

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ У БОЛЬНЫХ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМОЙ

© *И.С. Белецкая, С.Ю. Астахов, Н.В. Ткаченко*

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Белецкая И.С., Астахов С.Ю., Ткаченко Н.В. Морфологические особенности эндотелия роговицы у больных псевдоэксфолиативной глаукомой // Офтальмологические ведомости. — 2018. — Т. 11. — № 4. — С. 31–44. doi: 10.17816/OV11431-44

Поступила: 05.09.2018

Одобрена: 04.12.2018

Принята: 19.12.2018

✦ **Цель.** Изучить морфологические особенности эндотелия роговицы у больных псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ). **Методы.** В исследование включено 193 человека в возрасте от 55 до 75 лет. Основную группу (ПЭГ) составили 96 больных (192 глаза), группу ПОУГ — 36 пациентов (72 глаза) с первичной открытоугольной глаукомой, группу ПЭС — 31 человек (62 глаза) с псевдоэксфолиативным синдромом без глаукомы. В группу контроля (ГК) вошли 30 человек (60 глаз), соответствующих критериям включения. Параметры эндотелия роговицы исследовали при помощи бесконтактного эндотелиального микроскопа EM-935 (Haag Streit, Швейцария). Толщину центральной зоны роговицы (ЦЗР) измеряли ультразвуковым пахиметром AL-3000 (Tomey, Japan). Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с использованием программной системы STATISTICA для Windows (версия 9). **Результаты.** У больных ПЭГ выявлена более низкая плотность эндотелия роговицы по сравнению с контролем ($p < 0,01$) и ПЭС ($p < 0,05$). Уровень полимегатизма при ПЭГ и ПОУГ был выше, чем в ГК ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). У больных ПЭГ с продвинутыми стадиями плотность эндотелия была достоверно ниже ($p < 0,01$), а уровень полимегатизма оказался выше ($p < 0,01$), чем при начальной стадии. Наименьшая ПЭ и наибольший процент полимегатизма наблюдались у больных ПЭГ с более выраженными проявлениями ПЭС ($p < 0,05$). По сравнению с ГК наименьшая толщина ЦЗР выявлена у больных ПЭГ ($p < 0,05$). Влияния гипотензивных глазных капель и их комбинаций на параметры морфологии эндотелия роговицы выявлено не было. **Выводы.** У больных ПЭГ имелись значительные морфологические изменения эндотелия роговицы (снижение плотности эндотелиальных клеток, повышение процента полимегатизма) и выраженность выявленных нарушений была ассоциирована с тяжестью ПЭГ и степенью выраженности ПЭС. Влияния гипотензивных глазных капель на параметры эндотелия роговицы обнаружено не было.

✦ **Ключевые слова:** псевдоэксфолиативная глаукома; псевдоэксфолиативный синдром; эндотелиальная микроскопия.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE CORNEAL ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH PSEUDOEXFOLIATIVE GLAUCOMA

© *I.S. Beletskaya, S.Yu. Astakhov, N.V. Tkachenko*

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Beletskaya IS, Astakhov SY, Tkachenko NV. Morphological features of the corneal endothelium in patients with pseudoexfoliative glaucoma. *Ophthalmology Journal*. 2018;11(4):31-44. doi: 10.17816/OV11431-44

Received: 05.09.2018

Revised: 04.12.2018

Accepted: 19.12.2018

✦ **Purpose.** To study the main morphological features of the corneal endothelium in patients with pseudoexfoliative glaucoma (PEG). **Methods.** We included 193 subjects aged from 55 to 75 years. The main study group (PEG) included 96 patients (192 eyes), the primary open angle glaucoma (POAG) group included

36 patients (72 eyes) with POAG, the PEX group included 31 patients (62 eyes) with pseudoexfoliation syndrome without glaucoma. The control group consisted of 30 healthy subjects (60 eyes). Main corneal endothelium parameters were evaluated using a non-contact endothelial microscope EM-935 (Haag Streit, Switzerland). Data were analyzed by STATISTICA 9 software for Windows. **Results.** The patients with PEG had lower endothelial cell density (ECD) in comparison to the control group ($p < 0.01$), and PEX group ($p < 0.05$). The polymegatism level in patients with PEG and POAG was higher than in the control group ($p < 0.001$, and $p < 0.01$, correspondingly). In patients with moderate and advanced PEG, the ECD was significantly lower ($p < 0.01$), and the polymegatism level was significantly higher ($p < 0.01$) than the same parameters in patients with early PEG. The lowest ECD and the highest polymegatism percentage were observed in PEG patients with more pronounced PEX manifestations, $p < 0.05$. No effect of IOP-lowering eye drops on the corneal endothelium parameters was revealed, $p < 0.05$. **Conclusions.** Significant morphological changes of the corneal endothelium (decreased endothelial cell density, increased polymegatism percentage) were revealed in patients with PEG. It was established that the severity of these changes is associated with the PEG and PEX severity. No effect of IOP-lowering eye drops on the corneal endothelium parameters was detected.

✧ **Keywords:** pseudoexfoliative glaucoma; pseudoexfoliation syndrome; endothelial microscopy.

ВВЕДЕНИЕ

Псевдоэкзофолиативный синдром (ПЭС) представляет собой ассоциированную с возрастом генерализованную эластическую микрофибриллопатию (патологию внеклеточного матрикса), характеризующуюся хроническим прогрессирующим накоплением фибриллярного материала во вне- и внутриглазных тканях [1, 2].

В настоящее время не вызывает сомнений, что наличие ПЭС является одним из главных факторов риска псевдоэкзофолиативной глаукомы как с открытым, так и с закрытым радужно-роговичным углом (РРУ) [2, 3]. Кроме того, помимо органа зрения, ПЭС поражает множество других органов и тканей: кожу, соединительнотканые элементы висцеральных органов, базальные мембраны сосудов, гладкую и поперечнополосатую мышечную ткань, миокард [4, 5]. Имеются данные о том, что ПЭС может быть ассоциирован с рядом экстраокулярных заболеваний, включая патологию сердечно-сосудистой системы, периферические капиллярные нарушения, сосудистую дисрегуляцию, а также нейродегенеративные заболевания, в частности болезнь Альцгеймера [6–9].

Результаты электронной микроскопии показали, что в глазу псевдоэкзофолиативный материал (ПЭМ) способны вырабатывать эпителиальные клетки преэкваториальной зоны хрусталика, беспигментный эпителий цилиарного тела, пигментный эпителий, практически все типы клеток стромы радужной оболочки и сосудистой сети, эндотелиальные клетки трабекулярной зоны и эндотелий роговой оболочки. Все они демонстрируют признаки активного фибриллогенеза [2].

В ряде исследований было показано, что ПЭС поражает практически все слои роговицы, обуславливая развитие специфической медленно прогрессирующей кератопатии, а также вызывает сопутствующие этому нарушения состояния слёзной плёнки и глазной поверхности [10–12]. Особенности кератопатии при ПЭС выражаются в накоплении в толще десцеметовой мембраны ПЭМ и, как следствие, в её неравномерном утолщении, а также захвате меланина эндотелиоцитами [10]. Помимо этого, у пациентов с ПЭС выявлено снижение плотности, а также увеличение уровня полимегатизма и полиморфизма роговичного эндотелия [11, 13, 14]. Согласно результатам ряда исследований большие псевдоэкзофолиативной глаукомой имеют ещё более выраженную степень морфологических изменений эндотелиального слоя роговой оболочки, чем пациенты с ПЭС [13, 15, 16].

Результаты немногочисленных исследований показали, что для данной группы пациентов характерно уменьшение плотности клеток базального эпителия, передних и задних кератоцитов, извитость и истончение нервных волокон суббазальных нервных сплетений, увеличение количества дендритических клеток, отложение ПЭМ в различных слоях роговицы [11–13]. Предполагают, что вышеуказанные изменения могут способствовать повреждению глазной поверхности, проявляющемуся в уменьшении плотности поверхностного роговичного эпителия, увеличению степени его десквамации и развитию проявлений синдрома сухого глаза [11, 12, 17]. При оценке толщины центральной зоны роговицы было установлено, что пациенты с ПЭС и в большей

степени с ПЭГ имеют меньшие значения данного показателя по сравнению как с сопоставимой по возрасту контрольной группой, так и между собой [18, 19].

Целью нашей работы было изучить морфологические особенности эндотелия роговицы у больных псевдоэксфолиативной глаукомой и выявить их возможную взаимосвязь с проявлениями ПЭС и глаукомы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 193 пациента из Санкт-Петербурга и Ленинградской области (39 % мужчин, 61 % женщин) в возрасте от 55 до 75 лет (средний возраст составил $66,5 \pm 0,4$ года), имеющих европейское происхождение.

Все пациенты были разделены на три группы и группу контроля. Группу ПЭГ составили 96 больных (192 глаза) псевдоэксфолиативной глаукомой I–III стадий (38 % мужчин, 62 % женщин), группу ПОУГ — 36 пациентов (72 глаза) с первичной открытоугольной глаукомой I–III стадий (31 % мужчин, 69 % женщин), группу ПЭС — 31 человек (62 глаза) с наличием псевдоэксфолиативного синдрома без глаукомы (42 % мужчин, 58 % женщин). В группу контроля (ГК) вошли 30 человек (60 глаз), соответствующих критериям включения и невключения (47 % мужчин и 53 % женщин). Группы были сопоставимы по количеству мужчин и женщин. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе сахарный диабет, онкологические и аутоиммунные заболевания, тяжёлую сопутствующую патологию различных систем и органов. Со стороны органа зрения к критериям невключения относилось наличие в анамнезе увеитов, острых нарушений кровообращения в системе центральной артерии и вены сетчатки, травм, заболеваний роговицы, влажной формы возрастной макулярной дегенерации. Кроме того, противопоказанием к включению в исследование являлось наличие перенесённого хирургического вмешательства по поводу катаракты, глаукомы, патологии роговицы, а также рефракционных операций. Обследуемые пациенты не получали общую и местную терапию глюкокортикоидами и иммуносупрессорами.

Для подтверждения диагноза всем участникам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включая авторефрактометрию,

визометрию, тонометрию по Маклакову, биомикроофтальмоскопию с узким и широким зрачком, гониоскопию с линзой Гольдмана («Олис», Россия), компьютерную периметрию в стратегии «быстрый порог» (Тomey AP-1000, Япония), гейдельбергскую ретиальную томографию (HRT-II). Наличие псевдоэксфолиативных отложений определяли при выполнении биомикроскопии, биомикроскопии с медикаментозным мидриазом и гониоскопии.

Оценку выраженности ПЭС проводили согласно классификации Е.Б. Ерошевой (1997), учитывающей степень выраженности атрофии радужной оболочки и количество псевдоэксфолиативных отложений [20];

- первая степень — лёгкая атрофия радужной оболочки, нежные эксфолиативные отложения на передней капсуле хрусталика и по зрачковому краю, расширение зрачка до 5 мм;
- вторая степень — выраженные эксфолиативные наслоения, атрофия зрачковой пигментной каймы, перераспределение пигмента на радужке и структурах угла передней камеры, расширение зрачка до 3,5–4,0 мм;
- третья степень — значительная атрофия радужной оболочки и пигментной каймы, отложения в виде целлофановой плёнки, выраженная смешанная пигментация всех структур угла передней камеры, факодонез, отсутствие реакции зрачка на свет.

Дополнительно всем пациентам была выполнена ультразвуковая кератопахиметрия (AL-3000, Tomey, Япония). Морфологическое состояние эндотелия роговицы исследовали при помощи бесконтактного эндотелиального микроскопа EM-935 (Haag Streit, Швейцария). EM 935 представляет собой переносное устройство, которое устанавливается на щелевой лампе (Haag Streit BQ 900, Швейцария) и позволяет выполнять анализ эндотелиальных клеток в автоматическом и полуавтоматическом режимах. За нормальные показатели принимали следующие значения: плотность эндотелиальных клеток — более 2000 кл/мм², процент гексагональных клеток — более 60 %, уровень полимегатизма — менее 30 %.

Обследование проводили на кафедре офтальмологии с клиникой и в поликлинике с КДЦ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с использованием программной системы STATISTICA для Windows (версия 9). Частотные характеристики качественных показателей анализировали с по-

мощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп) и критерия Фишера. Количественные параметры в исследуемых группах сравнивали с использованием критериев Манна – Уитни, Вальда, медианного χ^2 и модуля ANOVA. Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывали с использованием точного метода Фишера. Характеристики выборок были представлены в виде среднее значение \pm ошибка среднего значения ($M \pm m$). Для выяснения связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ и рассчитывали коэффициент корреляции по Spearman.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты количественной оценки основных показателей морфологического состояния эндотелия и центральной толщины роговицы у больных ПЭГ, ПОУГ, ПЭС и в контрольной группе представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, наименьшая плотность эндотелиальных клеток роговицы наблюдалась у больных псевдоэксфолиативной глаукомой по сравнению с контрольной группой и группой ПЭС ($p < 0,01$ и $p = 0,01$ соответственно). При этом показатель ПЭ в группе ПЭГ по сравнению с группой ПОУГ, а также в группах ПОУГ и ПЭС по сравнению с контролем не имел достоверных различий ($p > 0,05$). Процент гексагональных клеток достоверно не различался во всех исследуемых группах ($p > 0,05$).

Наиболее выраженный полимегатизм выявлен у пациентов с наличием ПЭГ и ПОУГ по сравне-

нию с контрольной группой ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Кроме этого, уровень полимегатизма у больных ПЭГ был достоверно выше, чем у пациентов с наличием ПЭС без глаукомы ($p < 0,05$).

У больных ПЭГ была выявлена наименьшая толщина ЦЗР по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Однако она не отличалась от данного показателя в группах ПОУГ и ПЭС. Необходимо отметить, что значения ЦЗР в группах ПОУГ и ПЭС были сопоставимы с данными контрольной группы.

У пациентов с ПЭГ и ПОУГ была проведена оценка состояния эндотелия роговицы и величины ЦЗР в зависимости от стадии глаукомного процесса, при этом пациенты с развитой и далекозашедшей стадиями были объединены в одну группу (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у больных с продвинутыми стадиями ПЭГ плотность эндотелиальных клеток была достоверно ниже, чем у больных с начальной стадией ($p = 0,001$). При этом для тяжёлых стадий ПЭГ были характерны высокий уровень полимегатизма ($p < 0,01$) и более низкие показатели толщины ЦЗР ($p < 0,05$).

У больных с различными стадиями ПОУГ не выявлено достоверных отличий между показателями эндотелия роговицы ($p > 0,05$). Также не установлены отличия указанных в табл. 2 показателей при сравнении пациентов с различными стадиями ПЭГ и ПОУГ ($p > 0,05$).

Нами также была проведена оценка показателей морфологического состояния эндотелия роговицы и толщины ЦЗР у пациентов с различной

Таблица 1 / Table 1

Плотность эндотелиальных клеток, процент гексагональных клеток и полимегатизма, толщина центральной зоны роговицы у больных псевдоэксфолиативной глаукомой, первичной открытоугольной глаукомой, псевдоэксфолиативным синдромом и группы контроля
Endothelial cell density, percentage of hexagonal cells, and polymegathism, central corneal thickness in patients with pseudoexfoliative glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome, and in the control group

Параметры	Группа контроля	ПЭГ	ПОУГ	ПЭС	p
Клетки эндотелия, кл/мм ²	2660,9 \pm 50,6	2498,5 \pm 29,8	2556,1 \pm 38,4	2643,9 \pm 41,8	$p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,05$ $p_3 = 0,01$
Гексагональные клетки, %	48,4 \pm 1,3	44,9 \pm 0,8	47,3 \pm 1,2	47,4 \pm 1,3	$p > 0,05$
Полимегатизм, %	46,5 \pm 2,7	59,67 \pm 1,7	56,9 \pm 2,6	53,3 \pm 2,5	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$
ЦЗР, мкм	555,7 \pm 4,1	546,3 \pm 2,6	549,6 \pm 5,0	553,0 \pm 3,6	$p_1 > 0,05$

Примечание. ПЭС — псевдоэксфолиативный синдром; ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома; ПЭГ — псевдоэксфолиативная глаукома; ЦЗР — центральная зона роговицы; p_1 — сравнение показателей между ПЭГ и группой контроля, p_2 — сравнение показателей между ПОУГ и группой контроля, p_3 — сравнение показателей между ПЭС и ПЭГ.

Таблица 2 / Table 2

Плотность эндотелиальных клеток, процент гексагональных клеток и полимегатизма, толщина центральной зоны роговицы у больных с начальной (I) и продвинутыми (II + III) стадиями псевдоэксфолиативной глаукомы и первичной открытоугольной глаукомы
Endothelial cell density, percentage of hexagonal cells, and polymegatism, central corneal thickness in patients with mild and advanced stages of pseudoexfoliative glaucoma and primary open angle glaucoma

Показатели ($M \pm m$)	ПЭГ I $n = 130$	ПЭГ II + III $n = 55$	ПОУГ I $n = 47$	ПОУГ II + III $n = 22$	p
Количество клеток эндотелия, кл/мм ²	2568,7 ± 30,7	2340,1 ± 66,3	2588,4 ± 45,9	2508,9 ± 77,3	$p_1 = 0,001$
Гексагональные клетки, %	44,93 ± 1,07	45,4 ± 1,3	48,2 ± 1,5	44,5 ± 1,9	$p > 0,05$
Полимегатизм, %	56,3 ± 2,0	66,8 ± 3,0	54,5 ± 3,1	61,1 ± 5,4	$p_1 < 0,01$
ЦЗР, мкм	550,6 ± 3,1	537,8 ± 4,7	556,5 ± 5,6	541,1 ± 10,6	$p_1 < 0,05$

Примечание. ПЭГ — псевдоэксфолиативная глаукома; ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома; ЦЗР — центральная зона роговицы; n — количество глаз; p_1 — сравнение показателей между ПЭГ I и ПЭГ II + III.

Таблица 3 / Table 3

Плотность эндотелиальных клеток, процент гексагональных клеток и полимегатизма, толщина центральной зоны роговицы у пациентов с различной степенью выраженности псевдоэксфолиативного синдрома (псевдоэксфолиативный синдром и псевдоэксфолиативная глаукома)
Endothelial cell density, percentage of hexagonal cells, and polymegatism, central corneal thickness in patients with different stages of pseudoexfoliation syndrome (pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma)

Показатели ($M \pm m$)	ПЭГ1 ($n = 94$)	ПЭГ2 ($n = 95$)	ПЭС1 ($n = 36$)	ПЭС2 ($n = 26$)	p
Количество клеток эндотелия, кл/мм ²	2575,4 ± 38,2	2422,5 ± 44,4	2654,7 ± 63,6	2628,8 ± 48,2	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Гексагональные клетки, %	45,1 ± 0,9	44,8 ± 1,0	47,3 ± 1,9	47,5 ± 1,8	$p > 0,05$
Полимегатизм, %	55,2 ± 2,4	64,0 ± 2,4	51,5 ± 3,5	55,9 ± 3,3	$p_1 = 0,01$
ЦТР, мкм	547,1 ± 3,6	545,6 ± 3,7	551,0 ± 4,4	555,8 ± 6,5	$p > 0,05$

Примечание. ПЭС — псевдоэксфолиативный синдром; ПЭГ — псевдоэксфолиативная глаукома; n — количество глаз; ПЭГ1 и ПЭС1 — группы пациентов со слабо выраженными проявлениями ПЭС, ПЭГ2 и ПЭС2 — группы пациентов с умеренно выраженными и выраженными проявлениями ПЭС; p_1 — сравнение показателей между группами ПЭГ1 и ПЭГ2; p_2 — сравнение показателей между группами ПЭГ2 и ПЭС2, ЦТР — центральная толщина роговицы.

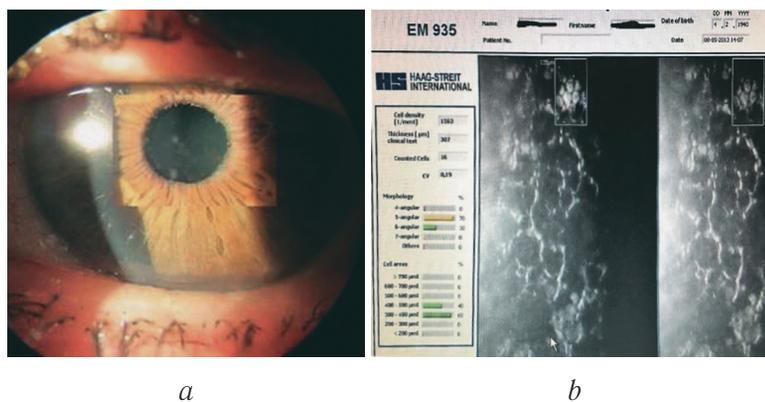


Рис. 1. Псевдоэксфолиативные отложения на структурах переднего сегмента глаза (а); результаты бесконтактной эндотелиальной микроскопии (EM-935, Haag Streit) у пациентки 72 лет. Диагноз: о/у II «а» псевдоэксфолиативная глаукома (б)

Fig. 1. Pseudoexfoliation material on the anterior segment structures (a); results of non-contact endothelial microscopy (EM-935, Haag Streit) in 72 years old female patient diagnosed with moderate pseudoexfoliative glaucoma (b)

выраженностью псевдоэксфолиативного синдрома в группах ПЭС и ПЭГ (табл. 3).

Как видно из табл. 3, наименьшая плотность эндотелиальных клеток и наибольший уровень полимегатизма наблюдался у больных ПЭГ, имеющих выраженные проявления псевдоэксфолиативного синдрома ($p < 0,05$). Кроме того, ПЭ у больных ПЭГ с более тяжёлыми проявлениями

псевдоэксфолиативного синдрома была ниже, чем у пациентов с ПЭС той же степени выраженности ($p < 0,05$).

На рис. 1 представлен результат бесконтактной эндотелиальной микроскопии (EM 935) и фотография переднего сегмента левого глаза пациентки 72 лет, имеющей IIa стадию псевдоэксфолиативной глаукомы.

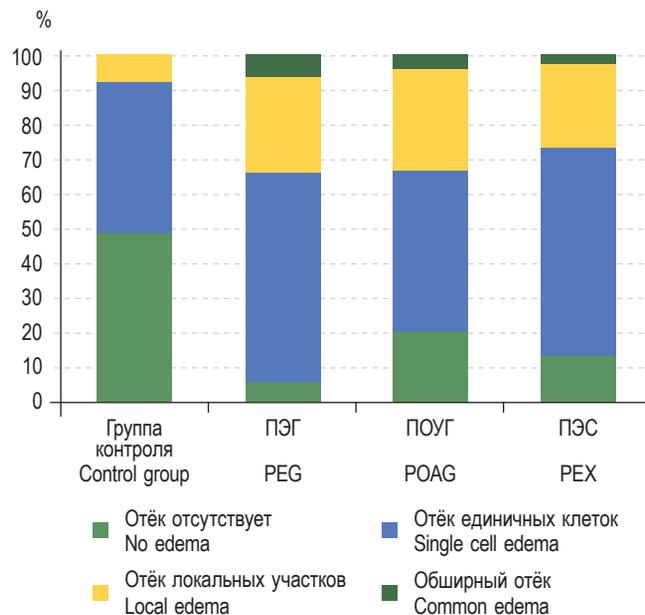


Рис. 2. Степень выраженности отёка эндотелия роговицы у пациентов с псевдоэкзофоллиативной глаукомой, первичной открытоугольной глаукомой, псевдоэкзофоллиативным синдромом и группы контроля

Fig. 2. Corneal endothelial edema intensity in patients with pseudoexfoliative glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome, and in the control group

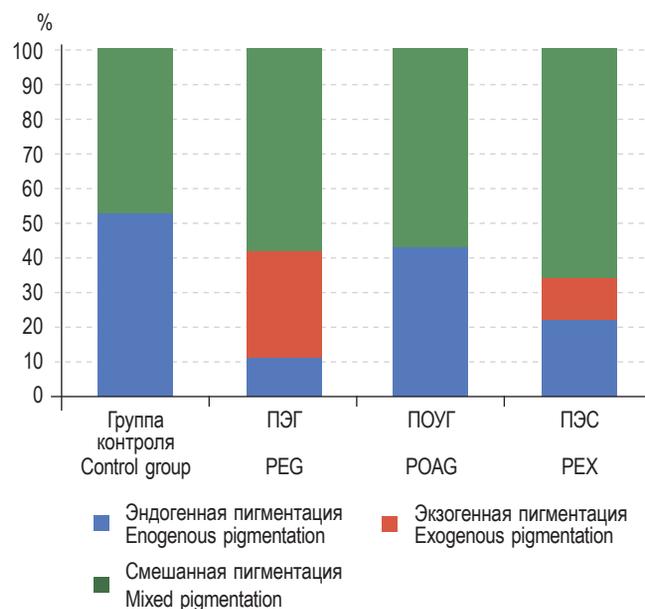


Рис. 3. Характер пигментации радужно-роговичного угла у пациентов с псевдоэкзофоллиативной глаукомой, первичной открытоугольной глаукомой, псевдоэкзофоллиативным синдромом и группы контроля

Fig. 3. Type of the iridocorneal angle pigmentation in patients with pseudoexfoliative glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome, and in the control group

У пациентов всех исследуемых групп была проведена оценка выраженности отёка эндотелия роговицы. Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев наблюдался субклинический отёк, выявляемый только при эндотелиальной микроскопии. Градация отёка осуществлялась по следующим критериям: 0 — отёк эндотелия отсутствует; 1 — отёк единичных клеток эндотелия; 2 — отёк отдельных участков

эндотелия; 3 — отёк обширных участков эндотелия (субтотальный отёк).

В отличие от пациентов всех трёх изучаемых групп, у участников группы контроля отёк эндотелия роговицы либо отсутствовал, либо был выражен очень слабо. При этом у пациентов с ПЭГ, ПОУГ и ПЭС преобладали глаза с более выраженным уровнем отёка ($p < 0,01$) (рис. 2).

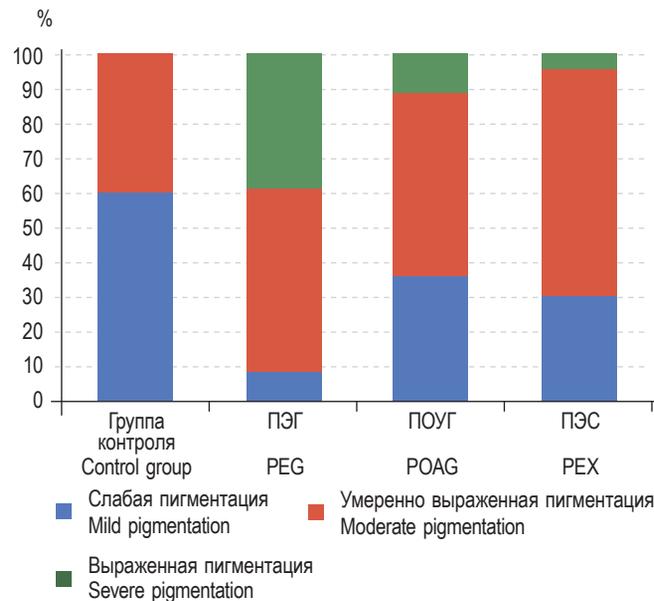


Рис. 4. Интенсивность пигментации радужно-роговичного угла у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой, первичной открытоугольной глаукомой, псевдоэксфолиативным синдромом

Fig. 4. Pigmentation intensity of the iridocorneal angle in patients with pseudoexfoliative glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome

Таблица 4 / Table 4

Выраженность дистрофических изменений радужной оболочки у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой, первичной открытоугольной глаукомой, псевдоэксфолиативным синдромом и группы контроля

Severity of iris dystrophy in patients with pseudoexfoliative glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome, and in the control group

Выраженность дистрофических изменений радужной оболочки	Контроль	ПЭГ	ПОУГ	ПЭС	<i>p</i>
Отсутствуют, %	81,7	6,2	27,8	19,4	< 0,01
Слабо выражены, %	15,0	49,0	36,1	54,8	
Выражены, %	3,3	44,8	36,1	25,8	

Примечание. ПЭС — псевдоэксфолиативный синдром; ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома; ПЭГ — псевдоэксфолиативная глаукома.

Помимо исследования состояния эндотелия роговицы, у пациентов всех исследуемых групп была проведена оценка характера и интенсивности пигментации радужно-роговичного угла (РРУ). Так, у пациентов с ПЭГ и ПЭС чаще выявлялись смешанная и экзогенная пигментации РРУ, чем эндогенная ($p < 0,01$) (рис. 3).

Одновременно для пациентов всех изучаемых групп была характерна более выраженная интенсивность пигментации РРУ по сравнению с контрольной группой, при этом у больных ПЭГ количество глаз с максимальной степенью пигментации было достоверно выше ($p < 0,01$) (рис. 4).

В настоящее время не существует единой классификации дистрофических изменений радужной оболочки при глаукоме [20, 21]. При оценке состояния радужной оболочки в данном исследовании учитывали выраженность изменений

мезодермального листка, деструкции и атрофии зрачковой каймы, уровень пигментной дисперсии. Уровень нарушений классифицировали согласно критериям, предложенным Н.А. Пучковской и др. (1982) [22]. Изменения, соответствующие I–II стадиям процесса, были объединены в группу слабовыраженных изменений, соответствующие III–IV стадиям — в группу выраженных изменений.

Результаты, представленные в табл. 4, показали, что наиболее выраженные дистрофические изменения радужной оболочки были характерны для больных ПЭГ ($p < 0,01$). В этой же группе количество глаз с её нормальной структурой было минимальным ($p < 0,01$). В группах ПОУГ и ПЭС также наблюдались значительные изменения, однако степень их выраженности была ниже, чем у пациентов с ПЭГ ($p < 0,01$).

Таблица 5 / Table 5

Местные гипотензивные препараты и показатели состояния эндотелия роговицы у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой и первичной открытоугольной глаукомой**Local IOP-lowering medications and corneal endothelium parameters in patients with pseudoexfoliative glaucoma and primary open angle glaucoma**

Гипотензивные глазные капли и их комбинации	ПЭГ	ПОУГ	p	p	p
	Количество пациентов, %		Плотность клеток эндотелия, кл/мм ²	Гексагональные клетки, %	Полимегатизм, %
ПГЛ	25,0	31,9	> 0,05	> 0,05	> 0,05
β -блокаторы	3,6	5,6			
α_2 -адреномиметики	3,6	2,8			
ИКА	4,7	0			
β -бл + ПГЛ	16,1	15,3			
β -бл + α_2	0,5	0			
ПГЛ + ИКА	14,6	8,3			
ПГЛ + α_2	1,6	2,8			
β -бл + ИКА	2,1	8,3			
ПГЛ + β -бл + ИКА	14,6	12,5			
β -бл + α_2 + ПГЛ	0,5	0			
ПГЛ + α_2 + ИКА	1,6	1,4			
ПГЛ + β -бл + ИКА + α_2	3,1	0			
Без препаратов	7,8	6,9			

Примечание. ПЭГ — псевдоэксфолиативная глаукома; ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома; ПГЛ — аналоги простагландинов; β -бл — бета-блокаторы; α_2 — альфа-2-адреномиметики; ИКА — ингибиторы карбоангидразы.

Таблица 6 / Table 6

Результаты корреляционного анализа по Spearman у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой, первичной открытоугольной глаукомой, псевдоэксфолиативным синдромом и группы контроля**Spearman correlation analysis results in patients with pseudoexfoliative glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome, and in the control group**

Параметры	Группа контроля		ПЭГ		ПОУГ		ПЭС	
	r	p	r	p	r	p	R	p
ПЭ (кл/мм ²) — гексагональные клетки (%)	—	—	0,16	< 0,05	—	—	0,29	< 0,05
ПЭ (кл/мм ²) — полимегатизм (%)	-0,85	< 0,01	-0,87	< 0,01	-0,86	< 0,01	-0,73	< 0,01
Гексагональные клетки (%) — полимегатизм (%)	—	—	—	—	—	—	-0,37	< 0,01
ПЭ (кл/мм ²) — ЦЗР (мкм)	—	—	0,26	< 0,01	—	—	—	—
Полимегатизм (%) — ЦЗР (мкм)	—	—	-0,28	< 0,01	—	—	—	—

Примечание. ПЭС — псевдоэксфолиативный синдром; ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома; ПЭГ — псевдоэксфолиативная глаукома; ПЭ — плотность эндотелия роговицы (кл/мм²); ЦЗР — толщина центральной зоны роговицы (мкм).

У пациентов с наличием ПЭГ и ПОУГ была проведена оценка возможного влияния гипотензивных глазных капель и их комбинаций на состояние эндотелия роговицы (табл. 5). Результаты анализа показали отсутствие влияния местной гипотензивной терапии на показатели состояния роговичного эндотелия в обеих группах ($p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа во всех изучаемых группах выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между плотностью эндотелиальных клеток и уровнем полимегатизма ($p < 0,01$) (табл. 6). Кроме того, у пациентов с ПЭГ и ПЭС обнаружена слабая положительная корреляционная связь между ПЭК и процентом гексагональных клеток ($r = 0,16$,

$p < 0,05$ и $r = 0,29$, $p < 0,05$ соответственно). В группе больных ПЭГ установлена отрицательная корреляционная связь между толщиной ЦЗР и уровнем полимегатизма ($r = -0,28$, $p < 0,01$) и положительная — между толщиной ЦЗР и плотностью эндотелия роговицы ($r = 0,26$, $p < 0,01$). У пациентов с наличием ПЭС обнаружены отрицательные корреляционные взаимоотношения между процентом гексагональных клеток и уровнем полимегатизма ($r = -0,37$, $p < 0,01$) (см. табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в клинической практике используют несколько разновидностей бесконтактных эндотелиальных микроскопов различных производителей, позволяющих проводить точную и безопасную для пациента оценку состояния эндотелиального слоя роговицы. Каждый из этих приборов имеет свои технологические особенности, программное обеспечение и способность работать в автоматическом и/или полуавтоматическом режимах, что в конечном счёте отражается в цифровых величинах результатов исследований, а также в их повторяемости [23–27]. В нашем исследовании морфологию роговичного эндотелия оценивали при помощи бесконтактного эндотелиального микроскопа (ЭМ) EM 935 (Haag Streit, Швейцария) в полуавтоматическом режиме. EM 935 представляет собой переносное устройство, которое устанавливается на щелевой лампе (Haag Streit BQ 900, Швейцария) и даёт возможность выполнять анализ эндотелиальных клеток в автоматическом и полуавтоматическом режимах. В работе Y. Goldich et al. (2010) было показано, что полуавтоматический режим EM 935 обеспечивает более высокую повторяемость и качество исследования [25].

Эндотелий (задний эпителий) роговицы имеет нейроэктодермальное происхождение и является метаболически активным слоем клеток, принимающих участие в регуляции транспорта жидкости и растворённых веществ между водянистой влагой и компонентами стромы. Известно, что, подобно другим органам и тканям человеческого организма, роговица подвержена возрастным изменениям и репарационные возможности эндотелиальных клеток имеют определённые ограничения [28].

При непрерывном быстром росте размеров роговицы в пренатальном периоде, на ранних сроках беременности наблюдается резкое увели-

чение количества эндотелиальных клеток (ЭК) за счёт митоза, тогда как на поздних сроках отмечается увеличение их площади без значительного изменения их количества. И соответственно, к моменту рождения происходит уменьшение плотности эндотелия с 16015 до 6167 кл/мм². И далее, в норме отсутствие пролиферации и возрастная потеря ЭК определяют уменьшение плотности эндотелия на протяжении жизни человека [29]. Так, S. Galgauskas et al. (2013) при обследовании пациентов европейского происхождения в возрасте 20–89 лет (358 глаз) установили, что у пациентов без офтальмологической патологии отмечается возрастное уменьшение плотности эндотелиальных клеток в среднем с 2,931 ($SD = \pm 371$) кл/мм² в возрасте 20–29 лет до 2,222 ($SD = \pm 182$) кл/мм² в 80–89 лет. При этом учёные обнаружили сильную отрицательную корреляцию между возрастом и ПЭ ($r = -0,65$, $p < 0,01$) и прямую корреляцию между размером ЭК и возрастом ($r = 0,586$, $p < 0,01$). Однако не было выявлено корреляционных взаимоотношений между возрастом и полимегатизмом, а также возрастом и гексагональностью роговичного эндотелия [23]. По данным разных исследователей, средняя плотность эндотелия роговицы у здоровых представителей европейской популяции в возрасте старше 50 лет составляет 2200–2600 кл/мм² [23, 24, 26, 30]. Кроме того, в популяции старше 70 лет увеличивается риск уменьшения ПЭ до 2000 кл/мм². Считается, что именно это значение является пределом, ниже которого роговичный эндотелий утрачивает способность к нормальному выполнению своих функций, а при количестве клеток ниже 500 а мм² значительно увеличивается риск возникновения отёка роговицы [28, 31].

Результаты нашего исследования показали, что наличие ПЭС и в большей степени ПЭГ определяет уменьшение плотности эндотелиальных клеток у пациентов исследуемых групп. Кроме того, уменьшение ПЭ по сравнению с контрольной группой было отмечено и у пациентов, имеющих ПОУГ ($p < 0,05$). При этом наименьшую ПЭ имели пациенты с продвинутыми стадиями ПЭГ ($p = 0,001$). Также следует отметить, что при сравнении данного показателя у пациентов с ПЭС и ПЭГ, имеющих разную степень выраженности псевдоэксфолиативного синдрома, минимальное значение также было отмечено у больных ПЭГ со значительными проявлениями ПЭС ($p < 0,05$). При этом у пациентов с на-

личием ПЭС без глаукомы не было обнаружено достоверных различий в зависимости от степени его проявления ($p > 0,05$). В нашем исследовании минимальное значение ПЭ было зафиксировано у пациента 72 лет, имеющего далекозашедшую стадию ПЭГ и выраженные проявления ПЭС (793 против 1558 кл/мм² — ГК, 1888 кл/мм² — группа ПОУГ и 1690 кл/мм² — группа ПЭС). Полученные нами данные совпадают с результатами ранее проведенных исследований и подтверждают гипотезу о том, что снижение ПЭК может быть связано как с прогрессией проявлений ПЭС, так и с развитием глаукомного процесса, и эти факторы могут действовать независимо друг от друга [13–15].

Предполагают, что повышение и колебания ВГД, активация протеаз (в частности, матриксных металлопротеиназ), изменение уровней трансформирующих факторов роста и провоспалительных цитокинов в переднем сегменте глаза способствуют усилению процессов апоптоза и снижению жизнеспособности эндотелиоцитов при глаукоме [32–34]. Независимо от этого ишемия, оксидативный стресс, наблюдаемые при ПЭС, а также иммунологическая активность собственно ПЭМ могут оказывать влияние на количественные и качественные показатели морфологии эндотелия роговицы [12, 35–37].

Хорошо известно, что гексагональные клетки являются нормальными представителями роговичного эндотелия. В норме к моменту рождения он представлен в основном клетками гексагональной конфигурации, одинаковыми по размеру и равномерно распределёнными по всей задней поверхности роговицы, и к 30 годам количество этих клеток снижается примерно до 70 % [29]. Гексагональные клетки, тесно связанные между собой и образующие своеобразную сеть, обеспечивают устойчивость и постоянство эндотелиального слоя при растяжении, особенно при снижении ПЭ, а также создают барьер для прохождения водянистой влаги со стороны передней камеры, поддерживая тем самым строму в состоянии относительной дегидратации и обеспечивая точность прохождения света сквозь слои роговицы [38]. Считается, что в здоровой роговице взрослого человека его содержание должно быть не менее 60 % [23, 24, 26].

Данные о возможности снижения процента гексагональных клеток у пациентов с ПЭС, ПЭГ и ПОУГ противоречивы. Некоторые авторы выявили уменьшение процента гексагональных клеток и увеличение уровня плеоморфиз-

ма у больных ПОУГ и ПЭГ [13, 15, 16]. Других различий по данным параметрам обнаружено не было [14, 39]. Нами не было выявлено различий процента гексагональных клеток между пациентами всех исследуемых групп ($p > 0,05$). Однако стоит отметить, что все значения у пациентов данной возрастной группы находились в зоне патологии — менее 60 % ($48,4 \pm 1,3$ % — ГК, $44,9 \pm 0,8$ % — ПЭГ, $47,3 \pm 1,2$ % — ПОУГ и $47,4 \pm 1,3$ % — ПЭС).

Как было сказано выше, отсутствие пролиферации эндотелиальных клеток у взрослого человека, уменьшение их плотности с возрастом требуют компенсаторного замещения, что выражается в увеличении размеров и формы эндотелиоцитов [29]. Полимегатизм отражает наличие клеток разного размера среди исследуемой клеточной популяции. С возрастом отмечается физиологическое незначительное увеличение коэффициента вариации клеток. При этом уровень полимегатизма в норме не должен превышать 30 % [23, 24, 26]. Следовательно, с учётом данных о снижении ПЭ у пациентов с наличием ПЭГ и ПОУГ мы можем ожидать у них повышения уровня полимегатизма.

Результаты нашего исследования показали увеличение процента полимегатизма в группах ПЭГ и ПОУГ по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Значения данного показателя у пациентов с ПЭС достоверно не отличались от ГК, но были ниже, чем у больных ПЭГ ($p < 0,05$). Нужно отметить, что уровень полимегатизма в контрольной группе также превышал возрастную норму ($46,5 \pm 2,7$ %). При оценке полимегатизма у пациентов с ПЭГ и ПОУГ в зависимости от стадии глаукомы установлено, что у пациентов с продвинутыми стадиями ПЭГ этот показатель был значительно выше, чем у пациентов с начальной стадией процесса ($66,8 \pm 3,0$ и $56,3 \pm 2,0$ %, $p < 0,01$), чего не наблюдалось в группе больных с различными стадиями ПОУГ. Следует отметить, что наибольший уровень полимегатизма имели пациенты с ПЭГ и более выраженными проявлениями псевдоэкзофалиативного синдрома ($p = 0,01$). У пациентов группы ПЭС различий данного параметра в зависимости от тяжести проявлений синдрома не выявлено.

Имеющиеся данные о наличии изменений размера клеток при ПЭГ, ПОУГ и ПЭС неоднозначны [13–16, 39]. Возможно, это связано с особенностями используемых приборов, размером, этническими и возрастными особенностями выборок и другими факторами. Исходя из резуль-

татов нашей работы, можно говорить о значимом влиянии как самой глаукомы, так и тяжести проявлений ПЭС на уровень полимегатизма у изучаемой группы пациентов.

Известно, что с возрастом толщина ЦЗР уменьшается. Учёными также были обнаружены отрицательные корреляционные взаимоотношения между ЦЗР и возрастом [23, 24]. Кроме того, наличие тонкой роговой оболочки может быть одним из факторов риска глаукомы [40]. Результаты проведённых в последние годы исследований продемонстрировали, что для больных ПЭС и ПЭГ также может быть характерно уменьшение толщины центральной зоны роговицы. При этом в большинстве из них показано статистически значимое снижение показателя ЦЗР у больных ПЭГ по сравнению с ПЭС [15, 18, 19]. Однако имеются данные об отсутствии достоверных различий данного параметра у указанных выше групп пациентов [14, 16, 41]. Более того, имеются сведения о том, что тяжёлые проявления ПЭС на фоне выраженных морфологических изменений ассоциированы с утолщением ЦЗР. Предполагают, что увеличение ЦЗР при ПЭС и ПЭГ может быть связано с неравномерным утолщением десцеметовой мембраны, нарушением насосной функции эндотелия, что может приводить к увеличению гидратации роговой оболочки [10, 13, 42]. Результаты исследований ЦЗР у больных с ПОУГ также не однозначны [15, 16].

В ходе нашего исследования было установлено достоверное снижение толщины ЦЗР в группе больных ПЭГ по сравнению с контрольной группой ($546,3 \pm 2,6$ и $555,7 \pm 4,1$ мкм, $p < 0,05$). К тому же более тонкая роговица была выявлена у пациентов с выраженными стадиями ПЭГ по сравнению с пациентами с начальной стадией ($p < 0,05$). У пациентов с ПОУГ и ПЭС не обнаружено достоверной разницы толщины ЦЗР как по сравнению с ГК, так и в зависимости от стадии глаукомы или тяжести ПЭС ($p > 0,05$). Также отсутствовали различия при сравнении данного параметра в группах ПЭГ, ПОУГ и ПЭС ($p > 0,05$). Предполагают, что снижение толщины ЦЗР при ПЭС и ПЭГ может быть связано с уменьшением ПЭ, плотности передних и задних кератиноцитов, а также слоя базального эпителия. Кроме того, есть вероятность, что нахождение ПЭМ в роговице может индуцировать апоптоз кератиноцитов и ухудшение структуры внеклеточного матрикса [11–13]. Важность обнаружения более тонкой ЦЗР у больных ПЭГ,

в том числе и в нашем исследовании, заключается в возможности занижения показателей ВГД и, следовательно, в увеличении риска несвоевременной диагностики глаукомы при наличии ПЭС.

Мы ожидали, что показатели, полученные при оценке полимегатизма, будут иметь отрицательную обратную связь с показателем ПЭ. Во всех изучаемых группах и в группе контроля действительно были выявлены сильные отрицательные связи между ПЭ и процентом полимегатизма ($r = -0,85$, $p < 0,01$ — ГК; $r = -0,87$, $p < 0,01$ — ПЭГ; $r = -0,86$, $p < 0,01$ — ПОУГ; $r = -0,73$, $p < 0,01$ — ПЭС). При этом только у пациентов с ПЭГ прослеживались отрицательные корреляционные взаимоотношения между процентом гексагональных клеток и уровнем полимегатизма ($r = -0,37$, $p < 0,01$). Слабо выраженные положительные корреляционные взаимоотношения между процентом гексагональных клеток и ПЭ были зафиксированы в группах ПЭГ и ПЭС ($r = 0,16$, $p < 0,05$ и $r = 0,29$, $p < 0,05$ соответственно).

При оценке состояния радужно-роговичного угла у пациентов с ПЭГ и ПЭС установлено преобладание экзогенного и смешанного характера пигментации ($p < 0,01$), при этом наибольшая интенсивность пигментации выявлена у больных ПЭГ ($p < 0,01$). Полученные нами данные согласуются с результатами работы J. Djordjević-Jocic et al. (2012) [43]. Помимо этого авторы обнаружили положительные корреляционные взаимоотношения между уровнями матриксной металлопротеиназы-2 и трансформирующего фактора роста- β_1 во влаге передней камеры и степенью пигментации РРУ ($r = 0,36$ и $r = 0,31$, $p < 0,05$) у больных ПЭГ, что согласуется с данными об участии этих веществ в развитии ПЭС и ПЭГ [33]. Нужно отметить, что пациенты с ПЭГ и в меньшей степени с ПЭС имели наиболее выраженные дистрофические изменения радужной оболочки ($p < 0,01$), что подтверждает данные о вовлечении тканей радужной оболочки в патогенез псевдоэксфолиативного синдрома [2, 44].

Дополнительно мы оценили возможность влияния гипотензивных глазных капель известных групп (ингибиторы карбоангидразы, аналоги простагландинов, β -блокаторы, α_2 -адреномиметики) и их комбинаций на параметры эндотелия роговицы. В нашем исследовании не получено достоверных данных о возможности такого воздействия ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ПЭС и в большей степени с ПЭГ выявлены значительные изменения морфологии эндотелия роговицы (снижение плотности эндотелиальных клеток, повышение процента полимегатизма).
2. Выраженность изменений у больных ПЭГ была ассоциирована с тяжестью глаукомного процесса и степенью выраженности проявлений ПЭС.
3. У пациентов с ПЭГ отмечены наиболее выраженные дистрофические изменения радужной оболочки и интенсивность пигментации РРУ.
4. Не обнаружено влияния используемых пациентами гипотензивных глазных капель и их комбинаций на показатели морфологии эндотелия роговицы.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И.С. Белецкая, С.Ю. Астахов.

Сбор и обработка материалов: И.С. Белецкая, Н.В. Ткаченко.

Анализ полученных данных и написание текста: И.С. Белецкая, С.Ю. Астахов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю.С. Глаукома. // Руководство по клинической офтальмологии / Под ред. А.Ф. Бровкиной, Ю.С. Астахова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. [Astakhov YS. Glaucoma. Rukovodstvo po klinicheskoy oftal'mologii. Ed. by A.F. Brovkina, Y.S. Astakhov. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2014. (In Russ.)]
2. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AGP. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(3):253-275. doi: 10.1016/S1350-9462(02)00014-9.
3. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without pseudoexfoliation. *J Ophthalmol.* 2005;112(3):386-390. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.09.024.
4. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):921-937. doi: 10.1016/j.ajo.2006.01.047.
5. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, et al. Pseudoexfoliative fibrillography in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(121):1757-1762. doi: 10.1001/archophth.1992.01080240097039.
6. Cumurcu T, Dorak F, Cumurcu BE, et al. Is there any relation between pseudoexfoliation syndrome and Alzheimer's type dementia? *Semin Ophthalmol.* 2013;28(4):224-229. doi: 10.3109/08820538.2013.793726.
7. Wang W, He M, Zhou M, Zhang X. Ocular pseudoexfoliation syndrome and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e92767. doi: 10.1371/journal.pone.0092767.
8. Cousins CC, Kang JH, Bovee C, et al. Nailfold capillary morphology in exfoliation syndrome. *Eye (Lond).* 2017;31(5):698-707. doi: 10.1038/eye.2016.312.
9. Wirostko B, Allingham R, Wong J, Curtin K. Utah Project on Exfoliation Syndrome (UPEXS): Insight Into Systemic Diseases Associated With Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma.* 2018;27(7):75-77. doi: 10.1097/IJG.0000000000000936.
10. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation. *J Ophthalmology.* 2000;107(6):1111-1124. doi: https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00087-7.
11. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, et al. *In vivo* confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(3):1755-1761. doi: 10.1167/iovs.10-6098.
12. Потёмкин В.В., Варганова Т.С., Акопов Е.Л., Агеева Е.В. Влияние псевдоэксфолиативного синдрома на морфологические свойства роговицы по данным конфокальной *in vivo* микроскопии // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10. – № 2. – С. 49–55. [Potemkin VV, Varganova TS, Akopov EL, Ageeva EV. The influence of pseudoexfoliative syndrome on corneal morphology based on *in vivo* confocal microscopy. *Oftalmologicheskie vedomosti.* 2017;10(2):49-55. (In Russ.).] doi: 10.17816/OV10249-55.
13. Yüksel N, Emre E, Pirhan D. Evaluation of corneal microstructure in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma: *in vivo* scanning laser confocal microscopic study. *Curr Eye Res.* 2016;41(1):34-40. doi: 10.3109/02713683.2014.1002046.
14. Апостолова А.С., Гурджиян К.М., Шипилов В.М. Состояние эндотелия роговицы при псевдоэксфолиативном синдроме (по данным эндотелиальной микроскопии) // Офтальмология. – 2017. – Т. 14. – № 4. – С. 347–354. [Apostolova AS, Gurdzhiyan KM, Shipilov VA. Corneal endothelium in eyes with pseudoexfoliation syndrome (data of endothelial microscopy). *Ophthalmology.* 2017;14(4):347-354. (In Russ.).] doi: 10/18008/1816-5095-2017-4-347-354.
15. Sarowa S, Manohar JM, Jain K, et al. Qualitative and quantitative changes of corneal endothelial cells and central thickness in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Int J Med Sci Public Health.* 2016;5(12):2526-2530. doi: 10.5455/ijmsph.2016.20052016518.
16. de Juan-Marcos L, Cabrillo-Estevéz L, Escudero-Dominguez FA, et al. Morphometric changes of corneal endothelial cells in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2013;88(11):439-444. doi: 10.1016/j.oftal.2013.06.010.
17. Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Петров С.Ю. Псевдоэксфолиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза» // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – № 1. – С. 30–34. [Brezhnev AY, Baranov VI, Petrov SY. Pseudoexfoliative sindrom kak faktor riska razvitiya sindroma "sukhogo glaza". *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2016;(1):30-34. (In Russ.)]

18. Akdemir MO, Kirgiz A, Avar O, et al. The effect of pseudoexfoliation and pseudoexfoliation induced dry eye on central corneal thickness. *J Curr Eye Res.* 2016;41(3):305-310. doi: 10.3109/02713683.2015.1030505.
19. Tomaszewski BT, Zalewska R, Mariak Z. Evaluation of the endothelial cell density and the central corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Ophthalmol.* 2014;2014:123683. doi: 10.1155/2014/123683.
20. Глаукома. Национальное руководство / Под ред. Е.А. Егорова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Glaucoma. Natsional'noe rukovodstvo. Ed. by E.A. Egorov. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)]
21. Волков В.В. Типичные для открытоугольной глаукомы структурно-функциональные нарушения в глазу — основа для построения её современной классификации // Вестник офтальмологии. — 2005. — Т. 121. — № 4. — С. 35–39. [Volkov VV. Ocular structural and functional disturbances, typical for open-angle glaucoma, are the basis for the development of its present-day classification. *Vestn Oftalmol.* 2005;121(4):35-39. (In Russ.)]
22. Офтальмогериятрия / Под ред. Н.А. Пучковской. — М.: Медицина, 1982. [Oftal'mogeriatriya. Ed. by N.A. Puchkovskaya. Moscow: Meditsina; 1982. (In Russ.)]
23. Galguskas S, Norvydaite D, Krasauskaite D, et al. Age-related changes in corneal thickness and endothelial characteristics. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1445-1450. doi: 10.2147/CIA.S51693.
24. Duman R, Tok Cevik M, Gorkem Cevik S, et al. Corneal endothelial cell density in healthy Caucasian population. *Saudi J Ophthalmol.* 2016;30(4):236-239. doi: 10.1016/j.sjopt.2016.10.003.
25. Goldich Y, Marcovich AL, Barcana Y, et al. Comparison of corneal endothelial density estimated with 2 noncontact specular microscopes. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(5):825-830. doi: 10.1177/112067211002000503.
26. Бибков М.М., Бикбулатова А.А., Суркова В.К., Пасикова В.К. Количественная и качественная оценка состояния эндотелиальных клеток в отдалённом периоде после радиальной кератотомии // Офтальмология. — 2016. — Т. 13. — № 4. — С. 241–246. [Bibkov MM, Bikbulatova AA, Surkova VK, Pasikova VK. Long-term Quantitative and Qualitative Assessment of the Corneal Endothelium after Anterior Radial Keratotomy. *Ophthalmology.* 2016;13(4):241-246. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2016-4-241-246.
27. Huang J, Maram J, Tepelus TC, et al. Comparison of manual and automated analysis methods for corneal endothelial cell density measurements by specular microscopy. *J Optometry.* 2018;11(3):182-191. doi: 10.1016/j.optom.2017.06.001.
28. Eghari, AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the cornea: structure, function, and development. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:7-23. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.001.
29. Ko MK, Park WK, Lee JH, Chi JG. A histomorphometric study of corneal endothelial cells in normal human fetuses. *Exp Eye Res.* 2001;72(4):403-409. doi: 10.1006/exer.2000.0964.
30. Sanchis-Gimeno JA, Liéó-Pérez A, Alonso L, et al. Corneal endothelial cell density decreases with age in emmetropic eyes. *Histol Histopathol.* 2005;20(2):423-427. doi: 10/14670/HH-20.423.
31. Abib FC, Barreto JJ. Behavior of corneal endothelial density over a lifetime. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(10):1574-1578. doi: 10.1016/S0886-3350(01)00925-7.
32. Ang GS, Bochmann F, Townend J, et al. Corneal biomechanical properties in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2008;17(4):259-262. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815c3a93.
33. Schlötzer-Schreberdt U, Lommatzsch J, Küchle M, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(3):1117-1125. doi: 10.1167/iovs.02-0365.
34. Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е.В., и др. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы // ПМЖ. Клиническая офтальмология. — 2011. — Т. 12. — № 4. — С. 162–165. [Rukina DA, Dogadova LP, Markelova EV, et al. Immunologicheskie aspekty patogeneza pervichnoy otkrytougol'noy glaukomy. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2011;12(4):162-165. (In Russ.)]
35. Ovodenko B, Rostagno A, Neubert TA, et al. Proteomic analysis of exfoliation deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(4):1447-1457. doi: 10.1167/iovs.06-0411.
36. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, et al. Antioxidant status in the aqueous humour of patients with glaucoma associated with exfoliation syndrome. *Eye (Lond).* 2009;23(8):1691-1697. doi: 10.1038/eye.2008.352.
37. Баранов В.И., Маркова Е.В. Определение маркеров сосудистой эндотелиальной дисфункции в слёзной жидкости при псевдоэксфолиативной глаукоме // Медицинский вестник Башкортостана. — 2018. — Т. 13. — № 1. — С. 58–61. [Baranov VI, Markova EV. Determination of vascular endothelial dysfunction markers in the tear fluid in pseudoexfoliation glaucoma. *Bashkortostan medical journal.* 2018;13(1):58-61. (In Russ.)]
38. Thiagarajah JR, Verkman AS. Aquaporin deletion in mice reduces corneal water permeability and delays restoration of transparency after swelling. *J Biol Chem.* 2002;277(21):19139-19144. doi: 10.1074/jbc.M202071200.
39. Bozkurt B, Guzel H, Kamis U, et al. Characteristics of the Anterior Segment Biometry and Corneal Endothelium in Eyes with Pseudoexfoliation Syndrome and Senile Cataract. *Turk J Ophthalmol.* 2015;45(5):188-192. doi: 10.4274/tjo.48264.
40. European Glaucoma Prevention Study G, Miglior S, Pfeiffer N, et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2007;114(1):3-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.05.075.
41. Kocabeyoglu S, Mocan MC, Irkec M, Karakaya J. In Vivo Confocal Microscopic Evaluation of Corneas in Patients With Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma.* 2016;25(2):193-197. doi: 10.1097/IJG.000000000000110.
42. Юрьева Т.Н. Закономерности и механизмы формирования билатерального псевдоэксфолиативного синдрома // Офтальмохирургия. — 2011. — № 2. — С. 74–80. [Yur'eva TN. Regulari-

- ties and mechanisms of bilateral pseudoexfoliative syndrome formation. *Ophthalmosurgery*. 2011;(2):74-80. (In Russ.)]
43. Djordjevic-Jocic J, Zlatanovic G, Veselinovic D, et al. Transforming growth factor beta1, matrix-metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor in patients with pseudoexfoliation glaucoma/syndrome. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(3):231-236. doi: 10.2298/VSP120323ID.
44. Hammer T, Schlötzer-Schrebarth U, Naumann GOH. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1023-31. doi: 10.1001/archophth.119.7.1023.

Сведения об авторах

Инесса Станиславовна Белецкая — врач-офтальмолог, поликлиника с КДЦ. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: glaziki@list.ru.

Сергей Юрьевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Наталья Викторовна Ткаченко — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

Information about the authors

Inessa S. Beletskaya — Ophthalmologist, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glaziki@list.ru.

Sergey Yu. Astakhov — MD, PhD, Professor, Head of the Department, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Natalya V. Tkachenko — MD, PhD, Assistant, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.