

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)**

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт глазных болезней»
(ФГБНУ «НИИГБ»)**

**ДИСТРОФИЧЕСКИЕ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
РОГОВИЦЫ**

Учебное пособие для ординаторов, врачей курса повышения квалификации

Москва 2019

Дистрофические и дегенеративные заболевания роговицы/ Под редакцией С.Э. Аветисова / Составители: Труфанов С.В., Маложен С.А., Крахмалева Д.А., Шерстнева Л.В.

Методическое пособие посвящено наиболее часто встречающимся невоспалительным заболеваниям роговицы. В методическом пособии представлены современные генетические, морфологические и клинические аспекты дистрофических и дегенеративных заболеваний роговицы, основанные на последней международной классификации 2015 года. Представленные клиничко-диагностические и лечебные алгоритмы соответствуют современным международным стандартам и являются составной частью программы по специальности «офтальмология». Данное методическое пособие позволит обучающимся глубже ознакомиться с анатомией роговицы, способствовать правильному определению диагноза, выбору адекватной тактики лечения.

Учебное пособие предназначено для ординаторов, врачей курса повышения квалификации по специальности «Офтальмология».

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Аветисов Сергей Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой глазных болезней ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Труфанов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, и.о. заведующим отделением реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза ФГБНУ «НИИ глазных болезней».

Маложен Сергей Андреевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза ФГБНУ «НИИ глазных болезней».

Крахмалева Дарья Александровна – младший научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза ФГБНУ «НИИ глазных болезней».

Шерстнева Людмила Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры глазных болезней ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

ПРЕДИСЛОВИЕ

По данным ВОЗ слепота, возникшая вследствие поражения роговицы, занимает 4 место (5.1%) среди основных причин существенного снижения зрения в мире после катаракты, глаукомы и возрастной макулярной дегенерации.

Дистрофии роговицы – большая группа медленно прогрессирующих невоспалительных наследственных поражений роговицы, большинство из которых отличаются вариабельностью фенотипических проявлений. Характерно бинокулярное поражение и неуклонное прогрессирование, при отсутствии признаков воспаления, что приводит к помутнению роговицы.

Дегенерация – это процесс изменения клеток, отдельных их частей или межклеточного вещества, возникающий вследствие внешних воздействий в течение жизни организма, в результате которого происходит постепенное нарушение нормального состояния ткани или органа с возможной потерей его функциональной активности. Дегенерации роговицы могут быть результатом физиологических изменений на фоне старения, связаны с определенным системным заболеванием, местным воспалительным процессом или быть следствием хронического токсического воздействия вредных факторов окружающей среды на глаз. Дегенерации роговицы, в отличие от дистрофий, не передаются по наследству и имеют позднее начало. При значительном влиянии на остроту зрения терапия таких состояний должна быть направлена на устранение, в первую очередь, основного заболевания и только потом на непосредственное лечение изменений роговицы.

Важно помнить о существовании подобной патологии и своевременно дифференцировать с острыми воспалительными процессами различной этиологии, которые требуют неотложной терапии. Постановка правильного диагноза является ключевым фактором в выборе эффективной терапии и получении адекватных клинических результатов.

Зав. кафедрой глазных болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Академик РАН, профессор Аветисов С.Э

Оглавление

Раздел 1. СТРОЕНИЕ РОГОВИЦЫ	6
Раздел 2. ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ	13
Раздел 3. ДЕГЕНЕРАЦИИ РОГОВИЦЫ.....	36
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	59
ЛИТЕРАТУРА	60

Раздел 1. СТРОЕНИЕ РОГОВИЦЫ

Роговица – это высокоорганизованная, прозрачная ткань, состоящая из пяти слоев: эпителий, Боуменова мембрана, строма, Десцеметова мембрана и эндотелий.

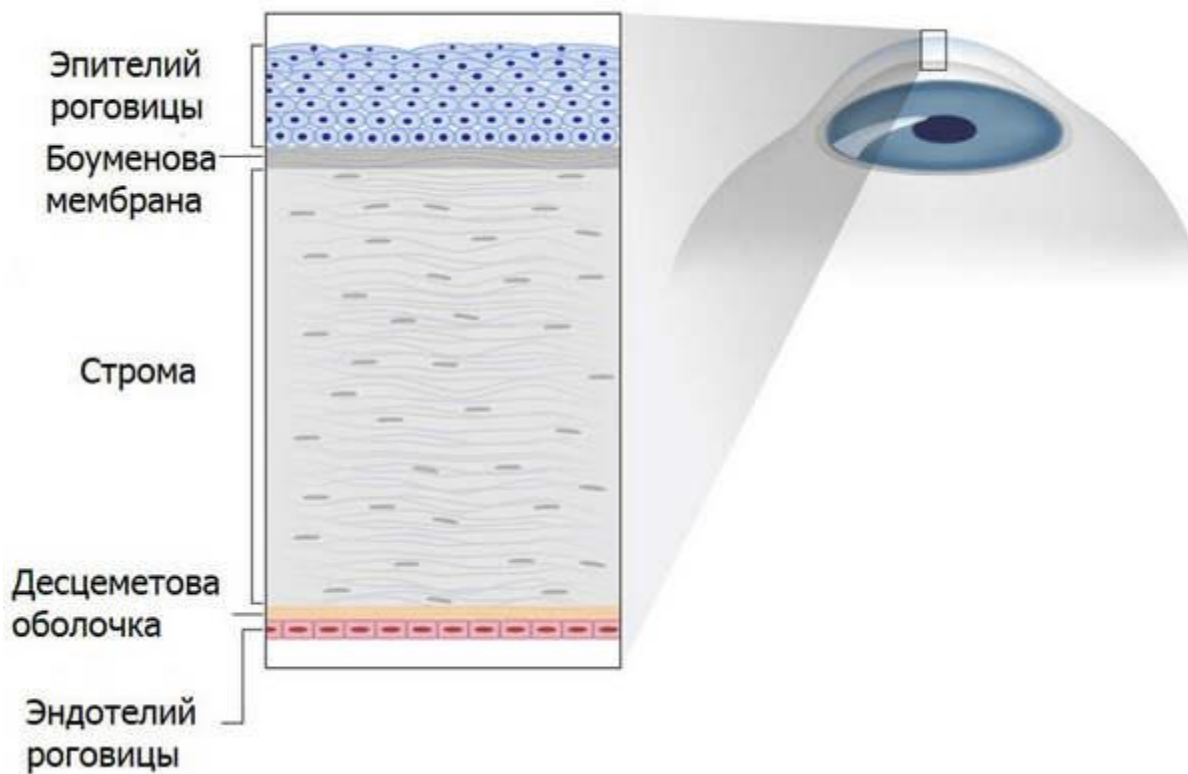


Рис. 1. Строение роговицы.

Роговица представляет собою часть наружной оболочки глазного яблока, которая переходит в склеру и конъюнктиву, выполняя в том числе и защитную функцию как механический барьер по сохранению целостности внутриглазных структур. Роговица, обладая уникальным строением, является основным преломляющим оптическим элементом глаза, который обеспечивает фокусировку видимого света на сетчатке. Для сохранения постоянства уникальных оптических и структурных свойств роговицы необходимо взаимодействие нескольких глазных структур и тканей. Веки, слезная пленка, обильная иннервация роговицы предохраняют ее от повреждений и инфекций со стороны эпителиальной поверхности. Слезная пленка и эпителий также играют роль оптически прозрачной и гладкой поверхности, которая обеспечивает отсутствие рефракционных искажений. Эндотелиальный слой,

регулируя транспорт жидкости через роговицу, поддерживает постоянство содержания воды в строме, обеспечивая тем самым прозрачность роговицы.

Толщина роговицы в центральной зоне в среднем равна 520 мкм. Роговица подразделяется на 5 слоев.

Таблица 1.

Слой роговицы.

Слой	Толщина (в мкм)	Состав
Эпителий	50	Многослойный плоский эпителий
Боуменова мембрана	8-14	Компактный слой неорганизованных коллагеновых волокон
Строма	500	Упорядоченно расположенные коллагеновые пластины и кератоциты
Десцеметова мембрана	10–12	Вещество базальной мембраны
Эндотелий	5	Однослойный простой плоский эпителий

Эпителий составляет приблизительно 10% толщины ткани, около 50 мкм. Он является самым наружным слоем роговицы и состоит из многослойного неороговевающего эпителия, лежащего на базальной мембране.

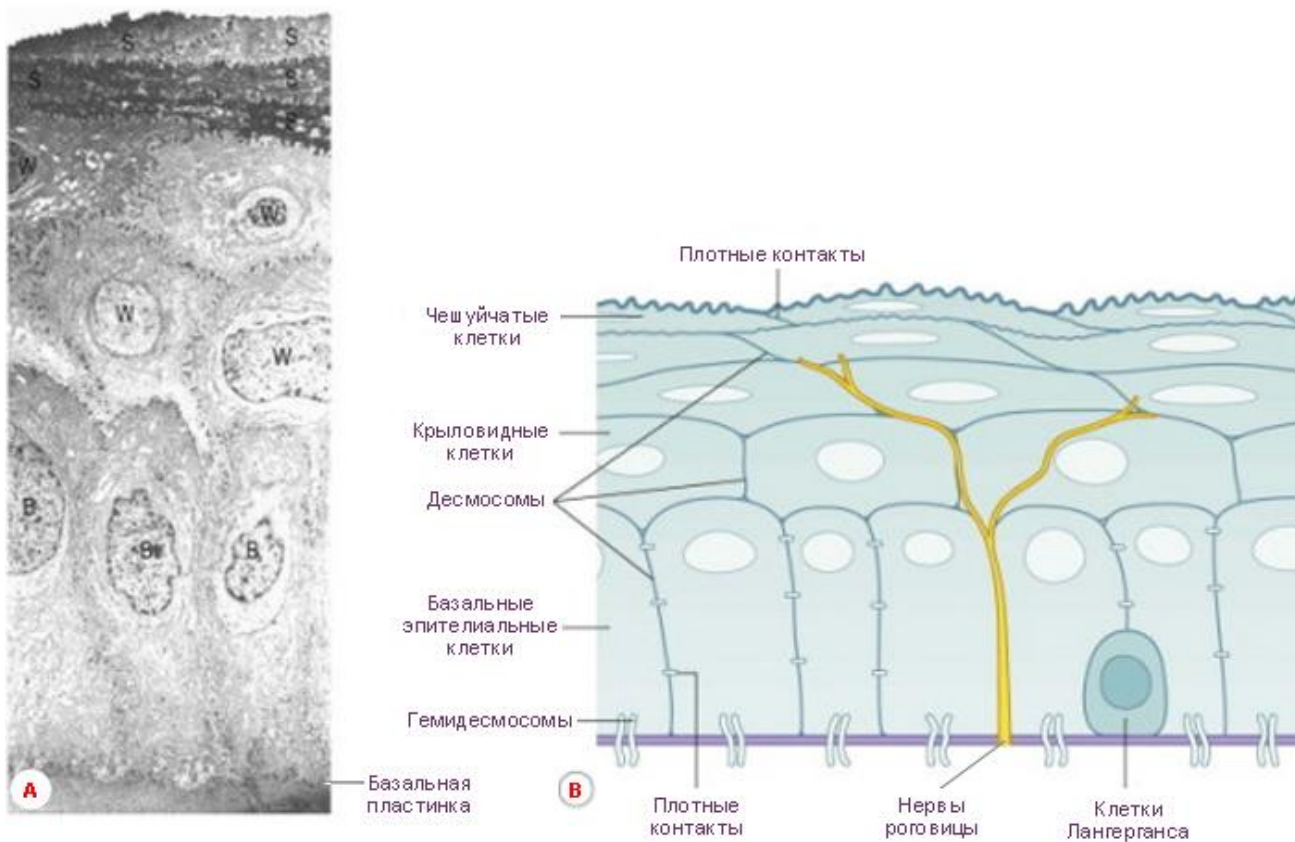


Рис. 2. Роговичный эпителий

Многослойный неороговевающий эпителий действует как главный защитный барьер роговицы. Он состоит из различных типов клеток. На базальной мембране находится слой базальных клеток столбчатой формы. Только эти клетки способны к митозу. Выше расположены два или три ряда крыловидных клеток. На поверхности роговицы лежат два–три слоя плоских клеток – поверхностные клетки. Наружные поверхностные плоские клетки секретируют гликокаликс и имеют выступы – микроворсинки и микроскладки, которые простираются в муциновый слой прикорнеальной слезной пленки, способствуя ее прикреплению и обеспечивая стабильность. Клетки эпителия соединяются между собой с помощью десмосом, а с базальной мембраной, которая является продуктом секреции базальных клеток, – с помощью гемидесмосом и других филаментов. Основная функция базальной мембраны заключается в присоединении эпителия роговицы к строме. Эпителий роговицы получает иннервацию из конъюнктивы и стромальных нервов. Жизненный цикл эпителиальных клеток составляет около недели.

Боуменова мембрана названа в честь английского анатома и офтальмолога Уильяма Боумена [Bowman W.]. Это бесклеточная упругая мембрана толщиной

8–14 мкм, расположенная между эпителием роговицы и стромой, образует переднюю границу стромы. Она состоит из хаотически расположенных волокон коллагена I типа, поддерживаемых протеогликановым матриксом.

Коллагеновые волокна Боуеновой мембраны тоньше, чем те, что лежат в строме роговицы. Они расположены беспорядочно и большинство из них продолжается в передние слои стромы. Из-за компактного расположения коллагеновых волокон Боуенова мембрана сравнительно устойчива к травмам, но легко проницаема для инфекции. При повреждении она не способна регенерировать, а в зоне ее дефектов образуются помутнения.

Основная часть роговицы представлена коллагеновой стромой толщиной около 450 мкм.

Строма (собственное вещество роговицы), которая занимает около 90% от общей толщины роговицы, состоит из коллагеновых волокон, кератоцитов и внеклеточного основного вещества. Коллагеновые компоненты стромы составляют более 70% от сухого веса роговицы. Прозрачность роговицы главным образом зависит от упорядоченности расположения волокон коллагена в строме. Средний диаметр отдельных волокон коллагена и среднее расстояние между ними практически одинаковы. Коллагеновые волокна с диаметром 25–35 нм, организованы в плоские пластины, называемые ламелями. Расстояние между волокнами в пластинах - 41,5 нм. Пластины простираются от лимба к лимбу и ориентированы под определенными углами друг к другу. Коллагеновые волокна образуют около 300 пластин в строме роговицы.

Внеклеточный (протеогликановый) матрикс или основное вещество представлено в роговице гликоаминогликанами. Основными гликоаминогликанами стромы являются кератин сульфат (65% от общего содержания гликоаминогликанов) и хондроитин сульфат.

Среди клеточных компонентов преобладают кератоциты (фибробласты роговицы), являющиеся основным типом клеток стромы. Они занимают 3–5% от объема стромы, имеют веретенообразную форму и располагаются между ламелями коллагеновых волокон. Кератоциты синтезируют коллаген и компоненты внеклеточного матрикса и, таким образом, принимают участие в поддержании постоянства состава стромы.

Десцеметова оболочка, или задняя пограничная мембрана — промежуточный слой между стромой и эндотелием роговицы. Названа мембрана в честь французского врача Жана Десцемета [Descemet J.]. Десцеметова мембрана является истинной базальной мембраной, расположенной на задней границе стромы. Ее постоянно секретирует эндотелий; она становится толще в течение всей жизни: от 3 мкм при рождении до 10 мкм у взрослых. Синтезированный до рождения слой оболочки, прилегающий к строме, называют "полосатой" зоной. Он несколько отличается по составу от нарастающего позднее со стороны передней камеры глаза

«неполосатого» (non-banded zone) слоя. Коллагеновые волокна разной ориентации в зоне, прилегающей к строме, перемежаются с «шагом», равным 110 нм. "Неполосатая" зона у женщин старше 70 лет примерно вдвое толще, чем у мужчин аналогичного возраста. Это может быть связано с гормональными изменениями. Здоровая Десцеметова оболочка содержит коллаген IV, коллаген VIII, фибронектин, энтактин, ламинин и перлекан. Десцеметова мембрана слабо прикреплена к строме и, таким образом, может быть отслоена хирургическим путем как единый лист. Хотя Десцеметова мембрана не имеет эластичных волокон, она обладает упругостью вследствие определенного расположения коллагеновых волокон. Мембрана заканчивается вблизи лимба в виде линии Швальбе [Schwalbe G.]. Десцеметова мембрана устойчива к ферментативному разложению фагоцитами и токсинами.

Эндотелий (задний эпителий) физиологически наиболее важный монослой роговицы человека. В процессе эмбриологического развития он формируется из нервного гребня. Полное покрытие эндотелиальными клетками задней поверхности роговицы происходит уже во втором триместре беременности.

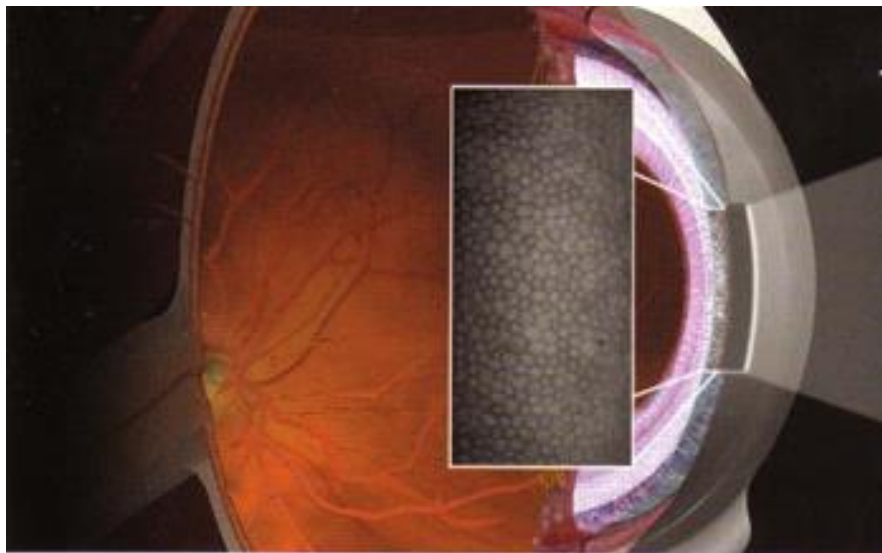


Рис. 3. Эндотелий роговицы

Нормальный эндотелий роговицы представляет собой монослой однородных клеток преимущественно гексагональной формы. Порядок расположения клеток на плоскости в виде пчелиных сот дает наибольшую эффективность с точки зрения общей площади межклеточного взаимодействия и компактности.

Основные функции эндотелиального слоя – барьерные и насосные (помповые). Уникальные шестиугольные эндотелиальные клетки действуют в качестве барьера для жидкости, которая движется из передней камеры глаза в строму, содержащую большое количество гликоаминогликанов. Гликоаминогликаны способны адсорбировать значительное количество

жидкости, тем самым создавая отек роговицы, что, в свою очередь, ведет к снижению остроты зрения.

Эндотелиальные клетки – наиболее метаболически активный компонент роговицы. Их жидкостные насосы (помпы) работают непрерывно, активно перемещая воду из стромы обратно в переднюю камеру глаза. Динамическое равновесие между эндотелиальными барьерными функциями и активными насосными регулирует гидратацию роговицы, сохраняя ее прозрачность. Существует обратная зависимость между возрастом и плотностью эндотелиальных клеток. При рождении эндотелий человека представляет собой монослой, в котором количество клеток достигает 500000. При этом их плотность может превышать 7500 клеток/мм². В течение жизни плотность клеток эндотелия роговицы снижается. Плотность клеток эндотелия роговицы 2-месячных младенцев достигает 5624 клеток/мм², а к концу первого года жизни ребенка – 4252 клеток/мм². Быстрое снижение плотности, происходящее на протяжении первого года жизни, отражает взаимоотношение фиксированного количества популяции эндотелиальных клеток к увеличению размера роговицы при нормальном росте глаза. В возрасте 5-ти лет плотность эндотелия роговицы составляет около 3591 клеток/мм², 10-ти лет – примерно 2697 клеток/мм². Плотность клеток продолжает падать с уменьшающимся уровнем потерь до 20–25 лет. Затем происходит медленное постепенное снижение. Подсчитано, что в возрасте от 20 до 80 лет снижение средней плотности клеток составляет 0,52–0,6% в год, что связано уже только с апоптозом отдельных клеток эндотелия. Одновременно со снижением числа клеток наблюдается увеличение средней площади клетки (полимегатизм) из оставшейся живой популяции, повышается уровень неоднородности их размера (плеоморфизм). Это свидетельствует о том, что эндотелиальные клетки роговицы человека имеют ограниченное количество, и не могут или резко ограничены в возможности размножаться в естественных условиях.

Хотя эндотелий роговицы человека находится в нерепликативном состоянии внутри глаза, *ex vivo* исследования механических ранений и лечение эндотелиальных клеток роговицы человека с использованием этилендиаминтетраацетата доказали, что эндотелиальные клетки роговицы сохраняют способность к пролиферации. N.C. Joуse и соавт. (1996) показали, что эндотелиальные клетки роговицы человека заблокированы в G1-фазе клеточного цикла в естественных условиях. Их последующие исследования обнаружили, что контакт-зависимое ингибирование играет важную роль в индукции блокирования клеточного цикла и, взаимодействуя с трансформирующим фактором роста-β2 (найден в водянистой влаге), поддерживает эндотелиальный слой роговицы в непролиферативном состоянии. Клетки эндотелия роговицы человека имеют нормальные клеточные теломеры,

всвязи с чем неспособность размножаться в естественных условиях не связана с их укорочением.

Поскольку эндотелий роговицы человека не может активно делиться внутри глаза, замещения мертвых или травмированных клеток (регенеративное заживление) не происходит. Вместо этого существующие клетки эндотелия роговицы «распластываются» для поддержания функциональной целостности эндотелиального слоя, сохраняя постоянство водного состава роговицы и ее прозрачность.

Феномен распластывания клеток может быть связан с изменчивостью формы эндотелиальных клеток (плеоморфизм) и их размера (полимегатизм) и часто наблюдается у пожилых людей. При этом, даже с учетом возрастного снижения плотности эндотелия роговицы, его средний резерв обычно достаточен, чтобы поддерживать барьерную и насосную функции в течение всей жизни, без необходимости медицинского вмешательства.

Размер клеток эндотелия, их форма и количество указывают на возраст и степень стрессовых воздействий на эндотелиальный слой роговицы человека в течение его жизни. Высокая плотность клеток с наличием однородных гексагональных клеток и низкий коэффициент вариации, который отражает плеоморфизм и полимегатизм – нормальное состояние эндотелия роговицы. В свою очередь, низкая клеточная плотность с небольшим количеством гексагональных клеток и высоким коэффициентом вариации указывает на то, что эндотелиальный слой подвергался стрессовым воздействиям.

Размеры типичной здоровой эндотелиальной клетки человека: 5 мкм в высоту, 18-20 мкм в ширину. Диаметр ядра клетки около 7 мкм. Задняя поверхность клетки покрыта множеством микроворсинок, которые выступают на 0,5-0,6 мкм в переднюю камеру глаза. Световая электронная микроскопия показала, что между клетками расположены щелевидные пространства шириной в 30 мкм, которые уменьшаются до 3 мкм по направлению к передней камере в месте так называемых щелевидных межклеточных контактов (gap junction). Фокальные плотные межклеточные контакты (tight junction) соединяют эндотелиальные клетки в их апикальной трети. В местах соединения эндотелиальных клеток отсутствуют контакты при помощи десмосом.

Раздел 2. ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ

Термин "дистрофия" (др.-греч. dystrophe, от dys... — приставка, означающая затруднение, нарушение, и trophe — питание) был впервые использован в медицине в 1884 году для описания болезней мышц Вильгельмом Эрбом. Уже через шесть лет Артур Греноу применил этот термин для описания характерных поражений роговицы у двух пациентов с зернистой и пятнистой дистрофией. Несколько позже Байбер и Фукс выявляют и другие дистрофические изменения в роговой оболочке, предполагая, что патологические процессы являются следствием недостатка питательных веществ, гормонов, кровоснабжения и иннервации.

В современной офтальмологии термин "дистрофия роговицы" используется для обозначения группы наследственных заболеваний роговицы, обычно имеющих аутосомно-доминантный тип наследования, двусторонних, симметричных, медленно прогрессирующих, первично поражающих один слой роговицы, не имеющих отношения к внешним воздействиям или системным факторам.

Дистрофии, как правило, начинаются в молодом возрасте, в первое-второе десятилетие жизни, при этом могут долгое время не иметь явных клинических проявлений. Дистрофии роговицы можно классифицировать по генетическим нарушениям, гистологическим и биохимическим изменениям, в соответствии с локализацией в анатомически выделяемых слоях роговицы, по степени тяжести течения.

Большинство дистрофий роговицы диагностируются по клиническим признакам, таким, как сроки манифестации, двустороннее проявление, характерный вид и глубина помутнений, незаинтересованность лимбальной зоны, отсутствие симптомов воспаления. Но необходимо учитывать, что при разных фенотипах одной и той же дистрофии клинические проявления могут широко варьировать. Кроме того, наличие вторичных изменений, таких, как рубцы, дегенерация, васкуляризация - могут маскировать клинические признаки дистрофии, тем самым создавая диагностические трудности. Дистрофии роговицы, представляющие собой характерные диффузные помутнения различной формы и локализации, часто сочетающиеся с болевым синдромом за счет рецидивирующих эрозий эпителия, могут быть приняты за вирусную или бактериальную инфильтрацию роговой оболочки глаза. В результате чего назначается неадекватная терапия. Для того, чтобы избежать ошибок, необходим осмотр роговицы контралатерального глаза в прямом и непрямом освещении. Наличие характерного помутнения роговой оболочки контралатерального глаза может быть признаком дистрофии роговицы и исключать воспалительный процесс. С другой стороны, ряд инфекционно-

воспалительных процессов и рубцов могут быть причиной вторичных дегенеративных нарушений, которые напоминают дистрофии роговицы.

Развитие генотипического анализа способствовало значительному прогрессу в изучении дистрофий роговицы. Генетическая характеристика дистрофий роговицы показала, как их генетическую, так и фенотипическую гетерогенность, то есть различные гены могут быть ответственны за один фенотип дистрофии. В то же время один ген (TGFB1) вызывает различные аллельные фенотипы дистрофий.

Учитывая объем знаний, накопленный о дистрофиях за последние десятилетия, развитие генетического анализа, назревшую необходимость создать общепринятую классификацию, в 2005 году был учрежден Международный Комитет по классификации дистрофий роговицы, куда вошли ведущие офтальмологи, генетики, морфологи со всего мира, изучающие данную проблему. Созданный комитет должен был разработать классификацию дистрофий роговицы, которая отражала бы современные клинические, гистологические и генетические знания, которую можно было бы легко адаптировать к получаемым сведениям при обнаружении новых генов и мутаций, и для простоты использования она соответствовала бы наиболее распространенной "анатомической" классификации. В 2008 году в результате долгой и кропотливой работы такая классификация была создана и опубликована.

В новой номенклатуре каждая позиция по определенной дистрофии представляла собой краткое резюме имеющихся генетических, клинических и морфологических данных. Кроме того, каждой дистрофии была присвоена цифровая категория от 1 до 4 в зависимости от степени доказанности ее существования как отдельной нозологической единицы.

Категория 1 – это четко определенная дистрофия роговицы, в которой ген был картирован, были определены специфические мутации.

Категория 2 – это четко определенная дистрофия роговицы, при которой были картированы 1 или более определенных хромосомных локусов, но ген(ы) еще предстоит определить.

Категория 3 – это четко определенная дистрофия роговицы, при которой поражение еще не было картировано в хромосомном локусе.

Категория 4 предназначалась для предполагаемых новых или ранее известных дистрофий роговицы, у которых доказательств, что это самостоятельное заболевание (дистрофия), в настоящий момент нет.

В 2015 году классификация была несколько модифицирована, опубликована ее 2-ая редакция, которая приведена ниже.

Классификация дистрофий роговицы

Эпителиальные и субэпителиальные дистрофии:

1. Дистрофии базальной мембраны эпителия - К1;
2. Дистрофия эпителиальной рецидивирующей эрозии - К3;
3. Субэпителиальная мукоидная дистрофия - К4;
4. Дистрофия роговицы Месманна - К1;
5. Эпителиальная дистрофия роговицы Лиша - К2;
6. Студенистая каплевидная дистрофия - К1.

Эпителиально-стромальные дистрофии, связанные с мутацией TGFBI гена:

1. Дистрофия Рейс–Бюклерса - К1;
2. Дистрофия роговицы Тиля-Бенке - К1;
3. Решетчатая дистрофия роговицы, тип 1 - К1;
4. Гранулярная дистрофия роговицы, тип 1 - К1;
5. Гранулярная дистрофия роговицы, тип 2 - К1.

Стромальные дистрофии:

1. Пятнистая дистрофия роговицы - К1;
2. Дистрофия роговицы Шнайдера - К1;
3. Врожденная стромальная дистрофия роговицы - К1;
4. Крапчатая дистрофия роговицы - К1;
5. Задняя аморфная дистрофия роговицы - К3;
6. Центральная облаковидная дистрофия Франко - К4;
7. Пре-Десцеметова дистрофия роговицы - К4.

Эндотелиальные дистрофии:

1. Эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса - К1, К2, К3;
2. Задняя полиморфная дистрофия роговицы - К1 или К2;
3. Врожденная эндотелиальная дистрофия - К1;
4. X-связанная эндотелиальная дистрофия роговицы - К2.

Дистрофия базальной мембраны эпителия (ДБМЭ) - одна из часто встречающихся дистрофий. Хотя она включена в представленную классификацию и поражает один слой роговицы, что типично для дистрофических поражений, только небольшое число случаев имеет доказанное наследование. В большинстве случаев состояние считают специфической реакцией роговицы на внешние воздействия, то есть дегенерацией, которое обусловлено аномальным восстановлением, созреванием и формированием базальной мембраны, приводящим к образованию патологических комплексов адгезии и ослабленному прикреплению эпителия к строме.



Рис. 4. Дистрофия базальной мембраны эпителия, структурные изменения.

Проявления: дистрофия встречается у 2% в популяции, чаще у женщин. При биомикроскопии в эпителиальном слое роговицы выявляются сероватые включения, тонкие линии, микрокисты. Эти образования формируют различные типы рисунка в субэпителиальном слое: точечные и микрокистные изменения, географический рисунок, рисунок "отпечатка пальца", "булыжной мостовой". Со временем изменения могут менять свою локализацию и тип рисунка. Так как эти интраэпителиальные поражения полупрозрачны и могут быть очень маленькими по размеру, биомикроскопия должна проводиться с особой тщательностью с использованием различной техники освещения. При гистологическом исследовании выявляются интраэпителиальные разрастания или многослойные образования базальной мембраны эпителия, которые формируют географический рисунок или рисунок "отпечатка пальца". Точечные изменения представляют собой псевдокисты, содержащие твердые частицы в цитоплазме, и скопление клеточного детрита между патологическими разрастаниями мембраны либо в слоях эпителия.

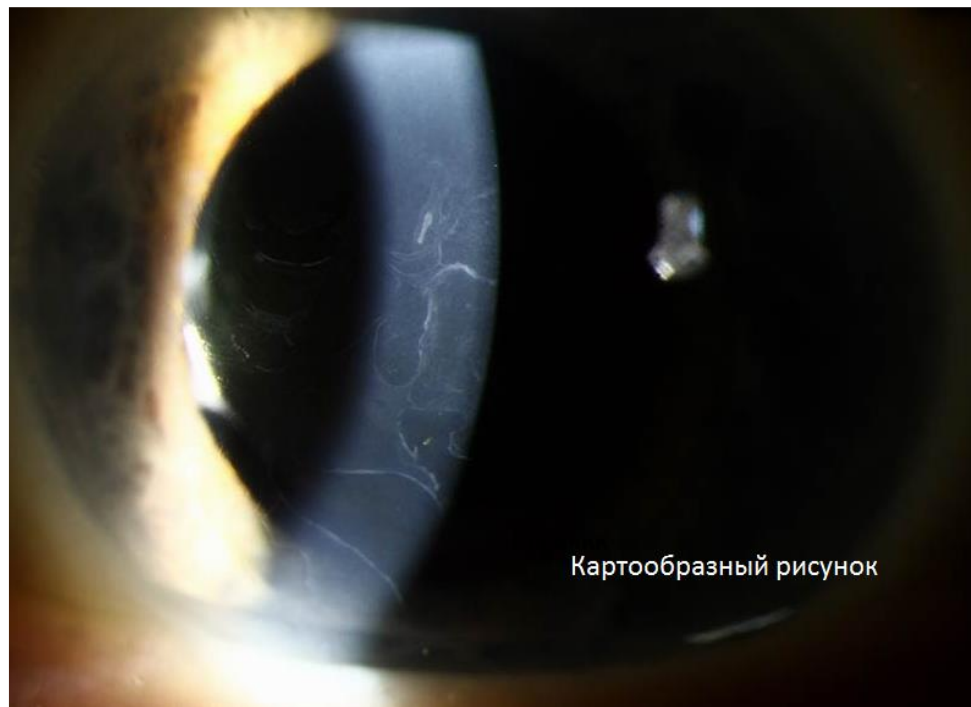


Рис. 5. Дистрофия базальной мембраны эпителия. Картообразный рисунок.

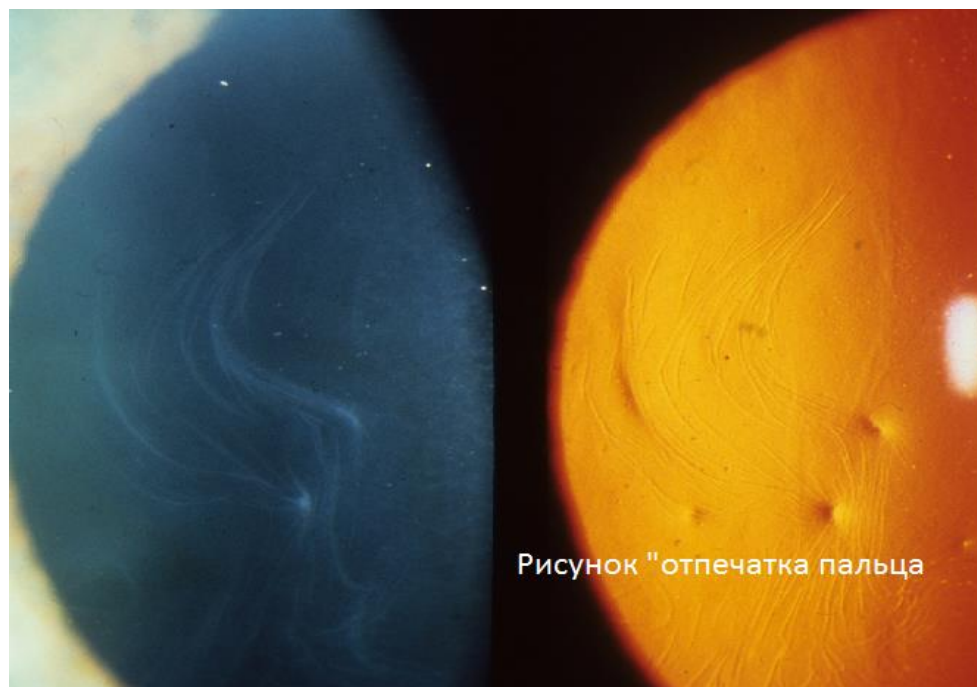


Рис. 6. Дистрофия базальной мембраны эпителия. Рисунок «отпечатка пальца».

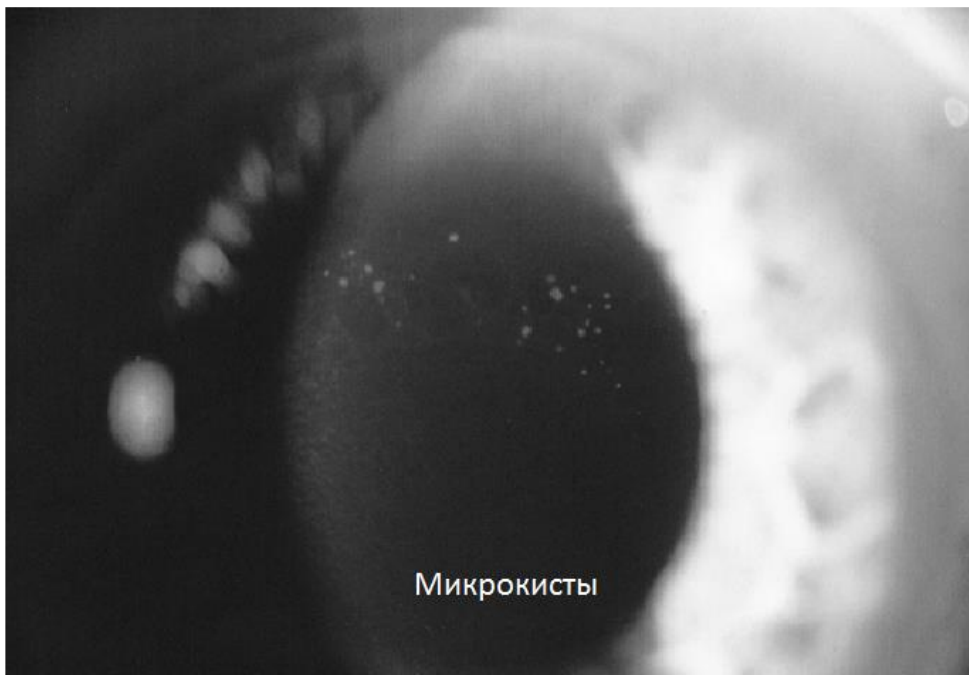


Рис. 7. Дистрофия базальной мембраны эпителия. Микрокисты.

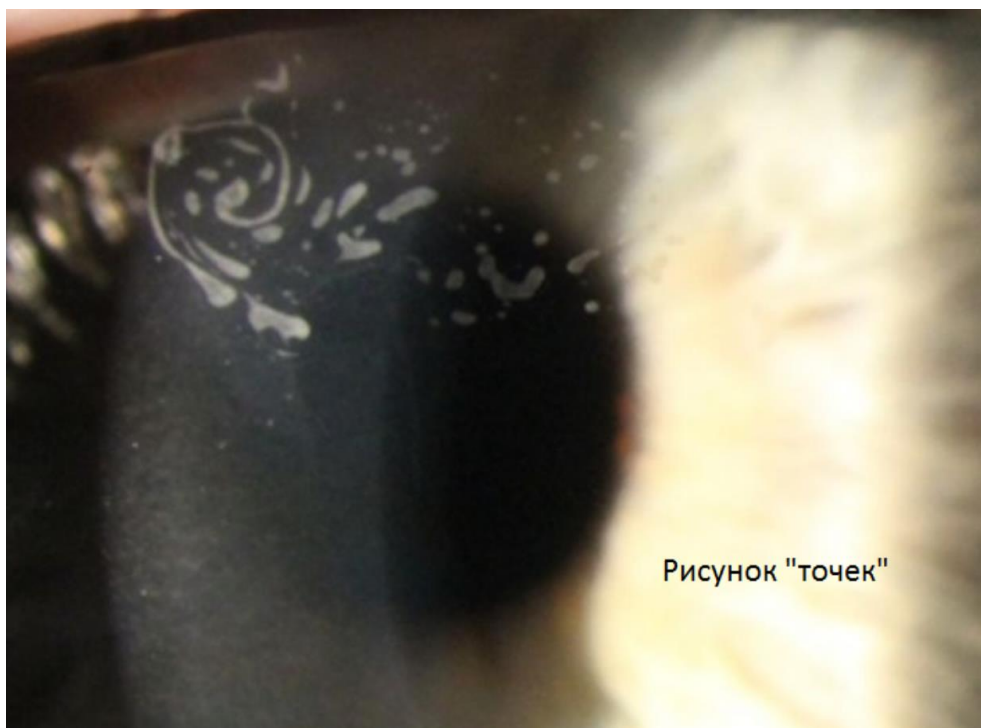


Рис. 8. Дистрофия базальной мембраны эпителия. Рисунок «точек».

Симптоматика дистрофии тесно связана с синдромом рецидивирующей эрозией роговицы и временным незначительным снижением остроты зрения,

что чаще имеет место у пациентов старше 30 лет. Считается, что от 10 до 30% пациентов ДБМЭ подвержены рецидивам эрозии роговицы, и у 50% больных с рецидивирующей эрозией роговицы выявляются признаки ДБМЭ.



Рис. 9. Рецидивирующая эрозия роговицы.

При изменениях базальной мембраны в оптическом центре возможен неправильный астигматизм. В большинстве случаев дистрофия протекает бессимптомно.

Дистрофия Рейс-Бюклерса – аутосомно-доминантная, билатеральная, центральная дистрофия роговицы с первичным поражением боуменоваго слоя, начальные признаки которой появляются в первые годы жизни в виде поверхностных линейных и кольцевидных сероватых помутнений, сопровождающихся рецидивирующими эрозиями с выраженным болевым компонентом.

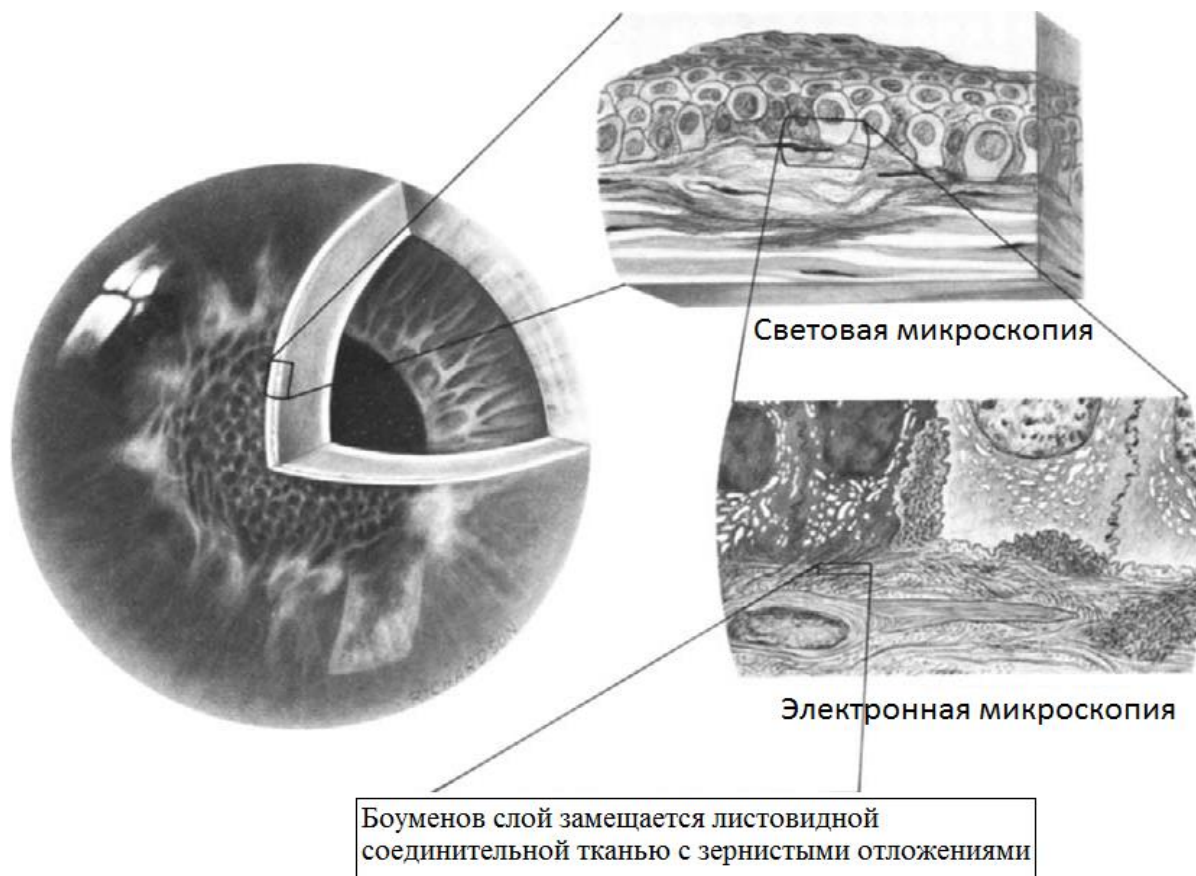


Рис.10. Дистрофия Рейс-Бюклерса.

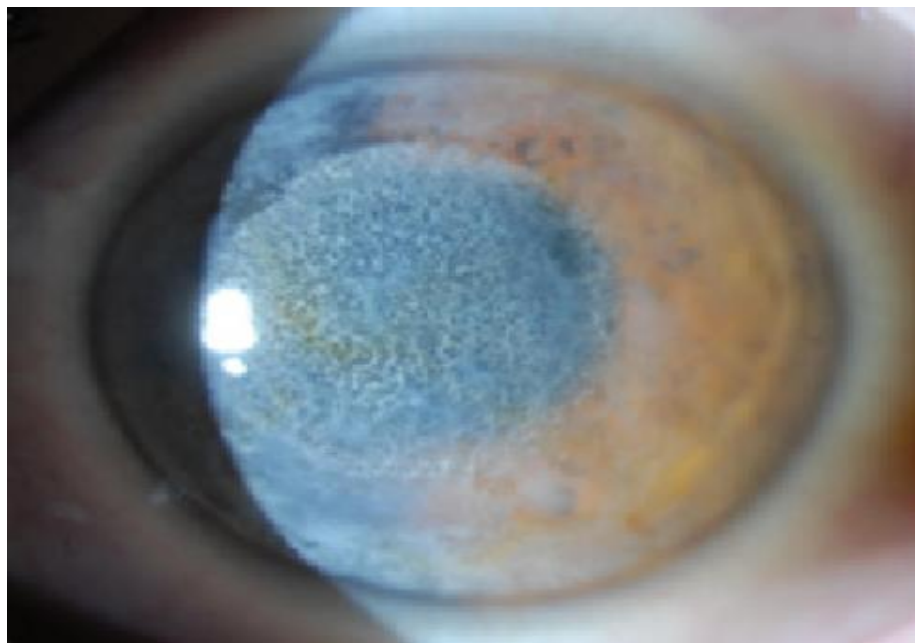


Рис.11. Дистрофия Рейс-Бюклерса.

К 20-30 годам помутнения прогрессируют, сливаются между собой, сохраняя характерный географический рисунок, распространяясь на среднюю периферию и глубже в строму, развивается диффузное стромальное неинтенсивное помутнение (хейз).

Частота эрозий с возрастом заметно уменьшается, снижается острота зрения из-за прогрессирования помутнений и неправильного астигматизма. Снижение остроты зрения при этой дистрофии более выражено, чем при схожей дистрофии Тилля-Бенке из-за большего нарушения регулярности передней поверхности роговой оболочки глаза. При гистологическом исследовании видно, что эпителиальный слой теряет регулярную архитектуру, местами утолщен, повторяет измененный рельеф подлежащей соединительной ткани. Местами отсутствует базальная мембрана эпителия. Боуменов слой замещается листовидной фиброцеллюлярной соединительной тканью с зернистыми отложениями, которая в развитой стадии заболевания распространяется в передние слои стромы.

Для стромальных дистрофий и ряда эпителиально-стромальных характерным является отложение патологических веществ между коллагеновыми фибриллами или в кератоцитах. Это могут быть как нормальные метаболиты, представленные в избыточном количестве, как гликозамингликаны при макулярной дистрофии, так и вещества, не встречающиеся в роговой оболочке в норме (амилоид, холестерол, гиалин).

Зернистая (гранулярная) дистрофия роговицы, тип 1 (классическая) имеет аутомно-доминантный тип наследования, билатеральная, симметричная.

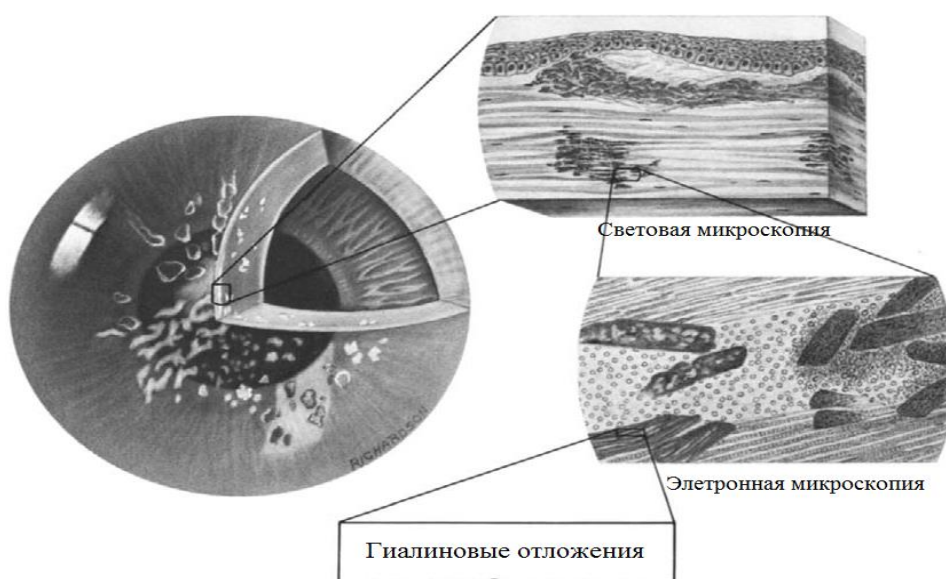


Рис. 12. Зернистая (гранулярная) дистрофия роговицы

Заболевание проявляется в первую декаду жизни. Осмотр за щелевой лампой выявляет хорошо видимые гранулы, которые кажутся белыми при прямом освещении. При ретроиллюминации эти гранулы состоят из чрезвычайно мелких, полупрозрачных точек, выглядят как вакуоли, стеклянные осколки, или измельченные крошки. Помутнения не захватывают лимбальную зону.

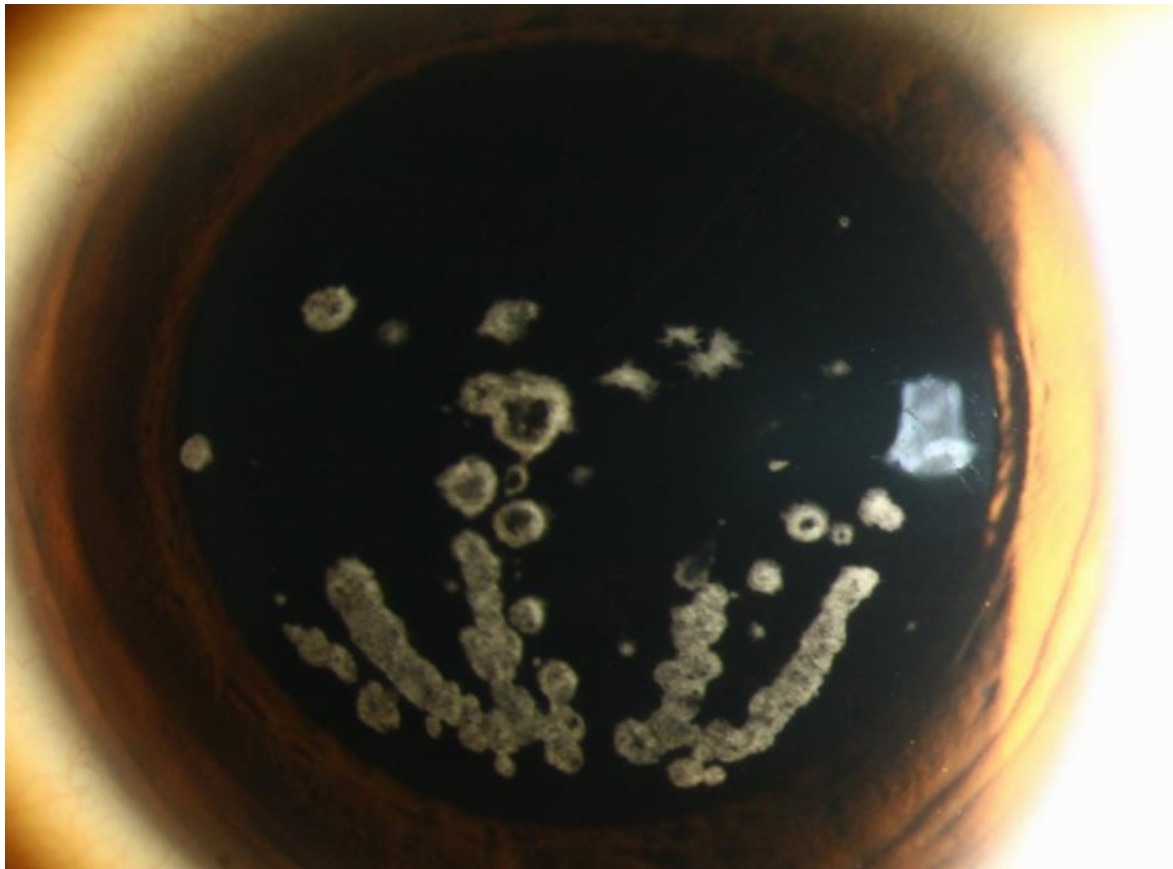


Рис. 13. Зернистая (гранулярная) дистрофия роговицы.

У детей коричневые гранулы, образующие вихревидный рисунок, расположены относительно поверхностно и распространяются к слою Боумена. В дальнейшем гранулы простираются в глубокие слои стромы вплоть до десцеметовой мембраны. Блики и светобоязнь являются относительно ранними симптомами. Так как на начальных этапах регулярность передней поверхности не нарушена, острота зрения остается высокой. С возрастом помутнения прогрессируют, сливаются между собой, острота зрения постепенно снижается. Иногда имеют место рецидивирующие эрозии. В развитых стадиях острота зрения редко снижается менее 0,1. Как правило, к 50-60 годам необходима кератопластика, после которой вероятны рецидивы в течении нескольких лет (от 1 до 20 лет).

Зернистая (гранулярная) дистрофия роговицы, тип 2 считается комбинированной зернисто–решетчатой. Также часто именуется дистрофией роговицы Авеллино по местности, где проживала семья, страдающая таким заболеванием. По данным световой микроскопии помутнения роговицы простираются от базального эпителия до глубокой стромы. Помимо типичных для зернистой дистрофии 1 типа гиалиновых отложений в строме присутствует амилоид. Заболевание начинается в первой декаде жизни, но выявляется чаще в подростковом возрасте или в ранней зрелости. Начальными признаками дистрофии, которые выявляются под щелевой лампой, считаются поверхностные стромальные крошечные белесые точки. На следующем этапе между поверхностной и средней стромой появляются кольцевидные или в форме снежинки помутнения. У некоторых пациентов в более глубоких слоях также имеют место решетчатые линии. Как правило, эти линии расположены глубже, чем стромальные помутнения в виде снежинок. На заключительном этапе полупрозрачные плоские крошковидные помутнения, расположенные поверхностно, могут сливаться между собой. У некоторых пациентов проявления дистрофии ограничиваются только множеством белых точек. Пациенты с зернистой дистрофией 2 типа имеют меньше помутнений, чем зернистой дистрофией 1 типа. Острота зрения уменьшается с возрастом, так как постепенно вовлекается центральная зона. При эрозиях, которые, как правило, не имеют тяжелого течения, возникают болевые ощущения. Заболевание прогрессирует медленно, несколько быстрее при гомозиготной форме.

Решетчатая дистрофия роговицы, тип 1 считается классической решетчатой дистрофией роговицы.

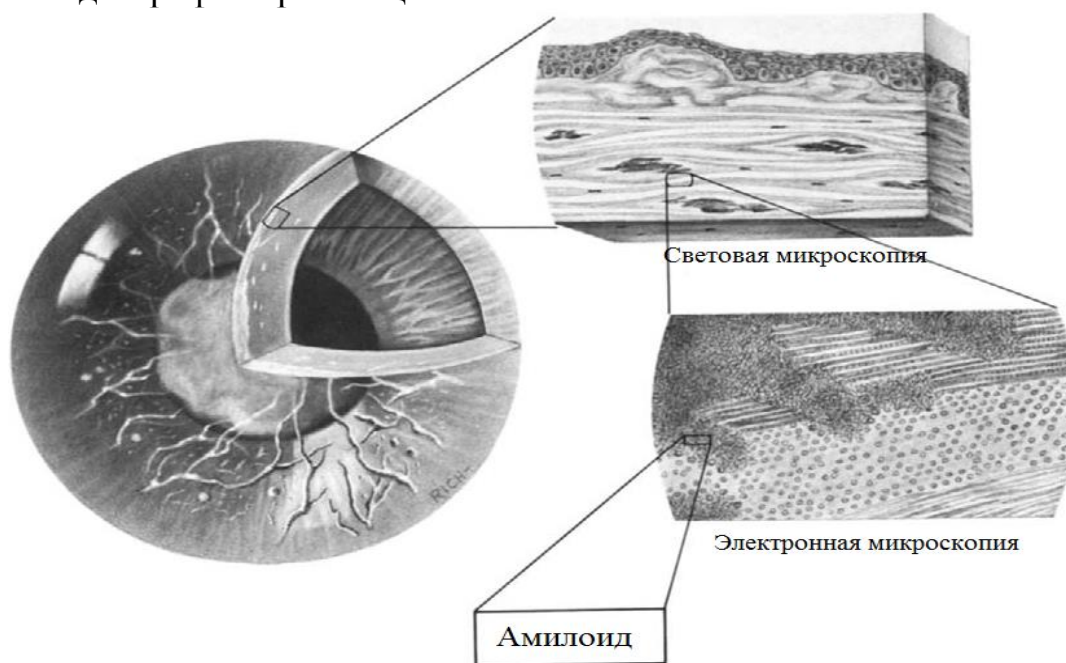


Рис.14. Решетчатая дистрофия роговицы.

При гистологическом исследовании выявляются отложения амилоидного вещества в строме, которые нарушают ламеллярную архитектуру роговицы. Так же может отмечаться эпителиальная атрофия и дегенеративные нарушения базальных эпителиальных клеток; очаговое истончение или отсутствие слоя Боумана. При биомикроскопии уже концу первого десятилетия жизни видны тонкие ветвящиеся, отражающие свет, линии и/или субэпителиальные, беловатые, овальные точки. Линии появляются в центре достаточно поверхностно, распространяясь на периферию и вглубь роговой оболочки глаза, но оставляя периферию, десцеметову мембрану и эндотелий интактными.

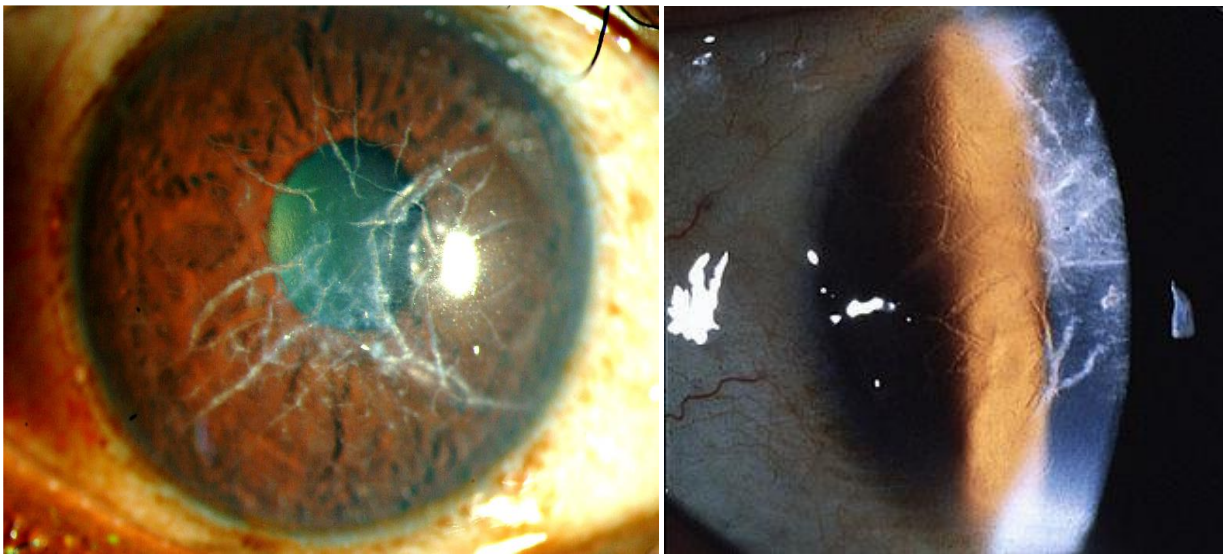


Рис. 15. Решетчатая дистрофия роговицы.

Диффузное стромальное помутнение матового цвета, как правило, развивается позже, сопровождается рецидивирующими эрозиями. Дискомфорт, боль и зрительные нарушения иногда начинаются уже в первое десятилетие жизни. Зрительные нарушения становятся значительными к четвертому десятилетию, что часто является показанием к кератопластике в этом возрасте.

Решетчатая дистрофия роговицы, тип 2 была внесена в первую редакцию современной классификации лишь условно, исключена из второй, не считается дистрофией роговицы как таковой, а является глазным проявлением семейного амилоидоза. Сопровождается краниальной нейропатией, проявляющейся как лицевой парез, бульбарный паралич, периферической полинейропатией. При биомикроскопии изменения сходны с типом 1. Чувствительность роговицы снижена или отсутствует. Острота зрения сохраняется достаточно высокой длительное время, так как дистрофия прогрессирует от периферии к центру роговицы. Развивается симптоматика синдрома сухого глаза. В пожилом возрасте могут возникать рецидивирующие эрозии роговицы. Течение заболевания медленно прогрессирующее. У большинства может не быть

серьезных нарушений до седьмого десятилетия. Существует повышенный риск открытоугольной глаукомы.

Макулярная (пятнистая) дистрофия роговицы

Морфологические изменения связаны с избыточным отложением в строме, эндотелии и десцеметовой мембране внутриклеточно и внеклеточно гликозаминогликанов. Заболевание проявляется в детском возрасте диффузным помутнением стромы, распространяющимся до лимба; позже обнаруживаются поверхностные центральные проминирующие неправильной формы белесые помутнения в виде пятен.



Рис.16. Макулярная (пятнистая) дистрофия роговицы.

В отличие от зернистой дистрофии, нет четких зон между помутнениями роговицы. В развитой стадии вовлекается эндотелий и десцеметова мембрана, на десцеметовой мембране обычно имеются каплевидные наложения гутты. Позднее из-за эндотелиальной декомпенсации строма отекает и утолщается. К 20-30 годам острота зрения обычно значительно снижена, как и чувствительность роговицы, появляется светобоязнь. Из-за рецидивирующих эрозий возникают приступы боли.

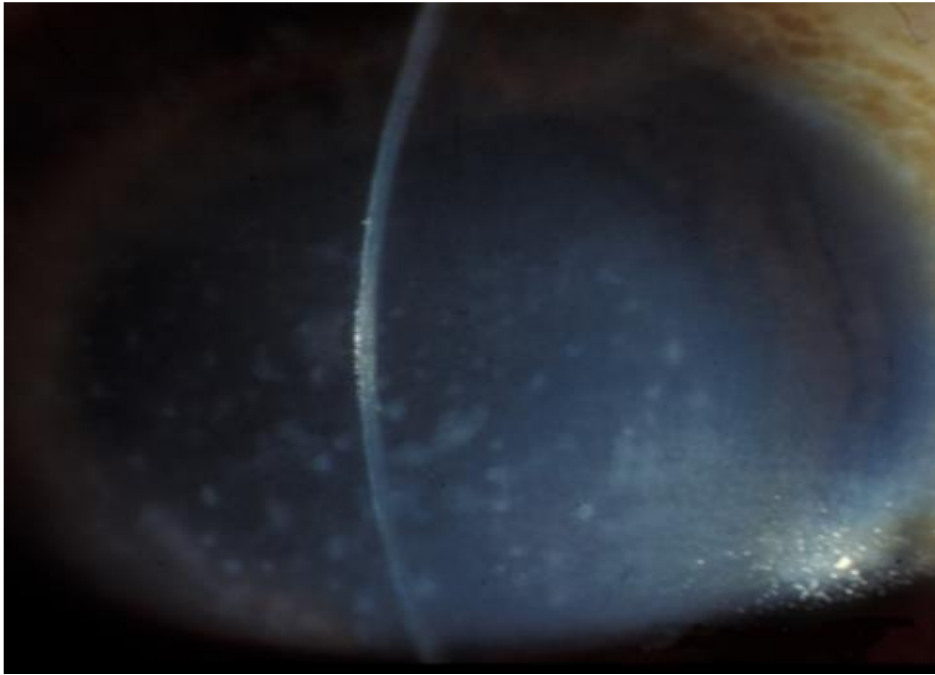


Рис. 17. Макулярная (пятнистая) дистрофия роговицы.

При дистрофии роговицы Шнайдера в базальных клетках эпителия, слое Боумена, строме выявляются аномальные отложения внутри - и внеклеточных этерифицированных и неэтерифицированных фосфолипидов и холестерина. Диагноз ставится обычно во втором или третьем десятилетии при кристаллической форме, несколько позже - при бескристаллической.



Рис. 18. Дистрофия роговицы Шнайдера.

Визуализируется центральное помутнение роговицы и/или субэпителиальные кристаллы в виде снежинок. Затем появляется периферическое кольцевидное помутнение. Только 50% больных имеют кристаллы. Они иногда односторонние, редко регрессируют, могут появляться на поздних стадиях болезни. Острота зрения снижается с возрастом, появляются блики. При хорошем скотопическом зрении существенно страдает фотопическое. С возрастом уменьшается чувствительность роговицы. У родственников семьи, вовлеченной в патологический процесс, как с дистрофией роговицы, так и без нее возможна гиперлиппротеинемия.

Эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса является тяжелым, прогрессирующим заболеванием, которое характеризуется асимметричным, двусторонним, медленно прогрессирующим отеком роговицы.

Встречается, как правило, у пожилых пациентов.

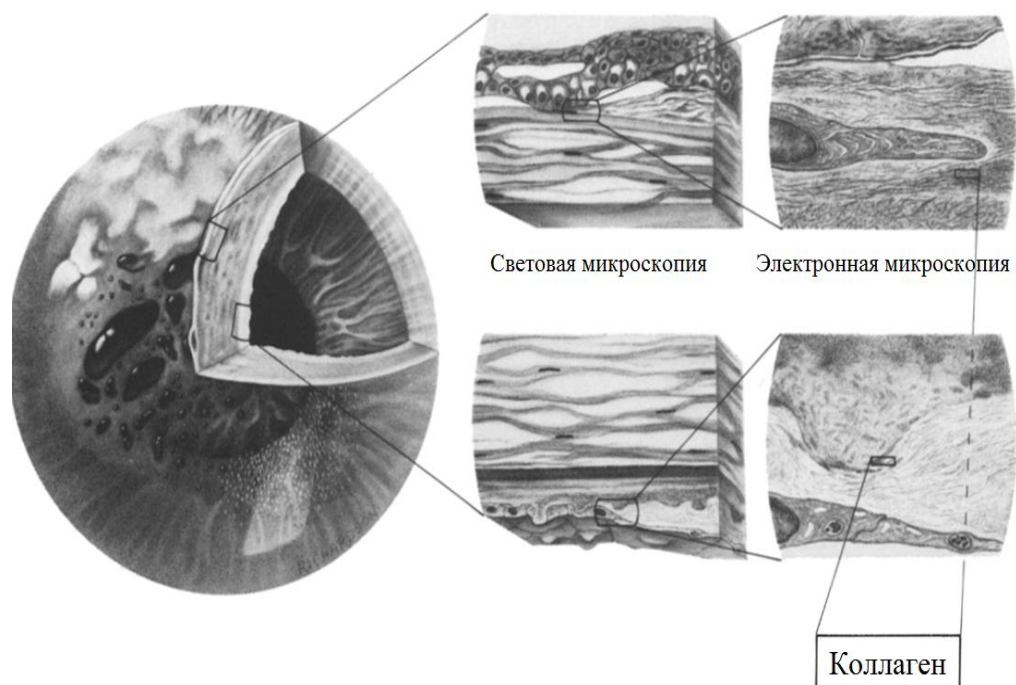


Рис. 19. Эндотелиальная дистрофия Фукса.

Классификация, этиология, патогенез.

Эндотелиальная дистрофия Фукса относится к группе дистрофий десцеметовой мембраны и эндотелия. В IC3D классификации эта группа выглядит следующим образом:

- эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса (FECD) C1, C2, или C3;
- задняя полиморфная дистрофия роговицы (PPCD) C1 или C2;
- врожденная наследственная эндотелиальная дистрофия 1 (CHED1) C2;
- врожденная наследственная эндотелиальная дистрофия 2 (CHED2) C1;

х-сцепленная эндотелиальная дистрофия роговицы (ХЕСД) С2.

Эндотелиальная дистрофия Фукса – наиболее распространенная из дистрофий десцеметовой мембраны и эндотелия. Считается, что эндотелиальная дистрофия Фукса, как правило, наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной или высокой степенью пенетрантности (частота или вероятность проявления гена). Хотя в некоторых исследованиях до 50% случаев являлись спорадическими. Существует гипотеза, что дисфункция эндотелиальных митохондрий потенциально может привести к нарушению митохондриального генома и, как следствие, к недостаточности эндотелиальных клеток, характерной для эндотелиальной дистрофии Фукса.

Существует форма эндотелиальной дистрофии Фукса с ранним началом заболевания, при которой клинические признаки проявляются в возрасте от 21 до 48 лет, и уже к 30-40 годам болезнь достигает развитых стадий. Описан также случай заболевания у 3-х летнего ребенка. Раннюю форму эндотелиальной дистрофии Фукса связывают с мутацией гена *COL8A2*. Соотношение по полу, равное 1:1, характерно для ранней формы заболевания и 2:1 – с преобладанием женщин – для поздней формы.

Первопричиной отека при Эндотелиальной дистрофии Фукса является медленно прогрессирующее формирование каплевидных образований (гутт) между эндотелием роговицы и десцеметовой мембраной. При ранней форме заболевания наросты на десцеметовой мембране (гутты) – небольшого размера, округлые, проецируются на центр эндотелиальной клетки. В то время как при наиболее распространенной поздней форме эндотелиальной дистрофии Фукса наросты крупнее, с острыми вершинами и первично располагаются по краю эндотелиальной клетки.

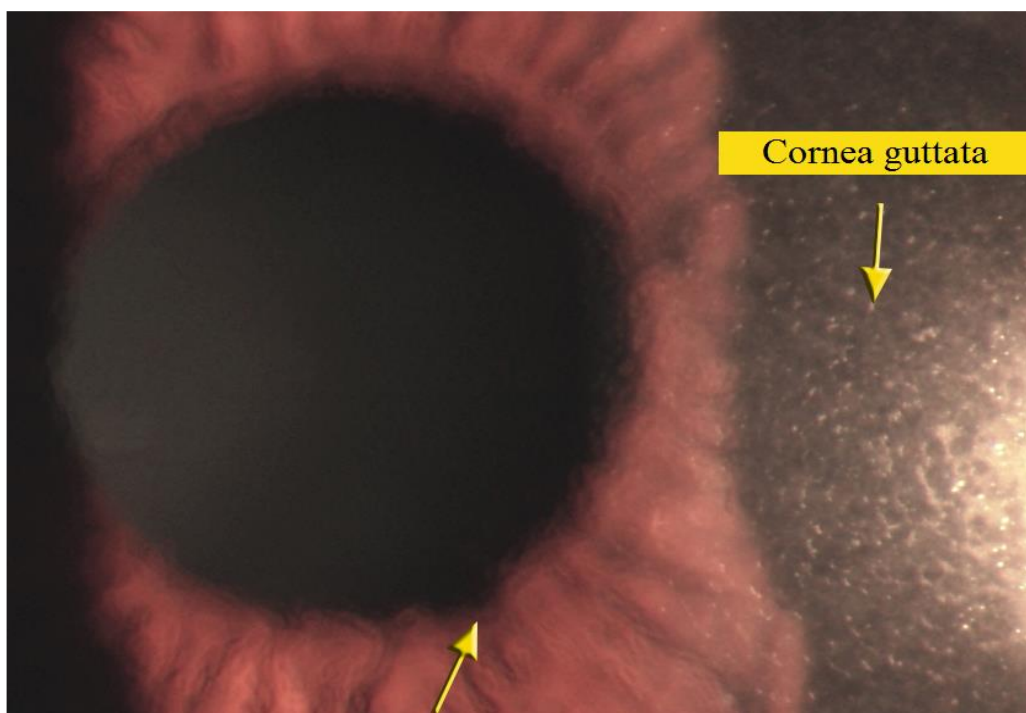


Рис. 20. Cornea guttata. Эндотелиальные изменения в виде «битой металлической крошки».

Каплевидные наросты («cornea guttata») могут также иметь бородавчатую или грибовидную форму. Считается, что эти патологические структуры, состоящие из базальной мембраны и фибриллярного коллагена производят дистрофически измененные эндотелиальные клетки. Таким образом, на самых ранних стадиях эндотелиальной дистрофии Фукса образуются гутты, которые определяются при осмотре на щелевой лампе как безрефлексные (неотражающие) точки, видимые в зеркальном изображении эндотелия, или как втянутые частицы – при обратном освещении.

Существуют два основных варианта первичной «cornea guttata»: изолированные наросты – гутты в центре роговицы, которые можно рассматривать как часть нормального процесса старения, или так называемые «сливные» гутты, сопровождающиеся отеком роговицы и снижением зрения, то есть эндотелиальная дистрофия Фукса. Между этими двумя крайностями существуют разнообразные варианты болезни.

На ранней стадии эндотелиальной дистрофии Фукса с плотностью эндотелия роговицы равной 1700 клеток/ мм^2 плотность помп компенсаторно возрастает до $6,2 \times 10^9$ на мм^2 (Плотность помп эндотелиальных клеток в норме – $4,4 \times 10^9$ на мм^2). Учитывая, что эндотелий роговицы практически не способен к митотическому делению, в нем существует механизм физиологической адаптации, когда повышенную проницаемость эндотелиального барьера компенсирует образование дополнительных эндотелиальных помп. При критической потере эндотелиальных клеток, когда их плотность снижается до

400-500 клеток в мм² и менее, развивается необратимая декомпенсация роговицы с ее отеком. При таком низком количестве клеток эндотелия проницаемость роговицы увеличена значительно, а клетки распластаны и истончены настолько, что на их латеральных мембранах нет места для большого количества метаболических помп. Таким образом, метаболические помпы не могут компенсировать нарушение барьерных функций. Активность ионов натрия в строме становится выше, чем в водянистой влаге. Вода влаги диффундирует в строму как из-за нарушения барьерной, так и насосной функции эндотелия роговицы, в результате чего развивается хронический отек роговицы.

Симптомы эндотелиальной дистрофии Фукса обычно развиваются медленно, на протяжении примерно двадцати лет; изменения двусторонние, но обычно расположены асимметрично.

Заболевание имеет 3 клинические стадии.

Первая стадия, именуемая «*cornea guttata*», как правило, развивается на четвертом или пятом десятилетии жизни. Эндотелиальные клетки начинают продуцировать наросты (гутты) каплевидной, бородавчатой, грибовидной или наковальноподобной формы. Эти наросты, сформированные из коллагена с увеличенными пространствами между волокнами, выступают в переднюю камеру, и, впоследствии, могут погружаться в отложения заднего коллагенового слоя Десцеметовой мембраны. Как правило, гутты появляются в центральной зоне роговицы. Постепенно утолщения Десцеметовой мембраны становятся видны при боковом (тангенциальном) освещении. Пигмент, фагоцитируемый эндотелиальными клетками, образует географический рисунок. Число гутт постепенно увеличиваются, они сливаются друг с другом и распространяются от центра к периферии, в результате чего внешний вид десцеметовой мембраны напоминает металлическую крошку. При прогрессировании «*cornea guttata*» эндотелиальный слой постепенно истончается и разрушается. Межклеточные промежутки расширяются, связующие клетки контактные взаимодействия исчезают. Происходит развитие десмосомальных соединений клеток, что может приводить к фибробластной метаплазии. Несмотря на потерю соединительных комплексов и уменьшение количества клеток эндотелия, на ранних стадиях заболевания функции насоса компенсаторно могут быть значительно увеличены.

Пациенты обычно не предъявляют жалоб на данной стадии. Только некоторые из них замечают, что качество зрения при сохраненной высокой остроте несколько изменилось. Обследование эндотелия под щелевой лампой и зеркальная микроскопия эндотелиального слоя помогают установить диагноз. Легкая или умеренно выраженная «*cornea guttata*» может пребывать в таком состоянии в течение многих лет без ущерба для зрения пациента.

Вторая стадия заболевания (декомпенсация) наступает тогда, когда из-за уменьшения количества функционирующих эндотелиальных клеток нарушается водно-солевой баланс, в результате чего наступает чрезмерная гидратация роговицы. Отечная жидкость отделяет ламели роговицы, между ними образуются лакуны. Разделение коллагена жидкостью приводит к помутнению роговицы. По мере прогрессирования болезни, жидкость, формирующая отек, поступает в эпителий, в результате чего его поверхность становится неровной, а изображение на сетчатке – все более размытым. Отек варьирует от легкого в виде росы до формирования крупных пузырей – булл.

У пациентов на 2-ой стадии болезни появляются жалобы, вызванные сначала отеком стромы роговицы, а затем – эпителия. Осмотр под щелевой лампой помогает выявить типичные изменения: вначале отекают задние слои роговицы, образуя складки Десцеметовой мембраны, называемые стриями. Эпителиальный отек выявляют несколько позже. Крошечные «капельки» отека эпителия роговицы (симптом «росы») лучше всего видны при использовании обратного освещения. Эпителиальные микрокисты сливаются и образуют буллы, которые впоследствии разрываются и могут стать причиной инфекционного кератита. Пациенты жалуются на ощущение инородного тела и боль. Впоследствии чувствительность роговицы снижается из-за разрушения эпителиальных нервных окончаний.

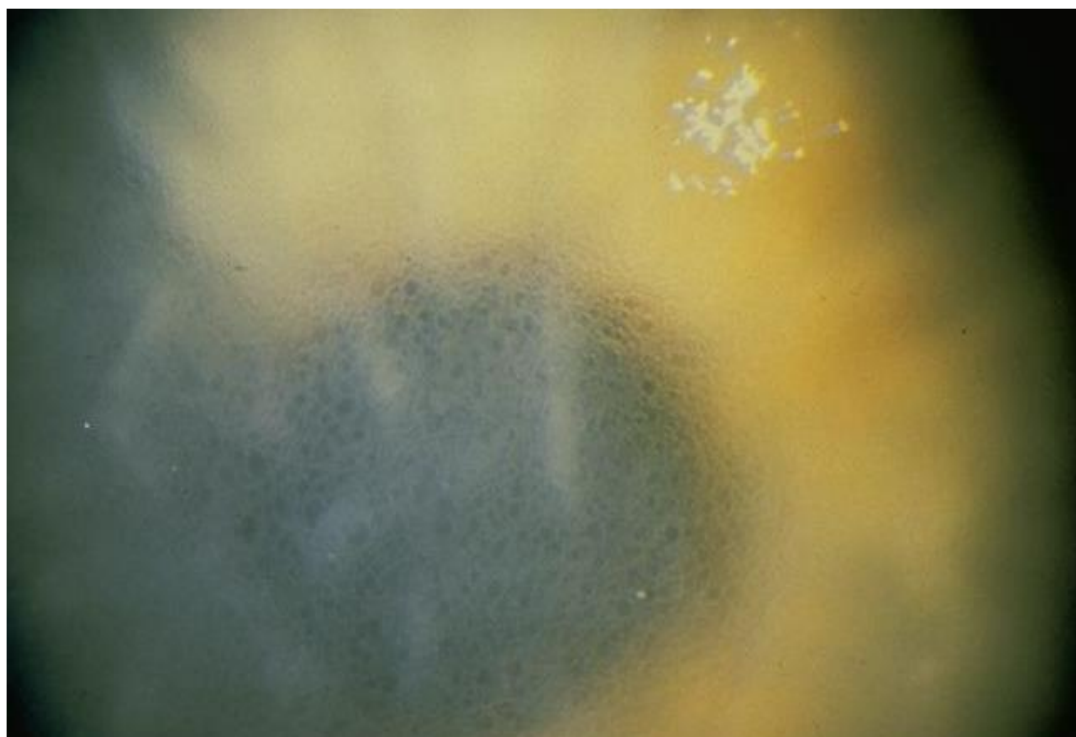


Рис. 21. Эндотелиальная дистрофия Фукса. Отек роговицы.

Пациенты также могут видеть ореолы вокруг источников света. Рано утром зрение может быть затуманено. В течение дня туман, как правило, рассеивается, но может и сохраняться до вечера. Вначале 2-ой стадии отек может уменьшаться при применении гипертонических капель и мази. Пациенты могут испытывать трудности при выполнении визуальных задач, которые требуют внимания к мелким буквам или цифрам. Происходит постепенное падение остроты зрения на протяжении месяцев или лет. Пациенты жалуются на песчинки или ощущение инородного тела в течение дня, приступы покраснения глаз, боль и слезотечение, длящиеся в течение нескольких часов или дней. В дальнейшем жалобы становятся постоянными, присоединяется снижение зрения. Быстрое прогрессирование симптомов может наступить после внутриглазной операции, особенно после удаления катаракты. Иногда прогрессирование ухудшения зрения развивается через несколько недель или месяцев после успешной лазерной дисцизии вторичной катаракты. Радужка, хрусталик, стекловидное тело и сетчатка в патологический процесс не вовлекаются.

В третьей стадии развивается расположенная субэпителиально соединительная ткань, и формируется паннус вдоль эпителиальной базальной мембраны. Начинается васкуляризация периферии роговицы. Количество формируемых булл становится меньше. Эпителиальный отек уменьшается, так что пациент чувствует себя комфортнее. Тем не менее, отек стромы сохраняется. Эпителиальный слой укрепляют подлежащие паннус и фиброзная ткань. Это состояние могут сопровождать вторичные осложнения: эпителиальные эрозии, язвы микробного происхождения, васкуляризация центральных отделов роговицы.

Существуют пять этапов прогрессирования эндотелиальной дистрофии Фукса по данным зеркальной микроскопии эндотелия, которые сформулировал R. Laing (1981):

Стадия 1. Обнаруживаются каплевидные (guttate) наросты в виде темных структур с четко определяемым единичным ярким пятном в центре. Структуры значительно меньше по размеру, чем обычная эндотелиальная клетка, и не располагаются вблизи клеточных стенок.

Стадия 2. Наросты становятся размером почти с эндотелиальную клетку, окружающие их клетки имеют растянутый вид.

Стадия 3. Наросты еще увеличиваются, и множество клеток вовлечены в каждое поражение. Темная структура в 5–10 раз превышает размер эндотелиальной клетки. Соседние клетки изменены, участки их границ определить невозможно. Множество наростов 2-х типов (округлые с четким или неровным контуром) расположены близко друг к другу, но не сливаются.

Стадия 4. Отдельные наросты сливаются, образуя многолепестковый, а не круглый контур. Темные области имеют много ярких пятен. Дольчатые

структуры охватывают значительную площадь. Клетки между скоплением наростов, как правило, деформированы. Наросты в области слияния могут быть как гладкими, так и иметь неровные контуры.

Стадия 5. Организованную мозаичность эндотелиальных клеток трудно различить.

При задней полиморфной дистрофии на задней поверхности десцеметовой мембраны выявляются патологические слои коллагена с локальными веретенообразными или узелковыми разрастаниями. Среди эндотелия определяются участки многослойных эпителиоподобных клеток с микроворсинками и десмосомами. Заболевание проявляется часто асимметричными поражениями различной формы в глубоких слоях роговицы, включая узелковые, везикулезные (изолированные, в группах или сливные) и блистероподобные. Помутнения могут иметь вид «железнодорожных путей» и очаговых серых участков на уровне десцеметовой мембраны. Стромальный и эндотелиальный отек из-за эндотелиальной декомпенсации развивается редко. Изменения в эндотелии часто не прогрессируют годами. Возможно медленное прогрессирование полиморфных везикул и утолщение десцеметовой мембраны на протяжении многих лет. Периферические иридокорнеальные сращения встречаются в 25% случаев. Примерно в 15% случаев, внутриглазное давление повышено. Эндотелиальные изменения часто протекают бессимптомно. Редко имеется значительное, прогрессирующее снижение остроты зрения в результате стромальных помутнений.

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективной патогенетической терапии дистрофий роговицы на современном этапе развития медицины не существует. Симптоматическое местное лечение направлено на купирование нарушений передней поверхности роговицы и уменьшение ее отека, при тех дистрофиях, где он имеет место. Для этого применяются лубриканты, препараты, способствующие регенерации, МКЛ, гипертонические растворы.

Основная цель лечения *синдрома рецидивирующей эрозии роговицы*, часто сопровождающего передние дистрофии роговицы, помимо купирования болевых ощущений в острой фазе, это стимуляция реэпителизации и восстановление полноценного «комплекса адгезии» базальной мембраны эпителия роговицы. Все существующие методики лечения можно разделить на консервативные и хирургические. При консервативной терапии используют лубриканты, препараты, способствующие регенерации эпителия, включая аутологичную сыворотку, ингибиторы матриксных металлопротеиназ, местные противоотечные, противовоспалительные лекарственные средства (нестероидные и стероидные препараты). Для уменьшения риска повреждения

веками при мигательных движениях вновь образующегося эпителия могут применяться мягкие контактные линзы либо «заклейки» глаза.

При неэффективности консервативных методов целесообразно использование хирургических, к основным из которых относят простую механическую дезэпителизацию, поверхностную кератэктомию (шлифовку поверхности роговицы) алмазным бором; фототерапевтическую кератэктомию (ФТК), переднюю стромальную пункцию (иглой или неодимовым лазером), в тяжелых случаях — эпикератопластику, в том числе с применением амниотической мембраны. Однако при наиболее доступных способах, например, после простой механической дезэпителизации, частота рецидивов может достигать 45%. Подобные осложнения, как и индуцированные рефракционные нарушения, послеоперационный хейз, описаны также после выполнения ФТК.

Абразивная шлифовка боуеновой мембраны с помощью алмазного бора позволяет полностью удалить эпителиальный слой роговицы, включая его базальную мембрану, с минимальной травматизацией передней пограничной пластинки. Полное удаление функционально несостоятельной базальной мембраны при синдроме рецидивирующей эрозии роговицы является патогенетически необходимым условием формирования новой неизменной мембраны с полноценным адгезивным комплексом, обеспечивающим надежную фиксацию эпителия к строме. Сохранение интактной боуеновой мембраны при выполнении абразивной шлифовки позволяет избежать таких осложнений, как хейз и индуцированные нарушения рефракции.

ФТК является эффективным методом при удалении помутнений передних слоев роговой оболочки на фоне поверхностных дистрофий и некоторых видов стромальных. Кроме того, при выполнении ФТК удается устранить иррегулярный астигматизм и улучшить адгезию эпителия. При рецидивах заболевания процедуру можно повторять несколько раз. При глубоких помутнениях, существенно снижающих остроту зрения, методом выбора является кератопластика. При относительно изолированном поражении слоев роговицы предпочтительными являются модификации послойной кератопластики (передняя послойная, глубокая послойная, эндотелиальная кератопластика).

Пациенты, страдающие эндотелиальной дистрофией Фукса на стадии «cornea guttata» не нуждаются в лечении. Лечение становится необходимым только тогда, когда вследствие снижения компенсаторных функций эндотелия роговицы появляется ее отек. Основная цель терапии состоит в попытке минимизировать хронический отек роговицы и связанные с ним симптомы дискомфорта и снижения остроты зрения.

Эпителиальный отек можно уменьшить, особенно на ранних стадиях его появления, используя гипертонические вещества, такие как 20% раствор сульфата натрия, 20–30% раствор глюкозы, мази или капли, содержащие 5%

раствор хлорида натрия, препараты, стимулирующие регенерацию эпителия и обменных процессов в роговице (антиоксиданты, антигипоксанты, витамины, биогенные стимуляторы, микроэлементы), гидрофильные контактные линзы длительного ношения для уменьшения болевого синдрома, контроль над внутриглазным давлением и своевременное его снижение, местные нестероидные противовоспалительные препараты, магнитно-инфракрасно-лазерную терапию.

При селективном поражении эндотелия с развитием декомпенсации его насосных функций в настоящее время эталоном лечения является эндотелиальная кератопластика. Под термином «эндотелиальная кератопластика» принято понимать совокупность хирургических методик применяемых для лечения пациентов с патологией эндотелия роговицы различной этиологии и характеризующихся селективной заменой его трансплантатом задних слоев донорской роговицы. Эндотелиальные кератопластики, не требующие наложения швов и длительного реабилитационного периода, способствуют достижению более высокой остроты зрения, по сравнению с традиционными методами трансплантации роговицы.

В зависимости от метода выкраивания донорского трансплантата различают неавтоматизированную эндотелиальную кератопластику (DSEK), при которой трансплантат, состоящий из задних слоев стромы роговицы донора, десцеметовой мембраны и эндотелия, выкраивают мануально, автоматизированную DSEK, при которой трансплантат выкраивают при помощи микрокератома (DSAEK) либо фемтосекундного лазера (FS-DSEK), трансплантацию изолированной десцеметовой мембраны с эндотелиальным слоем (DMEK) и ее модификации. Отдельные авторы описывают эффективность изолированного десцеметорексиса без трансплантации эндотелиального трансплантата. Однако результаты на сегодняшний день противоречивы.

При одновременном вовлечении стромальных и эндотелиального слоев целесообразно проводить сквозную кератопластику или ее модификации со сложным профилем операционного разреза. Как и после ФТК, после кератопластики вероятны рецидивы проявлений дистрофии в сроки от 1 до 20 лет после вмешательства, частота которых и степень снижения зрения зависит от вида дистрофии и может варьировать индивидуально.

Раздел 3. ДЕГЕНЕРАЦИИ РОГОВИЦЫ.

Дегенерация - это процесс изменения клеток, отдельных их частей или межклеточного вещества, возникающий вследствие внешних воздействий в течение жизни организма, в результате которого происходит постепенное нарушение нормального состояния ткани или органа с возможной потерей его функциональной активности. Дегенерации роговицы могут быть результатом физиологических изменений на фоне старения, связаны с определенным системным заболеванием, местным воспалительным процессом или быть следствием хронического токсического воздействия вредных факторов окружающей среды на глаз, например, ультрафиолетового (УФ) излучения. В редких случаях причиной дегенерации может быть генетическая предрасположенность. Поскольку некоторые дегенерации роговицы ассоциируются с системными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, болезнь Крона, следует внимательно собирать анамнез заболевания. Изменения, вызванные хроническим воспалением, возрастом или системным заболеванием, приводят к отложению депозитов, истончению или васкуляризации ткани роговицы. Дегенерации роговицы характеризуются поздним началом, преимущественно односторонним вовлечением при местном поражении, и двусторонним, хотя и асимметричным, при системных нарушениях или инволюционных процессах. Обычно дегенеративные изменения располагаются ближе к периферии роговицы.

Дегенеративные заболевания роговой оболочки глаза могут быть классифицированы по глубине поражения роговицы, по степени удаленности от оптического центра, как инволюционные и неинволюционные, различают формы с периферическим истончением роговицы и с отложением веществ. Процессы истончения, в основном, неизвестной этиологии, даже при выявлении некоторых сопутствующих заболеваний. Как правило, при дегенерациях, характеризующихся отложением веществ, можно определить местные или системные причины вовлечения роговицы.

Возрастные дегенерации роговицы.

В результате старения, роговица постепенно становится более плоской по вертикальному меридиану, тоньше, незначительно снижается ее прозрачность и увеличивается коэффициент преломления. Десцеметова мембрана становится толще, изменяясь приблизительно с 3 мкм при рождении до 10 мкм у взрослых. На ней иногда могут выявляться периферические гутты, известные как тельца Хазала-Генле. В первые 50 лет жизни количество эндотелиальных клеток уменьшается в норме приблизительно на 100 000, примерно с 4000 клеток/мм² при рождении до 2500-3000 клеток/мм² у пожилых людей. Средняя скорость снижения плотности эндотелиальных клеток на протяжении всей взрослой жизни - около 0,6% в год.

Возрастные дегенерации роговицы достаточно часто встречаются у пожилых людей. Они проявляются либо как патологическое истончение роговицы или как отложения различных веществ и, как правило, не требуют лечения, поскольку могут привести к нарушению зрения только в единичных случаях.

Роговичная старческая дуга (arcus senilis) является наиболее частой дегенерацией роговицы у пожилых. У мужчин может появиться уже после 40 лет, у женщин примерно на 10 лет позже. Выявляется у 90 % после 80-летнего возраста. Это двусторонний, но часто асимметричный процесс. Ассиметрия особо выражена при неравномерном поражении сонных артерий (меньше на стороне поражения) и хронической гипотонии глазного яблока (больше на стороне поражения). Клинически представляет собой круговую полосу экстрацеллюлярного отложения липопротеидов с четкой внешней границей, отделенной от лимба прозрачной роговицей. Внутренняя граница arcus senilis обычно выглядит размытой. Центральные отделы роговицы всегда остаются прозрачными. Отложение липидов низкой плотности начинается сверху и снизу на периферии с вовлечением глубоких стромальных слоев в непосредственной близости от десцеметовой мембраны и распространяются до суббоуменовых поверхностных слоев и по окружности. Липиды попадают в роговицу из лимбальных капилляров, но их проникновение в парацентральные отделы роговицы ограничено высокой массой молекул.



Рис. 22. Роговичная старческая дуга (arcus senilis).

Помимо старения, липидная дуга может быть выявлена у молодых мужчин с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией (arcus juvenilis). Так как подобные изменения считаются признаком сердечно-сосудистых заболеваний, при выявлении их в молодом возрасте необходимо тщательное обследование под контролем терапевта. Кроме того, похожие липидные изменения по периферии роговицы характерны для бескристаллической формы дистрофии Шнайдера.

Лимбальные полосы Фогта представлены беловатыми линиями полукруглой формы у лимба, которые развиваются в межпальпебральной щели, чаще с носовой стороны. Лимбальные полосы характеризуются некоторым истончением стромы, что часто ассоциируется с субэпителиальными отложениями кальция.

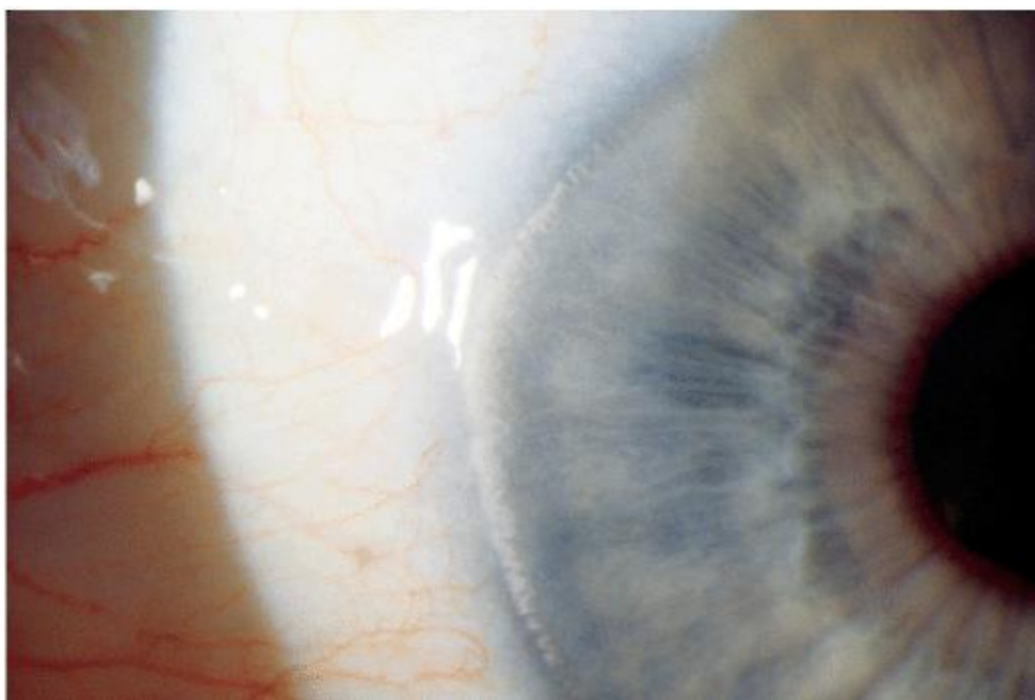


Рис. 23. Лимбальные полосы Фогта.

Это распространенное дегенеративное изменение роговицы присутствует у 100 % обследуемых после 80-лет. Описано два типа пояса Фогта: I тип, отделен от лимба прозрачной зоной, включает в себя отложения кальция и является ранней формой лентовидной кератопатии. В то время как тип II не имеет прозрачной области и состоит из небольших депозитов расположенных в виде тонких линий, чаще назально, и представляет собой гиалиновую дегенерацию с гиперэластозом на периферии мембраны Боумена.

Крокодиловая Шагрень (мозаичная дегенерация) встречается, как правило, в передних слоях стромы у боуеновой мембраны, но в некоторых случаях могут вовлекаться задние слои, прилежащие к десцеметовой оболочке. Дегенерация клинически представлена мозаичными многоугольными

неинтенсивными помутнениями, разделенными четкими линиями, которые напоминают кожу крокодила.



Рис. 24. Крокодиловая Шагрень (мозаичная дегенерация)

Поражение возникает в пожилом возрасте. Считается, что такие клинические проявления могут быть связаны с определенной аномальной ориентацией стромальных волокон. При электронной микроскопии определяется наличие вакуолей всей стромы роговицы, в некоторых из которых содержится электронно-плотный материал. Крокодиловая дегенерация роговицы встречается не часто, может быть незначительно выражена и выявляться случайно во время обычного осмотра на щелевой лампе. Практически не влияет на остроту зрения, только в отдельных случаях при заднем расположении. Семейная форма крокодиловой шагрени встречается при доминантной форме ювенильной и х-сцепленной мегалокорнеа. Центральная облаковидная дистрофия Франко выглядит похоже и, вероятно, является не дистрофией, а крокодиловой шагренью.

Периферические гутты роговицы. Возрастные изменения роговичного эндотелия, как упоминалось выше, связаны прежде всего с прогрессирующей потерей клеток и уменьшением их плотности. Периферические гутты, также известны как тельца Хазалла-Генле, представляют собой локальные отложения аномального коллагена секретируемого возрастными эндотелиальными клетками. Они формируют наросты-наложения на роговичном эндотелии, которые преимущественно локализуются на средней периферии.

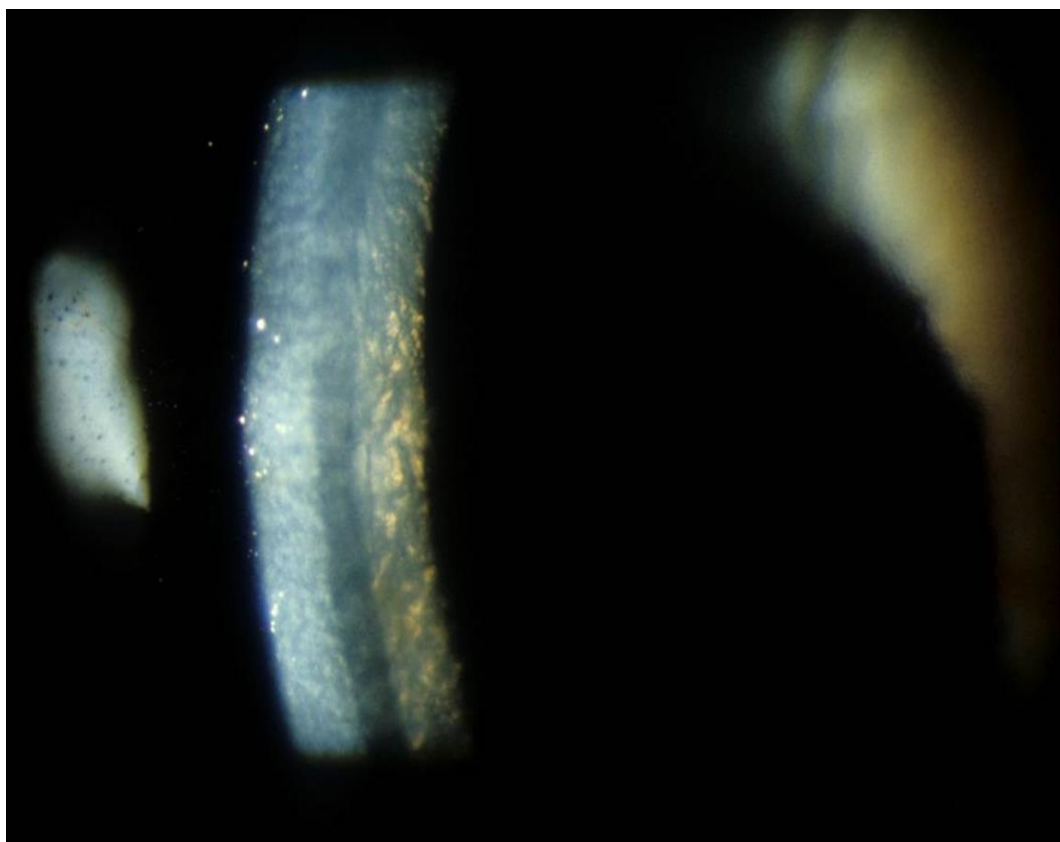


Рис. 25. Периферические гутты роговицы.

Состояние отличается от эндотелиальной дистрофия Фукса, которая начинается в центре (*cornea guttata*) и распространяется к периферии, вызывая при прогрессировании хронический отек роговицы. Количество и распространение периферических гутт ограничено, поэтому на эндотелиальную плотность и функцию клеток они не влияют.

Дегенерации с истончением роговицы.

Краевая дегенерация Терьена (КДТ) – это редкое, медленно прогрессирующее, безболезненное невоспалительное периферическое истончение роговицы неясной этиологии, описанное Терьеном в 1900 году. Состояние наиболее часто наблюдается у мужчин старше 40 лет. На ранних этапах развития КДТ представлена небольшими желтовато-белыми субэпителиальными или передними стромальными помутнениями, состоящими из липидов, отделенными от лимба участком прозрачной роговицы, и незначительной поверхностной васкуляризацией.

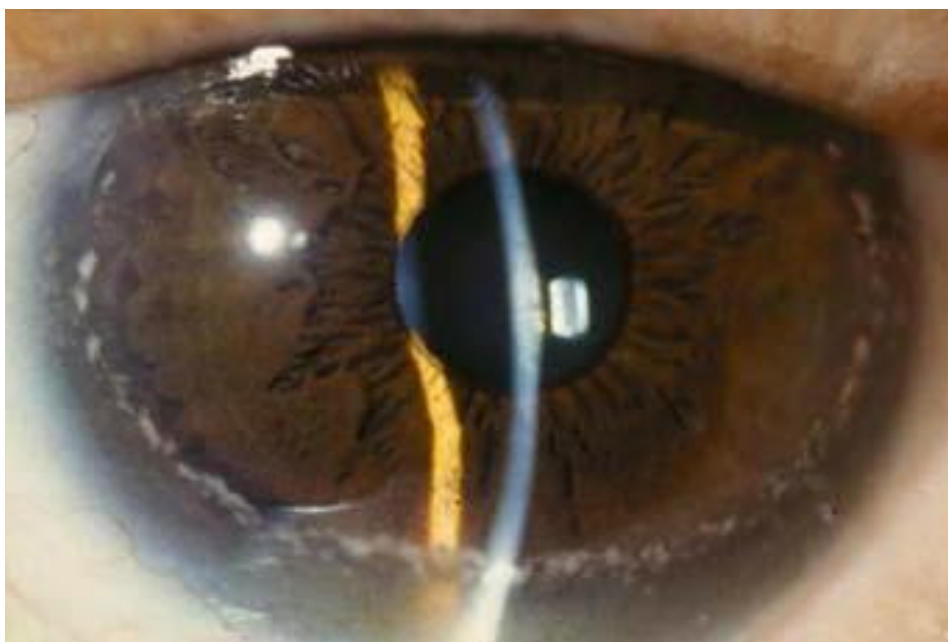


Рис. 26. Краевая дегенерация Терьена.

Постепенно строма на периферии истончается, но эпителий остается интактным, что характерно для данной дегенерации. Дегенеративные процессы, как правило, начинаясь в верхне-носовом квадранте, распространяются по периферии окружности роговицы. Край истончения, расположенный ближе к центру роговицы, более крутой, чем лимбальный. Сосуды прорастают к центральной границе истончения в виде пануса, где часто возникают отложения липидов. Поражение часто двустороннее и асимметричное. Перфорация роговицы встречается редко, может возникнуть спонтанно или вторично при травме.

В некоторых случаях была выявлена взаимосвязь с аутоиммунными нарушениями, поэтому в основе патогенеза предполагается аутоиммунный механизм. Также отмечена ассоциация с хроническим воспалительным состоянием кожи, известным как эритема *diutinum elevatum*.

Болезнь протекает бессимптомно до тех пор, пока развившийся неправильный или косой астигматизм не начинает снижать остроту зрения. В некоторых случаях по данным конфокальной микроскопии выявляются признаки незначительной воспалительной реакции, которая чувствительна к местному лечению стероидами. Патогистологические исследования свидетельствуют о повышенной активности лизосом наряду с отсутствием боуменовой мембраны в местах истончения. Дифференциальный диагноз следует проводить с периферическим роговичным лизисом, язвой Мурена, пеллюцидной краевой дегенерацией, истончением на фоне локального высыхания (*dellen*). В редких случаях воспалительные поражения периферии

роговицы, напоминающие дегенерацию Терьена, были отмечены у детей и молодых пациентов, иногда во взаимосвязи со склеритами и эписклеритами.

Лечение состоит из оптической коррекции нерегулярного астигматизма. В развитых формах, рекомендованы контактные линзы. В случаях перфорации или выраженных истончений методом выбора является периферическая послойная кератопластика.

Дегенерации роговицы с отложением веществ.

Узелковая дегенерация Зальцмана. В 1925 году Зальцман описал это невоспалительное, медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся наличием единичных или множественных беловато-серых субэпителиальных узелков в роговице, и связал его с кератоконъюнктивитом. На сегодняшний день этиопатогенез дегенерации остается неизвестным, предполагается взаимосвязь с хроническим воспалением передней поверхности глаза и хронической травмой – длительное ношение контактных линз, рецидивирующие эрозии, а также химические и термические травмы. Дегенерация может возникать через несколько лет или десятилетий после длительно протекавшего интерстициального или фликтенулезного кератита. Сообщалось о проявлении Узелковой дегенерации Зальцмана у пациентов с болезнью Крона. Соответственно, была выдвинута гипотеза об ассоциации с системными заболеваниями. Однако в большинстве случаев сопутствующая патология роговицы не определяется, и поражение в таком случае является идиопатическим. Считается, что дегенерация чаще встречается у женщин среднего возраста. Примерно в 60 % случаев оно двухстороннее.

В ряде случаев заболевание протекает бессимптомно. Может отмечаться нарушение остроты зрения и светобоязнь. Дискомфорт при этом часто обусловлен сухостью и ощущением инородного тела. При тяжелых формах с выраженным проминированием узелков случаются повреждения эпителия с болевым синдромом – рецидивирующие эрозии. Снижение остроты зрения происходит из-за прогрессирования астигматизма, причиной которого являются узелки.

Типичными клиническими признаками, выявляемыми под щелевой лампой, считаются одиночные либо множественные серовато – белые узелки, возвышающиеся над поверхностью роговицы и расположенные на ее средней периферии. Иногда узелки могут захватывать центральную зону, их диаметр обычно около 0,5-2 мм, они не васкуляризованны. Когда узелков множество, они имеют типичное круговое расположение, в поздних стадиях нередко сливаются между собой. Характерным клиническим признаком являются участки нормальной прозрачной роговицы между узелками. Заболевание прогрессирует медленно на протяжении многих лет.



Рис.27. Узелковая дегенерация Зальцмана

Патогистологические исследования показали, что роговичные узелки находятся субэпителиально, но могут распространяться на одну треть толщины передней стромы. Они образованы плотной соединительной тканью с дегенерацией гиалина. Роговичный эпителий имеет неравномерную толщину, над узелками он значительно истончен. В боуеновой мембране определяются зоны разрывов, которые соответствуют локализации узелков и быстро замещаются фиброзированной тканью или веществом, напоминающим базальную мембрану. Обнаруженная повышенная экспрессия матричной металлопротеиназы-2 (ММП-2) у пациентов с дегенерацией Зальцмана может быть причиной, способствующей нарушению базальной мембраны и слоя Боумена.

Оптическая когерентная томография позволяет оценить размеры и глубину узелков, что может быть полезно при планируемом хирургическом лечении. Конфокальная микроскопия выявляет неравномерный эпителий, повышенный коэффициент отражения передней стромы, которая содержит измененные и активированные кератоциты. Отмечается стромальное светорассеяние связанное с присутствием узелков, в которых имеет место фиброз.

Терапия зависит от выраженности симптомов и степени тяжести. При ранних формах лечение направлено на уменьшение симптоматики посредством консервативного лечения, включая гигиену век, увлажнители и противовоспалительные глазные капли, которых часто бывает достаточно, чтобы устранить симптомы сухости глаз и ощущения инородного тела. Существенное снижение зрения является показанием к хирургическому

лечению, которое заключается в удалении узелков и восстановлении регулярности поверхности роговицы. При поверхностных узелках применяется мануальное удаление круглым ножом. Такая методика позволяет сохранить достаточно однородную гладкую поверхность роговицы. В случае более глубокого врастания, захватывающего переднюю строму, после удаления узелков возможно выполнение ФТК. В некоторых случаях с глубоким врастанием необходима передняя послойная кератопластика. Рецидивы узелков Зальцмана после хирургического удаления вероятны в 18-21,9 %. Период времени до рецидива может составить от 1 месяца до 6 лет.

Лентовидная кератопатия представляет собой отложение солей кальция в интерпальпебральной области роговой оболочки глаза. Может встречаться в любом возрасте. Она начинается вблизи лимба роговицы на периферии с носовой и височной стороны одновременно. Постепенно, лентовидная кератопатия распространяется к центру, образуя лентовидное беловато-серое помутнение. Зона прозрачной роговицы отделяет периферическую границу полосы от лимба. Между отложениями солей в помутнении могут встречаться мелкие прозрачные округлые зоны, соответствующие выходу через боуменову мембрану нервных окончаний.



Рис. 28. Лентовидная кератопатия

Острота зрения снижается с продвижением депозитов к центру. На поздних стадиях плотность депозитов кальция может вызвать серьезные нарушения зрения. Кроме того, при тяжелых поражениях, отложения проминируют и ведут к значительному дискомфорту из-за изменения формы глазной поверхности. Лентовидная кератопатия может поражать один глаз, когда она возникает после местных болезней, таких как хронический передний увеит, интерстициальный кератит, тяжелая травма, хроническое воспаление роговицы, на фоне

субатрофии глаза, наличия внутри глаза силиконового масла, длительного использования фосфатных стероидов. Она является двусторонней, когда ее причиной является существенное повышение в плазме крови кальция и фосфатов при системных поражениях. Такими системными заболеваниями, лежащими в основе лентовидной кератопатии являются хроническая почечная недостаточность, ювенильный ревматоидный артрит и гиперурикемия, саркоидоз, гипертиреозидоз, нарушение обмена витамина Д.

При гистологическом исследовании отложения кальция в виде солей гидроксипатита локализуются в слое Боумена, базальной мембране эпителия и передней строме роговицы.

При лечении необходимо решение основных проблем, являющихся причинами лентовидной кератопатии. Должны быть выявлены сочетанные системные или локальные расстройства, назначена их адекватная терапия. На ранних стадиях эффективным считается механическое соскабливание. Оно может быть выполнено первым этапом перед хелатированием в случаях плотных разросшихся депозитов. Хелатирование осуществляется с помощью 1.5–3.0 % раствора этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в течение 15–20 минут. Если требуется, поверхность роговицы затем может быть дополнительно сглажена с помощью эксимерлазерной фототерапевтической кератэктомии. Для стимуляции регенерации эпителия после удаления депозитов в ряде случаев используется амниотическая мембрана. Только в далеко зашедших случаях с выраженными нарушениями зрения рассматривается целесообразность послойной кератопластики.

Липидная кератопатия редко является идиопатической – первичной. Вторичная липидная кератопатия – гораздо более распространенное явление и обычно связана с васкуляризацией роговицы на фоне предшествующей травмы или воспаления. При липидной кератопатии в строме формируются депозиты из холестерина, жиров и фосфолипидов.

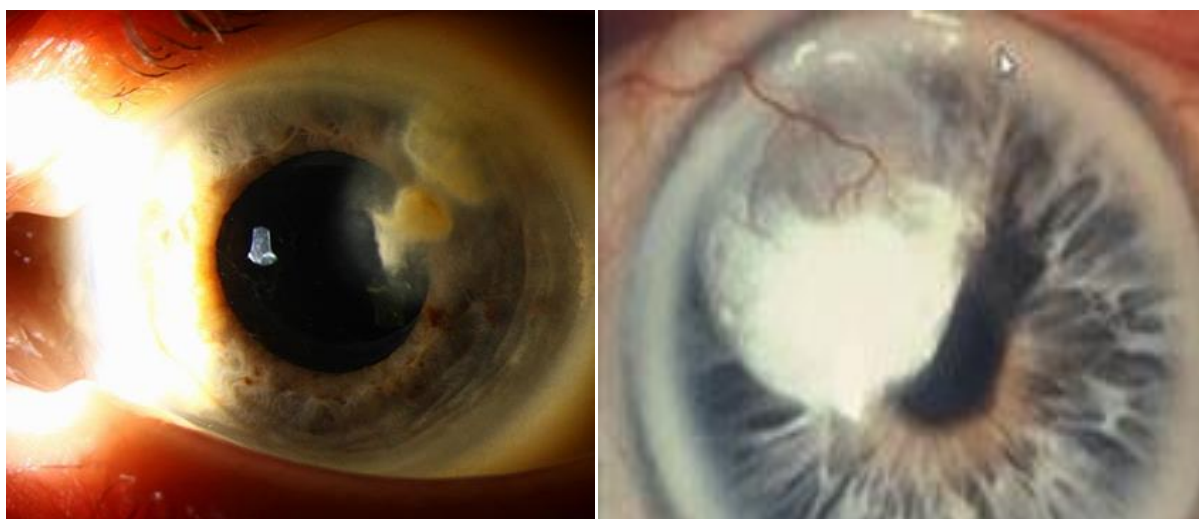


Рис. 29. Липидная кератопатия

Наиболее частым поражением роговицы, лежащим в основе вторичной липидной кератопатии, являются герпетическая инфекция, как *Herpes simplex*, так и *zoster*. Соответственно, лечение должно быть направлено сначала на купирование основного заболевания. В дальнейшем аномальная васкуляризация может быть устранена при помощи аргонлазерной фотокоагуляции или коагуляцией специальной иглой. Это вызывает абсорбцию липидов посредством разрушения приносящих сосудов. Пересадка роговицы считается крайним вариантом лечения.

Сфероидальная (Labrador, Каплевидная, Актиническая) кератопатия роговицы была описана Vietti в 1955 году. Выделяют первичную, вторичную роговичные и конъюнктивальную формы. Роговичные формы характеризуются отложением маслянистого вида янтарных шаровидных депозитов у лимба и на периферии интерпальпебральной части роговицы.

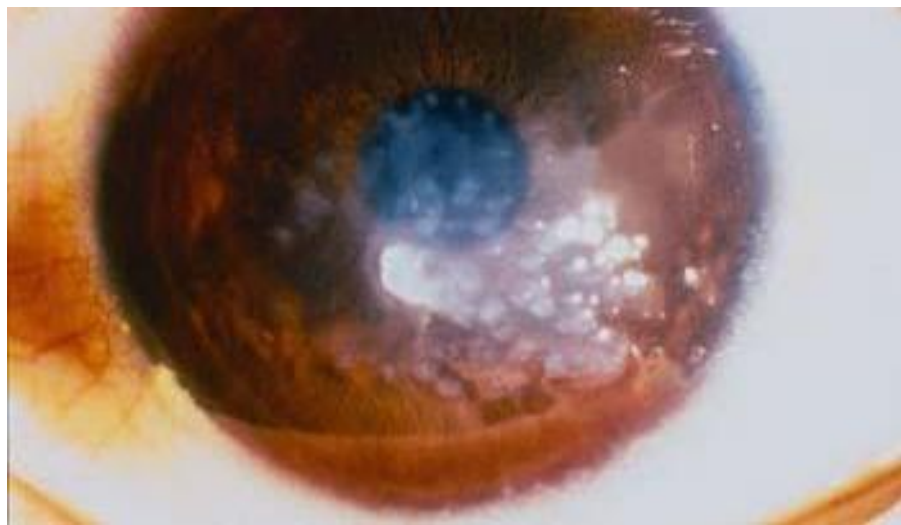


Рис. 30. Сфероидальная кератопатия.

Поражение чаще встречается в популяции, живущей в зонах с высокой степенью воздействия климатического ультрафиолетового излучения и ветра. Тяжесть поражения коррелирует с временем воздействия. Сухой синдром и травмы роговицы являются факторами риска. Вторичные формы описаны при рубцах роговицы, решетчатой дистрофии, глаукоме. Сфероидальная кератопатия встречается чаще у мужчин, она двусторонняя и обычно не вызывает снижения остроты зрения. Со временем помутнения роговицы увеличиваются и отложения распространяются по направлению к центру роговицы. В развитых стадиях повреждения развивается локальный хейз. Иногда роговичные изменения сосуществуют с аналогичными депозитами в конъюнктиве.

Гистологические исследования выявляют внеклеточные белковые отложения и эластоидную дегенерацию в передней части стромы роговицы. Они формируются УФ-деградируемыми белковыми материалами, которые попадают из плазмы по сосудам лимба. Постепенно такие депозиты медленно замещают мембрану Боумана. Для пациентов со сфероидальной дегенерацией защита от ультрафиолетового повреждения солнцезащитными очками является обязательной. При развитых стадиях с вовлечением центральной части и нарушении остроты зрения рекомендуется поверхностная кератэктомия и ФТК, при этом можно ожидать хороших клинических и зрительных результатов.

Вихревидная (Кордароновая) кератопатия также известна как "*cornea verticillata*". Она бывает двусторонней и характеризуется беловато-серыми или золотисто-коричневыми депозитами, которые образуют узоры в виде завитков в нижней половине роговицы.

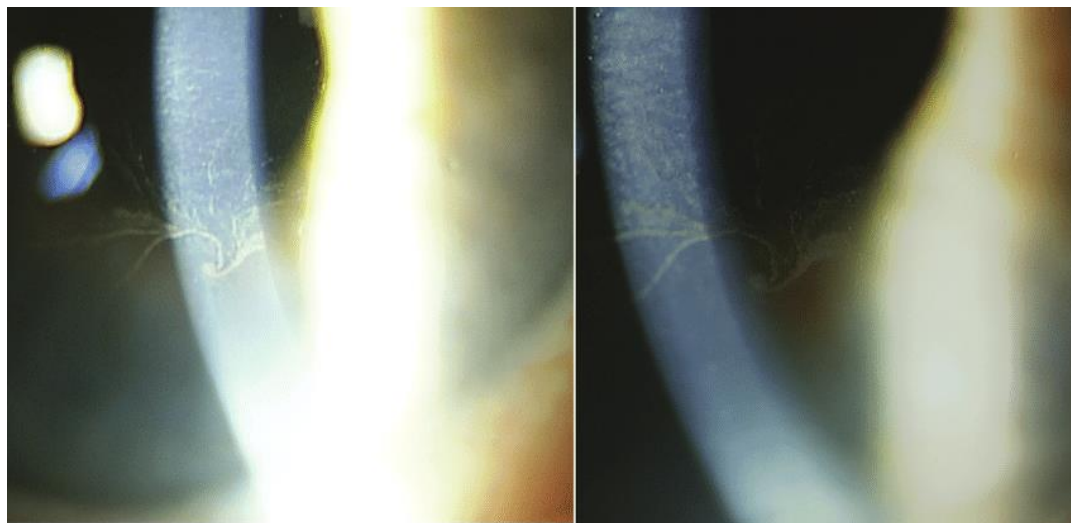


Рис. 31. Вихревидная (Кордароновая) кератопатия.

Типичный клинический внешний вид делает его легко узнаваемым. Вихревидная кератопатия является формой медикаментозного липидоза и связана с хронической длительной системной терапией амиодарона гидроксихлорохина (кордарон), хлорохина, индометацина и фенотиазина и отложением в роговице фосфолипидов, которые не метаболизируются лизосомальными фосфолипазами. Вихревидная кератопатия также характерна для нарушения липидного обмена при болезни Фабри, которая вызвана генетически обусловленной ферментативной недостаточностью. Липидные отложения роговицы локализуются в базальных эпителиоцитах. Как правило, никаких зрительных нарушений пациент не испытывает. При длительной медикаментозной кератопатии и зрительном дискомфорте целесообразна модификация системной терапии. Вихревидная кератопатия является обратимой и уменьшается или исчезает при отмене препарата.

Кератопатия пигментных отложений обусловлена отложением различных пигментированных веществ в слоях роговицы. Наиболее часто выявляются эпителиальные отложения железа. Линия Хадсона-Стакли наблюдается спорадически в нормальной роговице у пожилых людей по границе верхних двух третей и нижней трети роговой оболочки глаза. Отложения железа обычно присутствует при нарушении регулярного профиля роговицы. Это можно наблюдать в случаях птеригиума, кератоконуса, предшествующей рефракционной хирургии роговицы, рубцов роговицы, выраженной фильтрационной подушки. В этих случаях изменения связаны со значительным нарушением формы роговицы. При этом отложения обычно локализуются в зонах, где происходят такие изменения. Нарушения профиля роговицы ведет к изменению физиологического распределения слезной пленки, что, вероятно, лежит в основе этой кератопатии. Гистологически отложения представляют собой гемосидерин локализованный интраэпителиально в базальных клетках. В развитых стадиях отложения железа окружают головку птеригиума. В этом случае депозиты образуют, так называемую, линию Стокера.

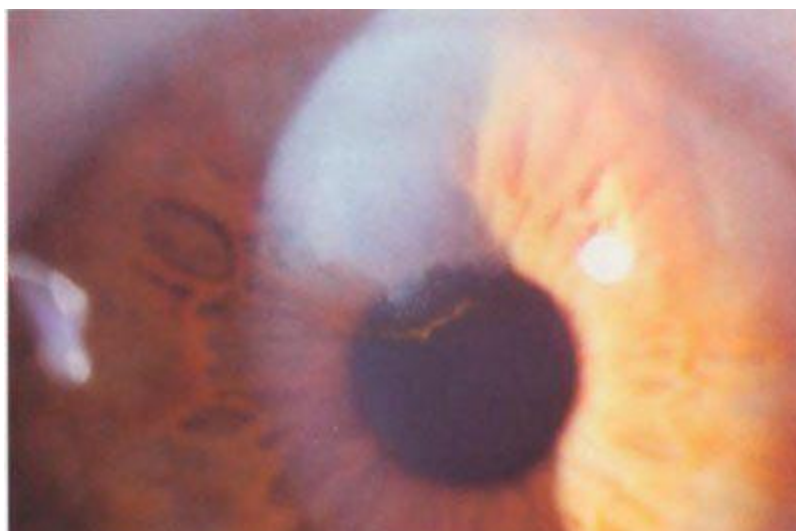


Рис. 32. Линия Хадсона-Стакли.

При кератоконусе круговые депозиты железа окружают основание конуса там, где имеются наиболее выраженные изменения кривизны роговицы. Они известны как кольцо Флейшера.

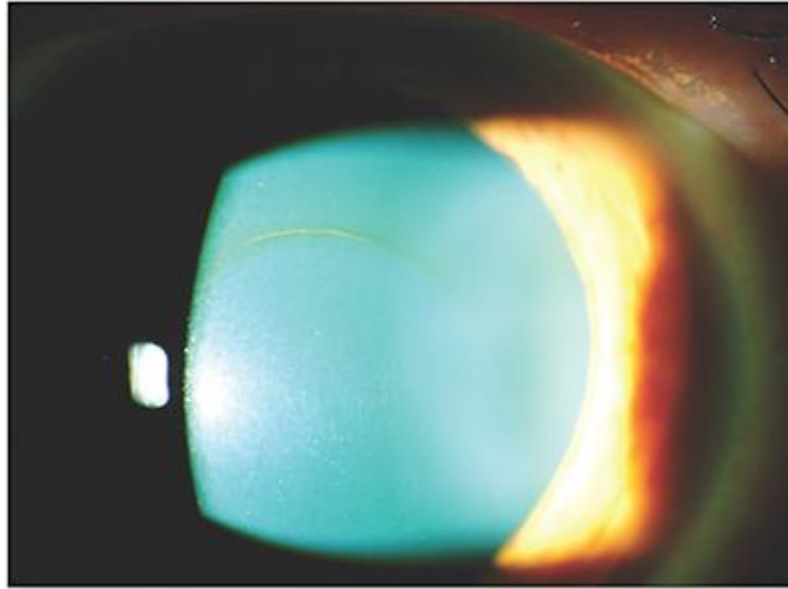


Рис. 33. Кольцо Флейшера.

Отложения железа в центральной зоне эпителия роговицы являются распространенным побочным эффектом рефракционной хирургии как инцизионной, так и эксимерлазерной. Например, в глазах, в которых прошли лазерные рефракционные операции по поводу гиперметропии, имеется значительное увеличение кривизны роговицы в центре, что ведет к формированию псевдо-кольца Флейшера. При коррекции миопии в уплощенной центральной зоне могут выявляться линии железа.

Птериgium (от греч. “pterygion”) представляет собой конъюнктивно-роговичную дегенерацию, сопровождающуюся ростом фиброваскулярной ткани через лимбальную зону по поверхности роговицы, как правило, в горизонтальном меридиане. Его распространенность варьирует от 0,7% до 31% в различных популяциях во всем мире. Это состояние чаще встречается в теплом сухом климате с наибольшим преобладанием в периекваториальной зоне до 37° к северу и к югу от экватора.

Несмотря на то, что множество ранее проведенных исследований было направлено на изучение патогенеза птериgiumа, точные причины, приводящие к его росту, остаются неизвестными.

Преобладает точка зрения, что этиология заболевания многофакторная.

Первые патогенетические концепции предполагали взаимосвязь между развитием птериgiumа и спецификой образа жизни. У людей, работающих на улице под воздействием прямых солнечных лучей или пыли, на фоне хронического раздражения поверхности глаза внешними факторами окружающей среды птериgium развивался наиболее часто.

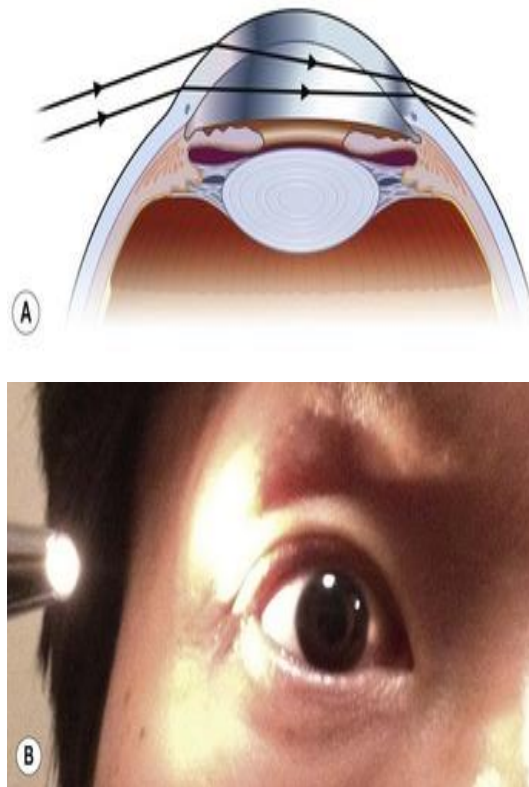


Рис.34(А,В). Феномен периферической фокусировки света

На сегодняшний день ведущей признана роль УФ-излучения. Рост птеригиума только у человека и преимущественно с носовой стороны объясняется открытым Согопео М. в 1991 г. феноменом периферической фокусировки света. Согласно этой теории, падающий солнечный свет фокусируется на лимбе, с носовой стороны, вызывая альтерацию лимбальных стволовых клеток при длительной экспозиции УФ-излучения, которые в норме, действуя как барьер, предотвращают рост конъюнктивы на роговицу.

Кроме того, предполагается, что излучение вызывает мутации в р53 гене. Некоторые авторы поддерживают идею о том, что кумулятивное повреждение ДНК может быть вовлечено в патогенез птеригиума. Одной из функций белка р53 является контроль за состоянием клеточной ДНК. При наличии повреждений генетического аппарата р53 активируется, что приводит либо к стимуляции репаративных процессов, либо к прерыванию клеточного цикла и апоптозу. Таким образом этот белок предотвращает деление потенциально онкогенных клеток, за что его часто называют "хранителем генома". Dushku и Reid предположили, что мутации, инактивирующие р53, нарушают цикл запрограммированной смерти клетки и позволяют генетическим мутациям накапливаться, приводя к образованию птеригиума. Однако эта теория не нашла полного подтверждения. Повышенный уровень мутаций р53 широко варьировался в различных исследованиях, и был обнаружен в 7,9 - 100%

исследованных тканей птеригиума, при этом связи с уровнем рецидивирования не отмечалось.

Существующие концепции наследования предполагают возможность наследования заболевания по аутосомно-доминантному типу, которое основывается на случаях с семейным возникновением птеригиума. Пока неизвестно, наследуется ли птеригиум в качестве независимого признака или имеет место общая повышенная восприимчивость тканей глаза к воздействию солнечного света. Однако, конкретные генетические локусы, ассоциированные с развитием птеригиума, до сих пор не определены.

Влияние вирусов. результаты нескольких исследований указывали на возможность причастности вируса папилломы человека к развитию птеригиума, полученные данные не однозначны.

В начале заболевания птеригиум обычно протекает бессимптомно. Однако могут иметь место признаки "сухого глаза" (такие как жжение, зуд или слезотечение), из-за неравномерного увлажнения глазной поверхности. Медленно прогрессирующий птеригиум, для которого характерны длительные статические периоды, часто сопровождаются линейными отложениями железа в роговице, расположенные вдоль головки птеригиума (линия Стокера), являющиеся производными лактоферина слезной пленки. По мере того, как заболевание развивается, птеригиум увеличивается в размерах и становится виден невооруженным глазом, представляя косметический дефект для пациента. Дальнейший рост может вызвать снижение остроты зрения из-за индуцированного астигматизма или прямого врастания в оптическую зону. Поражение больше, чем 3,5 мм (больше, чем половина радиуса в типичной роговице), как правило, связано с более чем 1 диоптрией астигматизма и часто вызывает нарушение остроты зрения. Удаление птеригиума в таком случае уже может быть оправдано. Тем не менее, в литературе нет четких рекомендаций на счёт хирургического вмешательства, позволяющего скорректировать и роговичный астигматизм. Прогрессирующий рост, характерный для большинства птеригиумов, наиболее выражен у молодых людей, при этом в большинстве случаев необходимо хирургическое вмешательство.

Классификация.

Традиционно *по протяженности* птеригиум принято подразделять на 5 степеней:

I ст. – начальная, когда нарастание наблюдается только у лимба.

II ст. – головка птеригиума находится на середине расстояния между лимбом и проекцией края умеренно расширенного зрачка. Острота зрения может быть снижена до 0,9-0,7.

III ст. – головка птеригиума находится на роговице у края проекции обычного диаметра зрачка, острота зрения может снижаться до 0,5.

IV ст. – головка достигает центра роговицы. Острота зрения - 0,3-0,2.

V ст. – головка птеригиума заходит за центр роговицы и может распространяться далее по роговице. Острота зрения ниже 0,1.

Современная классификация зарубежных авторов (Тан Н. с соавт.) предлагает оценивать степень склонности птеригиума к прогрессированию по состоянию сосудов эписклеры:

1 ст. – птеригиум прозрачный, атрофичный, через него хорошо просматриваются сосуды эписклеры. Склонность к прогрессированию минимальна.

2 ст. – средняя, активная. Птеригиум полупрозрачный, выступающий, сосуды эписклеры просматриваются частично.

3 ст. – высоко активный, мясистый, непрозрачный. Сосуды эписклеры не видны

Лечение

Среди офтальмологов не существует единого мнения об оптимальной тактике медикаментозного и хирургического лечения птеригиума. На ранних стадиях заболевания часто выбирается консервативный подход, ограниченный использованием лубрикантов, нестероидных противовоспалительных средств и стероидов.

Поскольку УФ-излучение считается важным фактором риска, следует рекомендовать пациентам с ранней стадией поражения использовать солнцезащитные очки. Если птеригиум прогрессирует, целесообразность хирургического вмешательства становится более очевидной

Показаниями к хирургическому лечению являются:

1) Снижение зрения - не только за счет вовлечения оптической зоны, но и вследствие астигматизма.

2) Признаки прогрессирования: мясистый, обильно васкуляризированный птеригиум, субэпителиальные депозиты – так называемые островки Фукса, отсутствие линии Стокера, указывающей на стационарный характер птеригиума.

3) Ограничение движений глазного яблока с диплопией;

4) Подозрение метапластической природы процесса;

5) Повторяющееся воспаление и косметический дефект, беспокоящие пациента.

Техника иссечения птеригиума без пластики дефекта, так называемая **методика "голой склеры"** остается одной из наиболее распространенных в России благодаря простоте выполнения и короткому времени операции,

отсутствию необходимости наложения швов, короткому реабилитационному периоду. Метод предполагает иссечение ткани птеригиума без пластики дефекта с последующим спонтанным покрытием области склеры конъюнктивальным эпителием.

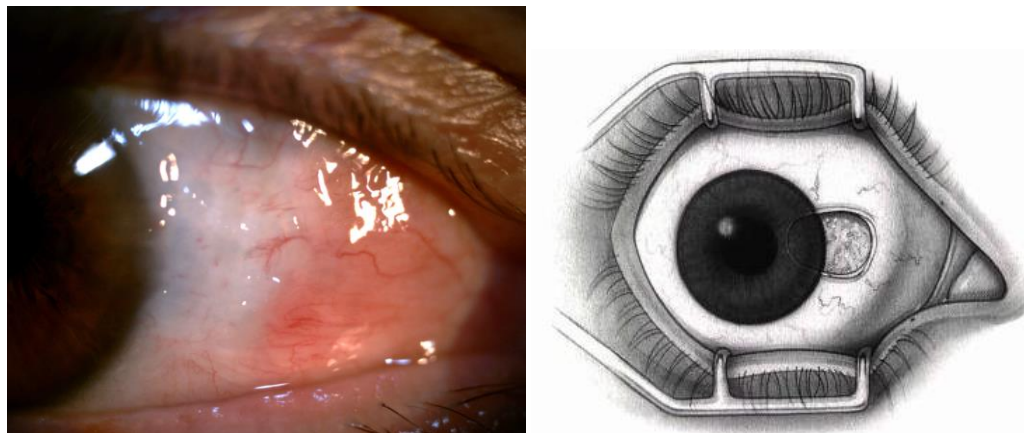


Рис.35. Иссечение птеригиума методом "голой склеры"

Тем не менее, процент рецидивов после описанной техники колеблется от 5-68 % для первичного и 35-89% для рецидивирующего птеригиума.

Использование техники “голой склеры” в комбинации с адьювантной терапией, такой как интра- или послеоперационное применение митомцина С (ММС), послеоперационное применение 5-фторурацила (5-ФУ) позволяет снизить риск рецидивов до 5,9-21%.

Основываясь на патогенетических механизмах роста птеригиума, на сегодняшний день отдается предпочтение применению так называемого барьерного способа лечения с замещением дефекта бульбарной конъюнктивы над ложем удаленного птеригиума различными биосовместимыми тканями, которые создают барьер, препятствующий его повторному росту. Для этого использовались с различной степенью успеха методики пластики иссеченного птеригиума с последующей аутотрансплантацией конъюнктивы, слизистой губы, аллотрансплантацией биологических материалов: донорской роговицы, твердой мозговой оболочки, амниотической мембраны и других. Наибольшее распространение благодаря их высокой эффективности получили техники с трансплантацией аутоконъюнктивы и амниотической мембраны.

Впервые техника *аутоконъюнктивальной трансплантации* была описана Kenyon et al. в 1985 году. Конъюнктивальный аутотрансплантат соответствующих размеров выкраивался, как правило, из верхне-височной части бульбарной конъюнктивы пациента и пересаживался на место дефекта конъюнктивы, образовавшееся после эксцизии птеригиума.

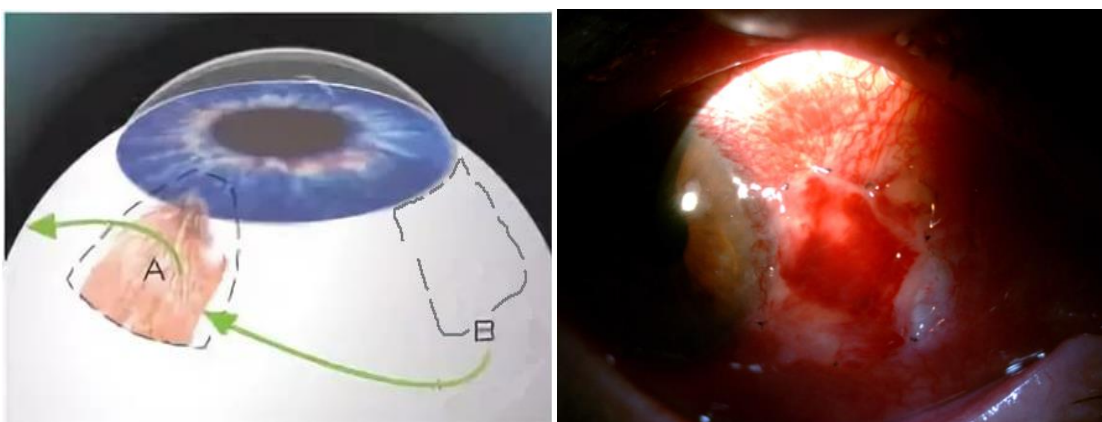


Рис. 36. Техника аутоконъюнктивальной трансплантации после эксцизии птеригиума.

К достоинствам методики конъюнктивальной трансплантации относят низкие антигенные свойства аутологичной ткани, восстановление лимбальной анатомии, доступность материала и отсутствие необходимости консервирования.

В проведенном исследовании Кенуон и др., сообщалось, что частота рецидивов составила 5,3%. В последующих исследованиях с применением данной методики частота повторного роста варьировала от 5 до 31,2%.

На сегодняшний день в клинической практике распространено применение фибринового клея или аутологичной крови вместо шовной фиксации, что позволяет сократить продолжительность операции, а также повышает комфорт пациента в послеоперационном периоде.

В свете исследований, проведенных в последние годы, метод аутоотрансплантации конъюнктивы может быть рекомендован как метод выбора в хирургии птеригиума из-за низкой частоты осложнений и рецидивов.

Трансплантация амниотической мембраны

Амниотическая мембрана (АМ) – это самый внутренний слой плодной оболочки. Клетки эпителия АМ не имеют на своей поверхности HLA-антигенов, следственно иммунологический ответ на ее трансплантат не развивается. АМ обладает противовоспалительными, антиангиогенными и нейротрофическими свойствами, кроме того АМ регулирует уровни цитокинов и факторов роста.

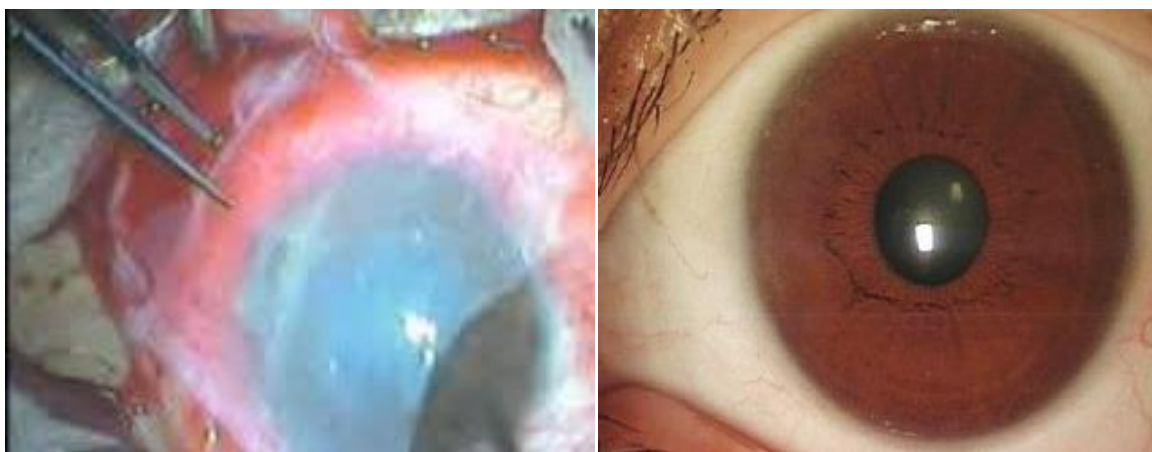


Рис. 37. Техника трансплантации амниотической мембраны после эксцизии птеригиума.

Трансплантация амниотической мембраны обеспечивает преимущества в случаях, при которых конъюнктивальная ауто трансплантация не может быть выполнена (рубцовые изменения или недостаточность конъюнктивы, состояние после операции или планируемая хирургия глаукомы). При первичном птеригиуме трансплантация АМ сравнима по уровню послеоперационных рецидивов с техникой трансплантации аутоконъюнктивы. В различных исследованиях частота рецидивов указывается от 6 до 40% после применение амниотической мембраны.

Периферическая передняя послойная кератопластика (ППКП).

Ламеллярная кератопластика в лечении птеригиума впервые была описана А. Magitot в 1916 году. Однако, несмотря на успешное применение этой методики, она не получила широкого распространения из-за сложности выполнения и проблемы доступности донорского материала. Сообщения об использовании ППКП в лечении птеригиума указывают на низкий уровень рецидивирования от 0 до 5,9%. Данная операция является методом выбора при упорно рецидивирующих формах и птеригиуме, сопровождающимся агрессивным ростом фиброваскулярной ткани, рубцеванием и истончением подлежащей роговицы.

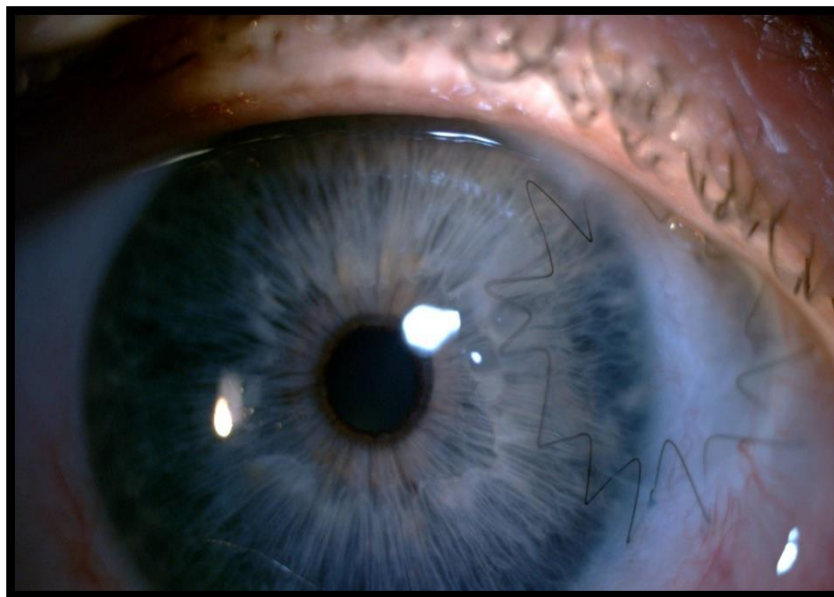


Рис. 38. Техника периферической передней послойной кератопластики после эксцизии птеригиума.

Адьювантная терапия применяется вместе с хирургическим лечением чтобы предотвратить повторный рост птеригиума. Несмотря на то, что чаще дополнительная медикаментозная терапия назначается при методе «голой склеры» и первичных методах закрытия конъюнктивы, их можно комбинировать со всеми хирургическими методами.

Для уменьшения частоты рецидивов птеригиума используется интраоперационное и постоперационное применение различных адьювантов: антиметаболитов, стероидов, ингибиторов VEGF и металлопротеиназ, а также послеоперационного бета-облучения.

Антиметаболиты

Наибольшее признание в хирургии птеригиума получили два антиметаболита – 5-фторурацил (5-ФУ) и митомицин С (ММС).

Способность 5-фторурацила ингибировать пролиферацию фибробластов и синтез коллагена позволяет применять его с целью профилактики повторного разрастания фиброваскулярной ткани.

Более широкое распространение получило применение ММС. Он прерывает синтез ДНК, подавляет синтез белка и РНК, обладает небольшой иммуносупрессивной активностью. Митомицин С ингибирует процессы репарации у кроликов в 100 раз эффективнее, чем 5-ФУ. Он имеет относительно небольшой период полувыведения в конъюнктиве и склере, но его действие на локальные фибробласты может быть длительным и даже необратимым.

В настоящее время используются два пути воздействия ММС: интраоперационное его применение непосредственно в склеральное ложе после

иссечения птеригиума и инстилляций ММС в послеоперационном периоде. Количество рецидивов на фоне использования ММС варьирует по данным разных исследователей от 2,3 до 12,5%. Применение ММС, однако, ассоциировано с риском таких осложнений, как: истончение и расплавление роговицы и склеры, поверхностный точечный кератит, вторичная глаукома, кальцификация склеры, ирит, некротизирующий склерит, потеря эндотелиальных клеток. С целью сокращения токсического воздействия ММС на роговицу и конъюнктиву некоторые исследователи настаивают только на интраоперационном применении ММС.

Хотя антифибротическое действие 5-ФУ не столь мощное, как у ММС, некоторые хирурги предпочитают применять в качестве антирецидивной терапии инстилляцию 5-ФУ. Кроме того он может быть использован в виде субконъюнктивальных инъекций у пациентов с ранним формированием рецидива или угрозой его возникновения, а также при формировании пиогенной гранулемы или рубцового келоида после операции.

Инстилляции стероидов до и после хирургии птеригиума, как правило, носят долгосрочный характер. Пациенты, получавшие местную стероидную терапию перед хирургическим вмешательством, достигают результата с менее выраженным послеоперационным воспалением, меньшим риском осложнений и послеоперационных рецидивов. В отдельных случаях рецидивирующего птеригиума и роговичной неоваскуляризации также было предложено комбинированное применение стероидов и 5-ФУ субконъюнктивально после хирургического вмешательства.

С целью предотвращения рецидивов также используется **Бета-облучение**, так как оно ингибирует митоз в быстро делящихся клетках птеригиума. Однако неблагоприятные эффекты облучения включают некроз склеры и ее лизис, эндофтальмит и формирование секторальной катаракты. Поэтому перед применением следует оценить потенциальный риск возникновения осложнений.

Применение **анти-VEGF препаратов** в виде инстилляций или субконъюнктивальных инъекций показало их эффективность в снижении гиперемии и зоны роговично-конъюнктивальной неоваскуляризации. Однако по данным исследования *Hwang S.* с соавт. влияние инстилляций анти-VEGF препарата бевацизумаба на частоту рецидивирования птеригиума было найдено статистически недостоверным. Бевацизумаб может применяться самостоятельно или в сочетании с аргоновой лазерной фотокоагуляцией, чтобы уничтожить питающие сосуды конъюнктивы или интрастромальные роговичные сосуды.

Пероральный прием **доксциклина**, который помимо антимикробной активности является ингибитором металлопротеиназы-9, обладает противовоспалительным и антиколлагеназным эффектами, снижает вязкость секрета мейбомиевых желез, стабилизирует сосуды, также может быть

средством адьювантной терапии в хирургии птеригиума. Пациентам с непереносимостью перорального доксициклина могут быть назначены инстилляции азитромицина, обладающего подобным спектром неантимикробных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дистрофии и дегенерации роговицы - группа медленно прогрессирующих невоспалительных поражений роговой оболочки глаза, некоторые из которых отличаются вариабельностью фенотипических проявлений. Важно помнить о существовании подобной патологии и своевременно дифференцировать с острыми воспалительными процессами различной этиологии, которые требуют ургентной терапии.

При дистрофиях и дегенерациях целесообразное консервативное лечение, как правило, связанное с нарушениями передней поверхности роговицы, является симптоматическим (лубриканты, препараты, способствующие эпителизации, МКЛ).

Эффективной терапии этиопатогенетической направленности не существует, если только она не связана с системной патологией, как при отдельных дегенерациях.

При существенном снижении остроты зрения возможно выполнение абразивных вмешательств, ФТК и различных модификаций кератопластики в зависимости от глубины поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krachmer, J. H. et al. *Cornea*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005, 1481.
2. Brightbill F., McDonnell P., McGhee Ch. et al. *Corneal Surgery. Theory, technique and tissue*. St. Louis: Mosby; 2009.
3. Klyce S.D., Beuerman R.W. Structure and function of the cornea // In Kaufman H.E., Barron B.A., McDonald M.B. et al. eds. *The cornea*. – New York, Churchill Livingstone. – 1988. – P. 3.
4. Труфанов С.В., Текеева Л.Ю., Саловарова Е.П., Баг Р.З., Суханова Е.В. Дистрофии роговицы Вестник офтальмологии 2018 5 108-116 DOI: 10.17116/oftalma2018134051118.
5. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv Ophthalmol.*, 1978;23(2):71-122.
6. Weiss JS, Moller H, Lisch W, Kinoshita S, Aldave A, Belin MW, Busin M, Kim EK, Munier F, Seitz W, Sutphin J, Bredrup C, Mannis M, Rapuano C, van Rij G, Kim EK, Klintworth GK. The IC3D Classification of Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(2):1-42. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31817780fb>
7. Weiss JS1, Møller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivelä T, Munier FL, Rapuano CJ, Nischal KK, Kim EK, Sutphin J, Busin M, Labbé A, Kenyon KR, Kinoshita S, Lisch W. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117-159. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000307> Lisch W, Seitz B. Corneal Dystrophies. *Dev Ophthalmol.* 2011;48:51-66. <https://doi.org/10.1159/000324081>.
8. Holland EJ, Daya SM, Stone EM, Folberg R, Dobler AA, Cameron JD, Doughman DJ. Avellino corneal dystrophy. Clinical manifestations and natural history. *Ophthalmology*. 1992;99(10):1564-1568. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31766-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31766-x).
9. Møller H.U. Granular corneal dystrophy Groenouw type I. Clinical and genetic aspects. *Acta Ophthalmol (Copenh)* // – 1991. – Vol. 69 (suppl 198). – P. 1–40.
10. Ruberti J.W., Zieske J.D. Prelude to corneal tissue engineering—Gaining control of collagen organization // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2008. – Vol.27. – P.549.
11. Fuchs, E. Dystrophia epithelialis corneae. *Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.1910;76:478–508.
12. Senoo T., Obara Y., Joyce N.C. EDTA: A promoter of proliferation in human corneal endothelium // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2000. – Vol. 41. – P. 2930.
13. Мамиконян В.Р., Труфанов С.В., Маложен С.А., Федоров А.А., Суббот А.М., Текеева Л.Ю. Абразивная шлифовка боуменовой мембраны алмазным бором в лечении синдрома рецидивирующей эрозии роговицы. Вестник офтальмологии 2018 5(2) 18-24

14. Marcon AS, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Recurrence of corneal stromal dystrophies after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2003;22(1):19-21. <https://doi.org/10.1097/00003226-200301000-00005>
15. Friedlaender MH, Smolin G. Corneal degenerations. *Ann Ophthalmol*. 1979;11(10):1485–1495.
16. Kotulak JC, Brungardt T. Age-related changes in the cornea. *J Am Optom Assoc*. 1980;51(8):761–765.
17. Труфанов С.В., Саловарова Е.П., Текеева Л.Ю. Дегенерации роговицы Вестник офтальмологии 2018 5(2) 137-144
18. Ang M, Wong W, Park J, Wu R, Lavanya R, Zheng Y, Cajucom-Uy H, Tai ES, Wong TY. Corneal arcus is a sign of cardiovascular disease, even in low-risk persons. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(5):864–871. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.04.014>
19. Barchiesi BJ, Eckel RH, Ellis PP. The cornea and disorders of lipid metabolism. *Surv Ophthalmol*. 1991;36(1):1–22.
20. Vogt A. Textbook and Atlas of Slit Lamp Microscopy of the Living Eye. Volume I . Bonne: Wayenborgh Edition; 1981.
21. Belliveau MJ, Brownstein S, Agapitos P, Font RL. Ultrastructural features of posterior crocodile shagreen of the cornea. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(5):569–75. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.02.022>
22. Weiss JS1, Møller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivelä T, Munier FL, Rapuano CJ, Nischal KK, Kim EK, Sutphin J, Busin M, Labbé A, Kenyon KR, Kinoshita S, Lisch W. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117-159. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000307>
23. Roszkowska AM, Colosi P, D'Angelo P, Ferreri G. Age-related modifications of the corneal endothelium in adults. *Int Ophthalmol*. 2004;25(3):163–6. <https://doi.org/10.1007/s10792-004-1957-0>
24. Srinivasan S, Murphy CC, Fisher AC, Freeman LB, Kaye SB. Terrien marginal degeneration presenting with spontaneous corneal perforation. *Cornea*. 2006;25(8):977–80. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000226367.41925.ab>
- Pouliquen Y, Dhermy P, Renard G, Goichot-Bonnat L, Foster G, Savoldelli M. Terrien's disease: clinical and ultrastructural studies, five case reports. *Eye*. 1989;3:791–802. <https://doi.org/10.1038/eye.1989.123>
25. Wood TO. Salzmann's nodular degeneration. *Cornea*. 1990;9:17-22. <https://doi.org/10.1097/00003226-199001000-00004>
26. Ku JY, Grupcheva CN, McGhee CN. Microstructural analysis of Salzmann's nodular degeneration by in vivo confocal microscopy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2002;30:367–368. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2002.00558.x>
27. Sinha R, Chhabra MS, Vajpayee RB, Kashyap S, Tandon R. Recurrent Salzmann's nodular degeneration: Report of two cases and review of literature. *Indian J Ophthalmol*. 2006;54:201–202. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.27075>

28. Taravella MJ, Stulting RD, Mader TH, Weisenthal RW, Forstot SL, Underwood LD. Calcific band keratopathy associated with the use of topical steroid-phosphate preparations. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(5):608-613. <https://doi.org/10.1001/archophth.1994.01090170052021>

29. Najjar DM1, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. EDTA chelation for calcific band keratopathy: results and long-term follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(6):1056-1064. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.01.036>

30. Cheng CL, Theng JT, Tan DT. Compressive C-shaped lamellar keratoplasty: a surgical alternative for the management of severe astigmatism from peripheral corneal degeneration. *Ophthalmology.* 2005;112(3):425–430. <https://doi.org/10.1016/j.opht.2004.10.033>

31. Coroneo M, Di Girolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Current Opinion in Ophthalmology.* 1999;10(4):282-288. doi:10.1097/00055735-199908000-00011.

32. Ang L, Chua J, Tan D. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2007;18(4):308-313. doi:10.1097/icu.0b013e3281a7ecbb.

33. Маложен С.А., Труфанов С.В., Крахмалева Д.А. Птеригиум: этиология, патогенез, лечение. *Вестник офтальмологии*, 2017. т.133, №5, стр.73-80

34. Труфанов С.В., Крахмалева Д.А. Птеригиум. Этиопатогенетический подход к лечению. *Точка зрения. Восток-Запад* 2018 №4, стр. 135-139