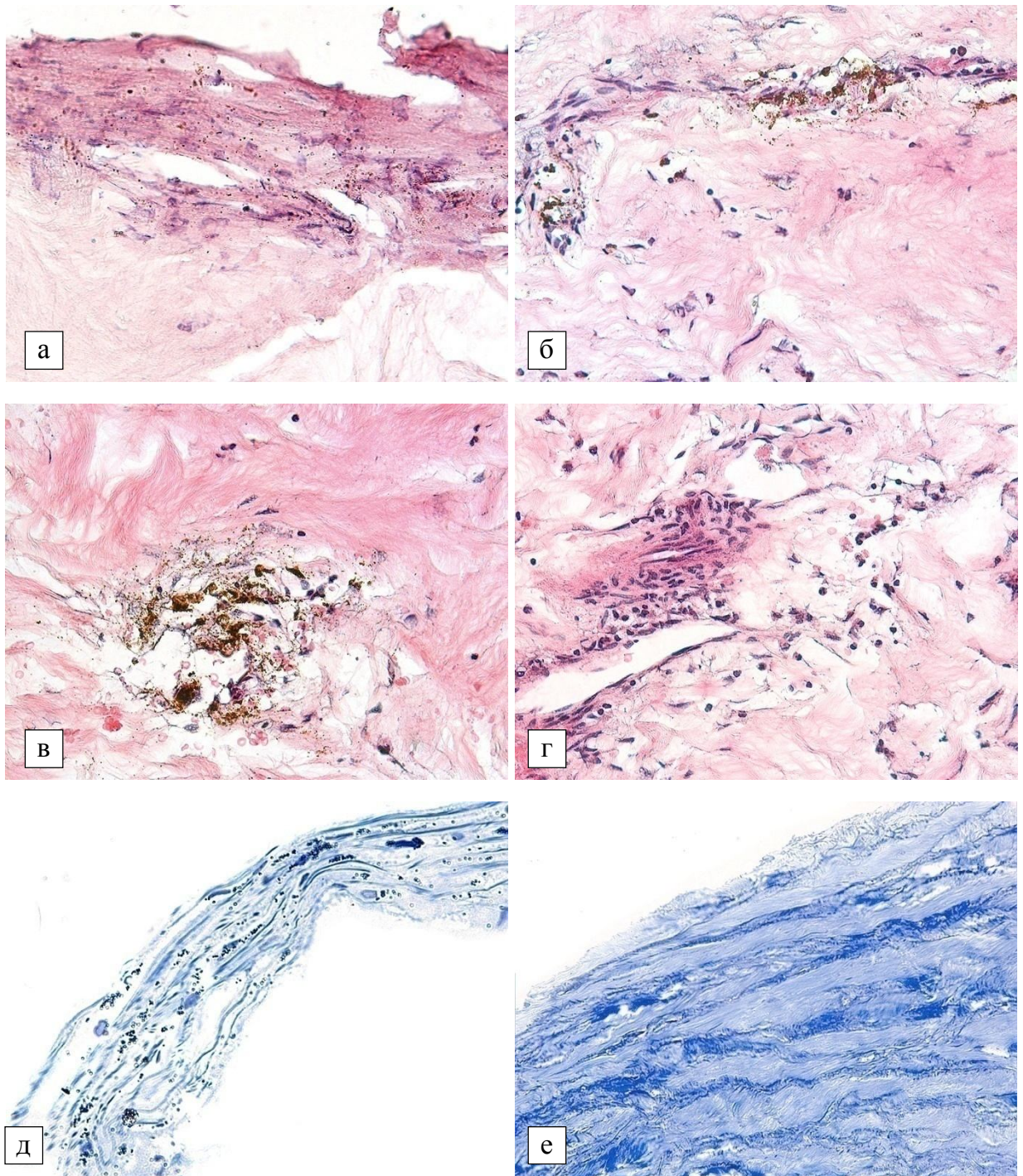


Рисунок 19 – Псевдоэксфолиативная глаукома. а – фрагмент юкстаканаликулярной ткани с многочисленными клеточными элементами соединительной ткани и гранулами меланина, ув. 480; б – фрагмент проксимальной склеры с пигментными гранулами в просвете коллекторного канальца, ув. 480; в - фрагмент дистальной склеры с меланофагами в составе клеточной инфильтрации, ув. 480; г – дистальная склера с полиморфной инфильтрацией, ув. 480; д – юкстаканаликулярная ткань с пигментной имбибицией, ув. 380; е – гетерогенность межклеточного матрикса и волокон проксимальной склеры, ув. 250.

а – г - окраска гематоксилином и эозином; д, е – полутонкие срезы, окраска азуром II

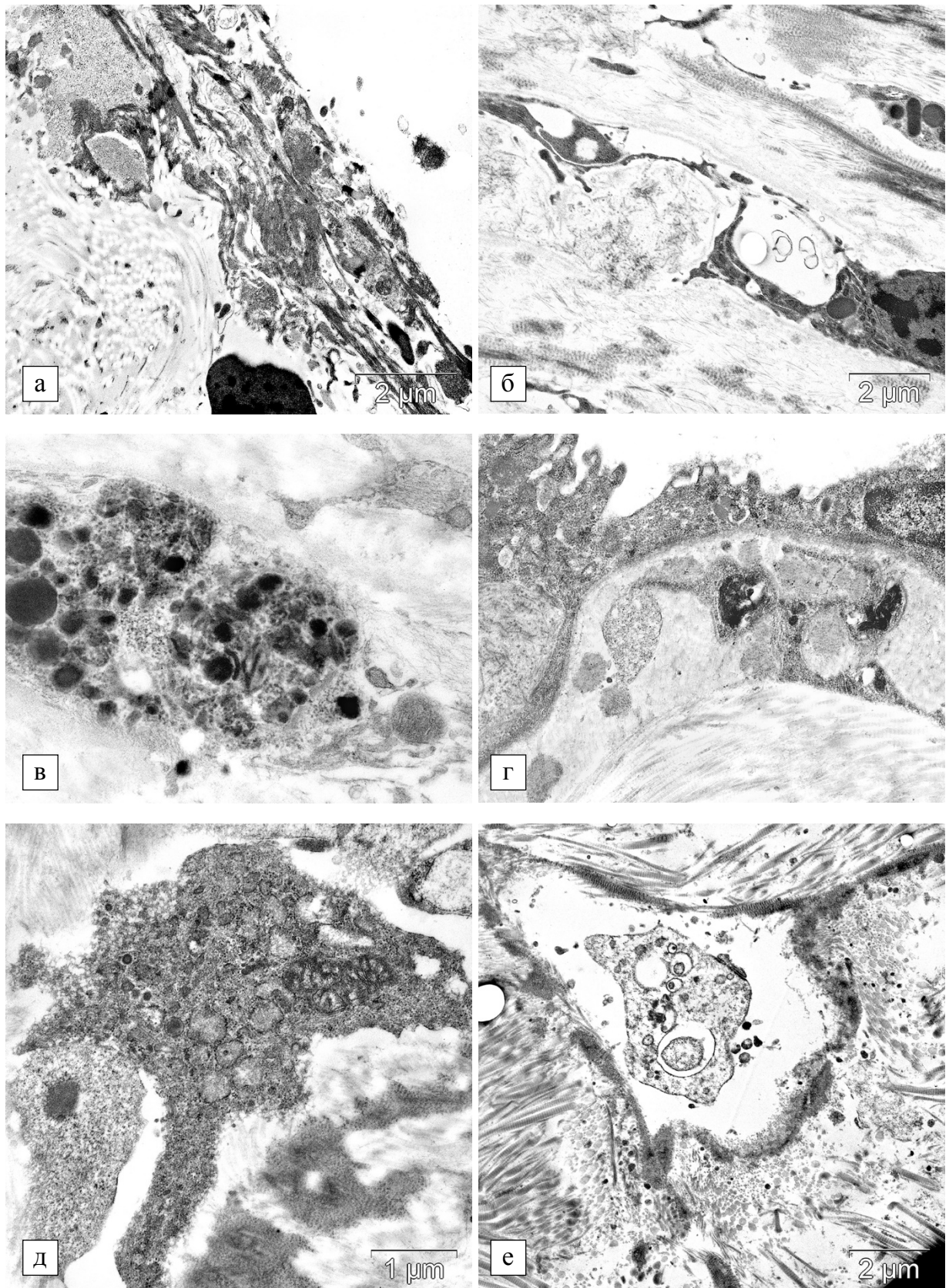


Рисунок 20 – Электронная микроскопия юстаканаликулярной ткани и склеры при псевдоэксфолиативной глаукоме: а – в – юстаканаликулярная ткань; г, д – проксимальная склера; е – дистальная склера. Пояснения в тексте. Ув. а, б, е – 12000; в – 20000; г, д – 25000

В дистальной склере трафик ВГЖ организован в лишенных эндотелия пространствах между коллагеновыми волокнами, нередко контурируемых и толстыми пучками указанных волокон, и белковыми компонентами ВГЖ. Часть из этих путей трафика ВГЖ иногда содержат десквамированные атрофированные эндотелиоциты и фрагменты деструктурированных клеточных элементов с вакуолизированными мембранными органеллами.

В целом, в склеральных лоскутах пациентов с ПЭГ заметна роль пигментной дисперсии, приводящей к фагоцитарной активности и гиперплазии меланофагов, в свою очередь, индуцирующих при наличии предрасполагающих факторов пролиферативную и биосинтетическую активность матрикс-продуцирующих клеточных элементов соединительной ткани.

3.3 Иммуногистохимическое исследование склеральных лоскутов

Для уточнения роли макрофагов в патоморфогенезе первичной открыто- и закрытоугольной глаукомы было выполнено иммуногистохимическое исследование парафиновых срезов с изучением экспрессии маркера CD68 в радужке при ПВГ и склеральных лоскутах пациентов при всех изучаемых 6 формах глаукомы. С учетом трудностей проведения исследования из-за малых размеров образцов и высокой плотности склеральных лоскутов наилучшие результаты окраски получены на препаратах радужки (рисунок 21). В плотной волокнистой соединительной ткани склеры выявлена гетерогенность продуктов иммуногистохимической реакции, в целом соответствующая плотности клеточных инфильтратов при изучении срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. CD68-позитивные клетки локализовались вблизи элементов дренажной системы глаза, при этом наиболее многочисленные – при ПЗУГ и ПГ.

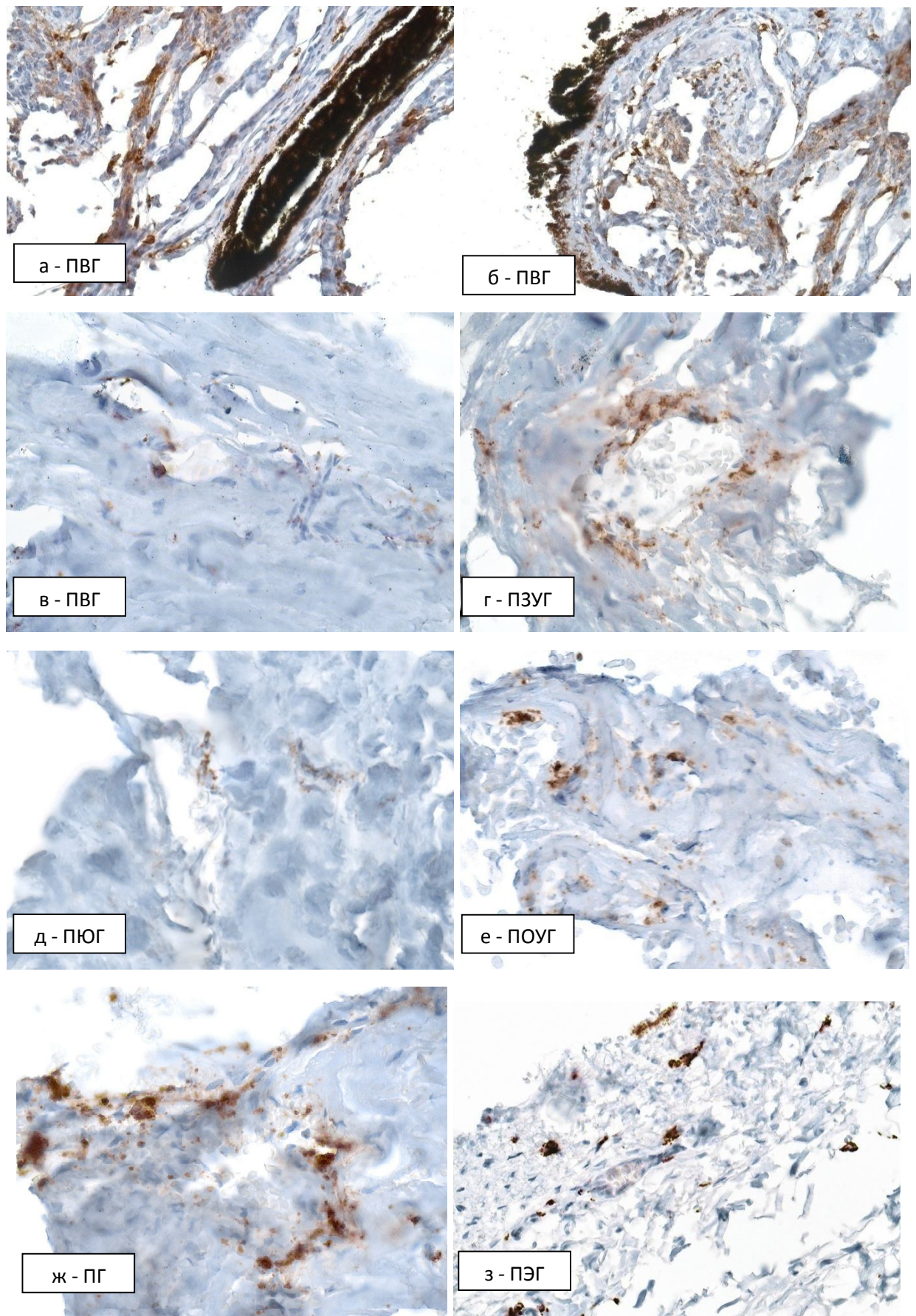


Рисунок 21 – Экспрессия CD68 в радужке (а, б) и склере (в – з) при разных формах первичной глаукомы. Двухшаговый непрямой иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином Майера. а, б, з – ув. 480; в - ж – 650

Содержание на препаратах меченых клеток (в т.ч. их фрагментов, учитываемых при компьютерном анализе изображения) представлено на рисунке 22: при ПЗУГ 23, 28 и 30; при ПВГ 7, 8, 10; при ПГ 30, 35, 38; при ПОУГ 13, 16, 23; при ПЭГ 17, 19, 23; при ПЮГ 4, 5, 6. Следует отметить, что в связи с трудностью выполнения иммуногистохимической методики получено малое количество иммуноокрашенных образцов, что не позволило провести статистический анализ, но лишь подтвердить закономерности, наблюдаемые при рутинной световой микроскопии.

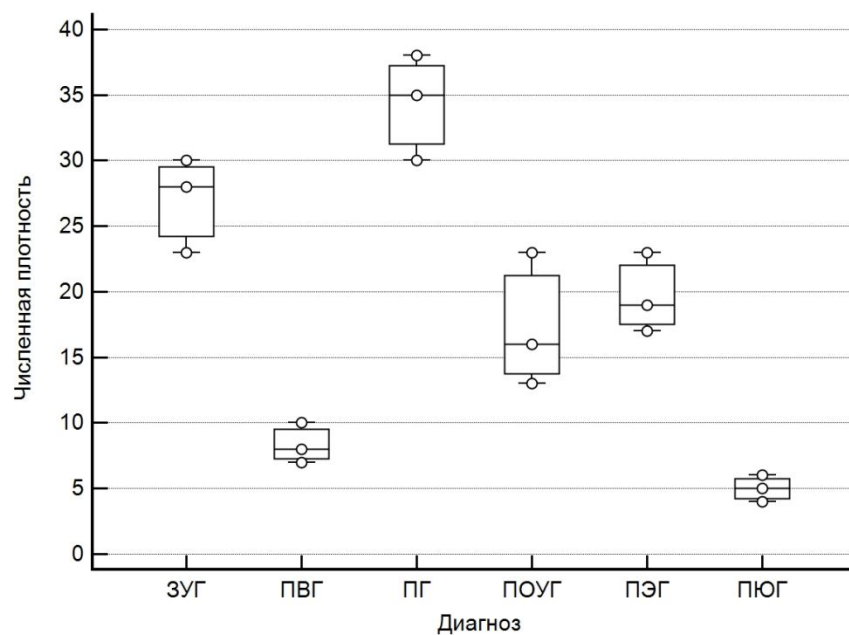


Рисунок 22 – Численная плотность CD68-позитивных клеток в склеральных лоскутах при первичной глаукоме

Другим маркером для иммуногистохимического исследования был выбран CD34 – высоко гликозилированный белок, экспрессируемый малодифференцированными производными мезенхимы и эндотелиоцитами кровеносных капилляров. Экспрессия маркера CD34 была больше выражена в образцах пациентов с ПЗУГ, ПГ и ПВГ (рисунок 23).

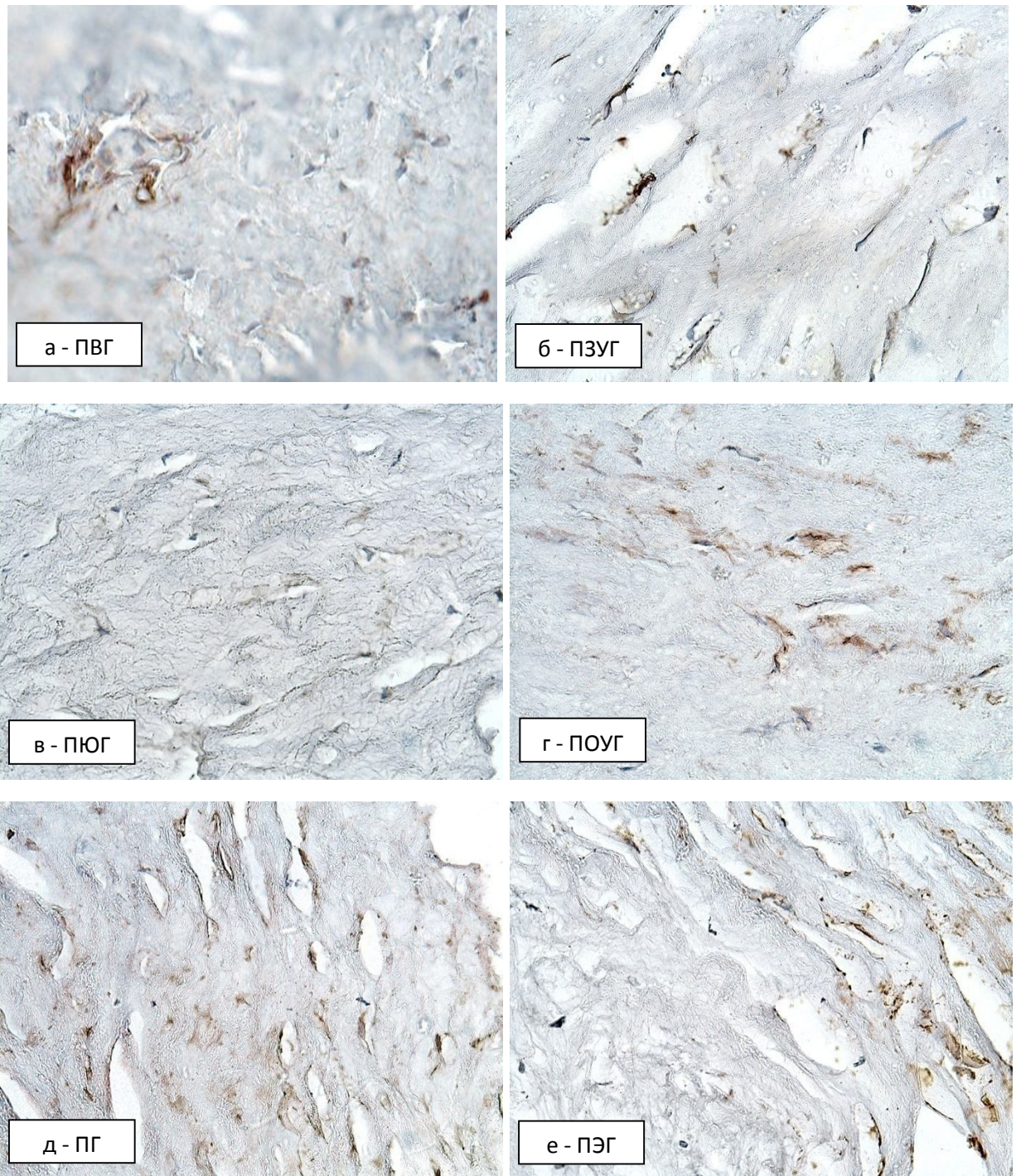


Рисунок 23 – Экспрессия CD34 в склеральных лоскутах при разных формах первичной глаукомы. Двухшаговый непрямой иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином Майера Ув. 480

Это формы глаукомы, которые характеризовались наибольшей активацией стромальных клеток и эндотелия. Образцы ПЮГ и ПОУГ были почти идентичны; при ПЭГ наибольшая экспрессия приурочена к юстакана-ликулярной ткани. CD34 является одним из маркеров ангиогенеза, клеточной адгезии и миграции стромальных клеток [180].

3.4 Результаты сравнительного морфометрического исследования разных форм первичной глаукомы

В соответствии с дизайном исследования, статистический анализ проводился в пределах каждой из двух групп, относящихся к одному блоку – преили трабекулярному – по локализации основного уровня сопротивления оттоку ВГЖ (рисунок 24).

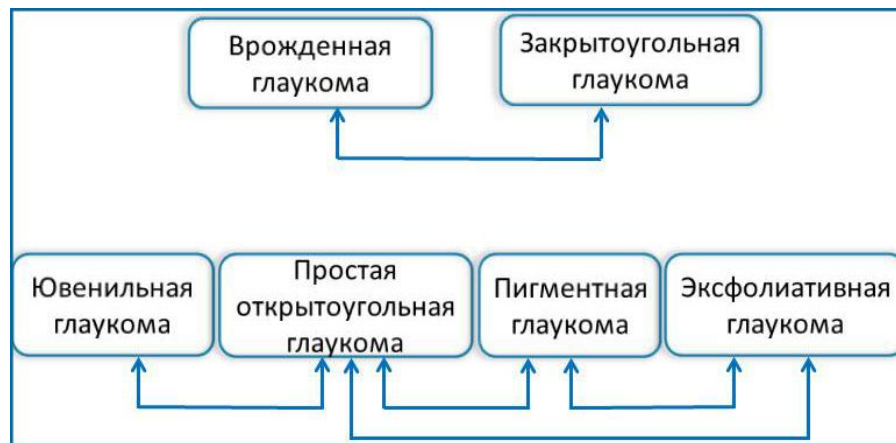


Рисунок 24 – Дизайн статистического анализа

Для сравнительного морфометрического анализа содержания клеточных элементов (матрикс-продуцирующих и клеток инфильтрата) в резецированных склеральных лоскутах внутри изучаемых групп были применены методы непараметрической статистики, т.к. для анализа использовались не исходные числовые значения, а ранговые эквиваленты [134; 188].

Первым этапом проведено межгрупповое сравнение с помощью критерия Краскелла-Уоллиса для проверки гипотезы о различиях по уровню выраженности изучаемого признака (количество клеточных элементов в проксимальном и дистальном компартментах склеры между всеми 6 выборками, а именно по матрикс-продуцирующим клеткам (рисунок 25) и клеткам инфильтрата (рисунок 26). Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами оказалась не верна, что позволило перейти к их попарному сравнению.

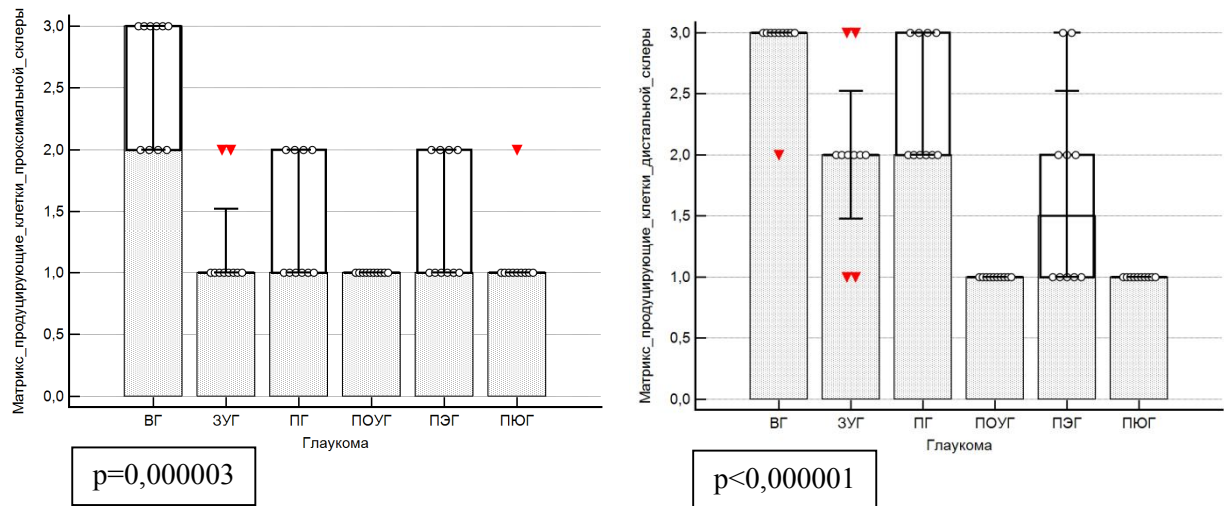


Рисунок 25 – Межгрупповое сравнение содержания матрикс-продуцирующих клеток (а – в проксимальной склере; б – в дистальной склере), критерий Краскелла-Уоллиса. Примечания: ось абсцисс – формы глаукомы, ось ординат – содержание клеточных элементов в склеральных лоскутах (проксимальной и дистальной склере), выраженное в баллах. Величины достоверно отличаются друг от друга во всех 6 группах ($p < 0,05$)

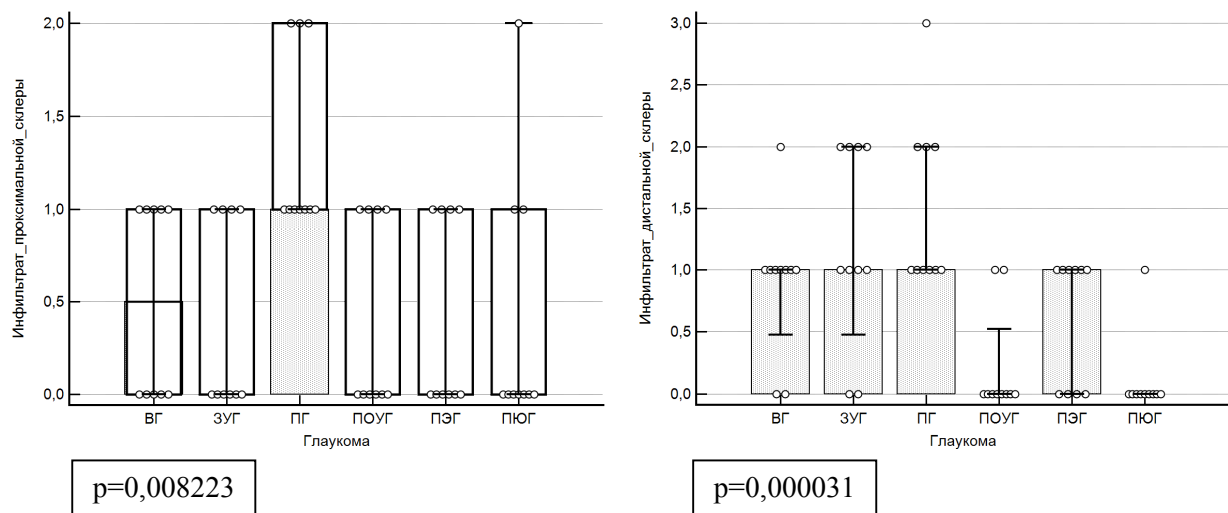


Рисунок 26 – Межгрупповое сравнение содержания клеток инфильтрата (а – в проксимальной склере; б – в дистальной склере), критерий Краскелла-Уоллиса. Примечания: ось абсцисс – формы глаукомы, ось ординат – содержание клеточных элементов в склеральных лоскутах (проксимальной и дистальной склере), выраженное в баллах. Величины достоверно отличаются друг от друга во всех 6 группах ($p < 0,05$)

При анализе данных, полученных с помощью критерия Краскелла-Уоллиса было обнаружено, что количество матрикс-продуцирующих клеток преобладает в группе ВГ (как в проксимальных, так и в дистальных отделах), а также в случаях с ПГ и ПЭГ, причем при последних формах глаукомного поражения с трабекулярным уровнем ретенции наибольшим количеством стромальных клеток отличались дистальные отделы склерального лоскута.

По данным сравнительного морфометрического изучения 6 групп по количеству клеток инфильтрата, наиболее многочисленные клеточные элементы отмечены в склеральных лоскутах при ПГ, в проксимальной и дистальной склере, что можно интерпретировать как ответную реакцию на многочисленные гранулы меланина. Помимо того, большое количество клеточных инфильтратов в сравнительном аспекте было характерно для ПЗУГ и ПЭГ, с преимущественной локализацией в дистальных по отношению к шлеммову каналу регионах склеры. При ПГ в сравнении с ПЭГ количество моноклеарных клеток инфильтрата было достоверно более высоким в проксимальной ($p = 0,0033$) и дистальной склере ($p = 0,0080$). Минимальная инфильтрация выявлена при ВГ, что достоверно отличалось от всех остальных групп. При сравнении ПЮГ и ПОУГ не выявлено достоверных отличий по выраженности клеточной инфильтрации в проксимальной и дистальной зонах.

Далее проводилось сравнение изучаемых форм глаукомы с помощью критерия Манна – Уитни (с целью определения достоверности различий среднего ранга) внутри групп с претрабекулярным и трабекулярным блоками оттока ВГЖ.

При сравнительном морфометрическом анализе группы с претрабекулярным блоком обнаружено, что количество матрикс-продуцирующих клеток достоверно выше как в проксимальной ($p = 0,0003$), так и дистальной склере ($p = 0,0032$) в группе ПВГ по сравнению с ПЗУГ, что может объясняться молодым возрастом пациентов и высоким пролиферативным потенциалом склеры (Рисунок 27). При этом не было получено достоверного отличия по количеству клеточного инфильтрата дистальной и проксимальной склеры между ПВГ и ПЗУГ (Таблица 2). Таким образом, результаты морфометрического анализа

демонстрируют достоверные различия только по резидентному компартменту клеток соединительной ткани склеральных лоскутов.

Таблица 2 – Морфометрический анализ матрикс-продуцирующих клеток и клеток инфильтрата при формах глаукомы с претрабекулярным блоком (ПВГ и ПЗУГ), критерий Манна – Уитни. Примечание: МПК – матрикс-продуцирующие клетки

Переменная	ПВГ			ПЗУГ			Р ^a
	N	медиана	среднеарифметический ранг	n	медиана	среднеарифметический ранг	
Инфильтрат дистальной склеры	10	1,0000	9,3000	10	1,0000	11,7000	0,3295
Инфильтрат проксимальной склеры	10	0,5000	11,0000	10	0,0000	10,0000	0,6750
МПК дистальной склеры	10	3,0000	14,1000	10	2,0000	6,9000	0,0032
МПК проксимальной склеры	10	3,0000	15,1000	10	1,0000	5,9000	0,0003

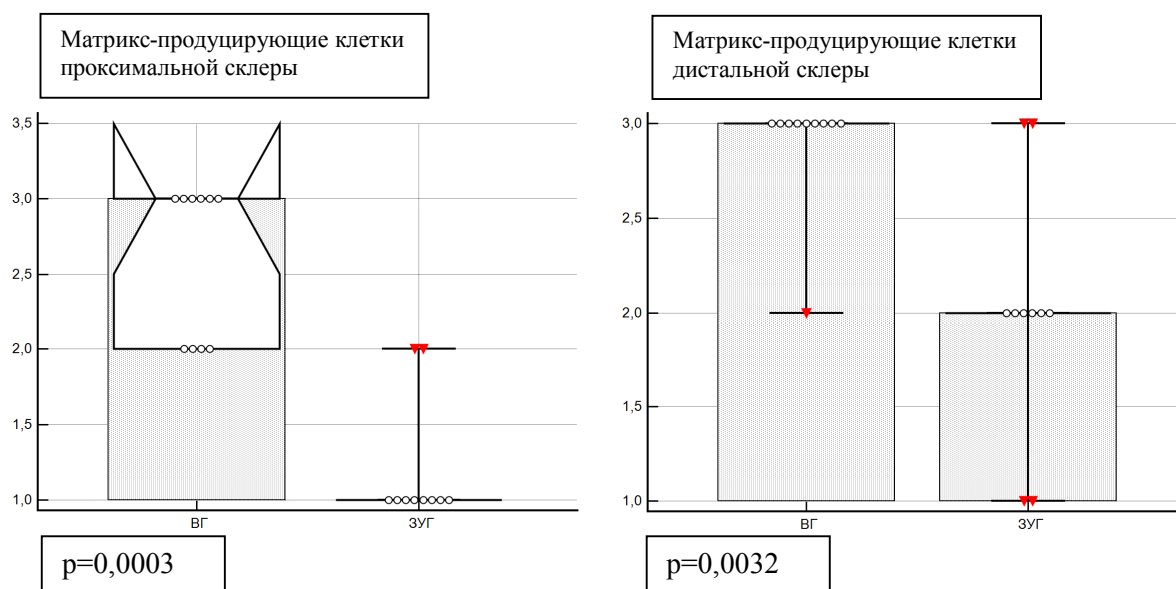


Рисунок 27 – Морфометрический сравнительный анализ матрикс-продуцирующих клеток при ПВГ и ПЗУГ. Примечания: ось абсцисс – формы глаукомы, ось ординат – содержание клеточных элементов в склеральных лоскутах (проксимальной и дистальной склере), выраженное в баллах. Величины достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,05$)

При сравнительном анализе групп ПОУГ и ПЮГ не было получено достоверного отличия по количеству клеток инфильтрата и матрикс-

продуцирующих клеток дистальной и проксимальной склеры (таблица 3).

В то же время при ПОУГ выявлено достоверно меньшее количество матрикс-продуцирующих клеток, чем при других формах глаукомы с трабекулярным блоком (ПЭГ и ПГ), а также меньшее количество как матрикс-продуцирующих клеток, так и мононуклеарных клеток инфильтрата в сравнении с ПГ, что демонстрирует незначительную роль матрикса склеры в развитии ретенции оттоку ВГЖ при простой форме глаукомного поражения (таблицы 4 и 5).

Таблица 3 – Морфометрический анализ матрикс-продуцирующих клеток и клеток инфильтрата при формах глаукомы с трабекулярным блоком (ПОУГ и ПЮГ), критерий Манна – Уитни. Примечание: МПК – матрикс-продуцирующие клетки

Переменная	ПОУГ			ПЮГ			Р ^а
	N	медиана	среднеарифметический ранг	n	медиана	среднеарифметический ранг	
Инфильтрат дистальной склеры	10	0,0000	11,0000	10	0,0000	10,0000	0,5885
Инфильтрат проксимальной склеры	10	0,0000	10,8000	10	0,0000	10,2000	0,7961
МПК дистальной склеры	10	1,0000	10,5000	10	1,0000	10,5000	1,0000
МПК проксимальной склеры	10	1,0000	10,0000	10	1,0000	11,0000	0,4682

Соответственно, в случаях ПЭГ при морфометрическом анализе установлено достоверное преобладание матрикс-продуцирующих клеток проксимальных ($p = 0,0464$) и дистальных фокусов ($p = 0,0197$) интрасклеральных путей оттока при сравнении с ПОУГ (см. таблицу 4, рисунок 28).

При ПГ в сравнении с ПОУГ достоверно превалировало количество стромальных клеток в проксимальной ($p = 0,0464$) и дистальной склере ($p = 0,0001$), что позволяет говорить о высоком пролиферативном потенциале при пигментной форме глаукомного процесса (см. таблицу 5, рисунок 29).

Таблица 4 – Морфометрический анализ матрикс-продуцирующих клеток и клеток инфильтрата при формах глаукомы с трабекулярным блоком (ПОУГ и ПЭГ), критерий Манна – Уитни. Примечание: МПК – матрикс-продуцирующие клетки

Переменная	ПОУГ			ПЭГ			P ^a
	n	медиана	среднеарифметический ранг	n	медиана	среднеарифметический ранг	
Инфильтрат дистальной склеры	10	0,0000	8,5000	10	1,0000	12,5000	0,0894
Инфильтрат проксимальной склеры	10	0,0000	10,5000	10	0,0000	10,5000	1,0000
МПК дистальной склеры	10	1,0000	8,0000	10	1,5000	13,0000	0,0197
МПК проксимальной склеры	10	1,0000	8,5000	10	1,0000	12,5000	0,0464

Таблица 5 – Морфометрический анализ матрикс-продуцирующих клеток и клеток инфильтрата при формах глаукомы с трабекулярным блоком (ПГ и ПОУГ), критерий Манна – Уитни. Примечание: МПК – матрикс-продуцирующие клетки

Переменная	ПГ			ПОУГ			P ^a
	n	медиана	среднеарифметический ранг	n	медиана	среднеарифметический ранг	
Инфильтрат дистальной склеры	10	1,0000	14,9000	10	0,0000	6,1000	0,0005
Инфильтрат проксимальной склеры	10	1,0000	14,1000	10	0,0000	6,9000	0,0033
МПК дистальной склеры	10	2,0000	15,5000	10	1,0000	5,5000	0,0001
МПК проксимальной склеры	10	1,0000	12,5000	10	1,0000	8,5000	0,0464

Кроме того, при ПГ достоверно преобладало количество клеток инфильтрата проксимальной ($p = 0,0033$) и дистальной склеры ($p = 0,0005$), что может объясняться ответной реакцией компонентов соединительной ткани на множественные патологические включения, а именно гранулы меланина (рисунок 30).

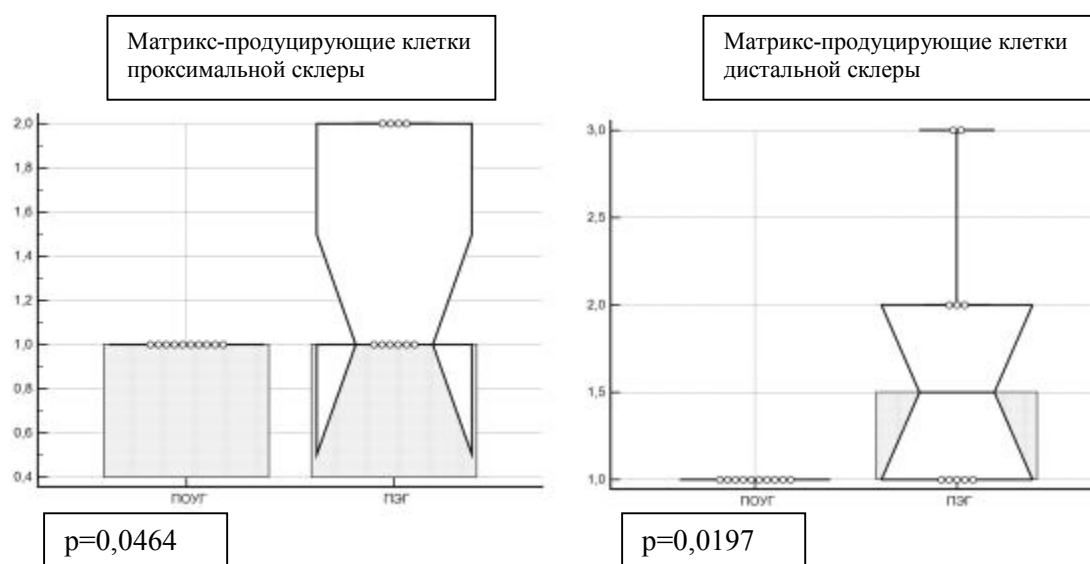


Рисунок 28 – Морфометрический сравнительный анализ матрикс-продуцирующих клеток при ПЭГ и ПОУГ. Примечания: ось абсцисс – формы глаукомы, ось ординат – содержание клеточных элементов в склеральных лоскутах (проксимальной и дистальной склере), выраженное в баллах. Величины достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,05$)

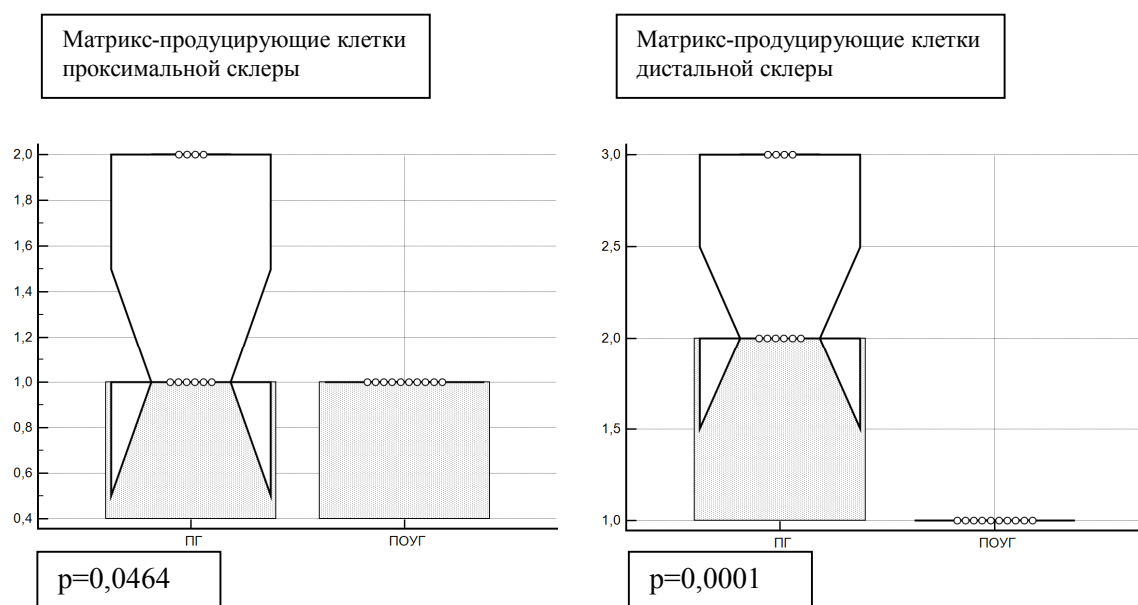


Рисунок 29 – Морфометрический сравнительный анализ матрикс-продуцирующих клеток при ПГ и ПОУГ. Примечания: ось абсцисс – формы глаукомы, ось ординат – содержание клеточных элементов в склеральных лоскутах (проксимальной и дистальной склере), выраженное в баллах. Величины достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,05$)

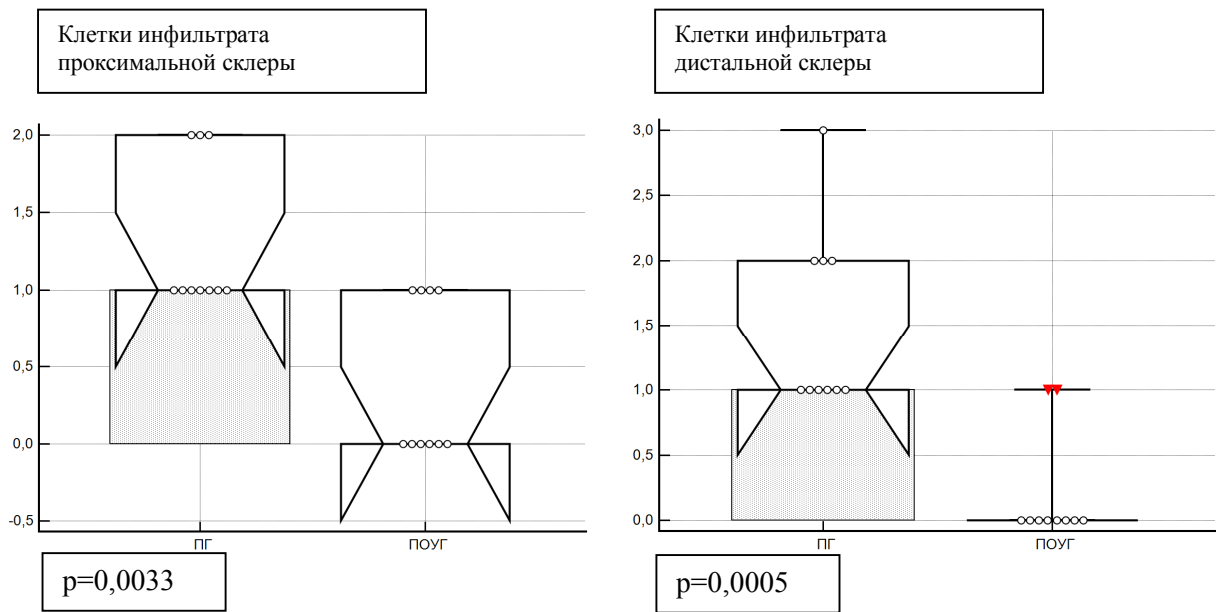


Рисунок 30 – Морфометрический сравнительный анализ клеток инфильтрата при ПГ и ПОУГ. Примечания: ось абсцисс – формы глаукомы, ось ординат – содержание клеточных элементов в склеральных лоскутах (проксимальной и дистальной склере), выраженное в баллах. Величины достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,05$)

Кроме того, как при ПГ ($p = 0,001$), так и при ПЭГ ($p = 0,0197$) получены достоверные отличия от ПОУГ (с еще большим уровнем доверительной вероятности) по количеству матрикс-продуцирующих клеток преимущественно дистальных отделов склеры, что свидетельствует о высокой вероятности фиброзного поражения интрасклеральных путей оттока вплоть до данного региона интрасклеральных путей оттока (см. таблицы 4, 5).

Вместе с тем, группы ПГ и ПЭГ не только отличались от ПОУГ, но и были обнаружены различия между собой. При ПГ в сравнении с ПЭГ достоверно превалировало количество мононуклеарных клеток инфильтрата (рисунок 31) в проксимальной ($p = 0,0033$) и дистальной склере ($p = 0,0080$), а также преобладало количество матрикс-продуцирующих клеток дистальной склеры ($p = 0,0481$) (рисунок 32). При этом не было обнаружено статистически достоверных различий по количеству матрикс-продуцирующих клеток проксимальных отделов склеры между ПГ и ПЭГ (таблица 6).

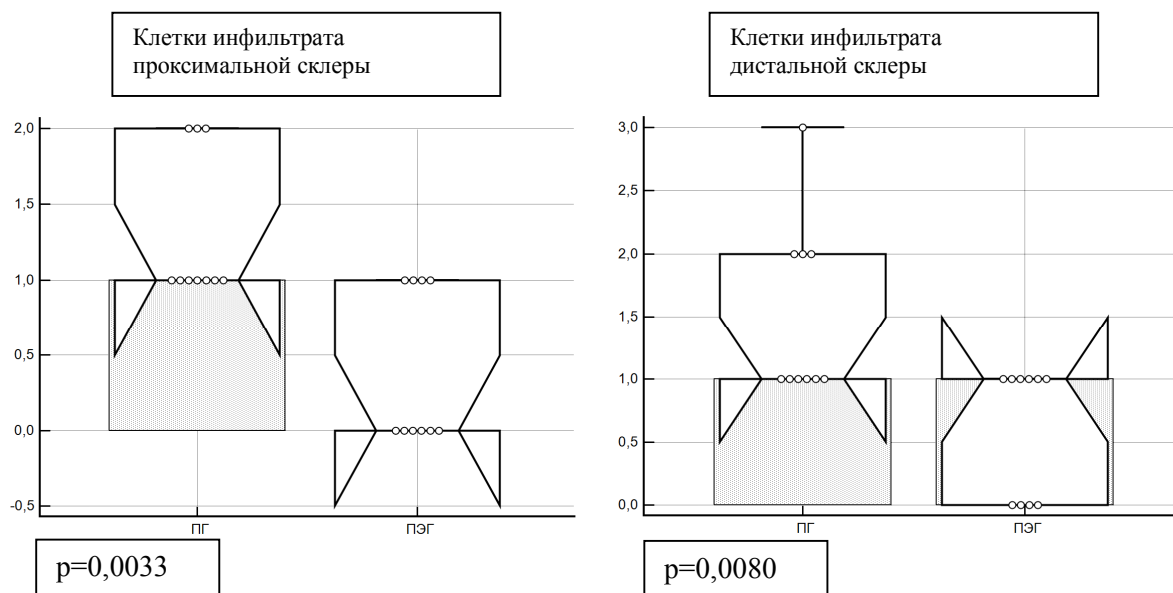


Рисунок 31 – Морфометрический сравнительный анализ клеток инфильтрата при ПГ и ПЭГ. Примечания: ось абсцисс – формы глаукомы, ось ординат – содержание клеточных элементов в склеральных лоскутах (проксимальной и дистальной склере), выраженное в баллах. Величины достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,05$)

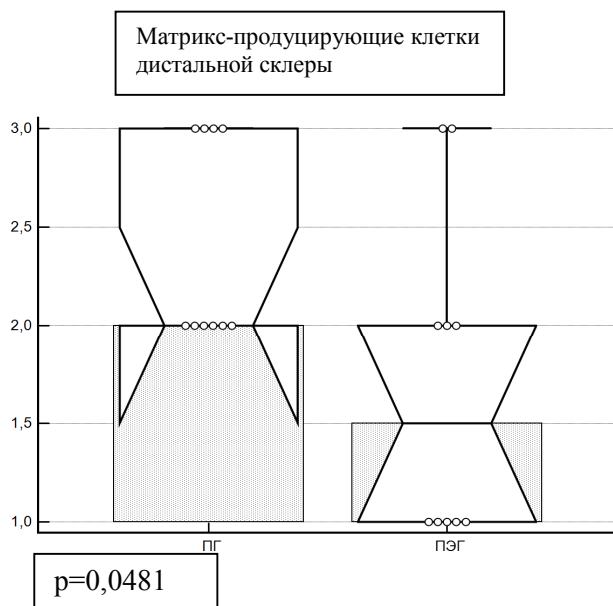


Рисунок 32 – Морфометрический сравнительный анализ матрикс-продуцирующих клеток при ПГ и ПЭГ. Примечания: ось абсцисс – формы глаукомы, ось ординат – содержание клеточных элементов в склеральных лоскутах (дистальная склера), выраженное в баллах. Величины достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,05$)

Таблица 6 – Морфометрический анализ матрикс-продуцирующих клеток и клеток инфильтрата при формах глаукомы с трабекулярным блоком (ПГ и ПЭГ), критерий Манна – Уитни. Примечание: МПК – матрикс-продуцирующие клетки

Переменная	ПГ			ПЭГ			p ^a
	n	медиана	среднеарифметический ранг	n	медиана	среднеарифметический ранг	
Инфильтрат дистальной склеры	10	1,0000	13,7000	10	1,0000	7,3000	0,0080
Инфильтрат проксимальной склеры	10	1,0000	14,1000	10	0,0000	6,9000	0,0033
МПК дистальной склеры	10	2,0000	13,0000	10	1,5000	8,0000	0,0481
МПК проксимальной склеры	10	1,0000	10,5000	10	1,0000	10,5000	1,0000

3.5 Анализ эффективности антиглаукомных операций

Результаты гипотензивных операций оценивали с помощью офтальмологических методов исследования. Основным критерием правильности выбранной тактики лечения и эффективности гипотензивного хирургического вмешательства служило достижение и сохранение целевых цифр ВГД. Гипотензивный эффект был оценен при трех видах антиглаукомных операций (НГСЭ, ГСЭ, ГСЭ с дренажом Ксенопласт). На диаграммах представлены средние показатели ВГД в изучаемых группах пациентов.

При наличии претрабекулярного блока (ПВГ, ПЗУГ) показана высокая эффективность проникающей хирургии, с компенсацией ВГД до 6 лет наблюдения (рисунки 33 и 34). При ПОУГ, с учетом выполнения лазерной десцеметогониопунктуры после непроникающей операции и отсутствия высокого пролиферативного потенциала соединительной ткани склеры, мы видим

одинаковую эффективность непроникающей и проникающей методик в отдаленные сроки наблюдения, что позволяет сделать вывод о возможности выбора хирургического пособия меньшего объема (НГСЭ) для минимизации рисков интра- и послеоперационных осложнений (рисунок 35).

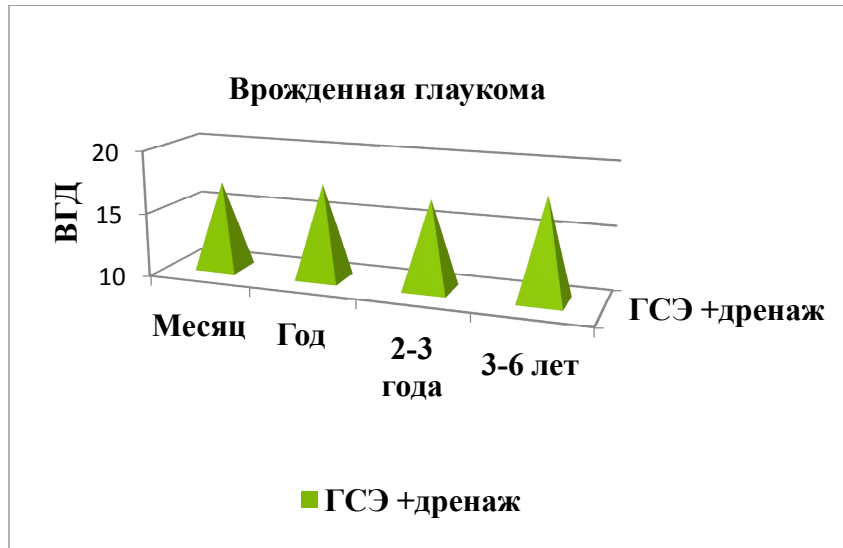


Рисунок 33 – Динамика гипотензивного эффекта при первичной врожденной глаукоме (всем пациентам выполнена глубокая склерэктомия с дренажом Ксенопласт). Примечания: ось абсцисс – длительность наблюдения (годы), ось ординат – средние показатели ВГД (мм рт.ст.)

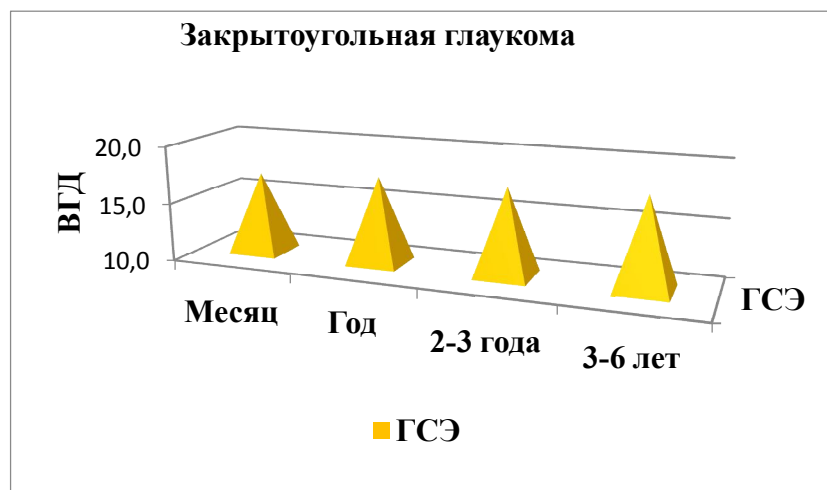


Рисунок 34 – Динамика гипотензивного эффекта при первичной закрытоугольной глаукоме (всем пациентам выполнена глубокая склерэктомия). Примечания: ось абсцисс – длительность наблюдения (годы), ось ординат – средние показатели ВГД (мм рт.ст.)

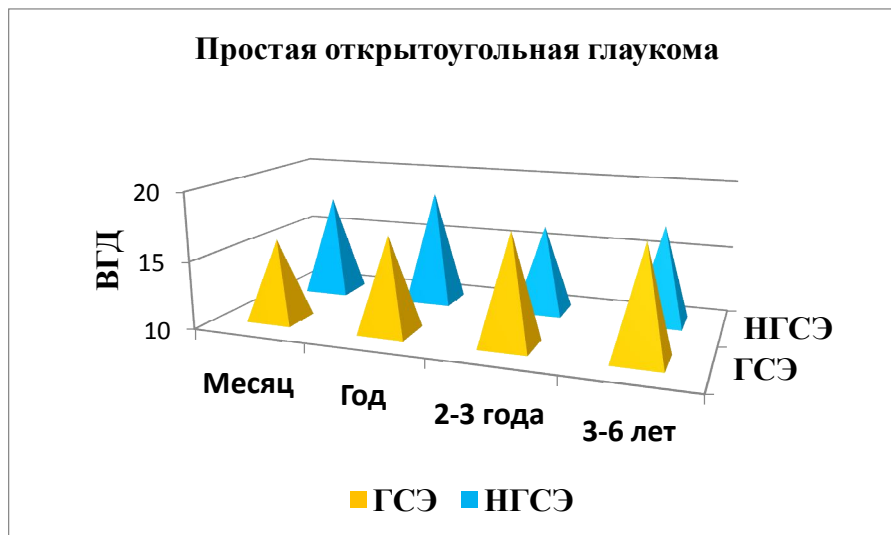


Рисунок 35 – Динамика гипотензивного эффекта при простой открытоугольной глаукоме (пациентам выполнены непроникающая глубокая склерэктомия или глубокая склерэктомия). Примечания: ось абсцисс – длительность наблюдения (годы), ось ординат – средние показатели ВГД (мм рт.ст.)

При ПЮГ целевые цифры ВГД сохранялись в первые годы при всех видах оперативного вмешательства с постепенной редукцией гипотензивного эффекта после трех лет наблюдения (рисунок 36).

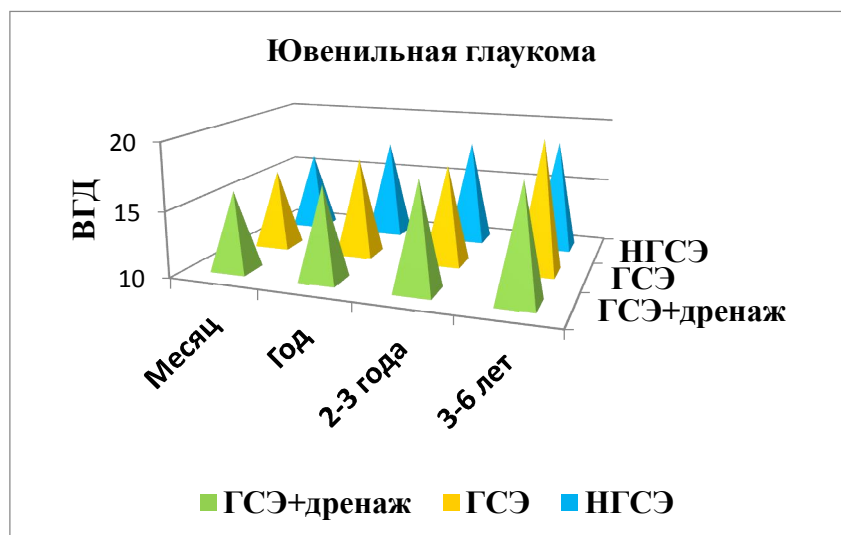


Рисунок 36 – Динамика гипотензивного эффекта при ювенильной глаукоме. Примечания: ось абсцисс – длительность наблюдения (годы), ось ординат – средние показатели ВГД (мм рт.ст.)

При ПЭГ наиболее высокую эффективность и длительность гипотензивного действия показала дренажная хирургия, с сохранением целевых цифр ВГД до 6 лет наблюдения (рисунок 37).

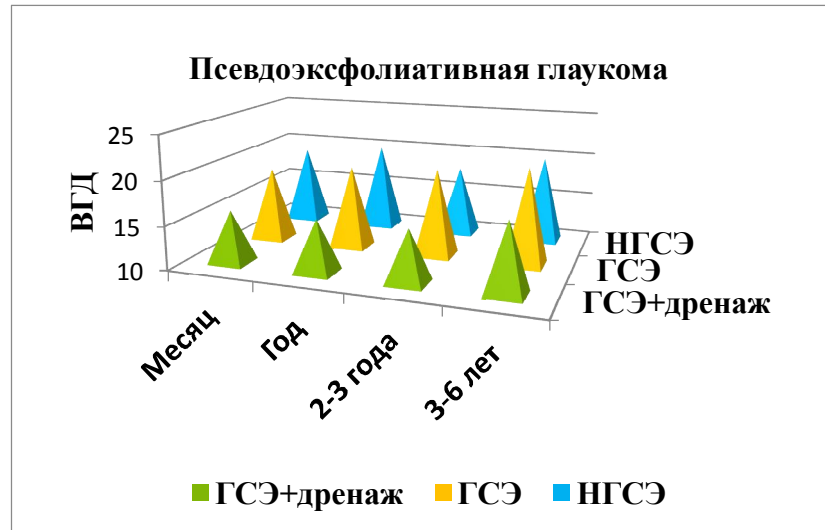


Рисунок 37 – Динамика гипотензивного эффекта при псевдоэксфолиативной глаукоме. Примечания: ось абсцисс – длительность наблюдения (годы), ось ординат – средние показатели ВГД (мм рт.ст.)

При ПГ, несмотря на выполнение лазерной десцеметогониопунктуры, непроникающая операция показала снижение гипотензивного эффекта уже ко второму году наблюдения. При дренажной хирургии наблюдалась долговременная компенсация ВГД (рисунок 38). Таким образом, анализ отдаленных результатов гипотензивной операции показал наибольшую эффективность при выполнении проникающей хирургии с использованием дренажа и наиболее кратковременную стабилизацию внутриглазного давления при выборе непроникающей техники оперативного вмешательства.

Клиническая оценка прогрессирования глаукомы, основанная на динамическом наблюдении прооперированных пациентов, показала следующие закономерности. По данным суммарной сферопериметрии, в течение всего срока наблюдения не отмечено прогрессии заболевания, за исключением групп пациентов с ПЮГ и ПЭГ, но и в данных случаях не произошло перехода в следующую стадию глаукомы (рисунок 39).

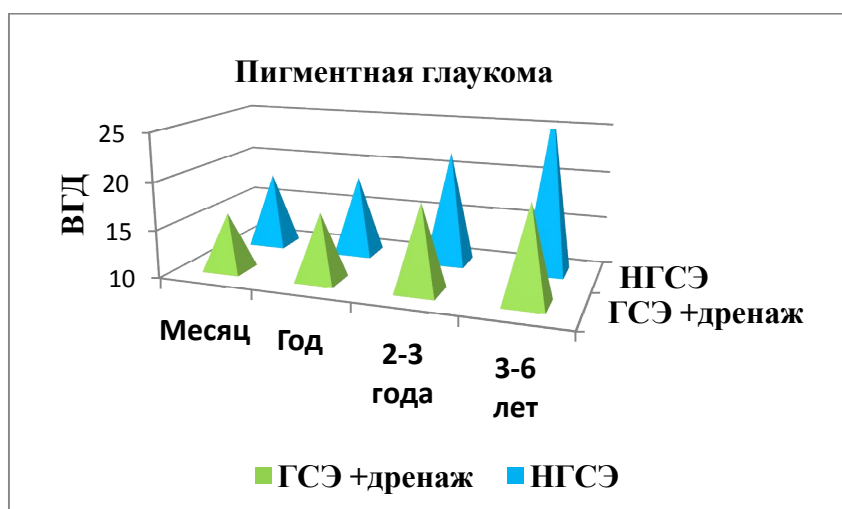


Рисунок 38 – Динамика гипотензивного эффекта при пигментной глаукоме (пациентам выполнены непроникающая глубокая склерэктомия или глубокая склерэктомия с дренажом Ксенопласт). Примечания: ось абсцисс – длительность наблюдения (годы), ось ординат – средние показатели ВГД (мм рт.ст.)

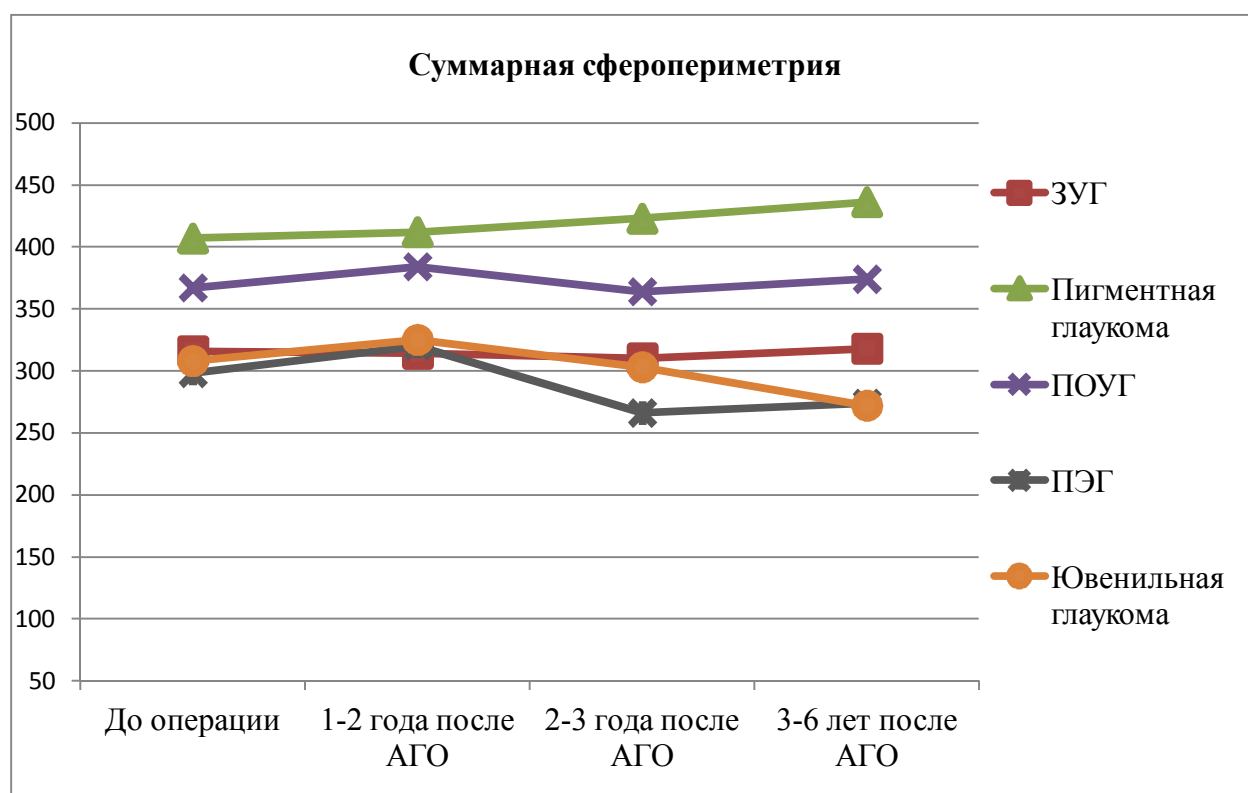


Рисунок 39 – Динамика показателей суммарной сферопериметрии. Примечания: ось абсцисс – длительность наблюдения (годы), ось ординат – средние показатели суммарной сферопериметрии

В группе ПВГ в связи с невозможностью выполнения субъективных диагностических манипуляций основными параметрами эффективности выбранной хирургической методики служили целевые цифры ВГД, а также отсутствие патологического растяжения глазных оболочек (прибавка передне-задней оси глазного яблока и диаметра роговицы находилась в пределах возрастной нормы).

3.6 Резюме

С помощью световой и электронной микроскопии склеральных лоскутов, резецированных в ходе антиглаукомной операции, выявлены характерные изменения соединительнотканых компонентов дренажной системы глаза в зависимости от вида глаукомного поражения.

Структура склеры при ПВГ характеризовалась гиперплазией матрикс-продуцирующих клеток, обилием коллекторных канальцев и выраженной гидрофильностью волокнистого компартмента склеры. По-видимому, высокая пролиферативная активность клеточных элементов соединительной ткани при ПВГ, с одной стороны, может служить фактором, провоцирующим блокаду зоны фильтрации, с другой стороны, является избыточной, компенсаторно возникающей репаративной реакцией.

В относительно краткосрочном патоморфогенезе ПЗУГ на первый план выступили проявления по типу асептического воспаления с полиморфным периваскулярным клеточным инфильтратом, широкими просветами водяных вен, а также отеком эндотелия дренажной системы глаза.

При ПОУГ выявлены структурные эквиваленты длительного развития дистрофического процесса с постепенной деструкцией и редукцией клеточных элементов. Патоморфологическая картина элементов дренажной системы угла передней камеры глаза и собственно соединительной ткани склеры при ПОУГ была идентичной наблюдениям при ПОУГ, однако манифестировала в юношеском возрасте.

При разных формах глаукомы операционный материал варьировал по степени пигментной инфильтрации элементов дренажной системы глаза, а также по выраженности пролиферативной активности матрикс-продуцирующих клеток. Пигментная имбибиция различных сегментов дренажной системы в той или иной степени визуализировалась при всех изучаемых формах глаукомы, но превалировала у пациентов с ПГ.

При морфометрическом анализе объективно показаны различия по численности матрикс-продуцирующих клеток и клеток инфильтрата в зависимости от формы глаукомы. Установлена высокая вероятность фиброзного поражения интрасклеральных путей оттока вплоть до дистальных отделов в случаях эксфолиативной и пигментной формы глаукомного поражения ввиду большего пролиферативного потенциала соединительной ткани дренажной системы.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Патоморфогенез глаукомы, несмотря на сходство клинических проявлений, определяет отличия между ее формами. Вся совокупность знаний о развитии глаукомного поражения указывает на существование ряда причинных факторов как первичного повышения ВГД, т. к. и рецидива офтальмогипертензии в послеоперационной периоде. Даже термин «глаукома» все чаще применяется во множественном числе, «глаукомы», подчеркивая многообразие механизмов, приводящих к нарушению циркуляции водянистой влаги [68; 72].

Повсеместная распространенность глаукомы, поражение всех возрастных групп населения наряду с высоким уровнем инвалидизации пациентов определяют высокую медико-социальную значимость разработки и совершенствования методов лечения, основанных на изучении закономерностей развития и прогрессирования данного патологического процесса [17; 19; 149; 251].

Стабильность и выраженность гипотензивного эффекта в послеоперационном периоде напрямую зависит от особенностей соединительной ткани дренажной системы и, соответственно, активности процессов облитерации искусственно созданных путей оттока ВГЖ [37; 55; 148; 170]. В связи с этим актуальны новые данные по патогенезу данного заболевания для понимания причин ускоренной редукции эффекта гипотензивной операции и разработки профилактических приемов, направленных на моделирование течения послеоперационного раневого процесса, а также на предотвращение рубцовой блокады хирургически созданных путей оттока ВГЖ [19; 31; 166; 169].

Состоятельность путей оттока ВГЖ и длительность послеоперационного гипотензивного эффекта обусловлены комплексом факторов, которые необходимо учитывать при планировании алгоритма лечения пациента. Выбор методики хирургического лечения глаукомы должен предусматривать тонкий анализ механизмов развития и прогрессирования конкретной формы глаукомного

поражения. Необходимо учитывать риск ускоренного рубцевания вновь созданных путей оттока при заведомо рефрактерных формах глаукомы, а также руководствоваться структурными изменениями, повлекшими повышение ВГД. Значимую роль в прогнозе послеоперационного исхода отводят изменениям соединительной ткани дренажной системы глаза. Резекционная травма индуцирует каскад регенераторных реакций в зоне гипотензивной операции, выраженность которых будет определять скорость и степень облитерации вновь созданных путей оттока ВГЖ. Однако, следует принимать во внимание механизмы, предшествующие глазной гипертензии, изменения в путях циркуляции ВГЖ на различных структурных уровнях, что также будет определять фибропластическую активность соединительной ткани фильтрующей зоны склеры.

Точное знание закономерностей происхождения той или иной формы глаукомы, определение вида ретенции ВГЖ, дает основания для четкого разграничения локализации поражения и является залогом успешной диагностики и выбора оптимальной, патогенетически ориентированной микрохирургической техники.

В связи с этим актуальны новые данные по патогенезу глаукомы для понимания причин ее развития и для пролонгирования эффекта гипотензивных операций. По-прежнему востребована разработка профилактических приемов, направленных на моделирование течения послеоперационного раневого процесса и предотвращение рубцовой блокады хирургически созданных путей оттока ВГЖ, решение которых базируется на фундаментальных вопросах управления пролиферативной и биосинтетической активностью матрикс-продуцирующих клеток [31; 64; 65; 66; 90; 157; 177; 179; 204].

Патогенез глаукомы исследуют с помощью различных методов, при этом световая и электронная микроскопия позволяют визуализировать тканевые, клеточные и ультраструктурные изменения при запуске и реализации глаукомного процесса [34; 123; 135]. Доказанная теоретическая база о специфике патологических процессов в дренажных путях позволяет прицельно

воздействовать на многообразие локальных морфологических предпосылок для устранения причин неблагоприятного исхода хирургического вмешательства.

Склера является наружной фиброзной оболочкой глазного яблока, образованной плотной волокнистой соединительной тканью. В склере выделяют три слоя: наружный, обильно васкуляризированный (эписклера), средний, состоящий из плотной сети коллагеновых волокон (stroma) и внутренний, бурая пластинка, содержащий пигментные клетки хроматофоры [12; 84].

Соединительная ткань включает резидентные и транзиторные клеточные элементы, внеклеточный матрикс (основное аморфное вещество), а также волокнистые структуры (коллагенового и эластического типа), объединенные общностью происхождения и выполняемых функций [66]. В составе плотной соединительной ткани склеры преобладает коллаген I типа, обеспечивающий каркасную функцию [30; 65].

Внеклеточный матрикс представляет собой динамичную среду для существования и передвижения клеток. Это сложное структурное образование, окружающее и поддерживающее клеточные элементы. В настоящее время расширены представления о функциональной роли внеклеточного матрикса: помимо осуществления механической поддержки ткани (структурная, «каркасная» функция), компоненты внеклеточного матрикса участвуют в процессах регуляции роста и дифференцировки клеток, позволяя расценивать его составляющие как возможные терапевтические мишени при коррекции различных патологических процессов [66; 75].

Ультраструктурные изменения компонентов клеток и внеклеточного матрикса наблюдаются как на этапе формирования тканей, так и при различных патологических состояниях – раневых, опухолевых и воспалительных процессах, в ответ на воздействие инфекционных агентов. Молекулы внеклеточного матрикса взаимодействуют с различными ростовыми факторами. Факторы роста депонируются во внеклеточном матриксе и являются источником цитокинов, осуществляющих регуляцию процессов репарации, миграции и направленной активности клеточных популяций [125; 225].

Динамика раневого процесса характеризуется сложными межклеточными взаимоотношениями [31; 52]. Доминирующая роль в развитии избыточного рубцевания после гипотензивных операций принадлежит местным трофическим изменениям соединительной ткани дренажной системы глаза [24; 84; 89]. Травматизация тканей в ходе операции может запускать пролиферативную активность клеток фибробластного ряда с последующим формированием плоскостного или ограничивающего рубца [46; 132].

Прогностическим критерием оценки адекватности процесса заживления может служить изменение как резидентного клеточного состава, так и инфильтрата [52; 94; 200]. Следовательно, успех хирургического лечения глаукомы зависит от течения ранозаживляющего процесса, который, в свою очередь, подлежит моделированию для оптимизации функционирования послеоперационных вновь сформированных путей оттока ВГЖ [120; 141; 177; 197].

Фибробласты, представляя собой самые многочисленные и функционально активные клетки соединительной ткани, контролируют массу и целостность внеклеточного матрикса путем регулируемого по принципу обратной связи синтеза основного вещества, коллагена и эластина, а также при участии в разрушении данных компонентов [71]. Фибробласты также называют матрикс-продуцирующими клетками, это обобщающее понятие для группы клеток соединительной ткани, которые подразделяются на два структурно-функциональных фенотипа: малодифференцированные (юные) фибробласты и зрелые фибробласты, впоследствии трансформирующиеся в биосинтетически малоактивные фиброциты [86; 243].

Репаративная регенерация тканей в очаге повреждения обеспечивается пролиферативными процессами. При этом пролиферация является не только завершающей фазой при развитии воспаления, данный компенсаторный механизм запускается с самого начала действия повреждающих факторов, наряду с явлениями альтерации и экссудации [14; 67].

При местном воспалительном процессе изменения со стороны компонентов

межклеточного матрикса происходят преимущественно в фазе пролиферации. Фибробласты принимают участие в продукции гликозаминогликанов, а также синтезируют волокнистые структуры, такие как коллаген, эластин, ретикулин [146; 201]. При хронических воспалительных заболеваниях отмечается скопление большого числа активированных макрофагов. Макрофаги в свою очередь усиливают миграцию фибробластов в очаг воспаления посредством продукции медиаторов воспаления, стимулируют пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, формирование базальной мембраны, способствуя микроангиогенезу [239; 270; 295].

Изменение соотношения составляющих элементов межклеточного матрикса приводит к образованию патологической рубцовой ткани. В основе формирования рубцовой ткани лежит повышенная пролиферативная активность фибробластов, индуцируемая такими цитокинами, как фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста- β , интерлейкин-1, инсулиноподобный фактор роста-1 [127; 128]. Факторы роста запускают локальную продукцию компонентов внеклеточного матрикса, в то время как матриксные металлопротеиназы осуществляют их деградацию, обеспечивая поддержание внеклеточного матрикса как динамичной среды для существования и передвижения клеток [126; 289]. Активацию фибробластов опосредованно стимулируют клетки воспалительного инфильтрата. Кроме того, к избыточной продукции соединительной ткани приводят нарушения во взаимоотношениях между фибробластами и макрофагами. Повышение уровня функционально активных фибробластов в патологическом очаге, а также недостаток макрофагов, синтезирующих коллагеназу, обеспечивают условия для избыточного накопления коллагена и фиброзного преобразования ткани [51; 88; 262].

До недавнего времени считалось, что соединительная ткань склеры представлена лишь клетками гистиогенного дифферона, ввиду чего склеру называли «ацеллюлярной». Тем не менее, с помощью микроскопического и иммуногистохимического методов было продемонстрировано, что клеточный состав склеральной ткани гетерогенный и, помимо клеток фибробластического

ряда, также включает моноклеарные инфильтраты, представленные клетками гематогенного дифферона, среди которых особое внимание заслуживают макрофаги [116; 220].

Так, группа немецких авторов в своем исследовании дали характеристику иммунофенотипу клеточных элементов соединительной ткани склеры. Несмотря на то, что наибольшая экспрессия изучаемых маркеров отмечалась в эписклере, в строме склеры также визуализировались продукты иммуногистохимических реакций. Было показано, что клетки склеры и эписклеры иммунореактивны для таких маркеров как CD68, CD45, LYVE1, CCR7, MHCII. При этом, по данным иммуногистохимического анализа образцов из банка глаз без глаукомы, большинство клеток инфильтрата склеры являлось макрофагами, экспрессирующими панель общих лейкоцитарных и более специфичных маркеров, свойственных антиген-презентирующим клеткам [116].

Также при глаукомном поражении было установлено увеличение количества клеток воспалительного инфильтрата по сравнению с нормотензивными пациентами с офтальмопатологией по их цитокинпродуцирующему потенциалу, оцениваемому с помощью иммуоферментного анализа внутриглазной жидкости пациентов [70].

Для макрофагов, или гистиоцитов, характерна структурная и функциональная гетерогенность. Макрофаги обладают разным поляризующим потенциалом: благодаря своей пластичности, в зависимости от определенных стимулов микроокружения, данные клетки могут программироваться в различные фенотипы [43]. Макрофагам не только свойственна цитотоксичность (входят в систему моноклеарных фагоцитов), они также принимают участие в воспалительных реакциях и проявляют репаративные свойства. Известно, что макрофаги концентрируются в зонах фиброза, им присуща активная пролиферация *in situ*. Выделяют два основных функциональных типа макрофагов: провоспалительных фенотип (M1, классически активированный) и тканевой ремоделирующий фенотип (M2, альтернативно активированный). При этом не исключена возможность существования промежуточных фенотипов или даже

целого континуума макрофагальных подтипов [61].

Благодаря своей высокой синтетической активности, макрофаги способны оказывать профиброгенный эффект, выделяя хемоаттрактанты фиброцитов и секретируя факторы, запускающие ангиогенез и пролиферативные процессы в соединительной ткани [198]. Соответственно, многофункциональность макрофагов, наряду с возможностью приобретать различные свойства в зависимости от цитокинового окружения, в особенности в условиях развития патологических процессов, привлекает внимание ученых различных направлений. Однако, к настоящему времени, получено мало данных о роли макрофагов на remodelирование соединительной ткани дренажных путей глаза при развитии глаукомного патологического процесса. Следовательно, визуализация макрофагальных клеток при различных формах глаукомы в операционном материале остается актуальной задачей.

В настоящей работе изучена экспрессия универсального маркера макрофагов CD68 при разных формах глаукомного поражения. Многочисленные CD68-позитивные клетки визуализировались при ПЗУГ и ПГ, что соответствовало наибольшей плотности клеточных инфильтратов при светооптическом и морфометрическом анализе срезов. Рекрутирование макрофагов, как в ответ на множественные патологические включения при пигментном поражении, так и при остро развивающейся картине ЗУГ, способствует выработке провоспалительных и профиброгенных стимулов в области дренажных путей.

В последние годы изучают эффективность различных лекарственных веществ, ингибирующих рубцевание зоны фильтрации после антиглаукомных вмешательств. Основная доля работ посвящена применению антиметаболитов и цитостатиков (5-фторурацила и митомицина С) как интраоперационному – в виде аппликаций на зону вмешательства, так и послеоперационному – в виде субконъюнктивальных инъекций [102]. В качестве вспомогательного метода повышения результативности гипотензивных операций используют протеолитические ферменты, предлагается введение вискоэластичных препаратов

для поддержания объема субконъюнктивальной и интрасклеральной полостей [63; 197]. Предложено использовать в качестве антипролиферативной терапии ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), т.к. ангиогенез является одним из ключевых моментов пролиферативной фазы рубцевания [126; 279].

Применяемые в настоящее время местные антиглаукомные препараты служат исключительно цели снижения ВГД и никак не участвуют в процессах фиброгенеза в трабекулярной сети. Изменения в составе компонентов экстрацеллюлярного матрикса и их метаболизме играют жизненно важную роль в резистентности оттоку ВГЖ при ПОУГ. Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса обусловлено изменениями количественно-качественного состава протеогликанов, обеспечивающих клеточно-матриксные взаимодействия, и в настоящее время отмечается все возрастающий интерес к роли этого семейства сигнальных молекул в патогенезе глаукомы [284].

С помощью иммуногистохимического исследования парафиновых срезов изучена экспрессия фибронектина и CD34 в зоне антиглаукомного оперативного вмешательства при декомпенсированном ВГД у пациентов с рефрактерным течением ПОУГ, использующих местные гипотензивные препараты различных групп: аналоги простагландинов, β -блокаторы, ингибиторы карбоангидразы и их различные фиксированные комбинации [89].

Было показано, что экспрессия фибронектина приурочена к водяным венам и повышена при увеличении числа фибробластов. При этом биомаркер характеризовался наибольшей экспрессией в склеральных лоскутах пациентов с глаукомой без медикаментозного лечения.

У пациентов с рефрактерным течением ПОУГ, по данным ультразвуковой биомикроскопии, наилучший эффект получен при использовании в послеоперационном периоде комбинированной терапии – сочетания β -блокаторов с ингибиторами карбоангидразы. Тем не менее, ВГД не достигало целевых значений, и при УБМ-исследовании зоны оперативного вмешательства выявлены плоские фильтрационные подушки с редуцированной или низкой интрасклеральной полостью [29; 60].

У впервые оперированных пациентов с ПОУГ при иммуногистохимическом изучении склеральных лоскутов белок CD34 экспрессировали эндотелиальные клетки и перициты коллекторных каналов дренажной системы глаза, сочетаясь с расширением их просветов, при этом в структуре водяных вен и сосудисто-нервных пучках склеры меченые клетки выявлялись крайне редко. В наибольшем количестве CD34-позитивные эндотелиоциты выявлены в склере пациентов, не применяющих препараты местной медикаментозной терапии, независимо от возраста пациентов и стадии глаукомного процесса. Относительно большее количество CD34-позитивных клеток отмечено при применении β -блокаторов в сочетании с ингибиторами карбоангидразы, что сопровождалось в этих случаях рыхлой и большей по площади фильтрационной подушкой, визуализируемой с помощью ультразвуковой биомикроскопии.

В несколько меньшем количестве продукты иммуногистохимической реакции содержались в препаратах пациентов с монотерапией аналогами простагландинов; в остальных случаях реакция была крайне слабой. Важно отметить отсутствие экспрессии CD34 при применении трех препаратов одновременно. Таким образом, при рефрактерном течении ПОУГ уровень экспрессии CD34 был крайне неравномерным, и относительно большее количество меченых эндотелиоцитов содержалось в образцах склеры пациентов, применяющих β -блокаторы в сочетании с ингибиторами карбоангидразы.

Нами была изучена экспрессия белка CD34 в склеральных лоскутах пациентов с разными формами глаукомного поражения. Наибольшее количество CD34-позитивных клеточных элементов было зафиксировано в образцах соединительной ткани при глаукоме, возникшей в результате претрабекулярного уровня блокады оттока водянистой влаги. При ВГ повышенная экспрессия маркера CD34 может объясняться возрастным аспектом данной группы пациентов и отражать высокую интенсивность регенераторно-репаративных процессов соединительной ткани дренажной системы. В случаях ПЗУГ, с развитием патологического процесса в короткие сроки, экспрессия CD34 сопровождалась наличием полиморфного клеточного инфильтрата, возможно как проявления

местного асептического воспаления, рассматриваемого в качестве одного из элементов в патоморфогенезе глаукомного процесса.

Следует отметить, что в литературе присутствуют данные о кинетике CD34-позитивных клеточных элементов на фоне воспалительного процесса. Например, у пациентов с острыми вирусными гепатитами, у детей с септическими осложнениями, а также на фоне системного воспаления описано значимое повышение содержания CD34-позитивных клеток в циркуляции, а также прямая корреляция с уровнем С-реактивного белка [57]. Следовательно, принимая во внимание универсальность развития механизмов воспаления, не зависящих от исходных причинных факторов, а также учитывая собственные результаты исследований наряду с данными других авторов, представляется оправданным существование гипотезы о том, что степень воспалительной реакции положительно коррелирует с уровнем экспрессии CD34-позитивных клеток.

В группе глауком с преимущественным поражением дренажных путей на уровне трабекулы наибольшая экспрессия CD34 отмечена при ПГ и ПЭГ, вероятнее всего ввиду активирующего действия патологических включений (гранулы меланина, псевдоэксфолиативный материал) на стромальные и эндотелиальные клетки, что позволяет говорить о высоком пролиферативном потенциале соединительной ткани склеры.

Иммуногистохимический маркер CD34 – кластер дифференцировки, гликопротеин плазмолеммы с одиночным трансмембранным фрагментом, функции которого до конца не выяснены. Известно, что этот гликопротеин экспрессируется при индукции ангиогенеза, участвует в механизмах межклеточной адгезии; присутствие CD34-позитивных клеток в различных тканях связано с вовлечением в патологический процесс клеток с низким уровнем дифференцировки. Взаимодействуя с L-селектином, CD34 участвует в развитии воспаления; в целом, независимо от его функций, он способствует миграции стромальных клеток [180].

В настоящей работе, по данным комплексного гистологического изучения склеральных лоскутов и проспективного клинического наблюдения пациентов с

разными формами глаукомного поражения, исследованы структурные основы фиброзирования интрасклеральных путей оттока ВГЖ, а также показаны ультраструктурные и иммуногистохимические маркеры ремоделирования соединительной ткани склеры в зависимости от уровня ретенции водянистой влаги.

Данное исследование продемонстрировало многообразие изменений соединительной ткани дренажной системы глаза при разных формах глаукомного поражения. В морфогенезе разных форм первичной глаукомы выявлены стереотипные и специфичные изменения компонентов дренажной системы глаза, определяющие как универсальность, так и полиморфизм клинических проявлений данного патологического процесса.

При микроскопическом изучении операционный материал варьировал по степени пигментной инфильтрации элементов дренажной системы глаза, а также по выраженности пролиферативной активности матрикс-продуцирующих клеток.

Структура склеры при ПВГ характеризовалась гиперплазией матрикс-продуцирующих клеток, обилием коллекторных канальцев и выраженной гидрофильностью волокнистого компартмента склеры. Высокая пролиферативная активность клеточных элементов соединительной ткани при ПВГ, с одной стороны, может служить фактором, провоцирующим блокаду зоны фильтрации, с другой стороны, может являться избыточной, компенсаторно возникающей репаративной реакцией.

В патоморфогенезе ПЗУГ на первый план выступили проявления по типу асептического воспаления с полиморфным периваскулярным клеточным инфильтратом, широкими просветами водяных вен, а также отеком эндотелия дренажной системы глаза. Учитывая, что клетки воспалительного инфильтрата продуцируют факторы, стимулирующие активацию клеток фибробластного ряда, соединительная ткань дренажной системы при данной форме глаукомы может обладать высоким пролиферативным потенциалом.

При ПОУГ выявлены структурные эквиваленты длительного развития дистрофического процесса с постепенной деструкцией и редукцией клеточных

элементов.

При сравнении ПЮГ и ПОУГ морфологическая картина была одинаково «спокойная», не отмечено значительной активации клеточного инфильтрата и матрикс-продуцирующих клеток как в дистальных, так и проксимальных отделах склеры.

При ПГ и ПЭГ поражение достигало дистальных отделов путей оттока ВГЖ: в ответ на наличие патологических включения происходили как активация матрикс-продуцирующих клеток, так и рекрутирование моноклеарного клеточного инфильтрата. Пигментная имбибиция и количество клеточного инфильтрата превалировали у пациентов с ПГ, что позволяет говорить о формировании воспалительной гранулемы как ответной реакции на множественные патологические включения. Следовательно, облитерация интрасклеральных путей оттока после гипотензивных вмешательств может быть связана с высокой пролиферативной и биосинтетической активностью фибробластов, стимулируемых медиаторами меланофагов соединительной ткани интрасклеральных путей оттока.

Для объективизации данных, полученных при светооптическом исследовании, был применен метод сравнительного морфометрического анализа численной плотности клеточных популяций склеральных лоскутов. ВГ отличало наибольшее количество матрикс-продуцирующих клеток в сравнении с ПЗУГ, что, вероятнее всего, связано с возрастом пациентов и позволяет говорить о высоком пролиферативном потенциале склеры. При ПЮГ и ПОУГ не выявлено достоверных отличий по количеству матрикс-продуцирующих клеток и клеток инфильтрата, что в целом демонстрирует незначительную роль клеточного состава соединительной ткани склеры в развитии ретенции оттоку ВГЖ. При ПГ и ПЭГ получены достоверные отличия от ПОУГ по количеству матрикс-продуцирующих клеток склеры, что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале и большей вероятности фиброзирования хирургически сформированных путей оттока. Кроме того, при ПГ в сравнении с ПОУГ и ПЭГ превалировало количество моноклеарных клеток, что может объясняться

ответной реакцией на множественные патологические включения. В данном случае ускоренная облитерация путей оттока ВГЖ может быть связана с высокой пролиферативной и биосинтетической активностью фибробластов, стимулируемых медиаторами меланофагов дренажной системы.

Таким образом, в зависимости от уровня гидродинамического блока, степень поражения путей оттока ВГЖ будет определяться сочетанием свойств матрикса и резидентного клеточного состава, а также степенью рекрутирования моноклеарных и активацией стромальных матрикс-продуцирующих клеток, в особенности в ответ на наличие патологических включений, которые преобладают при формах глаукомы с трабекулярным блоком.

Результаты исследований, базирующихся на данных клеточной динамики, свидетельствуют о перспективности новых возможностей терапии глаукомы. Предлагаются методики стволовой клеточной терапии для таргетного воздействия на пути оттока ВГЖ [194; 266]. Таргетная терапия может быть направлена на моделирование пассажа ВГЖ сквозь трабекулярную сеть, таким образом, обеспечивая активацию классического пути оттока. Моделирование, в свою очередь, может включать в себя расширение юкстаканаликулярного пространства, дилатацию шлеммова канала, ингибирование сократительной способности актомиозинового комплекса [221]. Однако эти исследования пока не привели к практическим результатам.

Результаты проведенного нами комплексного исследования могут быть основой для выбора и совершенствования применяемых в настоящее время хирургических приемов. На основании результатов патоморфологического исследования, нами предложен алгоритм выбора гипотензивного оперативного вмешательства в зависимости от формы глаукомы (рисунок 40).

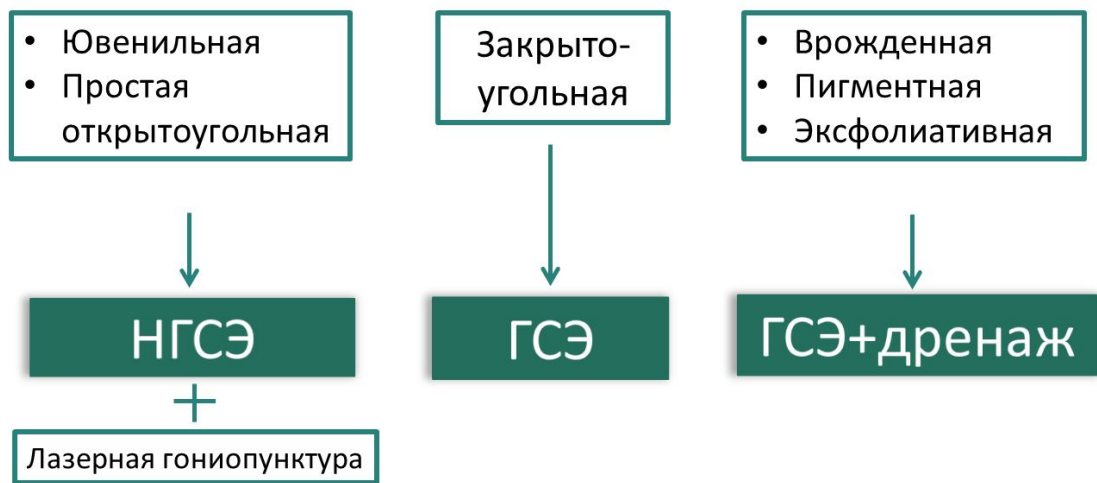


Рисунок 40 – Алгоритм выбора гипотензивного оперативного вмешательства в зависимости от формы первичной глаукомы

ВЫВОДЫ

1. Выраженность патоморфологических изменений дренажной системы глаза при разных формах первичной глаукомы определяется уровнями гидродинамического блока внутриглазной жидкости – претрабекулярный или трабекулярный, которые характеризуются различной степенью рекрутирования клеток инфильтрата и активацией стромальных матрикс-продуцирующих клеток.

2. Первичная глаукома с претрабекулярным блоком внутриглазной жидкости наряду с отсутствием пигментной имбибии юкстаканаликулярной ткани характеризуется диффузным характером локализации матрикс-продуцирующих клеток, их гиперплазией при врожденной глаукоме, а также наличием клеток инфильтрата при закрытоугольной глаукоме.

3. Первичная глаукома с трабекулярным блоком внутриглазной жидкости полиморфна по структурным изменениям соединительной ткани склеры. По данным сравнительного морфометрического исследования, для пигментной и псевдоэксфолиативной форм глаукомного поражения характерна неоднородная локализация многочисленных матрикс-продуцирующих клеток наряду с клеточными инфильтратами.

4. По данным сравнительного морфометрического исследования, наиболее многочисленные матрикс-продуцирующие клетки характерны для врожденной глаукомы, в группе с трабекулярным уровнем ретенции – для пигментной и псевдоэксфолиативной форм глаукомного поражения. При этом при пигментной и псевдоэксфолиативной глаукоме количество матрикс-продуцирующих клеток достоверно преобладает в дистальных отделах склеры относительно юкстаканаликулярной зоны. Мононуклеарные клетки инфильтрата достоверно более многочисленны при пигментной глаукоме.

5. Определена роль патологических включений (пигментная дисперсия и псевдоэксфолиативный материал), стимулирующих фагоцитарную активность и гиперплазию меланофагов, экспрессирующих маркер CD68. В резецированных склеральных лоскутах при пигментной и закрытоугольной глаукоме, по

сравнению с другими формами, выявлено наибольшее количество CD68-позитивных клеток.

6. Анализ отдаленных результатов гипотензивных операций показал наибольшую эффективность при выполнении проникающей хирургии с использованием дренажа и наиболее кратковременную стабилизацию внутриглазного давления при выборе непроникающей техники оперативного вмешательства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании результатов проведенного патоморфологического исследования и клинической оценки отдаленных результатов оперативного лечения пациентов с разными формам глаукомы, предлагается применять следующий алгоритм выбора гипотензивного вмешательства: при врожденной, пигментной и псевдоэксфолиативной глаукоме рекомендовано выполнение дренажной хирургии (глубокая склерэктомия с дренажом Ксенопласт), при закрытоугольной глаукоме рекомендовано выполнение проникающей хирургии (глубокой склерэктомии), при ювенильной и простой открытоугольной глаукоме допустим выбор непроникающей глубокой склерэктомии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГО – антиглаукомная операция

ВГД – внутриглазное давление

ВГЖ – внутриглазная жидкость

ГСЭ – глубокая склерэктомия

НГСЭ – непроникающая глубокая склерэктомия

ПВГ – первичная врожденная глаукома

ПГ – пигментная глаукома

ПЗУГ – первичная закрытоугольная глаукома

ПОУГ – простая открытоугольная глаукома

ПЭГ – псевдоэксфолиативная глаукома

ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром

ПЮГ – первичная ювенильная глаукома

ЮКТ – юстаканаликулярная ткань

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С. Э. Возрастные изменения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза / С. Э. Аветисов, И. А Бубнова, А. А. Антонов // Глаукома. – 2013. – № 3. – С. 10–15.
2. Анализ фактора риска возникновения отслойки сосудистой оболочки у пациентов после проведения непроникающей глубокой склерэктомии / Х. П. Тахчиди [и др.] // Офтальмохирургия. – 2010. – № 1. – С. 24–28.
3. Анатомо-топографические критерии эффективности непроникающей глубокой склерэктомии / Т. Ю. Юрьева [и др.] // Национальный журнал глаукома. 2017. – Т. 16, № 3. – С. 54-62.
4. Андреева, Л. Д. Распределение основных типов коллагена в склере глаукомных глаз / Л. Д. Андреева, А. Н. Журавлева // Рос. офтальмол. журн. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 4–9.
5. Анисимова, С. Ю. Хирургическое лечение рефрактерной глаукомы с использованием нового, стойкого к биодеструкции коллагенового дренажа / С. Ю. Анисимова, С. И. Анисимов, И. В. Рогачева // Глаукома. – 2006. – № 2. – С. 51-56.
6. Бабушкин, А. Э. Борьба с рубцеванием в хирургии первичной глаукомы / А. Э. Бабушкин // Вестник офтальмологии. – 1990. – № 6. – С. 66–70.
7. Баранов, В. И. Псевдоэксфолиативный синдром в Центральной России: клинико-эпидемиологическое исследование / В. И. Баранов, А. Ю. Брежнев // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – № 5 (1). – С. 22–24.
8. Бессмертный, А. М. Применение имплантатов в лечении рефрактерной глаукомы / А. М. Бессмертный, А. Ю. Червяков // Глаукома. – 2001. – № 1. – С. 44–47.
9. Бессмертный, А. М. Система дифференцированного хирургического лечения рефрактерной глаукомы: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08 / Бессмертный А. М.. – М., 2006. – С. 180-196.
10. Биомеханические показатели корнеосклеральной оболочки глаза и

состояние соединительнотканной системы у детей и подростков с различными формами прогрессирующей миопии / Е. Н. Иомдина [и др.] // Российская педиатрическая офтальмология. – 2013. – № 1. – 18–23.

11. Биомеханические свойства склеры у лиц с различным типом рефракции / Э. В. Егорова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2015. – № 4. – 65–69.

12. Вит, В.В. Строение зрительной системы человека / В. В. Вит. – Одесса, 2003. – 655 с.

13. Возможности и оценка эффективности гипотензивной терапии при псевдоэксфолиативном синдроме / О. Н. Кулешова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т. 133, №4. – С. 47-54.

14. Войткевич, А. А. Некоторые аспекты современных представлений о посттравматической регенерации / А. А. Войткевич, Г. П. Краснощеков // Арх. анат., гистологии и эмбриологии. – 1971. – № 3. – С. 92–105.

15. Волкова, Н. В. Клапанная хирургия различных форм глаукомы у детей / Н. В. Волкова, Т. Н. Юрьева // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 3. – С. 165–167.

16. Гистологическое исследование структур угла передней камеры глаза детей на различных сроках гестации в норме и при врожденной глаукоме / М. И. Зерцалова [и др.] // Российская педиатрическая офтальмология. – 2017. – № 12 (2). – 87-90.

17. Егоров, Е. А. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / Е. А. Егоров, Ю. С. Астахов, В. П. Еричев (ред.). – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 456 с.

18. Еричев, В. П. Рефрактерная глаукома: особенности лечения / В. П. Еричев // Вестн. офтальмол. – 2000. – № 5. – С. 8–10.

19. Еричев, В. П. Гликозаминогликановый матрикс в профилактике конъюнктивально-склерального рубцевания при синустрабекулэктомии / В. П. Еричев, Г. К. Хачатрян // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 37–42.

20. Жигальская, Т. А. Применение цитостатиков в хирургии рефрактерной

глаукомы / Т. А. Жигальская, О. И. Кривошеина // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – № 11 (3). – С. 71–75.

21. Жукова, С. И. Особенности нарушений регионарной гемодинамики у больных глаукомой при различном уровне внутриглазного давления / С. И. Жукова, Т. Н. Юрьева, И. В. Помкина // Практическая медицина. – 2018. – № 3 (114). – С. 57–63.

22. Журавлева, А. Н. Изучение фибронектина склеры при первичной открытоугольной глаукоме (Иммуногистохимическое исследование) / А. Н. Журавлева, В. В. Нероев, Л. Д. Андреева // Вестник офтальмологии. – 2009. – № 3. – С. 12–15.

23. Затулина, Н. И. Структурно-функциональные взаимоотношения дренажной системы глаза человека при физиологическом старении и первичной глаукоме : дисс. ... д-ра мед. наук / Затулина Н. И. – Куйбышев, 1977. – 415 с.

24. Затулина, Н. И. Концепция патогенеза первичной открытоугольной глаукомы / Н. И. Затулина, Н. В. Панормова, Л. Г. Сеннова // VII Съезд офтальмологов России. – М., 2000. – Ч. 1. – С. 131.

25. Золотарев, А. В. Роль трабекулярной сети в осуществлении увеосклерального оттока / А. В. Золотарев, Е. В. Карлова, Г. А. Николаева // Клин. офтальмол. – 2006. – № 2. – С. 67–69.

26. Золотарев, А. В. Микрохирургическая анатомия дренажной системы глаза / А. В. Золотарев. – Самара, 2009. – 73 с.

27. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой / И. Б. Алексеев [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2016. – № 15 (1). – С. 13–24.

28. Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии (предварительное сообщение) / Е. Н. Иомдина [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2015. – № 8 (1). – С. 50–56.

29. Исследование структур переднего отрезка глаза при применении антиглаукомных препаратов по данным ультразвуковой биомикроскопии /

А. Е. Нурланбаева [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2014. – № 6. – С. 88–92.

30. Исследование факторов регуляции экстраклеточного матрикса и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме / М. У. Арапиев [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2015. – № 14 (4). – С. 13–20.

31. Киселева, О. А. Литературный обзор: профилактика рубцевания в хирургическом лечении глаукомы / О. А. Киселева, А. М. Бессмертный, А. П. Клейман // Российский офтальмологический журнал. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 88–92.

32. Клинико-морфологическая характеристика дренажной зоны склеры при глаукоме нормального внутриглазного давления / В. Ф. Шмырева [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2007. – Т. 123 (6). – С. 32–35.

33. Козлова, Т. В. Непроницающая хирургия глаукомы: эволюция метода и перспективы развития / Т. В. Козлова // Офтальмохирургия. – 2000. – № 3. – С. 39–53.

34. Корчуганова, Е. А. Морфологические особенности склеры при глаукоме / Е. А. Корчуганова // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – № 4. – С. 227–230.

35. Краснов, М. М. Микрохирургия глаукомы / М. М. Краснов. – М. : Медицина, 1980. – 248 с.

36. Краснов, М. М. Патогенетические формы глаукомы и принципы их хирургического лечения / М. М. Краснов // Вестник офтальмологии. – 1965. – № 5. – С. 29–35.

37. Кулешова, О. Н. Анализ морфологических изменений юкстаканаликулярной ткани и склеры по операционному материалу при первичной ювенильной и открытоугольной глаукоме / О. Н. Кулешова, Г. И. Непомнящих, С. В. Айдагулова // Офтальмохирургия. – 2008. – № 3. – С. 12–15.

38. Курышева, Н. И. Применение физиологических регуляторов репарации в

хирургии глаукомы (клинико-иммунологическое исследование) / Н. И. Курышева, С. А. Марных, С. А. Борзинок // Вестник офтальмологии. – 2005. – № 6. – С. 21–25.

39. Курышева, Н. И. Распространенность псевдоэксфолиативной глаукомы в Центральном и Центрально-Черноземном регионах России / Н. И. Курышева, А. Ю. Брежнев, С. Г. Капкова // Глаукома. – 2008. – № 3. – С. 11–15.

40. Лебедев, О. И. Концепция избыточного рубцевания тканей глаза после анти-глаукоматозных операций / О. И. Лебедев // Вестник офтальмологии. – 1993. – № 1. – С. 36–39.

41. Меркулов, Г. А. Курс патологогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л. : Медицина, 1969. – 423 с.

42. Местный воспалительный процесс как возможное проявление нарушений увеолимфатического оттока внутриглазной жидкости при глаукоме. Часть 2 / В. В. Черных [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т. 17 (2). С. 3–11.

43. Монастырская, Е. А. M1 и M2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии / Е. А. Монастырская, С. В. Лямина, И. Ю. Малышев // Патогенез. – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 31–39.

44. Наследственные нарушения соединительной ткани как предикторы развития первичной ювенильной глаукомы / О. Н. Кулешова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2012. – № 4. – С. 52–55.

45. Неадекватная репаративная регенерация в фистулизирующей хирургии глаукомы / Н. В. Волкова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2014. – № 3. – С. 60–66.

46. Нестеров, А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. – М. : Медицина, 1995. – 255 с.

47. Новый нерассасываемый коллагеновый дренаж для повышения эффективности непроникающей глубокой склерлимбэктомии / С. Ю. Анисимова [и др.] // Глаукома. – 2003. – № 2 (1). – 19–24.

48. Об эффективности фистулизирующих операций при вторичной рефрактерной глаукоме / М. М. Бибков [и др.] // Российский офтальмологический

журнал. – 2016. – № 9 (3). – С. 5–10.

49. Оразмухаммедов, Б. Г. Электронно-микроскопическое исследование дренажной зоны при первичной глаукоме в зависимости от стадии заболевания / Б. Г. Оразмухаммедов // Вестник офтальмологии. – 1993. – Т. 109 (2). – С. 8–10.

50. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы / В. П. Еричев [и др.] // РМЖ. Клиническая Офтальмология. – 2019. – № 2. – С. 81–86.

51. Пальцев, М. А. Патологическая анатомия / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. В 2-х т. Т. 2 (ч. 1). – М. : Медицина, 2001. – 736 с.

52. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Северин. – Москва : Медицина, 2003. – 228 с.

53. Панормова, Н. В. Морфологическое изучение соединительнотканного каркаса зрительного нерва при открытоугольной глаукоме и сосудистой патологии организма / Н. В. Панормова // Вестник офтальмологии. – 1998. – № 4. – С. 14–18.

54. Пат. 2555 398 С 1 Российская Федерация. МПК А61F 9/007 Способ хирургического лечения врожденной глаукомы / О. Н. Кулешова; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2014105334/14; заявл. 14.02.2014; опубл. 10.07.2015. – Бюл. 19. – 8 с.

55. Петров, С. Ю. Современная концепция избыточного рубцевания в хирургии глаукомы / С. Ю. Петров, Д. М. Сафонова // Офтальмология. – 2015. – Т. 12 (4). – С. 9–17.

56. Петров, С. Ю. Целевой уровень внутриглазного давления в оценке гипотензивной эффективности антиглаукомных операций / С. Ю. Петров // Офтальмология. – 2014. – Т. 11 (4). – С. 4–9.

57. Пешикова, М. В. Особенности кинетики CD34+ клеток у детей при разных вариантах воспаления / М. В. Пешикова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4-5. – С. 319–324.

58. Проблемы ранней клинической диагностики псевдоэкссфолиативного синдрома / А. Ю. Брежнев [и др.] // Офтальмология. – 2012. – № 1. – С. 49-52.
59. Расческов, А. Ю. Современные технологии хирургического лечения рефрактерной глаукомы. Обзор литературы / А. Ю. Расческов, И. А. Лоскутов // Офтальмология. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 4–9.
60. Результаты ультразвуковой биомикроскопии зоны хирургического вмешательства при рефрактерной глаукоме в условиях местного применения гипотензивных средств / О. Г. Гусаревич [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131, № 3. – С. 45–49.
61. Сарбаева, Н. Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами / Н. Н. Сарбаева, Ю. В. Пономарева, М. Н. Милякова // Гены и клетки. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 9–17.
62. Саркисов, Д. С. Микроскопическая техника: руководство для врачей / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – М. : Медицина, 1996. – 543 с.
63. Светикова, Л. А. Возможности ферментативной регуляции биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы и гидродинамики глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой: дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Светикова Людмила Александровна. – М., 2013. – 140 с.
64. Сеннова, Л. Г. Возрастные изменения содержания мукополисахаридов дренажной зоны глаза (гистохимическое исследование) / Л. Г. Сеннова // Вестник офтальмологии. – 1978. – 1. – С. 14–16.
65. Сеннова, Л. Г. О характере изменений коллагеновых образований дренажной системы глаза при первичной открытоугольной глаукоме / Л. Г. Сеннова // Офтальмологический журнал. – 1980. – 4. – С. 228–231.
66. Серов, В. В. Соединительная ткань: функциональная морфология и общая патология / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М. : Медицина, 1981. – 312 с.
67. Серов, В. В. Воспаление / В. В. Серов, В. С. Пауков. – М. : Медицина, 1995. – 640 с.
68. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы / Е. А. Егоров [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018. –

№ 3. – 140–145.

69. Слуцкий. Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани / Л. И. Слуцкий. – Л. : Медицина, 1969. – 375 с.

70. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / В. В. Черных [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18 (1). – С. 257–265. doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-257-265

71. Соединительная ткань и проблемы ее патологических состояний / В. А. Шкурупий [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16 (4). – С. 75–85.

72. Старикова, Д. И. Современные представления о молекулярных основах этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы / Д. И. Старикова, М. И. Чурносков // Офтальмохирургия. – 2017. – № 3. С. 80–83.

73. Страхов, В. В. Аннотация результатов исследований патогенеза и значения межулярной асимметрии при первичной открытоугольной глаукоме / В. В. Страхов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – Т. 15. № 2. – С. 97–101.

74. Страхов, В. В. К вопросу о патогенезе первичной глаукомы: глаукомная нейроретинопатия / В. В. Страхов, В. В. Алексеев, А. В. Ярцев // Российский медицинский журнал. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 110–113.

75. Струков, А. И. Патологическая анатомия / А. И. Струков, В. В. Серов. – М.: Медицина, 1993. – 688 с.

76. Тахчиди, Х. П. Дренажи в хирургии рефрактерной глаукомы. Обзор / Х. П. Тахчиди, В. Ю. Чеглаков // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2009. – Т. 9, № 3. – С. 11–16.

77. Ультрабиомикроскопические параметры адекватного формирования путей оттока внутриглазной жидкости после непроникающей хирургии глаукомы / Н. В. Волкова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2017. – № 3. – С. 13–20.

78. Утевская, Л. А. Возраст и структура коллагена / Л. А. Утевская // Молекулярные и функциональные основы онтогенеза. – М., 1970. – С. 72–98.

79. Федоров, С. Н. Антиглаукоматозная операция - глубокая склерэктомия /

С. Н. Федоров, Д. И. Иоффе, Т. И. Ронкина // Вестник офтальмол. – 1982. – № 4. С. 610–614.

80. Федоров, С. Н. Непроникающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме / С. Н. Федоров, В. И. Козлов, Н. Т. Тимошкина // Офтальмохирургия. – 1989. – № 4. – С. 52–55.

81. Федоров, С. Н. Новый универсальный viscoelastичный препарат – Визитил / С. Н. Федоров, С. Н. Багров, Л. С. Чаброва // Офтальмохирургия. – 1991. – № 2. – С. 27–32.

82. Хирургическое лечение рефрактерной глаукомы / Ю. С. Астахов [и др.] // Клин. офтальмол. – 2006. – № 1. – С. 25–27.

83. Ходжаев, Н. С. Лазерная реконструкция зоны непроникающей глубокой склерэктомии при ее блокаде корнем радужки / Н. С. Ходжаев, А. В. Сидорова, А. В. Старостина // Национальный журнал глаукома. – 2017. – Т. 16 (3). – С. 28–34.

84. Хэм, А. Гистология в 5 томах. Пер. с англ. / А. Хэм, Д. Кормак. – М. : Мир, 1983. – Т. 5. – 294 с.

85. Шехтер, А. Б. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация, анализ межклеточных взаимодействий / А. Б. Шехтер, В. В. Серов // Архив патологии. – 1991. – Т. 53, № 7. – С. 7–14.

86. Шехтер, А. Б. Морфологическая диагностика рубцовых тканей и новая клинко-морфологическая классификация рубцов кожи человека / А. Б. Шехтер, А. Е. Гуллер // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 1. – С. 6–13.

87. Щуко, А. Г. Синдром пигментной дисперсии. Часть 1. Закономерности формирования, обоснование клинической классификации / А. Г. Щуко, Т. Н. Юрьева // Глаукома. – 2012. – № 4. – С. 39–45.

88. Экспериментальное изучение ингибирующего действия комплекса цитокинов на заживление раны после фильтрующей операции при глаукоме. Гистопатологические и иммунохимические находки / И. П. Хорошилова-Маслова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2000. – Т. 116 (1). – С. 5–8.

89. Экспрессия CD34 и фибронектина в склеральных лоскутах пациентов

с рефрактерным течением первичной открытоугольной глаукомы / С. В. Айдагулова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 1675–1679.

90. A histologic categorization of aqueous outflow routes in familial open-angle glaucoma and associations with mutations in the MYOC gene in japanese patients / T. Hamanaka [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci – 2017. – N 58. – P. 2818-2831.

91. A new view of the human trabecular meshwork using quick-freeze, deep-etch electron microscopy / H. Gong [et al.] // Exp Eye Res. – 2002. – Vol. 75 (3). – P. 347–358.

92. A p38 MAPK inhibitor improves outcome after glaucoma filtration surgery / K. Nassar [et al.] // J. Glaucoma. – 2015. – N 24. – P. 165–178.

93. Abbas, A. Exploring literature-based definitions of hypotony following glaucoma filtration surgery and the impact on clinical outcomes / A. Abbas, P. Agrawal, A. J. King // Acta Ophthalmol. – 2018. – Vol. 96 (3). – P. e285-e289.

94. Activation and suppression of fibroblast function / P. T. Khaw [et al.] // Eye. – 1994. – Vol. 8 (2). – P. 188-195.

95. Ainsworth, J. R. Effects of age and rapid high-pressure fixation on the morphology of Schlemm's canal / J. R. Ainsworth, W. R. Lee // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1990. – N 31. – P. 745–750.

96. Alm, A. Uveoscleral outflow- a review / A. Alm, S. F. Nilsson // Exp. Eye Res. – 2009. – Vol. 88, № 4. – P. 760– 768.

97. Almatlouh, A. Steroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the postoperative regime after trabeculectomy - which provides the better outcome? A systematic review and meta-analysis / A. Almatlouh, D. Bach-Holm, L. Kessel // Acta Ophthalmol. – 2019. – Vol. 97 (2). – P. 146–157.

98. Alvarado, J. A. Juxtacanalicular tissue in primary open-angle glaucoma and in nonglaucomatous normals / J. A. Alvarado, A. J. Yun, G. G. Murphy // Arch Ophthalmol. – 1986. – Vol. 104 (10). – P. 1517–1528.

99. Amorphous coating in open-angle glaucoma / D. K. Gieser [et al.] // Am J

Ophthalmol. – 1981. – 92 (1). – 130–133.

100. Anand, N. Deep sclerectomy augmented with mitomycin C / Anand N., Atherley C. // Eye. – 2005. – N 4. – P. 442–450.

101. Anatomic changes in Schlemm's canal and collector channels in normal and primary open-angle glaucoma eyes using low and high perfusion pressures / C. R. Hann [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2014. – N 55. – P. 5834–5841.

102. Antifibrotic effects of pirfenidone on Tenon's fibroblasts in glaucomatous eyes: comparison with mitomycin C and 5-fluorouracil / J. H. Na [et al.] // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2015. – N 253. – P. 1537–1545.

103. Aqueous humor dynamics: a review / M. Goel [et al.] // Open Ophthalmol. J. – 2010. – № 4. – P. 52–59.

104. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2 / R. C. Tripathi [et al.] // Exp Eye Res. – 1994. – N 59. – P. 723–727.

105. Aqueous humor protein dysregulation in primary angle-closure glaucoma / S. S. Adav [et al.] // Int Ophthalmol. – 2019. – Vol. 39 (4). – P. 861–871.

106. Association between mitral valve prolapse and open angle glaucoma / S. J. Chiang [et al.] // Heart. – 2015. – Vol. 101 (8). – P. 609–615.

107. Ban, N. Monitoring neurodegeneration in glaucoma: therapeutic implications / N. Ban, C. J. Siegfried, R. S. Apte // Trends Mol Med. – 2018. – Vol. 24 (1). – P. 7–17.

108. Bentley, M. D. Anatomical variation of human collector channel orifices / M. D. Bentley, C. R. Hann, M. P. Fautsch // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2016. – Vol. 57 (3). – 1153–1159.

109. Bernstein, A. M. Exfoliation syndrome: A disease of autophagy and LOXL1 proteopathy / A. M. Bernstein, R. Ritch, J. M. Wolosin // J. Glaucoma. – 2018. – Vol. 27, Suppl 1. – P. S44–S53.

110. Bhattacharya Aqueous outflow - a continuum from trabecular meshwork to episcleral veins / T. Carreon [et al.] // Prog Retin Eye Res. – 2017. – N 57. – P. 108–133.

111. Bill, A. Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork

and the canal of Schlemm – an attempt to localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man / A. Bill, B. Svedbergh // *Act Ophthalmol.* – 1972. – Vol. 50. 295–320.

112. Bill, A. The aqueous humour drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with evidence for unconventional routes / A. Bill // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1965. – Vol. 4. – P. 911–919.

113. Biomechanical rigidity and quantitative proteomics analysis of segmental regions of the trabecular meshwork at physiologic and elevated pressures / J. A. Vranka [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2018. – N 59. – P. 246–259.

114. Biomechanics of Schlemm's canal endothelium and intraocular pressure reduction / W. D. Stamer [et al.] // *Prog Retin Eye Res.* – 2015. – N 44. – P. 86–98.

115. Cairns, J. E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method / J. E. Cairns // *Am.J. Oph thalmol.* – 1968. – Vol. 66. – P. 673-679.

116. Characterization of antigen-presenting macrophages and dendritic cells in the healthy human sclera / S. L. Schlereth [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2016. – Vol. 57 (11). – P. 4878–4885.

117. Cheng, J. Role of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 in the age-resistant properties of the glaucoma trabecular meshwork / J. Cheng, J. Liang, J. Qi // *Exp Ther Med.* – 2017. – Vol. 14 (1). – P. 791–796.

118. Clinical characteristics of newly diagnosed primary, pigmentary and pseudoexfoliative open-angle glaucoma in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study / D. C. Musch [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96 (9). – P. 1180–1184.

119. Collagen: a potential factor involved in the pathogenesis of glaucoma / W. Huang [et al.] // *Med Sci Monit Basic Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 237–240.

120. Colocalization of outflow segmentation and pores along the inner wall of Schlemm's canal / S. T. Braakman [et al.] // *Exp Eye Res.* – 2015. – N 130. – P. 87–96.

121. Combined trabeculotomy-trabeculectomy augmented with 5-fluorouracil in paediatric glaucoma / A. Jalil [et al.] // *Clin Experiment Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 39 (3). – P. 207–214.

122. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery / A. How [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 928–932.

123. Comparative evaluation of the aqueous humor proteome of primary angle closure and primary open angle glaucomas and age-related cataract eyes / I. Kaur [et al.] // *Int Ophthalmol.* – 2019. – N (1). – P. 69–104.

124. Comparison between results of trabeculectomy in primary congenital glaucoma with and without the use of mitomycin C / A. M. Rodrigues [et al.] // *J Glaucoma.* – 2004. – Vol. 13 (3). – P. 228–232.

125. Comparison of cytokine profiles in the aqueous humor of eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma / J. G. Garweg [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12 (8). – P. e0182571

126. Comparison of cytokine/chemokine levels in aqueous humor of primary open-angle glaucoma patients with positive or negative outcome following trabeculectomy / B. Gajda-Deryło [et al.] // *Biosci Rep.* – 2019. – Vol. 39 (5). – P. BSR20181894.

127. Current advancements and strategies in tissue engineering for wound healing: a comprehensive review / J. Ho [et al.] // *Adv. Wound Care.* – 2017. – Vol. 6. – P. 191–209.

128. Cytokine biomarkers in tear film for primary open-angle glaucoma / D. Gupta [et al.] // *Clin Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 411–416.

129. Deep tissue analysis of distal aqueous drainage structures and contractile features / J. M. Jr. Gonzalez [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – N 7. – P. 170–171.

130. Demographic and geographic features of exfoliation glaucoma in 2 United States-based prospective cohorts / J. H. Kang [et al.] // *Ophthalmology.* – 2012; – Vol. 119 (1). – P. 27–35.

131. Development of a biodegradable antifibrotic local drug delivery system for glaucoma microstents / T. Stahnke [et al.] // *Biosci Rep.* – 2018. – Vol. 38 (4). – P. 31.

132. Different fibroblast subpopulations of the eye: a therapeutic target to prevent postoperative fibrosis in glaucoma therapy / T. Stahnke [et al.] // *Exp Eye Res.*

– 2012. – N 100. – P. 88–97.

133. Discovery and preclinical development of netarsudil, a novel ocular hypotensive agent for the treatment of glaucoma / C. W. Lin [et al.] // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2018. – N 34. – P. 40–51.

134. Disep, B. Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in endometritis / B. Disep, B. A. Innes, H. R. Cochrane // *Histopathology.* – 2004. – Vol. 45 (6). – P. 625–632.

135. Disruption of fibronectin matrix affects type IV collagen fibrillin and laminin deposition into extracellular matrix of human trabecular meshwork (HTM) cells / M. S. Filla [et al.] // *Exp Eye Res.* – 2017. N 165. – P. 7-19.

136. Donegan, R. K. Discovery of molecular therapeutics for glaucoma: Challenges successes and promising directions / R. K. Donegan, R. L. Lieberman // *J Med Chem.* – 2016. – N 59. – P. 788-809.

137. Dvorak-Theobald, G. Further studies on the canal of Schlemm. Its anastomoses and anatomic relations / G. Dvorak-Theobald // *Am J Ophthalmol.* – 1955. – N 39. – P. 65–89.

138. Dynamic cellular finite-element method for modelling large-scale cell migration and proliferation under the control of mechanical and biochemical cues: a study of re-epithelialization / J. Zhao [et al.] // *J. R. Soc. Interface.* – 2017. – Vol. 14. – Article ID 20160959.

139. Effect of cytoglobin overexpression on extracellular matrix component synthesis in human tenon fibroblasts / H. Wei [et al.] // *Biol Res.* – 2019. – Vol. 52 (1). – P. 23.

140. Efficacy, safety, and risk factors for failure of standalone ab interno gelatin microstent implantation versus standalone trabeculectomy / M. B. Schlenker [et al.] // *Ophthalmology.* – 2017. – N 124. – P. 1579–1588.

141. Electron probe X-ray microanalysis of intact pathway for human aqueous humor outflow / C. W. McLaughlin [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 295 (5). – P. 1083–1091.

142. Enhanced trabeculectomy: The moorfields safer surgery system /

P. T. Khaw [et al.] // Dev Ophthalmol. – 2017. – N 59. – P. 15–35.

143. Ethier, C. R. Biomechanics of Schlemm's canal endothelial cells: influence on F-actin architecture / C. R. Ethier, A. T. Read, D. Chan // Biophys J. – 2004. – N 87. – P. 2828–2837.

144. 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 // Br J Ophthalmol. – 2017. – Vol. 101 (5). – P. 73–127.

145. Exfoliation syndrome; advances in disease genetics, molecular biology, and epidemiology / I. F. Aboobakar [et al.] // Exp Eye Res. – 2017. – N 154. – P. 88–103.

146. Expression of connective tissue growth factor after glaucoma filtration surgery in a rabbit model / D. W. Esson [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2004. – Vol. 45 (2). – P. 485-491.

147. Expression of mutant myocilin induces abnormal intracellular accumulation of selected extracellular matrix proteins in the trabecular meshwork / R. B. Kasetti [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2016. – Vol. 57. – P. 6058 - 6069.

148. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma / J. A. Vranka [et al.] // Exp Eye Res. – 2015. – Vol. 133. – P. 112–125.

149. Extracellular MMP-9-based assessment of ocular surface inflammation in patients with primary open-angle glaucoma / A. Zaleska-Zmijewska [et al.] // J Ophthalmol. – 2019. – Article ID 1240537. – 7 pages.

150. Fellman, R. L. Episcleral venous fluid wave in the living human eye adjacent to microinvasive glaucoma surgery (MIGS) supports laboratory research: outflow is limited circumferentially, conserved distally, and favored inferonasally / R. L. Fellman, D. S. Grover // J Glaucoma. – 2019. – N 28. – P. 139–145.

151. Fini, M. E. Another piece of the puzzle: MYOC and myocilin glaucoma / M. E. Fini // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2017. – Vol. 58 (12). – P. 5319.

152. Fontana, H. Trabeculectomy with mitomycin C in pseudophakic patients

with open-angle glaucoma: outcomes and risk factors for failure / H. Fontana, K. Nouri-Mahdavi, J. Caprioli // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141. – P. 652-659.

153. From inflammation to current and alternative therapies involved in wound healing / M. B. Serra [et al.] // *Int. J. Inflamm.* – 2017. – N 7. – Article ID 3406215.

154. Gaspar, R. Corneal properties and glaucoma: a review of the literature and meta-analysis / R. Gaspar, L. A. Pinto, D. C. Sousa // *Arq Bras Oftalmol.* – 2017. – Vol. 80 (3). – P. 202–206.

155. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients / U. Schlotzer-Schrehardt [et al.] // *Am J Pathol.* – 2008. – Vol. 173 (6). – P. 1724–1735.

156. Glaucoma drainage device coated with mitomycin C loaded opal shale microparticles to inhibit bleb fibrosis / A. Dong [et al.] // *ACS Appl Mater Interfaces.* – 2019. – Vol. 11 (10). – P. 10244–10253.

157. Glaucoma-related changes in the mechanical properties and collagen micro-architecture of the human sclera / B. Coudrillier [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (7). – P. e0131396.

158. Glaucomatous cell derived matrices differentially modulate non-glaucomatous trabecular meshwork cellular behavior / V. K. Raghunathan [et al.] // *Acta Biomater.* – 2018. – N 71. – P. 444–459.

159. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis / H. Hashemi [et al.] // *J Curr Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 30 (1). – P. 3–22.

160. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis / Y. C. Tham [et al.] // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 121. – P. 2081–90.

161. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis / V. V. Kapetanakis [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 100 (1). – P. 86–93.

162. Goldsmith, J. A. Non-penetrating glaucoma surgery / J. A. Goldsmith, I. K. Ahmed, A. S. Crandall // *Ophthalmol Clin North Am.* – 2005. – Vol. 18 (3). –

P. 443–460.

163. Grant, W. M. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes / W. M. Grant // *Arch Ophthalmol.* – 1963. – N 69. – P. 783–801.

164. Grant, W. M. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes / Grant W.M. // *Arch Ophthalmol.* – 1963. – N 69. – P. 783–801.

165. Guedes, R. A. Factors associated with non-penetrating deep sclerectomy failure in controlling intraocular pressure / R. A. Guedes, V. M. Guedes, A. Chaoubah // *Acta Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89 (1). – P. 58–61.

166. Gulati, V. A novel 8-mm Schlemm's canal scaffold reduces outflow resistance in a human anterior segment perfusion model / V. Gulati, S. Fan, C. L. Hays // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – N 54 (3). – P. 1698–1704.

167. Guo, M. S. Hyaluronic acid increases MMP-2 and MMP-9 expressions in cultured trabecular meshwork cells from patients with primary open-angle glaucoma / M. S. Guo, Y. Y. Wu, Z. B. Liang // *Mol Vis.* – 2012. – N 18. – P. 1175–1181.

168. Hann, C. R. The elastin fiber system between and adjacent to collector channels in the human juxtacanalicular tissue / C. Hann, M. P. Fautsch // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – N 52. – P. 45–50.

169. Hollo, G. Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules / Hollo G. // *Dev Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 59. – P. 80–89.

170. Huang, A. S. Aqueous humor outflow structure and function imaging at the bench and bedside: a review / A. S. Huang, C. Mohindroo, R. N. Weinreb // *J Clin Exp Ophthalmol.* – 2016. – N 7. – P. 578.

171. Huang, A. S. Structural and functional imaging of aqueous humour outflow: a review / A. S. Huang, B. A. Francis, R. N. Weinreb // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2018. – N 46. – P. 158–168.

172. Huard, D. J. Progress toward development of a proteostasis drug for myocilin-associated glaucoma / D. J. Huard, R. L. Lieberman // *Future Med Chem.* – 2018. – N 10. – P. 1391–1393.

173. Hypophosphorylation of aqueous humor sCD44 and primary open-angle

glaucoma / P. A. Knepper [et al.] . // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2005. – Vol. 46 (8). – P. 2829–37.

174. Identification of LOXL1 protein and Apolipoprotein E as components of surgically isolated pseudoexfoliation material by direct mass spectrometry / S. Sharma [et al.] // Exp Eye Res. – 2009. – Vol. 89 (4). – P. 479–485.

175. Imaging the aqueous humor outflow pathway in human eyes by three-dimensional micro-computed tomography (3D micro-CT) / C. R. Hann [et al.] // Exp Eye Res. – 2011. – N 92. – P. 104–111.

176. Impact of pigment dispersion on trabecular meshwork cells / C. Wang [et al.] // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2019. – Vol. 257 (6). – P. 1217–1230.

177. Increased aqueous autotaxin and lysophosphatidic acid levels are potential prognostic factors after trabeculectomy in different types of glaucoma / N. Igarashi [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 11304.

178. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery / Z. Li [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2009. – Vol. 50 (11). – P. 5217-5225.

179. Inoue, T. The science of glaucoma surgery - filtration surgery and the role of cytokines / T. Inoue // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 2017. – Vol. 121 (3). – P. 314–334.

180. Involvement of platelet coagulation and inflammation in the endothelium of Schlemm's canal / Y. Watanabe [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2010. – Vol. 51, – N 1. – P. 277–283.

181. Jerndal, T. Open angle glaucoma and the pseudo-exfoliation syndrome / T. Jerndal // Glaucoma. – 1986. – N 2. – P. 661–667.

182. Johnson M. What controls aqueous humor outflow? // Exp Eye Res. – 2006. – N 82. – P. 545–557.

183. Johnstone, M. A. Pressure-dependent changes in structures of the aqueous outflow system of human and monkey eyes / M. M. Johnstone // Am J Ophthalmol. – 1973. – N 75. – P. 365–383.

184. Johnstone, M. A. The aqueous outflow system as a mechanical pump:

evidence from examination of tissue and aqueous movement in human and non-human primates / M. A. Johnstone // J Glaucoma. – 2004. – N 13. – P. 421–438.

185. Jonas, J. B. Optic nerve head histopathology in high axial myopia / J. B. Jonas, K. Ohno-Matsui, S. Panda-Jonas // J Glaucoma. – 2017. – Vol. 26 (2). – P. 187–193.

186. Karpinich, N. O. Schlemm's canal: more than meets the eye lymphatics in disguise / N. O. Karpinich, K. M. Caron // J Clin Invest. – 2014. – N 124. – P. 3701–3703.

187. Keller, K. E. Working your SOCS off: The role of ASB10 and protein degradation pathways in glaucoma / K. E. Keller, M. K. Wirtz // Exp Eye Res. – 2017. – N 158. – P. 154–160.

188. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // Am J Reprod Immunol. – 2011. – Vol. 66 (5). – P. 410–415.

189. Kvela, T. Histopathology of exfoliation syndrome / T. Kvela // Journal of Glaucoma. – 2018. – N 27. – P. 38–43

190. Label-free volumetric imaging of conjunctival collecting lymphatics ex vivo by optical coherence tomography lymphangiography / P. Gong [et al.] // J Biophotonics. – 2018. – N 11. – P. e201800070.

191. Lama, P.J. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery / P. J. Lama, R. D. Fecthner // Surv Ophthalmol. – 2003. – Vol. 48, № 3. – P. 314–346.

192. Liu, L. The concave iris in pigment dispersion syndrome / L. Liu, E. L. Ong, J. Crowston // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118 (1). – P. 66–70.

193. Long anterior zonules and pigment dispersion / S. E. Moroi [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2003. – Vol. 136 (6). – P. 1176–1178.

194. Lu, L. J. Improving glaucoma surgical outcomes with adjunct tools / L. J. Lu, L. Hall, J. Liu // J Curr Glaucoma Pract. – 2018. – Vol. 12 (1). – P. 19–28.

195. Maepea, O. The pressures in the episcleral veins, Schlemm's canal and the trabecular meshwork in monkeys: effects of changes in intraocular pressure / O. Maepea, A. Bill // Exp Eye Res. – 1989. – N 49. – P. 645–663.

196. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis / R. R. A. Bourne [et al.] // *Lancet Glob Health*. – 2017. – Vol. 5 (9). – P. e888–897.
197. MALDI MS imaging analysis of apolipoprotein E and lysyl oxidase-like 1 in human lens capsules affected by pseudoexfoliation syndrome / M. Ronci [et al.] // *J Proteomics*. – 2013. – N 82. – P. 27–34.
198. Margeta, M. A. CD163+ macrophages infiltrate axon bundles of postmortem optic nerves with glaucoma / M. A. Margeta, E. M. Lad, A. D. Proia // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 256 (12). – P. 2449–2456.
199. Mead, B. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles promote neuroprotection in a genetic DBA/2J mouse model of glaucoma / B. Mead, Z. Ahmed, S. Tomarev // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2018. – Vol. 59 (13). – P. 5473–5480.
200. Mechanical strain induces distinct human scleral fibroblast lineages: Differential roles in cell proliferation, apoptosis, migration, and differentiation / C. Qiu [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2018. – Vol. 59 (6). – P. 2401–2410.
201. Meng, X. M. TGF-beta: the master regulator of fibrosis / X. M. Meng, D. J. Nikolic-Paterson, H.Y. Lan // *Nat Rev Nephrol*. – 2016. – N 12. – P. 325–338.
202. Mitomycin C and 5-fluorouracil antimetabolite therapy for pediatric glaucoma filtration surgery / M. Snir [et al.] // *Ophthalmic Surg Lasers*. – 2000. – Vol. 31 (1). – P. 31–37.
203. Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome / C. R. Harrell [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8 (5). – P. E467.
204. Morphological abnormalities of Schlemm's canal in primary open-angle glaucoma from the aspect of aging / T. Hamanaka [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2016. – Vol. 57 (2). – P. 692–706.
205. Morphopathological changes in glaucoma-induced trabecular meshwork / D. Petraru [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. – 2011. – Vol. 115, N 3. –

P. 894–898.

206. Muhsen, S. Severe visual loss and recovery post trabeculectomy- A case report / S. Muhsen // *Am J Ophthalmol Case Rep.* – 2018. – N 10. – P. 91–95.

207. Multipotent stem cells from trabecular meshwork become phagocytic TM cells / Y. Du [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. 53. – P. 1566–1575.

208. Murphy, C. G. Juxtacanalicular tissue in pigmentary and primary open-angle glaucoma. The hydrodynamic role of pigment and other constituents / C. G. Murphy, M. Johnson, J. A. Alvarado // *Arch Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 110 (12). – P. 1779–1785.

209. Napier, M. L. Changing patterns in treatment of angle closure glaucoma / M. L. Napier, A. Azuara-Blanco // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2018. 29 (2). – P. 130–134.

210. Nesterov, A. P. Sinus trabeculectomy. Preliminary results of 100 operations / A. P. Nesterov, N. V. Federova, Y. E. Batmanov // *Br J Ophthalmol.* – 1972. – Vol. 56 (11). – P. 833–839.

211. Nilsson, S. F. E. The uveoscleral outflow routes/ S. F. E. Nilsson // *Eye.* – 1997. – Vol. 11. – P. 149–154.

212. Non-Synonymous variants in premelanosome protein (PMEL) cause ocular pigment dispersion and pigmentary glaucoma / A. A. Lahola-Chomiak [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2019. Vol. 28 (8). – P. 1298–1311.

213. Novel glaucoma procedures: a report by the American Academy of Ophthalmology / B. A. Francis [et al.] // *Ophthalmology.* – 2011. – N 118. – P. 1466–1480.

214. Nuzzi, R. Glaucoma: Biological trabecular and neuroretinal pathology with perspectives of therapy innovation and preventive diagnosis / R. Nuzzi, F. Tridico // *Front Neurosci.* – 2017. – N 11. – P. 494.

215. Obstruction of trabecular orifices in primary open-angle glaucoma / C. M. Potau [et al.] // *Eur J Anat.* – 2002. – Vol. 6 (2). – P. 75–81.

216. Oh, S. H. Topographical analysis of non-glaucomatous myopic optic discs using a confocal scanning laser ophthalmoscope (TopSS) / S. H. Oh, S. K. Chung, N. Y. Lee // *Semin Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 30 (5–6). – P. 397–409.

217. Okafor, K. Update on pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma / K. Okafor, K. Vinod, S. J. Gedde // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 28 (2). – P. 154–160.
218. Outflow facility and extent of angle closure in a porcine model / Y. Hong [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 257 (6). – P. 1239–1245.
219. Overby, D. R. The changing paradigm of outflow resistance generation: towards synergistic models of the JCT and inner wall endothelium / D. R. Overby, W. D. Stamer, M. Johnson // *Exp Eye Res.* – 2009. – N 88. – P. 656–670.
220. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery / O. Yamanaka [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2015. – N 15. – P. 157.
221. Pattabiraman, P. P. Elevated intraocular pressure induces Rho GTPase mediated contractile signaling in the trabecular meshwork / P. P. Pattabiraman, T. Inoue, P. V. Rao // *Exp Eye Res.* – 2015. – N 136. – P. 29–33.
222. Peripapillary sclera architecture revisited: A tangential fiber model and its biomechanical implications / A. P. Voorhees [et al.] // *Acta Biomater.* – 2018. – Vol. 79. – P. 113–122.
223. Pigment dispersion syndrome progression to pigmentary glaucoma in a latin american population / H. F. Gomez Goyeneche [et al.] // *J Curr Glaucoma Pract.* – 2015. – Vol. 9 (3). – P. 69–72.
224. Pilot study for three-dimensional assessment of laminar pore structure in patients with glaucoma, as measured with swept source optical coherence tomography // K. Omodaka [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (11). – P. e0207600.
225. Possible role of differentially expressing novel protein markers (ligatin and fibulin-7) in human aqueous humor and trabecular meshwork tissue in glaucoma progression / K. Basu [et al.] // *Cell Biol Int.* – 2019. – Vol. 43 (7). – P. 820–834.
226. Post-miosis changes in the anterior chamber structures in primary and lens-induced secondary chronic angle-closure glaucoma / M. Li [et al.] // *Int J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 12 (4). – P 675–680.
227. Potential artifacts in scanning electron microscopy of the trabecular meshwork in glaucoma / M. Maglio [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 1980. – Vol. 90 (5). –

P. 645–653.

228. Potential regulatory molecules in the human trabecular meshwork of patients with glaucoma: immunohistochemical profile of a number of inflammatory cytokines / S. Taurone [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – Vol. 11 (2). – P. 1384–1390.

229. Predictive approach identifies molecular targets and interventions to restore angiogenesis in wounds with delayed healing / S. Nagaraja [et al.] // *Front Physiol.* – 2019. – N 10. – P. 636.

230. Prevalence of ocular pseudoexfoliation syndrome and associated complications in Riyadh, Saudi Arabia / S. A. Al-Saleh [et al.] // *Saudi Med J.* – 2015. – Vol. 36 (1). – P. 108–112.

231. Prevalence of open angle glaucoma in risk groups in slavonia and baranya region / J. Barac [et al.] // *Acta Clin Croat.* – 2017. – Vol. 56 (4). – P. 789–794.

232. Prevalence of primary glaucoma as diagnosed by study optometrists of L. V. Prasad eye Institute – Glaucoma Epidemiology and Molecular Genetics Study / U. K. Addepalli [et al.] // *Ophthalmic Epidemiol.* – 2018. – N 29. – P. 1-5.

233. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know / X. Sun [et al.] // *Prog Retin Eye Res.* – 2017. – N 57. — P. 26–45.

234. Proteomic alterations in aqueous humor from patients with primary open angle glaucoma / S. Sharma [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2018. – N 59. – P. 2635-2643.

235. Quantification of pulse-dependent trabecular meshwork motion in normal humans using phase-sensitive OCT / Xin C. [et al.] // *Inves Ophthalmol Vis Sci.* – 2018. – N 59. – P. 3675–3681.

236. Quantitative analysis of «plaque material» in the inner- and outer wall of Schlemm's canal in normal- and glaucomatous eyes / E. Lutjen-Drecoll, T. Shimizu, M. Rohrbach, J. W. Rohen // *Exp Eye Res.* – 1986. – N 42. – P. 443–455.

237. Quigley, H. A. Development of diagnostic and treatment strategies for glaucoma through understanding and modification of scleral and lamina cribrosa connective tissue / H. A. Quigley, F. E. Cone // *Cell Tissue Res.* – 2013. – Vol. 353, № 2. – P. 231–244.

238. Quigley, H. A. Scanning electron microscopy of trabeculectomy specimens from eyes with open-angle glaucoma / H. A. Quigley, E. M. Addicks // *Am J Ophthalmol.* – 1980. – Vol. 90 (6). – P. 854–857.
239. Ran, W. TGF-beta2 stimulates Tenon's capsule fibroblast proliferation in patients with glaucoma via suppression of miR-29b expression regulated by Nrf2 / W. Ran, D. Zhu, Q. Feng // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2015. – N 8. – P. 4799–4806.
240. Review of biomarkers in ocular matrices: challenges and opportunities / M. Tamhane [et al.] // *Pharm Res.* – 2019. – Vol. 36 (3). – P. 40.
241. Reynolds, A. C. Clinical perspectives on glaucoma filtering surgery. Antiproliferative agents / A. C. Reynolds, G. L. Skuta // *Ophthalmol. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 13, – N 3. – P. 501–515.
242. Reznicek, L. Possibilities and limitations of glaucoma surgery / L. Reznicek, Y. Boghos, L. M. Lanzl // *Ophthalmologe.* – 2016. – Vol. 113 (10). – P. 833–837.
243. Rho-kinase inhibition reduces myofibroblast differentiation and proliferation of scleral fibroblasts induced by transforming growth factor β and experimental glaucoma / I. Pitha [et al.] // *Transl Vis Sci Technol.* – 2018. – Vol. 14 (6). – P. 6–7.
244. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project / A. Le [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2003. – Vol. 44 (9). – P. 3783–3789.
245. Ritch, R. Exfoliation syndrome / R. Ritch, U. Schlotzer-Schrehardt // *Surv Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 45 (4). – P. 265–315.
246. Ritch, R. Ocular and systemic manifestations of exfoliation syndrome / R. Ritch // *J Glaucoma.* – 2014. – Vol. 23 (8 Suppl 1). – P. 1–8.
247. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome / U. Schlotzer-Schrehardt [et al.] // *Exp Eye Res.* – 2001. – Vol. 73 (6). – P. 765–780.
248. Saheb, H. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions / H. Saheb, II. Ahmed // *Current opinion in ophthalmology.* – 2012. –

N 23. – P. 96–104.

249. Sampaolesi, R. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes / R. Sampaolesi, C. Argento // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1977. – Vol. 16 (4). – P. 302–314.

250. Sayed, M. S. Recent advances in the surgical management of glaucoma in exfoliation syndrome / M. S. Sayed, R. K. Lee // *J. Glaucoma.* – 2018. – Vol. 27. – P. 95–101.

251. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork: understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma / R. Sihota [et al.] // *Indian J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 60 (3). – P. 183–188.

252. Scheie, H. G. Pigment dispersion syndrome: a clinical study / H. G. Scheie, J. D. Cameron // *Br J Ophthalmol.* – 1981. – Vol. 65 (4). – P. 264–269. DOI: 10.1136/bjo.65.4.264.

253. Schlemm's canal and the collector channels at different developmental stages in the human eye / J. M. Ramirez [et al.] // *Cells Tissues Organs.* – 2004. – Vol. 178 (3). – P. 180–5.

254. Schlemm's canal endothelia, lymphatic, or blood vasculature? / R. F. Ramos [et al.] // *J Glaucoma.* – 2007. – N 16. – P. 391–405.

255. Schlemm's canal measured by optical coherence tomography and correlation study in a healthy Caucasian child population / J. I. Fernandez-Vigo [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 97 (4). – P. e493–e498.

256. Schlotzer-Schrehardt, U. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome/ glaucoma – new insights from LOXL1 gene associations / U. Schlotzer-Schrehardt // *Exp. Eye Res.* – 2009. – Vol. 88, – № 4. – P. 776–785.

257. Secondary surgical intervention after primary glaucoma filtration surgery: an Ontario population-based study / J. J. Armstrong [et al.] // *Can. J. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 54 (2). – P. 212–222.

258. Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)-null mice exhibit more uniform outflow / S. S. Swaminathan [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2013. – N 54. – P. 2035–2047.

259. Serum insulin-like growth factor-1 levels in patients with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma / A. S. Dogan [et al.] // *Int Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 37 (2). – P. 371–375.
260. Severe loss of central vision in patients with advanced glaucoma undergoing trabeculectomy / Law S.K., Nguyen A.M., Coleman A.L., Caprioli J. // *Arch. Ophthalmol.* – 2007. – N 125. – P. 1044–1055.
261. Shields, M. B. Color atlas of glaucoma / M. B. Shields. – Baltimore : Williams & Wilkins, – 1998. – 250 p.
262. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts / H. Sorg [et al.] // *Eur. Surg. Res.* – 2017. – N 58. – P. 81–94.
263. Sood, V. Self-monitoring of intraocular pressure outside of normal office hours using rebound tonometry: initial clinical experience in patients with normal tension glaucoma / V. Sood, U. S. Ramanathan // *J Glaucoma.* – 2016. – Vol. 25 (10). – P. 807–811.
264. Spencer, W. H. Scanning electron microscopy of human ocular tissues: trabecular meshwork / W. H. Spencer, J. Alvarado, T. L. Hayes // *Invest Ophthalmol.* – 1968. – Vol. 7 (6). – P. 651–662.
265. Stamer, W. D. Current understanding of conventional outflow dysfunction in glaucoma / W. D. Stamer, T. S. Acott // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2012. – N 23. – P. 135–143.
266. Stem cells from trabecular meshwork home to TM tissue in vivo / Y. Du [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2013. – Vol. 54 (2). – P. 1450–1459.
267. Structure-function changes of the porcine distal outflow tract in response to nitric oxide / S. Waxman [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2018. – N 59. – P. 4886–4895.
268. Sturmer, J. P. E. Do we perform glaucoma surgery too late? / J. P. E. Sturmer, C. Faschinger // *Klin Monbl Augenheilkd.* – 2018. – Vol. 235 (11). – P. 1269–1277.
269. Substances of interest that support glaucoma therapy / S. C. Sacca [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11 (2). – P. E239.

270. Suppression of TGF-beta pathway by pirfenidone decreases extracellular matrix deposition in ocular fibroblasts in vitro / T. Stahnke [et al.] // PLoS One. – 2017. – N 12. – P. e0172592.
271. Tam, D. Y. Nd:YAG laser goniotomy: indications and procedure / D. Y. Tam, H. S. Barnebey, I. Ahmed // J Glaucoma. – 2013. – Vol. 22 (8). – P. 620–625.
272. Tamm, E. R. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects / E. R. Tamm // Exp. Eye Res. – 2009. – Vol. 88 – N 4. – P. 648–655.
273. Targeting transforming growth factor- β signaling in primary open-angle glaucoma / J. Wang [et al.] // J. Glaucoma. – 2017. – Vol. 26 (4). – P. 390–395.
274. Terraciano, A. J. Management of refractory glaucoma in childhood / A. J. Terraciano, P. A. Sidoti // Curr Opin Ophthalmol. – 2002. – Vol. 13 (2). 97–102.
275. TGF- β induces phosphorylation of phosphatase and tensin homolog: implications for fibrosis of the trabecular meshwork tissue in glaucoma / N. Tellios [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 812.
276. The Association of refractive error with glaucoma in a multiethnic population / L. Shen [et al.] // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123 (1). – P. 92–101.
277. The connective tissue phenotype of glaucomatous cupping in the monkey eye - clinical and research implications / H. Yang [et al.] // Prog Retin Eye Res. – 2017. – Vol. 59. – P. 1–52.
278. The effect of trabeculectomy on serum brain-derived neurotrophic factor levels in primary open-angle glaucoma / M. M. Uzel [et al.] // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2018. – Vol. 256 (6). – P. 1173–1178.
279. The effect on wound healing of pazopanib and bevacizumab compared with corticosteroid in experimental glaucoma filtration surgery / S. G. Kobat [et al.] // Int J Ophthalmol. – 2018. – Vol. 11 (12). – P. 1909–1915.
280. The heritability of pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma / A. Tandon [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2019. – Vol. 202. – P. 55–61.
281. The inheritance of juvenile onset primary open angle glaucoma / V. Gupta [et al.] // Clin Genet. – 2017. – N 92. – P. 134–142.

282. The pore density in the inner wall endothelium of Schlemm's canal of glaucomatous eyes / M. Johnson [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2002. – Vol. 43 (9). – P. 2950–2955.

283. The relationship between pore density and outflow facility in human eyes / R. R. Allingham [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1992. – Vol. 33 (5). – P. 1661-1669.

284. The role of matricellular proteins in glaucoma / D. M. Wallace [et al.] // *Matrix Biol.* – 2014. – Vol. 37. – P. 174–182. doi: 10.1016/j.matbio.2014.03.007.

285. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery / L. Chang [et al.] // *Surv Ophthalmol.* – 2000. – N 45. – P. 49–68.

286. The role of transforming growth factor β in glaucoma and the therapeutic implications / M. A. Prendes [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 97 (6). – P. 680–686.

287. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of eye diseases / C. R. Harrell [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – N 1089. – P. 47–57.

288. TIMP1 TIMP2 and TIMP4 are increased in aqueous humor from primary open angle glaucoma patients / E. L. A. Briggs [et al.] // *Mol Vis.* – 2015. – N 21. – P. 1162-1172.

289. Tissue inhibitor of metalloproteinase 4 in aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma and its role in proteolysis imbalance / N. Fountoulakis [et al.] // *BMC Ophthalmology.* – 2013. – N 13. – P. 69.

290. Tonimoto, S. A. Options in pediatric glaucoma after angle surgery has failed / S. A. Tonimoto, J. D. Brandt // *Curr. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 17, № 2. – P. 132-137.

291. Trabectome outcomes across the spectrum of glaucoma disease severity / S. F. Ahmed [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 256 (9). – P. 1703-1710.

292. Trabeculectomy with combined use of subconjunctival collagen implant

and low-dose mitomycin C / T. Dada [et al.] // J. Glaucoma. – 2013. – Vol. 22 (8). – P. 659–662.

293. Treatment of Advanced Glaucoma Study: a multicentre randomised controlled trial comparing primary medical treatment with primary trabeculectomy for people with newly diagnosed advanced glaucoma-study protocol / A. J. King [et al.] // British Journal of Ophthalmology. – 2018. – N 102. – P. 922–928.

294. Visualization of the conventional outflow pathway in the living human eye / L. Kagemann [et al.] // Ophthalmology. – 2012. – N 119. – P. 1563–1568.

295. Vohra, R. The role of inflammation in the pathogenesis of glaucoma / R. Vohra, J. C. Tsai, M. Kolko // Surv Ophthalmol. – 2013. – Vol. 58 (4). – P. 311–320.

296. Weinreb, R. N. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review / R. N. Weinreb, T. Aung, F. A. Medeiros // JAMA. – 2014. – Vol. 311 (18). – P. 1901–1911.

297. What is the risk of developing pigmentary glaucoma from pigment dispersion syndrome? / Y. Siddiqui [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135 (6). – P. 794–799.

298. Williams, P. A. Lasker/IRRF initiative on astrocytes and glaucomatous neurodegeneration participants. neuroinflammation in glaucoma: A new opportunity / P. A. Williams, N. Marsh-Armstrong, G. R. Howell // Exp Eye Res. – 2017. – N 157. – P. 20–27.

299. Wong, Y. Z. The roles of cornea and axial length in corneal hysteresis among emmetropes and high myopes: a pilot study / Y. Z. Wong, A. K. Lam // Curr Eye Res. – 2015. – Vol. 40 (3). – P. 282–289.

300. Wound healing related agents: ongoing research and perspectives / K. Kaplani [et al.] // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2018. – N 129. – P. 242–253.

301. Yang, Q. Effect of myricetin on primary open-angle glaucoma / Q. Yang, Y. Li, L. Luo // Transl Neurosci. – 2018. – N 9. – P. 132–141.

302. Zada, M. Modulation of fibroblasts in conjunctival wound healing / M. Zada, U. Pattamatta, A. White // Ophthalmology. – 2018. – Vol. 125 (2). – P. 179–192.

303. Zuo, L. Combined application of bevacizumab and mitomycin C or bevacizumab and 5-fluorouracil in experimental glaucoma filtration surgery / L. Zuo, J. Zhang, X. Xu // J Ophthalmol. – 2018. – N 9. – Article ID 8965709.