

УДК 617.7-007.681: 617.731-007.23

# Биомеханический аспект формирования глаукомной экскавации

**СТРАХОВ В.В.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней<sup>1</sup>;

**КОРЧАГИН Н.В.**, к.м.н., ассистент кафедры глазных болезней<sup>1</sup>;

**ПОПОВА А.А.**, врач-офтальмолог<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, д. 5;

<sup>2</sup>ООО «Офтакт», 150040, Российская Федерация, Ярославль, ул. Свободы, д. 42.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Изучить реакции мягких тканей головки зрительного нерва (ГЗН) и перипапиллярных сосудов хориоидеи на компрессионное повышение внутриглазного давления (ВГД).

**МЕТОДЫ.** В исследовании приняли участие 10 здоровых добровольцев (20 глаз) в возрасте от 30 до 62 лет ( $48 \pm 10,4$  года). У добровольцев вызывали повышение ВГД путем экстраокулярной компрессии. До и во время компрессии выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) на ретиномонографе Spectralis ОСТ («Heidelberg Engineering», Германия). Исследовали изменения диаметра отверстия мембраны Бруха, ширину экскавации, глубину экскавации и глубину залегания передней поверхности lamina cribrosa в ответ на повышение ВГД. Кроме того измеряли диаметр просвета крупных перипапиллярных хориоидальных и ретинальных сосудов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** При повышении ВГД до 36 мм рт.ст. мы обнаружили изменения практически всех параметров экскавации ГЗН за исключением ширины отверстия мембраны Бруха и положения передней поверхности lamina cribrosa. Отмечено существенное превышение расширения экскавации над её углублением в условиях

искусственно повышенного ВГД. При умеренном повышении ВГД до 28 мм рт.ст. все параметры экскавации оставались неизменными, кроме минимальной толщины НРП (MRW) в нижнетемпоральном и нижненазальном секторах. Острое повышение ВГД сопровождалось уменьшением просвета магистральных сосудов ГЗН и хориоидальных сосудов перипапиллярной области ГЗН.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют предположить, что повреждение нервных волокон при глаукоме может происходить не только внутри решетчатой мембраны, но и в преламинарной части ГЗН. Предложена новая концепция боковой компрессионной деформации преламинарной части ДЗН под воздействием повышенного ВГД. Такая концепция позволяет объяснить некоторые феномены глаукомного процесса, которые оставались не до конца понятными в рамках традиционной парадигмы.

Дальнейшие исследования в данном направлении могут дополнить и прояснить наши представления о патогенезе глаукомы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глаукома, ОКТ, головка зрительного нерва, экскавация, решетчатая мембрана, внутриглазное давление.

## Для контактов:

Корчагин Николай Владимирович, e-mail: [nikbox1984@gmail.com](mailto:nikbox1984@gmail.com)

## ENGLISH

## The biomechanical aspect of the pathological optic disc cupping development in glaucoma

**STRAKHOV V.V.**, Med.Sc.D., Prof., Head of the Ophthalmology Department<sup>1</sup>;

**KORCHAGIN N.V.**, Ph.D., Assistant professor of the Ophthalmology Department<sup>1</sup>;

**ПОРОВА А.А.**, M.D.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, 5 Revolucionnaya str., Yaroslavl, Russian Federation, 150000.

<sup>2</sup>Ltd «OphthaKIT», 42 Svobody str., Yaroslavl, Russian Federation, 150040.

*Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.*

### Abstract

**PURPOSE:** To study the reaction of the soft tissues of the optic nerve head and peripapillary choroidal vessels to compression by the increased IOP.

**METHODS:** The study was performed on 10 healthy volunteers (20 eyes) aged 30 to 62 years (mean age  $48 \pm 10.4$  years). An increase in the IOP level was caused by an extraocular compression. OCT was performed on the Spectralis OCT retinotomograph (Heidelberg Engineering, Germany) before and during the compression. We investigated changes in Bruch's membrane opening diameter, cup width, cup depth and lamina cribrosa depth in response to increased IOP. Also we measured diameter of large peripapillary choroidal and retinal vessels.

**RESULTS:** Changes in almost of all the parameters of ONH except the Bruch's membrane opening diameter and the lamina cribrosa depth manifested in response to an increase of the IOP to 36 mm. It was noted that the cup width increase was more pronounced than the increase in cup depth under the influence of elevated IOP. In cases with IOP elevation to 28 mmHg all parameters of the cup remained unchanged, except for the minimum thickness of the ONH (MRW) in the inferior-temporal and inferior-

nasal sectors. Acute increased IOP was accompanied by a decrease in diameter of the main vessel of ONH and choroidal vessels at the peripapillary region.

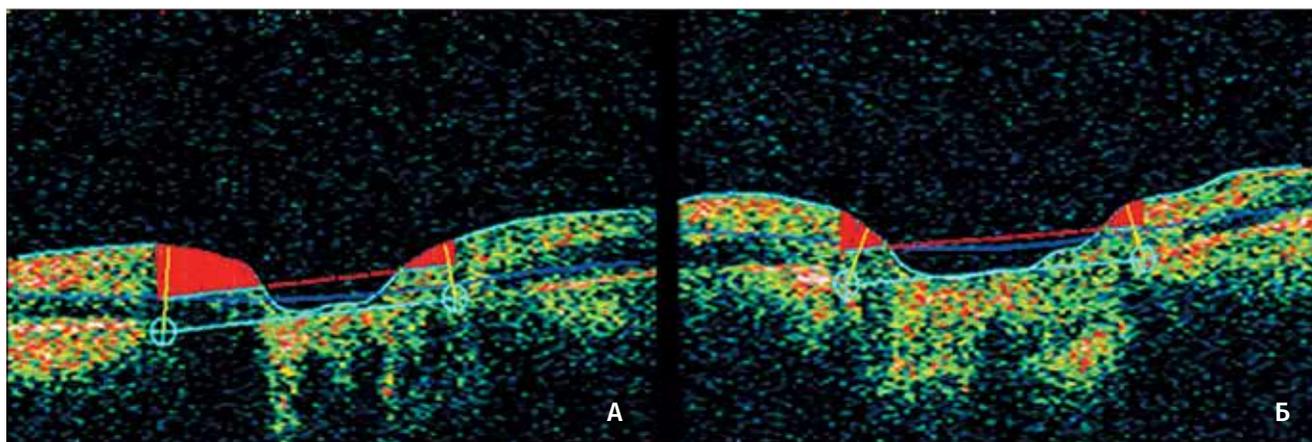
**CONCLUSION:** Obtained results suggest that damage to the nerve fibers in glaucoma may occur not only within the lamina cribrosa, but also in the prelaminar part of the optic nerve head. We introduce a new concept of lateral compressive deformation of the prelaminar part of the optic nerve head under the influence of elevated IOP. This concept can explain some phenomena of the glaucomatous process, which are not completely clear within the traditional paradigm, such as the development of perimetric symptoms towards from the periphery to the center of visual fields with the progression of glaucoma, the appearance of hemorrhages on the edge of the optic nerve, atrophy not only of the neural tissue, but also of the glial and capillary tissues in the prelaminar part of the optic nerve in glaucoma.

Further research in this direction can supplement and clarify our understanding of the pathogenesis of glaucoma.

**KEYWORDS:** glaucoma, OCT, optic nerve head, optic disc cup, lamina cribrosa, intraocular pressure.

**В** современной офтальмологии биомеханической сущностью формирования глаукомной экскавации считается деформация решетчатой мембраны склеры (РМС) — либо под прямым действием повышенного внутриглазного давления (ВГД), либо непрямым, вследствие нарушения баланса внутриглазного и внутричерепного давлений, т. е. давлений по обе стороны своеобразной склеральной мембраны. В результате деформации трабекулярных каналов решетчатой пластины ущемляются проходящие в них нервные волокна с остановкой аксоплазматического тока, запускающей апоптоз ганглиозной клетки и её аксона. Исходя из этой концепции, по существу превратившейся в парадигму глаукомной оптической нейропатии (ГОН), В.В. Волков [1] предлагает выделять

три клинические формы ГОН: офтальмогипертензивную, оптико-ликворгипотензивную и мембранно-дистрофическую. Нетрудно увидеть, что две первые формы логично укладываются в доминирующую биомеханическую концепцию патогенеза глаукомной экскавации. При этом в условиях нормотензивной глаукомы структурные повреждения решетчатой пластины иначе как результатом нарушения градиента давлений вокруг РМС объяснить чрезвычайно трудно. Разве что первичным мембранно-дистрофическим процессом в склере или глаукомной склеропатией, как мы её называем. В развитие склеральной составляющей патогенеза формирования глаукомной экскавации можно отнести выявленные многочисленными исследованиями структурные и функциональные нарушения



**Рис. 1.** ОКТ-профиль глаукомной экскавации в зависимости от стадии процесса. Пациент А., 68 лет: А — ОКТ ДЗН правого глаза. Диагноз: преглаукома. Cup area — 0,39 мм<sup>2</sup>, Cup volume — 0,016 мм<sup>3</sup>. Б — ОКТ ДЗН левого глаза. Диагноз: ПОУГ III. Cup area — 1,327 мм<sup>2</sup>, Cup volume — 0,064 мм<sup>3</sup>. Объем глаукомной экскавации в левом глазу увеличен за счет ее площади, а не глубины

соединительнотканной основы корнеосклеральной оболочки глаза при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), приводящие к потере эластичности ткани, «stress-strain» феномену и уточнению расклада действующих сил повышенного ВГД на корнеосклеральную оболочку и, в частности, на решетчатую пластину [2-7]. В клинике глаукомная заинтересованность склеры проявляется увеличением коэффициента ригидности глаза, повышением оптической плотности склеры, снижением показателей корнеального гистерезиса при исследовании ORA, аутоиммунными проявлениями [8-14].

Здесь следует отметить, что до недавнего времени изучение патогенеза глаукомной экскавации, в том числе с помощью продвинутых клинических ОКТ-технологий, в основном касалось вопросов интраламнарного повреждения нервных волокон и не уделялось должного внимания очевидной заинтересованности мягких тканей преламнарного отдела головки зрительного нерва (ГЗН) в развитии патологической экскавации. А между тем, кроме нервных волокон, около 25% объема мягких тканей ГЗН состоят из астроглии и капилляров, вообще не имеющих никакого отношения к самой решетчатой пластине. Здесь обязательно следует указать, что в отечественной офтальмологии всегда уделялось внимание офтальмоскопической картине мягких тканей ГЗН при глаукоме, рассматривая её обратимую деформацию под действием повышенного ВГД либо как начальную глаукомную экскавацию [15], либо как преглаукоматозное состояние [1]. Причем деформацию ГЗН считали следствием фронтального воздействия ВГД и никак иначе, в условиях методически обусловленной фронтальной картины офтальмоскопического исследования поверхности глазного дна. В этом смысле весьма характерны представления А.П. Нестерова [15] об алгоритме развития глаукомной экскавации.

Он связывал этапы развития патологической экскавации с первоначальной гибелью поверхностных слоев астроглии, затем глубоких, до решетчатой пластины, т. е. в направлении действия силы ВГД, и только после этого, с исчезновением демпферной глиальной подушки, наступала гибель нейронов. Другими словами, формирование глаукомной экскавации связывалось не столько со смещением решетчатой пластины, сколько с прямым сдавлением мягких тканей ГЗН повышенным ВГД. На тот период времени ни экспериментально, ни тем более клинически подтвердить эту идею не было возможности. Однако с появлением ОКТ на сагиттальных сканах стали видимыми и с высокой точностью измеряемыми такие детали строения диска, которые ранее были недоступны при фронтальном направлении офтальмоскопического исследования глазного дна и, в частности, ДЗН. Со всей очевидностью стало ясно, что в норме собственно глубина и форма экскавации ГЗН являются индивидуальной особенностью субъекта, причем достаточно тесно связанной с рефракцией. Более того, стали накапливаться объективные данные, указывающие на то, что объем глаукомной экскавации в значительной степени связан не столько с её глубиной, сколько с площадью (рис. 1).

Это несколько подрывает патогенетический авторитет «прогиба» решетчатой пластины перед глаукомой. Кроме того, некоторые клинические вопросы, связанные с патогенезом патологической экскавации, по-прежнему требуют разрешения. Например, почему расширение патологической экскавации ГЗН по мере прогрессирования заболевания происходит от центра к периферии, в то время как нарастание периметрической симптоматики с точностью до наоборот — от периферии к центру? Довольно простое объяснение гибели периферических волокон ГЗН вследствие механической

слабости периферии РМС, конечно, можно связать с сужением границ поля зрения, но тогда и сужение нейроретинального пояска, организованного строго ретинотопически, должно бы начинаться с периферии. Налицо явный конфликт патофизиологического единства повреждения структуры и функции зрительного анализатора при первичной глаукоме. Более того, прочно вошедший в современную диагностическую практику глаукомы временной разрыв между структурными повреждениями нейроретинального пояска ГЗН и периметрической симптоматикой совсем не добавляет диагностической прозрачности и требует внятного объяснения. Далее. Почему и как гибнут не связанные с решетчатой пластиной склеры нейроглиа и капиллярное русло нейроретинального пояска? И, наконец, какова природа перипапиллярных краевых кровоизлияний, являющихся по существу маркерами места будущего прорыва экскавации на край ГЗН? Каким всё-таки образом связаны, да еще разнесены во времени на годы, поверхностное капиллярное кровоизлияние в конкретном месте окружности ГЗН и глубинная деформация трабекулярного канала в решетчатой пластине, являющаяся, по общепринятому мнению, причиной атрофии нервного волокна зрительного нерва? Ответы на эти вопросы современная парадигма возникновения и развития патологической экскавации вследствие фронтального воздействия повышенного ВГД на решетчатую пластину и, соответственно, её деформации, дать не может.

Вместе с тем в последнее время стали появляться экспериментальные работы по оценке состояния ГЗН при компрессионном повышении ВГД у добровольцев с использованием CD-ОКТ высокого разрешения, позволявшей уверенно дифференцировать переднюю поверхность решетчатой пластины (РП) и преламинарные ткани ГЗН. Так, впервые было установлено [16], что в норме и при глаукоме в ответ на острое повышение ВГД на 10-20 мм рт.ст. поверхность ГЗН изменяется, демонстрируя компрессионную деформацию преламинарной ткани ГЗН без какого-либо смещения передней поверхности РМС! Т. е. автор впервые констатировал расширение экскавации ГЗН без её углубления. Этот факт прямо указывает на то, что в формировании экскавации, пока еще обратимой в силу кратковременности экспериментальной глазной гипертензии, повышенное ВГД и деформированные им мягкие ткани преламинарной части ГЗН имеют причинно-следственные отношения. Другими словами, площадь и объем экскавации ГЗН может меняться не только через атрофию нервного волокна вследствие повреждения его на уровне РМС или прогибания решетчатой пластины, как при ПОУГ, но и первично на преламинарном уровне зрительного нерва, через боковую компрессионную деформацию мягких тканей головки зрительного нерва. Еще более

впечатляющие результаты SD-ОКТ исследования ГЗН в условиях повышения ВГД были недавно (2014) получены группой китайских исследователей во главе с проф. Д. Йонас (ФРГ) [17]. Отличительной и крайне важной особенностью этого эксперимента был максимально приближенный к естественным условиям способ повышения ВГД у людей с подозрением на острое первичное закрытие угла передней камеры, вызванное темновой наклонной провокационной пробой. Результаты исследования показали, что при повышении ВГД на 10-15 мм рт.ст. большинство показателей ГЗН не изменялось, за исключением достоверного ( $p=0,005$ ) снижения минимальной темпоральной толщины НРП при неизменном положении передней поверхности РМС. Повышение ВГД более чем на 15 мм рт.ст. с высокой достоверностью продемонстрировало расширение и углубление экскавации, истончение НРП и уменьшение толщины решетчатой мембраны склеры, однако положение передней поверхности РМС при этом оказалось опять же неизменным, впрочем, как и размеры отверстия мембраны Бруха (современного маркера диаметра склерального канала ДЗН). Таким образом, полученные разными исследователями новые экспериментальные данные об изменениях ГЗН, коррелирующих с величиной подъема ВГД, и особенно факт пространственного и, в пределах эксперимента, структурно-обратимого изменения ГЗН при неизменном положении РМС требуют дополнительного изучения и возможного расширения современных представлений о биомеханическом аспекте патогенеза глаукомной нейрооптикопатии.

Цель исследования — изучение реакции мягких тканей ГЗН и перипапиллярных сосудов хориоидеи на компрессионное повышение ВГД.

## Материалы и методы

Наши ОКТ-исследования ГЗН и перипапиллярной сетчатки в условиях компрессионного повышения ВГД [18] были выполнены на 10 здоровых добровольцах (20 глаз) в возрасте от 30 до 62 лет. У 4 добровольцев вызывалось умеренное повышение ВГД до 28 мм рт.ст. путем компрессии глазного яблока с помощью офтальмодинамометра. Тем же способом у 3 добровольцев ВГД повышалось до уровня 36 мм рт.ст. Еще 3 испытуемым провоцировалось кратковременное значительное повышение ВГД до уровня, при котором на диске наблюдалась пульсация центральной артерии сетчатки (ЦАС), визуализировавшейся на мониторе прибора ОКТ в реальном времени.

Обследуемым выполняли ОКТ на ретинотомографе Spectralis OCT («Heidelberg Engineering», Германия). Для анализа профиля ГЗН проводили принятые в международной практике измерения (рис. 2):

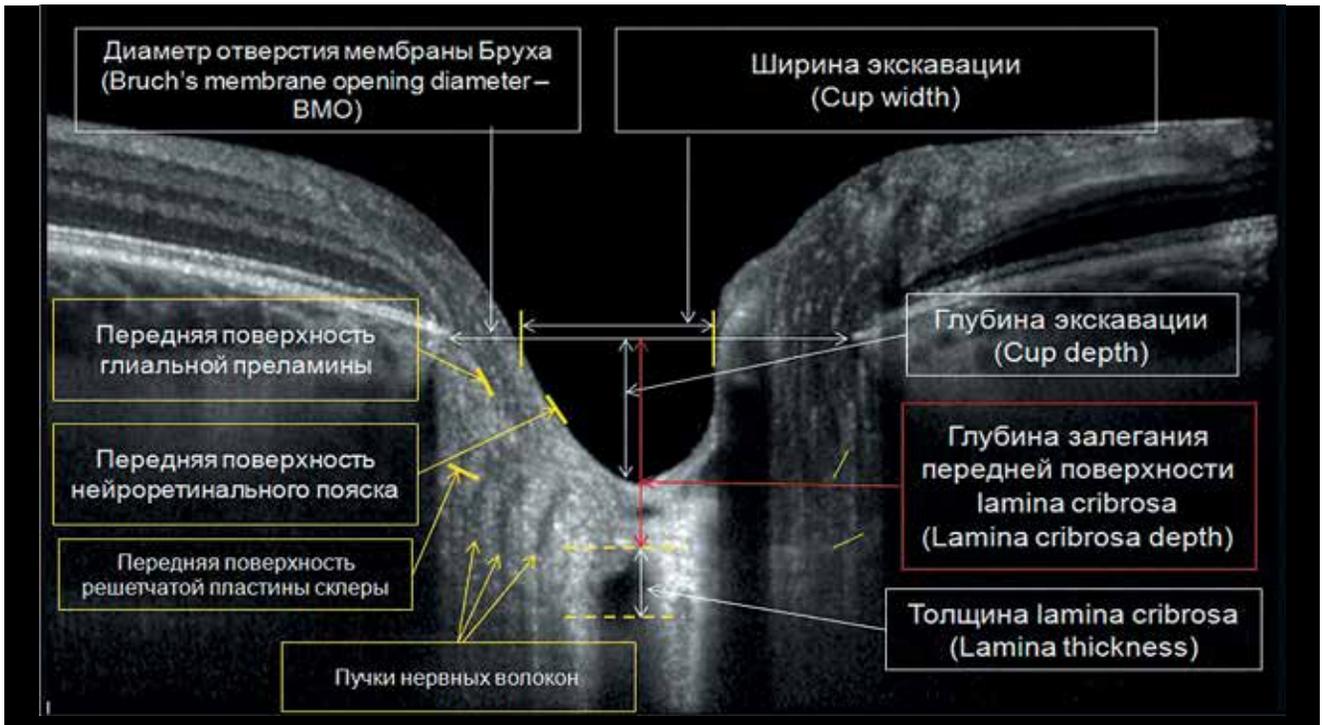


Рис. 2. Современные параметры ОКТ-профиля ГЗН

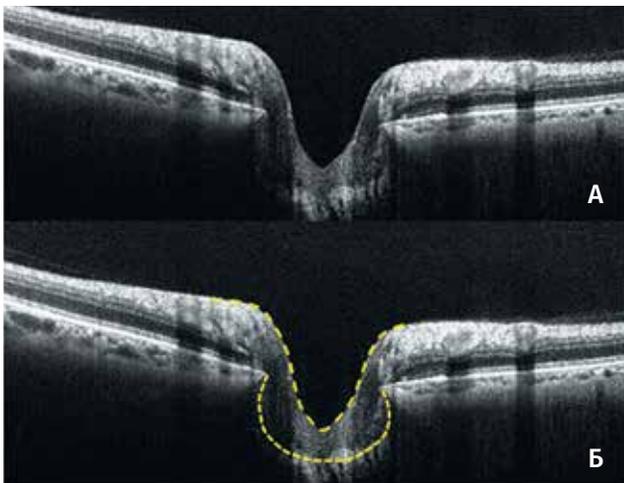


Рис. 3. Физиологическая экскавация, контур склерального канала: А — ОКТ-изображение физиологической экскавации здорового человека; Б — пунктирной линией отмечены контур склерального канала и внутренний контур его содержимого

– диаметр отверстия мембраны Бруха (Bruch's membrane opening diameter — ВМО) — расстояние между двумя противоположными краями мембраны Бруха;

– ширина экскавации (Cup width) — расстояние между границами экскавации в плоскости линии отверстия мембраны Бруха;

– глубина экскавации (Cup depth) — вертикальное расстояние между линией отверстия мембраны Бруха и поверхностью преламинарных тканей, измерялось на середине ширины экскавации;

– глубина залегания передней поверхности lamina cribrosa (LC) (Lamina cribrosa depth) — вертикальное расстояние между линией отверстия мембраны Бруха и передней поверхностью lamina cribrosa, измерялось на середине линии отверстия мембраны Бруха.

Кроме того, измеряли диаметр просвета крупных перипапиллярных хориоидальных сосудов на ОКТ-скане и диаметр ветвей первого порядка центральной артерии и центральной вены сетчатки на планиметрическом снимке глазного дна на расстоянии в 1000 микрон от края ДЗН.

Указанные измерения проводились двукратно: сначала в обычных условиях, затем в условиях искусственной компрессионной офтальмогипертензии.

## Результаты

Полученные SD-ОКТ сканы прежде всего выявили некоторые подробности архитектоники ГЗН в норме. Так, светлое и даже белое дно физиологической экскавации при офтальмоскопии, воспринимаемое как собственно решетчатая пластина, визуально отделенное от розового нейроретинального пояса, кажется свободным от какой-либо ткани, на самом деле частично заполнено прозрачным мягкотканым содержимым в виде глиальной пластины, прилегающим к передней поверхности склеральной коллагеновой пластины. В своё время А.П. Нестеров предложил эту ткань называть глиальной решетчатой структурой (ГРС) в отличие от широко известной склеральной решетчатой

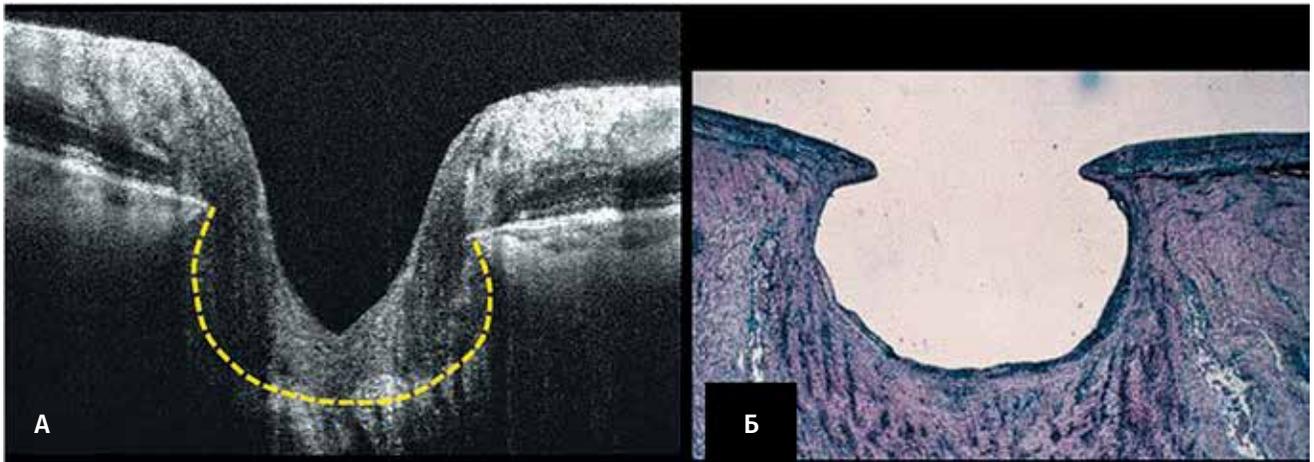


Рис. 4. Форма склерального канала в норме и при глаукоме: А — норма; Б — глаукома

Средние значения SD-ОКТ параметров экскавации до и во время острого повышения ВГД у здоровых лиц (n=20 глаз)

Таблица 1

Показатель	Среднее значение в обычных условиях (мкм)	Среднее значение при остром повышении ВГД (мкм)	Динамика показателей при остром повышении ВГД (мкм)
Ширина отверстия мембраны Бруха	1538,7±72,0	1534,9±70,0	3,8±6,2
Ширина экскавации	669,6±170,8	711,0±169,1	41,4±12,3
Глубина экскавации	189,5±51,0	203,9±53,0	13,3±6,2
Глубина залегания передней поверхности LC	410,2±16,9	414,8±16,9	4,7±2,6

пластины или решетчатой мембраны склеры (РМС). В современной иностранной литературе [19] эта ткань называется глиальной преламиной. Считается, что эта глиальная ткань, в виде многослойной глиальной решетки, играет роль своеобразной демпферной подушки. Кроме того, на полученных снимках высокого разрешения мы впервые увидели совершенно неожиданный абрис физиологической экскавации здорового человека, точнее даже два контура: контур склерального канала и внутренний контур его содержимого (рис. 3).

Практически у всех обследованных форма склерального канала здорового глаза оказалась не цилиндрической, или близкой к ней, но ампулообразной, причем с подрытым и даже острым верхним краем, практически не отличимой от профиля глаукомной экскавации в финале заболевания (рис. 4).

Получается, что ампулообразная форма склерального канала в тех или иных индивидуальных вариациях изначально заложена в здоровых глазах популяции. Поскольку склеральный канал в норме заполнен нейрональной и глиальной тканью, то при офтальмоскопии, во фронтальном ракурсе,

его форма, судя по офтальмоскопической картине хода сосудов ГЗН, представлялась близкой к воронкообразной, и подрытый край обнаруживался только при глаукоме, причем косвенно, по обрывистому ходу сосудов. Другими словами, глаукомная экскавация, какой мы её привыкли видеть на макропрепаратах, в значительной степени своей формой обязана прежде всего отсутствию мягкотканного содержимого, а отнюдь не исключительно деформации склеральной ткани стенок канала, в том числе и решетчатой пластины. Конечно, деформация решетчатой пластины в патологической экскавации продвинутых стадий глаукомы присутствует, но оказалось, что для её деформации необходимы значительные повышения уровня ВГД. Полученные данные реакции ГЗН на кратковременное искусственное повышение ВГД представлены в табл. 1.

Прежде всего, результаты исследования показывают неразрывность причинно-следственной связи острого повышения ВГД с деформацией мягких тканей ГЗН в ответ. При повышении ВГД до 36 мм рт.ст. мы действительно обнаружили

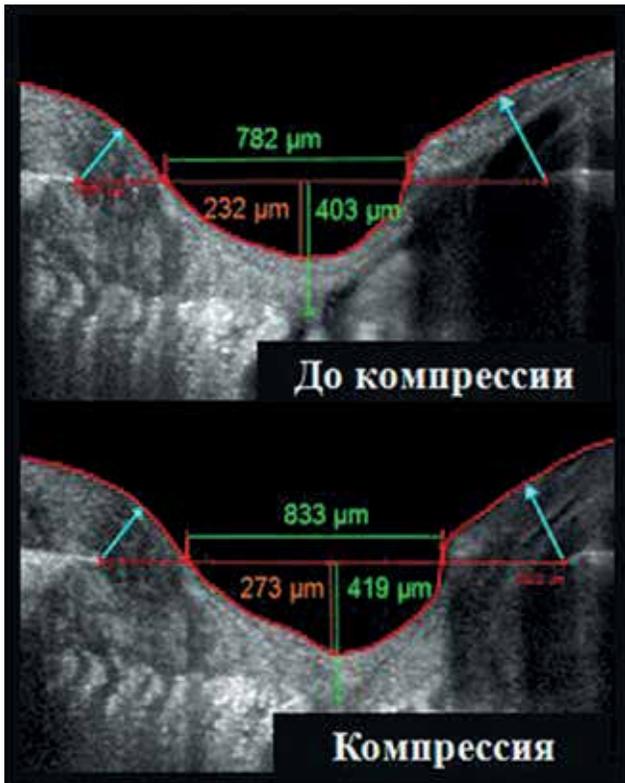


Рис. 5. Профиль ГЗН до и во время повышения ВГД до 36 мм рт.ст.

изменения практически всех параметров экскавации ГЗН в ответ на повышение ВГД за исключением ширины отверстия мембраны Бруха и положения передней поверхности lamina cribrosa (рис. 5).

Мы также констатируем существенное превышение расширения экскавации над её углублением

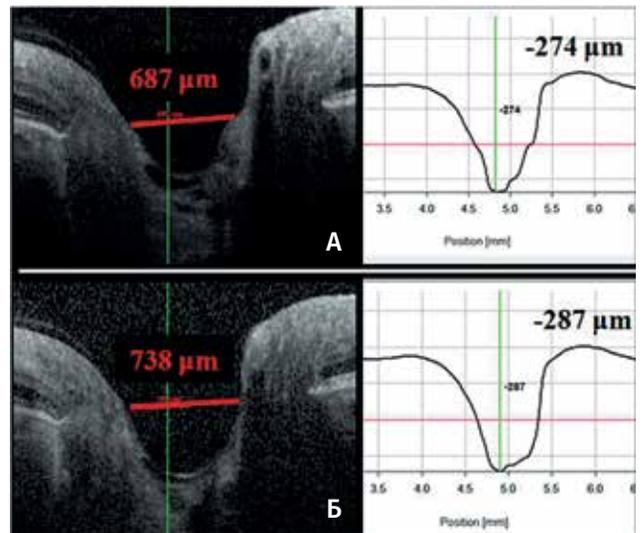


Рис. 6. Реакция экскавации ГЗН на компрессионное повышение ВГД: А — до компрессии; Б — во время компрессии

в условиях искусственно повышенного ВГД. Показательным является случай, при котором в нашем опыте во время такой компрессионной гипертензии (рис. 6) увеличение ширины экскавации оказалось более чем в 3 раза превосходящим увеличение её глубины — в среднем на 51 и 13 мкм соответственно.

При экстремальном повышении ВГД, до появления пульсации ветвей ЦАС на диске, заметно, что существенное увеличение глубины экскавации напрямую связано не только с прогибом РМС, но также с выраженной деформацией глиальной преламины, лежащей на её передней поверхности (рис. 7).

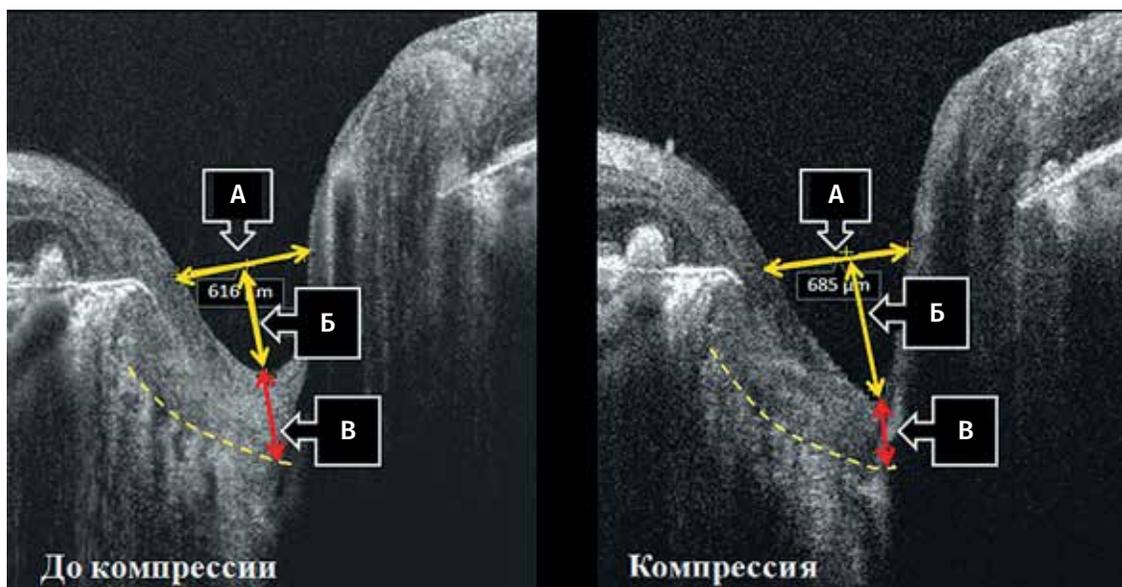


Рис. 7. Реакция ткани ГЗН на критическое повышение ВГД: А — ширина экскавации; Б — глубина экскавации; В — мягкие ткани на передней поверхности lamina cribrosa (отмечена пунктирной линией)

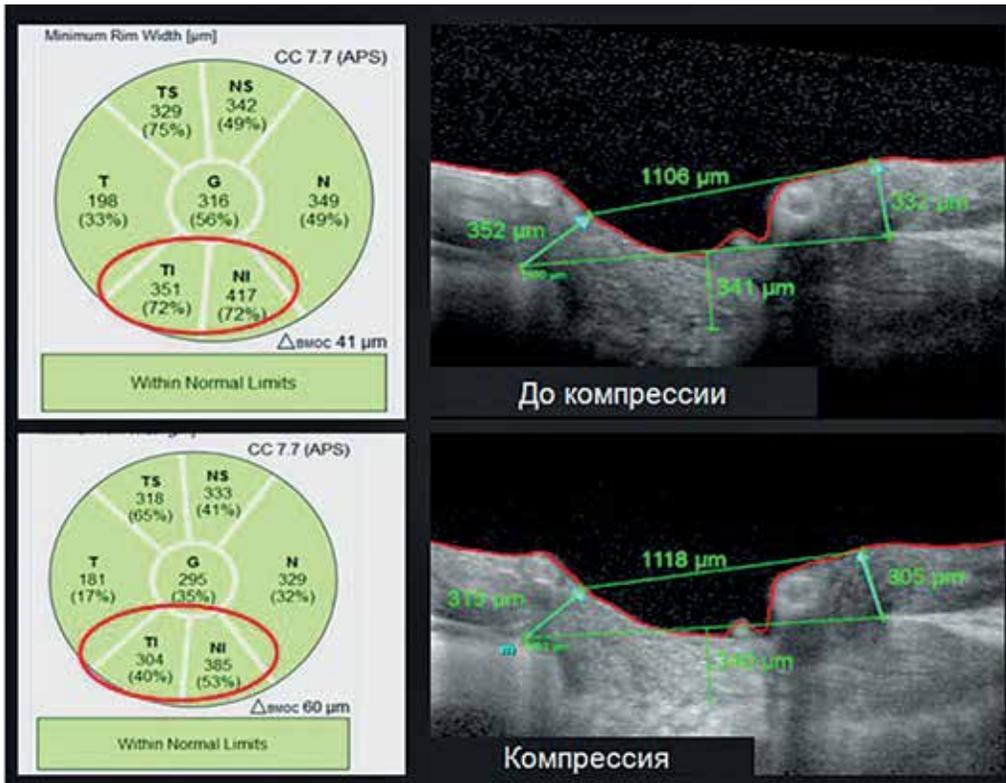


Рис. 8. Профиль ГЗН до и во время повышения ВГД до 28 мм рт.ст.

Однако при этом, опять же, ширина отверстия мембраны Бруха и положение передней поверхности lamina cribrosa оставались практически неизменными. Это также свидетельствует прежде всего о деформации мягких тканей преламинарной части ГЗН в пределах склерального канала еще до вхождения нервных волокон в решетчатую пластину.

Вместе с тем при умеренном повышении ВГД до 28 мм рт.ст. (в среднем на 15 мм рт.ст.) все параметры экскавации оставались неизменными, кроме протоковой минимальной толщины НРП (MRW) в нижне-темпоральном и нижненазальном секторах (рис. 8).

Реакция магистральных сосудов сосудистой воронки ГЗН на повышение ВГД была ожидаемой. На ОКТ-сканах острого опыта компрессионного повышения ВГД (рис. 9) видны деформационные уменьшения просвета магистральных сосудов ГЗН, отражающие общее направление воздействия гипертензии глаза на внутриглазное сосудистое русло, в том числе и микроциркуляторное, в виде уменьшения объемного кровотока.

Причем подобным образом на повышение ВГД реагировали и хориоидальные сосуды перипапиллярной области ГЗН (рис. 10).

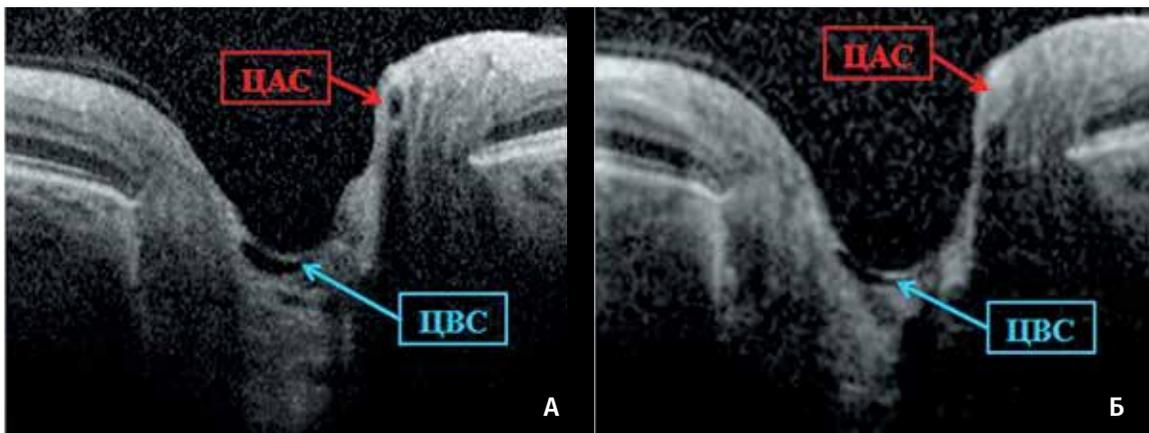


Рис. 9. Реакция магистральных сосудов ГЗН на компрессионное повышение ВГД (ЦАС — центральная артерия сетчатки; ЦВС — центральная вена сетчатки): А — до компрессии; Б — во время компрессии

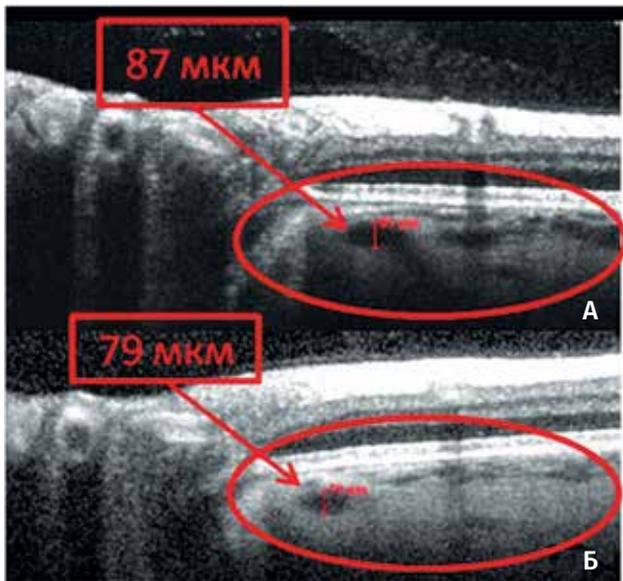


Рис. 10. Реакция перипапиллярных сосудов на компрессионное повышение ВГД: А — до компрессии; Б — во время компрессии

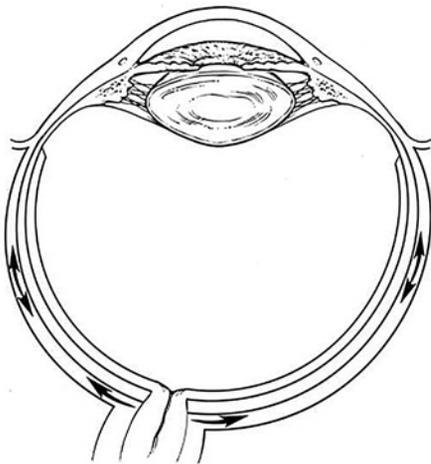


Рис. 11. Схема внутреннего напряжения склеральной ткани под действием ВГД (по Н. Quiquey)

Средний диаметр исследованных сосудов до компрессионного повышения ВГД составил  $96 \pm 25,8$  мкм. При повышении ВГД в среднем просвет сосудов уменьшался до  $85,8 \pm 19,4$  мкм, то есть на 10,6%. Вместе с тем средний диаметр ветвей первого порядка центральной артерии и центральной вены сетчатки за пределами ГЗН у здоровых лиц существенно не изменялся. Так, в обычных условиях он составил для артерий —  $100,7 \pm 4,9$  мкм, для вен —  $118,2 \pm 7,3$  мкм. В условиях же компрессионной офтальмогипертензии диаметр артерий составил  $99,5 \pm 4,4$  мкм, что на 1,2 (1,2%) мкм меньше по сравнению с нормальными условиями. В отношении ретинальных вен, напротив, отмечена тенденция к некоторому увеличению диаметра. В среднем при компрессионном

повышении офтальмотонуса диаметр крупных ретинальных вен увеличился на 4,7 (3,9%) мкм. Полученные результаты указывают на существенную разницу в реакции ретинального и хориоидального кровообращения на повышение экстравазального давления, что, естественно, может иметь патогенетическое значение для глаукомного повреждения ГЗН, поскольку практически все её ткани питаются из источников хориоидального кровообращения.

## Обсуждение

Итак, установленные изменения ГЗН в условиях искусственной гипертензии глаза подтверждают компрессионную деформацию мягких тканей ГЗН в ответ на острое повышение ВГД. Мы полностью разделяем выводы предыдущих авторов [16, 17], что изменение профиля экскавации ГЗН в ответ на кратковременное повышение ВГД связано преимущественно с расширением, а отнюдь не с углублением экскавации. Этот факт упрямо указывает на боковой характер компрессионной деформации мягких тканей в пределах преламинарной части склерального канала и, на наш взгляд, является принципиально важной находкой. Поэтому следует обратить самое пристальное внимание на некоторые детали боковой компрессионной деформации нейроретинальной ткани ГЗН.

Судя по ОКТ-картине сагиттального скана ГЗН, во время компрессии глазного яблока сдавлению под действием повышенного ВГД подвергаются все отделы мягких тканей преламинарной части диска: и нейроретинальный поясok на входе в склеральный канал, и перпендикулярно изменившее направление хода порции волокон в самом канале, и нейроглия непосредственно на передней поверхности решетчатой мембраны. Однако характер компрессии и соответственно её последствия могут быть вовсе неодинаковыми в зависимости от местоположения нервного волокна и особенностей топографии стенки самого склерального канала.

Прежде всего, о характере компрессии. Согласно современным представлениям [4-7] о распределении компрессионных сил ВГД, действующих на корнеосклеральную оболочку глаза, наибольшее биомеханическое, в том числе и повреждающее, значение имеет не фронтальное направление действия ВГД (stress), а растягивающее оболочки внутреннее напряжение (strain) склеральной ткани (рис. 11).

И если с этой точки зрения посмотреть на профиль ДЗН, то приложение растягивающих сил в пределах физиологической экскавации должно приходиться на РМС. Именно этим обстоятельством растяжения ткани можно объяснить уменьшение толщины РМС в ответ на повышение ВГД более чем на 15 мм рт.ст. в экспериментах проф. J. Jonas [17]. В сущности, этот факт демонстрирует возможность

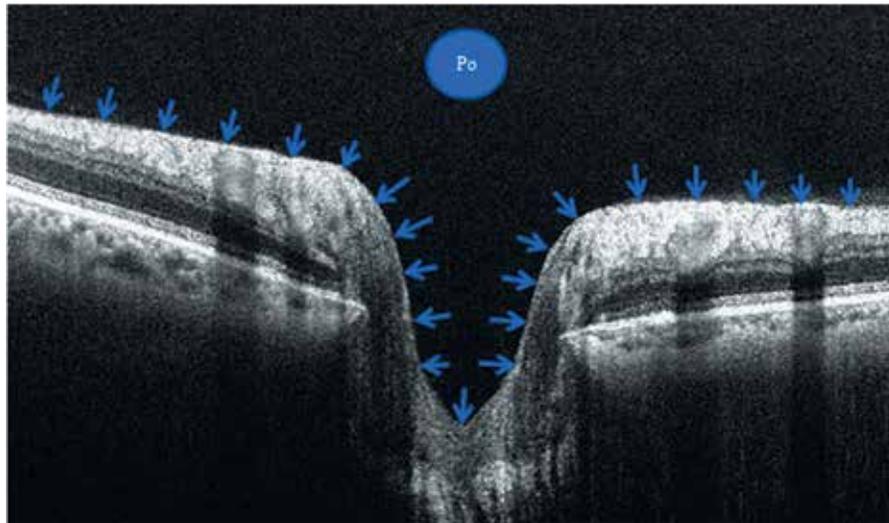


Рис. 12. Схема распределения силы ВГД (направление указано стрелками) на стенку глаза изнутри

деформации РМС без её прогибания. И действительно, уменьшение толщины решетчатой пластины при неизменном положении передней поверхности возможно только при её растяжении, создающем реальные условия для деформации интрасклерального канальца, проходящего насквозь через 6-9 слоев пластины. Даже незначительное смещение по горизонтали любого из этих слоев относительно соседнего — уже является биомеханизмом деформации канальца. При этом положение самой решетчатой пластины может совершенно не меняться. Совсем другое дело — компрессионная деформация мягких тканей преламинарной части ГЗН в условиях более значительного повышения ВГД. Здесь распределение деформирующих тканей сил также следует рассматривать через картину сагиттального скана ГЗН. На нем склеральный канал с боковыми стенками и передней поверхностью РМС на дне предстает в виде некоей внутрисклеральной полости, которая в зависимости от объема полностью или частично заполнена мягкими тканями ГЗН со свободным от нервных волокон пространством в центре, занятым сосудистой воронкой и называемым физиологической экскавацией. В пределах этой интрасклеральной полости ВГД действует точно так же, как и внутри глаза в целом, т. е. равномерно давит на все стенки, в том числе и на внутреннюю боковую поверхность нейроретинального пояска в направлении плотной боковой стенки склерального канала (рис. 12).

Отсюда становится понятным возникновение эффекта боковой компрессии преламинарных тканей ГЗН при повышении ВГД с расширением и углублением экскавации, что внятно и объективно демонстрирует ОКТ во время искусственной кратковременной гипертензии глаза.

Теперь о последствиях боковой компрессии мягких тканей. Принято считать, что кратковременная деформация мягких преламинарных тканей диска обратима, прежде всего в силу своей кратковременности и эластичности этих тканей. Однако разवे в условиях длительной компрессии, пусть не высокой, но все же деформирующей ткань, не могут создаться нефизиологические условия для её жизнеспособности? Здесь снова уместно возвратиться к мнению А.П. Нестерова о первоначальной гибели преламинарной нейроглии в патогенезе глаукомной экскавации [15]. Это плодотворная идея, указывающая на возможность глаукомной атрофии важной части нейроретинального пояска, которая не связана с решетчатой пластиной. Однако с биомеханической точки зрения фронтального направления действия повышенного ВГД на всю площадь ГЗН, капиллярное русло НРП должно было бы редуцироваться также на всей его площади. Но в реальности глаукомного глаза розовый цвет убывающей площади нейроретинального пояска сохраняется вплоть до полного прорыва экскавации на периферии, сливаясь там с идентичным по цвету соединительнотканью кольцом Эльшнига. Этот факт указывает, что в офтальмоскопической картине глаукомного ГЗН мы фактически не видим главного события патологии — гибнущей ткани нерва, например, как при воспалении, ишемии или опухоли. Мы видим пустоту экскавации и бодрую розоватость еще сохранного нейроретинального пояска, каким бы узким он ни был.

Совсем по-другому биомеханику развития патологической экскавации можно представить, если рассматривать её с позиции не фронтального, а сагиттального направления действия ВГД на ГЗН в пределах склерального канала, т. е. в направлении от внутренней стенки физиологической

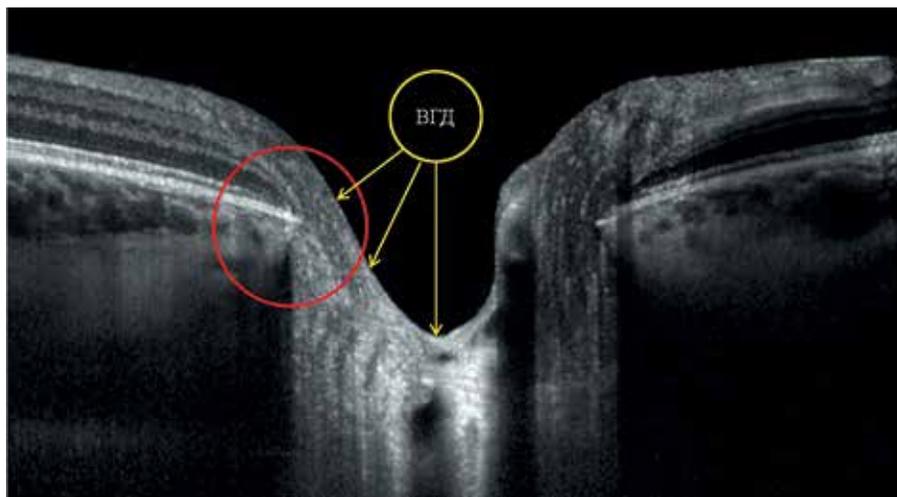


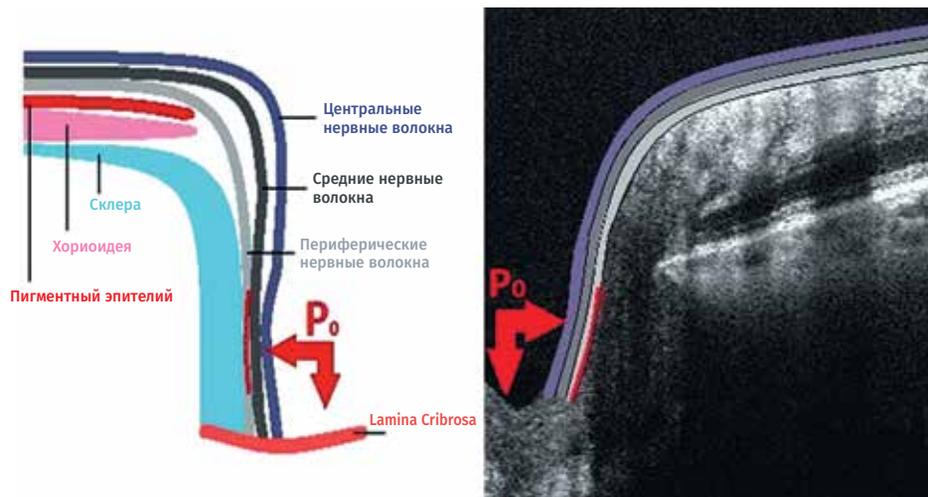
Рис. 13. НРП напротив склерального края кольца Эльшнига (в красном кружке)

экскавации к склеральной стенке канала. Очевидно, что при таком боковом давлении на мягкие ткани преламинарного отрезка зрительного нерва ситуация из физиологической, т. е. обратимой, вполне может превратиться в патофизиологическую, если это давление не кратковременное и достаточное, чтобы деформировать мягкую ткань зрительного нерва. Так, представляется, что при прочих равных условиях для всего преламинарного пучка нервных волокон, идущего в склеральном канале, наилучшие условия во время повышенного ВГД будут у самых периферийно расположенных пристеночных, по существу «крайних», волокон. Они, испытывая давление всей массы нейроретинального пучка аксонов, находящегося под воздействием повышенного экстраневрального внутриглазного давления, окажутся прижатыми к относительно плотной склеральной стенке канала и будут неизбежно деформированы значительно сильнее, чем центрально расположенные волокна, которые еще к тому же могут демпферироваться подушкой нейроглии и подлежащей мягкой нейрональной ткани. Представляется, что такие деформационные события могут оказаться еще драматичней на уровне входа волокон в ампулообразный склеральный канал. В этом месте пучки нервных волокон, перпендикулярно меняющие направление своего хода, буквально ложатся на внутреннее ребро склерального кольца Эльшнига, которое выглядит как своеобразная склеральная шпора (рис. 13) или склеральная губа, в зависимости от ширины края.

Если учесть, что кольцо Эльшнига даже в норме не отличается эластичностью, а при ПОУГ склеральная ткань, теряя эластичность, становится еще более жесткой, то биомеханические последствия для периферийно расположенных нервных волокон в этом месте ГЗН могут быть печальными. И не только для периферийных волокон, потому что топографически напротив этой своеобразной

склеральной шпоры в виде кольца Эльшнига располагается весь полномасштабный слой аксонов ганглиозных клеток. Это нервные волокна от крайней периферии сетчатки, вступающие в пристеночный слой нейроретинального пояса ГЗН, экваториальные волокна, формирующие средний слой нейроретинального пояса, и, наконец, центральные, составляющие внутренний его край, граничащий с физиологической экскавацией. Отсюда становится понятным, что опасности патологической деформации, по мере развития глаукомы, могут быть подвергнуты все волокна ГЗН и, конечно, астроглия, находящаяся между нервными волокнами. Предполагаемый сценарий формирования глаукомной экскавации вследствие бокового компрессионного сжатия преламинарных мягких тканей ГЗН, наряду с общепринятым сдавлением на уровне решетчатой пластины, может быть следующим.

Если исходить из направления действия деформирующей силы повышенного ВГД — от центра физиологической экскавации кнаружи и невыгодного, баротравмоопасного положения пристеночных преламинарных нервных волокон, то можно предположить, что первыми в результате бокового компрессионного сжатия в склеральном канале при повышении ВГД должны гибнуть периферические волокна. Скорее всего, тем же апоптотическим путем в результате нарушения аксоплазматического тока из-за сжатия нервного волокна, но не краем деформированного каналца решетчатой пластины, а жесткой стенкой склерального канала, особенно в области кольца Эльшнига. Точно такие же компрессионные проблемы должны испытывать не связанные с решетчатой пластиной астроцитарная и капиллярная составляющие нейроретинального пояса преламинарной части ГЗН. Их гибель вследствие длительной компрессии мягких тканей, вероятно, также наступает послойно, начиная с периферии, на что указывают пристеночные,



**Рис. 14.** Схема боковой компрессии преламинарной ткани зрительного нерва в склеральном канале

у края ГЗН, перипапиллярные кровоизлияния на уровне нервных волокон с характерным видом «пламени свечи». Интересно, что основание этого «пламени свечи» примыкает к краю склерального кольца ДЗН, как бы указывая на место возникновения капиллярного кровоизлияния, а «язычок» развернут в сторону перипапиллярной сетчатки, т. е. от края диска, по ходу распространения крови в межволоконном пространстве сетчатки. Образовавшаяся вследствие гибели аксонов, нейроглии и капилляров апоптотическая пустота на пристеночной периферии преламинарной части зрительного нерва неизбежно замещается прилегающим слоем сохранившихся более центрально расположенных волокон, которые изнутри отдавливаются к краю диска тем же ВГД. И так слой за слоем в течение всего периода развития патологической экскавации (рис. 14).

Такой «волоконный маневр» замещения слоя погибших периферических волокон прилегающим к нему слоем еще сохранных, более центрально расположенных волокон в преламинарной части ГЗН сопровождается соответствующим перемещением внутреннего края нейроретинального пояса ГЗН к периферии, т. е. к краю диска зрительного нерва. Офтальмоскопически это воспринимается как расширение апоптотической пустоты или патологической глаукомной экскавации в привычном для глаза офтальмоскописта направлении — от центра к периферии.

Представленная динамика структурного поражения ГЗН естественно должна сопровождаться соответствующей периметрической симптоматикой, начинающейся с периферии, что собственно и обнаруживается (и всегда обнаруживалось!) с помощью динамической периметрии. При этом надо помнить, что деформации канальцев в решетчатой пластине, а также компрессионного сдавливания центральных волокон на дне экскавации никто не отменял, и одновременное с сужением границ

поля зрения появление парацентральных скотом вполне объяснимо. Следует подчеркнуть, что в таком понимании биомеханики развития патологической экскавации ГЗН периметрическая картина глаукомного повреждения функций приходит в полное соответствие со структурной ретинопичностью ГЗН.

Конечно, независимость положения передней поверхности решетчатой пластины под действием повышенного ВГД, ставшая очевидностью в свете последних ОКТ-результатов клинических экспериментов с искусственным повышением ВГД, порождает не просто вопросы, но целую дискуссионную платформу. И здесь хочется заметить, что обсуждать, по-видимому, следует прежде всего возможные причины деформации склеральных интраламнарных канальцев в зависимости или независимости от положения самой пластины. Прогиб или не прогиб? — вот в чем вопрос деформированного канальца. Это действительно волнующий вопрос, но отнюдь не альтернативный. И действительно, деформация интрасклерального канальца внутри решетчатой пластины возможна не только вследствие прогиба пластины, кстати, экспериментально доказанного у животных, но и по причине растяжения этой самой пластины под действием повышенного ВГД (strain-феномен).

Еще один биомеханический аспект формирования глаукомной экскавации под действием повышенного ВГД, но уже имеющего отношение непосредственно к гемодинамике глаза, касается компрессионной деформации сосудистого русла перипапиллярной хориоидеи и нейроретинального пояса. Функциональные последствия такой реакции сосудистого русла на повышение экстравазального давления хорошо известны — это снижение объемного внутриглазного кровотока. Если учесть, что преламинарная часть ГЗН, решетчатая пластина и перипапиллярная область ГЗН питаются

из системы задних коротких цилиарных артерий, то их гемодинамический вклад в нейродегенеративный процесс при глаукоме становится очевидным. Не очевидным в свете предлагаемой концепции боковой компрессии преламинарной части ГЗН при повышенном ВГД выглядит развитие патологической экскавации при глаукоме псевдонормального давления. Здесь, прежде всего, следует иметь в виду, что для этой группы больных глаукомой псевдонормального давления, безусловно, имеет патогенетическое значение, неоднократно отмеченное многими исследователями во главе с проф. В.В. Волковым, увеличение градиента ВГД/ВЧД. Прежде всего, по причине снижения внутричерепного давления вследствие артериальной гипотонии и других факторов, снижающих уровень объемного кровотока с соответствующим снижением продукции ликвора и ВГЖ. Именно биомеханикой прогиба решетчатой пластины вследствие нарушения градиента давления можно объяснить деформацию интраламнарных канальцев даже при нормальном ВГД.

Кроме того, есть еще одно соображение на счет уровня повреждающего ВГД. Так, совершенно справедливо считается, что повреждение нервного волокна на уровне решетчатой пластины всегда опосредовано деформацией соединительнотканых каналов решетчатой пластины. Боковая же компрессия преламинарной части нервного волокна в склеральном канале изначально воздействует непосредственно на мягкую ткань зрительного нерва, а не через предварительную деформацию соединительнотканых структур, что требует существенно меньшего приложения силы ВГД. Так, эксперименты с минимальным (всего в среднем на 10 мм рт.ст.) повышением ВГД показали статистически достоверное уменьшение минимальной толщины НРП в височной части ДЗН при интактной передней поверхности решетчатой мембраны [17].

## Заключение

Итак, самые последние данные SD-ОКТ о реакции головки зрительного нерва на искусственную гипертензию глаза прежде всего утверждают биомеханическую сущность причинно-следственной связи между повышением ВГД и образованием экскавации. Не умаляя общепризнанного значения деформации РМС в возникновении глаукомной атрофии зрительного нерва, сегодня можно думать, что это не единственный уровень его повреждения. На это указывает тот факт, что при кратковременном повышении ВГД в неглаукоматозных глазах происходит сжатие НРП, преламинарной ткани и решетчатой пластины, без существенных изменений размеров ГЗН и положения передней поверхности РМС [17]. Важно отметить одновременность и однонаправленность деформации всех трех структурных составляющих ГЗН, имеющих непосредственное отношение

к патофизиологии глаукомной экскавации: НРП, всех мягких тканей преламинарной части ГЗН и, наконец, решетчатой пластины, пусть и с неизменным положением её передней поверхности. Этот факт открывает новую страницу в понимании патогенеза глаукомной экскавации. Во всяком случае, первичной деформации и, следовательно, потенциальной угрозе компрессионной травмы при повышении ВГД могут быть подвержены все ткани видимой внутриглазной части ГЗН, а не только решетчатая пластина. Конечно, при кратковременной компрессионной нагрузке здорового глаза с еще неисчерпанным ресурсом толерантности тканей ГЗН к тензионным вызовам расширившаяся вследствие деформации мягкотканного содержимого физиологическая экскавация не теряет своей физиологичности и без всякого расстройства функций мгновенно восстанавливает свою пространственную структуру тотчас после прекращения искусственной гипертензии. Однако если даже повышение ВГД незначительно, но существует длительно, что принципиально характерно для ПОУГ на начальном этапе заболевания, то для мягких тканей преламинарной части ГЗН это может иметь патогенетическое значение. В этом контексте особенно актуален сделанный в 2008 г. В.В. Волковым вывод: «Лишь при глаукоматозной атрофии ДЗН, независимо от клинической формы ПОУГ, из преламинарной зоны исчезают не только аксоны, но и астроглия. Глаукоматозная экскавация не есть результат ишемической инфарктной «узур» в аксонах, а следствие атрофии всех тканей преламинарной области от компрессионной травмы» [1].

В заключение следует отметить, что представленная гипотеза первичного, наряду с решетчатой пластиной, участия преламинарных тканей ГЗН в формировании патологической глаукомной экскавации вследствие боковой компрессионной травмы пристеночных слоев зрительного нерва помогает объяснить некоторые важные клинические признаки развивающегося глаукомного процесса. Известное в клинике глаукомы существенное преобладание расширения патологической экскавации над её углублением прямо проистекает из возможности гибели преламинарных мягких тканей ГЗН, причем с поражением астроглии и капиллярного русла, а не только волокон зрительного нерва. Первоочередность гибели периферических слоев интраламнарной части зрительного нерва обусловлена самой возможностью нервной ткани быть прижатой к твердой поверхности склерального канала внутриглазным давлением, а также особенностями анатомического строения склерального канала в норме, с его выступающим в просвет склеральным кольцом Эльшнига. Это объясняет не только раннее сужение границ поля зрения, начинающееся с крайней периферии при глаукоме, но и общую стратегию продвижения периметрической симптоматики вплоть до

трубчатого поля зрения в далекозашедшей стадии заболевания. Здесь же лежит объяснение раннего появления характерных (в слое нервных волокон) кровоизлияний на краю диска зрительного нерва по причине компрессионной травмы периферии НРП, а отнюдь не периферии решетчатой пластины, что в общем не мешает правильному восприятию этого кровоизлияния как маркера направления будущего прорыва начавшейся гибели периферии НРП в этом секторе ГЗН. Так, становится очевидным структурно-функциональное единство глаукомного нейродегенеративного процесса: преимущественная гибель периферических структур НРП сопровождается соответствующей периферической функциональной симптоматикой. Расширение патологической глаукомной экскавации от центра к периферии ГЗН это, конечно, не обман зрения, но скорее обман понимания. Пустота не может расширяться или сужаться, а структура может. Но патологический процесс сужения НРП на периферии ГЗН при глаукоме совсем не заметен, поскольку гибель его структуры постоянно маскируется замещающими погибшую ткань новыми порциями живых нервных волокон, смещаемых внутриглазным давлением от центра к периферии. В то же время пустота или экскавация заметна, не сама конечно, а её косвенные признаки, на которых построена вся офтальмокопическая диагностика глаукомы.

## Литература / References

1. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. Москва: МИА, 2008; 348 с. [Volkov V.V. Glaukoma otkrytoougol'naja. [Open-angle glaucoma]. Moscow: MIA, 2008; 348 p. (In Russ.).]
2. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: РеалТайм, 2015; 208 с. [Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotliar K.E. Biomehanika glaza: teoreticheskie aspekty i klinicheskie prilozhenija. [Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications]. Moscow: Real Time, 2015; 208 p. (In Russ.).]
3. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы — «все или ничего». *Глаукома* 2009; 2:40-52. [Strakhov V.V., Alekseev V.V. The pathogenesis of primary glaucoma — «all or nothing». *Glaucoma* 2009; 2:40-52. (In Russ.).]
4. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J. et al. The optic nerve head as biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Progr Retin Eye Res* 2005; 24:19-73.
5. Burgoyne C.F., Morrison J.C. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma* 2001; 10(5):16-18.
6. Quigley H., Anderson D. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16(7):640-644.
7. Quigley H., Addicks E.M., Green W.R. Optic nerve damage in human glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:135-146.
8. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(6):3-7. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. The biomechanical properties of the cornea: clinical significance, research methods, the possibility to systematize approaches to the study. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(6):3-7. (In Russ.).]
9. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Еще раз о диагностических возможностях эластотонометрии. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):19-21. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Once again on the diagnostic capabilities of the elastotonometry. *Vestn Oftalmol* 2008; 124(5):19-21. (In Russ.).]
10. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование биомеханических свойств роговицы у пациентов с нормотонзивной и первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):14-16. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Study of the biomechanical properties of the cornea in patients with normotensive and primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2008; 124(5):14-16. (In Russ.).]
11. Страхов В.В., Алексеев В.В. Динамическая ригидометрия. *Вестник офтальмологии* 1995; 111(1):18-20. [Strakhov V.V., Alekseev V.V. Dynamic rigidity. *Vestn Oftalmol* 1995; 111(1):18-20. (In Russ.).]
12. Арутюнян Л.Л., Еричев В.П., Филиппова О.М., Акопян А.И. Вязкоэластические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2007; 2:14-20. [Arutyunyan L.L., Erichev V.P., Filippova O.M., Akopyan A.I. Viscoelastic properties of the cornea in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2007; 2:14-20. (In Russ.).]
13. Журавлева А.Н., Нероев В.В., Теплинская Л.Е., Андреева Л.Д. Изучение тканевого и плазменного фибронектина при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология* 2009; 3:15-19. [Zhuravleva A.N., Neroev V.V., Teplinskaya L.E., Andreeva L.D. The study of tissue and plasma fibronectin in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2009; 3:15-19. (In Russ.).]
14. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Даль Н.Ю., Потемкин В.В. Хронопериметрическая модификация вакуум-компрессионного автоматизированного теста. *Глаукома* 2004; 1:15. [Astakhov Y.S., Akopov E.L., Dal N.Y., Potemkin V.V. Chronoperimetric modification of automated vacuum compression test. *Glaucoma* 2004; 1:15. (In Russ.).]
15. Нестеров А.П. Первичная глаукома. Москва: Медицина, 1982; 287 с. [Nesterov A.P. Pervichnaja glaucoma. [Primary glaucoma.] Moscow: Medicine, 1982; 287 p. (In Russ.).]
16. Agoumi Y., Sharpe G.P., Hutchison D.M., Nicoletta M.T., Artes P.H., Chauhan B.C. Laminar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology* 2011; 118(5):52-59.
17. Jiang R., Xu L., Liu X., Chen J.D., Jonas J.B., Wang Y.X. Optic nerve head changes after short-term intraocular pressure elevation in acute primary angle-closure suspects. *Ophthalmology* 2014; 30: S0161-6420(14)01054-9.
18. Корчагин Н.В., Страхов В.В., Алексеев В.В. OCT-визуализация внутриглазного сосудистого русла в норме и в условиях компрессионного повышения ВГД. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 3:24-28. [Korchagin N.V., Strakhov V.V., Alekseev V.V. OCT-visualization of the intraocular vascular bed in normal condition and compression increase in IOP. *Russian Ophthalmological J* 2012; 3:24-28. (In Russ.).]
19. Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Hitchings R.A., Crowston J.G. *Glaucoma* (Second Edition). London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier Saunders, 2015; 1416.

Поступила: 20.05.2015