

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия министерства здравоохранения Российской Федерации»

---

на правах рукописи

**Тезелашвили Теа Нодаровна**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ  
ГЛАУКОМЕ**

14.01.07 – глазные болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
доктор медицинских наук  
профессор С.А. Петров

Тюмень – 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение.....	4
Основная часть.....	12
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Дистрофический компонент в этиопатогенезе глаукомы.....	14
1.2. Роль иммунной системы в патогенезе дисплатико-зависимых нарушений при первичной глаукоме.....	18
1.3. Клинико-функциональная характеристика дистрофических проявлений органа зрения при первичной глаукоме.....	40
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	51
Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение.....	59
3.1. Анализ клинико-иммунологических характеристик у больных первичной глаукомой.....	59
3.2. Сравнительная характеристика клинико-иммунологических признаков при первичной открытоугольной глаукоме и первичной закрытоугольной глаукоме.....	66
3.3. Сравнительная характеристика дистрофических изменений при первичной открытоугольной глаукоме и первичной закрытоугольной глаукоме.....	72
3.4. Характеристика содержания цитокинов в сыворотке крови у больных с первичной глаукомой.....	79
3.5. Влияние цитокинов сыворотки крови на термометрические характеристики глаза при первичной глаукоме.....	84
Заключение.....	87
Выводы.....	90

Практические рекомендации.....	92
Список сокращений.....	93
Список литературы.....	96

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Одной из наиболее актуальных проблем в офтальмологии является первичная глаукома, имеющая большое медико-социальное значение ввиду высокой распространенности и тяжести исходов заболевания, нередко ведущих к слепоте и инвалидности.

Результаты многоцентровых эпидемиологических исследований, проведенных в последнее десятилетие в разных странах, свидетельствуют о значительном росте заболеваемости глаукомой. Так, по данным Н. Quigly за период 1996-2006 гг. число больных глаукомой в мире составляет 66 млн. человек, но к 2020 г. их количество, возможно, возрастет до 79,6 млн. По расчетным данным J. Goldberg (2000) к 2030 году число больных глаукомой может увеличиться в 2 раза [Либман Е.С., Чумаева Е.А., Елькина Я.Э., 2006].

В большинстве регионов России также отмечен в последние годы рост заболеваемости глаукомой. Анализ за период 1994-2002 гг., проведенный в 27 субъектах РФ, показал повышение частоты глаукомы в среднем от 3,1 до 4,7 на 1000 населения [Либман Е.С., Чумаева Е.А., Елькина Я.Э., 2006]. Медико-социальное значение глаукомы усугубляется ее ведущей ролью в формировании неустраняемой слепоты. Число ослепших вследствие глаукомы в мире по данным отдельных авторов варьирует от 5,2 млн. до 9,1 млн. человек. В России доля глаукомы в нозологической структуре слепоты и слабовидения возросла с 14% (1997) до 29% (2002-2005) [Либман Е.С., Шахова Е.В., 2000, 2006; Чумаева Е.А., 2000, 2006].

Одним из важнейших показателей состояния здоровья населения являются данные об инвалидности. В последние годы глаукома почти повсеместно в России занимает первое место в нозологической структуре причин инвалидности вследствие офтальмопатологии. На протяжении последнего десятилетия распространенность первичной инвалидности вследствие глаукомы возросла с 0,7 (1997) до 2,2 (2005) на 10000 взрослого населения [Либман Е.С., Чумаева Е.А., Елькина Я.Э., 2006].

Усугубилась и тяжесть первичной инвалидности, в групповой структуре которой контингент инвалидов I-II групп увеличился с 60% до 85% ввиду преимущественного наличия у больных глаукомой, впервые направленных на медико-социальную экспертизу, III-IV стадий заболевания [Либман Е.С., Шахова Е.В., 2000, 2006; Чумаева Е.А., 2000, 2006].

Все увеличивающаяся распространенность глаукомы, ее лидирующая роль в числе причин слепоты и инвалидности по зрению, недостаточная результативность лечебно-профилактических мероприятий, препятствующих утрате зрения лиц с глаукомой, обуславливают необходимость повышения эффективности разносторонних научных исследований, практических, организационных мер, способствующих своевременному выявлению, адекватному диспансерному лечению больных глаукомой.

Теоретической основой для разработки эффективных научно обоснованных методов диагностики, лечения и профилактики глаукомы являются базисные фундаментальные исследования, включающие расшифровку морфологических, иммунологических, биохимических и электрофизиологических основ патогенеза.

Доказана определенная роль в развитии глаукомы наследственности, обменных, нейроэндокринных, местных функциональных и дистрофических нарушений, изменении гемодинамики и перекисного окисления липидов. В настоящее время утвердился взгляд А.П. Нестерова на первичную глаукому как мультифакториальное заболевание с наличием порогового эффекта. [Стукалов С.Е., Захарова И.А., 1989].

По результатам проведенных ранее исследований было установлено, что у больных глаукомой имеются те или иные иммунные нарушения (на локальном и системном уровнях), определяется зависимость между характером иммунологических сдвигов и выраженностью глаукомного процесса. Именно иммунная система обеспечивает нормальную работу зрительного анализатора посредством сохранения антигенного постоянства микроструктур органа зрения и его функциональных компонентов [Бушуева Н.Н., Думброва Н.Е., 1993; Лазук А.В. с соавт., 1996; Першин К.Б. с соавт., 1999].

В работах, изучающих причины избыточного рубцевания после антиглаукомных операций, показана важная роль не только местных трофических изменений в зоне хирургического вмешательства, но и системного иммунитета больных глаукомой [Добрица Т.А., 1988; Захаров И.А., 1988; Краморенко Ю.С., 1992; Журавлева А.Н., 2007]. При этом иммунологические факторы патогенеза глаукомы наименее изучены. Однако они дают новые данные для объяснения механизма образования глаукомной экскавации диска зрительного нерва, в основе которой, безусловно, важную роль играет слабость решетчатой мембраны склеры [Курышева Н.И., 2006]. В доступной литературе мы не нашли достаточно материала, освещающего иммунологическую характеристику дистрофических изменений в структурах глазного яблока при первичной глаукоме.

Несмотря на достижения в диагностике, изучении патогенеза, лечении глаукомы, проблема профилактики слепоты и инвалидизации от этого заболевания не решена. Безусловно, новые факты, полученные в результате исследования иммунного звена патогенеза первичной глаукомы, откроют новые возможности для диагностики, профилактики и лечения этого заболевания.

### **Цель и задачи исследования**

Целью настоящей работы является изучение клинико-иммунологических характеристик дистрофических процессов в глазном яблоке в зависимости от формы и стадии первичной глаукомы.

Для достижения поставленной цели необходимо решение следующих задач:

1. Провести анализ клинико-иммунологических признаков вторичной иммунной недостаточности в зависимости от формы и стадии первичной глаукомы.
2. Оценить микроскопическое состояние формы, размера и количества эндотелиальных клеток роговицы при различных стадиях и формах первичной глаукомы.
3. Исследовать цитокиновый статус сыворотки крови при различных стадиях и формах первичной глаукомы и определить влияние провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на клинико-функциональные показатели при первичной глаукоме.
4. Исследовать влияние провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на термометрические характеристики глазного яблока при первичной глаукоме.

### **Научная новизна**

Впервые было установлено, что вторичная иммунная недостаточность и наличие аллергических состояний оказывают влияние на тяжесть течения глаукомного процесса как при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), так и при первичной закрытоугольной глаукоме (ПЗУГ), вызывая сужение полей зрения с височной и нижневисочной стороны.

Впервые выявлено, что с прогрессированием глаукомного процесса, нарастанием расстройства регуляции внутриглазного давления появляются микроскопические признаки эндотелиальной дистрофии роговой оболочки (уменьшение количества клеток с изменением формы и увеличением их размеров), которые более выражены при вторичной иммунной недостаточности (ВИН).

Впервые у больных с первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомой обнаружено повышение уровня цитокинов ИЛ-1, -2, -4 и -10. С ростом

степени выраженности глаукомного процесса установлено повышение ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови.

Впервые сопоставлены термометрические характеристики глазного яблока с уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с первичной глаукомой и показано отсутствие у них признаков, указывающие на наличие воспалительных реакций.

### **Практическая значимость работы**

Результаты проведенного клинико-иммунологического исследования расширяют представления об активном участии иммунной системы в патогенезе первичной глаукомы, а наличие клинических признаков вторичной иммунной недостаточности при первичной глаукоме обосновывают целесообразность использования иммулотропной терапии для коррекции дистрофических процессов, а также разработки методов контроля течения глаукомного процесса с целью достижения значительного позитивного терапевтического эффекта.

Выявленные изменения состояние формы, размера и количества эндотелиальных клеток роговицы при различных формах и стадиях первичной глаукомы являются дополнительной основой для интерпретации дистрофических изменений роговицы и клинических проявлений глаукомного процесса.

### **Методология и методы исследования**

В работе применялся комплексный подход к оценке иммунологической характеристики прогрессирующих дистрофических процессов при первичной глаукоме. В программу диссертации включены исследования: клинико-анамнестическое, офтальмологическое, иммунологическое. Полученные данные обрабатывались на ПЭВМ IBM/PC при помощи стандартных статистических пакетов «SPSS 11,5 for Windows» (среднее значение, дисперсия средних, параметрическое сравнение по критерию Стьюдента, коэффициента корреляций Спирмена с определением коэффициентов ранговой корреляции, частотный анализ, многофакторный регрессивный анализ).



### **Положения выносимые на защиту**

1. Морфофункциональное состояние иммунной системы оказывает влияние на течение глаукомного процесса вне зависимости от формы первичной глаукомы. При наличии клинических признаков вторичной иммунной недостаточности и аллергических состояний достоверно чаще встречается сужение полей зрения с височной и нижневисочной стороны.
2. Первичная открытоугольная и закрытоугольная глаукома сопровождается повышением уровня цитокинов ИЛ-1, -2, -4 и -10 и снижением ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови. Рост содержания в сыворотке крови ИЛ-8 напрямую ассоциируется с выраженностью глаукомной экскавации диска зрительного нерва, а ИЛ-6 – с прогрессированием глаукомного процесса.
3. При первичной глаукоме имеет место наличие дистрофических процессов роговой оболочки - уменьшается плотность эндотелиальных клеток с изменением их формы (полиморфизм) и размеров (полимегати́зм), выраженность которых усиливается при нарастании расстройства регуляции внутриглазного давления, прогрессирования глаукомного процесса и наличия клинических признаков вторичной иммунной недостаточности (ВИН).

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в учебном процессе кафедры глазных болезней ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в работе офтальмологического отделения и поликлиники ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени.

### **Степень достоверности результатов**

Диссертационное исследование базируется на результатах обследования 212 больных с верифицированным диагнозом первичной глаукомы в различных

стадиях. Достоверность полученных результатов основана на репрезентативности выборок данных, полученных в основной и контрольной группах пациентов. Проведено комплексное исследование, включающее клинико-anamnestические, офтальмологические, лабораторные иммунологические и статистические методы исследования. Для проверки статистических гипотез использованы разнообразные методы статистической обработки материала, в частности, факторный и корреляционный анализ.

### **Апробация работы**

Материалы работы и основные положения диссертации доложены на следующих научно-практических конференциях: IX съезд офтальмологов России (Москва, 2010); 45-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (Тюмень, 2011); научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2011); XIX научно-практической конференции офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения (Екатеринбург, 2011); 46-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (Тюмень, 2012); научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2012); научно-практической конференции с международным участием «V Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2012); XX научно-практической конференции офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения (Екатеринбург, 2012); VII терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 2013); заседание ассоциации офтальмологов Тюменской области (Тюмень, 2013).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», утвержденный ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста на русском языке, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 178 источников (68 – отечественных и 110 – иностранных). Работа иллюстрирована 26 таблицами и 10 рисунками.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Несмотря на огромное количество проведенных исследований, как в России [Стукалов С.Е., Захарова И.А., 1989; Волков В.В., 2001; Еричев В.П. 2001, 2008; Курышева Н.И., 2002; Нестеров А.П., 2008; Страхов В.В., Алексеев В.В., 2012;], так и за рубежом [Quigley H.A., 1995; Tezel G, Wax MB., 1999, 2000, 2004; Yang J., 2001, 2004; Schwartz M., 2003;] этиология первичной глаукомы до настоящего времени остается неизвестной. Некоторые авторы считают ее полиэтиологичным заболеванием, но никто не отрицает существенного значения наследственности при этой болезни [Волков В.В., 2001; Нестеров А.П., 2008; Еричев В.П., 2008; Егоров Е.А., 2008]. Не только прослеживаемые случаи семейно-наследственных заболеваний первичной глаукомы, но и практически одинаковая частота распространения ее в популяции, не зависящая от социального положения, рода занятий, материальной обеспеченности болеющих, а также климатических, географических и других условий, также свидетельствуют о существенной роли наследственности как причинного фактора [Нестеров А.П., 2008; Егоров Е.А., 2008].

По мнению А.П. Нестерова (2008), этиологическая и патологическая цепь первичной глаукомы складывается из нескольких звеньев: 1) генетические факторы, 2) изменения общего характера, 3) первичные местные функциональные и дистрофические изменения, 4) нарушения гидростатики и гидродинамики глаза, 5) повышение ВГД, 6) вторичные сосудистые расстройства, дистрофия и

дегенерация тканей. При этом, согласно Национальному руководству по офтальмологии (2008), центральным звеном в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) считают функциональную блокаду (коллапс) склерального синуса, которая возникает в результате смещения трабекулы кнаружи в просвет шлемова канала. Функциональная блокада шлемова канала при ПОУГ может быть обусловлена понижением проницаемости трабекулярного аппарата, недостаточной его ригидностью и неэффективностью механизма «цилиарная мышца – склеарная шпора – трабекула».

Таким образом, в патогенезе первичной глаукомы четко прослеживается ассоциация с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), которая сама находится в стадии поиска своего решения. Известно, что любая ткань, в том числе и органа зрения – это филогенетически сложившаяся система гистологических элементов, объединенных общей структурой, функцией и происхождением. ДСТ – генетически детерминированный системный процесс, который в период онтогенеза определяет межклеточные и межтканевые взаимодействия, формообразование тканей, органов, объемов, полостей, то есть геометрию и симметрию всего организма и его составляющих [Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В., 2005].

В связи с этим патогенез первичной глаукомы необходимо рассматривать в пространстве системогенеза, с позиции онтогенетических и тканевых отношений (с соединительной тканью, мышечной, нервной, эпителиальной), которые проявляются межтканевой асимметрией и диспластико-зависимыми нарушениями функции органов и систем.

## **1.1. ДИСТРОФИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ**

Для оценки морфофункционального состояния структур глазного яблока, в том числе угла передней камеры [Егорова Э.В. с соавт., 2005, Pavlin S.J., 1995], состояния передней и задней камер глаза, толщины склеры и радужки [Страхов В.В., Алексеев В.В. с соавт., 2012] в настоящее время широко используется метод ультразвуковой биомикроскопии (УБМ), который позволяет патогенетически обосновать и выработать дифференцированные подходы к диагностике и лечению различных форм глаукомы [Тахчиди Х.П., Иванов Д.И., Бардасов Д.Б., 2006].

В.В. Страхов с соавт. (2012) при УБМ оценили и определили межочулярную асимметрию структур глазного яблока, в частности, достоверное снижение толщины склеры у пациентов с глаукомой по сравнению с группой здоровых лиц. При исследовании радужки в разных точках измерения выявлено, что у здоровых лиц в контрольной группе присутствует асимметрия толщины склеры и радужной оболочки, что является нормальным физиологическим явлением. Выявленная большая асимметрия толщины склеры и радужной оболочки в группе пациентов с ПОУГ, по мнению авторов, может быть связана с дистрофическими процессами, которые претерпевают радужка и склера при первичной глаукоме.

А.В. Куроедовым и др. (2011) было проведено электронно–микроскопическое исследование трабекулярной сети у пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы и обнаружено значительное число дегенеративно–измененных клеточных органелл в клетках с разной степенью апоптоза. В.Ю. Огородникова и др. (2012) провели иммунохимический анализ склерально-трабекулярного комплекса, полученного в ходе антиглаукомных операции, и оценили степень выраженности апоптоза клеток дренажной зоны у пациентов с различными стадиями ПОУГ. В проведенном исследовании не было обнаружено статистической разницы в степени выраженности апоптоза в клетках дренажной зоны при развитой и далекозашедшей стадий ПОУГ. Для развитой стадии

глаукомы было установлено увеличение апоптоза с возрастом пациентов. В далеко зашедшей стадии прогрессирование апоптоза зависит от длительности анамнеза заболевания. Была определена потенциальная взаимосвязь уровня офтальмотонуса и апоптоза.

О ведущей роли дистрофических изменений трабекулярного аппарата в нарушении гидродинамики и развитии ПОУГ известно достаточно давно [Смирнов В.Б., 1975; Затулина Н.И., 1979; Нестеров А.П., 1982; Сеннова Л.Г., 1983; Бунин А.Я., 2000]. Однако структурная дезорганизация склеры была обнаружена сравнительно недавно [Андреева Л.Д., Бару Е.Ф., 1988]. По результатам многолетних исследований, Н.И. Затулина, Н.В. Панормова, Л.Г. Сеннова (2000) пришли к выводу, что начальным звеном в патогенезе ПОУГ является нарастающая дезорганизация, деструкция соединительной ткани, как переднего, так и заднего отрезков глаза.

В. Tengroth, Т. Ammitzboll (1984), изучая состав коллагена в трабекулярной ткани, решетчатой пластине и склере здоровых глаз, больных глаукомой и с подозрением на нее, выявили различия в содержании в нем гидроксипролина, пролина, гидроксизина. Исследования позволили сделать вывод о локализации первичных изменений в молекулах коллагена, что приводит к нарушению структурной организации в трабекулярной сети и решетчатой пластине склеры, через которую проходит зрительный нерв. Важным составляющим экстраклеточного матрикса диска зрительного нерва и решетчатой мембраны являются гликозаминогликаны протеогликианы. Биологические свойства гликозаминогликанов таковы, что обеспечивают надежную прочность склеры и ее решетчатой мембраны, а следовательно, и поддержку волокнам зрительного нерва. Так, например, в хрящах и сухожилиях хондроитин сульфат, являющийся представителем гликозаминогликана, скрепляет все компоненты экстраклеточного матрикса, сохраняя прочность указанных тканей. Подобно этому, в склере хондроитин сульфат ответственен за столь важные биомеханические свойства решетчатой мембраны, которые в определенный момент могут играть решающую роль в защите волокон зрительного нерва.

Другой представитель гликозаминогликанов – геперин-сульфат-гликозаминогликан – является важной составляющей базальной мембраны глиальных клеток и сосудов. Повреждение данного протеина лежит в основе поражения глиальной ткани, что в конечном итоге также приводит к формированию глаукомной экскавации.

Известно, что ключевую роль в организации соединительной ткани играет экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ). Среди основных компонентов ЭЦМ особый интерес вызывают структурный фибриллярный белок коллаген, представленный разными генетическими типами, гликопротеин фибронектин (ФН), гликозаминогликаны (ГАГ). Коллаген I, II и III типов в органах и тканях, испытывающих постоянную или периодическую механическую нагрузку, в составе волокон обеспечивает каркасную функцию. Изменение соотношения типов коллагена в тканевой структуре приводит к нарушению механической устойчивости [Никитин В.Н., Перский Е.Э., Утевская Л.А., 1977; Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981; Albon J. et al., 2000]. Коллаген собственного вещества склеры относится к I, VI, VIII типам при доминирующем преобладании в ней коллагена I типа; в эписклере представлен коллаген III типа [Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981; Вит В.В., 2003]. Разницы по типовому составу коллагена склеры между передним и задним отделами глазного яблока нет [Keeley F., Morin T., Vaseley S., 1984].

Регуляторную и стабилизирующую функции в межклеточных взаимодействиях выполняет ФН, который является общей адгезивной молекулой для соединительной ткани (тканевая форма), плазмы крови и других биологических жидкостей (плазменная форма) [Стуров В.Г., 2003]. При этом показано, что содержание ФН в трабекулярном аппарате глаза при ПОУГ повышено [Бродская М.В., Бабижаев М.А., Ермолин Г.А., 1988].

Также было выявлено нарушение метаболизма основных компонентов ЭЦМ при ПОУГ [Касавина Б.С., Винецкая М.И., 1976; Лебедев О.И., 1990; Степанова Е.А., 2006; Farndale R. et al., 1986; Tezel G., 2005]. Известно, что склера, испытывая постоянное воздействие давления изнутри, имеет необходимый диапазон прочностных и эластических свойств. Однако при ПОУГ



биомеханические характеристики фиброзной капсулы глаза изменяются [Страхов В.В., Алексеев В.В., 2009; Sigal I. et al., 2004; Burgoyne C. et al., 2005].

А.Н. Журавлева (2010) проводила комплексное изучение (морфологическое, иммунологическое, биомеханическое) соединительной ткани склеры при ПОУГ для оценки патогенетической и диагностической значимости в глаукомном процессе склерального компонента. В результате проведенной работы ею были сделаны следующие выводы:

- В соединительной ткани склеры при ПОУГ иммуногистохимически определяются изменения, связанные с обменом основных компонентов ЭЦМ: интенсивное очаговое накопление коллагена I, III типов, ФН и ГАГ. Выявляемые изменения представлены в средних и глубоких слоях склеры.
- Места активной экспрессии коллагена I, III типов, ФН и ГАГ в склеральной ткани глаукомных глаз соответствуют слоям, где наиболее выражены структурные изменения соединительной ткани, что может свидетельствовать о взаимосвязи между процессом дезорганизации и метаболическими нарушениями в склере при ПОУГ.
- При ПОУГ в слоях собственного вещества склеры выявляется несвойственный для него коллаген III типа. Измененный типовой состав коллагена склеры глаукомных глаз и интенсивная очаговая экспрессия коллагена I типа, ФН и ГАГ показывают, что метаболические нарушения в склеральной ткани при ПОУГ отличаются от инволюционных процессов, имеют специфическую природу и могут рассматриваться патогенетическим звеном. Важная роль в дезорганизации соединительной ткани склеры принадлежит коллагену III типа и ФН.
- У больных ПОУГ концентрация в СЖ (слезной жидкости) антител к коллагену III типа IgG повышена. Имеется взаимосвязь между уровнем антител и выраженностью накопления коллагена III типа в склере. В СК (сыворотке крови) определяется зависимость между содержанием плазменной формы ФН, антител к коллагену III типа и длительностью заболевания.

- Патоморфологические изменения в соединительной ткани склеры при ПОУГ, нарушения биомеханических характеристик фиброзной капсулы глаза и тип течения глаукомного процесса взаимосвязаны.

Таким образом, в патогенезе первичной глаукоме актуальными представляются инволюционно-дистрофический, метаболический, иммунологический, типогенетический, биомеханический факторы.

## **1.2 РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСПЛАТИКО-ЗАВИСИМЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЕ**

В последние годы накапливается все больше данных, указывающих на ассоциированную с глаукомой патологию иммунной системы [Пучковская Н.А., 1983; Добрица Т.А., 1988; Стукалов С.Е., Захарова И.А., 1989; Балашова Л.М., 1997; Ловпаче Д.Н., 2000; Журавлева А.Н., 2007; Еричев В.П., Ганковская Л.В., Дугина А.Е., 2008]. В частности, приводятся данные о том, что измененные иммунологические реакции более выражены у пациентов с первичной открытоугольной формой заболевания [Пучковская Н.А., 1983]. Нарушение обменных процессов общего характера проявляет себя в качестве фона для развития локальных изменений [Лебедев О.И., 1990; Еричев В.П., Ганковская Л.В., Дугина А.Е., 2008]. При глаукоме обнаружены дефицит и изменение пропорционального соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, прирост числа В-лимфоцитов, что говорит о вторичной иммунологической недостаточности; аутосенсibilизация лимфоцитов к тканям глаза (в частности, к склеральной ткани) увеличение специфических антигенов против антител трабекулы и сосудистой оболочки глаза, увеличение количества циркулирующих в периферической крови иммунных комплексов, дисиммуноглобулинемия и повышение концентрации иммуноглобулинов класса А [Добрица Т.А., 1988; Стукалов С.Е., Захарова И.А., 1989; Балашова Л.М., 1997; Журавлева А.Н., 2007; Лебедев О.И., Суров А.В., 2007; Еричев В.П., Ганковская Л.В., Дугина А.Е., 2008].

Некоторые исследователи указывают на корреляцию между изменениями иммунологических показателей и стадией заболевания — например, двукратное повышение концентрации в слезе фактора роста TGF- $\beta$ 1 по мере перехода болезни на продвинутые стадии [Аникина А.Ю., 2006; Еричев В.П., Ганковская Л.В., Дугина А.Е., 2008].

Предположение об участии иммунных факторов в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы впервые высказали В. Becker и др. (1963), обнаружившие при исследовании трабекулярной ткани увеличение содержания  $\gamma$ -глобулина у 2/3 пациентов и плазматических клеток – в 71% случаев. A Henley W. и др. (1973), используя реакцию торможения миграции лейкоцитов, выявили наличие аутосенсibilизации к тканям трабекулы. При этом торможение миграции лейкоцитов было больше выражено у больных первичной открытоугольной глаукомой, чем закрытоугольной.

В.М. Пантелеева (1972), исследовавшая больных первичной глаукомой и аутоиммунным тиреоидитом, отметила положительный эффект в отношении гидродинамики и стойкую компенсацию внутриглазного давления при лечении основного заболевания, что позволило ей высказать предположение о возможной роли иммунных процессов в патогенезе глаукомы. Л. С. Путинцева, Т.Ф. Доронина (1975) и С.Е. Стукалов (1975) при обследовании больных первичной открыто- и закрытоугольной глаукомой методами преципитации по Уанье и определения аутогемолизина в периферической крови выявили наличие аутосенсibilизации в 50-65% случаев к антигенам трабекулярного аппарата глаза. В контрольной группе положительной реакции не отмечено ни в одном случае. Корреляционный анализ результатов реакции и тонографических показателей выявил обратную связь между степенью выраженности аутоаллергии и скоростью оттока внутриглазной жидкости. В то же время минутный объем камерной влаги и коэффициент Беккера находились в прямой зависимости. Это позволило авторам сделать вывод об участии аутоаллергического компонента в патогенезе глаукомы.

В последующих исследованиях М. Chiolds и др. (1976) трабекулярной ткани, удаленной во время антиглаукоматозных операций, методом иммунофлюоресценции с использованием кроличьей и козьей сыворотки против человеческих иммуноглобулинов G, A, M и против комплемента C3, C4, C14 выявили у 11 из 14 больных слабоположительную реакцию антиген – антитело. Свечение на комплемент отмечено и в опытных, и в контрольных образцах и расценено как неспецифическое. В обсуждении результатов авторы ссылаются на данные Т. Radda и др., которые при иммунофлюоросцентных исследованиях нормальных глаз выявили, что трабекулярная сеть свободна от включений иммуноглобулинов.

Однако Н.В. Косых, Т.Ф. Соколова (1982) при изучении 102 больных с различными стадиями открыто- и закрытоугольной глаукомы методами торможения миграции лейкоцитов и определения иммуноглобулинов сыворотки крови не выявили изменения содержания последних у лиц с ПОУГ. При закрытоугольной форме отмечено достоверное снижение уровня иммуноглобулинов всех классов, особенно М. Авторы подтвердили наличие аутосенсibilизации, выявили обратную взаимосвязь между уровнем сенсibilизации к увеальному антигену и состоянием оттока по увеосклеральному пути. Для открытоугольной формы характерна аутосенсibilизация клеточного типа, для закрытоугольной – дисбаланс иммуноглобулинов.

Т.А. Добрица (1986) изучала гемагглютинирующие аутоантитела в реакции прямой гемагглютинации, используя в качестве антигенов диализированные и лиофильно высушенные водно-солевые экстракты увеальной и трабекулярной тканей, полученных во время хирургических вмешательств, выявил повышение титра гемагглютинирующих антител к увеальному и трабекулярному антигену у 100% больных и здоровых лиц. При этом титр у больных был выше, чем у здоровых. Титр антител к увеальному антигену с понижением уровня иммуноглобулинов С и М повышается более чем в 1,5 раза. Повышение содержания антител к трабекулярному антигену сопровождалось увеличением содержания сывороточных иммуноглобулинов А и G в 1,9 раза. На основании

проведенных исследований сделан вывод о наличии нарушений в гуморальном звене иммунитета у больных первичной глаукомой. Более выраженные изменения чаще наблюдаются у больных в поздние стадии глаукомы с выраженными нарушениями регуляции ВГД.

Активное изучение иммунных факторов патогенеза глаукомы и выявление характерных для аутоиммунных реакций особенностей цитокиновой регуляции и аутоантител к некоторым соединительно-тканым структурам глазного яблока позволило некоторым авторам выдвинуть гипотезу об аутоиммунном системном поражении всех соединительно-тканых структур глаза при первичной глаукоме [1999; Курышева Н.И. с соавт., 2002; Страхов В.В., Алексеев В.В., 2009; Carwright M., 1992; Wax M., 1994; Tezel G. et al., 2008;].

Причины, по которым у больных глаукомой имеет место аутоиммунное повреждение важных составляющих экстраклеточного матрикса диска зрительного нерва и решетчатой мембраны, пока не ясны. Возможно, они носят вторичный характер и являются следствием активации нейроглии, продуцирующие антитела к собственным гликозаминогликанам. Было обнаружено, что в сыворотке крови больных глаукомой отмечается повышенное содержание таких аутоантител, которые встречаются при аутоиммунных заболеваниях (к ДНК, РНК) и могут перекрестно реагировать с гликозаминогликанами, вызывая повреждение последних [Wax M., 1994]. Значительное повышение концентрации аутоантител к денатурированной форме ДНК в жидкостях глаза при глаукоме было обнаружено также Курышевой Н.И. и др. (2002), что также подтверждает гипотезу о роли аутоиммунных процессов в патогенезе глаукомной оптической нейропатии.

Кроме того, было замечено, что подобные аутоиммунные состояния имеют место при других заболеваниях, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, которые являются существенным фактором риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. Важным моментом является также то, что при наличии предпосылок к изменениям склеральной ткани, а именно решетчатой мембраны, глаукомное поражение диска зрительного нерва может развиваться даже

при нормальных показателях ВГД. Возможно, этим обстоятельством объясняется тот факт, что у 50% больных с нормотензивной глаукомой имеют место различные аутоиммунные нарушения [Carwriht M., 1992].

Участие иммунной системы в патогенезе глаукомы отражено в нескольких последних исследованиях [Tezel G., Wax MB., 2004; 2009]. Доказательство участия иммунных реакций в патогенезе глаукомы основывается на росте аутоантител у пациентов с глаукомой [Grus F.H. et al., 2008]; изменении популяций Т-клеток [Yang J. et al., 2001], активации глиальных клеток в зрительном нерве и сетчатке [Johnson E.C., Morrison J.C., 2001; Tezel G., 2009;]. Активация презентации антигенов, которая рассматривается как повышенная экспрессия главного комплекса гистосовместимости класса II в решетчатой пластинке склеры [Yang J. et al., 2001] также подтверждает участие иммунных реакции в патогенезе глаукомы. Выявлено, что иммунные эффекторные молекулы фактора комплемента C1q участвуют в гибели нейронов у мышей с моделированной глаукомой [Stevens B. et al., 2007], а также повышенный синтез и отложение факторов комплемента C1q и C3 в сетчатке под воздействием высокого ВГД [Kuehn MH. et al., 2006; Stasi K. et al., 2006].

Журавлева А.Н., Теплинская Л.Е. (2008) изучали показатели иммуноглобулинов G, A, M и циркулирующих иммунных комплексов в зависимости от характера течения первичной открытоугольной глаукомы. Результаты проведенных исследований показали, что у больных ПОУГ изменения показателей гуморального иммунитета незначительны. Вместе с тем при различном течение глаукомного процесса они отличаются: при прогрессировании глаукомы достоверно увеличивается содержание Ig G, снижается уровень Ig M, повышается концентрация ЦИК. В работе Каменских Т.Г. с соавт. (2013) показатель аутоиммунного процесса – МСР-1 выше вдвое у больных глаукомой, особенно при быстро прогрессирующем течении.

Важен и тот факт, что после начального повреждения нередко включается некий триггерный механизм. Он приводит к тому, что каскадная гибель клеток может продолжаться даже после удаления первичного стимула нейронного

апоптоза [Schwartz M. et al., 1996]. При исследовании патологических процессов, происходящих в нейронах центральной нервной системы, выявлены механизмы, действующие в случае так называемой вторичной дегенерации, когда изначально локальное повреждение одних нейронов распространяется на смежные интактные (первично неповрежденные) нейроны. Возможно, этим механизмом объясняется прогрессирующее снижение зрительных функций у пациентов с глаукомой, компенсация внутриглазного давления у которых была достигнута тем или иным способом [Brubaker RF., 1996].

В литературе приводятся некоторые факторы индукции апоптоза при повышении внутриглазного давления: прямая компрессия аксонов ганглиозных клеток искривленными ламинарными перегородками вследствие повышенного внутриглазного давления не только снижает аксоплазматический ток [Minckler D.S. Bunt A.H., 1977], но и вызывает снижение ретроградного аксонального транспорта. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению доставки к телу ганглиозной клетки сетчатки нейротрофических факторов. Недостаток последних включает пусковой механизм апоптоза и приводит к программной гибели клеток [Garcia-Valenzuela E. et al., 1995]. Этот факт еще раз подтверждает наличие сложных взаимозависимых связей в системе «глаз–мозг». Об «...особой, ключевой роли блокирования аксоплазматического (орто- и ретроградного) тока в волокнах зрительного нерва» у больных глаукомой пишет В.В. Волков (2001).

Таким образом, при нарушении ретроградного аксонального тока ганглиозная клетка сетчатки не только не получает информацию о дистальных отделах аксона [Miller N.R., 1982], но и лишается жизненно важной поддержки нейропротекторными факторами, блокирующими апоптоз. Нейропротекторные факторы, которые стимулируют выживание ганглиозных клеток сетчатки человека в культурах ткани, включают основной фактор роста фибробластов (bFGF), производимый мозгом нейротрофический фактор (BDN) и цилиарный нейротрофический фактор. Сколько и какие именно трофические факторы происходят из латерального коленчатого тела (ЛКТ) и транспортируются назад, к сетчатке, неизвестно. Однако *in vitro* нейротрофический фактор мозга оказался

наиболее действенным при защите ганглиозных клеток сетчатки от смерти после перерезки их аксонов [Quigley H.A. et al., 1995]. Предполагается, что наличие такой трофической поддержки является необходимым условием для выживания ганглиозных клеток сетчатки, а нарушения аксоплазматического транспорта могут стимулировать апоптоз в восприимчивых к дефициту трофической стимуляции клетках [Pienardo-Ramon R. et al., 1996].

Некоторые исследователи связывают неадекватную нейротрофическую стимуляцию с митохондриальной дисфункцией и, вследствие этого, появлением внутриклеточного энергетического дефицита [Wadia J.S. et al., 1998]. В клетках иных (не нервной) тканей снижение митохондриального мембранного потенциала является одним из самых ранних признаков начала апоптоза. Снижение производства энергии вызывает повышение активности кислорода и может стать пусковым механизмом развития апоптоза как в здоровых, так и в больных клетках [Schapira A.H., 1997].

При ПОУГ имеет место и так называемая «глутаматовая токсичность», которая играет основную роль в том «каскаде» вторичной дегенерации ганглиозных клеток сетчатки, о котором говорилось выше. К физиологическим факторам, способным запускать в клетках апоптотическую программу, относится также оксид азота (NO) - одна из ключевых сигнальных молекул, регулирующих функции сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем организма. Оксид азота участвует в нейротрансмиссии в центральной и периферической нервных системах [Snyder Solomon H., 1992; Ott S.R. et al., 2000]. Оксид азота признан главным фактором в области клеточной сигнализации и межклеточного взаимодействия в биологических системах. На сегодняшний день большинством исследователей признается участие молекулы NO в патогенезе целого ряда соматических заболеваний, в том числе и первичной глаукомы. Физиологическая и патологическая роль NO в глазу представляется сложной и не до конца изученной. Полагают, что источниками эндогенного NO в глазу является роговица, конъюнктивы, эпителий хрусталика, эндотелий сосудов цилиарного тела и сетчатки. Перенос ионов кальция внутрь клетки активизирует синтез



оксида азота из L-аргинина при участии фермента-NO-синтазы (NOS). Активность NO-синтазы высока в цилиарном теле, особенно его беспигментном эпителии, нервных волокнах и кровеносных сосудах, в радиальной порции цилиарной мышцы, в корнеосклеральной трабекуле, особенно юкстаканаликулярной ее части, в веретенообразных клетках, представляющих собой контрактильный элемент трабекулы, и в гигантских вакуолях эндотелиальных клеток шлемова канала, а также в эндотелии и гладкой мускулатуре венозных коллекторов. Таким образом, все ткани дренажного аппарата задействованы в выработке оксида азота [Курышева Н.И., 2006].

C. Alexandrescu et al., (2010) в своей статье приводят следующие факторы, которые играют существенную роль в патофизиологии глаукомы:

- Сосудистый и гистохимический факторы (кровоснабжение головки зрительного нерва, оксид азота, NO-синтетаза, эндотелин-1 и др).
- Наличие нейродегенеративных изменений (Нейродегенеративное поражение зрительной коры, латеральных колленчатых тел, церебральные поражения зрительных нервов, эксайтотоксичность при болезнях Паркинсона и Альцгеймера).
- Окислительный стресс ганглиозных клеток сетчатки.
- Активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы.
- Роль серотонина.
- Патофизиологические изменения внутриглазной жидкости и трабекулярной сети, в частности:
  - а) трансмембранный гликопротеин CD44 и гиалуроновая кислота.
  - б) TGF-бета2;
  - в) TNF-альфа;
  - г) матрица металлопротеиназ к интегринам;
  - д) модуляция регуляторных процессов на уровне нитей актина цитоскелета клеток трабекулярной сети;
  - е) мозговой и предсердный натрийуретический пептид.

Как ни парадоксально, иммунная система при глаукоме может играть как нейропротекторную, так и нейродеструктивную роль. Баланс между полезными и вредными аутоиммунными процессами в ответ на различные раздражители в глаукомных глазах в итоге может определять судьбу ГКС (ганглиозных клеток сетчатки). На основании клинических данных, было предположено, что иммунный ответ, который обычно служит для защиты тканей от стресса, в некоторых случаях вызывает дегенерацию тела и/или аксонов ГКС, что выливается в аутоиммунную невропатию, как форму глаукомы [Tezel G. et al., 2007].

Известно, что повреждаемые глаукомным процессом сетчатка и зрительный нерв являются «иммунопривилегированными», так же как и другие ткани в центральной нервной системе [Wax M.B., Tezel G., 2002, 2003, 2004]. Это требует активной регуляции иммунного ответа для предотвращения потенциально опасных и угрожающих зрению аутоиммунных заболеваний [Gregerson D.S., 1998; Streilein J.W. et al., 2000].

Апоптоз Т-клеток, как и в переднем отрезке глазного яблока [Griffith T.S., 1995], так и в сетчатке и зрительном нерве является существенным защитным механизмом для предотвращения антигенной реакции [Tezel G., Wax M.B., 2007]. Несмотря на иммунную привилегию, аутореактивные Т-клетки способны проникать в неповрежденный мозг через неповрежденный гематоэнцефалический барьер (Raivich G. et al., 1998) в рамках иммунного надзора [Hickey W.F., 1991]. Хотя нет никаких доказательств накопления Т-клеток в сетчатке или в головке зрительного нерва в глаукомных глазах, эпизодические нарушения барьера кровь-глаз может облегчить им доступ в эти ткани. Специфический набор стромальных Т-клеток первоначально может играть важную роль в качестве защитного механизма, так как позволяет ранний контакт иммунной системы с клеточными остатками, уничтожение поврежденных клеток и удаление патогенных агентов из ЦНС [Tezel G., Wax M.B., 2007]. Так формируется «защитный иммунитет», при котором Т-клетки обеспечивают защиту нейронов от дегенеративных заболеваний, предоставляя источник цитокинов, включая IFN- $\gamma$  и, возможно,

нейротрофинов [Schwartz M., Kipnis J., 2001, 2002; Kipnis J. et al., 2002]. Защитный иммунитет был обозначен как гомеостатический ответ на повреждение, для уменьшения вторичной дегенерации ганглиозных клеток сетчатки. Это было экспериментально индуцировано у грызунов с активной или пассивной иммунизацией аутоантигенами [Schwartz M., 2003].

В то время как Т-клеточный иммунный ответ может первоначально быть полезным и даже необходимым, чтобы оптимально ограничить нейродегенерацию, что доказано на грызунах, результаты, полученные у людей в течение последнего десятилетия, предполагают превращение защитного иммунитета или самоограничения воспалительных реакций в хроническую аутоиммунную нейродегенерацию при глаукоме. Несмотря на нейропротекторные особенности иммунной системы, аутоиммунный компонент в результате не может правильно контролировать aberrantные, стресс-индуцированные иммунные ответы, что вероятно, приводит к прогрессированию нейродегенеративных процессов у пациентов с глаукомой. Это происходит, в первую очередь, у пациентов с глаукомой, у которых внутриглазное давление находится в «нормальном» диапазоне (то есть так называемая глаукома «нормального» или «низкого давления»). Антигенная презентация нейронов в иммунной системе может инициировать дальнейшие иммунные реакции с последующим расширением и вторичным набором циркулирующих патогенных Т-клеток, которые могут привести к антиген-опосредованной нейротоксичности через аутоиммунные нейродегенеративные заболевания [Yang J. et al., 2001; Tezel G., Wax M.B., 2007].

Доказательства того, что гуморальный иммунный ответ также выступает за начало и/или прогрессирование нейродегенерации встречаются в исследованиях аутоантител к сыворотке пациентов с глаукомой и в исследованиях аутоантител-опосредованной токсичности по отношению к ганглиозным клеткам сетчатки в экспериментальных моделях. Например, имеются данные, указывающие на повышение моноклональной гаммапатии [Wax M.B. et al., 1994] и титров сывороточных антител к зрительному нерву [Tezel G. et al., 1999] и сетчатке

[Romano C. et al., 1995; Tezel G. et al., 1998; Wax M.B. et al., 1998; Yang J. et al., 2001] у пациентов с глаукомой. Существует также доказательство иммунного осаждения глобулина в сетчатке в глаукомных глазах [Wax M.B. et al., 1998]. Было высказано предположение, что перипапиллярная хориоретинальная атрофия, обычно присутствующая в глаукомных глазах, может быть местом для доступа сывороточных антител к сетчатке, так как в этом месте нарушается барьер кровь-сетчатка [Tezel G. et al., 1996; Wax M.B. et al., 1998; Tezel G., Wax M.B., 1999, 2000; Yang J. et al., 2001].

Сообщения из нескольких лабораторий также поддерживают мнения об участии ассоциации аутоантител сыворотки в глаукоматозной нейродегенерации, например, роль повышенного уровня антител против нейрон-специфической энolahзы [Maruyama I. et al., 2000] или фосфатидилсерина [Kremmer S. et al., 2001], а также сложные схемы сывороточных антител против антигенов сетчатки и зрительного нерва [Joachim S.C. et al., 2005].

В дополнение к повышенному внутриглазному давлению у пациентов с глаукомой, по данным разных авторов, присутствует гипоксия, окислительный стресс и эксайтотоксическое повреждение ганглиозных клеток сетчатки [Курьшева Н.И., 2006; Tezel G. et al., 2004, 2005].

Помимо других факторов, иммунная система в организме может играть определенную роль в нейродегенерации при глаукоме. Так уровень антител против некоторых из собственных белков, например, анти-NSE антител, антитела к белкам теплового шока и бета-2-гликопротеина, выше у пациентов с глаукомой. [Ikeda Y. et al., 2002; Tezel G. et al., 2004; Latalaska M. C. et al., 2004].

Цитокинами принято называть обширное семейство биологически активных пептидов, обладающих гормоноподобным действием, обеспечивающих взаимодействие клеток иммунной, кроветворной, нервной и эндокринной систем. В отличие от гормонов, поддерживающих гомеостатический баланс, цитокины обеспечивают ответную реакцию на внедрение чужеродных тел, иммунное повреждение, а также воспаление, репарацию и регенерацию. Цитокины — небольшие пептидные информационные молекулы. Цитокины имеют

молекулярную массу, не превышающую 30 кD. Цитокин выделяется на поверхность клетки и взаимодействует с рецептором находящейся рядом клетки. Таким образом, от клетки к клетке передается сигнал, который запускает дальнейшие реакции. Их основными продуцентами являются лимфоциты. Кроме лимфоцитов их секретируют макрофаги, гранулоциты, ретикулярные фибробласты, эндотелиальные клетки и другие типы клеток. Они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность деятельности иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008].

Цитокины активны в очень малых концентрациях. Их биологическое влияние на клетки реализуется через взаимодействие со специфическим рецептором, локализованным на клеточной цитоплазматической мембране. Образование и секреция цитокинов происходит кратковременно и строго регулируется. Все цитокины, а их в настоящее время известно более 30, по структурным особенностям и биологическому действию делятся на несколько самостоятельных групп.

Группировка цитокинов по механизму действия позволяет разделить цитокины на следующие группы:

1. Провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа (интерлейкины 1,2,6,8, 10, ФНО $\alpha$ , интерферон  $\gamma$ ).
2. Противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления (интерлейкины 4,10, TGF $\beta$ ).
3. Регуляторы клеточного и гуморального иммунитета — (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими).

При этом спектры биологических активностей цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке

более чем одним цитокином. Во многих случаях в действиях цитокинов наблюдается синергизм.

Цитокины — антигенспецифические факторы. Определение их концентрации в крови даёт информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и о прогнозе заболевания. Работы, проведенные в последнее десятилетие, показывают, что цитокины, продуцируемые с обеих Th1 и Th2 клеток участвуют в смерти ганглиозных клеток сетчатки. Подробная информация приведена в таблице 1.

Таблица 1.

Роль некоторых цитокинов в повреждении сетчатки и зрительного нерва  
(по данным Huang P., Zhang S. SM., Zhang C., 2009).

Table 1 Cytokines in retina neural damages

Cytokines	Systems	Methods	Cell types	Insults	Results	Author	Year
IFN-g	Animals	In vitro	Retina explants	Serum deprivation	RGC damage	Tura	2009
IL-1b	Animals	In vitro	RGC	Survival	RGC damage	Abcouwer	2008
	Animals	In vivo	RGC	NMDA	RGC damage	Kitaoka	2007
	Animals	In vivo	RGC	I/R	RGC damage	Zhang	2004
	Animals	In vivo	RGC	I/R	RGC damage	Yoneda	2001
	Animals	In vivo	Retina	EAU	Retina damage	Amadi-Obi	2007
IL-6	Animals	In vitro	Retina explants	Serum deprivation	RGC damage	Tura	2009
	Animals	In vivo	RGC	Glutamate toxicity	RGC damage	Fisher	2001
IL-17	Animals	In vivo	Retina	EAU	Retina damage	Amadi-Obi	2007
TNF-a	Animals	In vivo	Retina	EAU	Retina damage	Amadi-Obi	2007
	Animals	In vitro	Retina	Serum deprivation	RGC damage	Tura	2009
	Animals	In vitro	Retina explants	Culture	RGC damage	Hong	2009
	Animals	In vivo	RGC	IOP	RGC damage	Nakazawa	2006
	Animals	In vivo	RGC	TNF-a injection	RGC damage	Kitaoka	2006
	Animals	In vitro	RGC	Survival	RGC damage	Tezel	2000
	Human	In vivo	Optic nerve	Expression	Optic nerve damage	Yuan	2000
TNFR-1	Animals	In vivo	RGC	Optic nerve crush	RGC damage	Tezel	2004

Значительное число исследований было проведено для выявления цитокинов, оказывающих защитное действие на нейроны. Растет число исследований для изучения роли цитокинов в защите нейронов сетчатки и *in vivo* и *in vitro*. Данные приведены в таблице 2.

Роль некоторых цитокинов в защите сетчатки и зрительного нерва  
(по данным Huang P., Zhang S. SM., Zhang C., 2009).

Table 2 Cytokines in retina neural protection

Cytokines	Systems	Methods	Cell types	Insults	Results	Author	Year
IFN-b1a	Animals	In vivo	Optic nerve	EAE	Optic nerve protection	Sittler	2006
IFN-b1b	Animals	In vivo	RGC	EAE	RGC protection	Maier	2006
IFN-g	Animals	In vivo/in vitro	Retina	EUA	Retina protection	Amadi-Obi	2007
IL-1	Animals	In vitro	Glaial cell	Glutamate toxicity	RGC protection	Namekata	2008
IL-1b	Animals	In vivo	RGC	Axotomy	RGC protection	Diem	2003
IL-2	Animals	In vitro	RGC	Survival	RGC protection	Sholl-Franco	2001
IL-4	Animals	In vivo	RGC	Axotomy	RGC protection	Koeberle	2004
	Animals	In vitro	RGC	Survival	RGC protection	Sholl-Franco	2001
IL-6	Animals	In vivo	RGC	I/R	RGC protection	Sanchez	2003
	Animals	In vitro	RGC	Survival	RGC protection	Mendonça Torres	2001
IL-10	Animals	In vivo	RGC	Axotomy	RGC protection	Koeberle	2004
	Animals	In vitro	RGC	Serum deprivation	RGC protection	Boyd	2003
IL-27	Animals	In vivo	Retina	EUA	Retina protection	Amadi-Obi	2007
STAT3	Animals	In vitro/in vivo	RGC	I/R and Glutamate toxicity	RGC protection	Zhang	2008
TNF-a	Animals	In vivo	RGC	Axotomy	RGC protection	Diem	2001
Leukocyte recruitment	Animals	In vivo	RGC	NMDA	RGC protection	Nakazawa	2007
T autoimmunity	Animals	In vivo	RGC	Optic nerve crush	RGC protection	Kipnis	2004
T autoimmunity	Animals	In vivo	RGC	Optic nerve crush	RGC protection	Yoles	2001

Изменения цитокинов у больных глаукомой были изучены в течение более трех десятилетий. Подробная информация приведена в таблице 3.

Роль некоторых цитокинов в патогенезе глаукомы  
(по данным Huang P., Zhang S. SM., Zhang C., 2009).

Table 3 Cytokines in human glaucoma studies

Cytokines	Systems	Methods	Cell types	Results	Author	Year
IFN-a2b	Human	In vitro	Tenon's capsule fibroblasts	Inhibit cell proliferation	Gillies	1993
IFN-g	Human	In vitro	Tenon's capsule fibroblasts	Inhibit collagen synthesis	Nguyen	1994
IFN-g	Human	In vivo	Blood serum	No change in glaucoma	Huang	unpublished
IL-1	Animals and Human	In vitro	Trabecular meshwork	Increase MMP-3 MMP-12	Kelly	2007
IL-1	Human	In vitro	Trabecular meshwork	ELAM-1	Wang	2001
IL-1	Human	In vitro	Trabecular meshwork	p38 or JNK activation	Zhang	2006
IL-2	Human	In vivo	Blood serum	No change in glaucoma	Yang	2001
IL-2	Human	In vivo	Blood serum	No change in glaucoma	Huang	unpublished
sIL-2R	Human	In vivo	Blood serum	High in glaucoma	Yang	2001
sIL-2R	Human	In vivo	Blood serum	No change in glaucoma	Huang	unpublished
IL-4	Human	In vivo	Blood serum	High in glaucoma	Huang	unpublished
IL-6	Human	In vivo	Blood serum	Low in glaucoma	Huang	unpublished
IL-10	Human	In vivo	Blood serum	High in glaucoma	Yang	2001
IL-12p40	Human	In vivo	Blood serum	High in glaucoma	Huang	unpublished
IL-12p70	Human	In vivo	Blood serum	No change in glaucoma	Huang	unpublished
IL-23	Human	In vivo	Blood serum	Low in glaucoma	Huang	unpublished
TNF-a	Animals and Human	In vivo	Trabecular meshwork	Increase MMP-3 MMP-12	Kelley	2007
TNF-a	Human	In vitro	Optic nerve	High in glaucoma	Yang	2000
TNF-a	Human	In vitro	Blood serum	Low in glaucoma	Huang	unpublished

Так интерлейкин-1 (IL-1), воспалительный цитокин, участвует в ишемических и эксайтотоксических повреждениях сетчатки. В отличие от нормальных клеток трабекулярной сети, в глаукомных глазах показана эндогенная экспрессия IL-1. В эксперименте *in vitro* показано, что в результате стрессовых реакций активируется в клетках трабекулярной сети экспрессия IL-1, уровень которого контролируется с помощью аутокринной обратной связи через фактор транскрипции NF-kappaB [Wang N. et al., 2001].

Было установлено, что IL-1 играет определенную роль в иммунной реакции у пациентов с глаукомой. В частности индуцирует экспрессию и обработку белка (APP), который вызывает экспрессию  $\beta$ -амилоида, что приводит к увеличению производства секретируемого APP и последующей активации микроглии и сверхэкспрессии IL-1 [Barger S.W. et al., 2001]. Показано, что IL-1 способствует повреждению зрительного нерва путем увеличения синтеза матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) у мышей с моделированной глаукомой [Chintala S.K. et al., 2002; Zhang X. et al., 2004]. Также имеются сведения об участии IL1 в увеличении образования активных форм кислорода (АФК) и синтеза оксида азота, причастных к повреждению ганглиозных клеток сетчатки [Levin L.A., 1999; Neufeld A.H. et al., 1999].

Известно, что Т-хелперы 1-го типа (Th1) характеризуются продукцией провоспалительных цитокинов, таких как IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-23, и TNF- $\alpha$ , в то время как Т-хелперы 2-го типа (Th2) характеризуются производством IL-4, IL-5, IL-6 и IL-10. Баланс производства цитокинов Th1/Th2 влияет на многие патологические процессы. Все больше фактов указывает, что дисбаланс продукции цитокинов Th1/Th2 принимает участие как в повреждении, так и в защите нервной ткани при многих неврологических заболеваниях [Huang P. et al., 2009].

Последние исследования показали, что TNF- $\alpha$  может играть определенную роль в патогенезе глаукомы. Hideko S. и коллеги (2009) измерили уровни TNF- $\alpha$  у пациентов с различными типами глаукомы и сравнивали их с контрольной группой. TNF- $\alpha$  был значительно повышен у пациентов с глаукомой. Большая



разница наблюдалась у пациентов с эксфолиативной глаукомой (29,6%) по сравнению с ПОУГ (13,7%) и глаукомой низкого давления (10,7%). Результаты показывают, что TNF- $\alpha$  играет ключевую роль в прогрессировании глаукомы [Sawada H. et al., 2009].

Появляется все больше данных, свидетельствующих что TNF- $\alpha$  играет роль медиатора нейродегенерации при глаукоме. TNF- $\alpha$  является провоспалительным цитокином с множеством функций в иммунном ответе. С момента своего первоначального открытия в виде сывороточного фактора, вызывающего некроз опухоли, стало ясно, что помимо своей первоначальной функции в регуляции воспалительных процессов, этот мощный иммуно-посредник также является основным медиатором апоптоза. Тысячи исследований за последние 30 лет показывают роль TNF- $\alpha$  в патогенезе множества заболеваний человека, в том числе сепсиса, диабета, рака, болезни коллагеновой ткани и нейродегенеративных заболеваний [Locksley R.M. et al, 2001; Chen G. et al., 2002;]. TNF- $\alpha$  производится макрофагами, лимфоидными, тучными, эндотелиальными клетками и фибробластами, а также глиальными клетками, что может привести к гибели нейронов [Downen M. et al., 1999]. Интравитреальные инъекции TNF- $\alpha$  привели к дегенерации волокон зрительного нерва и потере ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [Kitaoka Y. et al., 2006].

Все больше фактов подтверждают, что TNF- $\alpha$ , через связывание TNF-рецептора-1 (TNF-R1), участвует в гибели ганглиозных клеток сетчатки. Производство глиальными клетками TNF- $\alpha$  повышает его содержание в сетчатке и зрительном нерве, а также повышается активность TNF-R1 в ганглиозных клетках сетчатки и в их аксонах у человека при глаукоме [Yan X. et al., 2000; Yuan L. et al., 2000; Tezel. G. et al., 2001]. Результаты исследования *in vivo* показывают, что TNF- $\alpha$  и TNF-R1 также нарастают при экспериментальном повышении внутриглазного давления (ВГД). TNF- $\alpha$  выделяется глиальными клетками при нейродегенеративных процессах при глаукоме, что может вызвать гибель ганглиозных клеток сетчатки через рецептор-опосредованный каскад

каспаз, митохондриальную дисфункцию и окислительное повреждение [Tezel G, Wax M.B., 2000a; Tezel G, Yang X., 2004].

Также высокие уровни sIL-2R и IL-10 были обнаружены в сыворотках пациентов с глаукомой по сравнению с контрольной группой [Yang J. et al, 2001; Yang Z. et al, 2007]. Huang P. et al (2009) сравнивали уровень Th1 и Th2 цитокинов в сыворотке крови человека между двумя стадиями ПОУГ и контрольной группой. Результаты показали, что у пациентов с ПОУГ наблюдалось значительное повышение ИЛ-4 и значительное снижение ИЛ-6, по сравнению с контрольной группой. В то время никаких существенных различий в уровне ИЛ-4 и ИЛ-6 не наблюдалось между группами пациентов с легкой и тяжелой оптической нейропатией. Уровень ИЛ-12p40 был значительно увеличен у пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой, в то время как средние показатели ИЛ-23 и TNF-альфа были значительно снижены в группах пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой [Huang P., Zhang S. SM., Zhang C., 2009].

Изменение цитокинов и хемокинов в составе внутриглазной жидкости наблюдалось при различных глазных заболеваниях, включая увеиты, диабетическую ретинопатию и возрастную макулярную дегенерацию [Janciauskiene S. et al 2006; Duan X. et al., 2010]. Увеличение концентрации фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$  [Sawada H. et al., 2010], трансформирующего фактора роста (TGF)- $\beta$ 2 [Tripathi R.C. et al., 1994; Inatani M. et al., 2001; Ozcan A.A. et al., 2004], фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [Hu D.N. с соавт., 2010], интерлейкин-6 [Chen K.H. et al., 1999; Zenkel M. et al., 2010] и интерлейкина-8 (CXCL8) [Zenkel M. et al., 2010; Kuchtey J. et al., 2010] были обнаружены во внутриглазной жидкости у больных глаукомой. Накопление с возрастом свободных радикалов кислорода может приводить к индукции окислительного стресса, к гибели трабекулярных клеток, а также к активации нескольких провоспалительных цитокинов, таких как TGF- $\beta$ 2, ИЛ-1, ИЛ-6 и CXCL8 [Gabelt B.T. et al., 2005; Li G. et al., 2007]. Кроме того, были обнаружены другие цитокины, играющие роль в изменении уровней экспрессии матриксных металлопротеиназ

(MMP) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) в трабекулярной сети, в результате чего изменяется производства внеклеточного матрикса, что приводит к увеличению сопротивления в путях оттока внутриглазной жидкости [Alexander J.P. et al., 1998].

Chua J. et al. (2012) проводили мультиплексный анализ цитокинов в составе внутриглазной жидкости, сравнение проводили между ПОУГ, ПЗУГ и контрольной группой у пациентов с катарактой, не страдающих глаукомой. Исследовали следующие человеческие цитокины/хемокины: IL-1ra (интерлейкин-1 антагонист рецептора) IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), IFN- $\gamma$  (интерферон-гамма), CCL2 (MCP-1, хемоаттрактант моноцитов протеина-1), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ , макрофагальный воспалительный протеин-1-альфа), CCL4 (MIP-1 $\beta$ , макрофагальный воспалительный протеина-1-бета), CCL5 (RANTES, регулятор активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток), CCL11 (эотаксин, хемотаксический белок эозинофилов), CXCL8 (IL-8), CXCL9 (MIG, монокин, индуцированный интерфероном-гамма), CXCL10 (IP-10, интерферон-гамма-индуцированный белок 10), TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли-альфа), IFN- $\alpha$  (интерферон-альфа), PDGF-BB (тромбоцитарный фактор роста-BB), базовая-FGF (основной фактор роста фибробластов) и VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста). Анализ проводили в соответствии с инструкцией завода-изготовителя [Chua J. et al., 2012].

IL-4, IL-5, CCL3 и G-CSF обнаружены в менее чем 50% образцов, как в контрольной, так и в группе лиц с глаукомой, поэтому данные цитокины не были включены в дальнейший анализ. В данном исследовании показано существенное различие в цитокиновом статусе между группами с глаукомой и контрольной группой. В общей сложности обнаружено повышение 6 цитокинов при глаукоме по сравнению с контролем: IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IL-9 и CXCL-9. Во влаге передней камеры при ПОУГ обнаружено значительное повышение концентрации

IFN- $\gamma$ , IL-12, и CXCL9, в то время у больных с ПЗУГ имело место повышенные уровни только CXCL8 и CXCL9 по сравнению с контрольной группой.

По мнению Chua J. et al. (2012) повышенные уровни IL-10, IL-12 и IFN- $\alpha$  вероятно связаны с активацией лейкоцитов, таких как моноциты, макрофаги, и дендритных клеток в глаукомных глазах. IL-12 является ключевым цитокином, который связывает врожденные иммунные реакции с Th1-доминирующим адаптивным иммунным ответом, стимулируя продукцию IFN- $\gamma$  из Т-клеток и естественных клеток-киллеров. Была обнаружена положительная корреляция между уровнями IL-12 и IFN- $\gamma$ . Во влаге передней камеры при ПЗУГ меньше провоспалительных цитокинов по сравнению с ПОУГ, т.к. была повышена только концентрация CXCL8 и CXCL9 по сравнению с контрольной группой больных катарактой. [Chua J. et al., 2012].

IL-9 обнаружен почти во всех группах больных ПОУГ, ПЗУГ и контрольной группы, что указывает на его важность как компонента иммунной среды внутриглазной жидкости. При этом уровень IL-9 был увеличен во влаге передней камеры у больных глаукомой по сравнению с контролем, хотя это различие не наблюдалось при разделении больных глаукомой на группы с ПОУГ и ПЗУГ, скорее всего, за счет уменьшения размера выборки [Chua J. et al., 2012].

Kuchtey J. et al. (2010) определили концентрацию 12 цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-15, IL-18, IFN - $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ) в составе внутриглазной жидкости у больных ПОУГ и у пациентов с катарактой, не страдающей глаукомой. Группы больных были сопоставимы по признаку расы и пола, без значительной разницы в возрасте. Концентрация восьми цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12 (p70), IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ) были ниже предела обнаружения, а другие цитокины были обнаружены на низком уровне или у нескольких пациентов. IL-6 был обнаружен у 26 из 30 пациентов контрольной группы и у 23 из 29 больных ПОУГ. Нижний предел обнаружения для IL-6 был 0,5 пг/мл. Средняя концентрация IL-6 составляла 2,7 пг/мл для контроля и 1,6 мкг/мл для ПОУГ. Концентрации > 8 пг/мл были обнаружены у 10 из 30 исследуемых контрольной группы, тогда как только у 1 из 29 пациентов с ПОУГ.

Хотя данные свидетельствуют о возможной тенденции к уменьшению IL-6 во влаге передней камеры у больных глаукомой, разница не была статистически достоверной после коррекции для нескольких тестировании с использованием корректировки Бонферрони.

IL-8 был обнаружен во влаге передней камеры у 28 из 30 пациентов контрольной группы и у всех 29 пациентов с ПОУГ. Нижний предел обнаружения для IL-8 был 0,6 мкг/мл. Средняя концентрация IL-8 у пациентов с ПОУГ составила 4,9 пг/мл, что статистически выше, чем в контрольной группе – 1,8 пг/мл ( $p < 0,001$ ). Кроме того, авторы выявили разницу в концентрации IL-8 в парных глазах у пациентов с глаукомой. Концентрация IL-8 была выше у больных с более продвинутыми стадиями глаукомы, в то время, как при сравнении парных глаз у больных контрольной группы разница в концентрации IL-8 не выявлена. При проведении корреляции между IL-8 и состоянием полей зрения Kuchtey J. et al (2010) выявили, что концентрация IL-8 была выше у больных с тяжелыми дефектами поля зрения, чем у пациентов с легкими дефектами поля зрения.

IL-8, также называемый CXCL8, является членом семейства хемокинов CXС, и, как известно, имеет как иммунные, так и функции влияния на сосуды [Chargo I.F. et al., 2006; Keeley E.C. et al., 2008]. По данным Kuchtey J. et al. (2010) при иммуногистохимическом исследовании тканей глаза выявлено, что источником производства CXCL8 является сетчатка и зрительный нерв. В хрусталике и в трабекулярной сети по данным иммуногистохимических исследований авторы IL-8 не обнаружили. Несмотря на это, в некоторых работах появляются данные, что трабекулярная сеть и эпителиальные клетки хрусталика являются потенциальными источниками IL-8 во влаге передней камеры [Nishi O. et al., 1999; Shifera A.S. et al., 2010]. Рецепторы IL-8 (CXCR1 и CXCR2) широко представлены в нейронах и глиальных клетках, и как было показано, в сетчатке [Goczalik I. et al., 2008]. Поскольку IL-8 может являться нейротоксином [Thirumangalakudi L. et al., 2007] перепроизводство IL-8 в сетчатке и зрительном

нерве может способствовать смерти ганглиозных клеток сетчатки и повреждению аксонов в зрительном нерве при глаукоме.

Индукция IL-8 при глаукоме была также исследована в работе Wang WH. et al. (2008). Они обнаружили, что сывороточный амилоид А (SAA), белок, который играет роль в воспалении и восстановлении тканей, экспрессируется на высоком уровне в клетках трабекулярной сети при глаукоме по сравнению с нормальными клетками. Когда экзогенный SAA был добавлен в эксперименте в переднюю камеру, наблюдалось повышение ВГД, что свидетельствует о возможной роли SAA в патогенезе глаукомы. Также было обнаружено, что добавление рекомбинантного SAA в культивируемых клетках трабекулярной сети мощно стимулировало секрецию IL-8.

Изучение цитокинового статуса у больных ПОУГ встречается в работах Рукиной Д.А. с соавт. (2011, 2012). В качестве биологических материалов для иммунологических исследований использовалась венозная кровь, слезная жидкость и влага передней камеры глаза. В сыворотке крови и слезной жидкости авторы определяли уровни цитокинов IL-6, IL-17, IFN- $\gamma$ , TGF $\beta$ -1, TGF $\beta$ -3, матриксной металлопротеиназы-9 секреторного типа человека (MMP-9) и ее комплекса с тканевым ингибитором (MMP9/TIMP1), сывороточные иммуноглобулины основных классов А, М, G и секреторного иммуноглобулина А (sIgA). Во влаге передней камеры исследовали уровни цитокинов IL-17 и IL-6. Обнаружены высокие концентрации IFN, IL-17, IL-6 и низкие TGF-1, TGF-3, как в сыворотке крови, так и в слезной жидкости у больных ПОУГ. Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 была повышена в 7 раз в слезной жидкости, в 1,5 раза – в сыворотке крови пациентов ПОУГ. Увеличение локальной концентрации MMP-9 прямо зависело от повышения IL-17 и дефицита TGF-3. Локальные уровни MMP-9 существенно превышали содержание ее комплекса с тканевым ингибитором (MMP-9/TIMP-1). Дефицит продукции TGF-1 и высокие уровни MMP-9 в слезной жидкости по результатам исследования сопряжены с тяжестью проявлений глаукомного процесса. Сывороточные уровни иммуноглобулинов изменялись мало как у больных ПОУГ, так и у пациентов,

составляющих группу риска развития болезни (миопия, гипертоническая болезнь II-III ст., сахарный диабет II типа). Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина (sIgA) превышали нормальные параметры как у больных ПОУГ (в 3,5 раза), так и во всех подгруппах риска развития глаукомы (в 2,5 раза).

Набиев А.М. (2006) в своих работах изучал возможности влияния ВГЖ и сыворотки крови больных с далекозашедшей стадией ЗУГ на рецепторный аппарат иммуноцитов при непосредственном их контакте в системе *in vitro*. Лимфоциты (мишени) выделяли из периферической крови указанных больных по методике Воупт (1974). Взвесь лимфоцитов от каждого больного наливали в 4 пробирки, в одну из которых добавляли 100 мкл ВГЖ, в другую 100 мкл сыворотки крови больного. После добавления лимфоциты инкубировали в течение 30 минут при +37°C. Контролем служили суспензии лимфоцитов, к которым не добавляли ВГЖ и сыворотку крови. Затем с помощью моноклональных антител определяли количество Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и ЕК-клеток в реакции розеткообразования. У больных с глаукомой происходят сдвиги в Т- и В-звеньях иммунитета. Количество Т-лимфоцитов снижается в 1,46 раза по сравнению с контролем. Существенное снижение установлено и в популяции Т-супрессоров, уровень которых ниже нормативных значений. Что касается ЕК-клеток, то их уровень уменьшился в 1,5 раза.

Противоположные изменения обнаружены в В-звене иммунитета. В отличие от Т-системы уровень В-лимфоцитов достоверно повысился в 1,26 раза. Полученные данные свидетельствуют о формировании при глаукоме дисбаланса в иммунном статусе, выражающегося в угнетении Т-звена и активации В-звена иммунитета.

ВГЖ больных далекозашедшей стадией глаукомы *in vitro* инкубировали с лимфоцитами периферической крови больных ЗУГ. Установлено, что 30-минутный контакт ВГЖ с лимфоцитами изменяет их розеткообразующие свойства. Выявлено, что число Т-лимфоцитов достоверно ниже, чем в образце без ВГЖ. Уровень Т-хелперов снижался в 1,25 раза. Более выраженное угнетение

установлено в популяции Т–супрессоров. Хотя уровень ЕК–клеток снизился, но разница с данными до инкубации была недостоверной. В результате исследования оказалось, что ВГЖ способствует утрате В–клетками розеткообразующих свойств. Так, их число достоверно снизилось в 1,18 раз ниже значений, полученных в образце без ВГЖ.

Таким образом, ВГЖ больных с далекозашедшей стадией ЗУГ содержит токсические вещества, оказывающие супрессивное воздействие на функции иммунокомпетентных клеток. Непосредственный контакт ВГЖ с иммунocyтaми больных с глаукомой, у которых в процессе болезни формируется дисбаланс в иммунологических показателях (снижение Т–звена и повышение В–звена иммунитета) вызывает еще большее угнетение всех субпопуляций Т–лимфоцитов и В–клеток [Набиев А.М., 2006].

Общебиологическая роль цитокинов, продуцируемых различными клетками организма, не ограничивается контролем формирования и регуляцией морфофункционального состояния иммунной системы, их влияние распространяется на все системы человека, включая сердечно-сосудистую [Мазуров В.И. с соавт., 2001; Насонов Е.Л. 2002].

Отсутствие комплексного подхода к изучению проблемы не позволяет определить роль и место иммунной системы в патогенезе глаукомы.

### **1.3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЕ**

Первичная глаукома – хроническое невоспалительное заболевание неясной этиологии с недостаточным изученным патогенезом, характеризующиеся прогрессирующей дистрофией в структурах глазного яблока и зрительном нерве, нарастающим расстройством регуляции внутриглазного давления и неуклонным



падением зрительных функции с неизбежным исходом в слепоту [Рухлова С.А., 2000, 2006, 2009].

Основываясь на определении глаукомы, можно выделить три основные группы симптомов: дистрофии, расстройства регуляции внутриглазного давления и нарушения зрительных функции [Рухлова С.А., 2000, 2006, 2009]:

1. Симптомы дистрофии: возрастные изменения, опережающие паспортный возраст на 10-15 лет, опалесценция роговицы, дистрофия структур угла передней камеры, субатрофия радужки, проявляющиеся истончением ее переднего листка, атрофия зрачковой пигментной каймы, деструкция стекловидного тела, эксфолиации на передней капсуле хрусталика, факосклероз, глаукомная атрофия ДЗН
2. Симптомы расстройства регуляции внутриглазного давления: патологическая асимметрия ВГД (более 5 мм рт.ст.), патологические нагрузочные и разгрузочные пробы, патологическая суточная кривая, патологические тонографические показатели, повышение ВГД (более 27 мм рт.ст. по Маклакову).
3. Симптомы нарушения зрительных функции: снижение темновой адаптации, приобретенное нарушение цветового зрения, расширение слепого пятна и появление ангиоскотом, сужение поле зрения, снижение остроты центрального зрения.

При осмотре переднего отдела глаза нередко обнаруживают сосудистые и трофические изменения. Изменения микрососудов конъюнктивы заключаются в неравномерном сужении артериол и расширении венул, образовании микроаневризм, повышении проницаемости капилляров, возникновении мелких геморрагий, появлении зернистого тока крови [Егоров Е.А., Нестеров А.П., 2008].

М. С. Ремизов (1964) описал «симптом кобры», который может наблюдаться при любой форме глаукомы. Суть его заключается в том, что передняя ресничная артерия, прежде чем зайти в эмиссарии, расширяется, напоминая по внешнему виду головку кобры. Представляют интерес данные о состоянии водяных вен в глазах с открытоугольной глаукомой. По наблюдениям Егоров Е.А., Нестеров

А.П., (2008), среднее количество вен в одном глазу меньше, чем в здоровых глазах; они уже, ток жидкости в них более медленный.

Дистрофические процессы структур глазного яблока играют важную роль в формировании слепоты от этого заболевания. В современной зарубежной и отечественной литературе появляются данные зеркальной микроскопии эндотелия роговицы при открытоугольной и закрытоугольной глаукоме, где в основном проводится оценка состояния клеток эндотелия по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [О'Эйнахан Р., 2008; Марченко Л.Н., 2009; Luce D.A., 2005; Brown K.E., Congdon N.G., 2006;]. При этом практически не проводится изучение эндотелия роговицы при различных стадиях глаукомы. Кроме того, мы не нашли сравнительных данных эндотелиальной микроскопии по формам глаукомы.

Эндотелий роговицы – монослой специализированных плоских клеток, выстилающих заднюю поверхность роговицы. Гексагональные клетки эндотелия содержат повышенное количество митохондрий и осуществляют транспорт жидкости и растворенных веществ, поддерживая роговицу в слабо дегидрированном состоянии, необходимом для её прозрачности. Толщина эндотелия роговицы 0,4—0,5 мкм. На периферии роговицы эндотелий переходит на волокна трабекулярной сети. Повреждение эндотелия приводит к проникновению влаги передней камеры в роговицу, нарушению ее питания и помутнению. Применяя метод зеркальной микроскопии, можно проводить прижизненное исследование эндотелия роговицы. Количественный метод позволяет установить число клеток на единицу площади. Установлено, что эндотелий роговицы человека восстанавливается за счет расширения и миграции клеток. У лиц в возрасте старше 60 лет количество эндотелиальных клеток уменьшается, но они увеличиваются в размерах, нарастает их полиморфизм. Количество клеток в  $1 \text{ мм}^2$  заднего эпителия роговицы у здоровых уменьшается с 3700 (в возрасте 16 лет) до 2330 (в возрасте 80 лет). Существенное уменьшение количества клеток заднего эпителия роговицы происходит в результате воспалительного процесса, травмы глазного яблока, нарушения метаболизма.

При глаукоме оценивают глубину передней камеры. В норме в области зрачка она составляет 2,75-3,5 мм. В зависимости от глубины различают глубокую камеру (при артефакции, миопии высокой степени), средней глубины, мелкую или щелевидную при закрытоугольной глаукоме, передняя камера также может отсутствовать. Следует обращать внимание на равномерность ее глубины. Глубокая камера в центре и мелкая по периферии может быть признаком зрачкового блока вследствие задних синехий.

Для трофических изменений в радужке характерна диффузная атрофия зрачкового пояса в сочетании с деструкцией пигментной каймы и проникновением пигментных гранул в толщу стромы. В поздних стадиях заболевания с помощью флюоресцентной иридоангиографии обнаруживают ишемические зоны в радужке, а также изменения калибра сосудов и микроаневризмы. Отростки ресничного тела истончаются, укорачиваются, нарушается их правильное расположение. Вследствие деструкции пигментного эпителия отростки «лысеют». Значительно чаще, чем у здоровых лиц того же возраста, на вершине отростков, а иногда и между ними видны псевдоэксфолиативные отложения, имеющие вид серовато белых рыхлых плёнок. Псевдоэксфолиации покрывают и волокна ресничного пояса [Егоров Е.А., Нестеров А.П., 2008].

При глаукоме отмечают гетерохромию, атрофию стромы и зрачковой каймы радужки, трансиллюминационные дефекты, пигментные новообразования и отложения псевдоэксфолиаций. Степень деструкции зрачковой пигментной каймы может служить косвенной оценкой продолжительности и степени повышения офтальмотонуса. Отложения псевдоэксфолиаций свидетельствуют о наличии псевдоэксфолиативного синдрома. Изменение формы и расположения зрачка могут наблюдаться при различных формах вторичной глаукомы, при закрытоугольной глаукоме как следствие секторальной атрофии радужки [Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г., 2008].

Биомикроскопия хрусталика наиболее информативна в состоянии мидриаза. Наряду с прозрачностью, размерами и формой отмечают отложения псевдоэксфолиаций, факодонез, сублюксацию и дислокацию хрусталика.

В настоящее время гониоскопия является одним из базовых диагностических методов исследования при глаукоме. При первичной открытоугольной глаукоме УПК всегда открыт. Известно, что с возрастом уменьшается прозрачность трабекулы. У больных открытоугольной глаукомой помутнение и уплотнение трабекулярного аппарата выражены более резко, чем у здоровых людей того же возраста. Гониоскопически склероз трабекулы проявляется плохо различимыми контурами шлеммова канала; заднее ребро оптического среза не видно, трабекула имеет сухожильный или фарфоровый вид. Экзогенная пигментация трабекулы в глаукомных глазах наблюдается значительно чаще и выражена резче. Степень пигментации УПК увеличивается по мере развития открытоугольной глаукомы [Егоров Е.А., Нестеров А.П., 2008].

Существует несколько систем, определяющих степень ширины УПК. В отечественной офтальмологии получила распространение схема Ван Бойнингена (1965).

1. *Широкий или открытый угол* в форме канавки или тупого клюва – видны все указанные выше опознавательные зоны. Полоса цилиарного тела обычно представляется широкой. Широкий УПК чаще встречается при миопии и афакии.

2. *Угол средней ширины* в форме тупого или острого клюва – видны указанные выше образования без передней части цилиарного тела, полоса которого почти полностью прикрыта корнем радужки. Большая часть трабекулярной зоны открыта. Угол средней ширины встречается гораздо чаще других форм.

3. *Узкий угол*. При наличии узкого угла опознавательные зоны можно видеть лишь до склеральной шпоры. Полоса цилиарного тела и склеральная шпора прикрыты корнем радужной оболочки. Иногда оказывается частично прикрытой и зона корнеосклеральной трабекулы. Узкий угол чаще всего наблюдается у пациентов с гиперметропической рефракцией.

4. *Закрытый угол.* Закрытый угол характеризуется тем, что радужная оболочка прикрывает все его зоны и прилежит вплотную к переднему пограничному кольцу Швальбе. При этом корень радужной оболочки касается места раздвоения пучка света [Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г., 2008].

Симптом пигментации угла передней камеры также имеет как диагностическое, так и патогенетическое значение. Однако бывает трудно определить грань между "нормальной" и "патологической" пигментацией, поскольку в норме степень ее выраженности варьирует в широчайших пределах. Трабекула и прилегающие к ней структуры нередко приобретают темную окраску вследствие оседания в них пигментных гранул, поступающих в водянистую влагу при распаде пигментного эпителия радужки и цилиарного тела. А.П.Нестеров предлагает степень пигментации трабекулы оценивать в баллах от 0 до 4-х. Отсутствие пигмента в трабекуле обозначают цифрой - 0; слабую пигментацию её задней части - 1 балл; интенсивную пигментацию той же части - 2; интенсивную пигментацию всей трабекулярной зоны - 3 балла; интенсивную пигментацию всех структур передней стенки УПК - 4 балла.

Наиболее оптимальным методом определения изменений структуры диска зрительного нерва является стереоскопия:

- непрямая офтальмоскопия на щелевой лампе с линзами 60Д или 90Д;
- прямая офтальмоскопия на щелевой лампе через центральную часть линзы Гольдмана или линзы Ван – Бойнингена.

Обычно физиологическая экскавация диска зрительного нерва имеет горизонтально-овальную форму. Увеличенная физиологическая экскавация при большом размере диска чаще имеет округлую форму. В норме экскавация на обоих глазах симметричная. При этом в 96% случаев соотношение Э/Д находится в пределах 0,2ДД [Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г., 2008].

Для глаукомы характерны атрофические изменения в головке зрительного нерва (ГЗН). Клинически они проявляются в деколорации (побледнении) атрофических участков диска, в расширении и деформации его экскавации. В начальной стадии глаукомы четких различий между физиологической и

глаукоматозной экскавацией не существует. Постепенно происходит уменьшение ширины нейроретинального кольца. Истончение может быть равномерным по всей окружности, локальным краевым или сочетанным. Обычно принимают во внимание форму и относительный размер экскавации, ее глубину, характер височного края.

При осмотре ДЗН фиксируют следующие признаки: относительную величину экскавации (отношение максимального размера экскавации к диаметру диска – Э/Д), глубину экскавации (мелкая, средняя, глубокая), характер височного края (пологий, крутой, подрытый), цвет нейроглии (розовый, деколорирован, сужение нейроретинального ободка, тенденция к вертикальному продвижению экскавации), наличие в - зоны (склеральный ободок перипапиллярно). Расширение экскавации ДЗН обычно происходит во всех направлениях, однако чаще расширение экскавации происходит в вертикальном направлении за счет истончения нейроретинального кольца в верхнем и нижнем секторах, что связано с особенностями строения решетчатой пластинки [Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г., 2008].

Определенное значение имеет побледнение поверхности диска, видимое офтальмоскопически смещение сосудистого пучка, наличие перипапиллярной атрофии сосудистой оболочки.

У больных глаукомой могут появляться атрофия хориоидеи в перипапиллярной области, атрофические изменения сетчатки в слое нервных волокон и возникать мелкие, линейные кровоизлияния, чаще расположенные по периферии или по краю диска.

Кроме клинических методов обследования ДЗН, сегодня всё чаще используются методы, позволяющие провести качественную оценку состояния нервных структур. Это конфокальная сканирующая лазерная офтальмоскопия (гейдельбергский ретинальный томограф – HRT), сканирующая лазерная поляриметрия (GD) и оптическая когерентная томография (ОСТ). Необходимо подчеркнуть, что данные, полученные с помощью этих приборов, не следует трактовать как окончательный диагноз. Диагноз должен быть выставлен с учетом

совокупности всех клинических данных, таких как состояние диска, поля зрения, ВГД, возраста и семейного анамнеза. Но в то же время, подтвержденное ухудшение состояния ДЗН является важным прогностическим признаком прогрессирования глаукомы.

Страхов В.В. с соавт. (2010) провели исследование, целью которого было изучение структурного состояния сетчатки глаза у пациентов с первичной глаукомой. Исследования включали методику классической и спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) у пациентов с ПОУГ I–III стадии, а также гистологическое исследование сетчатки у пациентов с терминальной глаукомой. В результате, установленные гистологические изменения сетчатки в целом совпадают с картиной ретинотомограммы на ОКТ, а также опровергают изолированность изменения ДЗН при глаукоме, что дает повод авторам еще раз утвердиться в возможности глаукомной ретинопатии, но не изолированной от оптикопатии, а в тесной связи с ней.

Для глаукомы характерны как диффузные, так и очаговые изменения поля зрения. Диффузные изменения, указывающие на снижение световой чувствительности, в начальной стадии болезни выражены слабо, низкоспецифичны и не используются в ранней диагностике глаукомы. Очаговые поражения поля зрения (скотомы) могут быть относительными или абсолютными. В начальной стадии болезни они располагаются в парацентральном отделе поля, до  $25^\circ$  от точки фиксации, особенно часто в зоне Бьеррума между  $10$  и  $20^\circ$ . Появление назальной ступеньки на изоптерах и сужение ноля зрения с носовой стороны возникают позднее. В редких случаях в ранней стадии глаукомы возникают дефекты и на периферии височной половины поля зрения. Характерны следующие дефекты центрального поля зрения: дугообразная скотома, сливающаяся со слепым пятном и достигающая меридиана  $45^\circ$  сверху или  $50^\circ$  снизу; парацентральные скотомы, превышающие размер  $5^\circ$ , назальный выступ более  $10^\circ$  [Егоров Е.А., Нестеров А.П., 2008].

Значимыми критериями для установления диагноза глаукомы считаются следующие (при компьютерной периметрии):

1. патологический Глаукомный тест полуполей (GHT) – при двух последовательных проверках поля зрения, или
2. наличие трех точек со снижением светочувствительности, имеющем вероятность  $P < 5\%$ , а хотя бы для одной из этих точек  $P < 1\%$ , при отсутствии смыкания этих точек со слепым пятном (указанные изменения также должны иметь место при двух последовательных проверках поля зрения);
3. повышение вариабельности (скорректированного стандартного отклонения) паттерна центрального поля зрения (CPSD), имеющей вероятность  $P < 5\%$  при нормальном в остальных отношениях поле зрения (также должно наблюдаться при двух последовательных проверках поля зрения).

По мере прогрессирования глаукомы изменения в центральном поле зрения нарастают и могут выявляться уже не только с помощью компьютерной статической периметрии, но и при кампиметрии и при тщательном исследовании соответствующих участков поля зрения методами кинетической периметрии. Часто обнаруживаются характерные дефекты в области, расположенной в  $10\text{-}20^\circ$  от точки фиксации (так называемой зоне Бьеррума), в виде очаговых или дугообразных скотом, которые могут сливаться со слепым пятном. Несколько реже имеет место изолированное расширение слепого пятна либо мелкие скотомы в пределах  $10^\circ$  от точки фиксации. Может наблюдаться так называемая «назальная ступенька», которая проявляется в виде скотомы в верхненосовых (реже – нижненосовых) отделах центрального поля зрения, строго ограниченной горизонтальным меридианом (в периметре Humphrey обнаруживается также с помощью Глаукомного теста полуполей). Подобная горизонтальная граница нередко отмечается и у дугообразных скотом в зоне Бьеррума.

Одним из важнейших признаков прогрессирования глаукомного процесса служит отрицательная динамика поля зрения. Для ее оценки в большинстве периметров, в том числе в стандартных периметрах содержатся специальные программы [Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г., 2008].

Важнейшее значение в установлении диагноза глаукомы имеет состояние офтальмотонуса. Нормальное ВГД – понятие статистическое.



Для интегральной оценки офтальмотонуса нужно различать:

- статистическую норму ВГД, его индивидуальный уровень,
- понятие толерантного ВГД,
- давление «цели»

Статистическая норма истинного ВГД составляет от 10 до 21 мм рт.ст.

Толерантное ВГД – термин, введенный А.М. Водовозовым в 1975 году. Он уже относится непосредственно к глаукоматозному процессу и обозначает уровень офтальмотонуса, не оказывающий повреждающего действия на внутренние структуры глазного яблока. Толерантное ВГД определяется при помощи специальных разгрузочных функциональных проб.

Термин «уровень «давления цели» введен в практику только в последнее время. «Давление цели» определяется эмпирически с учетом всех факторов риска, имеющихся у данного конкретного больного, и так же, как толерантное, не должно оказывать на глазное яблоко повреждающего действия. Определение «давления цели» является результатом детального обследования каждого конкретного больного.

В настоящее время для целей ранней диагностики рекомендуется основное внимание уделять проведению суточной тонометрии. Для исследования используются тонометр Маклакова, аппланационный тонометр Гольдмана или различные типы бесконтактных тонометров.

При анализе данных тонометрии учитывают абсолютные цифры ВГД, суточные колебания и разницу офтальмотонуса между глазами. Суточные колебания ВГД, а также его асимметрия между двумя глазами у здоровых лиц, как правило, находится в пределах 2-3 мм рт.ст. и лишь в редких случаях достигает 4-6 мм рт.ст.

При тонографических исследованиях наибольшее значение имеют данные истинного ВГД (норма до 21 мм рт.ст.) и коэффициента легкости оттока (норма для пациентов старше 50 лет - более 0,13).

Водно–питьевые или позиционные пробы используются для обнаружения нарушения регуляции ВГД еще при его показателях в пределах статистической нормы.

Несмотря на определенные успехи в изучении патогенеза глаукомы, современные методы диагностики и лечения недостаточно эффективны. Проводимые исследования с целью изучения клинико-иммунологических характеристик при первичной глаукоме позволят приблизить решение сложных проблем патогенеза данного заболевания.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в период с 2010-2012 гг. во взрослом офтальмологическом отделении и поликлинике ГБУЗ ТО Областной клинической больницы №2 г. Тюмени. Обследовано 212 человек (419 глаз) в возрасте с 37 до 86 лет, средний возраст составил  $71,3 \pm 0,64$  года. Женщин – 65, 1% (138 чел), мужчин – 34,9 % (74 чел). Для проведения анализа результатов были сформированы 2 группы: I группа – больные с I-IV стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) – 155 человека; II группа – больные с I-IV стадиями первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) – 57 человек. Разделение больных глаукомой по стадиям осуществлялось по общепринятой классификации, основываясь на состоянии поля зрения и ДЗН [Нестеров А.П., 2008]. Больные глаукомой в разные стадии и имеющие разные формы глаукомы по возрасту не отличались достоверно между собой.

Критерии включения: в исследовании включаются пациенты с верифицированным диагнозом первичной глаукомы в различных формах и стадиях, поступающие в офтальмологическое отделение, а также находящиеся на диспансерном учете в поликлинике, с наличием или отсутствием признаков вторичных иммунодефицитных состояний. Дополнительными критериями отбора служило отсутствие какой-либо экстренной офтальмопатологии.

Критерии исключения: наличие в анамнезе сахарного диабета, острая офтальмологическая или соматическая патология, декомпенсация сопутствующей патологии.

Контрольную группу составили 20 добровольцев, не имеющих офтальмологической патологии, возраст которых был сопоставим с контингентом больных глаукомой –  $69 \pm 1,8$  года.

Сопутствующая общесоматическая патология у больных глаукомой и в контрольной группе имела преимущественно возрастной характер и была представлена, в основном, ишемической болезнью сердца, атеросклеротическими поражениями, гипертонической болезнью I–III стадий, остеохондрозом. У всех обследуемых лиц сопутствующая патология находилась в стадии компенсации.

Обследованным лицам проводились следующие исследования.

#### 1. Клинико-анамнестические:

- Паспортные данные: фамилия, имя, отчество, пол, рост, вес, адрес проживания, дата рождения, номер медицинского документа (истории болезни, амбулаторной карты);
- Анамнез основного заболевания: дата установления диагноза, течение заболевания, динамика режима гипотоников, перенесенные операции;
- С целью определения вторичной иммунной недостаточности у обследованных пациентов и контрольной группы заполнялась анкета для выявления вирусных, бактериальных и грибковых инфекций, частоты их встречаемости и обострения, характера и длительности их течения. Кроме того выявляли наличие аллергических реакции, длительный прием лекарственных препаратов. Анкета для выявления клинических признаков ВИН разработана в НИИ клинической иммунологии СО РАМН (программный пакет «Советующая экспертная система: вторичные иммунодефициты» 1992 (версия 1,2) – НИИ КИ СО РАМН).

#### Образец анкеты:

- Как часто болеете ОРЗ (простудой), гриппом?  

Не болею	1 раз в несколько лет	1-2 раза в год	3-4 раза в год	4 и более раз в год
----------	-----------------------	----------------	----------------	---------------------
- Если болеете, то как протекает заболевание?  

Легко	Тяжело, с высокой температурой
-------	--------------------------------
- Характерны ли затяжные течения заболевания (более недели), длительные остаточные явления (температура, слабость, потливость, утомляемость)?  

Нет	Да
-----	----
- В течение последнего года беспокоил ли герпес («простуда») на губах или других частях тела?  

Не бывает	1 раз в несколько лет	1-2 раза в год	3-4 раза в год	4 и более раз в год
-----------	-----------------------	----------------	----------------	---------------------

- В случае «да»: локализация очага:

На губах	В области носа	На туловище	В области половых органов
----------	----------------	-------------	---------------------------

- Размер очага:

Точечный	Около 1 см в диаметре	Более
----------	-----------------------	-------

- Хронические воспалительные заболевания:

Нет	Есть
-----	------

- Если есть то какие? Выбери: тонзиллит, отит, синусит, ларингит, фарингит, бронхит, трахеит, пиелонефрит, цистит, остеомиелит, рожа, прочие (впиши) \_\_\_\_\_

- Частота обострений указанных заболеваний (всего):

1 раз в несколько лет	1 – 2 раза в год	более 3 раз в год.
-----------------------	------------------	--------------------

- Как протекает обострение?

остро с температурой	вяло, затяжно
----------------------	---------------

- Беспокоили ли в течение последнего года фурункулы, карбункулы, стрептодермия, пиодермия (гноянички), панариции, ячмени? (подчеркни)

Нет	Да
-----	----

Если «да», то укажи количество эпизодов за год \_\_\_\_\_.

- Были ли в течение последнего года осложнения после операций, травм, порезов, ран?

Не было	Были
---------	------

Если были, то какие? Выбери и подчеркни: нагноения, длительное заживление, образование келлоидных (грубых) рубцов или прочие (впиши) \_\_\_\_\_

- Были ли в течение последнего года случаи грибковых поражений слизистых носоглотки, ЖКТ?

Нет	Да
-----	----

- Наличие аллергических заболеваний.

Нет	Да
-----	----

- Проводилось ли выявление аллергенов?

Нет	Да
-----	----

Если «да», то какие выявлены (вписать) \_\_\_\_\_

- Приходилось ли в последнее время длительно (более месяца) принимать перечисленные ниже лекарства: салицилаты (аспирин, анальгин и др.), антибиотики, гормоны, сульфаниламиды, пиразолоновые препараты?

Нет	Да
-----	----

В случае «да» выдели какие (подчеркни).

- Какими заболеваниями страдаете? (перечислить) \_\_\_\_\_

- Установление сопутствующих заболеваний: сбор анамнеза, анализ заключения специалистов перед хирургическим вмешательством, анализ амбулаторной карты.

## 2. Офтальмологическое обследование:

- Специальным разделом исследования явилась оценка параметров зрительного восприятия (ПЗВ), в частности визометрия с целью анализа способности глаза к зрительному анализу форм (Visus) без и с оптической коррекцией стандартным методом с использованием таблицы Д. А. Сивцева, помещенной в аппарат Рота (Волков В.В., Горбань А.И., Джалиашвили, 1976);

Данные визометрии по формам и стадиям первичной глаукомы приведены в таблице 4 и 5.

Таблица 4.

Острота зрения без коррекции у больных ПОУГ/ПЗУГ по стадиям,  $M \pm m$ 

	I		II		III		IV	
	усл.ед	n	усл.ед	n	усл.ед	n	усл.ед	n
ПОУГ (n=279)	0,38 $\pm$ 0,03	131	0,20 $\pm$ 0,04	68	0,12 $\pm$ 0,03	52	0,0005	28
ПЗУГ (n=100)	0,51 $\pm$ 0,09	30	0,38 $\pm$ 0,07	31	0,31 $\pm$ 0,10	27	0,0005	12

Примечание: n – количество глаз

Таблица 5.

Острота зрения с коррекцией у больных ПОУГ/ПЗУГ по стадиям,  $M \pm m$ 

	I		II		III		IV	
	усл.ед	n	усл.ед	n	усл.ед	n	усл.ед	n
ПОУГ (n=279)	0,64 $\pm$ 0,03	131	0,33 $\pm$ 0,04	68	0,23 $\pm$ 0,05	52	0,0005	28
ПЗУГ (n=100)	0,65 $\pm$ 0,10	30	0,51 $\pm$ 0,06	31	0,31 $\pm$ 0,10	27	0	12

Примечание: n – количество глаз

- Периметрия проводилась на полуавтоматизированном периметре «ПериТест-300», производство Россия. Данные периметрии по формам и стадиям первичной глаукомы приведены в таблице 6.

Таблица 6.

Границы полей зрения на белый цвет при ПОУГ и ПЗУГ

ПОУГ (n=251 глаз)									
	В	ВН	Н	НН	НЖ	НЖВ	ВС	ВВС	сумм
Mean (M)	38,73	42,76	43,48	42,45	51,17	68,66	68,94	57,12	413,31
Std. Er. of Mean (m)	1,11	1,45	1,49	1,29	1,48	1,73	1,67	1,43	10,49
Std. Deviation	12,76	16,64	17,09	14,85	16,97	19,85	19,21	16,44	120,51
ПЗУГ (n=88 глаз)									
Mean (M)	38,63	43,85	44,68	40,18	47,50	70,00	69,55	54,50	408,88
Std. Er. of Mean (m)	1,90	2,22	2,49	1,86	2,12	3,05	2,99	2,36	17,59
Std. Deviation	12,04	14,04	15,74	11,78	13,40	19,28	18,88	14,93	111,27

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего; Std. Deviation – среднее квадратное отклонение; в – верхняя, вн – верхне-носовая, н – носовая, нн – нижне-носовая, нж – нижняя, нжв – ниже-височная, вс – височная, ввс – выше-височная, n – количество глаз

- скиаскопия и автоматическая электронно-оптическая рефрактометрия для объективного определения клинической рефракции глаза до и после «диагностического» мидриаза (Волков В.В., Горбань А.И., Джалиашвили, 1976);

- термометрия глазного яблока в области проекции цилиарного тела проводилась согласно рационализаторским предложениям № 295 от 22.06.1999 г. и № 312 от 23.02.2001 г. медицинским цифровым термометром с акустическим сигналом фирмы GRAHAM-FIELD, Inc. Hauppauge, NY 11788 Model: 05-НТ 1856С-1R (Антончик С. Л., 2005);
- биомикроскопия для осмотра переднего отрезка глазного яблока по стандартной методике.
- офтальмотонометрия аппланационным тонометром Маклакова по стандартной методике, а также использовался воздушный тонометр для исследования офтальмотонуса;

В зависимости от компенсации ВГД пациенты распределились следующим образом (по классификации приведенной в национальном руководстве по глаукоме под редакцией Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко, 2008):

1. ВГД в пределах нормальных значений (до 25 мм рт.ст.) – 77,5%
  2. Умеренно повышенное ВГД (от 26 до 32 мм рт.ст.) – 16,3 %
  3. Высокое ВГД (от 33 мм рт.ст.) – 6,2 %
- Офтальмоскопия обратная зеркальным офтальмоскопом, непрямая офтальмоскопия на щелевой лампе с линзой 60Д, прямая офтальмоскопия на щелевой лампе через центральную часть линзы Ван – Бойнингена.

Состояние ДЗН оценивалось по схеме оценки стадии глаукомы (рисунок 1) в зависимости от офтальмоскопически определяемой площади (Sa) и атрофической экскавации ДЗН (Волков В.В., 2004). Согласно данной схеме при I типе экскавация продвигается от центра ДЗН почти равномерно во всех направлениях, хотя в каком-либо одном все же раньше, чем в остальных, выходит к краю диска. При II типе уже изначально значительная часть поверхности ДЗН (обычно височная) прогибается вначале без признаков атрофии, но с ее появлением участок атрофии эксцентрично занимает какой-либо из секторов ДЗН (чаще нижне- или верхне-наружный).

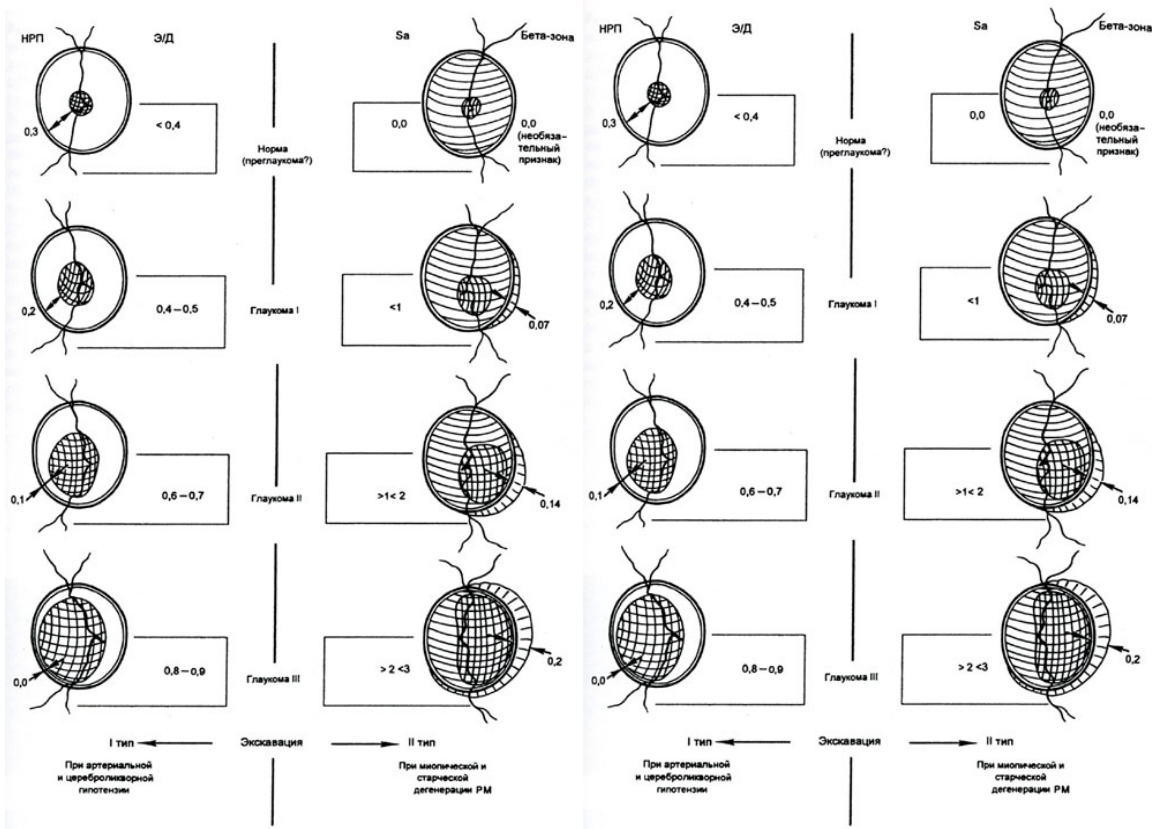


Рис. 1. Схема оценки стадии глаукомы в зависимости от офтальмоскопически определяемой площади (Sa) и атрофической экскавации ДЗН (1-го и 2-го типов)

Для оценки стадии глаукомы по размерам площади атрофической экскавации предлагается следующий подход. При экскавациях I типа учитывается соотношения диаметров экскавации и диска, записываемые дробью Э/Д. При экскавациях же II типа с учетом их эксцентричного расположения, достаточно точно можно решить сколько квадрантов занимает серо-белая атрофичная часть на поверхности ДЗН, мысленно разделенного вертикалью и горизонталью на 4 части. Так, если сектор атрофии не выходит за пределы одного квадранта - глаукома относится к 1-ой стадии, при распространении атрофии за пределы двух квадрантов, в третий, - стадию следует расценивать уже как 3.

– Гониоскопия проводилась по общепринятой методике с использованием 4-х зеркального гониоскопа Ван-Бойнингера производство «Олис», Санкт-Петербург. Оценивали ширину угла передней камеры и наличие пигментации (Нестеров А.П., 2008).

а) УПК: широкий 40-45, средней ширины 25-35, узкий 15-20, щелевидный 5-10, закрыт



б) Пигментация:

- 0 – 1 – 2 – 3 – 4
- симметричная, асимметричная.

Симптом пигментации угла передней камеры также имеет как диагностическое, так и патогенетическое значение. Однако бывает трудно определить грань между "нормальной" и "патологической" пигментацией, поскольку в норме степень ее выраженности варьирует в широчайших пределах. Трабекула и прилегающие к ней структуры нередко приобретают тёмную окраску вследствие оседания в них пигментных гранул, поступающих в водянистую влагу при распаде пигментного эпителия радужки и цилиарного тела. А.П. Нестеров (2008) предлагает степень пигментации трабекулы оценивать в баллах от 0 до 4-х. Отсутствие пигмента в трабекуле обозначают цифрой - 0; слабую пигментацию её задней части - 1 балл; интенсивную пигментацию той же части - 2; интенсивную пигментацию всей трабекулярной зоны - 3 балла; интенсивную пигментацию всех структур передней стенки УПК - 4 балла.

в) гониосинехии, новообразованные сосуды, чужеродная ткань;

г) переднее прикрепление радужки, перпендикулярное прикрепление радужки  
- Исследование состояния эндотелиальных клеток роговицы проводилось методом зеркальной микроскопии с помощью эндотелиального микроскопа EM-3000 (Tomey, Япония).

3. Лабораторные иммунологические: определяли содержание в сыворотке крови цитокинов IL-1, -2, -4, -6, -8, -10 и TNF- $\alpha$  ИФА-методом с использованием набора реагентов «PrCon IFgamma» (С.-Петербург).

Для проведения исследований использовалась венозная гепаринизированная кровь, из которой стандартными методами выделяли сыворотку для дальнейшего исследования. Количественное определение IL-1, -2, -4, -6, -8, -10 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови человека производилось с использованием тест-системы по инструкции производителя. Регистрацию результатов производили на горизонтальном фотометре ANTHOS 2010 при длине волны 450 нм. Концентрацию цитокинов в исследуемых сыворотках определяли

графически, путем построения калибровочной кривой «оптическая плотность\концентрация» ( $D/C$ ), пользуясь данными по концентрациям, указанным для растворов стандартов.

Полученные данные обрабатывались на ПЭВМ IBM/PC при помощи стандартных статистических пакетов «SPSS 11,5 for Windows» (среднее значение, дисперсия средних, параметрическое сравнение по критерию Стьюдента, коэффициента корреляций Спирмена с определением коэффициентов ранговой корреляции, частотный анализ, многофакторный регрессионный анализ).

Таблица 7.

Общий объем проведенных исследований.

Исследования	Количество		
	человек	глаз	исследований
Клинико-anamнестическое обследование	232	-	232
Лабораторное иммунологическое исследование	42	-	294
Офтальмологическое исследование	201	397	2779
Термометрия глазного яблока	22	44	176
Эндотелиальная микроскопия	42	81	81
ИТОГО:	232	397	3531

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Анализ клинико-иммунологических характеристик у больных первичной глаукомой

Нами проведен анализ клинических проявлений ВИН у пациентов с различными формами и стадиями первичной глаукомы в сравнении с контрольной группой. Для оценки инфекционного синдрома ВИН проанализированы такие проявления, как ОРЗ, герпетические поражения кожи и слизистых, хронические заболевания внутренних органов, гнойные заболевания кожи и подкожной жировой клетчатки. В таблице 8 приведена характеристика частоты, тяжести и течения ОРЗ у больных с ПОУГ.

Таблица 8.

Характеристика частоты, тяжести и течения ОРЗ у больных с ПОУГ, %

Признак ВИН	ПОУГ (n=155 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=66	II n=34	III n=27	IV n=28	
<b>1. ОРЗ</b>					
нет	16,7 ± 4,59	14,7±6,07	14,8±6,83	0	5,0 ±4,87
есть, в т.ч. с частотой:	83,3± 4,59	85,3±6,07	85,2±6,83	100,0	95,0±4,87
1 раз в несколько лет	40,9±6,05	58,8±8,44*	48,1±9,62	67,9±8,82**	25,0±9,68
1-2 раза в год	40,9±6,05*	23,5±7,27**	33,4±9,08*	32,1±8,82*	65,0±10,67
3-4 раза в год	1,5±1,49	3±2,93	3,7±3,63	0	5,0±4,87
<b>2. Течение ОРЗ</b>					
легкое	67,3±6,32	96,6±3,36	60,9±10,17*	92,8±4,88	84,2±8,37
тяжелое	32,7±6,32	3,4±3,36	39,1±10,17*	7,2±4,88	15,8±8,37
<b>3. Длительность ОРЗ</b>					
менее недели	90,9±3,88	96,6±3,36	100,0*	64,3±9,05	84,2±8,37
более недели	9,1±3,88	3,4±3,36	0*	35,7±9,05	15,8±8,37

Примечание: \*- достоверность различия по сравнению с контролем: \* p<0,05; \*\* p<0,01.

Установлено, что больные ПОУГ реже (менее 3 раз в год) болеют ОРЗ по сравнению с контролем. У них при I стадии ОРЗ 1-2 раза в год протекает в  $40,9 \pm 6,05$  % случаев, при II стадии – в  $23,5 \pm 7,27$ %, при III стадии в  $33,4 \pm 9,08$ %, а при IV стадии в  $32,1 \pm 8,82$ % по сравнению с контролем. Тем не менее, у больных с ПОУГ I и III стадии ОРЗ протекает в более тяжелой форме ( $p < 0,05$ ), но без характерных для лиц с ВИН длительных остаточных явлений.

В таблице 9 приведены результаты анализа частоты герпетических поражений кожи и слизистых у больных с ПОУГ.

Таблица 9.

Характеристика частоты герпетических поражений кожи и слизистых  
у больных с ПОУГ, %

Признак ВИН	ПОУГ (n=155 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=66	II n=34	III n=27	IV n=28	
<b>1. Герпес</b>					
не бывает	$51,5 \pm 6,15$	$41,2 \pm 8,44$	$55,6 \pm 9,56$	$42,8 \pm 9,35$	$60,0 \pm 10,95$
есть, в т.ч. с частотой:	$48,5 \pm 6,15$	$58,8 \pm 8,44$	$44,4 \pm 9,56$	$57,2 \pm 9,35$	$40,0 \pm 10,95$
- 1 раз в несколько лет	$24,2 \pm 5,27$	$35,3 \pm 8,19$	$22,2 \pm 7,80$	$42,9 \pm 9,35^*$	$15,0 \pm 7,98$
- 1-2 раза в год	$15,2 \pm 4,42$	$17,6 \pm 6,53$	$22,2 \pm 7,80$	$14,3 \pm 6,62$	$25,0 \pm 9,68$
- 3-4 и более раза в год	$9,1 \pm 3,54^*$	$5,9 \pm 4,04$	0	0	0

Примечание: \*- достоверность различия по сравнению с контролем: \*  $p < 0,05$ ;

При анализе частоты герпетических проявлений выявлено, что у пациентов с ПОУГ герпес встречается примерно на 10% чаще, чем у здоровых лиц контрольной группы. У пациентов с IV стадией ПОУГ герпес кожи и слизистых с частотой 1 раз в несколько лет отмечается в  $42,9 \pm 9,35$ % случаев, у больных I стадией ПОУГ частота герпетических проявлений более 3 раз в год отмечается в 9,1% случаев по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), что является одним из клинических маркеров ВИН.

Другим клиническим признаком ВИН являются воспалительные процессы внутренних органов. Поэтому было проведено исследование на предмет частоты и тяжести течения у больных с ПОУГ данной группы заболеваний (таблица 10).

Характеристика частоты и течения ХНВЗ у больных с ПОУГ, %

Признак ВИН	ПОУГ (n=155 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=66	II n=34	III n=27	IV n=28	
<b>1. ХНВЗ</b>					
нет	50,0±6,15*	41,2±8,44	48,1±9,62*	71,4±8,53*	20,0±8,94
есть, в т.ч. с частотой:	50,0±6,15*	58,8±8,44	51,9±9,62*	28,6±8,53*	80,0±8,94
- 1 раз в несколько лет	24,2±5,27	17,6±6,53	33,3±9,06	14,3±6,62	35,0±10,67
- 1-2 раза в год	21,2±5,03	29,4±7,81	14,8±6,83	14,3±6,62	35,0±10,67
- более 3 раз в год	4,5±2,55	11,8±5,52	3,7±3,63	0	10,0±6,71
<b>2. Течение ХНВЗ</b>					
острое	18,2±6,71*	45,0±11,12	50,0±13,36	50±17,68	43,75±11,09
вялое	81,8±6,71*	55,0±11,12	50,0±13,36	50±17,68	56,25±11,09

Примечание: \*- достоверность различия по сравнению с контролем: \* p<0,05.

Как видно из представленных данных ХНВЗ (хронические неспецифические воспалительные заболевания) при ПОУГ встречается реже, чем в контрольной группе (p<0,05). При I стадии ПОУГ в 81,8±6,71% ХНВЗ протекают вяло, при других стадиях ПОУГ течение ХНВЗ практически одинаковое с контрольной группой (56,25±11,09).

При проведении анализа встречаемости гнойных заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки различных участков тела при ПОУГ достоверных различий с контрольной группой не выявлено. Распределение гнойных заболеваний по стадиям ПОУГ приведено в таблице 11.

Таблица 11.

Распределение гнойных заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки по стадиям ПОУГ, %

Признак ВИН	ПОУГ (n=155 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=66	II n=34	III n=27	IV n=28	
нет	90,9±3,54	97,1±2,88	88,9±6,05	92,8±4,8	90,0±6,71
есть	9,1±3,54	2,9±2,88	11,1±6,05	7,2±4,8	10,0±6,71

Клинические проявления ВИН разнообразны и проявляются определенными синдромами при различных заболеваниях. Кроме выше рассмотренного

инфекционного синдрома, нами проведен анализ распределения аллергических реакции при различных стадиях ПОУГ, данные представлены в таблице 12.

Таблица 12.

Распределение аллергических реакции по стадиям ПОУГ, %

Признак ВИН	ПОУГ (n=155 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=66	II n=34	III n=27	IV n=28	
нет	80,3 $\pm$ 4,89**	76,5 $\pm$ 7,27*	88,9 $\pm$ 6,05	92,8 $\pm$ 4,8	100,0
есть	19,7 $\pm$ 4,89**	23,5 $\pm$ 7,27*	11,1 $\pm$ 6,05	7,2 $\pm$ 4,8	0

Примечание: \* - достоверность различия по сравнению с контролем: \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

Установлено, что у лиц с ПОУГ достоверно чаще встречаются различные аллергические реакции. При этом у больных с I стадией в 19,7 $\pm$ 4,89% при  $p < 0,001$ , а при II стадии – в 23,5 $\pm$ 7,27% случаев при  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой.

Известно, что морфофункциональная недостаточность тех или иных звеньев иммунной системы (клеточного, гуморального или фагоцитарного) проявляется различными клиническими признаками – частыми и длительными вирусными инфекциями, аллергическими реакциями, увеличением частоты с вялым и затяжным течением воспалительных заболеваний внутренних органов бактериальной этиологией либо увеличением частоты гнойничковых поражений кожи. Учитывая, что больные ПОУГ реже болеют ОРЗ и ХНВЗ по сравнению с контролем, встречаемость гнойничковых поражений кожи не отличается от контроля, а герпетические поражения кожи и слизистых оболочек достоверно чаще возникают и ОРЗ протекает в более тяжелой форме. Для них характерны различные аллергические проявления, что позволяет предположить следующие иммунопатологические состояния. При ПОУГ, по-видимому, имеет место недостаточность по гуморальному звену иммунной системы с возможной депрессией функциональной активности Т-клеточного иммунитета.

Кроме того, с целью изучения клинко-иммунологической характеристики глаукомного процесса нами проведен анализ инфекционно-воспалительных и аллергических проявлений у пациентов с различными стадиями ПЗУГ.

Характеристика частоты, тяжести и течения ОРЗ у больных ПЗУГ приведена в таблице 13.

Таблица 13.

Характеристика частоты, тяжести и течения ОРЗ у больных с ПЗУГ, %

Признак ВИН	ПЗУГ (n=57 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=15	II n=16	III n=14	IV n=12	
<b>1. ОРЗ</b>					
нет	0	0	0	0	5,0 $\pm$ 4,87
есть, в т.ч. с частотой:	100,0	100,0	100,0	100,0	95,0 $\pm$ 4,87
- 1 раз в несколько лет	60,0 $\pm$ 12,65*	62,5 $\pm$ 12,10 *	64,3 $\pm$ 12,8*	66,7 $\pm$ 13,6*	25,0 $\pm$ 9,68
- 1-2 раза в год	26,7 $\pm$ 11,42*	31,3 $\pm$ 11,59 *	35,7 $\pm$ 12,8*	16,7 $\pm$ 10,77*	65,0 $\pm$ 10,67
- 3-4 раза в год	13,3 $\pm$ 8,76	6,2 $\pm$ 6,05	0	16,7 $\pm$ 10,77	5,0 $\pm$ 4,87
<b>2. Течение ОРЗ</b>					
легкое	80,0 $\pm$ 10,32	68,8 $\pm$ 11,58	78,6 $\pm$ 10,96	66,7 $\pm$ 13,6	84,2 $\pm$ 8,37
тяжелое	20,0 $\pm$ 10,32	31,2 $\pm$ 11,58	21,4 $\pm$ 10,96	33,3 $\pm$ 13,6	15,8 $\pm$ 8,37
<b>3. Длительность ОРЗ</b>					
менее недели	86,7 $\pm$ 8,77	81,3 $\pm$ 9,75	85,7 $\pm$ 9,35	100,0*	84,2 $\pm$ 8,37
более недели	13,3 $\pm$ 8,77	18,7 $\pm$ 9,75	14,3 $\pm$ 9,35	0*	15,8 $\pm$ 8,37

Примечание: \*- достоверность различия по сравнению с контролем: \* p<0,05;

Как видно из таблицы, среди пациентов с закрытоугольной глаукомой ОРЗ в анамнезе встречается у всех обследованных пациентов. Но при этом частота повторяющихся ОРЗ меньше у пациентов с ПЗУГ по сравнению с контролем. При I стадии ПЗУГ ОРЗ 1 раз в несколько лет протекает у 60,0 $\pm$ 12,65% больных, при II стадии у 62,5 $\pm$ 12,10%, при III стадии у 64,3 $\pm$ 12,8%, а при IV стадии - 66,7 $\pm$ 13,6% (p<0,05) больных по сравнению с контролем. С частотой 1-2 раза в год ОРЗ у больных ПЗУГ I-II стадии встречается в 2 раза реже, а при IV стадии почти в 4 раза реже по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Течение ОРЗ преимущественно легкое и длительность не более одной недели в обеих группах.

В таблице 14 приведена частота герпетических поражений кожи и слизистых у больных с ПЗУГ.

Характеристика частоты герпетических поражений кожи и слизистых  
у больных с ПЗУГ, %

Признак ВИН	ПЗУГ (n=57 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=15	II n=16	III n=14	IV n=12	
Не бывает	66,7±12,16	87,5*±8,27	71,4±12,07	66,7±13,6	60,0±10,95
Есть, в т.ч. с частотой:					
- 1 раз в несколько лет;	26,7±11,42	0*	14,3±9,35	33,3±13,6	15,0±7,98
- 1-2 раза в год.	6,7±6,46	12,5±8,27	14,3±9,35	0*	25,0±9,68

Примечание: \*- достоверность различия по сравнению с контролем: \* p<0,05.

При анализе приведенных данных видно, что при всех стадиях ПЗУГ герпес кожи и слизистых встречается реже по сравнению с контролем, а при II стадии ПЗУГ частота герпеса в 3,5 раза меньше, чем в контрольной группе (p<0,05). Частота рецидивов в течение года в контрольной группе больше по сравнению с пациентами ПЗУГ.

К снижению защитной функции иммунной системы и формированию ВИН могут привести различные хронические инфекционно-воспалительные процессы внутренних органов, а также гнойные заболевания кожи, вызванные условно-патогенной и патогенной флорой. Поэтому и при ЗУГ изучили частоту и течения ХНВЗ (таблица 15) и распределение гнойных заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки по стадиям ПЗУГ (таблица 16).

Установлено, что ХНВЗ реже встречается у пациентов с I и II стадией ПЗУГ по сравнению с контролем. При III стадии закрытоугольной глаукомы увеличивается процент пациентов у которых есть ХНВЗ до 71,4±12,07%. Тем не менее, достоверных различий в частоте встречаемости клинических признаков, характеризующих наличие ВИН, у больных с ПЗУГ по сравнению с контрольной группой обнаружено не было.

У пациентов с ПЗУГ воспалительные процессы внутренних органов повторяются в течение года меньшей частотой, при I стадии ХНВЗ 1 раз в несколько лет протекает у 40,0±12,65% пациентов, при II стадии - у 37,5±12,10%, а при III стадии у 71,4±12,07% больных по сравнению с контролем (p<0,05). При



анализе течения ХНВЗ закономерностей по стадиям и достоверных отличий от контрольной группы не выявлено, так при I, III и IV стадиях ПЗУГ у большинства пациентов ХНВЗ протекает остро, а при II стадии чаще имеет место длительный вялотекущий процесс.

Таблица 15.

Характеристика частоты и течения ХНВЗ у больных с ПЗУГ, %

Признак ВИН	ПЗУГ (n=57 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=15	II n=16	III n=14	IV n=12	
<b>1. Наличие ХНВЗ</b>					
нет	33,3±12,16	31,3±11,59	28,6±12,07	16,7±10,77	20,0±8,94
есть, в т.ч. с частотой:	66,7±12,16	68,7±11,59	71,4±12,07	83,3±10,77	80,0±8,94
- 1 раз в несколько лет	40,0±12,65	37,5±12,10	71,4±12,07*	50±14,43	35,0±10,67
- 1-2 раза в год	26,7±11,42	31,3±11,59	0**	33,3±13,6	35,0±10,67
- более 3 раз в год	0	0	0	0	10,0±6,71
<b>2. Течение ХНВЗ</b>					
острое	70,0±14,49	27,3±13,43	60±15,5	60±15,5	43,75±11,09
вялое	30,0±14,49	72,7±13,43	40±15,5	40±15,5	56,25±11,09

Примечание: \*- достоверность различия по сравнению с контролем: \* p<0,05; \*\* p<0,01.

Распределение гнойных заболеваний по стадиям ПЗУГ приведено в табл. 16.

Таблица 16.

Распределение гнойных заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки по стадиям ПЗУГ, %

Признак ВИН	ПЗУГ (n=57 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=15	II n=16	III n=14	IV n=12	
нет	100,0	87,5±8,26	71,4±12,07	100,0	90,0±6,71
есть	0	12,5±8,26	28,6±12,07	0	10,0±6,71

При проведении анализа встречаемости гнойных заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки различных участков тела при ПЗУГ достоверных различий с контрольной группой не выявлено.

Известно, что иммунная система становится мишенью не только инфекционных агентов, но и различных аллергенов, как и в случае ПОУГ, нами

проведен анализ распределения аллергических реакции при различных стадиях ПЗУГ, данные представлены в таблице 17.

Таблица 17.

Распределение аллергических реакции по стадиям ПЗУГ, %

Признак ВИН	ПЗУГ (n=57 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=15	II n=16	III n=14	IV n=12	
нет	93,3±6,46	75,0±10,83*	85,7±9,35	91,7±7,96	100,0
да	6,7±6,46	25,0±10,83*	14,3±9,35	8,3±7,96	0

Примечание: \* - достоверность различия по сравнению с контролем: \*  $p < 0,05$ .

Установлено, что у лиц с ПЗУГ чаще встречаются различные аллергические реакции. При этом у больных со II стадией аллергические реакции имеют место в 25,0±10,83% случаев при  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, как видно из выше приведенных данных, частота встречаемости клинических маркеров ВИН у больных с ПЗУГ явно ниже, чем в контроле. Это выражается в том, что частота повторяющихся ОРЗ меньше у пациентов с ПЗУГ, течение ОРЗ преимущественно легкое и длительность не более одной недели. При всех стадиях ПЗУГ герпес кожи и слизистых встречается реже по сравнению с контролем и частота рецидивов в течение года меньше в группе пациентов с ПЗУГ. Кроме того, еще один признак ВИН, как ХНВЗ реже встречается у пациентов с I и II стадией ПЗУГ и рецидивирует меньшей частотой. При проведении анализа встречаемости гнойных заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки различных участков тела при ПЗУГ достоверных различий с контрольной группой не выявлено. Однако у лиц с ПЗУГ чаще, чем в контрольной группе встречаются различные аллергические реакции.

### **3.2. Сравнительная характеристика клинико-иммунологических признаков при первичной открытоугольной глаукоме и первичной закрытоугольной глаукоме**

В данной главе работы представлены результаты изучения клинических проявления ВИН у больных первичной глаукомой в зависимости от формы и

стадии заболевания, в частности на рисунке 2 представлена частота встречаемости ОРЗ при ПОУГ и ПЗУГ.

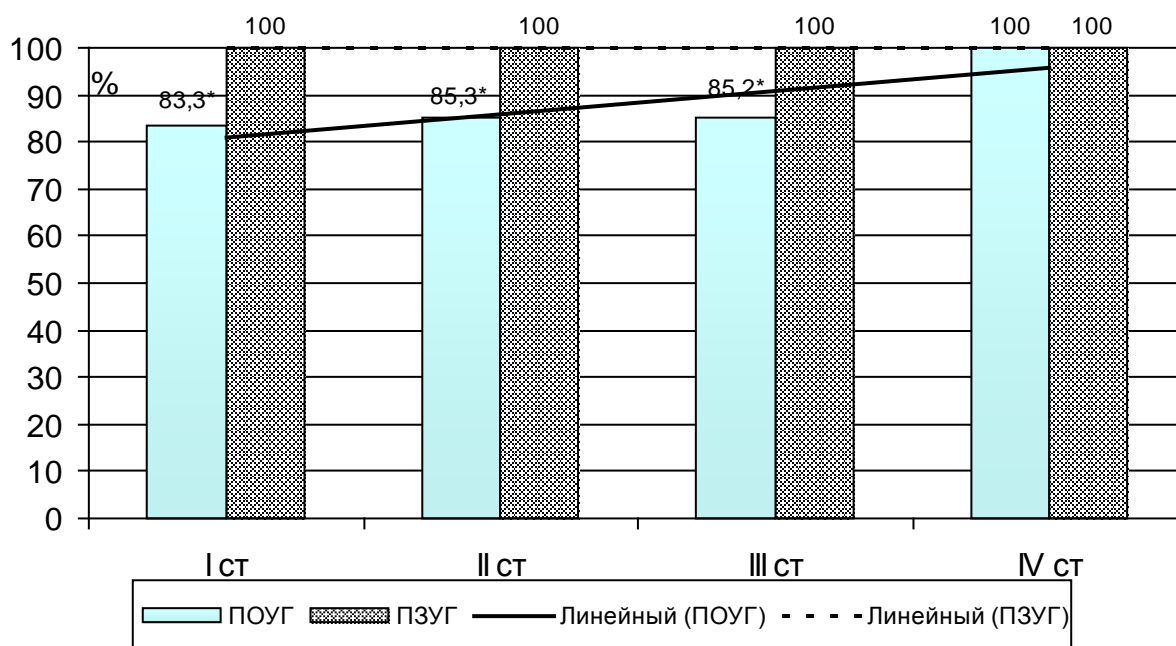


Рисунок 2. Частота встречаемости ОРЗ у больных с ПОУГ и ПЗУГ (\* -  $p < 0,05$ ).  
 (ПОУГ  $y = 5x + 75,95$   $R^2 = 0,6929$ ; ПЗУГ  $y = 100$ )

При анализе частоты встречаемости ОРЗ выявлено, что при I-III стадиях ПЗУГ острые респираторные заболевания встречаются чаще по сравнению с ПОУГ ( $p < 0,05$ ).

При построении кривой тренда (аппроксимации и сглаживания) с использованием линейного уравнения  $y = 5x \pm 75,95$  было установлено, что с увеличением стадии ПОУГ имеет тенденция к росту частоты встречаемости ОРЗ. При этом величина достоверности аппроксимации составила –  $R^2 = 0,6929$ .

На рисунке 3 приведены данные по характеру течения ОРЗ, где видно, что при II и IV стадиях ПОУГ течение ОРЗ легкое, по сравнению с теми же стадиями ПЗУГ ( $p < 0,05$ ).

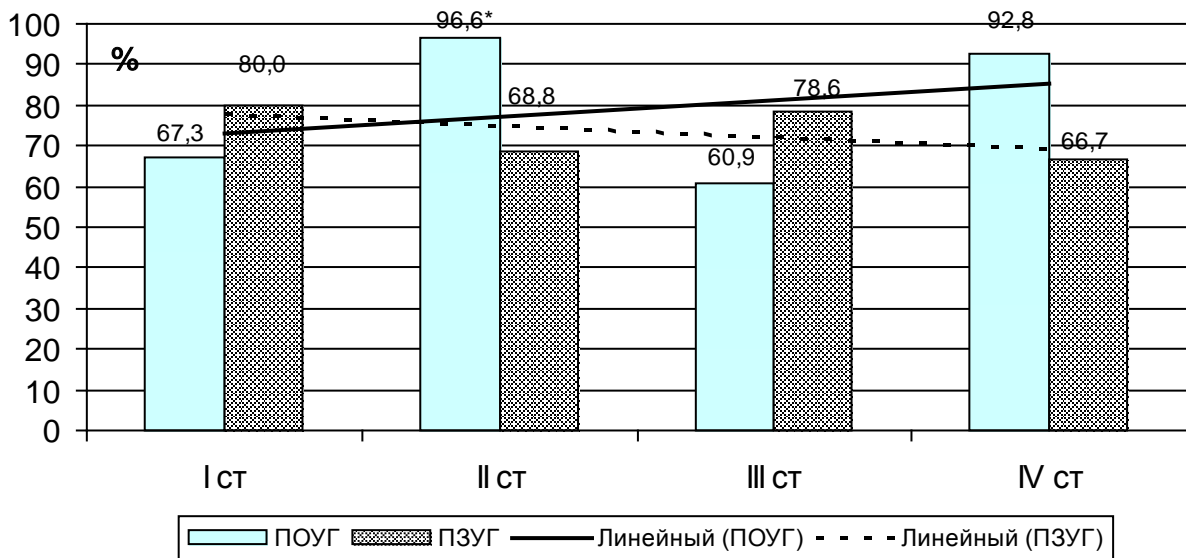


Рисунок 3. Сравнительная характеристика легкости течения ОРЗ у больных с ПОУГ и ПЗУГ (ПОУГ  $y=4,08x+69,2$   $R^2=0,0863$ ; ПЗУГ  $y=-3,01x+81,05$   $R^2=0,3317$ ; \* -  $p<0,05$ )

При сравнительном анализе данных, характеризующих длительность течения ОРЗ при ПОУГ и ПЗУГ, достоверных различий между I-III стадиями этих двух форм глаукомы не выявлено (рисунок 4).

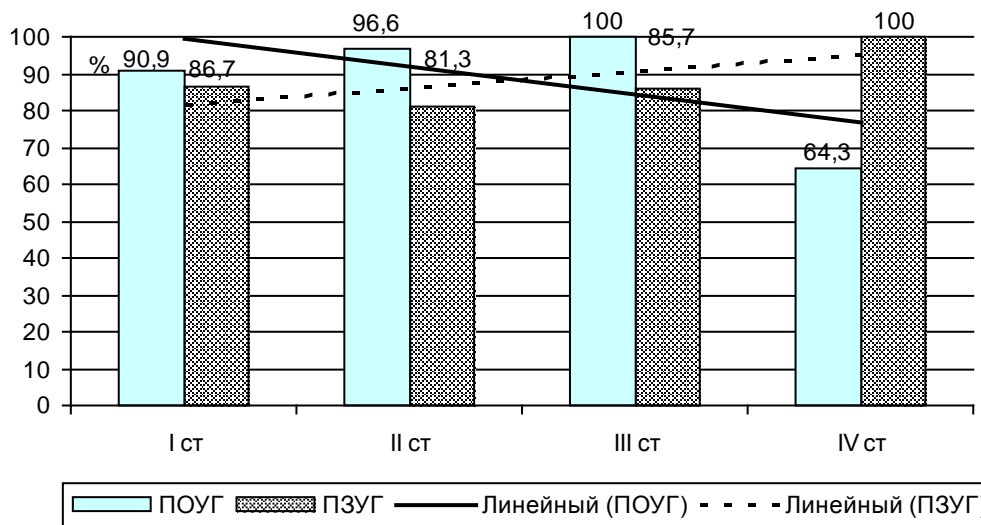


Рисунок 4. Сравнительная характеристика длительности течения ОРЗ у больных с ПОУГ и ПЗУГ.

(ПОУГ  $y=7,64x+107,05$   $R^2=0,3703$ ; ПЗУГ  $y=4,43x+77,35$   $R^2=0,5028$ ).

При рассмотрении линии тренда на 3 и 4 рисунках видно, что с прогрессированием ПОУГ отмечается более легкое течение ОРЗ и уменьшение длительности процесса, при ПЗУГ отмечается противоположное направление

линии тренда, указывающие на более тяжелое и длительное течение ОРЗ с увеличением стадии глаукомы.

Выявлено, что при I-IV стадиях ПОУГ герпес кожи и слизистых встречается чаще по сравнению со стадиями ПЗУГ, при этом у больных II стадией ПОУГ частота встречаемости герпеса в 4,5 раза преобладает по сравнению со II стадией ПЗУГ при  $p < 0,01$  (рисунок 5).

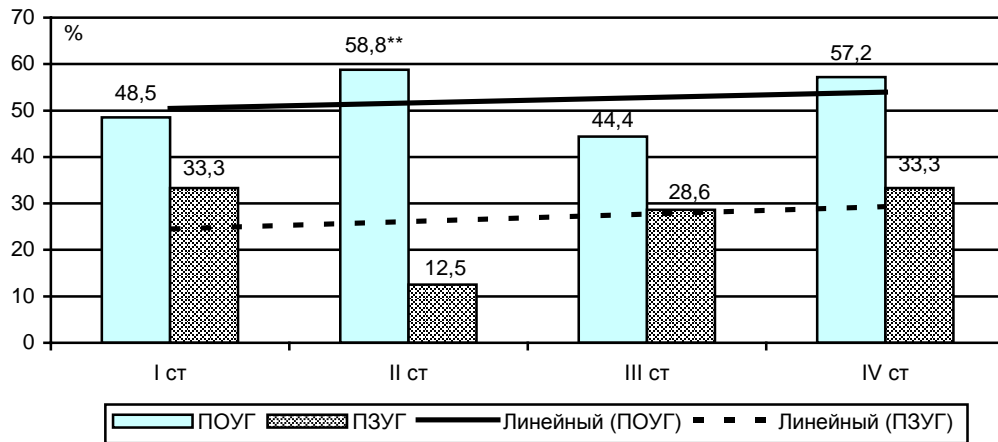


Рисунок 5. Частота встречаемости герпеса кожи у больных с ПОУГ и ПЗУГ (\*\* -  $p < 0,01$ ).

(ПОУГ  $y = 1,17x + 49,3$   $R^2 = 0,0478$ ; ПЗУГ  $y = 1,61x + 22,9$   $R^2 = 0,044$ )

Как показывают данные, частота встречаемости ХНВЗ у пациентов с ПЗУГ преобладает по сравнению с пациентами ПОУГ. При начальной и развитой стадии глаукомы разница в частоте встречаемости ХНВЗ не выражена, при III стадии у пациентов с ПЗУГ ХНВЗ преобладает в 1,4 раза, а при IV стадии – в 3 раза по сравнению с соответствующими стадиями ПОУГ (рисунок 6).

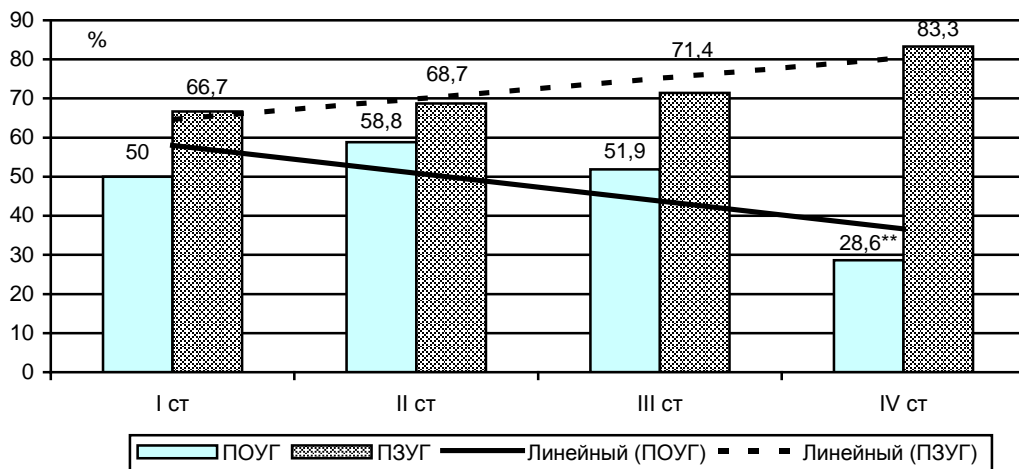


Рисунок 6. Частота встречаемости ХНВЗ у больных с ПОУГ и ПЗУГ (ПОУГ  $y = -7,11x + 65,1$   $R^2 = 0,4952$ ; ПЗУГ  $y = 5,25x + 59,4$   $R^2 = 0,8306$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ).

Линии тренда при ПОУГ и ПЗУГ ориентированы разнонаправленно, при ПОУГ с прогрессированием глаукомного процесса частота встречаемости ХНВЗ уменьшается с 50,0% до 28,6%, при ПЗУГ с ростом стадии глаукомы видим увеличение случаев ХНВЗ с 66,7% до 83,3%.

Полученные результаты при сравнении частоты повторяющихся рецидивов ХНВЗ показывают, что у пациентов с I-III стадиями ПОУГ ХНВЗ с частотой 3 и более раза в год встречается в 3,7-11,8% случаев. При этом у больных с ПЗУГ частота ХНВЗ во всех стадиях отмечается в большинстве случаев 1 раз в несколько лет (37,5-71,4%), а в остальных случаях – 1-2 раза в год.

Как показывают результаты исследования ХНВЗ (рисунок 7) протекают остро у больных начальной стадией ПЗУГ в  $70,0 \pm 14,49\%$  случаев, по сравнению с той же стадией ПОУГ, где острое течение заболевания встречается в  $18,2 \pm 6,71\%$  ( $p < 0,01$ ). При II-IV стадиях достоверных различий в течение ХНВЗ между формами глаукомы не выявлены.

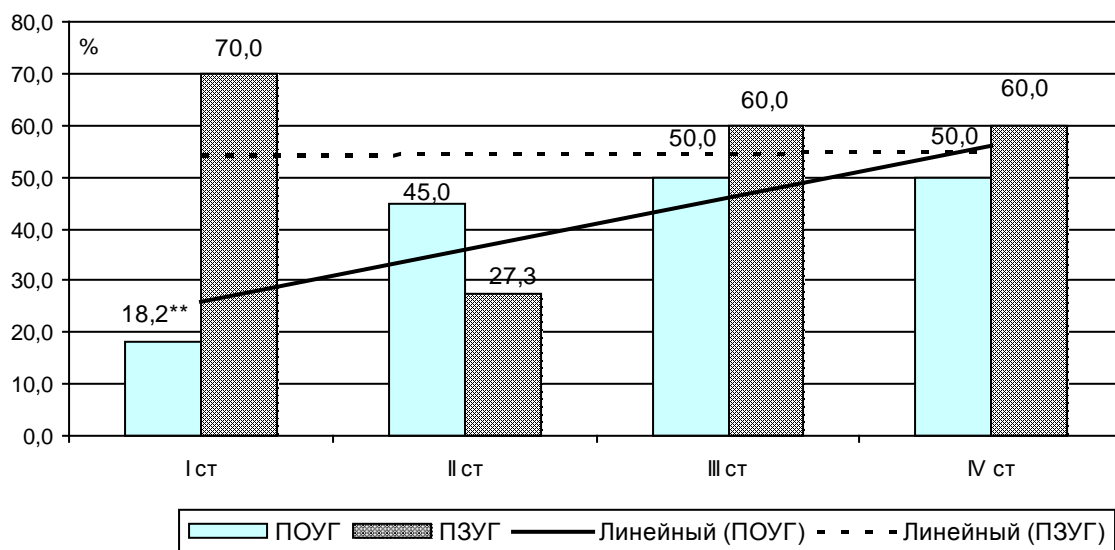


Рисунок 7. Сравнительная характеристика течения ХНВЗ у больных с ПОУГ и ПЗУГ (ПОУГ  $y=10,04x+15,7$   $R^2=0,7224$ ; ПЗУГ  $y=0,27x+53,65$   $R^2=0,0004$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ).

Аллергические реакции встречаются при I-IV стадиях глаукомы в обеих группах, достоверных различий в частоте встречаемости между пациентами с ПОУГ и ПЗУГ не выявлены (рисунок 8).

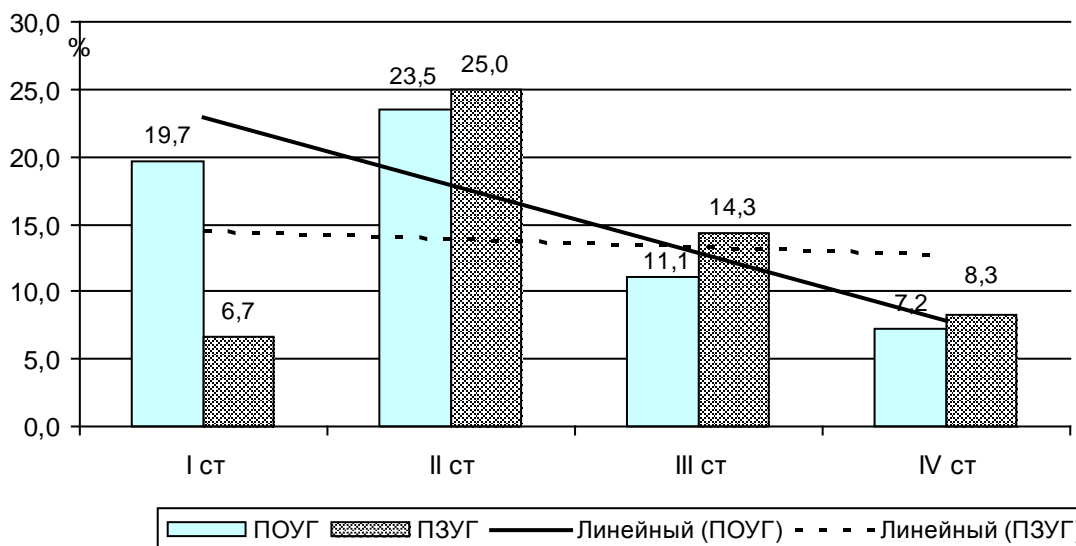


Рисунок 8. Частота встречаемости аллергических реакции у больных с ПОУГ и ПЗУГ. (ПОУГ  $y = -4,99x + 27,85$   $R^2 = 0,7331$ ; ПЗУГ  $y = -0,59x + 15,05$   $R^2 = 0,0084$ ).

Таким образом, при анализе частоты встречаемости ОРЗ у больных разными формами глаукомы выявлено, что при I-III стадиях ПЗУГ острые респираторные заболевания встречаются чаще по сравнению с ПОУГ. При II и IV стадиях ПОУГ течение ОРЗ легкое, по сравнению с теми же стадиями ПЗУГ. С прогрессированием ПОУГ отмечается более легкое течение ОРЗ и уменьшение длительности процесса, при ПЗУГ отмечается противоположное направление линии тренда, указывающие на более тяжелое и длительное течение ОРЗ с увеличением стадии глаукомы.

Выявлено, что при I-IV стадиях ПОУГ герпес кожи и слизистых встречается чаще по сравнению со стадиями ПЗУГ, при этом у больных II стадией ПОУГ частота встречаемости герпеса в 4,5 раза преобладает по сравнению со II стадией ПЗУГ. Частота встречаемости ХНВЗ у пациентов с ПЗУГ преобладает по сравнению с пациентами ПОУГ. При начальной и развитой стадии глаукомы разница в частоте встречаемости ХНВЗ не выражена, при III стадии у пациентов с ПЗУГ ХНВЗ преобладает в 1,4 раза, а при IV стадии – в 3 раза по сравнению с соответствующими стадиями ПОУГ. При ПОУГ с прогрессированием глаукомного процесса частота встречаемости ХНВЗ уменьшается, а при ПЗУГ с ростом стадии глаукомы видим увеличение случаев ХНВЗ. Полученные результаты сравнительного анализа подтверждает и проведенный

корреляционный анализ, в результате которого было обнаружено, что наличие клинических признаков ВИН сопряжено с сужением полей зрения с носовой (КК=-0,24 при  $p<0,02$ ), нижненокосовой (КК=-0,21 при  $p<0,04$ ), нижней (КК=-0,24 при  $p<0,02$ ), верхневисочной стороны (КК=-0,23 при  $p<0,02$ ) и соответственно суммарного (КК=-0,27 при  $p<0,007$ ) поля зрения.

При этом аллергические реакции встречаются при I-IV стадиях глаукомы в обеих группах, достоверных различий в частоте встречаемости между пациентами с ПОУГ и ПЗУГ не выявлено.

### 3.3. Сравнительная характеристика дистрофических изменений при первичной открытоугольной глаукоме и первичной закрытоугольной глаукоме

Прогрессирующие дистрофические процессы играют важную роль в формировании слепоты от первичной глаукомы. Известно, что патологические изменения при глаукоме затрагивают весь глаз и одной из важных точек приложения патологического воздействия является передний отрезок глазного яблока. Нами проведен анализ дистрофических изменений в структурах глазного яблока в зависимости от формы первичной глаукомы (таблица 18).

Таблица 18.

Характеристика дистрофических изменений при ПОУГ и ПЗУГ

Признак	ПОУГ (n=263 глаз)	ПЗУГ (n=78 глаз)
1. Катаракта	95,49±1,80*	82,5±6,0
2. Дистрофия радужки	92,0±3,84*	73,3±8,08
3. Степень пигментации УПК		
• 1	25,0±8,18	46,15±13,82
• 2	64,29±9,05*	30,77±12,80
• 3	10,71±5,84	23,08±11,69
4. Дистрофия сетчатки		
4.1. ЦХРД	6,02±2,06*	0
4.2. ПХРД	4,51±1,80*	0
5. Эккавация диска зрительного нерва		
менее 0,4	11,11±3,16	4,0±3,92
0,4-0,5	68,69±3,16	68,0±9,32
0,6-0,7	14,14±3,16	12,0±6,50
0,8-0,9	6,06±3,16	16,0±7,33

Примечание: \* -  $p<0,05$



В результате проведения сравнительного анализа мы обнаружили, что при открытоугольной глаукоме катаракта встречается в  $95,49 \pm 1,80\%$  случаев, что достоверно превышает количество случаев выявления катаракты при закрытоугольной глаукоме –  $82,5 \pm 6,0\%$  при  $p < 0,05$ .

Атрофия зрачковой пигментной каймы и субатрофия различных сегментов радужки имеет диагностическое значение при обследовании больных. Полученные результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что дистрофические процессы радужной оболочки выявляются при открытоугольной глаукоме достоверно чаще по сравнению с закрытоугольной глаукомой при  $p < 0,05$  ( $92,0 \pm 3,84$  и  $73,3 \pm 8,08\%$  случаев соответственно).

Симптом пигментации угла передней камеры также имеет как диагностическое, так и патогенетическое значение. Как видно из таблицы 1 пигментация УПК 2 степени при открытоугольной глаукоме преобладает по сравнению с закрытоугольной формой 2 раза, при ПОУГ обнаружено у  $64,29 \pm 9,05\%$ , при ЗУГ –  $30,77 \pm 12,80\%$  больных.

Дистрофические изменения сетчатки, такие как ЦХРД и ПХРД, выявляются у  $6,02 \pm 2,06\%$  и  $4,51 \pm 1,80\%$  больных открытоугольной глаукомой. При закрытоугольной глаукоме у обследованных пациентов дистрофические изменения сетчатки не обнаружены.

В нашем исследовании сравнение экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) при открытоугольной и закрытоугольной форме глаукомы не показало достоверных различий (таблица 18).

У больных с первичной глаукомой наблюдаются признаки, указывающие на наличие дистрофических процессов клеток эндотелия роговицы (таблица 19). Установлено уменьшение плотности эндотелиальных клеток в  $1 \text{ мм}^2$  ( $\text{cd} \setminus \text{mm}^2$ :  $2295,6 \pm 67,1$  по сравнению с  $2868,1 \pm 34,92$  в контроле). При этом средний размер анализируемых клеток был достоверно больше ( $\text{avg} \setminus \text{um}^2$ :  $447,82 \pm 14,45$  по сравнению с  $349,83 \pm 4,13$  в контроле).

Морфологическая характеристика эндотелиальных клеток роговицы при первичной глаукоме по сравнению с контрольной группой

Показатели	cd\mm2	avg\um2	sd	cv	max\um2	min\um2
Контрольная группа, n=24 глаз						
Mean (M)	2868,1	349,83	140,8	40,25	984,92	117,67
Std. Error of Mean (m)	34,92	4,13	4,32	0,97	39,05	3,95
Std. Deviation	171,08	20,23	21,2	4,76	191,29	19,37
Minimum	2616	307	116	34	704	88
Maximum	3257	382	174	48	1422	160
Первичная глаукома, n=57 глаз						
Mean (M)	2234,59	459,34	225,82	49,58	1230,34	145,21
Std. Error of Mean (m)	53,53	14,70	13,41	2,24	59,19	5,89
Std. Deviation	400,62	107,0	99,47	16,60	430,91	42,90
Minimum	1169,0	153,0	30,0	10,0	328,0	83,0
Maximum	3390,0	855,0	529,0	100,0	2651,0	285,0
Достоверность различия (p)	0,001	0,001	0,001	0,01	0,01	0,01

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего; Std. Deviation – среднее квадратное отклонение; cd\mm2 – плотность проанализированных клеток эндотелия (количество клеток на 1 мм2); avg\um2 – средняя величина проанализированных клеток эндотелия; sd – стандартное отклонение в размерах проанализированных клеток эндотелия; cv - коэффициент изменения проанализированных клеток эндотелия, полученный по формуле: стандартное отклонение, разделенное на средний размер.

Кроме этого коэффициент вариации (cv) анализируемых эндотелиальных клеток, определяемый делением стандартного отклонения (sd) на средний размер (avg\um2), также был значительно больше ( $52,63 \pm 3,92$  по сравнению с  $40,25 \pm 0,97$  в контроле). При наличии признаков ВИН у лиц с первичной глаукомой наблюдается более выраженный полиморфизм и полимегатизм эндотелиальных клеток роговицы. (КК= при  $p < 0,05$ )

На рисунке 9 показано распределение размеров (Area) и формы (Apex) эндотелиальных клеток у пациентов с диагнозом первичная глаукома.

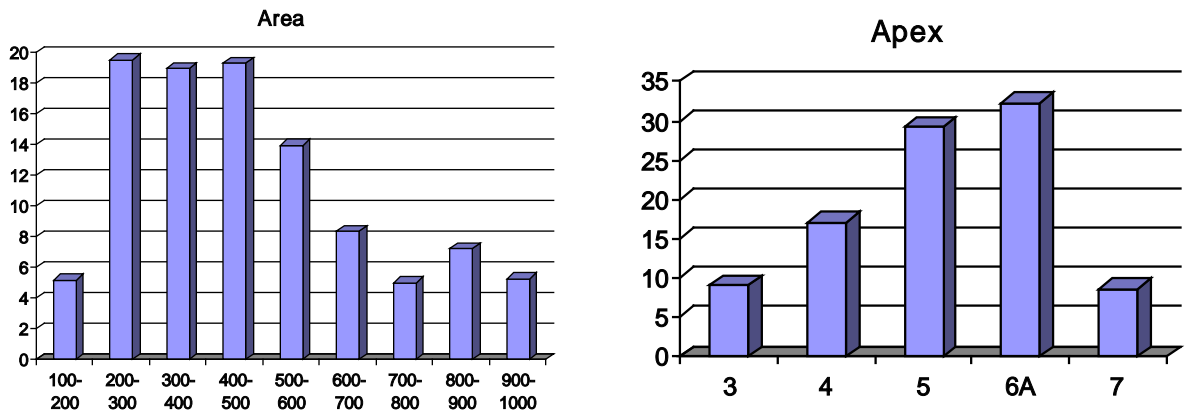


Рисунок 9. Распределения размеров (Area) и формы (Apex) клеток при первичной глаукоме, %.

Средний размер эндотелиоцитов преимущественно (71,75%) составляет от 200 до 600  $\mu\text{m}^2$ . По форме преобладают 5 и 6 угольные клетки ( $29,28 \pm 2,22$  и  $32,28 \pm 2,6$  процентов соответственно). Проведенный корреляционный анализ показал, что увеличение клеток, имеющие размер 400-500  $\mu\text{m}^2$ , сопряжено с увеличением внутриглазного давления ( $\text{KK}=0,58$  при  $p<0,05$ ).

Таким образом, первичная открытоугольная глаукома сопровождается развитием дистрофических процессов не только заднего отдела глазного яблока (зрительного нерва и сетчатки), но и роговой оболочки – уменьшается количество эндотелиальных клеток, развивается выраженный полиморфизм и полимегатизм, что прямо пропорционально коррелирует с нарушением регуляции внутриглазного давления. Выраженность дистрофических изменений структур глаза зависит от морфофункционального состояния иммунной системы.

Установлено, что с прогрессированием глаукомного процесса уменьшается плотность эндотелиальных клеток, нарастают признаки полиморфизма (изменение формы) и полимегатизма (изменение размера) клеток эндотелия. Данные представлены в таблице 20.

При I стадии глаукомы среднее количество эндотелиальных клеток на 1  $\text{mm}^2$  ( $\text{cd}\backslash\text{mm}^2$ ) составляет  $2290,29 \pm 71,92$ , при II стадии –  $2236,55 \pm 101,50$ , а при III стадии уменьшается до  $2081,80 \pm 112,01$ .

Характеристика эндотелиальных клеток роговицы по стадиям глаукомы

Показатели	CDmm <sup>2</sup>	AVGum <sup>2</sup>	SD	CV	Max um <sup>2</sup>	Min um <sup>2</sup>
I стадия глаукомы, n=23 глаз						
Mean (M)	2290,29	446,15*	197,70*	46,30	1107,60*	142,20
Std. Error of Mean (m)	71,92	15,84	13,75	3,22	51,03	8,28
Std. Deviation	329,59	70,85	61,51	14,39	228,20	37,03
Minimum	1682,00	338,00	116,00	29,00	754,00	83,00
Maximum	2882,00	595,00	331,00	85,00	1579,00	225,00
II стадия глаукомы, n=23 глаз						
Mean (M)	2236,55	451,55	235,91	51,95	1333,65*	142,15
Std. Error of Mean (m)	101,50	31,96	27,19	4,33	121,08	8,92
Std. Deviation	476,08	142,92	127,54	20,30	541,47	39,87
Minimum	1169,00	153,00	30,00	10,00	328,00	90,00
Maximum	3390,00	855,00	529,00	100,00	2444,00	265,00
III стадия глаукомы, n=11 глаз						
Mean (M)	2081,80	507,10*	276,70*	53,90	1324,60	148,60
Std. Error of Mean (m)	112,01	26,90	27,26	3,89	161,32	19,19
Std. Deviation	354,22	85,07	86,20	12,29	510,14	60,67
Minimum	1469,00	386,00	157,00	34,00	868,00	83,00
Maximum	2586,00	681,00	378,00	72,00	2651,00	285,00

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего; Std. Deviation – среднее квадратное отклонение; cd/mm<sup>2</sup> – плотность проанализированных клеток эндотелия (количество клеток на 1 мм<sup>2</sup>); avgum<sup>2</sup> – средняя величина проанализированных клеток эндотелия; sd – стандартное отклонение в размерах проанализированных клеток эндотелия; cv – коэффициент изменения проанализированных клеток эндотелия, полученный по формуле: стандартное отклонение, разделенное на средний размер; \* – p<0,05

При III стадии глаукомы средний размер (avgum<sup>2</sup> 507,10±26,90) и стандартное отклонение в размерах проанализированных клеток (sd 276,70±27,26) достоверно больше по сравнению с I стадией (avgum<sup>2</sup> 446,15±15,84; sd 197,70±13,75) при p<0,05.

Кроме того, средний размер самой большой проанализированной клетки при II стадии глаукомы достоверно больше по сравнению с больными I стадией глаукомы (p<0,05).

При сравнительном анализе по формам глаукомы выявлено, что средний размер самой маленькой клетки при открытоугольной глаукоме (151,56±7,76 um<sup>2</sup>) достоверно больше по сравнению с закрытоугольной глаукомой (131,76±7,50 um<sup>2</sup>) при p<0,05. Данные представлены в таблице 21.

Характеристика эндотелиальных клеток роговицы по формам глаукомы

Показатели	CDmm <sup>2</sup>	AVGum <sup>2</sup>	SD	CV	Max um <sup>2</sup>	Min um <sup>2</sup>
ПОУГ, n=40 глаз						
Mean (M)	2262,36	458,97	226,16	48,97	1233,78	151,56*
Std. Error of Mean (m)	63,46	14,26	15,83	2,83	80,34	7,76
Std. Deviation	396,29	85,59	97,59	17,45	482,01	46,56
Minimum	1469,00	295,00	30,00	10,00	328,00	83,00
Maximum	3390,00	681,00	529,00	100,00	2651,00	285,00
ПЗУГ, n=17 глаз						
Mean (M)	2170,88	460,12	225,06	50,94	1223,06	131,76*
Std. Error of Mean (m)	100,74	35,30	25,86	3,62	74,82	7,50
Std. Deviation	415,35	145,54	106,63	14,92	308,48	30,91
Minimum	1169,00	153,00	35,00	29,00	755,00	83,00
Maximum	2684,00	855,00	502,00	85,00	1947,00	197,00

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего; Std. Deviation – среднее квадратное отклонение; cd\mm<sup>2</sup> – плотность проанализированных клеток эндотелия (количество клеток на 1 мм<sup>2</sup>); avg\um<sup>2</sup> – средняя величина проанализированных клеток эндотелия; sd – стандартное отклонение в размерах проанализированных клеток эндотелия; cv – коэффициент изменения проанализированных клеток эндотелия, полученный по формуле: стандартное отклонение, разделенное на средний размер; \* – p<0,05

Как видно на рисунке 10 количество клеток до 200 um при закрытоугольной глаукоме преобладает по сравнению с открытоугольной формой глаукомы (p<0,05).

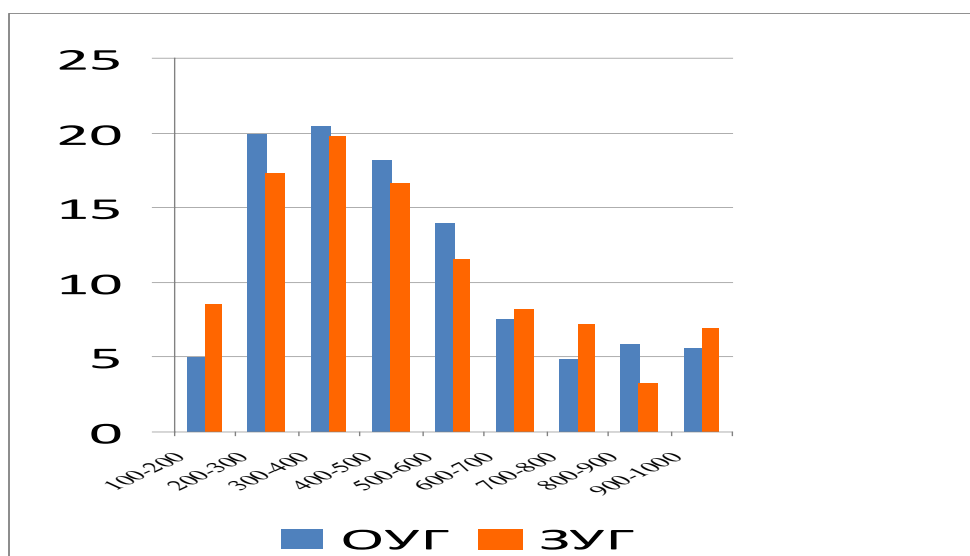


Рисунок 10. Количественное распределение эндотелиальных клеток при ОУГ и ЗУГ по морфометрическим данным.

Других статистически значимых различий по плотности, полиморфизме и полимегатизме эндотелиальных клеток роговицы по формам глаукомы не выявлены.

В группе лиц с глаукомой, у которых имелись различные хирургические вмешательства (антиглаукоматозные операции, экстракция катаракты) выраженных признаков изменения эндотелиальных клеток не выявлены по сравнению с пациентами первичной глаукомой без хирургических вмешательств (таблица 22).

Таблица 22.

Сравнительная характеристика эндотелиальных клеток у больных глаукомой без хирургического вмешательства и с хирургическим вмешательством в анамнезе

Показатели	CDmm <sup>2</sup>	AVGum <sup>2</sup>	SD	CV	Max um <sup>2</sup>	Min um <sup>2</sup>
хирургическое лечение проводилось, n=31 глаз						
Mean (M)	2276,33	451,89	221,31	49,93	1208,11	148,75
Std. Error of Mean (m)	76,99	20,10	17,24	3,08	80,58	9,36
Std. Deviation	421,71	106,35	92,82	16,60	426,40	49,52
Minimum	1469,00	153,00	30,00	10,00	328,00	83,00
Maximum	3390,00	681,00	383,00	85,00	2651,00	285,00
хирургическое лечение не проводилось, n=26 глаз						
Mean (M)	2186,42	467,68	230,85	49,19	1255,24	141,24
Std. Error of Mean (m)	73,98	21,86	21,19	3,32	88,67	6,92
Std. Deviation	377,21	109,28	108,04	16,91	443,34	34,59
Minimum	1169,00	365,00	116,00	29,00	755,00	83,00
Maximum	2741,00	855,00	529,00	100,00	2444,00	221,00
Достоверность различья (p)	0,8421	-0,5316	-0,3492	0,1634	0,3932	0,6452

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего; Std. Deviation – среднее квадратное отклонение; cd\mm<sup>2</sup> – плотность проанализированных клеток эндотелия (количество клеток на 1 мм<sup>2</sup>); avg\um<sup>2</sup> – средняя величина проанализированных клеток эндотелия; sd – стандартное отклонение в размерах проанализированных клеток эндотелия; cv – коэффициент изменения проанализированных клеток эндотелия, полученный по формуле: стандартное отклонение, разделенное на средний размер;

Корреляционный анализ показал, что состояния полей зрения и плотность эндотелиальных клеток находятся в прямой взаимосвязи, при сужении верхней, верхне-носовой, носовой и суммарной границ полей зрения уменьшается плотность эндотелиальных клеток роговицы ( $p < 0,05$ ). При этом выявлены обратные корреляционные связи с вышеуказанными границами полей зрения и средним размером эндотелиальной клетки, коэффициентом вариации (cv) и

стандартным отклонением в размерах проанализированных эндотелиальных клеток (sd) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, с прогрессированием глаукомного процесса уменьшается плотность эндотелиальных клеток, нарастают признаки полиморфизма и полимегатизма эндотелия роговицы, о чем свидетельствуют анализ по стадиям глаукомы и корреляционная взаимосвязь характерного для глаукомы сужения полей зрения с ухудшением состояния эндотелиальных клеток роговицы.

### **3.4. Характеристика содержания цитокинов в сыворотке крови у больных с первичной глаукомой.**

В разные фазы воспаления и регенерации меняются типы клеточных взаимодействий и роль «дирижера» клеточных ансамблей переходит от одних популяций клеток к другим. Адекватность реакций на всех этапах регулируется с помощью межклеточных взаимодействий путем синтеза различных цитокинов. Естественно, что расстройства цитокиновой регуляции проявляются расстройствами терморегуляции организма. Уровень содержания цитокинов в организме может служить одним из критериев участия иммунной системы в патогенезе того или иного заболевания. В данной главе работы представлен цитокиновый статус у больных первичной глаукомой (таблица 23).

У больных с ПОУГ, как и с ПЗУГ отмечается значительное повышение уровня ИЛ-2 и -4 по сравнению с нормативными значениями. Уровень таких интерлейкинов, как ИЛ-1, -6, -8 и -10 при обеих формах первичной глаукомы ниже по сравнению с нормативными данными производителя набора реагентов «PrCon IFgamma» (С.-Петербург). При ПОУГ уровень ФНО- $\alpha$  в 2 раза ниже чем в норме, при ПЗУГ существенной разницы в содержании ФНО- $\alpha$  по сравнению с нормативными значениями не выявлено (таблица 23).

По сравнению с контрольной группой у больных с ПОУГ, как и с ПЗУГ, отмечается статистически достоверное повышение ИЛ-1, -2, -4 и -10. Уровень

ИЛ-6 и ИЛ-8 при обеих формах глаукомы значительно ниже по сравнению с контролем.

Таблица 23.

Содержание интерлейкинов в периферической крови при ПОУГ и ПЗУГ по сравнению с контролем

Показатели	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-2 МЕ/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, МЕ/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО- $\alpha$ , пг/мл
Нормативные значения							
Mean (M)	33	2	0,1	215	1820	21	25
Minimum	0	0	0	0	350	0	0
Maximum	290	30	2	900	8650	50	90
Контрольная группа, n=20							
Mean (M)	0,35	1,98	0,53	26,12	52,7	0,5	6,98
Std. Error of Mean (m)	0,04	0,43	0,03	2,15	6,1	0,05	1,03
ПОУГ, n=28 чел							
Mean (M)	4,379**	34,893***/#	1,452**	6,039***	18,879***	7,343***/#	10,607
Std. Error of Mean (m)	1,164	6,861	0,281	0,512	3,629	0,866	5,365
Std. Deviation	6,161	36,307	1,486	2,710	19,205	4,582	28,388
Minimum	0,0	12,0	0,2	3,7	4,7	0,4	0,0
Maximum	16,0	137,0	4,8	13,7	75,0	19,0	91,0
ПЗУГ, n=14 чел							
Mean (M)	5,171*	97,00**	1,629**	7,871***	16,657***	14,886**	29,329
Std. Error of Mean (m)	2,568	28,993	0,425	1,536	3,777	3,415	12,311
Std. Deviation	9,608	108,483	1,592	5,746	14,132	12,776	46,065
Minimum	0,0	18,0	0,3	3,8	5,0	3,0	0,6
Maximum	27,0	280,0	5,1	20,0	38,0	35,0	101,0

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего; Std. Deviation – среднее квадратное отклонение; \* - достоверность различия ПОУГ и ПЗУГ по сравнению с контролем (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ); # - достоверность различия по сравнению с ПЗУГ ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при первичной глаукоме наблюдается стресс-реакция, сопровождающаяся с включением специфических механизмов клеточной и гуморальной защиты и звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, на что указывает явное повышение в сыворотке крови ИЛ-1. Известно, что под действием ИЛ-1 активируется экспрессия генов около 100 цитокинов, гормонов, ферментов, ростовых факторов и других биологических активных веществ. В частности мы наблюдаем достоверное повышение в сыворотке крови ИЛ-2, который продуцируется в основном Th1 клоном лимфоцитов и стимулирует тканевые макрофагальные клетки, в каждом случае при первичной глаукоме



направленную на выполнение их главных функций и в защитных реакциях органа зрения. Уникальная роль ИЛ-2 связана с контролем за гиперактивацией иммунной системы и индукцией толерантности за счет стимуляции дифференцировки Т-регуляторных лимфоцитов *in vivo* (Кетлинский С. А., Симбирцев А.С., 2008).

Другим ключевым регулятором иммунного ответа, способным подавлять продукцию цитокинов макрофагами и лимфоцитами является ИЛ-10. Он является, в первую очередь, иммуносупрессорным цитокином (Кетлинский С. А., Симбирцев А.С., 2008). Регулируя функцию макрофагов, ИЛ-10 репрессирует Th1 и Th2 лимфоциты, но Th1 лимфоциты репрессирует гораздо сильнее и тем самым может вызвать изменения направленности иммунитета, выводя его из Th1 в Th2-зависимый иммунный ответ, что мы и видим при анализе результатов исследования – достоверное повышение в сыворотке крови ИЛ-4, который является репертурным цитокином Th2-зависимого иммунного ответа. Его действие существенно возрастает при совместном использовании с ИЛ-2. ИЛ-4 подавляет продукцию ИЛ-8, усиливает продукцию кислородных радикалов, стимулирует пролиферацию фибробластов и гуморальное звено специфического иммунитета. Совместно с ИЛ-10, ИЛ-4 индуцирует IgG4, но ингибирует синтез IgE. Важность подавления ИЛ-8 в первую очередь связано с тем, что ИЛ-8 (ELR+СХС-хемокин) обладает ангиогенными свойствами (Кетлинский С. А., Симбирцев А.С., 2008) и может способствовать развитию псевдоэкссфолиативной глаукомы.

Достоверное снижение ИЛ-6 у больных с первичной глаукомой, который является репертурным цитокином Th2, на первый взгляд является парадоксальным, если при этом учитывать все вышеперечисленные факты, указывающие на активацию Th2-зависимого иммунного ответа. Однако известно, что подключение ИЛ-6 представляет собой своеобразную и аварийную регуляцию (Черешнев В.А. с соавт., 2002), до которой, по-видимому, дело не дошло у обследованных нами пациентов с первичной глаукомой.

При оценке уровня интерлейкинов в периферической крови у больных с ПОУГ по сравнению ПЗУГ выявлено, что уровень ИЛ-2 почти в 2,8 раз больше

при ПЗУГ ( $34,893 \pm 6,861$  и  $97,0 \pm 28,993$  соответственно при  $p < 0,05$ ), а содержание ИЛ-10 в 2 раза преобладает по сравнению с ПОУГ ( $7,343 \pm 0,866$  и  $14,886 \pm 3,415$  соответственно при  $p < 0,05$ ).

В таблице 24 представлена характеристика содержания интерлейкинов в периферической крови у больных с I, II и III стадиями глаукомы. При сравнении уровня интерлейкинов в группах пациентов с I, II и III стадиями первичной глаукомы выявлено, что при прогрессировании глаукомного процесса повышается уровень ИЛ-6, при I стадии составляет  $5,1 \pm 0,319$  МЕ/мл, при второй стадии увеличивается до  $7,59 \pm 1,278$  МЕ/мл, при III стадии - до  $7,66 \pm 1,237$  МЕ/мл при  $p < 0,05$ .

Таблица 24.

Сравнительная характеристика содержания интерлейкинов в периферической крови у больных с I, II и III стадиями глаукомы

Показатели	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-2 МЕ/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, МЕ/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО- $\alpha$ , пг/мл
I стадия n=13 чел							
Mean (M)	6,254	55,308	1,923	5,100	12,377	9,885	15,738
Std. Error of Mean (m)	1,776	18,110	0,466	0,319	3,292	2,535	9,707
Std. Deviation	6,404	65,297	1,680	1,150	11,870	9,140	34,998
Minimum	0,0	17,0	0,5	3,7	4,7	3,4	0,2
Maximum	15,0	237,0	4,8	7,0	39,0	35,0	98,0
II стадия n=14 чел							
Mean (M)	4,085	71,308	1,322	7,585*	22,985	9,723	23,400
Std. Error of Mean (m)	2,159	27,158	0,378	1,278	5,499	2,776	11,765
Std. Deviation	7,783	97,921	1,363	4,609	19,827	10,010	42,420
Minimum	0,0	12,0	0,2	3,7	5,0	0,4	0,0
Maximum	27,0	280,0	5,1	20,0	75,0	31,0	101,0
III стадия n=14 чел							
Mean (M)	3,331	47,615	1,145	7,662*	16,338	9,277	15,231
Std. Error of Mean (m)	2,322	18,115	0,374	1,237	5,421	2,424	9,770
Std. Deviation	8,371	65,315	1,348	5,182	19,544	8,741	35,227
Minimum	0,0	12,0	0,2	3,7	5,0	0,4	0,0
Maximum	27,0	237,0	5,1	20,0	75,0	35,0	98,0

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего; Std. Deviation – среднее квадратное отклонение; \*- достоверность различия содержания интерлейкинов в периферической крови у больных по сравнению I стадией глаукомы ( $p < 0,05$ ).

Вышеперечисленные эндогенные полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия (цитокины) активно участвуют в развитии и поддержании нарушенного гомеостаза при глаукоме и соответственно должны оказывать

влияние на такой патогномичный признак первичной глаукомы как состояние границ поля зрения. Для решения данной задачи был проведен корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена и коэффициентов ранговой корреляции. Полученные результаты показали, что сужение поля зрения с носовой и верхненосовой сторон тесно связано с повышением уровня содержания в сыворотке крови ИЛ-1 (КК=-0,45 при  $p<0,05$  и КК=-0,42 при  $p<0,05$  соответственно) и ИЛ-6 (КК=-0,6 при  $p<0,001$  и КК=-0,5 при  $p<0,001$  соответственно). Кроме того, повышение количества данных сывороточных молекул сочетается также с сужением поля зрения с височной и верхневисочной сторон. Известно, что ИЛ-1 и ИЛ-6 – это провоспалительные цитокины, которые активируются при повреждении тканей острой инфекцией и играют важную патогенную роль, способствуя развитию ишемического поражения. Тем не менее, исследование цитокинового статуса у больных первичной глаукомой проводилось в период отсутствия каких либо острых проявлений воспалительных процессов в организме.

Увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-8 коррелирует с выраженностью глаукомной экскавации диска зрительного нерва (КК=0,37 при  $p<0,05$ ).

Таким образом, у больных первичной глаукомой имеет место расстройства цитокиновой регуляции, которые сопряжены как с формой первичной глаукомы (ИЛ-2 и ИЛ-10), так и со стадией патологического процесса. Так прогрессирование глаукомного процесса ассоциировано с увеличением в сыворотке крови ИЛ-6. Известно, что анализируемые цитокины участвуют в воспалительных реакциях в качестве провоспалительных и противовоспалительных медиаторов межклеточного взаимодействия. Поэтому следующим этапом нашего исследования явилось изучение влияния исследуемых цитокинов на термометрические характеристики глазного яблока.

### 3.5. Влияние цитокинов сыворотки крови на термометрические характеристики глаза при первичной глаукоме

Известно, что расстройства терморегуляции могут проявляться не только общим повышением температуры тела, но и местными отклонениями температурных показателей от нормы. Поэтому для исключения наличия воспаления органа зрения при первичной глаукоме была проведена термометрия глазного яблока в 4-х точках лимба при различных формах и стадиях первичной глаукомы (таблица 25).

Таблица 25.

Температурные показатели в термотопографических точках лимба у больных первичной глаукомой, °С

	Верхняя	Носовая	Нижняя	Височная	Суммарная
ПОУГ, n=28 глаз					
Mean	33,09	33,08	33,09	33,08	33,09
Std. Error of Mean	0,05	0,05	0,06	0,05	0,05
Std. Deviation	0,29	0,27	0,30	0,27	0,28
Minimum	32,40	32,40	32,30	32,40	32,38
Maximum	33,60	33,50	33,60	33,50	33,53
ПЗУГ, n=16 глаз					
Mean	33,24	33,23	33,19	33,23	33,22
Std. Error of Mean	0,08	0,08	0,09	0,08	0,08
Std. Deviation	0,31	0,32	0,34	0,31	0,31
Minimum	32,60	32,60	32,40	32,60	32,55
Maximum	33,70	33,60	33,60	33,60	33,63

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего.

При анализе полученных данных нами не было обнаружено явных различий температурных характеристик у больных первичной глаукомой в зависимости от формы патологического процесса. Из литературных источников (Антончик С.Л., 2005) известно, что средние показатели температуры глазного яблока в данном возрастном промежутке составляет  $32,7 \pm 0,05^\circ\text{C}$  с размахом от 32,41 до 32,86 °С.

Установлено, что у обследованных больных с первичной глаукомой средние показатели температуры глазного яблока в области проекции цилиарного тела были несколько выше –  $33,15 \pm 0,05^\circ\text{C}$  (при сигмальном отклонении 0,3°С). Поэтому все пациенты, в зависимости от средней температуры глазного яблока ( $t^\circ\text{cp}$ ) были разделены на 3 группы: в 1-ую группу были включены больные

глаукомой со средней температурой глазного яблока менее  $t^{\circ}\text{cp}-1\sigma$ ; во 2-ую группу – со средней температурой глазного яблока равной  $t^{\circ}\text{cp}\pm 1\sigma$ ; в 3-ю группу – со средней температурой глазного яблока больше  $t^{\circ}\text{cp}+1\sigma$  (таблица 26).

Таблица 26.

Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови у больных с первичной глаукомой в зависимости от средней температуры глазного яблока

Показатели	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-2 МЕ/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, МЕ/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО- $\alpha$ , пг/мл
Нормативные значения							
Mean (M)	33	2	0,1	215	1820	21	25
Minimum	0	0	0	0	350	0	0
Maximum	290	30	2	900	8650	50	90
Контрольная группа, n=20							
Mean (M)	0,35	1,98	0,53	26,12	52,7	0,5	6,98
Std. Error of Mean (m)	0,04	0,43	0,03	2,15	6,1	0,05	1,03
1 группа, n=8 глаз							
Mean (M)	0*	22,67*	0,53**	5,43	18,77	9,5	1,87*
Std. Error of Mean (m)	0	1,87	0,09	0,75	5,95	2,33	0,73
2 группа, n=16 глаз							
Mean (M)	2,77	74,19	1,38	6,6	25,22	10,59	24,82
Std. Error of Mean (m)	1,17	22,31	0,28	0,93	5,74	2,18	10,63
3 группа, n=20 глаз							
Mean (M)	8,33*	44,8	1,84	7,37	12,13*	9,25	10,41
Std. Error of Mean (m)	2,02	14,98	0,41	1,05	2,37	2,25	6,7

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего. \*- достоверность различия 1 и 3 групп по сравнению со 2-й группой (\* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ );

Проведенный корреляционный анализ показал, что повышение температуры глаза в проекции цилиарного тела связано в первую очередь с высоким содержанием в сыворотке крови таких цитокинов как ИЛ-1 (КК=0,34 при  $p<0,05$ ) и ИЛ-6 (КК=0,43 при  $p<0,01$ ). Как видно из таблицы 26 у больных первичной глаукомой в первой группе (при  $t^{\circ}\text{cp}$  менее  $32,8^{\circ}\text{C}$ ) наблюдается значимое снижение в сыворотке крови по сравнению со 2-ой группой ИЛ-1 ( $0$  пг/мл и  $2,77 \pm 1,17$  пг/мл соответственно при  $p<0,05$ ), ИЛ-2 ( $22,67 \pm 1,87$  МЕ/мл и  $74,19 \pm 22,31$  МЕ/мл соответственно при  $p<0,05$ ), ИЛ-4 ( $0,53 \pm 0,09$  пг/мл и  $1,38 \pm 0,28$  пг/мл соответственно при  $p<0,01$ ) и TNF- $\alpha$  ( $1,87 \pm 0,73$  пг/мл и  $24,82 \pm 10,63$  пг/мл

соответственно при  $p < 0,05$ ). В третьей группе больных первичной глаукомой (при  $t^{\circ}\text{ср}$  более  $33,17^{\circ}\text{C}$ ) наблюдается повышение в сыворотке крови по сравнению со 2-ой группой ИЛ-1 и снижение ИЛ-8. По сравнению с контрольной группой у пациентов второй и третьей групп наблюдается повышение ИЛ -1, содержание ИЛ -6 в периферической крови у пациентов во всех группах ниже чем в контрольной группе. Но по сравнению с нормативными значениями уровень цитокинов ИЛ-1 ( $p < 0,001$ ) и ИЛ-6 ( $p < 0,001$ ) остается значительно низким во всех группах. Поэтому можно сделать вывод, что повышение температуры в проекции цилиарного тела при глаукоме не связано с воспалительной реакцией.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии среди больных глаукомой наличия каких-либо клинических и иммунологических проявлений воспалительных процессов. Очевидно, в патогенезе данных больных ведущее место занимают дистрофические процессы, а цитокины играют важную роль в биохимических и функциональных характеристиках органа зрения при первичной глаукоме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы показана важная роль не только трофических изменений при первичной глаукоме, но и системного иммунитета (Захаров И.А., 1988; Добрица Т.А., 1988; Краморенко Ю.С., 1992; Журавлева А.Н., 2007;). При этом иммунологические факторы в патогенезе глаукомы наименее изучены. Однако они позволяют объяснить механизм образования глаукомной экскавации диска зрительного нерва, в основе которой, безусловно, важную роль играет слабость решетчатой мембраны склеры (Курышева Н.И., 2006). В доступной литературе мы не нашли достаточно материала, дающего иммунологическую характеристику дистрофических изменений в структурах глазного яблока при первичной глаукоме. Поэтому нами проведен анализ клинических проявлений ВИН по формам и стадиям первичной глаукомы. Установлено, что у больных ПОУГ несмотря на то, что встречаемость герпетической инфекции и хронических воспалительных заболеваний не отличается от контрольной группы, тем не менее в течении анализируемого года рецидивы герпетических высыпаний чаще, а течение ХНВЗ более длительное. При этом у больных ПОУГ чаще регистрируются различные аллергические процессы. Среди пациентов с закрытоугольной глаукомой по сравнению с контрольной группой отмечено только увеличение частоты встречаемости аллергических заболеваний.

При сравнении клинических признаков ВИН у больных с ПОУГ и ПЗУГ по стадиям и построении кривой тренда (аппроксимации и сглаживания) было установлено, что при ПЗУГ частота встречаемости острых респираторных инфекций практически при всех стадиях заболевания значительно ниже, чем при ПОУГ. При рассмотрении линии тренда по стадиям течения глаукомного

процесса были обнаружены достоверные различия между анализируемыми формами первичной глаукомы. Так частота встречаемости герпетической инфекции абсолютно не зависела от стадии ПОУГ, а тяжесть течения глаукомного процесса при ПЗУГ напрямую ассоциировалась с тяжестью течения ХНВЗ.

Таким образом, у больных с первичной глаукомой частота встречаемости ВИН не отличается от сопоставимой возрастной группы населения. Однако имеются явные связи отдельных клинических признаков ВИН с формой и стадиями первичной глаукомы, которые способны оказывать влияние на тяжесть течения глаукомного процесса, в частности на наличие и характер изменения прогрессирующих дистрофических процессов во всех структурах глазного яблока.

В результате проведения сравнительного анализа наличия дистрофических изменений между формами глаукомы мы обнаружили, что при открытоугольной глаукоме по сравнению с ПЗУГ чаще регистрируются существенные изменения процессов обмена и биохимического строения хрусталика с развитием его помутнения (катаракты), облысение пигментной каймы зрачка с истончением переднего листка радужки, дистрофические изменения сетчатки (ЦХРД и ПХРД).

У больных с первичной глаукомой наблюдаются также признаки, указывающие на наличие дистрофических процессов роговой оболочки – уменьшается количество эндотелиальных клеток, развивается выраженный полиморфизм и полимегатизм, что прямо пропорционально коррелирует с повышением внутриглазного давления. А с прогрессированием глаукомного процесса уменьшается плотность эндотелиальных клеток, нарастают признаки полиморфизма (изменение формы) и полимегатизма (изменение размера) клеток эндотелия.

При наличии клинических признаков ВИН у лиц с первичной глаукомой наблюдается, во-первых, более выраженный полиморфизм и полимегатизм эндотелиальных клеток роговицы; а во-вторых, достоверно чаще встречается сужение полей зрения с височной и нижневисочной стороны.



Таким образом, морфофункциональное состояние иммунной системы оказывает влияние на течение глаукомного процесса при обеих клинических формах первичной глаукомы. Несомненно, в данном процессе задействовано обширное семейство биологически активных пептидов, обладающих гормоноподобным действием, обеспечивающих взаимодействие клеток иммунной, кроветворной, нервной и эндокринной систем (цитокины). В отличие от гормонов, поддерживающих гомеостатический баланс, цитокины обеспечивают ответную реакцию на внедрение чужеродных тел, иммунное повреждение, а также воспаление, репарацию и регенерацию.

Установлено, что у больных с ПОУГ, как и с ПЗУГ отмечается значительное повышение в сыворотке крови уровня ИЛ-1, -2, -4 и -10 по сравнению с контролем. Уровень таких интерлейкинов, как ИЛ-6 и ИЛ-8 при обеих формах первичной глаукомы ниже по сравнению с контролем. Известно, что ИЛ-8 продуцируется в сетчатке и зрительном нерве (Kuchtey J. с соавт., 2010) и, как показано в наших исследованиях, коррелирует с выраженностью глаукомной экскавации диска зрительного нерва ( $KK=0,37$  при  $p<0,05$ ). При этом прогрессирование глаукомного процесса сопряжено с ростом ИЛ-6.

Известно, что анализируемые цитокины участвуют в воспалительных реакциях в качестве провоспалительных и противовоспалительных медиаторов межклеточного взаимодействия. Поэтому следующим этапом нашего исследования явилось изучение влияния исследуемых цитокинов на термометрические характеристики глазного яблока.

При анализе полученных данных нами не было обнаружено явных различий температурных характеристик у больных первичной глаукомы в зависимости от формы патологического процесса, что свидетельствует об отсутствии среди больных глаукомой наличия каких-либо клинических и иммунологических проявлений воспалительных процессов. Очевидно, в патогенезе данных больных ведущее место занимают дистрофические процессы, а цитокины играют важную роль в биохимических и функциональных характеристиках органа зрения при первичной глаукоме.

## ВЫВОДЫ

1. Вторичная иммунная недостаточность и наличие аллергических состояний оказывают влияние на тяжесть течения глаукомного процесса и зрительные функции – сужение полей зрения с носовой (КК=-0,24 при  $p<0,02$ ), нижненокосовой (КК=-0,21 при  $p<0,04$ ), нижней (КК=-0,24 при  $p<0,02$ ), верхневисочной стороны (КК=-0,23 при  $p<0,02$ ) и соответственно суммарного (КК=-0,27 при  $p<0,007$ ) поля зрения. Для больных первичной открытоугольной глаукомой характерны вялое затяжное течение воспалительных процессов внутренних органов и частые рецидивы герпетических высыпаний, которые не зависели от стадии глаукомного процесса. При закрытоугольной глаукоме частота встречаемости острых респираторных инфекций практически при всех стадиях заболевания значительно ниже, чем при первичной открытоугольной глаукоме. Тяжесть течения глаукомного процесса при закрытоугольной глаукоме напрямую ассоциировалась с тяжестью течения хронических неспецифических воспалительных заболеваний.
2. При первичной открытоугольной глаукоме по сравнению с закрытоугольной глаукомой в 1,2-2,5 раза чаще регистрируется дистрофические изменения во всех структурах глазного яблока (хрусталика, радужки и сетчатки). У больных с первичной глаукомой имеет место также наличие дистрофических процессов роговой оболочки – уменьшается количество эндотелиальных клеток (до  $2295,6 \pm 67,1$  по сравнению с  $2868,1 \pm 34,92$  в контроле) с изменением их формы и размеров, выраженность

которых усиливается при наличии клинических признаков вторичных иммунодефицитных состояний.

3. Морфофункциональное состояние иммунной системы оказывает влияние на течение глаукомного процесса при различных формах первичной глаукомы. У больных с первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомой отмечается значительное снижение в сыворотке крови уровня ИЛ-6 и -8 и повышение ИЛ-1, -2, -4 и -10. При этом рост уровня ИЛ-8 в сыворотке крови напрямую ассоциируется с выраженностью глаукомной экскавации диска зрительного нерва ( $KK=0,37$  при  $p<0,05$ ), а ИЛ-6 – с прогрессирование глаукомного процесса (при III стадии 7,66 МЕ/мл, а при I стадии 5,1 МЕ/мл ( $p<0,05$ )).
1. Повышение температуры глаза в проекции цилиарного тела коррелирует в первую очередь с высоким содержанием в сыворотке крови таких цитокинов как ИЛ-1 ( $KK=0,34$  при  $p<0,05$ ) и ИЛ-6 ( $KK=0,43$  при  $p<0,01$ ). У больных первичной глаукомой вне зависимости от формы патологического процесса отсутствуют термометрические и иммунные признаки (повышение провоспалительных цитокинов), указывающие на наличие воспалительных реакций.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для комплексной оценки выраженности дистрофических изменений структур глазного яблока при первичной глаукоме необходимо в комплекс клинικο-диагностического исследования больных включать эндотелиальную микроскопию роговицы наряду с объективными методами обследования больных.
2. При наличии клинических признаков вторичной иммунной недостаточности (часто рецидивирующих бактериальных, грибковых, вирусных инфекций с длительным и вялым течением, плохо поддающимися традиционным методам лечения) необходимо консультация иммунолога, проведение обследования с целью определения иммунного статуса пациента с первичной глаукомой и решение вопроса о проведении соответствующей иммуотропной терапии для профилактики дистрофических изменений при первичной глаукоме.
3. С целью контроля прогрессирования глаукомного процесса целесообразно определять в динамике содержание в сыворотке крови ИЛ-6.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония  
ААТ – аутоантитела  
АФК – активные формы кислорода  
ВАК – высшая аттестационная комиссия  
ВГД – внутриглазное давление  
ВИН – вторичная иммунная недостаточность  
ВПГ – вирус простого герпеса  
ГАГ – гликозаминогликаны  
ГБУЗ ТО – государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Тюменской области  
ГБОУ ВПО – государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
ГКС – ганглиозные клетки сетчатки  
ГЗН – головка зрительного нерва  
ДД – диаметр диска  
ДЗН – диск зрительного нерва  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
Дптр - диоптрии  
ДСТ – дисплазия соединительной ткани  
ЕК – естественные клеток  
ЗУГ – закрытоугольная глаукома  
ИЛ - интерлейкин  
ИНФ – интерферон  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КК – коэффициент корреляции  
ЛКТ – латеральное колленчатое тело  
МАТ – моноклональные антитела  
МНК – моноклеарные клетки  
МНС – главный комплекс гистосовместимости  
ОКБ – областная клиническая больница  
ОКТ – оптическая когерентная томография  
ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция  
ОРЗ - острое респираторное заболевание  
ООО – общество с ограниченной ответственностью

ОУГ – открытоугольная глаукома  
 ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома  
 ПЗВ – параметры зрительного восприятия  
 ПЗУГ – первичная закрытоугольная глаукома  
 ПХРД – периферическая хориоретинальная дистрофия  
 ПЭВМ – персональная электронная вычислительная машина  
 РАМН – Российская академия медицинских наук  
 РАС – ренин-ангиотензиновая система  
 РНК – рибонуклеиновая кислота  
 СЖ – слезная жидкость  
 СК – сыворотка крови  
 С-РБ – С-реактивный белок  
 УБМ – ультразвуковой биомикроскоп  
 УПК – угол передней камеры  
 ФН – фибронектин  
 ФНО – фактор некроза опухоли  
 ХНВЗ – хронические неспецифические воспалительные заболевания  
 ЦИК – циркулирующий иммунный комплекс  
 ЦМВ – цитомегаловирус  
 ЦНС – центральная нервная система  
 ЦХРД – центральная хориоретинальная дистрофия  
 ЭРГ – электроретинограмма  
 ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс  
 Э/Д – экскавация/диск

APP – предшественник бета-амилоида  
 avg\um<sup>2</sup> – средняя величина проанализированных клеток эндотелия;  
 BDN – нейротрофический фактор  
 bFGF – основной фактор роста фибробластов  
 CCL2 (MCP-1) – хемоаттрактант моноцитов протеина-1  
 CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ) – макрофагальный воспалительный протеин-1-альфа  
 CCL4 (MIP-1 $\beta$ ) – макрофагальный воспалительный протеин-1-бета  
 CCL5 (RANTES) – регулятор активности нормальной экспрессии и секреции  
 Т-клеток  
 CCL11 – эотаксин, хемотаксический белок эозинофилов  
 CD – кластер дифференцировки  
 cd\mm<sup>2</sup> – плотность проанализированных клеток эндотелия (количество клеток на 1 мм<sup>2</sup>);  
 CXCL8 – интерлейкин-8  
 CXCL9 (MIG) – монокин, индуцированный интерфероном-гамма  
 CXCL10 (IP-10) – интерферон-гамма-индуцированный белок 10  
 cv – коэффициент изменения проанализированных клеток эндотелия, полученный по формуле: стандартное отклонение, разделенное на средний размер  
 D\С – оптическая плотность\концентрация  
 FGF – фактор роста фибробластов

GD – лазерная поляриметрия  
G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор  
GHT – патологический Глаукомный тест полуполей  
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор  
HLA – главный лейкоцитарный антиген  
HRT – гейдельбергский ретинальный томограф  
ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1 типа  
IFN – интерферон  
Ig - иммуноглобулин  
IL – интерлейкин  
MCP-1 – хемоаттрактант моноцитов протеина-1  
Mean (M) – среднее значение;  
MMP9 – матриксная металлопротеиназа-9  
MMP9/TIMP1 – комплекс матриксной металлопротеиназы-9 с тканевым ингибитором матриксной металлопротеиназы  
NAP-1 – белки сборки нуклеосом  
NK - натуральные киллеры  
NO – оксид азота  
NOS – синтаза оксида азота  
NSE – нейроспецифическая энолаза  
NST – проба с нитросиним тетразолием  
OCT – оптическая когерентная томография  
P - коэффициент достоверности различия  
PDGF-BB - тромбоцитарный фактор роста-BB  
SAA – амилоид А  
sd – стандартное отклонение в размерах проанализированных клеток эндотелия;  
sIL-2R – растворимый рецептор интерлейкина-2  
Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего;  
Std. Deviation – среднее квадратное отклонение;  
TGF – трансформирующий ростовой фактор  
Th – Т-хелперы  
TIMP – тканевый ингибитор металлопротеиназы  
TNF – фактор некроза опухоли  
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста  
Visus – острота зрения

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.Н. Клинико-морфологические изменения в переднем отрезке глаза при экспериментальной глаукоме/ В.Н.Алексеев, И.А. Самусенко // Глаукома. - 2004. - №1. – С.
2. Алексеев В.Н. Морфологические изменения клеток шлеммова канала у больных первичной открытоугольной глаукомой/ В.Н. Алексеев, И.Р. Газизова, Д.Н. Никитин// Восток–Запад. Научно-практическая конференция: сб. науч. тр. - Уфа, 2012. - С. 165-167.
3. Алексеев В.Н. Признаки дегенеративных изменений зрительного тракта у больных первичной открытоугольной глаукомой/ В.Н. Алексеев, И.Р. Газизова// Ерошевские чтения. Всероссийская конференция: сб. науч. тр. - Самара, 2012. - С. 133-135.
4. Аникина А.Ю. Неинвазивные методы определения риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии: автореферат дис. ... д-ра мед. наук/ А.Ю. Аникина. - Москва, 2006. – 24 с.
5. Антончик С.Л. Температурные характеристики органа зрения в норме и при некоторых патологических процессах: автореферат дис. ...канд. мед. наук/ С.Л. Антончик. - Тюмень, 2005. – 23 с.
6. Барышников А.Ю. Программированная клеточная смерть (апоптоз)/ А.Ю. Барышников, Ю.В.Шишкин // Российский онкологический журнал. - 1996. - № 1. - С. 58–61.
7. Барышников А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза/ А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320с.



8. Балашова Л.М. Иммуногемостатические механизмы развития первичной открытоугольной глаукомы/ Л.М. Балашова // Вестник офтальмологии. - 1997. - № 2. - С. 42-44.
9. Бунин А.Я. Микроциркуляция глаза / А.Я. Бунин, Л.А. Кацнельсон, А.А. Яковлев. – М.: Медицина, 1985. – 176с.
10. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении: Руководство для врачей / В.В. Волков. - М.: Медицина, 2001. – 352с.
11. Волков В.В. Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы (на основе представлений о ее патогенезе)/ В.В. Волков // Глаукома. - 2004. - №1. - С.
12. Воробьева А.А. Иммунология и аллергология / А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. - М.: Практическая медицина, 2006. – 287 с.
13. Газизова И.Р. Коррекция митохондриальной дисфункции как основа нейропротекции при глаукоме / Газизова И.Р.// Офтальмологические ведомости. - 2011. - № 4. - С. 63–69.
14. Газизова И.Р. Митохондриальная патология и глаукома/ И.Р. Газизова // Глаукома. - 2012. - № 4. - С. 58–64.
15. Добрица Т.К. Клинико-иммунологическая характеристика первичной глаукомы: автореферат дис. ... канд. мед. наук./ Т.К. Добрица. – Москва, 1988. – 26 с.
16. Еричев В.П. Цитокиновый скрининг при первичной открытоугольной глаукоме / В.П. Еричев, О.С. Слепова, Дж. Н. Ловпаче // Глаукома. - 2001. - № 1. - С. 11-16.
17. Еричев В.П. Роль компонентов врожденного иммунитета в репаративных процессах при первичной глаукоме / В.П. Еричев, Л.В. Ганковская, А.Е. Дугина // Глаукома. - 2008. -№3. - С. 60-63.
18. Журавлева А.Н. Аутоиммунные процессы при глаукоме / А.Н. Журавлева // Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы: сб. науч. ст. - Москва, 2007. - С. 117-120.

19. Журавлева А.Н. Показатели гуморального иммунитета у больных первичной открытоугольной глаукомой / А.Н. Журавлева, Л.Е. Теплинская // Глаукома: теории, тенденции, технологии: сб. науч. ст. - Москва, 2008. - С. 240–243.
20. Журавлева А.Н. Склеральный компонент в глаукомном процессе: автореферат дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Журавлева. – Москва, 2010. – 26 с.
21. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика/ Ю.М. Зарецкая. - Москва, 1983. - С. 133-134
22. Изменения плотности и морфологии клеток эндотелия роговицы при различных стадиях глаукомы / Л.Н. Марченко [и др.]// Офтальмология в Беларуси. - 2009. - № 1. - С. 36
23. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы/ Д.А. Рукина [и др.]// РМЖ. Клиническая офтальмология. Глаукома. – 2011. - № 4. - С
24. Иммунология глазной патологии/ Н.А. Пучковская, Н.С. Шульгина, М.Г. Минеев, Р.К. Игнатов. – М.: Медицина, 1983. – 208 с.
25. Исследование молекулярных механизмов регуляции апоптоза ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме/ Т.Г. Каменских [и др.]// РМЖ. Клиническая офтальмология. Глаукома. - 2013. - № 2. - С.
26. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
27. Коршунов А.Г. Иммуногистохимическое изучение апоптоза в глиобластомах больших полушарий головного мозга / А.Г. Коршунов, Р.В. Сычева, А.В. Голанов // Архив патологии. – 1998. – Т.60, №3. – С.23-27
28. Куроедов А.В. Изменение митохондрий в клетках трабекулярной сети глаза больных первичной открытоугольной глаукомой / А.В. Куроедов, В.Ю. Огородникова, Е.А. Смирнова // Офтальмология. - 2011. - № 2. - С. 8–11.
29. Курышева Н.И. Роль системной аутоиммунизации к ДНК в развитии избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операции/ Н.И. Курышева, О.С. Слепова, Е.В. Стрижова // Проллиферативный синдром в

- офтальмологии. Международная научно-практическая конференция: тез. докладов. – Москва, 2002, - С. 83.
30. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия/ Н.И. Курышева. – М.: «МЕДпресс-информ», 2006. – 135с.
  31. Либман Е.С. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России/ Е.С. Либман, Е.В. Шахова // VII съезд офтальмологов России: тез. докладов, часть 2. -Москва, 2000. - С. 209-214.
  32. Либман Е.С. Заболеваемость и инвалидность вследствие глаукомы в России. Потребность в реабилитации/ Е.С. Либман, Е.В. Шахова, Е.А. Чумаева // VII съезд офтальмологов России: тез. докладов, часть 2. -Москва, 2000. - С. 251.
  33. Либман Е.С. Слепота и инвалидность вследствие зрительных расстройств в России. Современная методология офтальмологической медико-социальной экспертизы/ Е.С. Либман, Е.В. Шахова// НИИ медико-социальной экспертизы и реабилитации: сб. науч. ст., вып. 3, часть 2. - Минск, 2001. - С. 39-42.
  34. Либман Е.С. Эпидемиологические характеристики глаукомы/ Е.С. Либман, Е.А. Чумаева, Я.Э. Елькина// НРТ Клуб России: сб. науч. ст.– Москва, 2006. – С. 75-78.
  35. Либман Е. С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России/ Е. С. Либман , Е. В. Шахова // Вестник офтальмологии. - 2006. - Т. 122, № 1. - С. 35–37.
  36. Лебедев О.И. Клинико-экспериментальное обоснование прогнозирования и регуляции репаративных процессов в хирургии первичной глаукомы: автореферат дис. ... д-ра мед. наук/ О.И. Лебедев. - Омск, 1990. - 407 с.
  37. Лебедев О.И. Иммунные механизмы регуляции репаративных процессов после антиглаукоматозных операций глаукоме/ О.И. Лебедев, А.В. Суров// Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы: сб. науч. ст. - Москва, 2007.– С. 163-165.
  38. Ловпаче Д.Н. Клинико-иммунологическое прогнозирование и хирургическая профилактика избыточного рубцевания после

- антиглаукоматозных операций: автореферат дис. ... канд. мед. наук/ Д.Н. Ловпаче. – Москва, 2000. - 138 с.
39. Лушников Е.Ф. Гибель клетки (апоптоз)/ Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
40. Набиев А.М. Исследование влияния внутриглазной жидкости и сыворотки крови больных закрытоугольной глаукомой на иммунный статус в эксперименте/ А.М. Набиев // Клин. Офтальмология. - 2006.- Том 7, №3.- С.132-133.
41. Нарушения энергетического обмена у больных первичной открытоугольной глаукомой/ В.Н Алексеев [и др.] // Глаукома: теория и практика. Научно-практическая конференция: сб. науч. тр. – Санкт-Петербург, 2012. - С. 20-23.
42. Нероев В.В. Молекулярные механизмы ретинальной ишемии/ В.В. Нероев, М.В. Зуева, Г.Р. Каламкарров // Вестник офтальмологии. - 2010. - № 3. - С. 59–64.
43. Нестеров А.П. Гидродинамика глаза/ А.П. Нестеров. – М.: Медицина, 1968. – 144с.
44. Нестеров А.П. Основные принципы диагностики первичной открытоугольной глаукомы/ А.П. Нестеров // Вестн. офтальмологии. - 1998. - №2. - С. 3-6.
45. Нестеров А.П. Нормотензивная глаукома: современный взгляд на патогенез, диагностику, клинику и лечение. Часть 1/ А.П. Нестеров, Ж.Ю. Алябьева // Глаукома. - 2005. -№3. - С.66 -74.
46. Нестеров А.П. Нормотензивная глаукома: современный взгляд на патогенез, диагностику, клинику и лечение. Часть 2/ А.П. Нестеров, Ж.Ю. Алябьева // Глаукома. - 2005. -№4. - С.63 -72.
47. Нестеров А.П. Глаукома/ А.П. Нестеров. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 360с.

48. Нейроиммунология: Руководство/ Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров, Р.И. Сепиашвили. – М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – 438 с.
49. Огородникова В.Ю., Куроедов А.В., Егоров А.Е. Возможные механизмы вовлечения внутриклеточных структур в каскад метаболических реакций глаукомной оптической нейропатии// Глаукома. – 2011. -№2 – С. 67-72.
50. О'Эйнахан Р. Потеря клеток после офтальмохирургических вмешательств сходна с таковой, обусловленной процессами старения, однако развивается с большей скоростью/ Р. О'Эйнахан // Новое в офтальмологии. – 2008. – №3. – С. 38-39.
51. Петров С.А. Офтальмоиммунология близорукости/ С.А. Петров, Ю.Г. Суховой. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2007. – 180 с.
52. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью/ Е.В. Ощепков [и др.]// Тер. архив. – 2007. -№12. – С.
53. Результаты исследования апоптоза клеток дренажной зоны методом иммунохимического анализа у пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы/ В.Ю. Огородникова [и др.]// РМЖ. Клиническая офтальмология. Заболевания глазного дна. – 2012 . -№ 3. – С.
54. Роль апоптоза и метаболизма мюллеровских клеток при экспериментальной глаукоме/ В.Н Алексеев [и др.]// Клиническая офтальмология. - 2005. - № 2. - С. 52–54.
55. Рукина Д.А. Особенности иммунного и цитокинового статусов у больных первичной открытоугольной глаукомой: Автореферат дис. ...канд. мед. наук/ Д.А. Рукина. – Владивосток, 2012. – 18 с.
56. Симакова Р.А. Структурно–обменные изменения дренажной системы глаза у больных первичной глаукомой/ Р.А. Симакова, Р.Н. Войтова // Вестник офтальмологии. - 1974. - № 3. - С. 15–19.

57. Содержание противовоспалительных цитокинов интерлейкина-2, ИЛ-8 и растворимого рецептора ИЛ-2 в крови у больных ИБС различных вариантов/ В.И. Мазуров [и др.]// Тер.архив. – 2001. №12. – С. 14-7.
58. Состояние иммунитета при гипертонической болезни/ И.К. Малашенкова [и др.]// Сов.медицина. – 1986. -№2. – С. 3-6.
59. Степанова Е.А. Теории патогенеза глаукомы с нормальным давлением/ Е.А. Степанова, О.И. Лебедев, А.Е. Яворский // Глаукома. – 2010. -№1. – С. 66-71.
60. Страхов В.В. Патогенез первичной глаукомы – «все или ничего»/ В.В. Страхов, В.В. Алексеев // Глаукома. - 2009. - №2. - С.40-52.
61. Стукалов С.Е. Первичная глаукома, иммунитет и старение/ С.Е. Стукалов, И.А. Захарова. - Воронеж: Издательство воронежского университета, 1989. – 127 с.
62. Тарасова Л.Н. Глазной ишемический синдром / Л.Н. Тарасова, Т.Н. Киселева, А.А. Фокин. – М.: Медицина, 2003. – 176 с.
63. Черешнев В.А. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен/ В.А.Черешнев, Е.Ю. Гусев// Цитокины и воспаление. – 2002. - Т1. -№2. – С. 17.
64. Черешнев В.А. Патофизиология/В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков. – М., 2002. – 492с.
65. Шамшинова А.М. Функциональные методы исследования в офтальмологии /А.М. Шамшинова, В.В.Волков. – М.: Медицина, 2004. – 429 с.
66. Яковлев В.М. Иммунопатологические процессы при наследственной дисплазии соединительной ткани/ В.М. Яковлев, А.В. Глотов, А.В. Ягода. – Ставрополь, 2005. – 234 с.
67. Ярилин А.А. Апоптоз и его роль в целостном организме/ А.А. Ярилин // Глаукома. – 2003. -№1. – С. 60-69.
68. Ярилин А.А. Апоптоз и его роль в целостном организме / А.А. Ярилин // Глаукома. – 2003. -№2. – С.46 -54.

69. Alexander J.P. Growth factor and cytokine modulation of trabecular meshwork matrix metalloproteinase and TIMP expression / J.P. Alexander, J. R. Samples, T.S. Acott// *Curr Eye Res.* – 1998. - №17. P. 276-285.
70. Activation of a tissue-specific stress response in the aqueous outflow pathway of the eye defines the glaucoma disease phenotype/ N. Wang [et al.]// *Nat. Med.* – 2001. – V. 7, №3. – P. 304-309.
71. Antiphosphatidylserine antibodies are elevated in normal tension glaucoma/ S. Kremmer [et al.]// *Clin. Exp. Immunol.* – 2001. - №125. – P. 211-215.
72. Anti-rhodopsin antibodies in sera from patients with normal-pressure glaucoma/ C.Romano [et al.]// *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1995. - №36. – P. 1968-1975.
73. Anti-Ro/SS-A positivity and heat shock protein antibodies in patients with normal-pressure glaucoma/ Wax M.B. [et al.]// *Am. J. Ophthalmol.* – 1998. - №125. – P. 145-157.
74. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2/ R.C. Tripathi [et al.]// *Exp. Eye Res.* – 1994. - №59. – P. 723-727.
75. Autoimmunity and glaucoma/ F.H. Grus [et al.]// *J. Glaucoma.* – 2008. - №17. – P. 79-84.
76. Barger S.W. Microglial activation by Alzheimer amyloid precursor protein and modulation by apolipoprotein/ S.W. Barger, A.D. Harmon// *E. Nature.* - 1997. – V. 388, № (6645). - P. 878-881.
77. Becker B. Plasma cells and gamma-globulin in trabecular meshwork of eyes with primary open-angle glaucoma/ B. Becker [et al.]// *Arch. Ophthalmol.* -1963.- № 70. - P. 38-41.
78. Braiser A.R. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. / A.R. Braiser, A. Resinos, M.S. Eledrisi// *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* – 2002. - №22. – P. 1257-1266.
79. Brown K.E. Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma/ K.E. Brown, N.G. Congdon // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2006. – №17. – P. 338-343.

80. Brubaker R.F. Delayed functional loss in glaucoma/ R.F. Brubaker// *Am. J. Ophthalmol.* – 1996. - №121. – P. 473-483
81. Changes in gene expression in experimental glaucoma and optic nerve transection: the equilibrium between protective and detrimental mechanisms/ Z. Yang [et al.]// *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. - №48. P. 5539-5548
82. Charo I.F. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation/ I.F. Charo, R.M. Ransohoff// *N. Engl. J. Med.* – 2006. - №354. – P. 610-621.
83. Chen G. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway/ G. Chen, D.V. Goeddel// *Science.* – 2002. - №296. – P. 1634-1635.
84. Clinical significance of serum antibody against neuron-specific enolase in glaucoma patients/ Y. Ikeda [et al.]// *Jpn. J. Ophthalmol.* – 2002 – V. 46, №1. – P. 13-17.
85. Comparative optic disc analysis in normal pressure glaucoma, primary open-angle glaucoma, and ocular hypertension/ G. Tezel [et al.]// *Ophthalmology.* – 1996. - №103. – P. 2105-2113.
86. Complement component 1Q (C1Q) upregulation in retina of murine, primate, and human glaucomatous eyes/ K. Stasi [et al.]// *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. - №47. – P. 1024-1029.
87. Constitutive secretion of chemokines by cultured human trabecular meshwork cells/ A.S. Shifera [et al.]// *Exp. Eye Res.* – 2010. - №91. – P. 42-47.
88. Control of early cell death by BDNF in chick retina/ J.M. Frade [et al.]// *Development.* - 1997. - №124. - P. 3313-3320.
89. Deficiency in matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) protects against retinal ganglion cell death after optic nerve ligation/ S.K.Chintala [et al.]// *The Journal of biological chemistry.* – 2002. – V. 277, №49. – P. 47461-47468.
90. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma/ E. Dreyer [et al.]// *Arch. Ophthalmol.* - 1996. - №114. - P. 299-305
91. Evidence-based pathophysiology of glaucoma/ C. Alexandrescu [et al.]// *Maedica (Buchar).* – 2010. –V. 5, № 3. - P. 207-213.



92. Expression of CXCL8, CXCR1, and CXCR2 in neurons and glial cells of the human and rabbit retina/ I. Goczalik [et al.]// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. - №49. – P. 4578-4589.
93. Expression of transforming growth factor (TGF)-alpha, TGF-beta(2) and interleukin 8 messenger RNA in postsurgical and cultured lens epithelial cells obtained from patients with senile cataracts/ O. Nishi [et al.]// Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1999. - №237. – P. 806-811.
94. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes/ Jocelyn Chua [et al.]// Mol. Vis. – 2012. - №18. – P. 431-438.
95. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege/ T.S. Griffith[et al.]// Science. – 1995. - №270. – P. 1189-1192.
96. Gabelt B.T. Changes in aqueous humour dynamics with age and glaucoma/ B.T. Gabelt, P.L. Kaufman// Prog. Retin. Eye Res. – 2005. - №24. – P. 612-637.
97. Garcia-Valenzuela E. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma/ E. Garcia-Valenzuela, S. Shareef, J.Walsh// Exp. Eye Res. – 1995. – V. 61, №1. – P. 33-44.
98. Gregerson D. S. Immune privilege in the retina/ D. S. Gregerson// Ocul. Immunol. Inflamm. – 1998. - №6. – P. 257-267.
99. Henley W. L. Cellular immunity in chronic ophthalmic disorders / W. L. Henley, S. Okas, J. H. Leopold // Amer. J. Ophthalm. - 1973. - V 76, №1. - P. 60-63.
100. Hickey W.F. T-lymphocyte entry into the central nervous system/ W.F. Hickey, B.L. Hsu, H.Kimura// J. Neurosci Res. – 1991. - №28. – P. 254-260.
101. IL-8 induces expression of matrix metalloproteinases, cell cycle and pro-apoptotic proteins, and cell death in cultured neurons/ L. Thirumangalakudi [et al.]// J. Alzheimers Dis. – 2007. - №11. – P. 305-311.
102. Immune Response and the Eye/ G.Tezel [et al.]// Chemical Immunology and Allergy. Basel, Karger. – 2007. – V. 92. – P. 221-227.
103. Immune surveillance in the injured nervous system: T-lymphocytes invade the axotomized mouse facial motor nucleus and aggregate around sites of neuronal degeneration/ G. Raivich [et al.]// J. Neurosci. – 1998. - №18. – P. 5804-5816.

104. Increased expression of serum amyloid A in glaucoma and its effect on intraocular pressure/ W.H. Wang [et al.]// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. - №49. – P. 1916-1923.
105. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma/ K.H. Chen [et al.]// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 1999. -№40. – P. 2627-2632.
106. Induction of HLA-DR expression in human lamina cribrosa astrocytes by cytokines and simulated ischemia/ J. Yang [et al.]// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. - №42. P. 365-371.
107. Joachim S.C. Autoantibodies in patients with glaucoma: a comparison of IgG serum antibodies against retinal, optic nerve, and optic nerve head antigens / S.C. Joachim, N. Pfeiffer, F.H. Grus// Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2005. - №243. – P. 817-823.
108. Johnson E.C. Friend or foe? Resolving the impact of glial responses in glaucoma/ E.C. Johnson, J.C. Morrison // J. Glaucoma. – 2009. - №18. – P. 341-353.
109. Keeley E.C. Chemokines as mediators of neovascularization/ E.C. Keeley, B. Mehrad, R.M. Strieter// Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2008. - №28. – P. 1928-1936.
110. Kim J. Central corneal pachimetry and visual field progression in patient with glaucoma/ J. Kim, P. Chen // Ophthalmology. - 2004. - № 111. - P. 2126-2132.
111. Levin L.A. Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy/ L.A. Levin, A. Louhab// Arch. Ophthalmol.– 1996. – V. 114, №4. – P. 488-489.
112. Levin L.A. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy/ L.A. Levin// Survey of ophthalmology. – 1999. – V. 43, № 1. – P. 98-101.
113. Locksley R.M. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology/ R.M. Locksley, N. Killeen, M.J. Lenardo// Cell. - 2001. - №104. – P. 487-501.

114. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer/ D.A. Luce // *Cataract Refract. Surg.* – 2005. – №31. – P. 156-162.
115. Maruyama I. Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against gamma-enolase found in glaucoma patients/ I. Maruyama, H. Ohguro, Y. Ikeda// *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2000. - №41. – P. 1657-1665.
116. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head/ X. Yan [et al.]// *Arch Ophthalmol.* – 2000. - №118. – P. 666-673.
117. Minckler D.S. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey/ D.S. Minckler, A.H. Bunt// *Invest Ophthalm. Vis. Sci.* – 1977. - V.16. - P. 426.
118. Mitochondrial membrane potential and nuclear changes in apoptosis caused by serum and nerve growth factor withdrawal: time course and modification by Deprenyl/ J.S. Wadia [et al.]// *J. Neurosci.* – 1998. - №18. – P. 932-947.
119. Multiplex cytokine analysis reveals elevated concentration of interleukin-8 in glaucomatous aqueous humor/ J. Kuchtey [et al.]// *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. - №51. – P. 6441-6447.
120. Negoescu A. Importance of DNA fragmentation in apoptosis with regard to TUNEL specificity/ A. Negoescu, C. Guillermet, P. Lorimier// *Biomed. Pharmacother.* – 1998. – V. 52, №6. - P. 252-258
121. Neufeld A.H. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma / A.H. Neufeld, A. Sawada, B .Becker// *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 1999. – V. 96, №17. – P. 9944-9948.
122. Neufeld A. H. Loss of retinal ganglion cells following retinal ischemia: the role of inducible nitric oxide synthase/ A. H. Neufeld, S. Kawai, S.Das// *Exp. Eye Res.* - 2002. - V 75. - P. 521-528.
123. Neural control of ocular immune privilege/ J.W. Streilein [et al.]// *Acad. Sci.* – 2000. - №917. – P. 297-306.

124. Neuronal death in cytokine-activated primary human brain cell culture: role of tumor necrosis factor-alpha/ M. Downen [et al.]// *Glia*. – 1999. -№28. – P. 114-127.
125. Neuroprotective autoimmunity: naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells suppress the ability to withstand injury to the central nervous system/ J. Kipnis [et al.]// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. - №99. – P. 15620-15625.
126. Nickells R.W. Apoptosis in ocular disease: a molecular overview/ R.W. Nickells, D.J. Zack// *Ophthalmic. Genet.* – 1996. – V. 17, №4. – P. 145-165.
127. Obstruction of trabecular orifices in primary open angle glaucoma/ J.M. Potau [et al.]// *Eur. J. Anat.* – 2002. - №6. – P. 75–81.
128. Oku H. Function of nitrit oxaide in the retina/ H. Oku // *Neuro Ophthalmology Japan*. - 2002. – V. 19. - P. 213-219.
129. Ozcan A.A. The aqueous levels of TGF-beta 2 in patients with glaucoma/ A.A. Ozcan, N. Ozdemir, A. Canataroglu// *Int. Ophthalmol.* – 2004. - №25. – P. 19-22.
130. Pienardo-Ramon R. Effects of axotomy and intraocular administration of NT-4, NT-3 and BDNF on the survival of adult rat retinal ganglion cells: A quantitative in-vivo study/R. Pienardo-Ramon, M. Salvador, M.P. Villegas-Perez// *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 1996. - №37. – P. 489-500.
131. Ping Huang The two sides of cytokine signaling and glaucomatous optic neuropathy/ Huang Ping, Samuel Shao-Min Zhang, Chun Zhang// *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.* – 2009. – V. 2, №2. – P. 78-83.
132. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma/ M. Zenkel [et al.]// *Am. J. Pathol.* – 2010. -№176. – P. 2868-79.
133. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with primary open angle glaucoma/ X. Duan [et al.]// *Mol Vis.* - 2010. - №16. – P. 2839-2846.
134. Quigley H.A. Ganglion cell death in glaucoma: pathology recapitulates ontogeny/ H.A. Quigley// *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.* – 1995. – V. 23, №2. – P. 85-91.

135. Quigley H.A. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis/ H.A. Quigley; R.W. Nickells; L.A. Kerrigan// Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1995. – V. 36, №5. – P. 774-786.
136. Quigley H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020/ H.A. Quigley, A.T.Broman// Br. J. Ophthalmol. – 2006. - № 90. – P. 262–267.
137. Rait J. The prevention of ganglion cell suicide in primary open angle glaucoma/ J. Rait// Asian J. Ophthalmol. – 1998. – V. 1, №2. – P. 3-8.
138. Retinal synthesis and deposition of complement components induced by ocular hypertension/ M.H. Kuehn [et al.]// Exp. Eye Res. – 2006. - №83. – P. 620-628.
139. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork: Understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma/ Ramanjit Sihota [et al.]// Indian J. Ophthalmol. – 2012. – V. 60, №3. – P. 183–188.
140. Schapira A.H. Mitochondrial disorders/ A.H. Schapira// Curr. Opin. Neurol. – 1997. – V. 10, №1. – P. 43-47.
141. Schwartz M. Potential treatment modalities for glaucomatous neuropathy: neuroprotection and neuroregeneration/ M. Schwartz, M. Belkin, E. Yoles// J. Glaucoma. – 1996. - №5. – P. 427-432.
142. Schwartz M. Protective autoimmunity: regulation and prospects for vaccination after brain and spinal cord injuries/ M. Schwartz, J. Kipnis// Trends Mol. Med. – 2001. - №7. – P. 252-258.
143. Schwartz M. Autoimmunity on alert: naturally occurring regulatory CD4+CD25+T cells as part of the evolutionary compromise between a «need» and a «risk»/ M. Schwartz, J. Kipnis// Trends Immunol. – 2002. - №23. – P. 530-534.
144. Schwartz M. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma: development of a therapeutic neuroprotective vaccine: the Friedenwald lecture/ M. Schwartz// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2003. - №44. – P. 1407-1411.
145. Schwartz M. Neuroprotection as a treatment for glaucoma: pharmacological and immunological approaches/ M. Schwartz// Eur. J. Ophthalmol. – 2003. – V. 13, №3. – P. 27-31.

146. Secreted leukocyte protease inhibitor is present in Fs from cataracts and other eye pathologies/ S. Janciauskiene [et al.]// *Exp. Eye Res.* – 2006. - №82. – P. 505-511.
147. Sensory afferents and motor neurons as targets for nitric oxide in the locust/ S.R. Ott [et al.]// *Comp. Neurol.* – 2000. – V. 422. - P. 521-532.
148. Serum and aqueous humor antibodies to beta-2 glycoprotein I in patients with glaucoma and cataract/ M. Latalska [et al.]// *Klin. Oczna.* – 2004. – V.106, №1-2. – P. 162-163.
149. Serum autoantibody against glutathione S-transferase in patients with glaucoma/ J. Yang [et al.]// *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. -42. –P. 1273-1276.
150. Snyder S.H. Nitric Oxide: First in a New Class of Neurotransmitters?/ S.H. Snyder, H. Solomon// *Science.* – 1992. - №257. - P. 494-496.
151. Sustained stress response after oxidative stress in trabecular meshwork cells/ G. Li [et al.]// *Mol. Vis.* - 2007. - №13. – P. 2282-2288.
152. T cell subsets and sIL-2R/IL-2 levels in patients with glaucoma/ J. Yang [et al.]// *Am. J. Ophthalmol.* – 2001. -№131. P. 421-426.
153. Tezel G. Autoantibodies to small heat shock proteins in glaucoma/ G. Tezel, G.M. Seigel, M.B. Wax// *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1998. - №39. – P. 2277-2287.
154. Tezel G. Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma/ G. Tezel, D.P. Edward, M.B. Wax// *Arch. Ophthalmol.* – 1999. - №117. – P. 917-924.
155. Tezel G. Inhibition of caspase activity in retinal cell apoptosis induced by various stimuli in vitro/ G. Tezel, M.B. Wax//*Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. - №40. – P. 2660-2667.
156. Tezel G. The mechanisms of hsp27 antibody-mediated apoptosis in retinal neuronal cells/ G. Tezel, M.B. Wax// *J. Neurosci.* – 2000. - №20. – P. 3552-3562.

157. Tezel G. Immunostaining of heat shock proteins in the retina and optic nerve head of normal and glaucomatous eyes/ G. Tezel, M.R. Hernandez, M.B. Wax// Arch. Ophthalmol. – 2000. - №118. – P. 511-518.
158. Tezel G. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells/ G. Tezel, M.B. Wax// J. Neurosci. – 2000a. - №20. – P. 8693-8700.
159. Tezel G. Glial modulation of retinal ganglion cell death in glaucoma/ G. Tezel, M.B. Wax// J. Glaucoma. – 2003. - №12. – P. 63-68.
160. Tezel G. Caspase-independent component of retinal ganglion cell death, in vitro/ G. Tezel , X. Yang// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2004. - №45. – P. 4049-4059.
161. Tezel G. Heat shock proteins, immunity and glaucoma/ G. Tezel, J. Yang, M.B. Wax// Brain Res. Bull. – 2004. – V. 62, №6. – P. 473-480.
162. Tezel G. Hypoxia-inducible factor 1? in the glaucomatous retina and optic nerve head/ G. Tezel, M.B. Wax//Arch. Ophthalmol. – 2004. - №122. – P. 1348-1356.
163. Tezel G. The immune system and glaucoma/ G. Tezel, M.B. Wax// Curr. Opin. Ophthalmol. – 2004. - №15. – P. 80-84.
164. Tezel G. Proteomic identification of oxidatively modified retinal proteins in a chronic pressure-induced rat model of glaucoma/ G. Tezel , X. Yang, J. Cai// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. - №46. – P. 3177-3187.
165. Tezel G. The role of glia, mitochondria, and the immune system in glaucoma/ G. Tezel// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. - №50. – P. 1001-1012.
166. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination/ B. Stevens [et al.]// Cell. – 2007. - №131. - 1164-1178.
167. TNF-alpha-induced optic nerve degeneration and nuclear factor-kappaB p65/ Y. Kitaoka[et al.]// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. - №47. – P. 1448-1457.
168. Transforming growth factor-beta 2 levels in aqueous humor of glaucomatous eyes/ M. Inatani [et al.]// Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2001. - №239. – P. 109-113.

169. Tumor necrosis factor alpha concentration in the aqueous humor of glaucoma patients/ Hideko Sawada [et al.]// Association for Research in Vision and Ophthalmology. - 2009. – P. 4247-4247.
170. Tumor necrosis factor concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma/ H. Sawada [et al.]// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2010. - №51. – P. 903-906.
171. Tumor necrosis factor-alpha and its receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes/ G. Tezel [et al.]// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. - №42. – P. 1787-1794.
172. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes/ D.N. Hu [et al.]// J. Glaucoma. – 2002. - №11. – P. 406-410.
173. Wax M.B. Increased incidence of paraproteinemia and autoantibodies in patients with normal-pressure glaucoma/ M.B. Wax, D.A. Barrett, A. Pestronk// Am. J. Ophthalmol. – 1994. - №117. – P. 561-568.
174. Wax M.B. Clinical and ocular histopathological findings in a patient with normal-pressure glaucoma / M.B. Wax, G. Tezel, P.D. Edward // Arch. Ophthalmol. – 1998. - №116. – P. 993-1001.
175. Wax M.B. Neurobiology of glaucomatous optic neuropathy: diverse cellular events in neurodegeneration and neuroprotection/ M.B. Wax, G.Tezel// Mol. Neurobiol. – 2002. - №26. –P. 45-55.
176. Wax M.B. Immunoregulation of retinal ganglion cell fate in glaucoma / M.B. Wax, G.Tezel// Exp. Eye Res. – 2009. - № 88. –P. 825-830.
177. Yuan L. Tumor necrosis factor-alpha: A potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head/ L. Yuan, A.H. Neufeld// Glia. – 2000. - №32. – P. 42-50.
178. Zhang X. Influence of interleukin-1 beta induction and mitogen-activated protein kinase phosphorylation on optic nerve ligation-induced matrix metalloproteinase-9 activation in the retina/ X. Zhang , S.K. Chintala// Experimental eye research. – 2004. – V.78, № 4. – P. 849-860.