

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирский филиал)

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Кулешова Ольга Николаевна

доктор биологических наук, профессор

Айдагулова Светлана Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Потапова Оксана Валентиновна

(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Сочинский институт (филиал), Департамент биомедицинских экологических и ветеринарных направлений, профессор)

доктор медицинских наук

Жукова Наталья Анатольевна

(Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория фармакологических исследований, ведущий научный сотрудник)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск)

Защита состоится « _____ » _____ 2020 г. в _____ ч на заседании диссертационного совета Д 208.062.07 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел.: (383) 229-10-83; <http://ngmu.ru/dissertation/477>)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

С. В. Залавина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 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 (Watanabe Y. et al., 2010; Sihota R. et al., 2012; Stamer W. D. et al., 2015; Keller K. E., Wirtz M. K., 2017; Pitha I. et al., 2018; Kaur I. et al., 2019). 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 (Егоров Е. А. и др., 2015).

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 (Шехтер А. Б., Гуллер А. Е., 2008; Волкова Н. В. и др., 2014; Vranka J. A. et al., 2015; Hollo G., 2017).

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 (Корчуганова Е. А., 2017; Tamm E. R. et al., 2009; Stamer W. D. et al., 2015; Nuzzi R, Tridico F., 2017; Huang A. S. et al., 2018; Kaur I. et al., 2019).

Степень разработанности темы исследования. 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 (Johnson M. S. et al., 2006; Huang H. et al., 2018). 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 (Юрьева Т. Н. и др., 2017; Quigley H. A., Cone F. E., 2013; Huard D. J., Lieberman R. L., 2018; Zada M. et al., 2018).

Прогнозирование рубцевания оперативно созданных путей оттока ВГЖ в фиброзной оболочке глаза в ответ на хирургическую травму остается нерешенной проблемой (Петров С. Ю., Сафонова Д. М., 2015; Lu L. J. et al., 2018; Nagaraja S. et al., 2019). 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, псевдоэкфолиативного материала) в юкстаканаликулярных 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 клеток инфильтрата и активацией стромальных матрикс-продуцирующих клеток.

Первичная глаукома с претрабекулярным блоком внутриглазной жидкости характеризуется отсутствием пигментной имбибии юкстаканаликулярной 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 псевдоэкфолиативной форм глаукомы. Мононуклеарные 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 итоговых научно-практических конференциях 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 «1-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).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «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 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сравнительное патоморфологическое исследование операционного материала (203 склеральных лоскута), полученного при проведении первичных 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 формами первичной глаукомы: врожденной (ПВГ) – 39 глаз, закрытоугольной (ПЗУГ) – 17, ювенильной (ПЮГ) – 36, простой открытоугольной (ПОУГ) – 36, псевдоэкссфолиативной (ПЭГ) – 56 и пигментной (ПГ) – 19 глаз (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследованного клинического материала

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

Исследование проспективное, после операции пациенты находились под наблюдением длительно до 7 лет, и результаты изучения резецированной склеры сопоставляли с длительностью гипотензивного эффекта трех видов склерэктомии (непроникающая глубокая (НГСЭ), глубокая (ГСЭ) и с использованием дренажа Ксенопласт) по уровню ВГД.

Критерии включения в исследование: клинический диагноз «глаукома» I–III стадий,

первичная операция и информированное согласие пациентов на использование результатов в научном исследовании. *Исключались* из исследования пациенты с терминальной стадией глаукомы, с сопутствующей офтальмопатологией (кроме катаракты), с обострением хронических соматических заболеваний, а также повторно оперируемые пациенты.

Комплексное офтальмологическое исследование и лечение проведены в Новосибирском филиале ФГАУ «МНТК «НМИЦ «Микрохирургия глаза» им. академика С. Н. Федорова» Минздрава России с 2012 по 2019 год. Лечение и манипуляции с пациентами проводили с их письменного 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).

Светооптическое и иммуногистохимическое исследование склеральных лоскутов. Иссекаемые в ходе антиглаукомной операции образцы склеры фиксировали в 4 % параформальдегиде. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону. Для иммуногистохимического (ИГХ) анализа в качестве первичных антител использовали мышинные anti-human поликлональные антитела к CD34 («Santa Cruz») в разведении 1 : 50 и антитела к CD68 производства Abcam (ab213363) в разведении 1 : 100 по инструкции производителей. Препараты анализировали с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCamMRc5 и компьютерной программы Zen blue (C.Zeiss, 2012).

Для электронно-микроскопического исследования образцы дофиксировали в 1 % растворе OsO₄ и заливали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие срезы (30–50 нм) контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца в парах щелочи натрия и исследовали в электронных микроскопах JEM 100-S и JEM 1010.

Морфометрическое исследование. Для каждой группы полуколичественно оценивали содержание клеточных элементов (матрикс-продуцирующих и клеток инфильтрата) в 10 резецированных лоскутах, отдельно в юкстаканаликулярной (проксимальной) и дистальной зонах при увеличении 480. 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 (по Diser B. et al., 2004; Kitaya K., Yasuo T., 2013).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью непараметрических методов: U-критерия Манна – Уитни (для сравнения двух групп) и критерия Краскелла – Уоллиса (для межгрупповых сравнений). Достоверными считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95 % и выше ($p \leq 0,05$). 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Резецированный склеральный лоскут пациентов, впервые прооперированных по поводу 6 разных форм глаукомы, включал в себя часть трабекулы, наружную стенку шлеммова канала, ЮКТ и дистальные (глубокие) слои склеры. Изучен клеточный состав: матрикс-продуцирующие, или резидентные, клетки – фибробласты, фиброциты; клеточный инфильтрат – макрофаги-меланофаги, лимфоциты; обращали отдельное внимание на ультраструктуру эндотелиоцитов элементов дренажной системы глаза (коллекторных канальцев и водяных вен) и внеклеточный матрикс.

В основе сравнения групп пациентов лежал принцип деления форм глаукомы по локализации сопротивления оттоку ВГЖ – по системе «блоков»: претрабекулярный и трабекулярный (Краснов М. М., 1965). Ввиду наличия претрабекулярного блока ВГЖ ПВГ сравнивали с ПЗУГ; ПЮГ и ПОУГ противопоставляли ПЭГ и ПГ, где причиной повышения ВГД служил блок на уровне трабекулы и шлеммова канала.

Первичная врожденная глаукома светооптически отличалась гиперплазией матрикс-продуцирующих клеток. Юкстаканаликулярная ткань и весь резецированный лоскут содержали многочисленные пролиферирующие фибробласты и в меньшей степени – фиброциты, локализующиеся как диффузно, так и формирующие периваскулярные скопления. Структура склеры характеризовалась обилием коллекторных канальцев и выраженной гидрофильностью матрикса. Высокая пролиферативная активность клеточных элементов соединительной ткани при ПВГ может быть патогномоничной и служить фактором, провоцирующим блокаду зоны фильтрации. Во внеклеточном матриксе преобладали коллагеновые волокна с неравномерной плотностью и варьирующими тинкториальными свойствами, в том числе очаговой метакромазией 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. На фоне перицеллюлярных скоплений коллагеновых фибрилл отмечены электронно-прозрачные пространства, по-видимому, соответствующие интрасклеральным путям трафика и/или депонирования ВГЖ. В целом, образцы ПВГ резко отличались многочисленными матрикс-продуцирующими клетками при отсутствии клеточной инфильтрации и пигментной имбибиции ЮКТ.

Первичная закрытоугольная глаукома. У пациентов в анамнезе было зафиксировано резкое повышение ВГД в течение 1–8 недель до выполнения хирургического вмешательства. 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 макрофагами. 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. 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, визуализируемыми с помощью электронной микроскопии.

Первичная ювенильная глаукома. Соединительная ткань склеры характеризовалась полиморфными изменениями наружной стенки шлеммова канала и прилежащей ЮКТ, а также слабо выраженными эозинофилией и разволокнением внеклеточного матрикса. Отмечена слабая и умеренная пигментная имбибиция ЮКТ, 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. 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.

Простая открытоугольная глаукома. Склера пациентов при светооптическом изучении парафиновых, полутонких срезов и электронной микроскопии ультратонких срезов 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 ЮКТ имели признаки деструкции цитоплазматических органелл, а водяные вены имели резко суженные просветы. Однако в ряде случаев в ЮКТ и просветах коллекторных канальцев в проксимальных относительно шлеммова канала участках 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.

Пигментная глаукома характеризовалась значительной пигментной дисперсией с максимально выраженной пигментной имбибицией всех компартментов дренажной системы глаза. Достаточно крупные, многочисленные коричневые (или с различной степенью осmioфильности в ультратонких срезах) гранулы пигмента мигрировали с трафиком ВГЖ по элементам дренажной системы глаза вплоть до самых дистальных участков склерального лоскута, что сопровождалось индукцией фагоцитарной активности меланофагов и их гиперплазией, а также усилением моноклеарной клеточной инфильтрации и пролиферативной активностью матрикс-продуцирующих клеток. Плотность внеклеточного матрикса была неравномерной; и на парафиновых, и на полутонких срезах содержались скопления фибробластов и фиброцитов.

Первичная эксфолиативная глаукома. При светооптическом исследовании склеральных лоскутов пигментная имбибиция 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 гранулемами, содержащими наряду с лимфоцитами и макрофагами одиночные нейтрофилы.

При электронно-микроскопическом исследовании ЮКТ трабекулярные клетки с признаками атрофии и деструкции. Встречается различное количество экстрацеллюлярных гранул меланина, коллагеновых фибрилл и волокон, а также меланофаги с гетерогенными лизосомами. Субэндотелиально в ЮКТ и проксимальной склере отмечены очаговые скопления фибриллярного материала, по ультраструктуре соответствующие эксфолиативному материалу. Наряду с этим, отмечены патогномоничные для ПЭС резкие утолщения базальной мембраны с вплетениями рыхлых и плотных эластических волокон.

В проксимальной склере к элементам дренажной системы приурочены скопления матрикс-продуцирующих клеток с умеренно электронно-плотным цитоплазматическим матриксом и признаками высокой биосинтетической активности. В дистальной склере трафик ВГЖ организован в лишенных эндотелия пространствах между коллагеновыми волокнами, нередко контурируемых и пучками указанных волокон, и белковыми компонентами ВГЖ. Часть из этих путей трафика ВГЖ иногда содержат десквамированные атрофированные эндотелиоциты и фрагменты деструктурированных клеточных элементов.

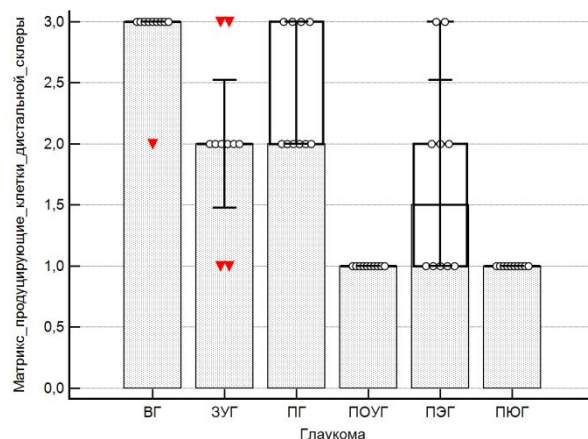
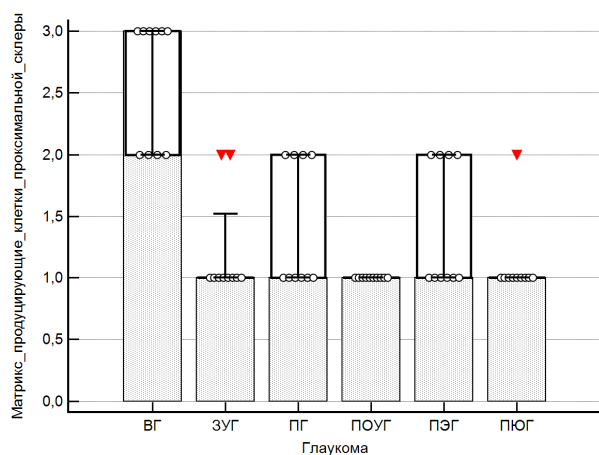
В целом, в склеральных лоскутах пациентов с ПЭГ заметна роль пигментной дисперсии, приводящей к фагоцитарной активности и гиперплазии меланофагов, в свою очередь, индуцирующих при наличии предрасполагающих факторов пролиферативную и биосинтетическую активность матрикс-продуцирующих клеток соединительной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

Иммуногистохимическое исследование склеральных лоскутов. Для уточнения роли макрофагов в патоморфогенезе первичной открыто- и закрытоугольной глаукомы было выполнено ИГХ исследование парафиновых срезов. В связи с высокой плотностью волокнистой соединительной ткани склеры изучена экспрессия маркера CD68 в образцах у 3 пациентов из каждой 6 групп. На фоне плотных коллагеновых волокон склеры выявлена гетерогенность продуктов ИГХ реакции, соответствующая плотности клеточных инфильтратов при изучении срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. CD68-позитивные клетки локализовались вблизи элементов дренажной системы глаза (коллекторных канальцев и водяных вен), при этом наиболее многочисленные – в склеральных лоскутах при ПЗУГ и ПГ. Содержание меченых клеток (в т.ч. их фрагментов, учитываемых при автоматическом компьютерном анализе изображения) на препаратах: 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. Из-за малого количества иммуноокрашенных образцов статистический анализ не проведен.

Другим маркером для иммуногистохимического исследования был выбран CD34 – высоко гликозилированный белок, экспрессируемый малодифференцированными производными мезенхимы и эндотелиоцитами кровеносных капилляров. Экспрессия CD34 была больше выражена в образцах пациентов с ПЗУГ, ПГ и ПВГ – формами глаукомы, которые характеризовалась наибольшим количеством стромальных клеток и эндотелия. Образцы ПЮГ и ПОУГ были почти идентичны; при ПЭГ наибольшая экспрессия приурочена к ЮКТ.

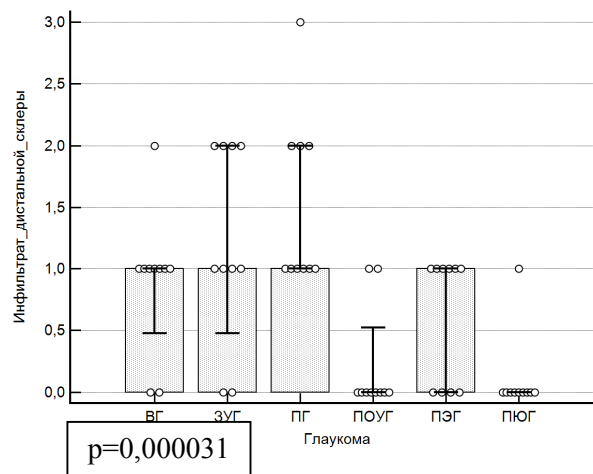
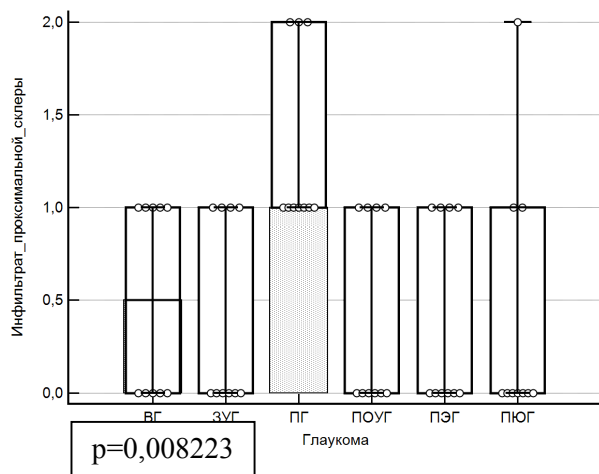
Сравнительное морфометрическое исследование. Первым этапом проведено межгрупповое сравнение с помощью критерия Краскелла – Уоллиса для проверки гипотезы о различиях по уровню выраженности изучаемого признака (количество матрикс-продуцирующих клеток и клеток инфильтрата в проксимальном и дистальном компартментах склеры между всеми 6 выборками (рисунки 1 и 2). Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами оказалась не верна. При этом количество матрикс-продуцирующих клеток преобладало в группе ВГ (как в проксимальных, так и в дистальных отделах), а также в случаях с ПГ и ПЭГ, причем при этих формах с трабекулярным уровнем ретенции наибольшим количеством стромальных клеток отличались дистальные отделы склерального лоскута.

Количество клеток инфильтрата было наибольшим в проксимальной и дистальной склере при ПГ, что можно интерпретировать как ответную реакцию на многочисленные гранулы меланина. Наряду с этим, сравнительно большое количество клеточных инфильтратов было характерно для ПЗУГ и ПЭГ, но преимущественно в дистальной области склеры.



Примечания: ось абсцисс – формы глаукомы, ось ординат – содержание клеточных элементов в склеральных лоскутах (проксимальной и дистальной склере), выраженное в баллах. Отмечены достоверные отличия ($p < 0,05$).

Рисунок 1 – 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. Отмечены достоверные отличия ($p < 0,05$).

Рисунок 2 – Межгрупповое сравнение содержания клеток инфильтрата (а – в проксимальной склере; б – в дистальной склере), критерий Краскелла – Уоллиса.

Далее с помощью критерия Манна – Уитни проводили попарное сравнение. Претрабекулярный блок: в группе ПВГ количество матрикс-продуцирующих клеток достоверно выше и в проксимальной ($p = 0,0003$), и в дистальной склере ($p = 0,0032$), что могло объясняться пролиферативным потенциалом в данной возрастной группе. При этом инфильтраты дистальной и проксимальной склеры достоверно не отличались (таблица 2).

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			P ^a
	N	Медиана	Среднеарифметический ранг	n	Медиана	Среднеарифметический ранг	
Инфильтрат дистальной склеры	10	1,0	9,3	10	1,0	11,7	0,3295
Инфильтрат проксимальной склеры	10	0,5	11,0	10	0,0	10,0	0,6750
МПК дистальной склеры	10	3,0	14,1	10	2,0	6,9	0,0032
МПК проксимальной склеры	10	3,0	15,1	10	1,0	5,9	0,0003

При ПГ в сравнении с ПОУГ достоверно превалировало количество мононуклеарных клеток как в проксимальной ($p = 0,0033$), так и дистальной склере ($p = 0,0005$) (таблица 3). При ПГ в сравнении с ПЭГ также достоверно превалировало количество мононуклеарных клеток в проксимальной ($p = 0,0033$) и дистальной склере ($p = 0,0080$), что объясняется ответной реакцией на патологические включения.

Таблица 3 – 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	1,0	14,9	10	0,0	6,1	0,0005
Инфильтрат проксимальной склеры	10	1,0	14,1	10	0,0	6,9	0,0033
МПК дистальной склеры	10	2,0	15,5	10	1,0	5,5	0,0001
МПК проксимальной склеры	10	1,0	12,5	10	1,0	8,5	0,0464

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

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 моноклеарных клеток инфильтрата в проксимальной ($p = 0,0033$) и дистальной склере ($p = 0,0080$), а также преобладало количество матрикс-продуцирующих клеток дистальной склеры ($p = 0,0481$). При этом не было обнаружено статистически достоверных различий по количеству матрикс-продуцирующих клеток проксимальных отделов склеры.

Эффективность антиглаукомных операций оценивали по достижению и длительности целевого ВГД. У пациентов с претрабекулярным блоком ВГЖ (ВГ, ПЗУГ) показана высокая эффективность проникающей хирургии, с компенсацией ВГД до 6 лет наблюдения. При ПОУГ наблюдали одинаковую эффективность непроникающей и проникающей хирургии в отдаленные сроки. При ПЮГ целевые цифры ВГД сохранялись в первые годы при всех видах оперативного вмешательства с постепенной редукцией гипотензивного эффекта после трех лет наблюдения. При ПЭГ наиболее высокую эффективность и длительность гипотензивного действия показала дренажная хирургия, с сохранением целевых цифр ВГД до 6 лет наблюдения. 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. В целом, анализ отдаленных результатов гипотензивной операции показал наибольшую эффективность при выполнении проникающей дренажной хирургии и наиболее кратковременную стабилизацию внутриглазного давления при непроникающей технике оперативного вмешательства.

Таким образом, при глаукоме стабильность и выраженность гипотензивного эффекта в послеоперационном периоде напрямую зависит от особенностей соединительной ткани дренажной системы и активности процессов облитерации искусственно созданных путей оттока ВГЖ (Кулешова О. Н. и др., 2008; Петров С. Ю., Сафонова Д. М., 2015; Vranka J. A. et al., 2015; Huang A. S. et al., 2016; Hollo G., 2017; Gajda-Derylo B. et al., 2019). По данным комплексного гистологического изучения склеральных лоскутов и проспективного клинического наблюдения пациентов с разными формами глаукомного поражения нами исследованы структурные основы фиброобразования интрасклеральных путей оттока ВГЖ.

Склера является наружной фиброзной оболочкой глазного яблока, плотная волокнистая соединительная ткань которой включает в себя резидентные и транзиторные клеточные элементы, внеклеточный матрикс (основное аморфное вещество), а также волокнистые структуры (коллагенового и эластического типа), объединенные общностью происхождения и выполняемых функций (Серов В. В., Шехтер А. Б., 1981).

Доминирующая роль в развитии избыточного рубцевания после гипотензивных операций принадлежит местным трофическим изменениям соединительной ткани дренажной системы глаза (Федоров А. А., 2013; Айдагулова С. В. и др., 2014; Nakamura M. et al., 2012; Inoue T., 2017; Kaur I. et al., 2019). Прогностическим критерием оценки адекватности процесса заживления служит изменение как резидентного клеточного состава, так и инфильтрата (Pitha I. et al., 2018; Qiu C. et al., 2018). Следовательно, успех хирургического лечения глаукомы зависит от течения ранозаживляющего процесса, который, в свою очередь, подлежит моделированию для оптимизации функционирования вновь сформированных путей оттока ВГЖ (Igarashi N. et al., 2018).

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 (Gupta D. et al., 2017; Ho J. et al., 2017; Pitha I. et al., 2018). Активацию фибробластов опосредованно стимулируют клетки воспалительного инфильтрата. Кроме того, к избыточной продукции соединительной ткани приводят нарушения во взаимоотношениях между фибробластами и макрофагами (Хорошилова-Маслова И. П. и др., 2000; Пальцев М. А., Аничков Н. М., 2001; Sorg H. et al., 2017; Basu K. et al., 2019).

Считалось, что соединительная ткань склеры представлена лишь клетками гистиогенного дифферона, однако клеточный состав склеры гетерогенный и, помимо клеток фибробластического ряда, также включает мононуклеарные инфильтраты, представленные клетками гематогенного дифферона, среди которых наиболее многочисленны CD68-позитивные макрофаги (Yamanaka O. et al., 2015; Schlereth S. L. et al., 2016). При иммуноферментном анализе ВГЖ пациентов с глаукомой было установлено увеличение количества клеток воспалительного инфильтрата по сравнению с нормотензивными пациентами по их цитокинпродуцирующему потенциалу (Черных В. В. и др., 2019).

Макрофаги способны оказывать профиброгенный эффект, выделяя активирующие фиброциты цитокины и секретируя факторы, запускающие ангиогенез и другие пролиферативные процессы в соединительной ткани (Margeta M. A. et al., 2018). Однако роль макрофагов в ремоделировании соединительной ткани дренажных путей глаза при глаукомном процессе не исследована.

Нами изучена экспрессия универсального маркера макрофагов CD68 при 6 разных формах первичной глаукомы. 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 ПГ, так и при остро развивающейся картине ПЗУГ, по-видимому, способствует выработке провоспалительных и профиброгенных стимулов в области дренажных путей.

С помощью ИГХ исследования изучена экспрессия фибронектина и CD34 в зоне антиглаукомного оперативного вмешательства у пациентов с рефрактерным течением ПОУГ,

использующих местные гипотензивные препараты различных групп (Айдагулова С. В. и др., 2014). Больше количество меченых эндотелиоцитов содержалось в образцах склеры пациентов, применяющих β -блокаторы в сочетании с ингибиторами карбоангидразы.

В нашем исследовании экспрессия белка CD34 была наибольшей при формах глаукомы с претрабекулярным уровнем блокады оттока ВГЖ. При ВГ повышенная экспрессия маркера CD34 может объясняться возрастом 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 глаукомы, что в целом соответствует данным о положительной корреляции воспаления 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 ввиду активирующего действия патологических включений на стромальные и эндотелиальные клетки.

По данным 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. Следует отметить, что 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 мононуклеарного клеточного инфильтрата. Кроме того, при ПГ в сравнении с ПОУГ и ПЭГ превалировало количество мононуклеарных 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 мононуклеарных и активацией стромальных матрикс-продуцирующих клеток, в особенности в ответ на наличие патологических включений, которые преобладают при формах глаукомы с трабекулярным блоком. На основании результатов патоморфологического исследования, нами предложен

алгоритм выбора гипотензивного оперативного вмешательства в зависимости от формы глаукомы (рисунок 3).

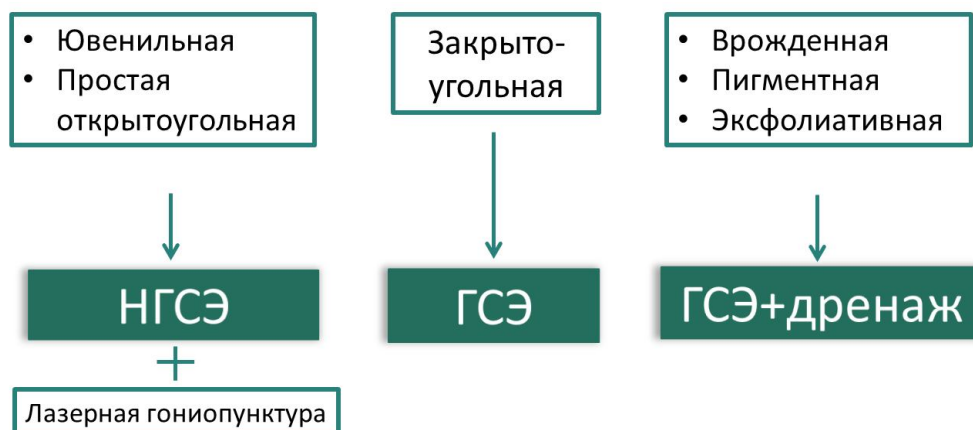


Рисунок 3 – Алгоритм выбора гипотензивного оперативного вмешательства в зависимости от формы глаукомы

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 имбибиции юстаканаликулярной 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 юстаканаликулярной 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 формами первичной глаукомы, при врожденной, пигментной и псевдоэксфолиативной глаукоме целесообразно выполнение дренажной хирургии (глубокая склерэктомия с дренажом), при закрытоугольной глаукоме – выполнение проникающей хирургии (глубокой склерэктомии), при ювенильной и простой открытоугольной глаукоме допустим выбор непроникающей глубокой склерэктомии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Лазарева, А. К.** Клинико-морфологические особенности дренажной системы глаза у пациентов с глаукомой / **А. К. Лазарева, О. Н. Кулешова, С. В. Айдагулова** // **Медицина и образование в Сибири.** – 2013. – № 4. – С. 36.

2. Кулешова, О. Н. Структурные особенности соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэксфолиативной глаукомой / О. Н. Кулешова, **А. К. Лазарева** // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2014. – Т. 34, № 3. – С. 56–60.

3. Возможности и оценка эффективности гипотензивной терапии при псевдоэксфолиативном синдроме / О. Н. Кулешова [и др., в том числе **А. К. Лазарева**] // **Вестник офтальмологии.** – 2017. – Т. 133, № 4. – С. 47–54.

4. Дифференциальная диагностика и лечение иридокорнеального эндотелиального синдрома Чандлера / **А. К. Лазарева** [и др.] // **Вестник офтальмологии.** – 2018. – Т. 134, № 1. – С. 77–84.

5. Полиморфизм изменений дренажной системы глаза при глаукоме / **А. К. Лазарева** [и др.] // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2018. – Т. 38, № 5. – С. 32–37.

6. Особенности детской глаукомы: Обзор литературы / **А. К. Лазарева** [и др.] // **Национальный журнал глаукома.** – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 102–112.

7. Морфометрическое исследование клеток соединительной ткани склеральных лоскутов при первичной глаукоме в зависимости от уровня ретенции внутриглазной жидкости / **А. К. Лазарева** [и др.] // **Journal of Siberian Medical Sciences.** – 2019. - № 4. – С. 75 – 85.

8. Экспрессия CD68 в склеральных лоскутах при разных формах первичной глаукомы / С. В. Айдагулова [и др., в том числе **А. К. Лазарева**] // **Вестник ВолгГМУ.** – 2019. – № 4. – С. 106–109.
9. Изучение субклеточных маркеров прогнозирования фиброза транссклеральных путей оттока внутриглазной жидкости при гипотензивной хирургии псевдоэкссфолиативной глаукомы / В. В. Дулидова [и др., в том числе **А. К. Лазарева**] // **Современные технологии в офтальмологии.** – 2017. – № 3. – С. 66–68.
10. **Лазарева, А. К.** Морфологический компонент в глаукомном процессе: изменения интрасклеральных путей оттока / **А. К. Лазарева** // **Современные технологии в офтальмологии.** – 2018. – № 4. – С. 170–172.
11. Изучение распространенности и ультраструктурных нарушений при псевдоэкссфолиативной глаукоме / Е. А. Ташлыкова [и др., в том числе **А. К. Лазарева**] // **Современные технологии в офтальмологии.** – 2018. – № 4. – С. 236–238.
12. **Лазарева, А. К.** Клинико-морфологическое исследование дренажной системы глаза у пациентов с открыто- и закрытоугольной глаукомой / **А. К. Лазарева, С. В. Айдагулова, О. Н. Кулешова** // **Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека : сборник научных трудов Всерос. конф. с междунар. участием.** – С-Пб, 2013. – С. 9–12.
13. **Лазарева, А. К.** Электронно-микроскопическое исследование склерального лоскута при разных формах глаукомы / **А. К. Лазарева** // **Авиценна-2013 : материалы 4-й Российской науч.-практ. конкурс-конф. студентов и молодых ученых.** – Новосибирск, 2013. – Т. 2 – С. 184–185.
14. **Лазарева, А. К.** Ремоделирование соединительной ткани в склеральных лоскутах при двух формах первичной глаукомы / **А. К. Лазарева** // **Материалы 52-й Международной научной студенческой конференции МНСК.** – Новосибирск, 2014. – С. 64–65.
15. **Лазарева, А. К.** Морфологические особенности соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэкссфолиативной глаукомой / **А. К. Лазарева** // **Авиценна-2014 : материалы 5-й Российской науч.-практ. конкурс-конф. студентов и молодых ученых.** – Новосибирск, 2014. – Т. 2. – С. 49–50.
16. **Лазарева, А. К.** Клинико-морфологическое исследование первично оперированной псевдоэкссфолиативной глаукомы / **А. К. Лазарева** // **Материалы 10-й Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. Москва, 19 марта 2015** // **Вестник РГМУ.** – 2015. – № 2. – С. 632.
17. Ващук, В. А. Клиническое и гистологическое исследование впервые и повторно оперированной первичной ювенильной глаукомы / В. А. Ващук, **А. К. Лазарева** // **Авиценна-2016 : материалы 7-й Российской науч.-практ. конференции с международным участием студентов и молодых ученых.** – Новосибирск, 2016. – Т. 2. – С. 56–58.
18. Рагозина, Е. А. Клинико-морфологическое исследование врожденной глаукомы /

Е. А. Рагозина, **А. К. Лазарева** // Авиценна-2016 : материалы 7-й Российской науч.-практ. конференции с международным участием студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2016. – Т. 2. – С. 63–64.

19. Рагозина, Е. А. Влияние изменений дренажной системы глаза на результат гипотензивного оперативного вмешательства при псевдоэксfolиативной глаукоме / Е. А. Рагозина, Е. А. Пичикова, **А. К. Лазарева** // Авиценна-2018 : материалы 9-й Российской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2018. – Т. 2. – С. 105–106.

20. Involvement of the trabecular meshwork, distal and proximal layers of sclera in increasing the resistance of the outflow pathways in pseudoexfoliation glaucoma / O. N. Kuleshova, A. K. Lazareva et al. // Abstract book of the 13th European Glaucoma Society Congress. – Florence, Italy, 2018. – P. 75.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГД – внутриглазное давление
ВГЖ – внутриглазная жидкость
ГСЭ – глубокая склерэктомия
ИГХ – иммуногистохимия
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