

Т.Н. Юрьева^{1, 2}, А.В. Григорьева¹, Ю.С. Пятова¹

МИОПИЯ И ЕЁ ОСЛОЖНЕНИЯ

¹ Иркутский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Иркутск, Россия² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

В данной обзорной статье рассматриваются современные взгляды на этиологические факторы, патогенез осложнений, ассоциированных с миопической рефракцией. Анализируются отечественные и зарубежные исследования, направленные на выявление механизмов развития данной патологии с помощью современных методов диагностики. Также обобщены литературные данные о том, что миопия характеризуется не только изменениями рефракции и соотношением анатомических структур глаза, но и рядом патологических процессов, ассоциированных с нарушением гемодинамики и гидродинамики глаза.

Ключевые слова: миопия, макулодистрофия, глаукома, нейротрофины, компьютерная томограмма сетчатки (ОСТ), флюоресцентная ангиография

MYOPIA AND ITS COMPLICATIONS

T.N. Yurjeva^{1, 2}, A.V. Grigorieva¹, J.S. Pyatova¹¹ Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk, Russia² Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia

According to the data of World Health Organization, weak sight at uncorrected anomalies of refringence is one of the main directions of liquidation of preventable blindness to the 2020. The article presents the review of present-day literature devoted to the etiology, pathogenesis of myopia and its complications. Data of Russian and foreign researchers are presented. The estimation of the methods of research in myopia diagnostics and associated complications is given. The attention is given to the unsolved problems of early diagnostics of myopia complications.

Key words: myopia, macular degeneration, glaucoma, neurotrophins, computed tomography of the retina (OCT), fluorescent angiography

Около 1,6 млрд человек в мире имеют аномалии рефракции. По данным J.H. Kempen et al. к 2020 г. 2,5 млрд человек будут страдать от близорукости [41]. Миопия продолжает оставаться одним из самых распространенных в мире глазных заболеваний и наиболее частой причиной снижения зрения. По данным Всемирной организации здравоохранения, число людей, страдающих миопией, в развитых странах варьирует от 10 до 90 %. В России более 10 % населения близоруки, в то время как в США и Европе таких пациентов более 25 %, а в странах Азии этот показатель достигает 80 % [43].

Всемирная организация здравоохранения избрала низкое зрение при неисправленных аномалиях рефракции одним из ведущих направлений по ликвидации предотвратимой слепоты к 2020 г. [45].

Некорригированная миопия создает трудности при выполнении зрительной работы снижает профессиональную адаптацию и ухудшает качество жизни [48]. Близорукость может сопровождаться отслойкой сетчатки и миопической макулопатией, которые являются причиной инвалидности в молодом трудоспособном возрасте [26]. При учете всех возрастных групп населения в общей структуре инвалидности по зрению миопия составляет 18,0 % и занимает третье ранговое место [20].

Кроме того, близорукость наносит большой экономический ущерб: так, в США в 2011 г. затраты на коррекцию близорукости приблизились к 4,9 млрд долларов [42].

Вопросы стабилизации миопии и предотвращения осложнений, ассоциированных с данным видом аномалии рефракции, остаются одной из наиболее актуальных проблем офтальмологии.

Целью данного сообщения является обзор литературных данных о современных взглядах на этиологию, патогенез осложнений ассоциированных с миопической рефракцией.

Миопия является полиэтиологическим заболеванием. Существует множество теорий происхождения миопии.

Так J. Otsusa в 1956 г. связывает возникновение миопической рефракции с патологическим тонусом цилиарной мышцы, приводящим к ослаблению аккомодации. Вследствие этого цилиарная мышца, а затем и сосудистая оболочка атрофируются, и склера растягивается.

Согласно теории А.И. Дашевского, сформулированной им в 1973 г., в основе формирования миопической рефракции также лежит ослабление аккомодационной способности цилиарной мышцы, но уже вследствие вегетативной дистонии и неблагоприятных условий зрительной работы вблизи. Это ведет к формированию предспазма, а при его усилении спазма аккомодации возникает заторможенность конвергентного, аккомодационного и зрачкового рефлексов, что приводит к стойкому напряжению экстраокулярных мышц. Повышение внутриглазного давления при временных конвергентных удлинении глаза и

накопление остаточных микродеформаций в склере приводят к развитию осевой миопии [11].

В работах А.П. Нестерова указывается на большое значение в патогенезе миопии повышенного внутриглазного давления [25]. Valacco-Gabriel в 1986 г. выдвинул теорию гормональных нарушений. Эндокринная дисфункция приводит к нарушению метаболизма коллагена и, как следствие, к перерастяжению склеры [13].

На сегодняшний день общепринятой и обоснованной большим количеством исследований следует считать трехфакторную теорию происхождения миопии, которая была сформулирована Э.С. Аветисовым. Согласно этой теории, в механизме происхождения миопии можно выделить два звена: первое – несоответствие между возможностями ослабленного аккомодационного аппарата глаз и зрительной нагрузкой; второе – ослабление прочностных свойств склеры и ее растяжение под влиянием внутриглазного давления. Также Э.С. Аветисов в происхождении миопии существенное значение уделяет генетическим факторам. Так, автор считает, что при ослабленной аккомодации усиленная зрительная работа на близком расстоянии становится для глаз чрезмерной нагрузкой. В этих случаях организм вынужден так изменить оптическую систему глаз, чтобы приспособить ее к работе на близком расстоянии без напряжения аккомодации. Это достигается за счет удлинения переднезадней оси глаза в период его роста. Причина ослабленной аккомодации зависит от недостаточного снабжения цилиарной мышцы кровью в результате её врожденной морфологической неполноценности, недостаточной тренированности, а также в результате эндокринных сдвигов и общих заболеваний организма [2].

Исследования генетической связи идентифицировали 18 возможных локусов на 15 различных хромосомах, которые связаны с миопией, но ни один из этих локусов не является частью генов, которые вызывают миопию. Вместо простого одногенного локуса, контролирующего начало близорукости, причиной может быть сложное взаимодействие многих мутировавших белков, действующих согласованно. Наследственный фактор может проявить свое действие в виде морфологической неполноценности цилиарной мышцы, анатомических особенностей ее прикрепления, иннервации, кровоснабжения, а также в виде генетической неполноценности коллагеногенеза склеры. В экспериментальных работах показано, что зрительная информация по принципу обратной связи посредством изменения выработки нейротрансмиттеров клетками сетчатки может изменять биологию склерального матрикса, в частности, изменять уровень синтеза протеогликанов склеры [13]. Нарушение биомеханических свойств склеральной капсулы, обусловленное изменениями ее метаболизма и микроструктуры, составляет патогенетическую основу прогрессирования близорукости. Результаты экспериментальных исследований, проведенных Е.Н. Иомдиной в 2000 г., показали, что при про-

грессирующей миопии в склере понижен уровень коллагена, гликозаминогликанов и поперечных сшивок, стабилизирующих ее соединительнотканную структуру, нарушен обмен микроэлементов, снижен модуль упругости, сокращен диапазон обратимых деформаций. Гистологические и гистохимические исследования выявили патологические изменения ее клеточных, волокнистых элементов и основной цементирующей субстанции, нарастающие по мере увеличения степени миопии [13].

До сих пор не существует единой классификации миопии. Так, Э.С. Аветисов делит миопию по степени рефракции на низкую (до 3,0 дптр), среднюю (от 3,25 до 6,0 дптр) и высокую близорукость (более 6,0 дптр соответственно) [4]. Кроме того, существует разделение по равенству или неравенству величины рефракции обоих глаз (изометропическая и анизометропическая), а также по наличию или отсутствию астигматизма.

По возрастному периоду возникновения выделяют врожденную, рано приобретенную (в дошкольном возрасте), приобретенную в школьном возрасте, поздно приобретенную (во взрослом состоянии) миопию.

По течению миопию разделяют на стационарную, медленно прогрессирующую (менее 1,0 дптр в течение года), быстро прогрессирующую (1,0 дптр и более в течение года); по наличию или отсутствию осложнений – на неосложненную и осложненную формы [1, 4].

Миопия характеризуется не только нарушением рефракции. При несвоевременном лечении и неправильной коррекции она может прогрессировать с формированием необратимых изменений сетчатки. Согласно классификации Е.О. Саксонова, осложнения при миопии могут быть периферическими: хориоретинальные изменения в области экватора, такие как решетчатая дистрофия, патологическая гиперпигментация, разрывы сетчатки с клапанами и крышечками. Хориоретинальные изменения в области зубчатой линии (кистовидная дистрофия, ретиношизис, хориоретинальная атрофия). А также встречаются смешанные формы [1].

Существенные изменения, от которых в первую очередь зависит прогноз для зрения при миопии, возникают в центральной части глазного дна. Эти изменения являются дегенеративными по своему характеру. Например, Э.С. Аветисов и Л.П. Флик разработали классификацию изменений, согласно которой выделено 5 стадий. Первая стадия включает начальные изменения диска зрительного нерва в виде склерального кольца, образование конусов до $\frac{1}{4}$ диаметра диска (ДД). При второй стадии появляются начальные нарушения пигментации глазного дна, изменение формы и окраски диска зрительного нерва, конусы до $\frac{1}{5}$ ДД. Третья стадия характеризуется выраженными нарушениями пигментации глазного дна, увеличением промежутков между сосудами хориоидеи, большие конусы – до 1 ДД. Четвертая стадия включает депигментацию, конус более 1 ДД. В пятой стадии наблюдается обширный конус более 1 ДД, истинная стафилома заднего полюса [1].

В связи с удлинением переднезаднего размера глаза у миопов возникает истончение пигментного эпителия, атрофия хориокапиллярного слоя, наступает дистрофия сетчатки. Появляются также трещины в мембране Бруха, через которые из хориоидеи врастают новообразованные сосуды под пигментный эпителий и нейроэпителий с последующей экссудативно-геморрагической отслойкой, и формирование фиброваскулярного рубца [15]. В ряде случаев это приводит к появлению кровоизлияний в макулярной области и развитию пятна Фукса. В 1901 г. E. Fuch впервые описал черное пятно при миопии, расположенное в центральном отделе глазного дна. На основании офтальмологических исследований было выявлено, что пятно Фукса является заключительным этапом транссудативного процесса при осложненной миопии [9].

В 1973 г. Водовозовым была сформулирована классификация изменений центральной области глазного дна при осложненной близорукости, в которой он разделил изменения на сухую дистрофию и транссудативную макулопатию. В свою очередь, сухая форма имеет ряд стадий. Сухая дистрофия начинается с деструкции пигментного эпителия. Концентрацию пигмента в отдельные глыбки А.М. Водовозов обозначил как агглютинацию пигмента. Вслед за агглютинацией пигмента начинается диффузная атрофия хориокапиллярного слоя в области заднего полюса. На фоне диффузной атрофии хориокапилляров обнаруживаются глубокие очаги деструкции двух видов: округлые атрофичные и полосовидные, большинство авторов обозначают их как «трещины лакированной поверхности» (трещины мембраны Бруха).

По классификации Водовозова принято различать три стадии транссудативной макулопатии: серозную, фибринозную и геморрагическую, но считается, что чаще наблюдается вынесенная в отдельную форму фибринозно-геморрагическая. Исходом всех этих стадий является образование фибринозного очага. На поверхности очага или вокруг него появляются скопления пигмента – это и есть пятно Фукса. Заболевание может часто рецидивировать с появлением свежих геморрагий или новым фибринозным выпотом [9, 21].

Миопическая транссудативная дистрофия характеризуется ранним развитием новообразованных сосудов [9, 21, 22].

То есть в основе транссудативной макулопатии лежит хориоидальная неоваскуляризация. Хориоидальная неоваскуляризация – это медленно прогрессирующий процесс, проявляющийся ростом патологических сосудов хориоидеи и развитием фиброваскулярной ткани под пигментным эпителием и нейроэпителием сетчатки. Хориоидальная неоваскуляризация имеет сходное строение с хориокапиллярисом и является продолжением хориоидальных сосудов. Появление неоваскулярной мембраны – это ответ на ишемию тканей сетчатки [14]. Но остается до конца невыясненным вопрос об истинной причине нарушений и о том, являются ли нарушения, предшествующие формированию хориоидальной неоваскуляризации, следствием

удлинения глазного яблока или генетически детерминированным абиотрофическим процессом [4].

При аксиальной длине глаза свыше 26,5 мм частота возникновения хориоидальной неоваскуляризации составляет 5–10 % от всех миопов с данным видом рефракции, чаще всего выявляется субфовеальная локализация неоваскулярной мембраны [14, 32, 38, 47]. Новообразованные сосуды имеют тенденцию к эволюции. Отмечаются достаточно быстрый рост неоваскулярной мембраны по площади и присоединение фиброзного рубцевания [17]. При миопии субретинальную неоваскулярную мембрану (СНМ) принято разделять на активные и неактивные формы [33]. Активная СНМ характеризуется выраженной транссудацией, и ее легко выявить во время флюоресцентной ангиографии. Основным признаком является гиперфлюоресценция в ранней фазе, которая возрастает по ходу исследования и сопровождается экстравазацией красителя в поздней фазе [14]. Неактивная субретинальная неоваскулярная мембрана слабо окрашивается, краситель не просачивается.

Субретинальная неоваскулярная мембрана может быть замаскирована геморрагиями. В этих случаях некоторые авторы рекомендуют делать фоторегистрацию в красном свете. В сложных случаях, когда кровоизлияние блокирует зону неоваскуляризации, зарубежные авторы рекомендуют проводить исследование с индоциан-зеленым. Это точно позволяет локализовать зону неоваскуляризации [33]. Длительно существующая миопическая субретинальная неоваскулярная мембрана вызывает выраженную гиперплазию пигментного эпителия – пятно Fuch, по периметру которого нередко прослеживаются мелкие субретинальные геморрагии, которые не являются признаками активности неоваскулярной мембраны [14]. М.В. Будзинской в 2011 г. сформулировал критерии диагностики. Для определения клинической активности субретинальной неоваскулярной мембраны предложены диагностические критерии на основании данных оптической когерентной томографии (ОКТ) [8].

Диагноз «активная СНМ» можно поставить, если присутствуют 3 признака:

- 1) субретинальные кровоизлияния;
- 2) наличие очага в области комплекса – ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) – мембрана Бруха – хориокапилляры;
- 3) увеличение средней толщины сетчатки в фовеальной зоне;
- 4) увеличение общего макулярного объема;
- 5) увеличение объема сетчатки в фовеальной зоне.

Профессор G. Coascas с соавт. в 2015 г. сформулировали критерии активности и неактивности новообразованных сосудов при помощи оптической когерентной томографии в режиме *angio* (*angio*-ОКТ) [36].

К критериям активности они отнесли:

1. Извитые, хорошо определяемые сосуды.
2. Многочисленные мелкие капилляры.

3. Наличие анастомозов и петель.
4. Наличие периферических аркад.
5. Наличие околоочагового гипо-интенсивного гало.

Соответственно критериями неактивности являются:

1. Линейные новообразованные сосуды (длинные, нитевидные).
2. Редкие и объёмные сосуды.
3. Отсутствие петель.
4. Отсутствие околоочагового гипо-интенсивного гало.

В основе прорастания сосудов из хориоидеи под нейроэпителий и ретикулярный пигментный эпителий лежат сложные биохимические и иммунологические механизмы, природа которых до сих пор недостаточно расшифрована [34, 35, 37].

Кроме описанных выше изменений сетчатки и хориоидеи у пациентов с миопической рефракцией, нередко возникают нарушения, сочетающие изменения как гемодинамики, так и гидродинамики с развитием глаукомы, течение которой при близорукости также имеет свои особенности.

Ранее роль повышенного внутриглазного давления (ВГД) в патогенезе глаукомы считали доминирующей, но позднее стало известно, что уровень внутриглазного давления – лишь один из факторов риска развития глаукомы. Помимо ВГД, существует ряд других факторов, которые обуславливают повреждение волокон зрительного нерва и ганглиозных клеток. Одним из факторов риска развития открытоугольной глаукомы является миопия.

The Cochrane Eyes and Vision Group описывает глаукому как заболевание, характеризующееся морфологическими изменениями диска зрительного нерва в виде увеличения и прогрессирования экскавации и следующим за этим типичным сужением полей зрения вследствие потери ганглиозных клеток сетчатки и, как правило, сопровождающееся повышением внутриглазного давления. Блок – ослабленная склера, нарушение гидродинамики, внутриглазное давление – одно из базовых звеньев в механизме развития как близорукости [3], так и глаукомы, что зачастую вызывает сложности в распознавании глаукомы на фоне миопии.

Офтальмотонус при миопии, как правило, занижен [16], диск зрительного нерва может иметь больший размер, косой врез, физиологическую расширенную экскавацию. В настоящее время существует несколько классификаций глаукомы, но лишь классификация В.В. Волкова, предложенная в 2001 г., выделяет три клинические формы, среди которых есть форма с ослаблением прочности решетчатой пластинки склеры при миопической болезни. По данным исследований Blue Mountains Eye Study and the Beijing Eye Study, K. Singh, S.C. Lin, проведенных в Китае и США, риск возникновения глаукомы у пациентов с миопией 6D и более возрастает в разы, при этом основные методы, применяемые для диагностики глаукомы (компьютерная периметрия, дискоскопия, оптическая когерентная

томография диска зрительного нерва), часто не позволяют достоверно дифференцировать патологический процесс на ранних стадиях развития от физиологического состояния, характерного для миопии. Кроме того, миопическая болезнь сопровождается поражением коллагеновых волокон и экстрацеллюлярного матрикса, которые в свою очередь усугубляются с прогрессированием заболевания, а эти изменения могут напоминать глаукоматозные, что может создавать дополнительные диагностические трудности [5].

В патогенезе миопии и глаукомы имеют место нарушения функции цилиарного тела [1, 7]. Так, недостаточное кровоснабжение цилиарной мышцы ведет к слабости аккомодации, а, как известно, роль цилиарной мышцы важна также и в осуществлении увеосклерального оттока. Дренажная система глаза морфологически связана с аккомодационным аппаратом, активация функции цилиарной мышцы приводит к увеличению оттока внутриглазной жидкости и к снижению внутриглазного давления [23]. При миопии аккомодация претерпевает изменения, проявляющиеся пониженной работоспособностью цилиарной мышцы. Это приводит к ослаблению аккомодации и характеризуется уменьшением лабильности функции цилиарной мышцы, ее ригидностью, признаками слабого пареза [1, 29].

При сочетании глаукомы с миопией выявляются и анатомо-топографические особенности в виде изменения пространственного соотношения структур передней и задней камер глаза, по сравнению с показателями при сочетании глаукомы с эметропией [12, 24]. Кроме того, вследствие расширения склерального канала из-за общего растяжения заднего отдела глаза и слабого развития опорной ткани ДЗН при миопии снижается глубина глаукоматозной экскавации ДЗН, в результате чего формируется мелкая и плоская экскавация, по сравнению с глаукомой без миопии.

При миопии достаточно часто встречаются так называемые атипичные ДЗН, что при исследовании может создать серьезные проблемы с постановкой правильного диагноза глаукомы. Параметры атипичных дисков при миопии могут служить дифференциально-диагностическими критериями при сочетанной патологии. Атипичные диски в глазах с миопической рефракцией делятся по их форме на 6 групп: продольные, поперечные, наклонные, проминирующие, большие и диски с большой экскавацией [5].

У многих пациентов с глаукомой и миопией определяется повышенная активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), в результате чего развивается системная гипотония с замедлением кровотока. Выявляются значительное угнетение антиоксидантной системы, гипоксия, повышение вязкости крови с гиперагрегацией тромбоцитов с разной степенью их изменений при ишемическом и дисциркуляторном вариантах глаукомы и миопии [18, 28]. Уменьшение объемного кровотока в миопических глазах с глаукомой через уменьшение

перфузионного давления снижает толерантность ДЗН и сетчатки, что утяжеляет прогноз глаукомы [6, 27].

Однако последнее время в литературе появляются сведения, рассматривающие глаукому у пациентов, страдающих миопией, как заболевание, занимающее некое промежуточное положение между неврологической и офтальмологической патологией. Результаты некоторых исследований говорят о том, что изменения в центральной нервной системе могут выявляться раньше, чем происходит гибель волокон зрительного нерва. Полученные сведения расширяют возможности для ранней диагностики глаукомного поражения. В ряде работ доказаны истончение комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), увеличение индексов фокальных и глобальных потерь ганглиозных клеток сетчатки, обнаруживаемые еще до появления дефектов в поле зрения при глаукоме, чего не наблюдается у пациентов, страдающих миопией.

Ганглиозные клетки сетчатки при глаукоме гибнут из-за повреждения аксонов на уровне диска зрительного нерва. При этом известно, что гибель одной ганглиозной клетки приводит к высвобождению аминокислот с возбуждающими свойствами (например, глутаминовой) в непосредственной близости от соседних ганглиозных клеток, что провоцирует дальнейшую гибель клеток уже по вторичному механизму, что в 1996 году выяснил Nickliss.

Программируемая гибель клеток (апоптоз) рассматривается как один из важнейших механизмов в патогенезе глаукомной оптической нейропатии. Считается, что нарушение транспорта различных молекул, в частности нейротрофинов, возможно, играет существенную роль в процессе апоптоза. Хорошо известно, что течение целого ряда нейродегенеративных заболеваний, таких как, например, болезнь Альцгеймера, сопровождаются снижением синтеза и нарушением процессинга нейротрофических факторов, что было доказано исследованиями многих авторов – Hock et al. (2000); Schaub et al. (2002); Bruno et al. (2009); Allard et al. (2012).

По данным Гомазкова (2011), Thal (1996); Schinder, Poo (2000); Huang, Reichardt (2001); Volosin et al. (2006); Mochetti, Brown (2008); Conner et al. (2009), нейротрофины являются группой близкородственных полипептидов, контролирующей дифференцировку, выживание, функционирование, пластичность и гибель нейронов как в центральной, так и в периферической нервной системе [10].

К настоящему моменту у млекопитающих обнаружено четыре основных нейротрофических фактора – фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), который был обнаружен еще в 1966 г. Levi – Montalcini, чья работа дала начало исследованиям в этом направлении, позднее были открыты нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4 (NT-4). Наибольшее распространение в зрелом мозге имеют фактор роста нервов (NGF) и нейротрофический фактор мозга (BDNF), в то время как концентрация NT-3 в ЦНС максимальна в ходе эмбрионального развития по результатам исследований Skaper (2008). Нейротрофический

фактор мозга (BDNF) и его предшественник и пре-нейротрофический фактор мозга (пре-BDNF) активируют два различных вида рецепторов: первый взаимодействует с тирозинкиназным рецептором семейства *trk* (*TrkB*), а последний – с рецептором нейротрофинов *p75* (*p75NTR*). При этом их действия противоположны: BDNF активирует процессы, которые играют важную роль в дифференцировке нейронов, ингибирует проапоптотические протеины и регулирует уровень внутриклеточного Ca^{2+} , что стимулирует секрецию самого нейротрофина. С другой стороны, пре-BDNF, взаимодействуя со своим рецептором, запускает каскад реакций, приводящий к апоптозу клеток. Следует отметить, что *p75NTR* проявляется при патологических состояниях, а в норме – только при дифференциации нейронов [19, 46].

Существует множество работ (Williams et al. (1986); Koliatsos (1990); Charles et al. (1996); Ruberti et al. (2000); Cooper et al. (2001); Blesh et al. (2005); Bemelmans et al. (2006); Husson et al. (2005); Namiki et al. (2000); Schäbitz et al. (2000)), описывающих нейропротекторное действие нейротрофинов, преимущественно фактора роста нервов (NGF) и нейротрофического фактора мозга (BDNF) [44].

Нейротрофины синтезируются как нейронами, так и глиальными клетками в целом ряде структур ЦНС, прежде всего, в неокортексе и гиппокампе, что описывают в своих работах Schindowski et al. (2008). Классические эксперименты по аксотомии убедительно показывают, что нейротрофины чаще всего действуют не в месте синтеза, а в целевых компартментах, куда транспортируются ретроградным и антероградным аксонным током, что в 1998 г. отметили Levi – Montalcini, а позднее Salehi et al. (2003) и Lazo et al. (2010). В случае своевременного поступления зрелые молекулы соответствующего нейротрофина запускают в нейроне-мишени биохимические каскады, способствующие выживанию нейрона и упрочнению синаптической связи. В противном случае запускается программируемая клеточная смерть по апоптотическому механизму, что в разное время было описано авторами, такими как Huang, Reichardt (2001); Reichardt (2006); Skaper (2008).

На экспериментальной модели глаукомы показано, что в клетках сетчатки отмечается снижение количества нейротрофического фактора мозга. Белок определяется только в слоях ганглиозных клеток и нервных волокон. Уровень рецептора *TrkB*, который также обнаруживается в перечисленных выше слоях сетчатки в норме, в намного большем количестве определяется при глаукоме, что, по мнению авторов S. Iwabe, N.A. Moreno-Mendoza, F. TrigoTavera et al., может являться компенсаторным процессом в ответ на недостаток BDNF [40].

По данным некоторых исследований, например, Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker in Primary Open-Angle Glaucoma, Ghaffariyeh, Alireza; Honarpisheh, Nazafarin; Heidari, Mohammad Hossein; Puyan, Sadollah; Abasov, Fuad, у пациентов, страдающих глаукомой, снижается уровень BDNF в сыворотке крови, причём вне зависимости от возраста, пола и уровня ВГД. В другом исследовании, которое провели

русские ученые [30], обнаруживается определенная корреляция содержания нейротрофина в слезе со стадией заболевания, числом скотом в центральном поле зрения, отношением площадей экскавации и диска зрительного нерва (Э/Д) и толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Авторы делают выводы о том, что содержание нейротрофического фактора мозга в слезной жидкости предположительно отражает его уровень во внутриглазных структурах глаза, а снижение концентрации BDNF может играть существенную роль в процессе прогрессирования изменений, характерных для глаукомы.

По результатам того же исследования, которое проводилось японскими учеными S. Akamatsu, S. Fujii, M.F. Escañó, K. Ishibashi, Y. Sekiya, M. Yamamoto в 2001 г., у миопов значимо не изменяется уровень нейротрофических факторов (NT-3, NGF, BDNF) [31], что, возможно, говорит об отсутствии запрограммированной гибели клеток (апоптоза) при близорукости и, следовательно, может служить маркером в дифференциальной диагностике глаукомы и миопии.

Так, многочисленные работы свидетельствуют о важной роли нейротрофического фактора головного мозга в качестве трофического фактора для ганглиозных клеток сетчатки. Для уточнения роли нейротрофического фактора мозга в патогенезе характерных для глаукомы изменений, а также для определения оптимальных методов нейропротекции при глаукоме необходимо проведение дальнейших исследований.

Таким образом, представленный обзор литературы показывает, что близорукость характеризуется не только изменениями рефракции и соотношением анатомических структур глаза, но и рядом патологических процессов, ассоциированных с нарушением гемодинамики и гидродинамики глаза, что сопровождается целым каскадом биохимических реакций с формированием хронических нейродегенеративных процессов. Отсутствие целостного представления об этиологии, патогенезе этих заболеваний диктует необходимость их дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аветисов Э.С. Близорукость; 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 288 с.
- Avetisov ES (2002). Myopia [Blizorukost'], 288.
2. Аветисов Э.С., Тарутта Е.П. Трехфакторная теория происхождения миопии и ее практическое значение // Актуальные вопросы офтальмологии: тр. науч.-практ. конф., посвящ. памяти Германа фон Гельмгольца. – М., 1995. – С. 101.
- Avetisov ES, Tarutta EP (1995). Three-way theory of the origin of myopia and its practical significance [Trehfaktornaja teorija proishozhdenija miopii i ee prakticheskoe znachenie]. *Aktual'nye voprosy oftal'mologii: tr. nauch.-prakt. konf., posvjashh. pamjati Germana fon Gel'mgol'ca*, 101.
3. Аветисов Э.С., Бабаян С.А. Аккомодационная способность глаза у детей при эметропии и миопии // Вестник офтальмологии. – 1968. – № 6. – С. 45–50.

Avetisov ES, Babayan SA (1968). Accommodative ability of an eye in children with emmetropia and myopia [Akkomodacionnaja sposobnost' glaza u detej pri jemmetropii i miopii]. *Vestnik oftal'mologii*, 6, 45–50.

4. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. – М.: Медицина, 1987. – 296 с.

Avetisov ES, Kovalevskiy EI, Khvatova AV (1987). Guidelines for pediatric ophthalmology. [Rukovodstvo po detskoj oftal'mologii], 296.

5. Акопян А.И., Еричев В.П., Иомдина Е.Н. Ценность биомеханических параметров глаза в трактовке развития глаукомы, миопии и сочетанной патологии // Глаукома. – 2008. – № 1. – С. 9–14.

Akopyan AI, Erichev VP, Iomdina EN (2008). Value of biomechanical parameters of an eye in the treatment of glaucoma, myopia and combined pathology [Cennost' biomechanicheskikh parametrov glaza v traktovke razvitiya glaukomy, miopii i sochetannoj patologii]. *Glaukoma*, 1, 9–14.

6. Акопян А.И., Маркосян Г.А., Тарутта Е.П. Особенности диска зрительного нерва при глаукоме и миопии // Глаукома. – 2005. – № 4. – С. 57–62.

Akopyan AI, Markosyan GA, Tarutta EP (2005). Features of the optic nerve at glaucoma and myopia [Osobennosti diska zritel'nogo nerva pri glaukome i miopii]. *Glaukoma*, 4, 57–62.

7. Бакуткин И.В., Спиринов В.Ф., Бакуткин В.В. Экспериментальные и клинические исследования электростимуляции цилиарного тела глаза // Практическая медицина. – 2012. – Т. 4, Ч. 2. – С. 241–244.

Bakutkin IV, Spirin VF, Bakutkin VV (2012). Experimental and clinical studies of electrical stimulation of the ciliary body of an eye [Jeksperimental'nye i klinicheskie issledovanija jelektrostimuljaciji ciliarnogo tela glaza]. *Prakticheskaja medicina*, 4 (2), 241–244.

8. Будзинская М.В., Гурова И.В. Субретинальная неоваскулярная мембрана при возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. – 2006. – № 4. – С. 49–54.

Budzinskaya MV, Gurova IV (2006). Subretinal neovascular membrane in age-related macular degeneration [Subretinal'naja neovaskuljarnaja membrana pri vozrastnoj makuljarnoj degeneracii]. *Vestnik oftal'mologii*, 4, 49–50.

9. Водовозов А.М. Исследование дна глаза в трансформированном свете. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.

Vodovozov AM (1986). Study of an ocular fundus in transformed light [Issledovanie dna glaza v transformirovannom svete], 256.

10. Гомазков О.А. Нейротрофические факторы мозга: Справочно-информационное издание. – М.: Медицина, 2004. – 311 с.

Gomazkov OA (2004). Neurotrophic factors of brain: Reference edition [Nejrotroficheskie faktory mozga], 311.

11. Дашевский А.И. Природа происхождения и прогрессирования приобретенной близорукости и практика её массовой лечебной профилактики // Матер. I всесоюз. конф. по вопросам детской офтальмологии. – М., 1976. – Ч. 1. – С. 111–115.

Dashevsky AI (1976). The origin and progression of acquired myopia and practice of its mass medical prevention [Priroda proishozhdenija i progressirovanija priobretennoj blizorukosti i praktika ejo massovoj lechebnoj profilaktiki]. *Mater. I vsosojuz. konf. po voprosam detskoj oftal'mologii*, 1, 111-115.

12. Должич Г.М., Шлык И.В., Должич Р.Р. Клинические разновидности глаукомы у лиц с приобретенной близорукостью высокой степени // Вестн. офтальмол. – 1999. – № 6. – С. 3–5.

Dolzich GM, Shlyk IV, Dolzich RR (1999). Clinical varieties of glaucoma in persons with acquired high myopia [Klinicheskie raznovidnosti glaukomu u lic s priobretennoj blizorukost'ju vysokoj stepeni]. *Vestn. oftal'mol*, 6, 3-5.

13. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: Теоретические аспекты и клинические приложения. – М.: Реал Тайм, 2015. – 208 с.

Iomdina EN, Bauer SM, Kotlyar KE (2015). Biomechanics of an eye: Theoretical aspects and clinical applications [Biomehanika glaza: Teoreticheskie aspekty i klinicheskie prilozhenija], 208.

14. Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Хориоидальная неоваскуляризация. Эпидемиология, патогенез, клиника // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4, № 3. – С. 38–46.

Izmaylov AS, Balashevich LI (2004). Choroidal neovascularization. Epidemiology, pathogenesis, clinic [Biomehanika glaza: Teoreticheskie aspekty i klinicheskie prilozhenija]. *Oftal'mohirurgija i terapija*, 4 (30), 38-46.

15. Кацнельсон Л.А., Форофанов Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. – М.: Медицина, 1990. – 257 с.

Katznelson LA, Forofonov TI, Bunin AY (1990). Vascular diseases of an eye [Sosudistye zabolevanija glaz], 257.

16. Клецова С.Ю., Сумина Н.В., Одинцева Е.С. Эпидемиология миопии в образовательных школах разного типа // Российский общенациональный офтальмологический форум: Сб. науч. тр. – М., 2009. – Т. 1. – С. 379–381.

Kletsova SY, Sumina NV, Odintseva ES (2009). Epidemiology of myopia in the secondary schools of different types [Epidemiologija miopii v obrazovatel'nyh shkolah raznogo tipa]. *Rossijskij obshhenacional'nyj oftal'mologicheskij forum: Sb. nauch. tr.*, 1, 379-381.

17. Коэн С.-И., Квинтель Г. Флюоресцентная ангиография в диагностике патологии глазного дна. – М.: Рейтер, 2005. – 320 с.

Cohen SY, Quintile G (2005). Fluorescent angiography in the diagnosis of the pathology of the eye fundus [Fluorescentnaja angiografija v diagnostike patologii glaznogo dna], 320.

18. Кузнецова М.В. Причины развития близорукости и ее лечение. – М.: Мед. Прессинформ, 2005. – 176 с.

Kuznetsova MV (2005). Causes of myopia and its treatment [Prichiny razvitija blizorukosti i ee lechenie], 176.

19. Курышева Н.И., Гаврилова Н.А., Аникина А.Ю. Исследование нейротрофического фактора BDNF у больных первичной глаукомой // Глаукома. – 2006. – № 4. – С. 9–15.

Kuryшева NI, Gavrilova NA, Anikin AY (2006). Research of neurotrophic factor BDNF in patients with pri-

mary glaucoma [Issledovanie nejrotroficheskogo faktora BDNF u bol'nyh pervichnoj glaukomoj]. *Glaukoma*, 4, 9-15.

20. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России // Вестник офтальмологии. – 2006. – № 1. – С. 35–37.

Libman ES, Shakhova EB (2006). Blindness and disability due to pathology of the visual organ in Russia [Slepota i invalidnost' vsledstvie patologii organa zrenija v Rossii]. *Vestnik oftal'mologii*, 1, 35-37.

21. Мизгирева А.П. Ретинальная неоваскуляризация // Сб. матер. VI съезда офтальмологов России. – М., 1994. – С. 173.

Mizgireva AP (1994). Retinal neovascularization [Retinal'naja neovaskuljarizacija]. *Sb. mater. VI sjezda oftal'mologov Rossii*, 173.

22. Мизгирева А.П. Транссудативная макулопатия при высокой близорукости // Вестник офтальмологии. – 1984. – № 2. – С. 46–50.

Mizgireva AP (1984). Transudative maculopathy at high myopia [Transsudativnaja makulopatija pri vysokoj blizorukosti]. *Vestnik oftal'mologii*, 2, 46-50.

23. Набиев А.М., Захидов У.Б. Клинические критерии диагностики ювенильной глаукомы при прогрессирующей миопии // Клиническая офтальмология. Глаукома, (РМЖ). – М., 2011. – Т. 12, № 2. – С. 59–61.

Nabiev AM, Zakhidov UB (2011). Clinical criteria of the diagnostics of juvenile glaucoma at progressing myopia [Klinicheskie kriterii diagnostiki juvenil'noj glaukomu pri progressirujushhej miopii]. *Klinicheskaja oftal'mologija. Glaukoma, (RMZh)*, 12 (2), 59-61.

24. Нестеров А.П. Глаукома. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 360 с.

Nesterov AP (2008). Glaucoma [Glaukoma], 360.

25. Нестеров А.П., Спиринов А.В., Лапочкин В.И. Близорукость: патогенез, профилактика прогрессирования и осложнения // Тез. докл. междунар. симпозиума. – М., 1988. – С. 29.

Nesterov AP, Spirin AV, Lapochkin VI (1988). Myopia: pathogenesis, prevention of progression and complications [Blizorukost': patogenez, profilaktika progressirovanija i oslozhnenija]. *Tez. dokl. mezhdunar. simpoziuma*, 29.

26. Обрубов С.А., Туманян А.Р. К лечению прогрессирующей близорукости у детей // Вестник офтальмологии. – 2005. – № 4. – С. 30–32.

Obrubov SA, Tumanyan AR. (2005). To the treatment of progressive myopia in children [K lecheniju progressirujushhej blizorukosti u detej]. *Vestnik oftal'mologii*, 4, 30-32.

27. Шкребец Г.В. Центральная толщина роговицы у пациентов с миопией и при ее сочетании с глаукомой // Глаукома. – 2010. – № 4. – С. 15–19.

Shkrebits GV (2010). Central corneal thickness in patients with myopia and at its combination with glaucoma [Central'naja tolshhina rogovicy u pacientov s miopiej i pri ee sochetanii s glaukomoj]. *Glaukoma*, 4, 15-19.

28. Шкребец Г.В., Должич Г.И. Ведущие патогенетические факторы развития глаукомы у лиц молодого возраста с близорукостью высокой степени // Глаукома. – 2012. – № 3. – С. 12–16.

Shkrebits GV, Dolzich GI (2012). Leading pathogenetic factors of glaucoma development in young patients

with high myopia [Vedushhie patogeneticheskie faktory razvitiya glaukomy u lic molodogo vozrasta s blizorukost'ju vysokoj stepeni]. *Glaukoma*, 3, 12-16.

29. Шкребец Г.В., Кулжинская Г.И., Жукова О.А. Изменения кровотока в магистральных артериях головы и шеи у пациентов с близорукостью в сочетании с глаукомой // Мат. VIII Междунар. научн. конф. офтальмологов Причерноморья: Инновационная офтальмология, BSOS-VIII. – Анапа, 2010. – С. 153–154.

Shkrebets GV, Kulzhinskaya GI, Zhukova OA (2010). Changes in blood-flow in the main arteries of the head and neck in patients with myopia combined with glaucoma [Izmeneniya krovotoka v magistral'nyh arterijah golovy i shei u pacientov s blizorukost'ju v sochetanii s glaukomoj]. *Mat. VIII Mezhdunar. nauchn. konf. oftal'mologov Prichernomor'ja: Innovacionnaja oftal'mologija, BSOS-VIII*, 153-154.

30. Шпак А.А., Гаврилова Н.А., Ланевская Н.И., Дегтярева М.В. Нейротрофический фактор головного мозга у больных первичной глаукомой // Офтальмохирургия. – 2006. – № 4. – С. 14–16.

Shpak AA, Gavrilova NA, Lanevskaya NI, Degtyarev MV (2006). Brain-derived neurotrophic factor in patients with primary glaucoma [Nejrotroficheskij faktor golovnogo mozga u bol'nyh pervichnoj glaukomoj]. *Oftal'mohirurgija*, 4, 14-16.

31. Akamatsu S, Fujii S, Escaño MF (2001). Altered expression of genes in experimentally induced myopic chick eyes. *Jap. J. Ophthalmology*, 45 (2), 137-143.

32. Avila MP, Weiter JJ, Jalrh AE et al. (1998). Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology*, 91, 1573-1581.

33. Bloom SM, Bruker AJ (1997). Laser surgery of the posterior segment, 414.

34. Chen LJ (2006). Association of complement factor H polymorphisms with exudative age-related macular degeneration. *Mol. Vis.*, 12, 1536-1542.

35. Chen HX (2004). Clinical development of Bevacizumab. *The Oncologist*, 9, 27-35.

36. Coscas G, Coscas F, Lupidi M (2015). Optical coherence tomography angiography of a choroidal neovascularization in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy: pearls and pitfalls. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 56 (13), 7638-7645.

37. Ferrantini M, Belardelli F (2000). Gene therapy of cancer with interferon: lessons from tumor models and perspectives for clinical applications. *Semin. Cancer Biol.*, 10, 145-157.

38. Hampton GR, Kohen D, Bird A (1983). Visual prognosis of disciform degeneration in myopia. *Ophthalmology*, 90, 141-147.

39. Herzog KH, Bathfeld CS (1998). Contributions of the optic tectum and the retina as sources of brain-derived neurotrophic factor for retinal ganglion cells in the chick embryo. *J. Neurosci*, 18 (8), 2891-2906.

40. Iwabe S, Moreno-Mendoza NA, Trigo-Tavera F (2007). Retrograde axonal transport obstruction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its TrkB receptor in the retina and optic nerve of American Cocker Spaniel dogs with spontaneous glaucoma. *Vet. Ophthalmol.*, 10 (1), 12-19.

41. Kempen JH, Mitchell P, Lee KE (2004). The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Arch. Ophthalmol.*, 122, 495-505.

42. Lim CSS, Frick KD (2011). The economics of myopia. *Animal Models To Clinical Trials*, 63-80.

43. Pan CW, Ramamurthy D, Saw SM (2012). World-wide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic Physiol. Opt.*, 32, 3-16.

44. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA et al. (2000). Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 41 (3), 764-774.

45. Pizzarello L, Abiose A, Duerksen R, Thulasiraj R et al. (2004). VISION 2020: The Right to Sight: a global initiative to eliminate avoidable blindness. *Arch. Ophthalmol.*, 122 (4), 615-620.

46. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ et al. (2000). Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 41 (11), 3460-3466.

47. Singerman LJ, Novak M (1989). Subretinal neovascularization. *Laser Photocoagulation of the macula. Supplement of Chibret International Journal of Ophthalmology*, 1603-1608.

48. Vu HT, Keeffe JE, McCarty CA, Taylor HR (2005). Impact of unilateral and bilateral vision loss on quality of life. *Br. J. Ophthalmol.*, 89, 360-363.

Сведения об авторах

Information about the authors

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Иркутского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, доцент кафедры глазных болезней ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337; тел.: 8 (3952) 56-41-37; e-mail: tnyurieva@mail.ru)

Yurjeva Tatiana Nikolaevna – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director on Science of Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Assistant Professor of the Department of Ocular Diseases of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (664033, Irkutsk, ul. Lermontova, 337; tel.: +7 (3952) 56-41-37; e-mail: tnyurieva@mail.ru)

Григорьева Алина Валерьевна – врач-офтальмолог Иркутского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (e-mail: alinka68@mail.ru)

Grigorieva Alina Valerievna – Ophthalmologist of Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (e-mail: tnyurieva@mail.ru)

Пятова Юлия Сергеевна – врач-офтальмолог Иркутского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Pyatova Julia Sergeevna – Ophthalmologist of Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution