

На правах рукописи

**НОВОЖИЛОВА
Евгения Таировна**

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
АККОМОДАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ
НАРУШЕНИЙ ГИДРОДИНАМИКИ ГЛАЗА У ПАЦИЕНТОВ
С ГИПЕРМЕТРОПИЕЙ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2020

Работа выполнена в Иркутском филиале Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Научный руководитель

доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный врач РФ

Щуко Андрей Геннадьевич

Научный консультант

доктор медицинских наук,
профессор

Шолохов Леонид Фёдорович

Официальные оппоненты:

Козина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра офтальмологии с курсом ПО, заведующая

Фурсова Анжелла Жановна – доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра офтальмологии, заведующая; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», офтальмологическое отделение; главный офтальмолог Новосибирской области, главный детский офтальмолог Новосибирской области

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и на сайте <http://health-family.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук



Гребенкина Людмила Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Известно, что гиперметропия является слабым типом рефракции, обуславливая недостаточное зрение без дополнительной оптической коррекции как вдаль, так и на близком расстоянии. У молодых пациентов избыточное напряжение аккомодации может компенсировать недостатки зрительного восприятия, но в то же время приводит к значительным структурным изменениям в иридоцилиарном и лентикулярном комплексах, которые, помимо обеспечения аккомодационного ответа, участвуют в продукции и оттоке внутриглазной жидкости (ВГЖ), то есть в процессах гидродинамики глаза (Волков В. В. и др., 1976; Кушнаревич Н. Ю., 2017; Elliott S. L. et al., 2012; Wang W. et al., 2013).

Снижение фильтрационной функции трабекулы, ассоциированные с возрастом дегенеративные и дистрофические процессы на уровне венозного синуса и интрасклерального сосудистого сплетения являются ключевыми звеньями патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (Золотарёв А. В., Карлова Е. В., 2010; Страхов В. В. и др., 2010; Croft M. A. et al., 2013, 2016; Lai I. et al., 2013), тогда как в основе закрытоугольной глаукомы лежит формирование структурных блоков, инициирующих нарушение гидростатического равновесия (Егорова Э. В., 2013; Friedman D. S. et al., 2012).

Многочисленные исследования доказали, что ведущим фактором риска закрытоугольной глаукомы является дисбаланс основных параметров глаза, связанный с его малым аксиальным размером, определяющим наличие гиперметропической рефракции. При этом увеличение в течение жизни объёма внутриглазных структур рассматривают в качестве предиктора нарушения оттока внутриглазной жидкости на претрабекулярном уровне (Минеева Л. А., 2007; Заболотный А. Г., Мисакьян К. С., 2016; Kong X. et al., 2015; Lim N. C. et al., 2016). Согласно теориям А. Ш. Загидиллина, А. Г. Заболотного, Н. Ю. Кушнаревич, гиперметропия и закрытоугольная глаукома могут быть обусловлены генетической предрасположенностью.

При этом нерешёнными остаются вопросы о факторах риска и закономерностях, определяющих принципиальные отличия в строении, топографическом взаимоотношении и функциональной активности структур, обеспечивающих процессы аккомодации у пациентов с гиперметропией, при нарушении гидродинамики глаза и в случаях отсутствия ретенционных нарушений (Юрьева Т. Н., 2011; Huang W. et al., 2013; Tun T. A. et al., 2013).

Степень разработанности темы исследования

Вопросами изучения зрительной системы, её регуляции и оценки факторов, инициирующих, поддерживающих, провоцирующих и усугубляющих развитие различных патологических состояний, занимался целый ряд отечественных и зарубежных исследователей (Анохин П. К., 1975; Волков В. В.,

1976; Нестеров А. П., 1995; Гутник И. Н., 1997; Щуко А. Г., 2013; Астахов Ю. С., 2015; Еричев В. П., 2015; Elliott S. L., 2012; Wang W., 2013 и др.). Однако до настоящего времени выдвинутые на основании полученных результатов гипотезы остаются необъединёнными в общепринятую теорию инициации и прогрессирования глаукомы.

Важным в раскрытии основных механизмов нарушения гидродинамики глаза и формирования закрытоугольной глаукомы является выяснение взаимосвязей между процессами аккомодации и изменениями внутриглазных структур, обеспечивающих продукцию и отток внутриглазной жидкости у пациентов с гиперметропической рефракцией в различные возрастные периоды, что будет способствовать разработке патогенетически обоснованных путей профилактики данного инвалидизирующего заболевания.

Все вышеизложенное определило выбор темы диссертации, её цель и задачи.

Цель исследования

Выявить закономерности структурно-функциональной реорганизации аккомодационной системы при нарушении гидродинамики глаза у пациентов с гиперметропией и на этой основе определить пути патогенетически обоснованной профилактики закрытоугольной глаукомы.

Задачи исследования

1. Исследовать закономерности структурно-функциональных изменений органа зрения у пациентов молодого возраста с гиперметропией в покое и при напряжении аккомодации.

2. Провести сравнительный анализ изменения анатомо-топографических взаимоотношений внутриглазных структур, участвующих в процессе аккомодации и гидродинамики глаза у пациентов молодого и среднего возраста с гиперметропической рефракцией.

3. Выявить закономерности изменения экстралентикулярного и лентикулярного компонентов аккомодации при формировании ангулярных блоков, сопровождающихся патологическими изменениями гидродинамики глаза у пациентов среднего возраста.

4. Оценить структурные и функциональные изменения аккомодационной системы в ответ на проведение водно-нагрузочной пробы и введение М-холиномиметика у пациентов с гиперметропией при функциональных блоках и без них.

5. Разработать концептуальную схему включения в механизмы формирования функциональных гидродинамических блоков факторов дисрегуляции аккомодационной системы у пациентов с гиперметропией и определить возможные пути патогенетически обоснованной профилактики закрытоугольной глаукомы.

Научная новизна исследования

Впервые установлено, что при гиперметропии в молодом возрасте на фоне уменьшенных осевых показателей глазного яблока и избыточного напряжения аккомодации при выполнении зрительных задач происходят увеличение толщины цилиарного тела и дисбаланс топографических взаимоотношений перилентикулярных структур с тенденцией к сужению угла передней камеры.

У молодых пациентов с гиперметропией выявлено умеренное снижение разрешающей способности глаза, на что указывают депрессия данных визоконтрастометрии, замедление процессов сенсорной рецепции и нейропроекции, а также значимые изменения бинокулярных функций.

Приоритетными являются данные о том, что у пациентов среднего возраста следствием тонической аккомодационной нагрузки являются гипертрофия цилиарного тела и уменьшение угла его внутренней вершины, увеличение размеров хрусталика, расширение и дискоординация зрачка, что создаёт условия для формирования гидродинамических блоков.

Впервые доказано, что нарушение гидродинамики глаза у пациентов с гиперметропией обусловлено нарастающими изменениями объёма и расположения внутриглазных структур с преимущественным включением в патологический процесс циркулярной порции цилиарной мышцы или хрусталика, что тем самым инициирует развитие зрачкового или лентикулярного блоков.

Установлено, что медикаментозная стимуляция холинорецепторов, обеспечивающая моделирование аккомодации вблизи, за счёт воздействия на мышцы Мюллера и Брюкке цилиарного тела, изменение цилио-лентикулярного пространства и сужения зрачка позволяет патогенетически дифференцировать зрачковый, лентикулярный блоки и физиологическое сужение угла передней камеры.

Зрачковый и лентикулярный гидродинамические блоки у больных с гиперметропией являются ключевыми звеньями в формировании патологической системы органа зрения. Иницирующий фактор её формирования определяется генетически детерминированными изменениями аксиальных размеров глаза, провоцирующий фактор – избыточным напряжением аккомодации, усугубляющий – пресбиопией, что в целом запускает компенсаторно-приспособительную перестройку внутриглазных структур, срыв которой и вызывает дисбаланс иридоцилиарных и лентикулярных взаимоотношений с формированием претрабекулярной ретенции внутриглазной влаги.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные патогенетические механизмы и факторы риска формирования гидродинамических блоков обуславливают необходимость коррекции оптических рефракционных нарушений у пациентов с гиперметропией, начиная с молодого возраста.

Использование программного комплекса IMAGEJ в оценке графического отображения состояния цилиарного тела у пациентов с гиперметропией и эметропией позволяет не только визуализировать его структурные и объёмные нарушения, но и провести объективную оценку выявленных изменений.

Позиционно-нагрузочная проба с регистрацией уровня внутриглазного давления и 3D-сканированием переднего отрезка глаза у пациентов среднего возраста с гиперметропией позволяет наглядно оценить перемещение радужки, хрусталика, изменение формы и объёма передней камеры глаза в момент нагрузки для выявления латентных изменений, лежащих в основе формирования гидродинамических блоков.

На основе комплексной оценки зрительной системы разработана концептуальная схема включения патогенетических механизмов в формирования закрытоугольной глаукомы у пациентов с гиперметропией.

Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Разработанные методики диагностических мероприятий внедрены в клиническую практику Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Фёдорова».

Методология и методы исследования

Обследование пациентов было проведено в 2011–2019 гг. на базе Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Фёдорова». Для оценки состояния зрительной системы у 160 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет (согласно классификации ВОЗ, 2007 г.) с гиперметропией и эметропией были использованы современные высокотехнологичные методы. Они были направлены на оценку анатомических и оптических параметров глаза как в покое, так и при аккомодационной нагрузке (биомикроскопия, ультразвуковая биометрия, ультразвуковая биомикроскопия, инфракрасная пупиллометрия, Шеймпфлюг-камера «Pentacam»). Были изучены показатели сенсорной деятельности зрительной системы (визометрия, статическая периметрия, электрофизиологические исследования с оценкой электрической чувствительности и лабильности («ЭСОМ»), критической частоты слияния мельканий на красный цвет («СПЕКЛ-М»), электроретинография, регистрация зрительных вызванных потенциалов на вспышку). Для оценки состояния гидродинамики глаза использовались тонометрия, тонография, нагрузочные гидродинамические пробы.

Положения, выносимые на защиту

1. Привычное избыточное напряжение аккомодации у пациентов молодого возраста с гиперметропией сопровождается повышением

акустической плотности и толщины циркулярной порции цилиарной мышцы, дисбалансом иридоцилиарных взаимоотношений и дискоординированными движениями зрачка с созданием условий для формирования гидродинамических блоков.

2. Нарушение гидродинамики глаза у пациентов среднего возраста с гиперметропией обусловлено дизрегуляцией аккомодационной системы, сопровождающейся формированием функционального зрачкового блока с изменением конфигурации и нарастающей гипертрофией циркулярной порции цилиарной мышцы, расширением зрачка в ответ на зрительную и позиционную нагрузку или формированием лентикулярного блока с критическим увеличением хрусталиковой массы и пространственным изменением конфигурации цилиарного тела.

3. Сохранение баланса процессов гидродинамики глаза у пациентов среднего возраста с гиперметропией возможно при прогрессирующем снижении аккомодации и последовательных инволюционных изменениях цилиарной мышцы от явлений гипертрофии до дистрофии.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достоверным объёмом клинического материала, однородностью выборки субъектов, применением современных методов исследования и адекватных методов биомедицинской статистики, теоретическим обоснованием полученных данных.

Материалы и основные положения диссертации доложены на Всероссийской научной конференции молодых учёных «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2011, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фёдоровские чтения» (Москва, 2011, 2012, 2013, 2014), X съезде офтальмологов России (Москва, 2015), XI офтальмологической конференции «Рефракция-2015. Рефракционные и аккомодационные аспекты гидродинамики и глаукомы» (Самара, 2015), расширенных заседаниях научно-медицинского совета Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Фёдорова» (Иркутск, 2017, 2018, 2019), Всероссийском конгрессе «VII Международные офтальмологические Байкальские чтения «Настоящее и будущее офтальмологии» (Иркутск, 2019).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Разработанные методики диагностических мероприятий внедрены в клиническую практику

Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Фёдорова».

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста кандидатской диссертации.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, описание методов исследования и клиническую характеристику больных, две главы результатов собственного исследования и их обсуждение, заключение, выводы. Текст диссертации иллюстрирован 19 рисунками и 23 таблицами. Указатель литературы содержит 208 источников (94 отечественных и 114 иностранных).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, включённых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ в список изданий, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертационных работ, а также глава в монографии.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследуемых лиц

Для исследования была сформирована группа лиц на добровольных началах, в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2013). Исследование утверждено решением локального этического комитета Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России 3.10.2011 г. Проведено всестороннее исследование переднего отрезка глаза у 120 пациентов с гиперметропической рефракцией.

Критериями включения пациентов в клинические группы исследования были: наличие гиперметропии 1-2-й степени (объективная рефракция от +2,0 до +4,0 дптр); острота зрения вдаль не менее 0,8; отсутствие сопутствующей офтальмопатологии; внутриглазное давление (ВГД) ниже 21 мм рт. ст.; экскавация диска зрительного нерва не более 0,3 диаметра диска; разница экскавации на обоих глазах не более 0,2 диаметра диска зрительного нерва.

Критериями исключения были: наличие сопутствующей соматической патологии (сахарный диабет, некомпенсированная артериальная гипертензия, перенесённые инфаркты, инсульты, психические расстройства); возраст обследуемых менее 18 лет и старше 60 лет.

В зависимости от возраста (согласно классификации ВОЗ, 2007 г.) и наличия гидродинамических нарушений пациенты были разделены на три группы: первая клиническая группа сформирована из молодых пациентов с гиперметропией ($n = 40$), средний возраст которых составил 18–25 лет. Вторая клиническая группа представлена пациентами среднего возраста (45–60 лет) с гиперметропией ($n = 80$). В группу контроля включены лица молодого возраста с соразмерной рефракцией ($n = 40$). Кроме того, с целью выявления механизмов нарушения гидродинамики глаза на основании многофакторного кластерного анализа пациенты среднего возраста были разделены на три кластера: кластер 1 – пациенты без гидродинамических нарушений ($n = 30$); кластер 2 – пациенты со зрачковым блоком ($n = 27$); кластер 3 – пациенты с лентикулярным блоком ($n = 23$).

Всем пациентам для всесторонней оценки процессов аккомодации и гидродинамики глаза проведены исследования, включающие 3D-фотографирование переднего отрезка глаза с помощью ротационной Шеймпфлюг-камеры, денситометрию хрусталика, пупиллометрию (OPD scan). Изучение строения цилиарного тела проводилось с использованием ультразвуковой биомикроскопии (УБМ), согласно критериям, описанным С. Pavlin и А. Sheppard с последующим построением пространственно-математической модели на основе программного комплекса ImageJ (США).

Качественная оценка строения цилиарного тела и соотношения трёх порций мышц (циркулярной, радиальной, продольной) проведена на основании сравнительного анализа их акустической плотности. Исследование изменений анатомо-топографических взаимоотношений проводилось в условиях покоя аккомодации и при зрительной стимуляции.

Были проведены три клинических эксперимента.

Клинический эксперимент 1: проводилась интерактивная ультразвуковая биомикроскопия в покое и в момент предъявления зрительного стимула, соответствующего напряжению аккомодации в 3 дптр, с оценкой толщины хрусталика, толщины цилиарного тела, длины передней порции цинновой связки, дистанции «трабекула – цилиарные отростки» («Hi Scan», Optikon).

Клинический эксперимент 2: осуществлялась интерактивная Шеймпфлюг-регистрация переднего отрезка глаза с помощью Шеймпфлюг-камеры Pentacam HR (Oculus, США) в покое и после проведения водно-позиционной нагрузочной пробы с оценкой диаметра зрачка, объёма передней камеры, оптических параметров роговицы, коэффициента светорассеивания хрусталика.

Клинический эксперимент 3: проводилась фармакологическая проба с использованием М-холиномиметика, разрешённого в офтальмологической практике – 1% раствора пилокарпина. Данный препарат оказывает влияние на парасимпатическую иннервацию, вызывает сужение сфинктера зрачка и определённым образом может влиять на изменение уровня ВГД.

Результаты исследований обработаны с применением пакета программ Statistica for Windows 8.0. Анализ статистической значимости различий признаков по представленным параметрам проведён с помощью методов непараметрической статистики: критерия U (Манна – Уитни), критерия H (Краскела – Уоллиса), W-критерия Вилкоксона, ROC-анализа, корреляционного анализа Спирмена и кластерного анализа. Статистическую значимость различий считали установленной при уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования было установлено, что у пациентов с гиперметропией молодого возраста, несмотря на отсутствие существенных отличий показателей остроты зрения вдаль и вблизи по сравнению с группой контроля, установлено достоверное снижение пространственной контрастной чувствительности, повышение порогов светочувствительности и электрической чувствительности сетчатки, двукратное превышение количества интраокулярных aberrаций (Рисунок 1).

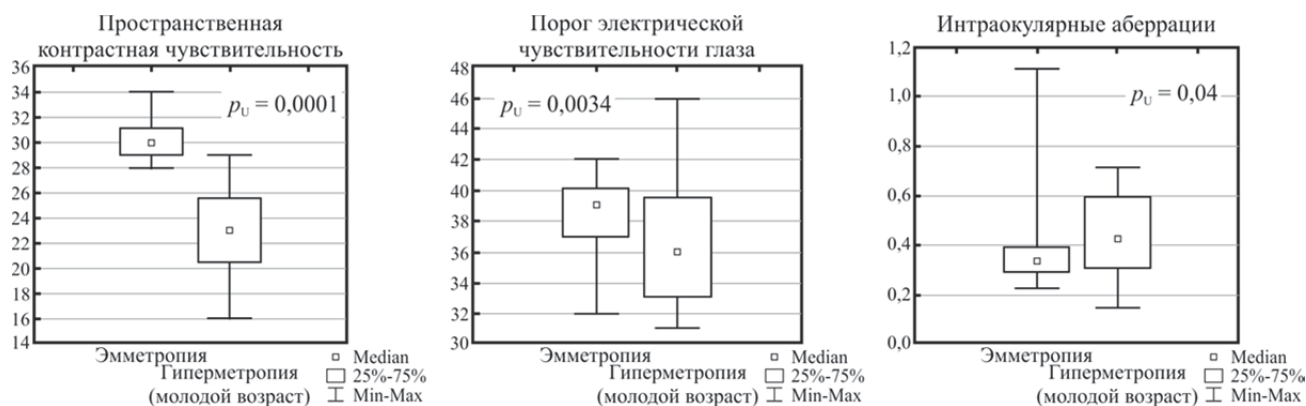


Рисунок 1 – Сравнительный анализ показателей разрешающей способности глаза у пациентов молодого возраста с гиперметропией

Компенсация имеющихся оптических погрешностей осуществлялась за счёт чрезмерного напряжения аккомодации, на что указывало значительное повышение запаса относительной аккомодации и тонууса аккомодации по сравнению с лицами с соразмерной рефракцией (Таблица 1).

Таблица 1 – Изменение показателей аккомодации глаза у пациентов молодого возраста с гиперметропией

Показатели	Эмметропия (контроль), $n = 40$	Гиперметропия (молодой возраст), $n = 40$	p (критерий Манна – Уитни)
Запас относительной аккомодации, дптр	$4,83 \pm 2,11$	$6,15 \pm 2,21$	0,05
Привычный тонус аккомодации	$0,25 \pm 0,16$	$2,28 \pm 0,65$	0,001

Сравнительный анализ состояния внутриглазных структур (Таблица 2), участвующих в процессах гидродинамики и аккомодации, а также их оценка с использованием программы ImageJ позволили установить увеличение площади цилиарного тела с акцентуацией его вершины, соответствующей мышце Мюллера (циркулярной порции цилиарного тела) у пациентов с гиперметропической рефракцией уже в молодом возрасте при сопоставимой с группой контроля толщине хрусталика.

Таблица 2 – Изменение структурных показателей глаза у пациентов молодого возраста с гиперметропией

Показатели	Эмметропия (контроль), $n = 40$	Гиперметропия (молодой возраст), $n = 40$	p (критерий Манна – Уитни)
Длина передне-задней оси, мм	$23,51 \pm 0,52$	$22,21 \pm 0,43$	0,003
Толщина хрусталика, мм	$3,71 \pm 0,23$	$3,62 \pm 0,34$	0,07
Толщина цилиарного тела 1, мм	$0,71 \pm 0,15$	$0,81 \pm 0,15$	0,001
Площадь цилиарного тела, мм ²	$95 \pm 15,15$	$100 \pm 20,35$	0,001
Площадь верхушки цилиарного тела, мм ²	$12,51 \pm 2,11$	$15,32 \pm 3,51$	0,001

С учётом известных сведений о роли зрачковой диафрагмы в процессе аккомодации далее было проведено исследование реакции зрачка у пациентов исследуемых групп на ротационной Шеймпфлюг-камере. Установлено, что показатели функции зрачка при гиперметропии существенно отличались от данных группы контроля меньшими размерами в условиях как фотопического, так и мезопического освещения ($p = 0,01$).

Полученные данные позволяют говорить о формировании у больных с гиперметропией функционального миоза как приспособительной реакции организма с целью уменьшения оптических aberrаций и увеличения разрешающей способности глаза. То есть у молодых лиц с гиперметропической рефракцией, несмотря на высокие значения остроты зрения, оптическая система глаза менее совершенна, чем у лиц с эмметропией.

У пациентов средней возрастной группы с гиперметропией (Таблица 3) происходит значительное снижение некорригированной остроты зрения на всех расстояниях с дальнейшим ухудшением пространственной контрастной чувствительности, светочувствительности сетчатки, выраженным снижением аккомодационной способности глаза с формированием пресбиопии.

Кроме того, установлено статистически значимое увеличение толщины хрусталика на 21,4 % ($p = 0,001$), нарастание денситометрической плотности его ядерных и кортикальных слоёв в 1,5 раза ($p = 0,0001$), что закономерно сопровождается уменьшением глубины и объёма передней камеры глаза практически в 2 раза ($p = 0,001$) по сравнению с молодыми пациентами с гиперметропией.

Таблица 3 – Сравнительный анализ изменения остроты зрения и показателей аккомодационной способности у пациентов молодого и среднего возраста с гиперметропией

Показатели	Гиперметропия (молодой возраст), $n = 40$	Гиперметропия (средний возраст), $n = 40$	p (критерий Манна – Уитни)
Острота зрения вдаль без коррекции монокулярно	$1,06 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,15$	0,001
Острота зрения вблизи без коррекции монокулярно	$0,98 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,15$	0,001
Запас относительной аккомодации, дптр	$6,15 \pm 2,21$	$1,41 \pm 1,18$	0,001
Привычный тонус аккомодации, дптр	$2,28 \pm 0,65$	$0,75 \pm 0,08$	0,001

Патологические изменения прогрессируют и в области иридоцилиарной зоны: происходит дальнейшее статистически значимое увеличение толщины цилиарного тела на 34,1 % ($p = 0,001$) с максимальным дисбалансом в наружном сегменте, уменьшение угла внутренней вершины цилиарного тела. Плоская часть цилиарного тела претерпевает значительную деформацию с перераспределением мышечной массы в область расположения той порции цилиарного тела, которая участвует в аккомодационном ответе. В данной зоне, кроме того, визуализируются дополнительные включения, по плотности превышающие плотность склеры (Рисунок 2).

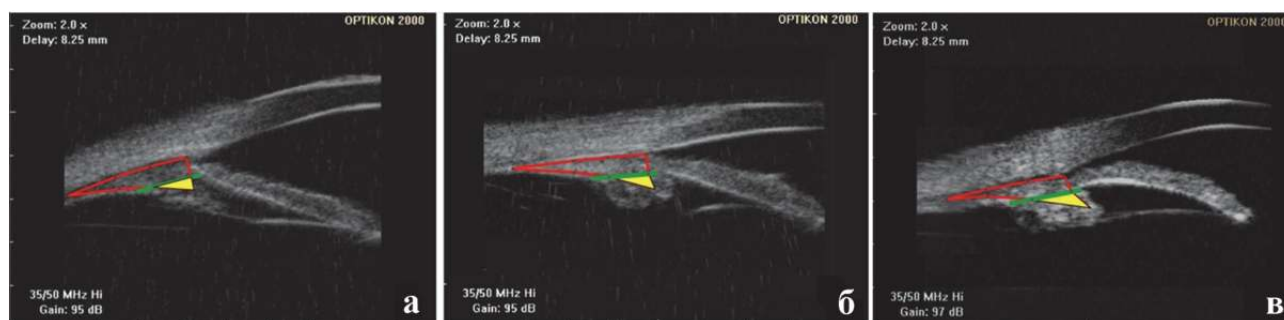


Рисунок 2 – Графическое и УБМ-изображение изменения цилиарного тела при гиперметропии: а – контроль (пациент с эметропией); б – пациент молодого возраста с гиперметропией; в – пациент среднего возраста с гиперметропией; красный цвет – контур цилиарного тела; жёлтый цвет – вершина цилиарного тела – мышца Мюллера

При этом несмотря на значительную перекомпоновку внутриглазных структур, участвующих не только в процессе аккомодации, но и в поддержании нормальной гидродинамики глаза, патологических изменений ВГД в состоянии покоя аккомодации установлено не было.

Далее было предположено, что исходно изменённая аккомодация у пациентов с гиперметропией может являться триггером, обуславливающим

структурно-функциональные изменения иридоцилиарной и лентикулярной систем и гидродинамики глаза.

Для подтверждения этой гипотезы был проведён клинический эксперимент с использованием ротационной Шеймпфлюг-камеры, с помощью которой и по данным УБМ интерактивно проводилась фиксация параметров хрусталика и перилентикулярных структур в ответ на предъявление зрительного образа, чёткое видение которого было возможно при напряжении аккомодации силой в 3 дптр.

При анализе аккомодационного ответа выявлено умеренное увеличение толщины и световой трансмиссии хрусталика у пациентов всех групп.

Кроме того, у пациентов с гиперметропией установлен значительный топографический дисбаланс взаимоотношения структур иридоцилиарной зоны. В момент аккомодации (Рисунок 3) у молодых пациентов происходит изменение положения и формы передней части цилиарной мышцы, угол вершины цилиарного тела уменьшается в среднем до 102° ($p = 0,05$). В старшем возрасте в момент аккомодации цилиарное тело становится тоньше, его вершина становится более острой, увеличивается дистанция «трабекула – цилиарные отростки» с $0,76 \pm 0,33$ до $0,84 \pm 0,31$ мм ($p = 0,01$), при этом наблюдается выраженный миоз ($2,05 \pm 0,35$ мм; $p = 0,001$) и нарастание роговичных аберраций, что кардинально отличается от аккомодационного ответа при эметропии, характеризующегося в основном изменением лентикулярного компонента.

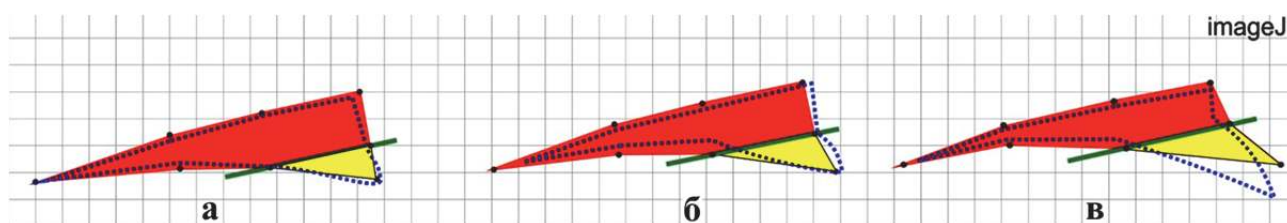


Рисунок 3 – Графическое изображение изменения цилиарного тела в момент аккомодационного ответа с помощью программного комплекса Image J: синий пунктир – границы цилиарного тела в момент аккомодации; заливка красным – плоская часть цилиарного тела; заливка жёлтым – циркулярная порция цилиарного тела – мышца Мюллера; а – контроль (эметропия); б – пациент с гиперметропией молодого возраста; в – пациент с гиперметропией среднего возраста

Таким образом, динамическая оценка изменения положения и формы внутриглазных структур при моделировании аккомодационного ответа указывает на чрезмерное напряжение аккомодации и включение всех компенсаторных резервов глаза для достижения чёткого видения вблизи при гиперметропии.

Корреляционный анализ всей совокупности показателей (Рисунок 4), отражающих процесс аккомодации и структурно-функциональные изменения глаза, подтвердил, что у молодых пациентов с гиперметропией,

в отличие от пациентов с эмметропией, имеются прочные корреляционные зависимости между запасом относительной аккомодации с толщиной цилиарного тела в проекции мышцы Мюллера, диафрагмальными возможностями зрачка и глубиной передней камеры глаза. Это ещё раз указывает на существенное участие экстралентиккулярных структур в формировании аккомодационного ответа.

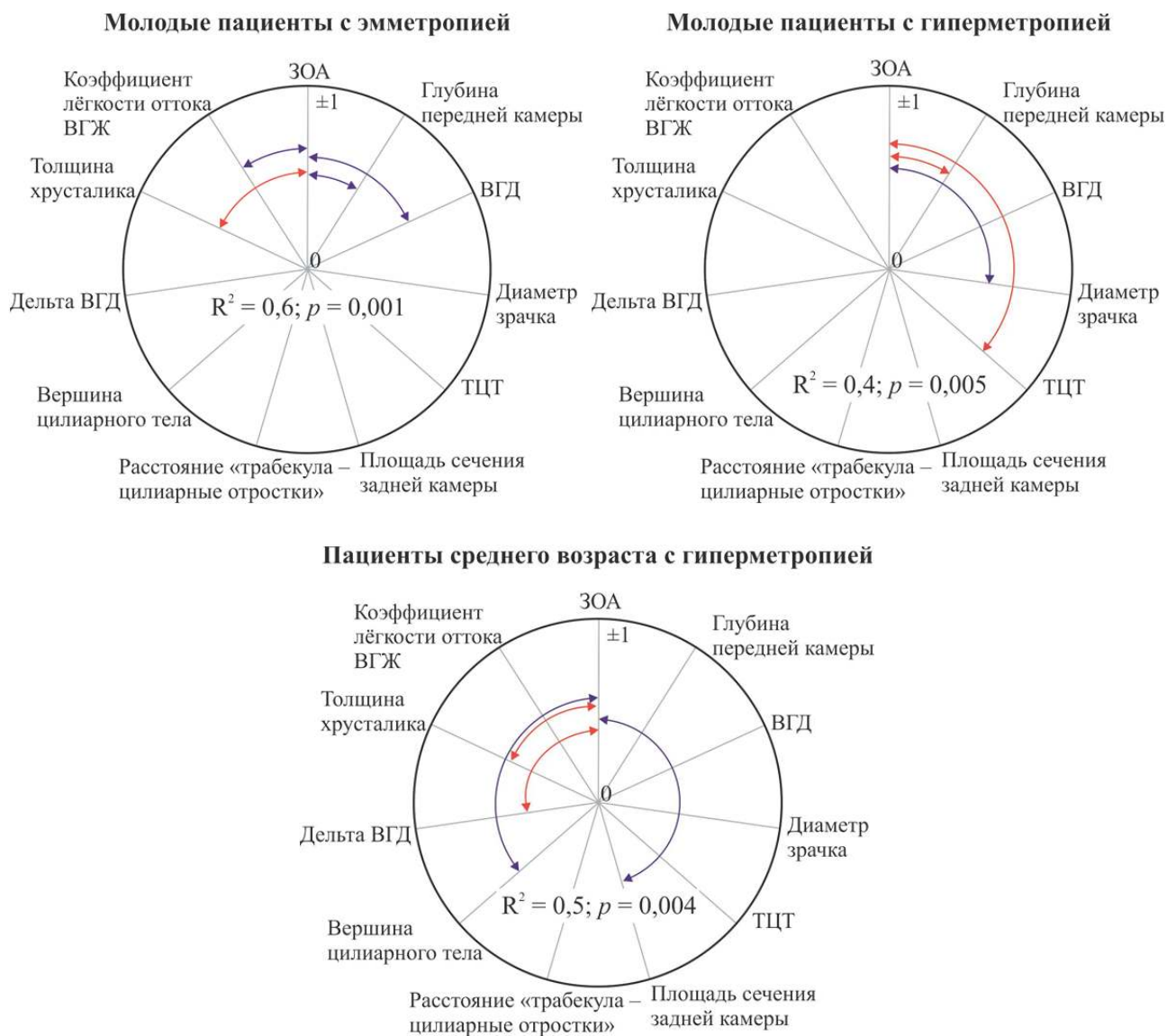


Рисунок 4 – Корреляционный анализ показателей аккомодации, гидродинамики глаза и параметров перилентиккулярной зоны у пациентов с гиперметропией: красные стрелки – прямые связи; синие стрелки – обратные связи

У пациентов среднего возраста появляются дополнительные корреляции с толщиной хрусталика, вершиной цилиарного тела, а также с уровнем ВГД. То есть, необходимость получения отчётливого ретинального изображения в условиях пресбиопии сопровождается дальнейшим нарушением иридоцилиарных и лентиккулярных взаимоотношений, оказывая определённое влияние на гидродинамику глаза.

Для выявления скрытых механизмов нарушения гидродинамики был проведён следующий клинический эксперимент. Пациенты обследовались до и после водно-позиционной нагрузки с применением интерактивной Шеймпфлюг-регистрации структур переднего отрезка глаза с помощью Шеймпфлюг-камеры Pentacam HR (Oculus, США).

В отличие от молодых пациентов с гиперметропией, у пациентов среднего возраста нагрузочная проба сопровождалась не только повышением уровня ВГД в среднем на $2,1 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p = 0,001$) и снижением коэффициента лёгкости оттока внутриглазной жидкости с $0,35 \pm 0,15$ до $0,16 \pm 0,05$ мм³/мин/мм рт. ст. ($p = 0,001$), но и усугублением дисбаланса топографических взаимоотношений, объёма и плотности внутриглазных структур, участвующих как в процессе аккомодации, так и в продукции и оттоке глазной влаги.

Далее вся совокупность результатов исследования пациентов среднего возраста была обработана с помощью кластерного анализа, по результатам которого выявлена значительная неоднородность для трёх кластеров, имеющих статистически значимые отличия (Рисунок 5).

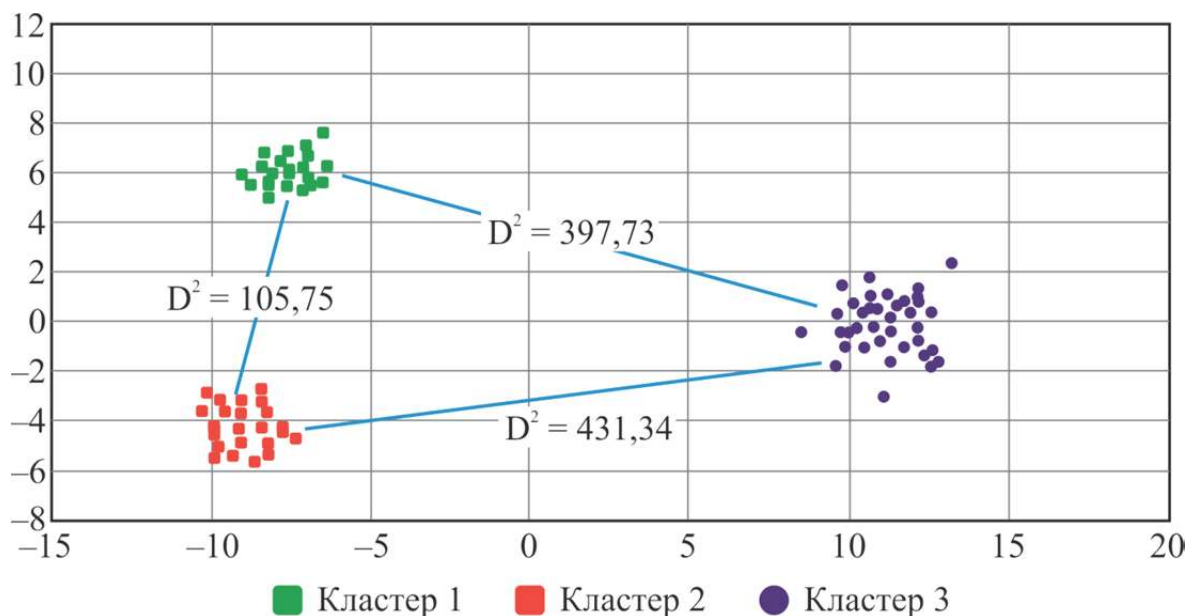


Рисунок 5 – Графическое представление кластерного анализа у пациентов среднего возраста с гиперметропией ($p = 0,00001$)

У пациентов первого кластера (Рисунок 6) отмечено критическое увеличение толщины хрусталика на 40–45 % по сравнению с данными групп сравнения. Установлено выраженное изменение конфигурации верхушки цилиарного тела с её пространственным сдвигом кпереди. У пациентов данной группы отмечен динамический контакт между ресничной частью цилиарной мышцы и экватором хрусталика. Проведение нагрузочной пробы только в этом кластере сопровождалось выраженным сужением зрачка, а также отмечено максимальное повышение ВГД в ответ на водно-позиционную нагрузку.

У пациентов второго кластера установлены сбалансированные изменения внутриглазных структур: умеренное увеличение объёма хрусталика

и инволюционное уменьшение толщины циркулярной порции цилиарной мышцы, что позволяет сохранить нормальную циркуляцию внутриглазной жидкости между передней и задней камерами глаза и передними путями оттока в ответ на водно-позиционную нагрузку.

У пациентов третьего кластера выявлено выраженное увеличение плотности хрусталика с умеренным нарастанием его толщины, двукратным уменьшением угла передней камеры, изменением конфигурации внутренней вершины цилиарного тела таким образом, что его верхушка приближается к экватору хрусталика. Установлено дальнейшее увеличение объёма цилиарной мышцы, что свидетельствует о её значительной гипертрофии. Позиционная и гидростатическая нагрузка сопровождается расширением зрачка, что в совокупности приводит к формированию зрачкового блока и претрабекулярной ретенции, обусловленной положением радужки и патологическими изменениями объёма, плотности и топографии цилиарного тела.

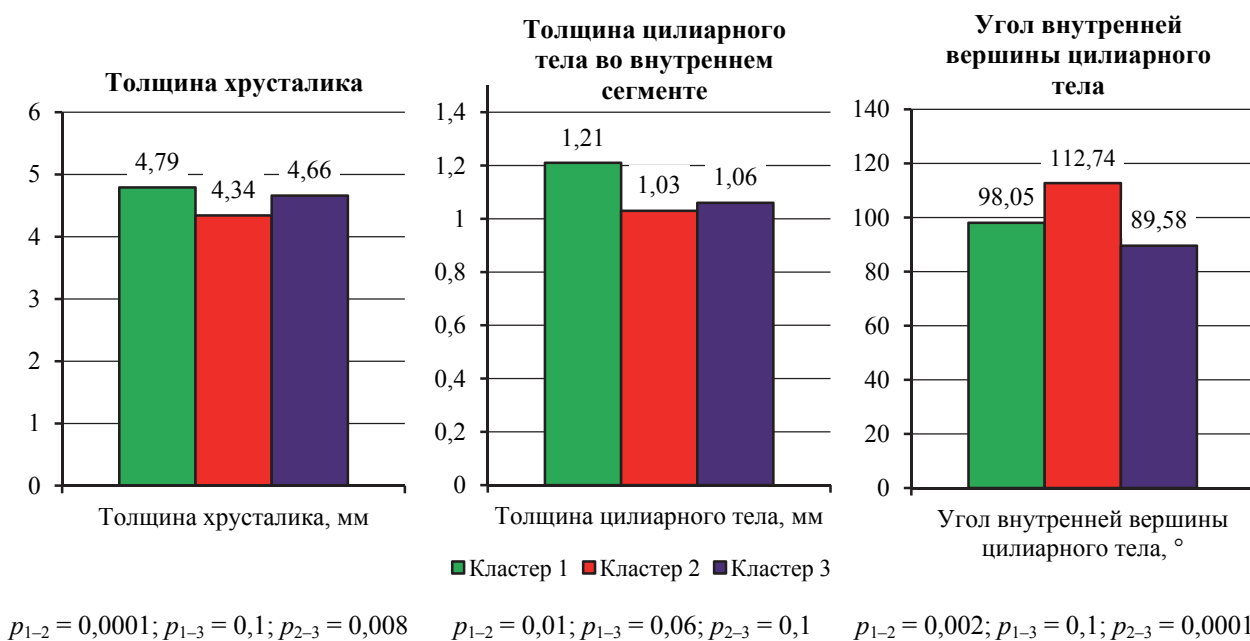


Рисунок 6 – Изменение анатомических показателей глаза у пациентов среднего возраста с гиперметропией в трёх кластерах

Фармакологическая проба с инстилляцией М-холиномиметика способствовала дальнейшей дифференциации пациентов трёх кластеров. У лиц первого кластера с лентикулярным блоком инстилляцией М-холиномиметика изменила положение верхушки цилиарного тела, сместив его внутрь и ещё больше приблизив к экватору хрусталика.

Во втором кластере закономерное сужение диаметра зрачка в ответ на инстилляцию пилокарпина не сопровождалось какими-либо дополнительными изменениями положения и формы цилиарного тела и хрусталика. У пациентов второго кластера с наличием зрачкового блока вслед за сужением зрачка менялось положение вершины цилиарного тела, происходило увеличение глубины передней и задней камер глаза.

Таким образом, проведение пробы с холиномиметиком позволило чётко дифференцировать физиологические изменения, ассоциированные с возрастом, и патологическую дискоординацию положения, формы и объёма внутриглазных структур, участвующих в процессе аккомодации, продукции и оттоке ВГЖ.

Исходя из полученных данных, была разработана концептуальная схема включения пато- и саногенетических механизмов формирования и профилактики гидродинамических блоков при гиперметропии (Рисунок 7).

В процессе филогенеза создана одна из уникальных и важных функциональных систем организма – система зрительного восприятия. В молодом возрасте при соразмерной рефракции – эмметропии – она является физиологической. Установлено, что наличие гиперметропии ведёт к снижению качества зрения даже у пациентов молодого возраста. Для выполнения задач по получению отчётливого ретинального изображения происходит формирование новой функциональной системы, которая не выходит за рамки физиологической, но в то же время характеризуется наличием привычного напряжения аккомодации и компенсаторной перестройкой внутриглазных структур, участвующих в аккомодационном ответе.

При физиологическом старении, когда генетически детерминированные механизмы адаптации не могут обеспечить адекватную перестройку зрительного восприятия, происходит снижение аккомодации и возникает пресбиопия с закономерным созданием условий для трансформации физиологической системы в новую, которая в зависимости от степени выраженности нарушений может трансформироваться по разным путям.

В случае, когда адаптивные изменения преобладают над дизадаптивными, формируется устойчивая функциональная система, для которой характерны отсутствие гидродинамических сдвигов и сбалансированность изменения внутриглазных структур, что наблюдается у пациентов второго кластера.

В случае, когда адаптивные изменения соразмерны дизадаптивным механизмам, формируется иная система, соответствующая понятию «амбивалентная». При этом патологические сдвиги внутриглазных структур и повышение ВГД происходят только в условиях нагрузочной пробы – это наблюдается у пациентов третьего кластера.

У пациентов первого кластера происходит срыв компенсаторно-приспособительных механизмов, что приводит к формированию устойчивой патологической системы, для которой характерны органические изменения, в данном случае проявляющиеся критическим увеличением размеров хрусталика и гипертрофией цилиарного тела с формированием лентикулярного блока и значительным повышением ВГД.

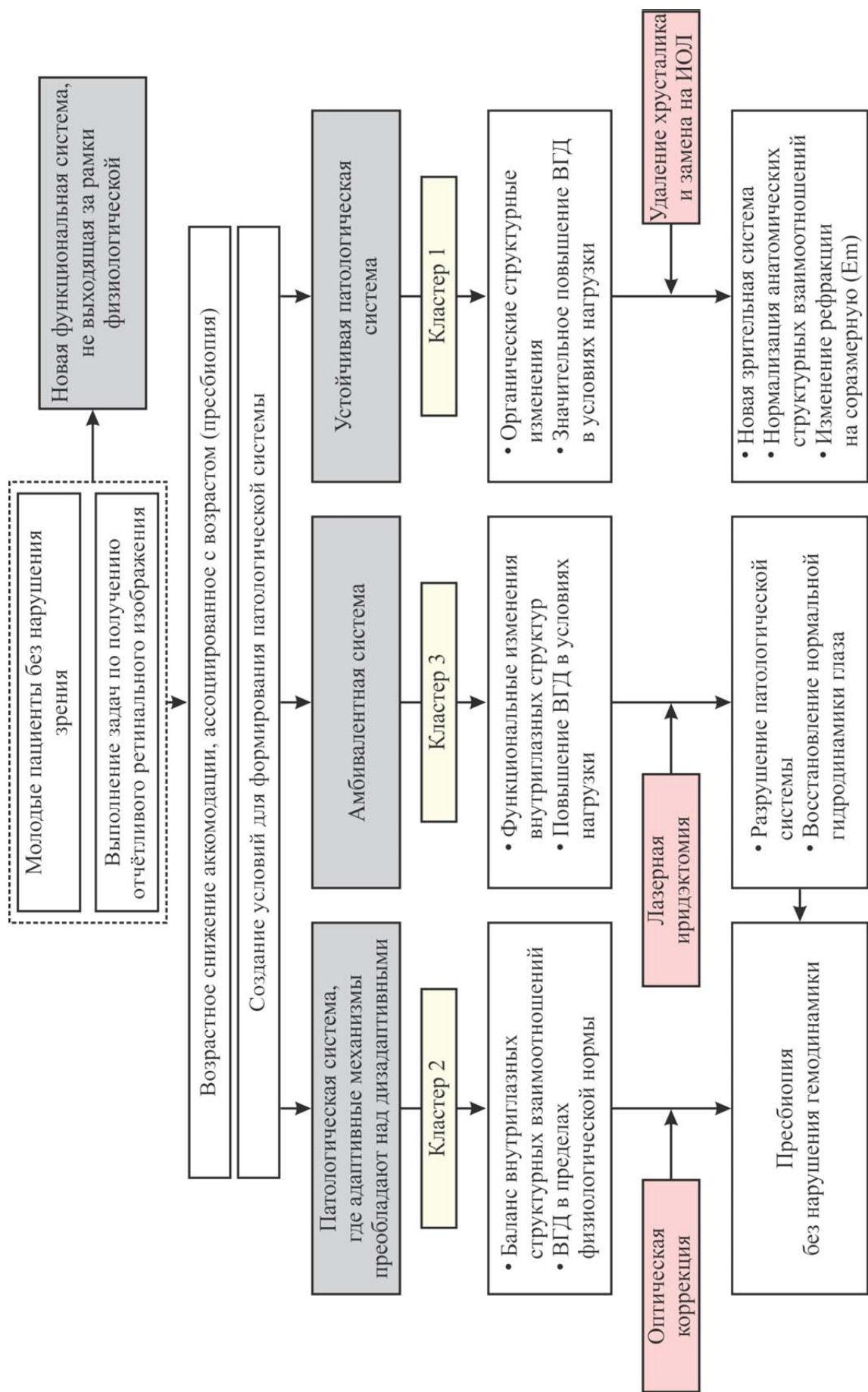


Рисунок 7 – Концептуальная схема включения пато- и саногенетических механизмов формирования и профилактики гидродинамических блоков у больных с гиперметропией

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Анализ полученных результатов позволил установить, что для пациентов второго кластера не требуется проведения серьёзных лечебных мероприятий, поскольку физиологическое старение характеризуется сбалансированным увеличением объёма хрусталика, последовательными инволюционными изменениями цилиарного тела с явлениями мышечной дистрофии, что в целом обеспечивает нормальную гидродинамику глаза.

Саногенетические мероприятия у пациентов третьего кластера могут быть обеспечены проведением лазерной иридэктомии.

Для пациентов первого кластера необходимо создание новой зрительной системы с удалением нативного хрусталика и заменой на интраокулярную линзу.

Всё вышеизложенное позволяет заключить, что оптически некомпенсированная гиперметропия на фоне тонического напряжения аккомодации, раннее формирование пресбиопии у пациентов с гиперметропией сопровождаются компенсаторными структурно-функциональными изменениями аккомодационной системы, которые для глаза являются патологическими. Они представляют основу для формирования закрытоугольной глаукомы, что убедительно доказывает необходимость своевременной адекватной оптической коррекции уже в раннем возрасте. Это, возможно, позволит избежать формирования гидродинамических блоков и закрытоугольной глаукомы в большинстве случаев.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у молодых пациентов с гиперметропией, несмотря на высокую остроту зрения, происходит умеренное снижение электрической, световой и пространственной контрастной чувствительности, двукратное увеличение интраокулярных аберраций, свидетельствующее в целом об ухудшении разрешающей способности глаза.

2. Избыточное напряжение аккомодации у пациентов молодого возраста с гиперметропией характеризуется повышением запаса относительной аккомодации на 18 %, 10-кратным превышением привычного тонуса аккомодации, дисбалансом структурных взаимоотношений в виде сужения зрачка во всех условиях освещённости на 25 %, увеличением толщины цилиарного тела с акцентуацией мышцы Мюллера по сравнению с лицами, имеющими соразмерную рефракцию.

3. У пациентов среднего возраста с гиперметропией следствием тонической аккомодационной нагрузки являются дальнейшее увеличение толщины и площади цилиарного тела на 35–45 % и его выраженная деформация, нарастание толщины и световой трансмиссии хрусталика на 24 %, расширение и дискоординация зрачка, что создаёт условия для формирования гидродинамических блоков.

4. Лентикулярный блок у пациентов среднего возраста с гиперметропией характеризуется максимальным увеличением толщины хрусталика, критическим уменьшением глубины передней и задней камер глаза до $2,2 \pm 0,18$ и $0,72 \pm 0,18$ мм соответственно, изменением объёма, формы и положения внутренней вершины цилиарного тела со значительным сокращением дистанции «трабекула – цилиарные отростки» до $0,76 \pm 0,11$ мм, максимальным повышением ВГД до 7 мм рт. ст. в условиях нагрузочной пробы по сравнению с пациентами других кластеров.

5. Зрачковый блок у пациентов среднего возраста с гиперметропией характеризуется максимальным увеличением толщины цилиарного тела, сокращением дистанции «трабекула – цилиарные отростки», значительным сужением угла внутренней вершины цилиарного тела до 89° на фоне умеренного уменьшения глубины передней камеры глаза.

6. Физиологическое старение гиперметрического глаза характеризуется сбалансированностью положения и объёма внутриглазных структур, отсутствием значимых изменений глубины передней и задней камер глаза и размеров хрусталика, гипоторфией цилиарного тела, определяющих положение угла вершины цилиарного тела более 110° и тем самым физиологическое открытие путей оттока внутриглазной влаги.

7. Фармакологическая проба с инстилляцией М-холиномиметика при зрачковом блоке, помимо миоза, вызвала умеренное увеличение угла передней камеры с $17,69 \pm 0,65^\circ$ до $21,51 \pm 0,76^\circ$ за счёт изменения положения верхушки цилиарного тела, при лентикулярном блоке – усугубила цилиохрусталиковый контакт и привела к значительному уменьшению угла передней камеры с $24,15 \pm 0,49^\circ$ до $17,01 \pm 0,11^\circ$; при физиологическом старении повлияла лишь на диаметр зрачка, что позволило дополнительно дифференцировать механизмы гидродинамических блоков.

8. Разработана концептуальная схема формирования гидродинамических блоков у больных с гиперметропией, в которой показано, что избыточное напряжение аккомодации приводит к срыву компенсаторно-приспособительных механизмов и лежит в основе формирования патологической системы органа зрения – закрытоугольной глаукомы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации

1. Изменение бинокулярного взаимодействия у лиц с различными видами рефракции при формировании пресбиопии / О. И. Розанова, О. П. Мищенко, **Е. Т. Новожилова**, Н. Н. Селиверстова, [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – Краснодар, 2011. – № 1. – С. 92–95.

2. Исследование уровня бинокулярного взаимодействия у пациентов с пресбиопией и аметропией / Т. С. Мищенко, **Е. Т. Новожилова**, Н. Н. Селивёрстова, О. И. Розанова, [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 14 (133). – С. 260–264.

3. Карта бинокулярности как метод оценки зрительных функций при рефракционных и аккомодационных нарушениях / Т. С. Мищенко, **Е. Т. Новожилова**, Н. Н. Селиверстова, А. С. Грищук, [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 3, Ч. 1. – С. 73–76.

4. Нарушение бинокулярного взаимодействия при формировании пресбиопии у лиц с различными видами рефракций / Т. С. Мищенко, **Е. Т. Новожилова**, Н. Н. Селиверстова, О. И. Розанова, [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 84–86.

5. Реорганизация аккомодационной системы у пациентов с гиреометропией при формировании гидродинамических блоков / О. И. Розанова, **Е. Т. Новожилова**, А. Г. Щуко, Т. Н. Юрьева // Национальный журнал глаукома. – 2016. – № 2. – С. 36–43.

6. Оценка изменения цилиарной мышцы у пациентов с гиперметропией с помощью методов математического моделирования / А. Г. Щуко, **Е. Т. Новожилова**, О. И. Розанова, Л. Ф. Шолохов // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 113–118.

Прочие публикации

7. Диссоциация процессов бинокулярного воздействия при формировании пресбиопии / О. И. Розанова, Т. С. Мищенко, **Е. Т. Новожилова**, Н. Н. Селивёрстова, [и др.] // Федоровские чтения – 2011 : Сб. тез. – М. : Офтальмология, 2011. – С. 231.

8. Карты бинокулярности 2D как метод оценки зрительных функций / Т. С. Мищенко, Н. Н. Селивёрстова, **Е. Т. Новожилова**, О. И. Розанова // Актуальные проблемы офтальмологии : Матер. 6-й Всерос. науч. конф. молодых учёных. – М. : Офтальмология, 2011. – С. 193–194.

9. Нарушение бинокулярного взаимодействия при формировании пресбиопии / Т. С. Мищенко, **Е. Т. Новожилова**, Н. Н. Селиверстова, О. И. Розанова, [и др.] // Российский общенациональный офтальмологический форум : Сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М. : ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца», 2011. – Т. 2. – С. 146–150.

10. **Новожилова, Е. Т.** Закономерности структурно-морфологических изменений глаза у пациентов с гиперметропией при развитии пресбиопии / **Е. Т. Новожилова**, О. И. Розанова // Вопросы современной медицины : Матер. междунар. заоч. науч.-практ. конф. (28 ноября 2011 г.) – Новосибирск : Сибирская ассоциация консультантов, 2011. – Ч. 1. – С. 59–64.

11. **Новожилова, Е. Т.** Нарушение бинокулярного взаимодействия у пациентов с гиперметропией при формировании пресбиопии / **Е. Т. Новожилова**, О. И. Розанова, В. В. Малышев // ARS медика (Искусство медицины). – 2011. – № 16 (52). – С. 169–171.

12. **Новожилова, Е. Т.** Новые представления об изменении структурно-функциональных взаимоотношений у пациентов с гиперметропической рефракцией / **Е. Т. Новожилова**, О. И. Розанова, А. Г. Щуко // Актуальные проблемы офтальмологии : Матер. 8-й Всерос. науч. конф. молодых учёных с междунар. участием. – М. :Офтальмология, 2013. – С. 199–201.

13. Структурно-функциональное состояние зрительной системы у пациентов с гиперметропической рефракцией / О. И. Розанова, А. Г. Щуко, **Е. Т. Новожилова**, Т. Н. Юрьева // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 45–48.

14. Пресбиопия / В. В. Малышев, И. М. Михалевич, С. И. Жукова, Т. С. Мищенко, **Е. Т. Новожилова**, [и др.] ; под ред. О. И. Розановой, А. Г. Щуко. – М. : Офтальмология, 2015. – 153 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГД – внутриглазное давление

ВГЖ – внутриглазная жидкость

УБМ – ультразвуковая биомикроскопия

Подписано в печать 24.04.2020. Бумага офсетная. Формат 60×84¹/₁₆.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,0
Тираж 100 экз. Заказ № 015-20.

РИО ИНЦХТ
(Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37. E-mail: arleon58@gmail.com)