

Е.Н. Иомдина, С.М. Бауэр, К.Е. Котляр

**БИОМЕХАНИКА ГЛАЗА:
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ**

Под редакцией профессора В.В. Нероева



Москва
2015

УДК 57.017
ББК 28.22
И75

Е.Н. Иомдина, С.М. Бауэр, К.Е. Котляр
Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения
Под редакцией В.В. Нерова
М.: Реал Тайм, 2015. —208 с.: ил.

ISBN 978-5-903025-57-2

Рецензенты:

Директор ФГБУ НИИ глазных болезней РАМН, академик РАН, профессор
С.Э. Аветисов

Главный научный сотрудник лаборатории гидромеханики НИИ механики МГУ
им. М.В. Ломоносова, профессор Г.А. Любимов

Заведующий кафедрой глазных болезней Ярославского медицинского универ-
ситета, профессор В.В. Страхов

Биомеханика – относительно молодая наука, сложившаяся на стыке биологии, медицины и механики. Центральная идея биомеханики состоит в том, что фундаментальные принципы классической механики применяются к исследованию живых систем. Быстрое развитие офтальмологической науки и потребности клинической практики привели к пониманию того, что в решении целого ряда назревших проблем целесообразно использовать фундаментальные дисциплины, в частности, механику. С точки зрения механики глазное яблоко можно рассматривать как напряженно-упругую замкнутую композитную оболочку (корнеосклеральную капсулу глаза), заполненную несжимаемой жидкостью. К биомеханическим конструкциям, анатомически и физиологически связанным с корнеосклеральной оболочкой глаза, относятся аккомодационный аппарат, дренажная система глаза, сосудистая оболочка, а также экстраокулярные мышцы. В книге обобщены результаты российских (в первую очередь авторов книги) и зарубежных исследований, посвященных биомеханическим принципам функционирования глаза как единой физиологической системы, а также изучению биомеханических свойств отдельных глазных структур. Показаны возможности использования результатов этих исследований как для понимания патогенеза различных заболеваний глаз, так и в клинической практике. Книга предназначена для широкого круга офтальмологов, механиков, специалистов смежных областей знаний.

E.N. Iomdina, S.M. Bauer, K.E. Kotliar

Eye Biomechanics: Theoretical Aspects and Clinical Applications
Moscow: Real Time, 2015. – 208p., illustrations

Biomechanics is a relatively young science that has developed at the intersection of biology, medicine and mechanics. The central idea of biomechanics is that the fundamental principles of classical mechanics are applied to the study of the functioning of living systems. Rapid development of ophthalmology and the needs of clinical practice have led to the understanding that, in addressing a number of vital issues, fundamental science should be used, particularly mechanics. From the mechanical point of view, the eyeball can be viewed as a stress-resilient closed composite shell filled within incompressible fluid. Biomechanical structures, anatomically and physiologically linked to the corneoscleral coat include the accommodation apparatus, the eye's drainage system, the choroid, and extraocular muscles. The book summarizes the results of Russian studies (primarily those pursued by the authors of the volume) and foreign research, focused on the biomechanical principles of the eye functioning as an integral physiological system, as well as on the biomechanical properties of individual ocular structures. The results of these studies contribute to a better understanding of the pathogenesis of various eye diseases and can be used in clinical practice.

© Е.Н. Иомдина, С.М. Бауэр, К.Е. Котляр, 2015

Содержание

Глава 1.	Механические свойства тканей глаза	7
1.1.	Биомеханические свойства роговой оболочки глаза.....	7
1.2.	Биомеханика склеральной оболочки глаза.....	13
1.3.	Биомеханика решетчатой пластины.....	17
1.4.	Биомеханические свойства хрусталика и его мышечно-связочного аппарата.....	18
1.5.	Биомеханические особенности цилиарной мышцы и радужки.....	23
1.6.	Биомеханические особенности глазодвигательных мышц.....	25
1.7.	Биомеханические характеристики стекловидного тела и внутренних оболочек глаза.....	26
1.8.	Заключение.....	28
Глава 2.	Ригидность глаза. Определение понятия ригидности, принципы оценки ..	30
Глава 3.	Внутриглазное давление и тонометрия, биомеханические аспекты	44
3.1.	Основы аппланационной тонометрии.....	49
Глава 4.	Биомеханика кровообращения глаза	56
4.1.	Анатомические и физиологические особенности системы кровоснабжения глаза.....	56
4.2.	Особенности микроциркуляции сетчатки: гематоретинальный барьер и авторегуляция.....	62
4.3.	Перфузионное давление, механизм резистора Старлинга и кровообращение глаза.....	66
4.4.	Количественные параметры глазной микроциркуляции.....	70
4.5.	Физиологические и патологические изменения продольного профиля сосудов сетчатки.....	77
4.6.	Характеристики глазного пульса.....	83
4.7.	Статические и динамические методы измерения состояния и реакции сосудов сетчатки на стимулы.....	85
4.8.	Прижизненные неинвазивные измерения степени ригидности сосудов сетчатки.....	86
Глава 5.	Механико-математические модели структур глаза в норме и при патологии, биомеханическая модель глаза	89
5.1.	Моделирование деформации решетчатой пластины диска зрительного нерва при глаукоме.....	91
5.2.	Модели тонографии.....	96
5.3.	Модели отслойки сосудистой оболочки глаза.....	104
5.4.	Модели хирургического лечения отслойки сетчатки.....	105
5.5.	Моделирование кераторефракционных операций.....	107
5.6.	Моделирование изменений внутриглазного давления при интравитреальных инъекциях.....	108
5.7.	Биомеханическая модель глаза.....	110
Глава 6.	Клиническая биомеханика глаза	119
6.1.	Биомеханика аккомодации.....	119
6.2.	Биомеханические исследования миопии.....	133
6.3.	Биомеханические исследования глаукомы.....	147
6.4.	Биомеханические аспекты кераторефракционной хирургии и корнеального кросслинкинга.....	166
6.5.	Биомеханические исследования периорбитальных тканей при некоторых офтальмопатологиях.....	173
6.6.	Заключение.....	184
Литература	185

Биомеханика – наука, сложившаяся на стыке биологии, медицины и механики. Центральная идея биомеханики состоит в том, что фундаментальные принципы классической механики применяются к исследованию живых систем.

В процессе своего развития биомеханика разделилась на отдельные специальности, каждая из которых изучает определенные органы и системы живых организмов. Плодотворность биомеханического подхода в кардиологии, травматологии и ортопедии, пульмонологии и других областях медицины обусловила интерес к биомеханике и со стороны офтальмологов: быстрое развитие офтальмологической науки и потребности клинической практики привели к пониманию того, что в решении целого ряда назревших проблем целесообразно использовать фундаментальные дисциплины, в частности, механику.

В начале 70-х годов XX века заместитель директора по научной работе МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца профессор Э.С. Аветисов и его сотрудники, активно изучавшие патогенез прогрессирующей миопии, столкнулись с проблемой, потребовавшей знаний в области механики мягких тканей. Э.С. Аветисов выдвинул трехфакторную теорию патогенеза миопии, согласно которой ведущим фактором развития этой глазной патологии является нарушение опорных (т.е. механических) свойств корнеосклеральной оболочки глаза [12, 16]. В связи с этим впервые была поставлена задача сравнительной оценки биомеханических свойств склеры нормального (эметропического) и миопического глаза. Для решения данной задачи в 1973 г. было организовано сотрудничество с Институтом механики полимеров АН Латвийской ССР, а в 1974 г. были опубликованы первые результаты биомеханических исследований склеральной ткани [17, 19]. Можно считать, что эти исследования положили начало развитию в России (тогда в СССР) нового отдельного междисциплинарного научного направления – исследованиям в области биомеханики глаза. Первые результаты биомеханических исследований глаза по инициативе проф. В.В. Волкова, который активно поддерживал это научное направление, были представлены впервые на международном уровне в формате секционного заседания на конференции международного общества исследователей глаза (ISER) в 1998 г. в Париже.

Действительно, с точки зрения механики глазное яблоко можно рассматривать как напряженно-упругую замкнутую композитную оболочку (корнеосклеральную капсулу глаза), заполненную несжимаемой жидкостью – камерной влагой и стекловидным телом. На эту оболочку действуют внутриглазное давление (ВГД) и экстраокулярные мышцы. В нормальных физиологических условиях глаз поддерживает сложившееся динамическое равновесие сил и механических напряжений – свой биомеханический статус. К биомеханическим конструкциям, анатомически и физиологически связанным с корнеосклеральной оболочкой глаза, относятся аккомодационный аппарат, включающий хрусталик и его мышечно-связочный комплекс, а также дренажная система глаза. В последние десятилетия биомеханические принципы функциониро-

вания глаза как единой физиологической системы, а также биомеханические свойства отдельных глазных структур изучаются все более активно как в МНИИ ГБ им. Гельмгольца, так и в других научно-клинических центрах России и за рубежом [57, 136, 151, 192].

В то же время, те или иные задачи, связанные с глазной биомеханикой, по-видимому, ставились и решались с незапамятных времен. Можно предположить, что впервые существенный вклад в биомеханику глаза внесла работа Германа фон Гельмгольца о механизме аккомодации, опубликованная в 1855 г. в первом номере старейшего немецкого офтальмологического журнала A.v.Graefe's Arch. Klin. Ophthalmol [545]. В 30-е-50-е годы XX века появились первые работы J. Friedenwald [483], Н. Goldmann [510], W. Grant [514], А.Н. Маклакова [219] о механизмах регуляции ВГД и его измерении, выполненные на основе законов механики и гидродинамики. С тех пор появилось множество исследований, в которых гидромеханика, биомеханика, математическое моделирование использовались для решения задач офтальмологии [4, 23, 47, 49, 57, 74, 125, 133, 137, 153, 187, 196, 213, 230, 245, 248, 275, 347, 374, 391, 396, 461, 636, 730, 771, 856].

К настоящему времени исследования в области биомеханики глаза можно условно разделить на следующие основные направления:

1. Определение механических свойств тканей глаза (роговицы, склеры, хрусталика, стекловидного тела, сетчатки, периорбитальных тканей и пр.).
2. Создание механико-математических моделей отдельных глазных структур и единой биомеханической модели глаза.
3. Исследования биомеханики регуляции ВГД и гидродинамики внутриглазной жидкости.
4. Изучение биомеханических аспектов глазной гемодинамики (ретикулярной и хориоидальной микроциркуляции).
5. Изучение биомеханики аккомодации.
6. Изучение биомеханики экстраокулярных мышц и движений глаз.
7. Клиническая биомеханика глаза: биомеханические исследования патогенеза миопии и глаукомы, кераторефракционной хирургии, травмы глаза, периорбитальной патологии и реконструктивной хирургии и т.д.

Современные исследования в области биомеханики глаза используют целый арсенал технических средств и методических подходов, среди которых:

- механика, гидромеханика, термодинамика, молекулярная физика;
- математика и математическое моделирование;
- некоторые специальные инженерные дисциплины: теория автоматического управления, теория оболочек, теория упругости, теория пластичности, теория прочности, структурный анализ;
- современные компьютерные методы: ANSYS, ADAMS, MATLAB, MATHCAD и т.д.;
- анатомия и физиология глаза, морфология, биохимия, общая биология;
- материаловедение (в особенности биологических и биосовместимых материалов);
- сенсорные технологии и средства пространственной визуализации.

В некоторых случаях именно биомеханический подход является высокоэффективным инструментом для понимания механизмов физиологических и патологических процессов, происходящих в глазу, а также для разработки новых методов медицинской коррекции этих состояний, когда известные методы экспериментальной офтальмологии по тем или иным причинам не могут быть применены, в частности:

- исследования *in vivo* невозможны по этическим соображениям или слишком дороги;
- эксперименты на животных могут описать данный процесс лишь частично;
- эксперименты *in vitro* описывают лишь одномерную, статическую картину без учета реальных взаимодействий и не могут в принципе дать адекватный результат.

В таких случаях именно математические, биомеханические или термодинамические модели данного конкретного процесса могут дать ответы на интересующие вопросы.

Такой внешне «механистический» подход часто вызывает недоверие у офтальмологов. Отметим, тем не менее, что эти модели основаны на законах природы и, будучи корректно сформулированными, не менее адекватны реальной ситуации, чем, например, модели *in vitro* или экспериментальные модели на животных.

Цель данной книги состоит в том, чтобы показать теоретическую и практическую значимость современной биомеханики глаза, как для ученого, медицинского инженера, так и глазного врача в понимании механизмов развития глазных заболеваний, в разработке новых перспективных методов их диагностики и лечения.

При подготовке книги, помимо результатов собственных исследований авторов, использованы данные литературы и в первую очередь материалы регулярных конференций по биомеханике глаза, проводившихся в МНИИ ГБ им. Гельмгольца, начиная с 1998 г. В подготовке этих конференции и издании сборников научных статей активное участие принимал И.Н. Кошиц, внесший большой творческий вклад в продвижение этого направления.

Иомдина Елена Наумовна, доктор биологических наук, профессор, Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Россия

Бауэр Светлана Михайловна, доктор физико-математических наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Котляр Константин Ефимович, доктор биологических наук, профессор, Аахенский университет прикладных наук, Германия

МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТКАНЕЙ ГЛАЗА

С позиций биомеханики глаз представляет собой уникальную физиологическую систему, в которой функционирование структурных элементов подчиняется общим законам механики. Изучению биомеханических принципов работы глаза в целом, а также биомеханических свойств его отдельных анатомических компонентов в последние годы уделяется все большее внимание [74, 134–136, 272, 285, 454, 461, 620].

Несмотря на возрастающий интерес к этому аспекту исследований, данные авторов, определявших биомеханические параметры анатомио-оптических элементов глаза (рис. 1.1), отрывочны и зачастую противоречивы.

Данная глава посвящена систематизации и обобщению результатов исследования биомеханических свойств различных структур глаза человека.

1.1. БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РОГОВОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА

Роговица (роговая оболочка) и склера, представляя собой два сопряженных квазисферических сегмента с различными радиусами кривизны, образуют единую опорную корнеосклеральную (фиброзную) оболочку капсулы глаза. Их механические свойства играют решающую роль в поддержании внутренних структур глаза.

Несмотря на то, что и роговица, и склера являются соединительнотканными образованиями, они обладают разными физическими (в частности оптическими) и биомеханическими свойствами.

Роговица благодаря своему регулярному строению (рис. 1.2, 1.3), характеризуется прозрачностью и высокой преломляющей способностью. Основная часть роговой оболочки – строма – сформирована параллельно расположенными (на расстоянии 20–40 нм друг от друга) коллагеновыми фибриллами, а также связующим веществом. Фибриллы, действующие как нагруженные опорные элементы, уложены в свою очередь в 300–500 переплетающих пластин [398, 446, 654, 781]. Тем самым напряженно-деформированное состояние ткани роговицы определяется прежде всего механическими свойствами самих

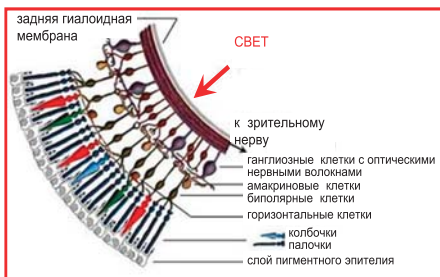
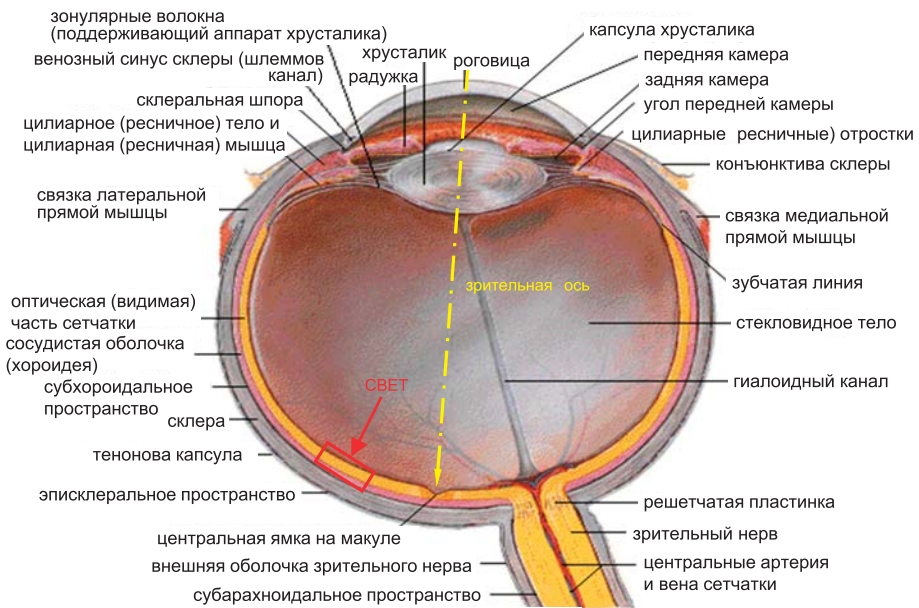


Рис. 1.1. Основные анатомо-оптические элементы глаза человека. **Вверху:** подробная схема строения глаза человека. Видоизменено из http://www.phys.ufl.edu/~avery/course/3400/gallery/gallery_vision.html. **Внизу:** морфологическое строение сетчатки. В увеличенном масштабе представлена область внутри красного прямоугольника на левой панели. Видоизменено по: www.dma.ufg.ac.at/assets/16457/intern/retina.jpg.

волокнистых структур, их взаиморасположением и особой архитектоникой (рис. 1.4), внутри- и межмолекулярными связями, а также биохимическим составом [382, 384, 602, 683].

Кроме того, важную роль в формировании биомеханического статуса роговицы играют ее макропараметры (геометрическая форма и размеры, толщина, радиусы кривизны), характеризующиеся значительными колебаниями в зависимости от пола, возраста, общей преломляющей способности глаза (клинической рефракции) и т.п. Поэтому при построении биомеханических моделей, описывающих напряженное состояние роговицы и включающих область ее перехода в склеру: лимбальную зону (например, моделей радужно-роговичного угла [348]) нужно учитывать достаточно большое число параметров, отражающих гетерогенность, анизотропность и асимметричность роговицы, а

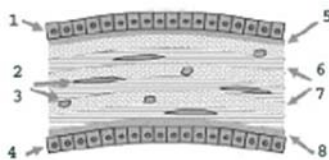


Рис. 1.2. Поперечный срез роговицы. (1 – эпителий; 2, 3 – кератоциты стромы; 4 – эндотелий; 5 – Боуменова мембрана; 6, 7 – внеклеточный матрикс стромы: коллагеновые фибриллы и протеогликаны; 8 – Десцеметова мембрана).



Рис. 1.3. Переплетение коллагеновых пластин стромы роговицы.

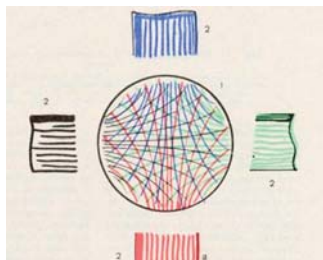


Рис. 1.4. Ориентация волокон роговицы по отношению к глазодвигательным мышцам [89].

свойства материала роговицы для роговичной ткани обычно описывается не линейной зависимостью (законом Гука), а экспоненциальным уравнением вида $\sigma = A[e^{B\varepsilon} - 1]$, где A и B – физические константы материала роговицы [685, 784, 870].

также воздействие на нее внутриглазного давления (ВГД) и глазодвигательных мышц.

Распределение механических напряжений в роговице во многом определяется соотношением ее биомеханических параметров с соответствующими параметрами сопряженной с роговицей склеральной оболочки глаза. В отличие от роговицы склера, вследствие хаотического расположения фибрилл и волокон, обладает высокой рассеивающей способностью, препятствующей проникновению боковых потоков света в полость глаза, и характеризуется другими механическими свойствами (см. раздел 1.2). Соотношение биомеханических показателей этих опорных оболочек (роговицы и склеры) до сих пор изучено явно недостаточно, хотя информация такого рода в настоящее время необходима офтальмологам для построения адекватной модели, позволяющей, в частности, прогнозировать эффект весьма распространенных рефракционных операций на роговице [588, 760]. Кроме того, изучение патогенеза кератоконуса и прогрессирующей миопии, в развитии которых большую роль играет повышенная растяжимость соответственно роговицы и склеры, также требует детальных знаний о биомеханическом взаимодействии этих глазных структур [15, 683].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что материал роговицы отличается биомеханической анизотропией и неоднородностью [398, 413]. Целый ряд работ посвящен определению основных упруго-прочностных показателей этой уникальной ткани в норме и даже при некоторых патологических состояниях [7, 11, 508, 555, 578, 600, 689, 864].

Определение механических параметров изолированной роговицы дает большой разброс показателей, обусловленный, по всей видимости, как различными условиями эксперимента, так и нелинейными биомеханическими свойствами материала роговицы [528]. Зависимость «напряжение–деформация» для роговичной ткани обычно описывается не линейной зависимостью (законом Гука), а экспоненциальным уравнением вида $\sigma = A[e^{B\varepsilon} - 1]$, где A и B – физические константы материала роговицы [685, 784, 870].

Однако надо отметить, что если рассматривать небольшие деформации (например, в рамках физиологических нагрузжений), то $\sigma \approx A[1 + B\varepsilon - 1] = AB\varepsilon$, т.е. в таком диапазоне можно рассматривать для роговицы и закон Гука.

Экспоненциальный вид зависимости «напряжение—деформация» для роговичной ткани был подтвержден в тщательных экспериментах *in vitro* A. Elsheikh и соавт. [453].

Новый продуктивный подход к моделированию нелинейного механического поведения роговицы на основе структурного анализа представлен в подробных работах [350, 707].

Как показывает эксперимент, значения модуля упругости, т.е. коэффициента, характеризующего касательную к линейной части кривой «напряжение—деформация», существенно меняются в зависимости от диапазона нагрузок, приложенных к исследуемому образцу роговицы, скорости его нагружения или разгрузки, возраста донора, условий хранения образца и других особенностей и могут различаться на 1–2 порядка [382, 454]. В работе [389] обнаружено, что в пределах нагрузок от 2 до 4 кПа (что в пересчете соответствует диапазону ВГД 15–30 мм рт. ст.) модуль упругости постоянен, но его величина резко возрастает при более высоком ВГД. Действительно, при нагрузке, в 100 раз превышающей физиологическую, величина модуля упругости роговицы составляет $E = 57$ МПа [351], в то время как при нагрузке, соответствующей нижней границе нормального ВГД (10 мм рт. ст.) модуль упругости существенно, на два порядка (!), ниже — 0,34–0,54 МПа [555, 864] (см. ниже табл. 1). При давлении, находящемся в диапазоне от 25 мм рт.ст. (верхняя граница нормального ВГД) до 200–300 мм рт. ст., значения модуля упругости роговицы достигают 13,6–5,0 МПа [565] или, по данным работ [553, 762], лежат в пределах 8,6–13,0 МПа. Зависимость модуля упругости от ВГД также изучена J. Hjortdal [553].

Результаты исследований свидетельствуют о неоднородности и анизотропии роговичной ткани: при меридиональном нагружении модуль упругости выше в центре роговицы, а при радиальном нагружении — на ее периферии. По данным [350, 470], модуль упругости роговицы меняется в зависимости от локализации ее участка — от центральной части к периферии — в пределах от 8,6 до 13,0 МПа, а кривая деформирования при релаксации, описываемая уравнением вида $y = -0,0159 \ln(t) + 0,9785$, свидетельствует о значительной вязкоэластичности.

Анизотропия и неоднородность свойств роговицы в зависимости от локализации показана в работе [571], где даны значения модуля упругости для горизонтального, вертикального и наклонного направлений и показано, что эти значения могут значительно отличаться, поэтому использование усредненных характеристик приводит к значительным погрешностям. Так, в области лимба модуль упругости, измеренный с помощью компрессионных тестов, составляет 3,4–13,1 МПа в меридиональном (горизонтальном) направлении и 5,92–27,50 МПа в поперечном направлении [553].

Некоторые авторы [470, 558] также показали, что анизотропия свойств роговицы зависит не только от направления, но и от толщины. Аналогичные

выводы сделаны в работе [638], где представлен анализ механических свойств роговицы в зависимости от слоя по толщине.

Согласно данным [390, 698, 762, 784], предел прочности целой роговицы, определяющийся в основном механическими свойствами ее стромы (вклад боуеновой мембраны и других структур роговицы практически не существен), составляет 19,1–3,5 МПа, при этом передняя часть стромы на 25% прочнее, чем задняя [451, 452, 454–456].

В некоторых работах указывается на изменение механических характеристик роговицы при глазных заболеваниях. Так, обнаружено, что при кератоконусе модуль упругости в центральной зоне роговицы снижается [351, 445, 446, 685, 754]. Высказывается предположение о возможной связи ослабления биомеханической устойчивости роговицы при этом заболевании с общим гормональным дисбалансом, в частности с изменением содержания гормона щитовидной железы [497]. Изучаются изменения механических свойств роговицы, вызванные эксимер-лазерными рефракционными вмешательствами (подробнее в главе 6 раздел 6.4). В частности исследование изолированных глаз с использованием оригинальной методики, позволяющей проводить механические испытания склерально-роговичных колец, показало, что в результате вмешательства, направленного на коррекцию близорукости, толщина оптической зоны роговицы снижается на 15–20%, что приводит к критическим изменениям ее механических свойств, в частности к существенному снижению прочности [7]. В то же время увеличение механической стабильности ткани роговицы при кератоконусе и других эктазиях роговицы может быть достигнуто за счет направленного формирования поперечных швов в ее коллагеновых структурах, что обеспечивает стабилизацию патологического процесса (подробнее см. главу 6.4). С другой стороны, показано, что увеличение жесткости роговицы, вызванное формированием швов, может наблюдаться и в результате воздействия солнечной радиации [757]. Возможности использования механических характеристик роговицы для диагностики кератоконуса и других патологических состояний, связанных с кератэктазией, а также для прогноза эффекта кераторефракционных вмешательств подробно рассмотрены в главе 6.4.

Необходимо подчеркнуть, что результаты механических испытаний образцов изолированной роговицы не могут полностью соответствовать реальным характеристикам этой ткани в естественных условиях. Безусловно, наиболее информативные сведения о биомеханическом статусе роговицы могут быть получены только в условиях живого глаза [705]. В качестве возможных подходов к опосредованному определению данных параметров *in vivo* использовали оптическую и голографическую интерферометрию [388, 480, 776], механическую спектроскопию [572, 777], акустическую биометрию [224], микроскопию на основе бриллюэновского эффекта рассеяния света [745], специализированную магниторезонансную томографию [554] и метод фотоупругости [110]. Для получения численных значений модуля упругости роговицы использовали приборы, позволяющие измерять магнито-электри-

ческие параметры биологических тканей, а затем пересчитывали их в величины модуля упругости [571]. Технически сложный метод двухимпульсной голографической интерферометрии, использованный в работах [480, 776], показал, что центральная зона нормальной роговицы в физиологических условиях характеризуется практически линейной зависимостью $\sigma(\varepsilon)$ и модулем упругости, составляющим примерно 10,3 МПа. Метод фотоупругости [110] выявил, что фотоупругие свойства роговицы характерно изменяются при различных офтальмопатологиях, причем перераспределение напряжений в роговице может рассматриваться как интегральный показатель изменений в биомеханической системе глаза в целом. Информативным расчетным методом оценки распределения напряжений в роговице, особенно после корнеальных вмешательств, является кератотензотопография, основу которой составляет кератотопография (обработка рефракционной кератотопограммы), данные пневмотонометра и оптическая или акустическая пахиметрия [32, 286].

В последние годы в клинической практике активно используется метод, позволяющий оценить ВГД с учетом механических параметров роговицы – анализатор глазного ответа – прибор ORA (Ocular Response Analyzer, США). Метод основан на пневматической тонометрии, сочетающейся с оптоэлектронной системой отслеживания формы роговицы в центральной зоне, что позволяет определить в частности две биомеханические характеристики, отражающие вязкоэластические свойства ткани роговицы – корнеальный гистерезис и фактор резистентности роговицы [503, 604, 645, 733, 767]. Эти введенные авторами метода эмпирические показатели определяются путем расчета на основе двух значений ВГД, соответствующих двум фазам изменения формы роговицы под воздействием воздушного импульса – моментам первой и второй ее аппланации. Вследствие вязкоупругих свойств ткани роговицы значения этих давлений различаются между собой, что и дает возможность оценить ее вязкоупругие свойства. Следует заметить, однако, что с точки зрения биомеханики, на измеряемые с помощью ORA параметры роговицы, несомненно, влияют биомеханические свойства склеры и других внутриглазных структур [142, 159, 197]. Возможно, более точную информацию о механических показателях роговицы предоставляет прибор CorVis (Oculus, Германия), в котором деформация роговицы под воздействием воздушного импульса отслеживается с помощью высокоскоростной Шеймпflug камеры [561, 564]. Разрабатывается и испытывается в клинике еще один перспективный метод – окулярная эластография (Ocular elastography) [813]. Исследования глаз с различной клинической рефракцией, проведенные с помощью этого метода, выявили различия в биомеханическом профиле роговицы пациентов с миопией и эметропией, что свидетельствует о его потенциальной информативности. Возможно, в выявленные отличия вносили вклад не столько нарушенные механические свойства роговицы, сколько склеры, поскольку именно эта оболочка глаза характеризуется сниженной опорной функцией при прогрессирующей миопии [133].

1.2. БИОМЕХАНИКА СКЛЕРАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА

Как уже упоминалось, глазное яблоко можно рассматривать как напряженную упругую замкнутую композитную оболочку – корнеосклеральную (фиброзную) капсулу глаза, заполненную внутриглазной жидкостью (водянистой влагой и стекловидным телом). На эту оболочку действуют ВГД и глазодвигательные мышцы. В нормальных физиологических условиях глаз поддерживает сложившееся динамическое равновесие сил и механических напряжений, сохраняя тем самым свой биомеханический статус (форму, тургор). В офтальмологической литературе коэффициент (К), связывающий изменение ВГД (Р) с соответствующим ему изменением объема (V) глазного яблока, $K=f(P,V)$ и, безусловно, зависящий от механических свойств всей корнеосклеральной оболочки, принято называть коэффициентом ригидности (КР) глаза (подробнее в главе 2). Значение этого коэффициента необходимо знать в первую очередь для того, чтобы по данным тонометрии определить величину истинного ВГД, а также для того, чтобы судить о динамике водянистой влаги и кровообращения глаза [239].

Численные значения КР в диапазоне физиологических значений ВГД в здоровых глазах разного возраста и при некоторых патологических состояниях приводятся, например, в работах [289, 695]. Экспериментально установлено наличие выраженной отрицательной корреляции между КР и объемом глаза [25]. Поскольку на величину КР оказывают влияние не только размеры глаза, но и уровень ВГД, реакция внутриглазных сосудов и другие факторы [239, 445], достоверно судить по значениям этого показателя о биомеханических свойствах корнеосклеральной капсулы не представляется возможным. Подробнее вопросы, касающиеся физического смысла понятия «ригидность глаза», принципов оценки этого показателя и его изменений при различных состояниях глаза рассмотрены в главе 2.

Непосредственному изучению механических характеристик склеры, которые, наряду с ВГД, обуславливают напряженно-деформированное состояние оболочки в условиях живого глаза, посвящены специальные исследования.

Прежде всего, в опытах *in vitro* установлена выраженная анизотропия и неоднородность механических свойств нормальной склеры [16, 18, 135, 267, 355, 420, 482, 508, 544, 600, 864].

По мнению В. Curtin [420], склеральная ткань может быть отнесена к вязкоупругим материалам. Результаты исследования ряда авторов [25, 355] позволили сделать вывод о том, что развитие деформаций в склере при воздействии на нее нагрузки соответствует известным реологическим моделям. Это начальная обратимая часть – упругие деформации, затем замедленная вязкоупругая реакция (также обратимая деформация), при дальнейшем увеличении нагрузки вязкоупругое, пластическое или упругопластическое течение (необратимая деформация) вплоть до разрыва (рис. 1.5). В результате воздействия небольшой нагрузки и после ее снятия склера возвращается к своему исходному состоянию как бы через две фазы: «мгновенную», подобно упругому материалу, в виде снятия упругой деформации, и медленную – в форме вязкоупругой деформации.

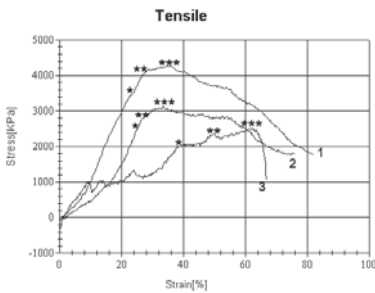


Рис. 1.5. Зависимости «напряжение–деформация», полученные при меридиональном растяжении образцов экваториальной области склеры (1), области заднего полюса глаза (2) и роговицы человека (3): начальная обратимая часть – упругие деформации (до *), затем замедленная вязкоупругая реакция (также обратимая деформация до **), при дальнейшем увеличении нагрузки вязкоупругое, пластическое или упругопластическое течение (необратимая деформация) вплоть до разрыва (***). Видоизменено по [132].

35 40 мм рт. ст.), необратимая деформация – ползучесть – нормальной ткани составляет всего около 1%, при этом преобладающая ее часть (около 90%) приходится на первую минуту нагружения [18, 25]. Весьма близкую по порядку величины ползучесть В. Curtin [420] обнаружил при циклическом нагружении, соответствующем 100 мм рт. ст. Стоит отметить, что ползучесть склеральной ткани нормального глаза в передне-заднем (меридиональном) направлении оказалась примерно в 1,8 раза выше, чем в поперечном, а в передней области склеры в среднем на 30% ниже, чем в экваториальной и области заднего полюса глаза [132, 135]. Эти данные дополнительно свидетельствуют в пользу механической неоднородности и анизотропии нормальной склеры.

На величину ползучести материала склеры *in vitro* влияют такие факторы, как ВГД и температура [267]. Так отмечено, что при изменении температуры от 36,5°С до 42,5°С деформативные свойства склеры экваториального пояса и заднего полюса глаза меняются. Ю.Ж. Саулгозис [267] считает, что нормальные физиологические изменения ВГД, температуры, а также работа глазодвигательных мышц не способны вызывать патологические изменения формы глазного яблока, однако при появлении экстремальных условий воздействие этих факторов может повлиять на механическую устойчивость склеры. В этом случае эффект ползучести может быть ответственным за развитие патологических изменений в склеральной ткани, обуславливающих, например, процесс необратимого удлинения передне-задней оси глаза при прогрессирующей

Между напряжением (σ) и деформацией (ε) склеры при кратковременном воздействии нагрузки существует нелинейная зависимость, хорошо описываемая показательной функцией вида $\sigma = a(e^{b\varepsilon} - 1)$, где e – основание натуральных логарифмов, a и b – физические константы материала склеры, т.е. реакция склеры является нелинейно-упругой [25, 367].

Однако надо отметить, что если рассматривать небольшие деформации (например, в рамках физиологических нагружений), то так же, как и для роговицы, $\sigma \approx a[1 + b\varepsilon - 1] = ab\varepsilon$, т.е. в таком диапазоне можно применять и закон Гука.

В условиях длительной статической нагрузки склера может проявить вязкоупругие свойства. Но даже при нагрузках такого рода по величине соответствующих максимальному уровню напряжения в живом глазу (до

близорукости. Возможная связь изменения механических свойств склеры с развитием глаукомы обсуждается в главе 6.

Склера, являясь трансверсально-изотропной тканью, характеризуется более низким модулем упругости в направлении своей толщины (в радиальном направлении), чем в продольном и поперечном [135]. Как показали наши исследования, модуль Юнга, рассчитанный по данным измерения скорости распространения ультразвука в этой ткани, составляет в радиальном направлении в среднем 0,5 МПа, тогда как в продольном и поперечном направлениях этот показатель меняется в пределах 3–40 МПа в зависимости от локализации исследуемого образца склеры. Авторы работы [367] также приводят широкий диапазон значений модуля Юнга склеры в продольном и поперечном направлениях, который в среднем составляет около 4,76 МПа, а в радиальном направлении этот показатель примерно на два порядка меньше. Несколько другие значения модуля упругости в продольном и поперечном направлениях указаны в работах [482] – 1,8–2,9 МПа и [367] – 5,3–41,0 МПа.

Полученные нами результаты (табл. 1.1) также показывают, что продольный модуль Юнга (E_m) существенно зависит от локализации исследуемой области склеры и колеблется от 17,4 до 44,2 МПа, закономерно снижаясь в направлении от передней области к заднему полюсу глаза [132]. Похожую величину продольного модуля упругости склеры в области заднего полюса $E=14,31\pm 8,56$ МПа получили Yali Zhang и соавт. [869]. Несколько более высокие значения модуля Юнга (28,5–36,0 МПа) задней области склеры (в области диска зрительного нерва) приводятся в работе [781].

Предел прочности (σ) склеры, как показали Д.Ф. Иванов и Е.Э. Каган [127], увеличивается в процессе онтогенеза с 2,46 до 31 МПа. Значение σ , равное 4,45 МПа, приведены в работе Yali Zhang и соавт. [869]. Полученный нами диапазон возрастного изменения значений прочности склеры от детского (0–3 года) до зрелого возраста (20–55 лет) составляет 6,1–13,4 МПа [135], что близко по порядку величины к вышеприведенным результатам. Нами показано также, что с возрастом значимо (в среднем в 1,5 раза) увеличивается и продольный модуль Юнга [135], что совпадает с полученными позже результатами других исследователей [501,755], которые изучали механические свойства склеры человекообразных обезьян.

В таблице 1.1 приведены также значения предельной продольной (меридиональной) деформации ($\epsilon_{пред}$) склеры. Установлено, что наибольшей растяжимостью характеризуется склера в области заднего полюса глаза ($103,0\pm 6,3\%$), при этом доля упругой деформации ($61,9\pm 5,8\%$) этой области относительно меньше, чем в области экватора ($85,3\pm 5,9\%$ и $59,1\pm 6,3\%$, соответственно) [135].

Результаты изучения физико-механических свойств склеры как анизотропной оболочки приведены в работе А.Е. Синеока и соавт. [281], где показано, что жесткость склеры обусловлена ее строением, а также, что податливость склеры после 40 лет может снизиться в 1,5 раза. В работе говорится о наличии петли гистерезиса в цикле «растяжение – сжатие» склеры под действием дав-

ления. Но при этом авторы не указывают, насколько диапазон испытаний превосходит физиологические условия нагружения глазного яблока. При отсутствии этих данных можно сделать вывод, что объем склеры, должен постоянно циклически увеличиваться, а склера упрочняться, т. е. от цикла к циклу усилие, затраченное на растяжение склеры должно наращиваться. С другой стороны, если физиологические объемы деформации нормальной склеры не выходят за пределы упругого участка на кривой деформирования, то о петле гистерезиса говорить не имеет смысла.

Повышение жесткости склеры с возрастом подтверждается результатами недавней работы М. Fazio и соавт. [465], которые исследовали механические свойства перипапиллярной склеры и склеры в области средней периферии в возрастном аспекте у лиц африканского и европейского происхождения. Стоит отметить, что более выраженное возрастное снижение растяжимости склеры у лиц африканского происхождения коррелирует с более высокой частотой глаукомы в этой этнической группе.

Интересно сопоставить биомеханические параметры нормальной склеры и роговицы (таблица 1.1). В работе [787] для построения модели воздействия ВГД на геометрические и биомеханические параметры оболочек глазного яблока используется соотношение модулей упругости роговицы и склеры, равное 1:5, но экспериментально (в одних и тех же условиях тестирования) полученные нами данные [565] показывают, что это соотношение составляет примерно 1:2,5. Прочность роговицы, определенная в одних и тех же условиях тестирования, также примерно в 2 раза ниже, чем склеры, но по растяжимости эти ткани различаются не столь значительно.

Анализ кривых зависимости «напряжение—деформация», полученных для образцов склеры и роговицы [135], показал, что эта зависимость состоит из двух участков, соответствующих области обратимых деформаций (линейной зависимости), и области неупругих деформаций, где указанная зависимость носит нелинейный характер (см. рис. 1.5).

Для характеристики состояния опорной функции корнеосклеральной капсулы, важной с клинической точки зрения, видимо, необходимо определять в каждом конкретном случае, насколько близко верхняя граница

Таблица 1.1. Основные механические параметры склеры и роговицы человека в норме: предел прочности (σ), предельная продольная деформация ($\varepsilon_{\text{пред}}$), меридиональный модуль упругости (E_m) [132]

Вид ткани		Биомеханические параметры (M±m)		
		σ , МПа	ε , %	E_m , МПа
Склера	передняя область	13,4±1,5	83,8±6,0	44,2±7,5
	экваториальная область	14,1±1,9	85,3±5,8	31,3±5,6
	область заднего полюса глаза	11,0±1,2	103,0±6,3	25,8±4,9
Роговица		6,2±0,9	70,1±7,2	13,6±5,0

диапазона физиологических нагрузжений находится от зоны перехода в область неупругих деформаций, поскольку при возникновении неблагоприятной ситуации (увеличении нагрузки выше пороговых значений) возможно накопление остаточных деформаций и нарушение нормального биомеханического статуса оболочек, как это имеет место при прогрессирующей близорукости и, возможно, при глаукомном поражении [15, 133, 145, 290].

1.3. БИОМЕХАНИКА РЕШЕТЧАТОЙ ПЛАСТИНЫ

Весьма интересной с точки зрения биомеханики является небольшая область склеральной оболочки в зоне диска зрительного нерва, так называемая решетчатая пластина (РП), которая прикрывает склеральное отверстие зрительного нерва сзади и служит главной механической опорой для проходящих через нее нервных волокон (рис. 1.6).

РП состоит из ориентированных перпендикулярно ходу зрительных волокон 6–10 перфорированных коллагеновых слоев. Через образующуюся таким образом систему микроканалцев из полости глаза в толщу зрительного нерва выходят пучки аксонов ганглиозных клеток сетчатки. Прогибание РП (экскавация диска зрительного нерва), сдвиг и деформация каналцев, наблюдающиеся при глаукоме, приводят к сдавлению и в дальнейшем к атрофии нервных волокон, следствием чего является необратимая потеря зрительных функций [76]. Принципиально важное участие биомеханического фактора в этом процессе обуславливает интерес биомехаников к изучению механических свойств РП.

Установлено, что прочность РП неравномерна: в поперечном (от виска к носу) направлении она выше, чем в продольном, кроме того, она увеличивается спереди назад, т.е. от внутренних пластин к наружным, хотя, по данным Н. Quigley и Е. Addicks [717] и D. Yan и соавт. [871] примерно у 10% людей РП характеризуется равномерным распределением прочности. Важно, что в плоскости РП менее устойчивыми к нагружению являются ее периферические участки, где РП переходит в собственно склеру, контактирует с сосудистой оболочкой или мягкой оболочкой

зрительного нерва [236, 722]. Как показано в работе Е.Б. Воронковой

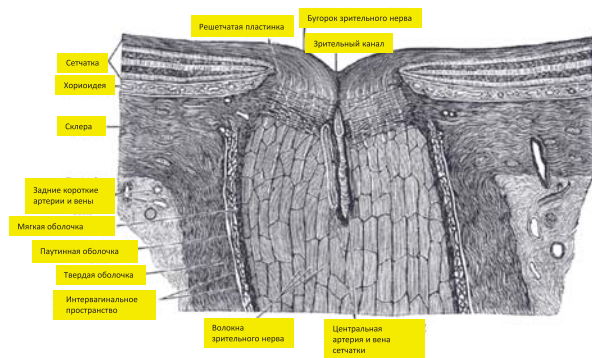


Рис. 1.6. Расположение решетчатой пластины (*lamina cribrosa*) склеры в области входа зрительного нерва в полость глаза [515].

[85], неоднородность РП оказывает существенное влияние на ее устойчивость к повышению ВГД.

РП, как и склера, является трансверсально-изотропной: ее модуль упругости по толщине существенно ниже модуля упругости в плоскости самой пластины [50]. Поданным работы [781], продольный модуль Юнга РП составляет 11,8–15,6 МПа, что по крайней мере в 3 раза ниже, чем соответствующий параметр (28,5–36,0 МПа) перипапиллярной склеры (вблизи диска зрительного нерва). Другие авторы [50, 771] приводят более низкие значения модуля упругости РП – 0,3 МПа, которые, однако, являются расчетными, а не полученными в результате эксперимента. Согласно модели [771], данные значения в 2–3 раза ниже, чем значения модуля упругости склеры.

Такие же значения модуля упругости РП ($E=0,3$ МПа) и коэффициента Пуассона ($\mu=0,499$) приводятся в работе [396], там же утверждается, что диск зрительного нерва и его оболочка обладают линейно-упругими свойствами, при этом для оболочки $E=5,5$ МПа, $\mu=0,47$, а для содержимого $E=0,03$ МПа, $\mu=0,499$.

Интересно отметить, что при развитии глаукомы в эксперименте (на обезьянах) модуль упругости перипапиллярной склеры ($7,46 \pm 1,58$ МПа) оказался выше, чем в нормальных глазах ($4,94 \pm 1,22$ МПа) [445], что свидетельствует об изменении в процессе развития глаукомы механических свойств не только РП, но и собственно склеры. Более того, из построенной модели прогиба РП и развития глаукоматозной атрофии [771] следует, что биомеханика диска зрительного нерва в первую очередь определяется именно механическими свойствами склеры и только во вторую очередь размерами глаза и механическими свойствами РП. Степень деформации структур внутренней поверхности диска в большей степени зависит от опосредованного воздействия ВГД на склеру, чем от непосредственного действия ВГД на эти структуры. Изменение механической устойчивости, точнее, снижение податливости и адаптивности РП, наблюдаемое с возрастом, а также индивидуальные вариации механических свойств склеры, также изменяющиеся в процессе старения, могут быть факторами риска развития глаукомы [342, 396]. Роль изменений механических свойств РП в патогенезе глаукомного поражения рассмотрены подробно в главе 6.

1.4. БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ХРУСТАЛИКА И ЕГО МЫШЕЧНО-СВЯЗОЧНОГО АППАРАТА

Хрусталик глаза представляет собой прозрачное гидроколлоидное образование, изолированное капсулой от окружающей среды и подвешенное на цинновых связках между радужкой и стекловидным телом. Изучение биомеханических параметров капсулы и содержимого (вещества) хрусталика, а также его мышечно-связочного аппарата представляет значительный интерес как с физиологической, так и с хирургической точки зрения.

Хрусталик в биомеханике можно рассматривать в основном с двух позиций: как механический объект, который постоянно подвергается деформациям при аккомодации, и как часть оптической системы глаза, в которой он,

меняя свою форму, изменяет оптическую силу глаза в целом, позволяя четко видеть разноудаленные предметы. Соответственно и исследование свойств хрусталика направлено на изучение двух основных типов его характеристик: оптических и механических.

С позиций биомеханики хрусталик можно считать тонкостенной оболочкой (капсулой), определенным образом нагруженной изнутри и снаружи. Необходимо отметить, что эластичность капсулы хрусталика, адекватные биомеханические параметры и согласованная работа его поддерживающего аппарата (цилиарной мышцы, ресничного пояса – цинновых связок), мышечного комплекса радужки (сфинктера и дилататора) зрачка, а также оптимальное соотношение упругих свойств капсулы хрусталика и его внутреннего содержимого определяют форму хрусталика в процессе аккомодации – важнейшем зрительном механизме [172]. При этом изменение вязкоупругих свойств капсулы хрусталика, нарушение их взаимоотношения с жидким содержимым хрусталика, наряду со снижением эластичности цинновой связки и нарушением работоспособности цилиарной мышцы, возможно, играет существенную роль в развитии пресбиопии – возрастного ослабления аккомодации [263].

В капсуле хрусталика, тонкой, сильно преломляющей, высокоэластичной и довольно плотной мембране, хотя и представляющей единое образование, условно выделяют передний и задний

отделы: переднюю и заднюю капсулы хрусталика. Капсула неоднородна: толщина задней капсулы хрусталика (0,001–0,006 мм) в 3–5 раз меньше, чем передней капсулы. Ее локальное утолщение на периферии в биомеханическом плане представляет собой не что иное, как укрепленную «для прочности» зону фиксации связочного аппарата хрусталика. С помощью тензиометрических исследований [316] была установлена прямая связь между прочностью и толщиной различных отделов капсулы прозрачного хрусталика. При этом в норме наибольшей пенетрационной прочностью (в среднем 5,3 г/мм²) характеризуется именно центральная зона передней капсулы. В то же время, большую роль играет, видимо, наличие помутнений, поскольку, по данным Н.Ф. Коростелевой и соавт. [185] и Т.И. Ронкиной и соавт. [265], несмотря на то, что задняя капсула с возрастом утолщается, и прочность

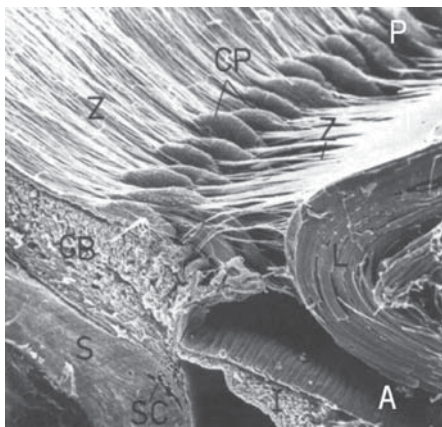


Рис. 1.7. Сканирующая электронная микроскопия переднего отдела глаза обозначены: зонулярные волокна (Z) (волокна цинновой связки), отростки цилиарного тела (CP), цилиарное тело (CB), склера (S), шлеммов канал (SC), радужка (I), хрусталик (L). Передне-заднее направление отмечено на фотографии буквами А и Р [647].

ее постепенно возрастает от 1,6 г/мм² у лиц моложе 40 лет до 3,02 г/мм² у лиц старше 60 лет, в случае зрелой катаракты предел прочности этой зоны снижается практически в три раза. При грубых деструктивных изменениях передней капсулы катарактальных хрусталиков предел ее прочности также снижается и составляет 2,9 г/мм², а в отдельных случаях оказывается менее 1 г/мм².

Значительно отличаются от приведенных выше данных результаты весьма тщательных исследований, посвященных изучению жесткости хрусталиковой капсулы на разрывной машине [617, 619, 837]. В этих исследованиях получено распределение толщин капсулы, разрывные нагрузки, жесткость различных участков капсулы, кривые деформирования и показано, что толщина капсулы практически не сказывается на аккомодации, а механическая прочность задней капсулы значительно снижается с возрастом — с 16,1 до 1,1 Н/мм² (для передней капсулы также — с 17,5 до 1,5 Н/мм²), при этом предельная (разрушающая) деформация задней капсулы хрусталика уменьшается с 101 до 34% (для передней капсулы примерно в том же диапазоне — с 108 до 40%), разрывная нагрузка падает с 15,9 до 1,1 мН (для передней капсулы с 52,4 до 5,6 мН). Жесткость в пределах упругих деформаций достоверно снижается с возрастом с 52,1 до 5,7 мН (эти показатели в 2–6 раз ниже, чем в передней капсуле — 131,9–21,8 мН), предельный модуль упругости также снижается с возрастом — с 55,7 до 5,4 Н/мм² (в передней капсуле те же диапазоны — 44,8–4,4 Н/мм²). В отличие от передней капсулы, упруго-прочностные параметры задней капсулы значительно снижаются в течение первой декады жизни, а в пожилом возрасте остаются стабильными. Поскольку зависимости «нагрузка–деформация» и «напряжение–деформация» задней капсулы нелинейны, жесткость в пределах упругих деформаций и модуль упругости меняются в зависимости от диапазона нагрузки. В области малых деформаций (0–10%) жесткость составляет 0,3–2,4 мН, а модуль Юнга 0,3–2,3 Н/мм², эти показатели, видимо, увеличиваются, начиная со второй декады жизни вплоть до среднего возраста. Динамика механических параметров передней капсулы аппроксимируется двумя линейными зависимостями, из которых следует, что жесткость и модуль упругости увеличиваются до 35 лет, затем жесткость не меняется (также и в задней капсуле). Таким образом, возрастная потеря механической прочности происходит в задней капсуле хрусталика раньше, чем в передней. В области физиологических аккомодационных нагрузок (т.е. при малых деформациях) механические свойства задней капсулы практически идентичны свойствам передней капсулы, и можно считать, что *in situ* механический статус капсулы хрусталика изменяется пропорционально ее толщине. Возрастные изменения модуля упругости капсулы хрусталика оценивались также Н. Martin и соавт. [652] в экспериментах *in vitro* методом вдавливания. Изменение этого показателя в диапазоне 50–80 лет составило 4,5–0,5 МПа.

В глазной хирургии, в частности при экстракции катаракты, эти показатели необходимо учитывать, так как максимально допустимая деформация капсулы во время операции не должна превышать 60% [358]. Кроме того, указанные характеристики важны еще и для расчета упругих сил опорных элементов

интраокулярных линз, а также для разработки новых видов таких линз [185, 316, 377, 527].

Соотношение значимости вклада эластичности капсулы и содержимого хрусталика в изменение его формы в процессе аккомодации дискутируется со времен Гельмгольца. Как известно, силовые воздействия цилиарной мышцы, направленные на изменение формы хрусталика, передаются через его капсулу. В работе [618] показано, что усилия, приходящиеся на единицу толщины передней и задней капсулы, одинаковы. Авторы считают, что, поскольку толщина задней капсулы в 3–5 раз меньше, чем передней, усилие, которое передается на заднюю капсулу во время аккомодации, слабее, поэтому форма и положение задней области хрусталика изменяются меньше, чем передней. По мнению R. Fisher [475], снижение модуля упругости передней капсулы хрусталика с возрастом приводит (по крайней мере частично) к снижению объема аккомодационной способности. Снижение модуля упругости передней капсулы хрусталика с возрастом и отсутствие зависимости ее толщины от возраста выявлено также в работе [652]. Однако результаты упомянутого выше исследования [618] (модуль упругости капсулы растет в первой половине жизни вплоть до среднего возраста) не вполне подтверждают предположение R. Fisher [475], а скорее совпадают с данными расчетов, приведенными в работе [818]. Эти данные свидетельствуют о растущей до определенного возраста механической эффективности капсулы в передаче трансформирующих усилий цилиарной мышцы веществу хрусталика. При этом, разумеется, необходимо учитывать возрастные изменения не только капсулы, но также и вещества хрусталика, которое, по всей видимости, увеличивает с возрастом свою плотность и жесткость. Об этом свидетельствует изучение динамических механических свойств целого хрусталика, которое показало снижение в пожилом возрасте его податливости и увеличение жесткости, коррелировавших с интенсивностью желтой окраски хрусталикового вещества, свойственной хрусталику пожилых людей [444]. Таким образом, на состояние аккомодационной способности влияют, видимо, не механические характеристики капсулы и вещества хрусталика сами по себе, а их адекватное соотношение.

В то же время вещество хрусталика неоднородно: там выделяют кору и ядро, которые имеют разные оптико-механические свойства. В работе [336] указывается, что ядро хрусталика более жесткое, чем кора: коэффициент Пуассона для коры $\mu = 0,47$, модуль упругости: $E_{\text{коры}} = 1,7 \cdot 10^{-4}$ МПа, для ядра $E_{\text{ядра}} = 2 \cdot 10^{-4}$ МПа, а соответствующие показатели передней ($E_{\text{передняя}} = 1,5$ МПа) и задней капсулы ($E_{\text{задняя}} = 0,5$ МПа) близки к значениям, указанным в работе [618]. В то же время, существуют данные, свидетельствующие и об обратной ситуации, когда ядро менее жесткое, чем кора [546]. В работах [639 – 641] представлен обзор различных источников, посвященных механическим свойствам структур хрусталика, в которых также указано, что в здоровом хрусталике ядро является более податливым, чем кора. Еще одной характеристикой, определяющей состояние хрусталика, является твердость ядра, измеряемая *in vitro* либо напрямую, на испытательных машинах с использованием индентора

[185], либо по акустическим характеристикам [327, 328]. Экспериментальная оценка вязкоупругих свойств хрусталика по изменению спектральных характеристик выполнена F. Soergel и соавт. [777]. В этой работе показано, что с возрастом происходит изменение вязкоупругих свойств хрусталика, и он становится менее податливым. Похожие результаты получены K. Neys и соавт. [550]. В этой работе хрусталик рассматривался не как единое целое, а как состоящий из двух частей: коры и ядра. На основании этого исследования получены данные, описывающие изменение модуля сдвига ядра и коры в зависимости от возраста. Из этих зависимостей видно, что примерно до 35 лет ядро является более мягким по сравнению с корой хрусталика, а затем, в старшем возрасте, ядро становится жестче коры. При этом жесткость и ядра, и коры увеличивается с возрастом, только происходит это с разной скоростью.

Еще одним фактором, возможно, оказывающим влияние на процесс аккомодации, являются механические свойства ресничного пояска (цинновой связки, поддерживающего аппарата хрусталика), посредством которого связаны между собой цилиарное тело с цилиарной мышцей, хориоидея и хрусталик. Эта так называемая подвешивающая связка состоит из множества элементов – очень тонких зонулярных волокон, имеющих диаметр от 8 до 12 нм и строение трубочки на поперечном срезе [70]. Механические свойства цилиарных волокон мало изучены. По данным работы [646], модуль упругости зонулярных волокон составляет 0,35 МПа, а по данным [336] – 1,5 МПа. Этот показатель остается постоянным в возрасте, критическом для развития возрастной дальнозоркости – пресбиопии [474, 475]. Согласно исследованию [741], разрывная нагрузка зонулярных волокон (без учета их диаметра) также не зависит от возраста и примерно соответствует 0,033 МПа. В то же время, по данным M. Mikielewicz и соавт. [669], модуль упругости зонулярных волокон снижается с возрастом примерно на 20% – с 340 мН/мм² у людей 47–60 лет до 270 мН/мм² у людей в возрасте 83–97 лет; при этом зависимость удлинения (или деформации) от нагрузки остается линейной в любом возрастном периоде. Прямые измерения разрывной нагрузки целого ресничного пояска [686] также свидетельствуют о существенном снижении этого параметра с возрастом с $0,49 \pm 0,08$ Н (моложе 30 лет) до $0,35 \pm 0,08$ Н (старше 60 лет). Такое расхождение с результатами, приведенными в работе [741], может объясняться либо уменьшением количества самих зонулярных волокон у пожилых людей, либо тем, что «старые» волокна имеют меньший диаметр. Кроме того, видимо, *in situ* при исследовании поддерживающего аппарата хрусталика имеет значение состояние и прочность мест прикрепления волокон к капсуле и к цилиарному телу.

При изучении и биомеханическом моделировании процесса аккомодации очень важен вопрос анатомического расположения, прикрепления и функционирования поддерживающего аппарата хрусталика в районе цилиарного тела и хориоидеи. Вопрос этот уже многие годы дискутируется исследователями [45, 89, 125, 252, 395, 526, 735, 747], и точка в этой дискуссии еще не поставлена. В любом случае, достоверно установлено отсутствие прямого перекреста передних и задних зонулярных волокон и неадекватность модели так на-

зываемого «карданова подвеса» для поддерживающего аппарата хрусталика. Подробнее этот вопрос обсуждается в главе 6.

1.5. БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИЛИАРНОЙ МЫШЦЫ И РАДУЖКИ

Цилиарная мышца и мышцы радужки, в отличие от глазодвигательных мышц, являются гладкими мышцами. Кривые деформирования и общая физиология гладких мышц описана в работе Р. Шмидта и Г. Тевса [334], где приведены данные о том, что гладкомышечные клетки имеют веретенновидную форму, длину примерно 50–400 мкм и толщину 2–10 мкм. Соединенные особыми межклеточными контактами (десмосомами), они образуют сеть с вплетенными в нее коллагеновыми волокнами. Из-за нерегулярного распределения миозиновых и актиновых нитей эти клетки лишены поперечной полосатости, характерной для сердечной и скелетной мускулатуры. Они также укорачиваются за счет скольжения миофиламентов относительно друг друга, но скорости скольжения и расщепления АТФ здесь в 100–1000 раз ниже, чем в поперечнополосатых мышцах. В связи с этим гладкие мышцы особенно хорошо приспособлены для длительного устойчивого сокращения, не приводящего к утомлению, и к значительным энергозатратам. Видимо, благодаря этой их особенности, именно гладкая мускулатура выстилает стенки кровеносных сосудов. Сократительное напряжение на единицу площади поперечного сечения у гладких и скелетных мышц часто одинаково (30–40 Н/см²), и при длительном сокращении они могут удерживать одинаковую нагрузку. Однако энергия, расходуемая при этом гладкой мышцей, если оценивать по потреблению O₂, в 100–500 раз меньше. В отличие от скелетных, большинство гладких мышц при растяжении часто ведут себя не как более или менее упругие, а как пластичные или вязкоупругие тела. После начального роста напряжения, обусловленного упругими свойствами, они становятся пластично податливыми; во время этой, следующей за растяжением, фазы напряжение сначала быстро, а затем медленнее падает. Благодаря своей пластичности гладкая мышца может быть полностью расслаблена как в укороченном, так и в растянутом состоянии.

Анатомическое строение цилиарной мышцы изучено не только *in vitro* [198, 218, 258, 468], но и *in vivo* при помощи комбинации метода ультразвуковой биомикроскопии и современной вычислительной техники – методом, предложенным О. Stachs [788, 789]. Известно, что цилиарная мышца состоит из разнонаправленных пучков мышечных волокон, имеющих различные особенности и, видимо, различную иннервацию и роль в процессе аккомодации. Исследователи различают меридиональные волокна, параллельные поверхности склеры и меридианам глазного яблока (мышцу Брюкке); циркулярные волокна (мышцу Мюллера), повторяющие по своей структуре сфинктер зрачка, о котором речь ниже; а также радиальные волокна (мышцу Иванова), выполняющие роль дилататора циркулярных волокон (подробнее в главе 6).

О. Stachs исследовал цилиарную мышцу при аккомодации у пациентов разных возрастных групп при помощи установки, представляющей собой ком-

бинацию специально спроектированного 3D ультразвукового биомикроскопа (UBM) и графической станции Silicon Graphics. В результате были получены высококачественные изображения цилиарной мышцы, которые показали, что в пожилом возрасте диапазон перемещения передней части цилиарного тела при сокращении цилиарной мышцы уменьшается примерно вдвое: в 34 года этот параметр составляет 0,36 мм, а в 71 год, при пресбиопии – 0,18 мм, что свидетельствует о снижении сократительной способности мышцы.

Противоположные результаты, говорящие в пользу гипотезы о том, что пресбиопия не связана с нарушениями работы цилиарной мышцы, а вызвана изменениями в хрусталике и зонулярных волокнах, представлены в работе [768], где утверждается, что в течение жизни перемещение цилиарного тела в процессе аккомодации остается постоянным. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования биомеханики цилиарной мышцы, а также свойств, связанных с ней структурных элементов, участвующих в процессе аккомодации. В том числе нуждается в изучении роль биомеханических особенностей радужной оболочки, которая регулирует размер зрачка и тем самым диаметр светового пучка, попадающего внутрь глазного яблока, что является начальным звеном в процессе фокусировки (аккомодации) оптической системы глаза.

Анатомически радужка состоит из трех слоев: переднего пограничного, стромального и заднего пигментно-мышечного. С точки зрения биомеханики наиболее значимым является последний слой, включающий в себя две мышцы – кольцевидный сфинктер зрачка и радиально ориентированный его дилатор, а также двухслойный пигментный эпителий.

Механические свойства радужки, а также ее моделирование методом конечных элементов представлены в работе [347], где совместно использовались трехмерные элементы, задавая основу тканей, и линейные элементы, задающие направление волокон. В другой работе, также посвященной биомеханическому моделированию радужки, предполагаются ортотропные линейно-упругие свойства этой ткани [548]. В то же время экспериментальные работы [633, 848] говорят в пользу анизотропности ткани радужки, свойства которой различны в кольцевом и радиальном направлениях, при этом авторы указывают на линейный характер механического поведения ткани радужки.

J. Whitcomb и соавт. [848] экспериментально показали, что механические свойства радужки зависят от активности входящих в ее структуру соответствующих мышц. Кроме того, эти свойства различны для передней и задней поверхностей радужной оболочки, что указывает на различие в биомеханике тканей, составляющих радужку [347, 847]. Наконец, недавние эксперименты свидетельствуют о неполной несжимаемости ткани радужки, поскольку ее объем, как оказалось, меняется при расширении зрачка [354, 721].

Механические характеристики радужки человека, по всей видимости, могут быть также ориентировочно оценены по соответствующим параметрам бычьей и свиной радужки [549]: модуль упругости в радиальном направлении для этой ткани глаза быка составляет 27 кПа, а для глаза свиньи – 24,7 кПа [633].

1.6. БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ

Общая физиология и кривые деформирования поперечнополосатых мышц, к которым относятся экстраокулярные (глазодвигательные) мышцы, описана Р. Шмидтом и Г. Тевсом [334], в работе которых изложена теория скользящих нитей, представлены соответствующие зависимости, значение максимальных сил в расчете на двигательную единицу, число двигательных единиц на мышцу, число мышечных волокон на мышцу, в том числе и глазодвигательную, подробно изложена мышечная механика. Теория скользящих нитей представлена также в работе [261]. Общие уравнения, описывающие механику мышц, изложены в работах [67, 262, 457]. Анатомическое строение и механика сокращений экстраокулярных мышц были подробно исследованы Э.С. Аветисовым [14]. Уравнения, описывающие кривые деформирования экстраокулярных мышц, приведены в работе [457], там же представлены варианты линеаризации реальных зависимостей «сила—деформация» для мышечной ткани, а также даны зависимости углов поворота глазного яблока от силы сокращения мышц.

Варианты численного моделирования мышечных тканей описаны в международном проекте «3D Anatomical Human project» <http://3dah.miralab.unige.ch>, в котором представлены существующие численные модели тканей человека, в том числе и мышц, на основе метода конечных элементов (МКЭ) с разработкой собственных расчетных кодов. Метод моделирования глазодвигательных мышц такого типа представлен в работе S. Schutte и соавт. [756], где смоделированы повороты глаза в глазнице не только с учетом мышечных сокращений, но и с учетом содержимого глазницы.

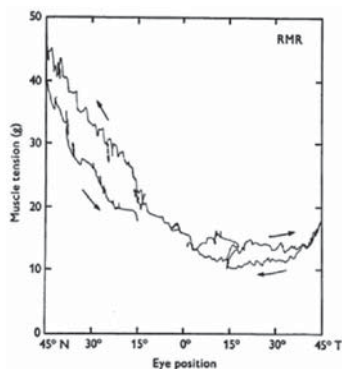


Рис. 1.8. Измерение напряжения наружной прямой мышцы в зависимости от угла поворота глаза: методика исследования с помощью вживленного в мышцу датчика силы (слева), график зависимости мышечного напряжения от положения глазного яблока (по С. Collins и соавт. [416]).

Все рассмотренные модели мышечной ткани можно разделить на два уровня: микроуровень (модели скользящих нитей, рассматривающие работу саркомеров и калиевый обмен) [67, 261, 262], и макроуровень: в последних не рассматривается подробно внутреннее строение мышцы, а описывается только внешняя характеристика «сила–деформация» как для пассивной мышцы, так и для мышцы при ее активном сокращении.

Зависимость усилия в мышце от угла поворота глазного яблока описана уравнениями [457], которые получены на основе экспериментов, выполненных С. Collins и соавт. [416]. В процессе этих исследований пациентам во время проведения операции вживляли в наружную прямую мышцу глаза датчик силы, позволяющий записывать ее изменение в зависимости от перемещения (поворота) глазного яблока (рис. 1.8).

Подробную информацию о биомеханических особенностях наружных мышц глаза, а также об их функционировании в норме и при косоглазии можно найти в диссертационной работе М. Buchberger [391] и его статье [392], посвященных биомеханическому моделированию глазодвигательной системы человека.

1.7. БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА И ВНУТРЕННИХ ОБОЛОЧЕК ГЛАЗА

О биомеханических свойствах стекловидного тела, сосудистой (хориоидеи) и сетчатой оболочках глаза известно пока крайне мало.

С точки зрения биомеханики, стекловидное тело, заполняющее всю внутреннюю полость глазного яблока позади хрусталика, обеспечивает нормальное прилегание внутренних оболочек глаза друг к другу и к склере. Стекловидное тело представляет собой прозрачный оформленный гель объемом в 3–4 мл, состоящий из жидких фракций и пленчатых структур. Гель сформирован коллагеновой фибриллярной стромой и связанным с ней вязким раствором гиалуроновой кислоты [89]. По современным представлениям основная масса стекловидного тела, наряду с оптически пустыми зонами, содержит воронкообразные комплексы видимых мембранелл (тонкие волокнистые пластинки, отражающие свет) – витреальные тракты (рис. 1.9).

Они характеризуются повышенной механической прочностью и способны передавать усилия натяжения (тракции) на сетчатку. Различают преретинальный, срединный, венечный и гиалоидный тракты. Стабильность такой структуры стекловидного тела (а также его прилегание к сетчатке) во многом зависит от его устойчивости к периодическому механическому давлению со стороны хориоидеи, чей объем колеблется в соответствии с изменяющимся кровенаполнением [835]. По-видимому, основное биомеханическое назначение трактов стекловидного тела – гасить колебания во время многочисленных и резких движений глаза: демпфирование колебаний и ускорений оформленных частей витреума при движениях и сотрясениях глаз [880].

Экспериментальные исследования, проведенные на энуклеированных глазах человека и кролика, показали, что в норме стекловидное тело передает приложенные усилия равномерно во всех направлениях, т.е. ведет себя как жидкость, не обладающая какими-либо ориентированными силовыми линиями, однако в патологических ситуациях, например, при высокой близорукости, эта ситуация меняется [356, 357].

Согласно данным S. Cirovik и соавт. [411], стекловидное тело человека обладает линейными вязкоэластичными свойствами и является демпфирующим элементом при различного рода контузиях и травмах глаза. E. Power и соавт. [712] приводят линейные биомеханические характеристики стекловидного тела: $E = 0,042$ МПа, $\mu = 0,49$.

Хотя стекловидное тело занимает большую часть внутреннего объема глазного яблока, его механические свойства и роль во взаимодействии с другими внутриглазными структурами в нормальных и экстремальных ситуациях (удар, вибрация, резкое повышение давления) еще предстоит изучить. Так, например, предполагается, что изменение (уплотнение) кортикальных слоев стекловидного тела при диабете является локальным повреждающим биомеханическим фактором, вызывающим витреоретинальные тракции, инициирующие формирование микроаневризм и, как следствие, пролиферативный процесс при диабетической ретинопатии [333]. Кроме того, в офтальмологической литературе дискутируется роль стекловидного тела в процессе аккомодации. Предполагается в частности, что при взгляде вдаль хрусталик уплощается за счет сжатия между натянутой передней порцией волокон цинновой связки и натянутой задней порцией волокон, сжимающих стекловидное тело и образующих таким образом опорную напряженную поверхность [89, 274]. Наличие определенной аккомодации у пациентов с удаленным стекловидным телом косвенно опровергает это предположение.

Хориоидея, осуществляя прежде всего трофическую функцию, принимает участие и в механизме аккомодации: установлено, что в этой оболочке возникает напряжение при сокращении цилиарной мышцы [818]. Во время аккомодации хориоидея способна сдвигаться на расстояние до 0,3 мм [835]. Об участии хориоидеи в механизме аккомодации подробнее в главе 6. Кроме того, хориоидея, возможно, участвует также в механизме регуляции оттока водянистой влаги (и, следовательно, ВГД) [702].

Удалось измерить некоторые биомеханические параметры этой уникальной ткани, в частности модуль упругости, который оказался выше в меридиональном направлении (477,2 КПа), чем в экваториальном (193,1 КПа) [676]. Весьма тщательные исследования, проведенные J. Saulgozis и соавт. [743, 744], выявили, что цилиарная мышца и хориоидея здоровых глаз человека характеризуются нелинейной зависимостью между напряжением и деформацией. При увеличении нагрузки жесткость ткани возрастает, при этом максимальный тангенциальный модуль упругости изменяется в среднем от 555,3 до 519,6 КПа. В целом сосудистая оболочка характеризуется в норме анизотропией механических свойств и их неоднородностью, поскольку биомеханические показатели

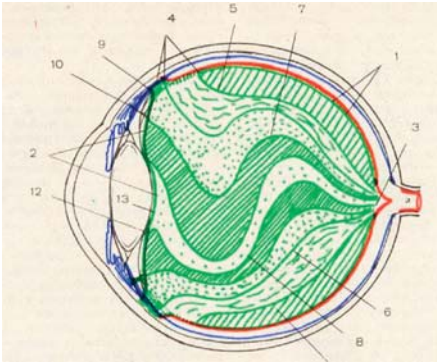


Рис. 1.9. Схема расположения воронкообразных комплексов видимых мембранелл стекловидного тела – витреальных трактов, передающих усилия натяжения (тракции) на сетчатку [89].

различных ее участков (в частности, зоны цилиарного тела и области заднего полюса глаза) существенно отличаются друг от друга. Весьма важным результатом проведенного исследования можно считать обнаружение изменений биомеханических свойств хориоидеи при миопии по сравнению с эмметропией, локализованных в основном в области заднего полюса глаза. Биомеханические нарушения, обнаруженные в хориоидее при этой патологии (повышенная жесткость ткани и пониженная устойчивость к растяжению), коррелирующие с ее существенными трофическими и дегенеративными изменениями, увеличивают риск отслойки или даже разрыва

внутренних оболочек глаза при миопии.

Что касается механических параметров сетчатки, то в настоящее время такие сведения крайне скудны. Указывается, что это непрочная ткань толщиной 250 мк [340] характеризуется относительно низким модулем Юнга – около 20 КПа [576, 861], но W. Wu и соавт. [866] приводят другие данные, полученные при растяжении образцов сетчатки в горизонтальном направлении: $E = 0,5 \cdot 10^5 \text{ Н/м}^2$.

Можно предположить, что ткань сетчатки, так же, как и другие ткани глаза (роговица, склера, капсула хрусталика), характеризуется неоднородностью механических свойств. По крайней мере, такие результаты получены при исследовании сетчатки животных: у кроликов и кошек толщина и эластичность сетчатки на периферии меньше, чем в центре [590, 727]. В работе A. Reichenbach и соавт. [727] приводится значение среднего модуля упругости сетчатки кроликов ($E = 1 \cdot 10^5 \text{ Н/м}^2$) и отмечается возрастная зависимость этого показателя – он выше у старых животных. Исследование биомеханического поведения сетчатки свиных глаз (которые считаются во многих отношениях близкими к человеческим), показало, что зависимость «напряжение–деформация» характеризуется короткой упругой фазой и длинной неупругой фазой (областью необратимых деформаций) [860]. По предположению авторов данного исследования, низкая эластичность ткани действует как защитный механизм, предохраняющий сетчатку от разрывов и повреждений нейрональных и светочувствительных элементов.

1.8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значения модуля упругости, полученные разными авторами при исследовании механических свойств глазных тканей, приведены в таблице 1.2.

МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТКАНЕЙ ГЛАЗА

Таблица 1.2. Значения модуля упругости тканей глаза человека, полученные разными авторами.

Вид глазной ткани	Модуль упругости, МПа	Литературный источник
Роговица	0,54	S. Woo и соавт., 1972 [864]
	57,0	T. Andreasser и A. Simonsen, 1980 [351]
	9,0	C. Edmund, 1989 [446]
	0,34	D. Hoeltzel и соавт., 1992 [555]
	8,6–13,0	T. Seiler и соавт., 1992 [762]; J. Hjortdal, 1996 [553]
	10,3	M. Smolek, 1994 [776]
	13,6	E. Iomdina, 2004 [565]
Склера	5,5	A. Kobayashi и соавт., 1971 [600]
	4,76	J. Battaglioli и R. Kamm, 1984 [367]
	5,3–41,0	A. Arciniegas и Amaya L., 1986 [355]
	1,8–2,9	T. Friberg, J. Lace, 1988 [482]
	17,4–44,2	E.H. Иомдина, 1984, 2000 [132, 135]
	28,5–36,0	E. Spoerl и соавт., 2005 [781]
Решетчатая пластина склеры	11,8–15,6	E. Spoerl и соавт., 2005 [781]
Передняя поверхность капсулы хрусталика	0,5–4,5	H. Martin и соавт., 2003 [652]
	1,5–7,5	R. Fisher, 1969 [475]
Задняя поверхность капсулы хрусталика	0,3–2,3	S. Krag, T. Andreassen, 2003 [618]
Зонулярные волокна	0,35	K. Ludwig, 2001 [646]
Хориоидея	0,193–0,477	R. Moses, 1965 [676]
	0,555–0,520	J. Saulgozis и соавт., 1987 [744]
Сетчатка	0,02	W. Wu и соавт., 1987 [866]; I. Jones и соавт., 1992 [576] G. Wollensak, E. Spoerl, 2004 [861]

Сравнительный анализ этих данных позволяет судить о соотношении биомеханических характеристик основных структурных элементов глазного яблока.

Современные достижения в области изучения механических свойств тканей глаза могут служить ориентиром для дальнейших исследований. В результате будут получены более детальные и надежные сведения о биомеханических аспектах работы органа зрения в норме и при патологии.

РИГИДНОСТЬ ГЛАЗА. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ РИГИДНОСТИ, ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ

В офтальмологии под ригидностью глаза понимают обычно некоторый измеряемый параметр, имеющий отношение к биомеханическим свойствам всего глазного яблока. Числовой параметр, описывающий ригидность: коэффициент, связывающий изменение внутриглазного давления (ВГД) с соответствующим ему изменением объема глазного яблока, принято называть коэффициентом ригидности (КР) глаза [192]. Понятие «ригидность глаза», отвечающее на вопрос «а насколько мягкое/жесткое глазное яблоко на ощупь?», быть может, являет собой квинтэссенцию понятия *биомеханика глаза* для неспециалиста (рис. 2.1).

Вместе с тем, несмотря на широкое использование этого понятия различными исследователями, оказывается, что до сих пор не существует единства в понимании, что же такое на самом деле ригидность глаза. Как отмечал О. White [849]: «...ригидность глаза является эмпирическим понятием, без какого-либо физического обоснования. Это одна из самых запутанных областей в офтальмологии». Разные исследователи, говоря о ригидности глаза, подразумевают различные параметры и свойства глазного яблока или его структур и тканей. Вот несколько попыток дать определение ригидности глаза. J. Friedenwald (1937) [483]: «Ригидность глаза – это сопротивление, которое оказывает глаз на воздействие «раздувающих» его сил». В.В. Страхов (1997) [288]: «Под ригидностью корнеосклеральной оболочки глазного яблока понимают её способность сопротивляться внешней и внутренней нагрузке. Прямо противоположным по смыслу является понятие эластичности склеры». А. Номмер и соавт. (2008) [560]: «Мы используем термин «ригидность глаза» для описания общей структурной жёсткости склеры, хориоидеи, мембраны Бруха, сетчатки и роговицы». Попробуем все же разобраться в том, что такое ригидность глаза.

Итак, считается, что именно ригидность глаза обеспечивает поддержание стабильной формы глазного яблока для работы оптической системы (тургор

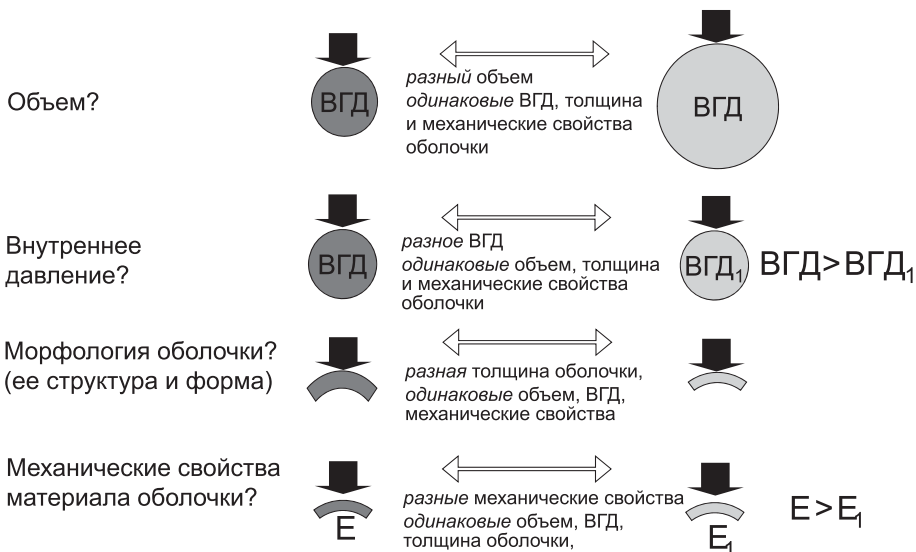


Рис. 2.1. От чего зависит ригидность? Мысленный эксперимент: ригидность упругой сферической оболочки, заполненной жидкостью: упрощенная модель глазного яблока. При прочих равных условиях объекты в правой колонке будут казаться «на ощупь» менее ригидными, чем объекты в левой части рисунка.

глаза), компенсирует флуктуации внутреннего давления (ВГД, кровяное давление) и обеспечивает функционирование оттока внутриглазной жидкости. Понятие ригидности глаза лежит в основе принципа и интерпретации результатов клинической тонометрии и тонографии [69], методов измерения пульсовой амплитуды [520, 560] и пульсового кровотока [424, 724], а также измерения с помощью Ocular Response Analyzer (ORA) [767]. В целом большинство исследователей сходятся во мнении, что понятие ригидности глаза необходимо для того, чтобы связать биомеханические свойства материала корнеосклеральной оболочки глаза с уровнем ВГД и флуктуациями ВГД, а также для того, чтобы связать эти аспекты с этиологией и патологией некоторых глазных заболеваний. Экспериментально установлено наличие четкой отрицательной корреляции между КР и объемом глаза [25]. Связь же КР с механическими показателями склеры оказалась слабой и статистически незначимой вследствие высокой погрешности измерения КР, а также потому, что на величину ригидности, помимо биомеханических свойств материала корнеосклеральной оболочки, оказывают влияние размеры глаза, уровень офтальмотонуса и реакция внутриглазных сосудов [25, 132, 239, 256, 438, 445] (см. рис. 2.1). Несмотря на эти ограничения, измерение ригидности в течение длительного времени оставалось практически единственным (хотя и косвенным) методом исследования биомеханических характеристик корнеосклеральной оболочки в клинических условиях. Именно

в силу этого обстоятельства данный метод получил в частности достаточно широкое применение при исследовании патогенеза миопии [25, 132, 239].

В этой главе, написанной на основе совместной с И.Н. Кошицем статьи [192], мы постарались рассмотреть разные подходы и представления и предложить собственное, корректное, с точки зрения биомеханики и клинической медицины, однозначное определение понятия «ригидность глаза» для дальнейшего его использования представителями различных областей науки и для их взаимопонимания.

Одно из распространенных глубоких заблуждений: ригидность — это величина обратная эластичности. В приложении к офтальмологии это означает: ригидность глаза есть величина, обратная эластичности корнеосклеральной оболочки, в частности, обратной эластичности склеры. В некотором смысле в этом заблуждении есть логика. И модуль упругости склеры [482], характеризующий эластичность этой ткани, и ригидность глаза [694, 695] увеличиваются с возрастом. Модуль упругости склеры [132] и ригидность глаза [694] уменьшаются с увеличением передне-задней оси. Модуль упругости склеры [460] и ригидность глаза [145, 276, 288, 560] патологически увеличиваются при глаукоме. Тем не менее заблуждение заключается в абсолютно разном физическом смысле понятий ригидность и эластичность.

Воспользуемся терминологией из технической механики. Под жесткостью (ригидностью) здесь понимают способность тела деформироваться (изменять форму) при внешнем воздействии без существенного изменения геометрических размеров. При этом жесткость некоторой конструкции зависит от её структурных особенностей, т.е. от морфологии и от механических свойств материала конструкции.

Важно, что понятие ригидности, в отличие от понятия эластичности, учитывает оба упомянутых аспекта: и *морфологию* и *механические свойства материала*. Представим себе два разных объекта из одного и того же материала, резины: кольцо и диск равного диаметра (рис. 2.2). Понимая, что ригидность — это способность сопротивляться внешнему воздействию, сожмем оба эти объекта вдоль диаметра и сравним затраченные усилия: кольцо сжимается легче: ригидность у объектов разная, а эластичность материала, резины, одна и та же.

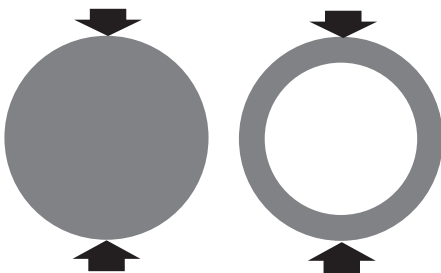


Рис. 2.2. Изменение формы тела при внешнем воздействии. При одинаковом внешнем воздействии кольцо и диск из одного и того же материала и одинакового внешнего диаметра будут деформироваться по-разному. Они имеют разную ригидность. Многие думают, что ригидность — параметр, обратный эластичности, но это не так: ригидность — это свойство предмета, а эластичность — свойство материала этого предмета. Ригидность есть функция свойства материала и морфологии объекта.

Итак, жесткость (ригидность) — это так называемое экстенсивное свойство, свойство тела, объекта. Ее обычная физическая размерность в механике [Н/м]. В то же время эластичность — это так называемое интенсивное свойство, свойство материала объекта. Ее обычная физическая размерность [Н/м²]. Так, *жесткость (ригидность)* некоторого объекта, например, стержня из какого-либо однородного материала при одноосном растяжении равна площади поперечного сечения, умноженной на модуль упругости материала и деленной на длину стержня. А *эластичность* материала этого объекта описывается лишь одним модулем упругости: чем выше модуль упругости, тем менее эластичен (растяжим) материал.

В частном случае одноосного растяжения (сжатия) незакрепленного однородного упругого тела, т.е. когда именно свойства материала, а не форма и размеры объекта важны для оценки его сопротивления внешнему воздействию, ригидность все же можно условно считать понятием, противоположным эластичности. Для глаза, как объекта сложной формы, состоящего из многих структурных элементов, понятие ригидности и эластичности необходимо разделять!

Еще один аспект, который важно упомянуть при определении ригидности глаза: необходимость четко определить объект, о котором идет речь. Биомеханические свойства склеры, видимо, являются определяющими, но не единственными для описания сопротивления глазного яблока внешнему механическому воздействию. Поэтому необходимо определиться, ригидность глаза — это жесткость глазного яблока в целом, жесткость корнеосклеральной оболочки или жесткость склеры. Разные исследователи, говоря о ригидности глаза, подразумевают один из этих аспектов, но тогда сравнение результатов исследований возможно лишь условно!

Как уже упоминалось, ригидность глаза, как механическая реакция глазного яблока на внешнее воздействие, зависит от многих факторов, включая ВГД и размеры глаза. Сравнение экспериментальных измерений ригидности глаза *in vivo* и *ex vivo* показали их существенное отличие: при одном и том же уровне ВГД ригидность, измеренная *in vivo*, ниже, чем ригидность, измеренная в энуклеированных глазах [450, 694]. При этом кривые зависимости «объем—давление» живого и энуклеированного глаза совпадают, если кровоток в живом глазу приостановить на уровне ВГД, превышающем уровень артериального давления. Эти экспериментальные данные указывают на то, что кровообращение глаза наряду с другими факторами может влиять на ригидность глаза [450]. В экспериментах на животных с блокадой сонной артерии, ригидность глаза возрастала при уменьшении его кровенаполнения [378, 877, 878]. J. Kiel изучал на кроликах влияние изменения артериального давления на ригидность глаза [595]. Системное артериальное давление в этих экспериментах изменяло кровенаполнение и хориоидальный кровоток, оказывая влияние на ригидность глаза. При этом начальная часть кривой «объем—давление» зависела от степени авторегуляции хориоидеи [594], зависящей в свою очередь от артериального давления. При большом ВГД и низком перфузионном

давления (правая часть кривой «объем–давление»), вытекание крови из глаза являлось основным источником различий между кривыми ригидности живого и энуклеированного глаза [693]. Действительно, при полном отсутствии кровенаполнения в энуклеированном глазу зависимость кривой ригидности от артериального давления должна пропасть. Итак, ригидность глаза зависит от уровня артериального давления и кровенаполнения сосудов глаза, прежде всего, хориоидальных. Хотя в исследовании А. Dastiridou и соавт. [424] измеренный *in vivo* у здоровых людей КР глаза не коррелировал с уровнем артериального давления в нормальном диапазоне кровяного давления, по нашему мнению, этот результат легко объясняется узким диапазоном значений артериальных давлений здоровых участников эксперимента.

Влияние упругих свойств материала склеры на ригидность глазного яблока очевидна и уже упоминалась нами выше. Очевидно, свойства материала роговицы также оказывают существенное влияние на ригидность глаза. Экспериментально это было доказано в исследовании J. Liu и X. He [637] на энуклеированных глазах животных: при резком изменении объема глазного яблока ВГД изменялось больше после увеличения жесткости ткани роговицы с помощью кросс-линкинга. Таким образом, ригидность всего глазного яблока увеличивалась после экспериментального уменьшения эластичности роговичной ткани.

Как можно предположить из определения ригидности, толщина роговицы и склеры являются еще одним фактором, влияющим на ригидность глаза. Тем не менее, как отмечают в своем обзоре I. Pallikaris и соавт. [693], немногочисленные исследования по этому вопросу не обнаружили значимой зависимости ригидности глазного яблока ни от толщины роговицы в ее центре [695], ни от толщины склеры [694]. Вопрос о влиянии утончения роговицы после рефракционной хирургии на ригидность глаза также остается открытым: в экспериментальном манометрическом исследовании на кроликах ригидность глаза не изменилась значимо после существенного утончения роговицы в ходе фоторефракционной кератэктомии [623]. Тем не менее в другом исследовании, где ВГД у пациентов измерялось методами Гольдмана и Шиотца, а ригидность – с помощью дифференциальной тонометрии, ригидность глаза изменилась после операции ЛАСИК [419]. Необходимо отметить, однако, что методы измерения ВГД в этом исследовании могли существенно повлиять на результаты. Подробно о проблемах клинических измерений ВГД после рефракционной хирургии говорится в главе 3. С точки зрения биомеханики, толщина роговицы и склеры не может не влиять на ригидность глазного яблока. Видимо, степень влияния этого фактора мала по сравнению с влиянием других вышеупомянутых факторов. В любом случае, общая задача о ригидности глаза, связанная с изменением ВГД при увеличении внутреннего объема глазного яблока, еще ждет серьезного параметрического инженерного анализа степени влияния различных факторов на ригидность глаза. Хороший пример подобного аналитического исследования – работа I. Sigal и соавт. по биомеханике диска зрительного нерва [771].

В целом представления о ригидности глаза можно условно разделить на две группы, говоря о «механистическом» (или «инженерном» [715]) и «клиническом» подходах к проблеме.

«Механистический» подход включает исследование *in vitro* биомеханических свойств склеры, роговицы, других структур и тканей глаза. Элементы материала этих структур испытываются, подобно техническим материалам, на механическое растяжение [132, 782]. Строится зависимость напряжения от деформации материала и вычисляется так называемый модуль упругости, определяющий эластичность материала при малых деформациях, когда эта зависимость линейна. Ригидность глаза связана с упругими свойствами материала склеры и роговицы, которые при данном подходе могут быть исследованы в явном виде.

Расчетные биомеханические модели физиологического и патологического функционирования внутриглазных структур и систем наряду с биометрическими данными используют эти экспериментальные данные о биомеханических свойствах тканей. Примерами моделей, использующих в том числе данные о модуле упругости склеры, являются аналитическая модель циркляжа S. Vaueg и соавт. [369] и конечно-элементная модель глаукомной экскавации диска зрительного нерва I. Sigal и соавт. [771, 773] (подробнее об этом в главе 5).

Вопрос о вязкоупругом поведении материала склеры и роговицы обсуждается в главе 1. В целом исследователи отмечают, что материалы тканей роговицы [539, 778] и склеры [420] вязкоупругие, т.е. деформация корнеосклеральной оболочки зависит и от скорости, и от характера приложения нагрузки [239, 353, 437]. Это поведение в частности отражается в нелинейных экспериментальных зависимостях «объем—давление», предложенных некоторыми исследователями (табл. 2.1). Поэтому, строго говоря, свойства материала корнеосклеральной оболочки не могут однозначно характеризоваться постоянными модулями упругости. Поскольку, как мы уже отмечали, в области малых деформаций в рамках физиологических нагрузок деформации как роговицы, так и склеры все же подчиняются линейному закону Гука, то попытка связать ригидность глазного яблока и экспериментальные зависимости «объем—давление» с эластичностью и модулями упругости материалов корнеосклеральной оболочки все же имеют смысл и прикладное клиническое значение.

Преимуществом «механистического» подхода является явное разделение биомеханических свойств материала оболочки глаза и морфологических факторов. Биомеханические свойства склеры и роговицы могут быть исследованы на физической основе, что дает возможность изучения патологических механизмов, связанных с изменениями свойств отдельных структур и тканей глаза. Кроме того, налицо преимущества строгого научного подхода и общности с концепциями из других областей физики и медицины.

Недостатком является отсутствие прямой связи с клиническими экспериментами и невозможность на сегодняшний день прямых точных исследований биомеханических свойств склеры и роговицы *in vivo*.

Характерное заблуждение некоторых исследователей, связанное с «механистическим» подходом: «Чем больше модуль упругости, тем больше эластич-

ность (растяжимость) склеры». На самом деле, зависимость обратная: большому модулю упругости соответствует меньшая эластичность (растяжимость)!

«Клинический» подход включает в себя исследования *in vitro* или *in vivo* так называемой зависимости «объем—давление». Как правило, с помощью гидравлической системы [693] или обычного шприца [608] ВГД увеличивается путем добавления дополнительного объема жидкости внутрь глаза. Строится зависимость изменения ВГД от изменения объема глаза (рис. 2.3). По этой зависимости вычисляется КР глаза или другой параметр, описывающий зависимость «объем—давление» и неявно определяющий ригидность глаза.

Первые измерения зависимости «объем—давление» проводились на глазах животных и энуклеированных глазах. В более поздних работах исследовались глаза, подготовленные к энуклеации [445, 877]. I. Pallikaris и соавт. провели серию прямых манометрических измерений с помощью канюлирования при ретробульбарной анестезии непосредственно перед операцией по удалению катаракты [694, 695]. Эти способы измерения ригидности глаза, несомненно, важные с научной точки зрения, неприменимы в широкой клинической практике. J. Friedenwald предложил метод парной (дифференциальной) тонометрии с помощью тонометра Шиотца, в котором КР определялся по двум результатам измерений с двумя грузами (как правило, 5,5 и 10 г). Вычисления проводились по таблицам, переводящим значения ВГД с тонометром на роговице в объем вдавления [483]. Использование тонометра Шиотца приводило к деформации глаза,

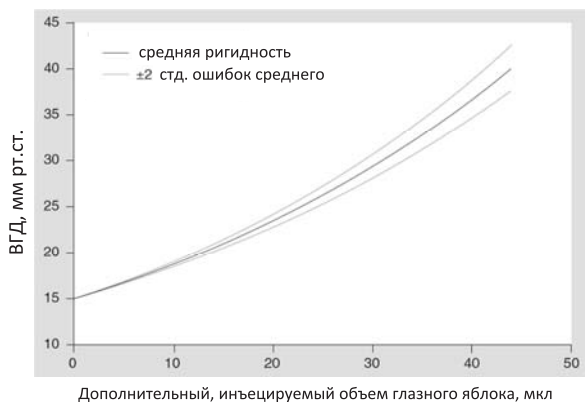


Рис. 2.3. Экспериментальная зависимость «объем—давление», измеренная в группе здоровых испытуемых [693]. Разброс данных растет при увеличении внутреннего объема. При «классическом» представлении по J. Friedenwald (см. табл. 2.1) ось ординат логарифмируется, и зависимость становится прямо пропорциональной. При этом коэффициент угла наклона прямой пропорциональной зависимости и получил название коэффициента ригидности по J. Friedenwald [483].

выдавливанию некоторого объема крови из глаза и повышению оттока водянистой влаги, что искажало результаты измерений. В целом значения КР, измеренного прямым манометрическим методом, были ниже, чем значения, измеренные неинвазивно тонометром Шиотца. Как правило, при дифференциальной тонометрии использовался вышеописанный метод с двумя измерениями тонометром Шиотца или комбинированный метод, в котором одно измерение проводилось тонометром Шиотца, а

другое – тонометром Гольдмана. Хотя проблемы и неточности, присущие тонометрии по Шиотцу [569] влияли на оба метода и приводили к большому разбросу значений измеренного КР [507], комбинированный метод приводил к большим ошибкам [678]. Наряду с дифференциальной тонометрией в России для определения КР также применяется методика эластотонометрии по Филатову–Кальфа, хотя из-за сложности ее выполнения и неоднозначности интерпретации результатов она используется достаточно редко.

Исследователями предлагаются различные прямые и косвенные методы клинической оценки ригидности глаза. Так, В.В. Страхов и В.В. Алексеев [289] предложили метод динамической ригидометрии, измеряющий специальный КР, величина которого не зависит от уровня ВГД и позволяет получить прижизненное представление о совокупности биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки. В недавнем исследовании австрийских коллег изменение ВГД измерялось на основе амплитуды пульсаций глазного яблока с помощью пневмотонометрии. Соответствующее изменение внутреннего объема глаза регистрировалось по амплитуде пульсаций глазного дна с помощью лазерной интерферометрии [370, 560]. Вычисляемый на этой основе новый параметр характеризовал ригидность глаза. J. Wang и соавт. использовали похожий подход для оценки ригидности глаза, измеряя изменение ВГД по амплитуде пульсаций глазного яблока, а изменение внутреннего объема глаза через изменение объема хориоидального кровотока методом лазерной доплеровской кровотокометрии [832]. Малоинвазивный прибор «эластометр» предложен недавно исследователями из Греции для прижизненной оценки ригидности глаза [693]. Прибор состоит из датчика давления и оптоэлектронного апплицирующего сенсора с выпуклой поверхностью, создающего некоторый объем вдавления. Одновременное измерение объема вдавления, площади контакта и соответствующего давления позволяет рассчитать КР.

Примеры аналитических представлений экспериментальных зависимостей «объем–давление» представлены в табл. 2.1. Особенно следует отметить результаты исследований J. Clark [412], которая ввела понятие объемной ригидности.

«Классический» КР вычисляется по уравнениям J.S. Friedenwald [483] (см. табл. 2.1).

$$КР = \frac{\ln(VГД_1) - \ln(VГД_2)}{V_2 - V_1}$$

где $VГД_1$, $VГД_2$, V_1 , V_2 – соответственно произвольные, отличающиеся друг от друга значения ВГД и дополнительного объема (или внутреннего объема глаза) в диапазоне измерения. По расчетам и предположениям J. Friedenwald величина КР считается примерно постоянной в популяции при любом ВГД, превышающем 5 мм рт. ст., и для людей среднего возраста (до 50 лет) составляет 0,0215 мкл⁻¹. I. Pallikaris и соавт. сообщают, что для нормального глаза в диапазоне физиологических значений ВГД КР в среднем составляет 0,0126 мкл⁻¹, достоверно увеличиваясь с возрастом [695]. В недавнем исследовании

с использованием более точной аппаратуры этот коллектив авторов приводит значения, более близкие к данным J. Friedenwald: $0,0224 \pm 0,0049$ мкл⁻¹ [424, 693]. Тем не менее I. Pallikaris и соавт. [693], а также А.И. Дашевский и В.М. Львовский [101], Е. Perkins [701] и другие авторы считают, что вопреки данным J. Friedenwald, КР не остается постоянной величиной и существенно зависит от уровня ВГД [239].

Из-за недостатков «классической» формулировки КР, предложенной J. Friedenwald, различных предпосылок и видов экспериментов по измерению ригидности глаза, многие исследователи предложили свои формулировки КР глаза или соответствующего клинического параметра. При этом важно отметить, что поскольку формулы, описывающие зависимость «объем—давление», и определения параметра ригидности глаза у разных исследователей разные, то и под ригидностью глаза понимают разные физические величины, имеющие абсолютно разные физические размерности (табл. 2.2).

Преимуществом «клинического» подхода является возможность прямого клинического измерения ригидности глаза и принципиальная корректность подхода с точки зрения определения ригидности глаза: измеряется реакция всего глазного яблока на внешнее воздействие (в физике все нагрузки, воспринимаемые объектами и их частями, называют *внешними* силами).

Одним из недостатков «клинического» подхода является невозможность явного разделения биомеханических свойств материала оболочки глаза и морфологических факторов. Таким образом, выводы исследований на основе клинических измерений ригидности глаза теряют свою прикладную роль. Например, как отмечалось выше, многие исследователи сообщают о снижении ригидности глаза при миопии [132]. Но что это означает? Повышение эластичности корнеосклеральной оболочки или уменьшение ее толщины? Характерные для патогенеза миопии увеличенные размеры (а значит, и внутренний объем) глазного яблока? Понижение ВГД? Ухудшение кровообращения? (см. рис. 2.1). Скорее всего, комбинацию этих факторов, которую трудно интерпретировать без дополнительной информации.

Видимо, экспериментальная кривая «объем—давление» может содержать информацию о вязкоупругом поведении корнеосклеральной оболочки глаза. С помощью современного прибора Ocular Response Analyser измеряются клинические параметры, связанные с упругими и вязкоупругими свойствами роговицы и склеры [645] (подробнее в главах 1 и 3). Связь этих параметров с классическими параметрами ригидности глаза (см. табл. 2.2) пока не установлена [693].

Другим недостатком «клинического» подхода является то, что на его основании биомеханические свойства склеры и роговицы не могут быть исследованы отдельно друг от друга. Кроме того, отсутствует единый подход к описанию физических свойств объекта, а сравнение результатов различных экспериментов практически невозможно. Отсутствует также общность с концепциями из других областей физики и медицины. По ригидности глаза все же пытаются косвенно судить о механических свойствах материала корнеосклеральной оболочки, а для этого концепция ригидности слишком многофактор-

на. Многие биометрические параметры глазного яблока могут быть в настоящее время с хорошей точностью измерены современными диагностическими приборами (например, толщина роговицы – с помощью пахиметрии, толщина склеры – с помощью ультразвука или оптической когерентной томографии (ОКТ), длина передне-задней оси – с помощью лазерной биометрии). В то же время, надежного метода непосредственной оценки биомеханических характеристик корнеосклеральной оболочки глаза пока не существует. Создание такого метода было бы весьма важно, поскольку могло бы существенно продвинуть как исследователей, так и клиницистов в решении многих проблем офтальмологии, связанных с биомеханикой глаза [132, 420, 421]. Клиническое измерение КР на основе зависимости «объем–давление» является пока, по нашему мнению, не самым лучшим методом для получения информации такого рода.

Характерное заблуждение некоторых исследователей, связанное с «клиническим» подходом: ригидность глаза – это ригидность склеры. Как уже отмечалось выше, ригидность склеры, видимо, является определяющим, но не единственным фактором, влияющим на сопротивление глазного яблока внешнему механическому воздействию.

В целом мы согласны с мнением О. White [849] и J. Kalenak [583] о том, что «будущие исследования зависимости «объем–давление» глаза следует формулировать с использованием фундаментальных биомеханических терминов», т.е. мы считаем, что преимущества обоих подходов необходимо объединить, введя единое определение ригидности глаза, которое могло бы быть практически приложимо как в клинической практике, так и в экспериментальных исследованиях. Такие попытки связать оба подхода, используя преимущества каждого, предпринимаются исследователями, хотя и не всегда удачно. В интересном аналитическом исследовании по теме ригидности глаза Р. Purslow и W. Karwatowki [715] предложено отделить в упрощенной математической модели зависимости «объем–давления» упругие свойства материала корнеосклеральной оболочки от биометрических параметров глаза, и представлена формула для модуля упругости оболочки, который в свою очередь зависит и от внутреннего давления и от радиуса оболочки (барон Мюнхгаузен вытащил сам себя за волосы из болота...).

Одним из путей применения синергетического инженерно-клинического подхода является создание биомеханической модели глазного яблока на основе экспериментальных данных о биомеханических свойствах материала структур и тканей глаза, и последующая верификация этой модели в клиническом эксперименте. Такая скорректированная биомеханическая модель может быть использована для явного определения ригидности глаза как сопротивления всего глазного яблока изменению формы при внешних воздействиях через биомеханические свойства структур и тканей глаза. В собственных исследованиях, проведенных совместно с коллегами из Мюнхенского технического университета, показана перспективность этого подхода на основе верификации данных изменения ВГД при интравитреальных инъекциях [608]. Ведутся работы по реализации идеи клинической оценки биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки на основе аналитической биомеханической модели.

Интересной представляется возможность использования в инженерно-клинических экспериментах подробных биомеханических конечно-элементных моделей глаза, таких как модель Е.Н. Иомдиной и М.В. Полоза [153, 155]. При этом открывается возможность более детального изучения биомеханических свойств материала роговицы и склеры и их влияния на экспериментальную зависимость «объем—давление».

Ригидность глаза при различных заболеваниях. Как уже упоминалось, в клинических исследованиях показано, что ригидность глаза изменяется при различных глазных заболеваниях, в частности при миопии (подробнее ниже и в главе 6) и при глаукоме (подробнее в главе 6).

Уменьшение эластичности склеры является основным определяющим фактором биомеханического статуса диска зрительного нерва [771], тем не менее именно комбинация геометрических и механических факторов определяет напряженно-деформированное состояние глазного яблока, связанное с ВГД [770]. Таким образом, существуют очевидные предпосылки для изменения ригидности глаза при глаукоме. Однако следует отметить, что повышенная ригидность глаза при глаукоме, отмечаемая многими исследователями [138, 289, 443, 460], может быть обусловлена как измененными свойствами тканей корнеосклеральной оболочки, так и повышенным уровнем ВГД при этом заболевании (см. рис. 2.1).

Исследователям все же удалось показать в клинических и экспериментальных исследованиях, что повышенная ригидность глаза при глаукоме обусловлена во многом именно уменьшением эластичности материала склеры [180, 560]. У больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с нормализованным ВГД ригидность все же остается повышенной по сравнению с возрастной нормой. Так, А. Номмер и соавт. [560] исследовали глаукомных пациентов после антиглаукомной терапии, измеряя пульсации сетчатки с помощью лазерной интерферометрии и пульсовую амплитуду глаза с помощью пневмотонометрии. Вычисленный авторами по этим экспериментальным данным КР был значительно выше, чем у здоровых лиц того же возраста. Открытым пока остается вопрос, являются ли повышенная ригидность глаза и ее основные компоненты — повышенное ВГД и измененные биомеханические свойства корнеосклеральной оболочки — причиной или следствием глаукомного процесса [147, 196, 290].

Е. Friedman и соавт. отмечают, что ригидность глаза играет важную роль в патогенезе возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [485]. Возрастной характер этой патологии и тот факт, что ригидность глаза и эластичность склеры меняются физиологически с возрастом [694, 695] делают эту гипотезу практически очевидной. Тем не менее повышенная частота случаев ВМД у гиперметропов [403, 833] подтверждает аргументы Е. Friedman и соавт.: меньший объем глаза гиперметропа соответствует при прочих равных условиях более высокой ригидности (см. рис. 2.1). Кроме того, I. Pallikaris и соавт. [694] показали, что ригидность глаз с неоваскулярной формой ВМД после фотодинамической терапии выше, чем ригидность глаз с сухой формой ВМД и ригидность

здоровых глаз той же возрастной группы. Таким образом, есть основания предполагать, что повышенная ригидность при ВМД обусловлена не только физиологическим старением и связанным с ним уменьшением эластичности материала склеры. Как и в случае глаукомы, открытым пока остается вопрос, является ли повышенная ригидность глаза при ВМД причиной или следствием этой патологии.

Патогенез кератоконуса характеризуется изменением свойств роговицы: толщина, биомеханические свойства материала, биохимический состав (см. главу 6.4). Исследования показали, что КР больных кератоконусом ниже возрастной нормы [445]. При этом А. Brooks и соавт. [386] дополнительно сообщают о корреляции толщины роговицы и КР глаза в группе больных кератоконусом. После трансплантации значения КР приближались к нормальным. Эти результаты следует рассматривать критически, поскольку ВГД здесь измерялось методом Шиотца, и измеренные значения не могли не содержать ошибки, связанной с неоднородностью формы роговицы при кератоконусе (подробнее об этом в главе 5). Кроме того, длина глазной оси, а значит, и внутриглазной объем пациентов в этом исследовании были больше, чем в контрольной группе, что само по себе объясняет более низкий КР.

Увеиты связаны с окклюзией сосудов глаза, изменением ВГД, нарушением циркуляции водянистой влаги. J. Friedenwald [483] предполагал, что при увеите ригидность глаза должна быть меньше, чем в норме, по крайней мере при нормальном уровне ВГД. Тем не менее его эксперименты показали, что ригидность глаза при увеитах повышена и при нормальном, и при повышенном ВГД. В этом же исследовании было продемонстрировано, что лечение пилокарпином, действующим сосудорасширяюще, приводило к уменьшению ригидности глаза, а лечение эпинефрином, являющимся вазоконстриктором, вело к увеличению ригидности. Результат легко объясним: при расширении внутриглазных сосудов увеличивался внутриглазной объем, а при их сужении он уменьшался.

Исследования показали, что ригидность глаза больных несовершенным остеогенезом снижена по сравнению с нормой [581]. Этот результат также хорошо объясним, поскольку несовершенный остеогенез – генетическое нарушение, характеризующееся повышенной ломкостью костей. У больных наблюдается дефицит коллагена, либо его качество не соответствует норме. Можно таким образом предположить, что сниженная ригидность глаза при этом заболевании связана с измененными биомеханическими свойствами корнеосклеральной оболочки. Пониженная ригидность глаза обнаружена у пациентов с тиреотропным эндокринным экзофтальмом [839] и у пациентов после хирургической коррекции отслойки сетчатки [531, 800].

Выводы

1. Ригидность глаза – широко используемое понятие в офтальмологии, мера морфологических и биомеханических свойств глазного яблока, изменяется с возрастом и при таких заболеваниях как миопия, глаукома, возрастная

макулярная дегенерация. Однако этот термин трактуется разными исследователями по-разному.

2. По ригидности глаза косвенно оценивают механические свойства материала корнеосклеральной оболочки, хотя без дополнительного аналитического исследования эта оценка слишком неточная, а иногда и ошибочная.

3. Измеряемая прижизненно зависимость «объем—давление» глаза является нелинейной: наклон кривой зависит от уровня ВГД. При этом «классический», измеренный J. Friedenwald по логарифмической зависимости «объем—давление» коэффициент ригидности глаза, предполагается постоянным и не зависимым от ВГД, что может явиться источником ошибок или неверных интерпретаций результатов его измерений.

4. Прижизненная зависимость «объем—давление» существенно отличается от измеренной *ex vivo* зависимости и указывает на то, что объем хориоидального кровотока и некроз тканей оказывают влияние на ригидность глаза. Кроме того, для клинических приложений результаты экспериментов *ex vivo* должны корректироваться.

5. Обсуждая клинические результаты и сравнивая данные различных исследований, необходимо представлять, что в каждом случае подразумевается под ригидностью глаза:

— ригидность корнеосклеральной оболочки *или* ригидность всего глазного яблока;

— свойства только склеры *или* еще и других структур глаза;

— только биомеханические свойства ткани *или* также и ее морфология;

— только упругие *или* также и вязкоупругие свойства ткани;

— свойства *in vivo* *или in vitro*;

— свойства, зависящие *или* не зависящие от ВГД и объема глаза.

6. Будущие исследования зависимости «объем—давление» глаза следует представлять с использованием фундаментальных биомеханических терминов, что увеличит строгость определений и ясность обозначения объекта исследования, позволит отделить биомеханические свойства тканей глаза от морфологических особенностей внутриглазных структур, обеспечит преимущества строгого научного подхода и общность с концепциями из других областей биомеханики и физики.

7. Предлагается следующее определение ригидности глаза:

Ригидность глаза — характеристика, описывающая сопротивление всего глазного яблока изменению формы при внешних воздействиях. Ригидность глаза зависит как от биомеханических свойств структур глаза (склеры, роговицы, хориоидеи, сетчатки и т.д.), так и от их морфологии, а также от объема глазного яблока, ВГД, кровяного давления, кровенаполнения/эластичности кровеносных сосудов и характера нагрузки.

Отдельные определения должны быть даны для таких понятий, как ригидность корнеосклеральной оболочки глаза, эластичность склеры, эластичность роговицы и т.д. Эти понятия необходимо отличать от понятия ригидность глаза.

РИГИДНОСТЬ ГЛАЗА. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ РИГИДНОСТИ, ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ

Таблица 2.1. Экспериментальное определение зависимости «объем–давление» по данным разных исследователей. Обзор по публикациям [192, 693, 715].

Уравнение	Авторы	Ссылка
$\frac{dp}{dV} = \frac{E}{V}$	J. Clark, 1932	[412]
$\frac{dp}{dV} = Kp$	J. Friedenwald, 1937	[483]
$\frac{dp}{dV} = ap^n$	E. McBain, 1958	[657]
$\frac{dp}{dV} = a(p-c)^n$	M. Holland и соавт., 1960	[557]
$\frac{dp}{dV} = ap + b$	W. McEwen и R. St. Helen, 1965	[659]
$\frac{dp}{dV} = 0,02p + 0,24$	R. Hibbard и соавт., 1970	[551]
$\frac{dp}{dV} = 0,016p + 0,13$	S. Woo и соавт., 1972	[864]
$\frac{dp}{dV} = 3Kp^{2/3}$	T. van der Werff, 1981	[819]
$dV = V(C + C_0 \ln p + C_1 p)$	D. Silver и O. Geyer, 2000	[775]
$\frac{dp}{dV} = 2,3Kp$	А.И. Симановский, 2005	[280]
$\frac{dp}{dV} = 0,0126p$	I. Pallikaris и соавт., 2005	[695]

Таблица 2.2. Различные параметры ригидности глаза по данным некоторых исследователей [192]

Параметр ригидности	Размерность	Размерность в СИ	Авторы	Ссылка
Коэффициент ригидности глаза	[Ri] = мм рт. ст./мл	Па/м ³	P. Römer, 1918	[736]
Коэффициент ригидности глаза	[K] = 1/мл	1/м ³	J. Friedenwald, 1937	[483]
Дистанция эластоподъема	[SI] = мм рт. ст.	Па	С.Ю. Кальфа, 1928	[166]
Биомеханическая характеристика оболочки глаза	[a] = безразмерн.	безразмерн.	W. McEwen и R. St. Helen, 1965	[659]
Податливость оболочки глаза	[Cmp] = мл/мм рт. ст.	м ³ /Па	T. van der Werff, 1981	[819]
Модуль малых деформаций	[Aa] = МПа	Па	P. Greene, 1985	[519]
Коэффициенты соотношения «объем–давление»	[C ₀ , C ₁ , C ₂] = 1/мл/мм рт. ст.	1/Па	D. Silver и O. Geyer, 2000	[775]
Фактор структурной жесткости	[E1] = 1/мкм	1/м	A. Hommer и соавт., 2008	[560]

ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ТОНОМЕТРИЯ, БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Все элементы живого организма имеют свой тургор — уровень внутреннего давления, который и определяет форму этого элемента. Одним из самых важных параметров глаза также является внутриглазное давление (ВГД) или офтальмотонус (от греческого «офтальмос» — глаз и «тонос» — напряжение). ВГД расправляет все глазные оболочки, удерживает в правильном положении сетчатку. ВГД защищает глаз от деформации во время движения. Кроме того, как отмечает А.П. Нестеров, «ВГД — это движущая сила обменных процессов между влагой, внутренними структурами, участвует в регуляции кровотока по сосудам глаза и поддерживает проницаемость внутриглазных сосудов на нормальном уровне» [237]. Нарушение регуляции ВГД или значительные изменения его уровня служат причиной тяжелых заболеваний, нередко ведущих к слепоте. Физиология и патология регуляции ВГД, вопросы тонометрии глаза относятся к разделам офтальмологии, наиболее тесно связанным с биомеханикой.

Термином тонометрия (от греческого «метрон» — мера и «тонос» — напряжение) в офтальмологии обозначается измерение ВГД, основанное на способности глазного яблока к деформации.

Впервые, по-видимому, важное значение измерения ВГД подчеркнул Альбрехт фон Грефе в 1862 г., изучая причины возникновения глаукомы [76, 87, 201].

Как отмечается во многих книгах по офтальмологии, «основными факторами, определяющими ВГД, являются продукция камерной влаги и сопротивление оттоку ее из глаза» [8, 76]. Однако С.Ю. Кальфа [166] еще в 1928 г. писал, что, «если мы обратимся к методике исследования ВГД, то мы должны признать, что наши тонометрические определения не столько дают нам заключение о внутриглазном давлении, сколько о реакции глазных оболочек на приложение к глазу тонометра».

В монографии [87], изданной в 1991 г., представлена история развития тонометрии, в которой традиционно выделяют четыре периода.

Первый, *начальный*, период (1862–1884 гг.), в течение которого измерение ВГД носило экспериментальный характер. Альбрехт фон Грефе определил повышение офтальмотонуса при глаукоме как ее главный симптом, он также создал первый тонометр импрессионного типа. Принципы неинвазивного измерения ВГД основаны на том, что ВГД обусловлено действием упругих сил, возникающих в наружной оболочке глаза при ее растяжении. Чем мягче глаз, т.е. чем ниже ВГД, тем больше он деформируется под влиянием одной и той же силы. При импрессионном методе на глаз производят давление концом некоторого штифта небольшого диаметра, а о деформации судят по глубине образуемой пологой ямки. Первый тонометр А. Грефе был очень неточным.

Впервые более точно ВГД измерил А.Н. Маклаков [87, 239]. В 1884 г. в журнале «Медицинское обозрение» А.Н. Маклаков описал первый аппланационный тонометр [219]. С этого момента отмечают второй, *ранний клинический*, период развития тонометрии (1884–1913 гг.). При аппланационной тонометрии глаз деформируется грузом с плоским основанием, в результате чего образуется «кружок сплющивания или аппланации» [76, 165, 201, 219, 237, 239, 240]. Понятно, что чем выше уровень ВГД, тем площадь сплющивания роговицы при прочих равных условиях будет меньше. А.Н. Маклаков разработал различные модели тонометров постоянного веса. Наиболее удобными оказались образцы тонометров в виде полого цилиндра весом 5, 7,5 или 10 граммов. Тонометр Маклакова позволил представлять результаты измерения ВГД в виде тонограмм-отпечатков. В период с 1884 по 1913 гг. тонометр Маклакова (1884), а с 1905 г. импрессионный тонометр Шиотца начали применять в клинической практике, но недостаточно разработанными оставались принципы стандартизации и калибровки тонометров [87]. Не было качественных калибровочных таблиц, позволяющих перевести размер деформации в величину ВГД, выраженную в мм рт. ст.

Третий, *научно-клинический*, период (1913–1950 гг.) связывают с широким внедрением тонометрии в повседневную практику. Четвертый период, названный в работе [87] *современным*, ознаменовался завершением калибровки и стандартизации импрессионного тонометра Шиотца, аппланационного тонометра Маклакова и созданием аппланационного тонометра Гольдмана (1954) [87]. Аппланационные тонометры подразделяются на два класса: в одном (например, в тонометре Маклакова) сила воздействия (масса тонометра) постоянна и измеряется деформация роговицы — диаметр круга сплющивания при воздействии тонометра. Во втором классе аппланационных тонометров (например, в тонометре Гольдмана) постоянной является площадка ($7,83 \text{ мм}^2$), до размеров которой следует сплющить роговицу, а масса тонометра меняется. Тонометр Г. Гольдмана, названный по имени швейцарского офтальмолога Н. Goldmann (1899–1991), который его изобрел, быстро стал международным стандартом в офтальмологии. Данные, получаемые этим тонометром, стали называть золотым эталоном. При измерении ВГД по Гольдману создается небольшая зона контакта (в первых тонометрах диаметр зоны сплющивания со-

ставлял 2,03 мм [201, 239], позже – 3,06 мм), и о величине ВГД судят по силе, которая требуется, чтобы сделать плоской эту часть поверхности роговицы. При такой малой зоне контакта предполагалось, что влияние сил упругости роговицы очень мало, и тогда можно считать, что сила, вызывающая сплющивание роговицы, деленная на площадь контакта, будет равна давлению внутри мягкой оболочки. Диаметр аппланации 3,06 мм был выбран в связи с тем, что он обеспечивает такое соотношение, когда внешнее давление на роговицу в 1,0 г соответствует ВГД в 10 мм рт. ст.

В этот же период начали развиваться методы исследования гидродинамики глаза, был создан тонограф.

По-видимому, сейчас (после 1991 г.) можно выделить пятый период развития тонометрии, *связанный с развитием рефракционной хирургии*. «Завершение калибровки» тонометров было основано на экспериментальных данных, на выявлении «средних» показателей [87]. При создании калибровочных таблиц для тонометра Маклакова [55, 60, 61] и при калибровке тонометра Гольдмана предполагалось, что в среднем все глаза имеют примерно один и тот же объем, и роговицы глаз имеют примерно одни и те же геометрические и механические параметры. Диаметр глазного яблока человека по экватору действительно варьирует в очень малых пределах и в среднем равен примерно 24 мм. Толщина роговицы переменна, но в центральной зоне минимальна и в среднем равна 0,52 мм [86, 87, 240].

Тонометр Гольдмана полвека считался одним из самых надежных классических инструментов для измерения ВГД. Однако в последнее время появились приборы, которые позволяют при обследовании пациента точнее определить геометрические параметры роговицы, и, как следствие, появилось много работ, в которых обсуждается чувствительность показателей тонометра Гольдмана к толщине роговицы в центральной зоне [435, 468, 769, 793, 846]. В 2006 г. офтальмологами из Дрездена была создана экспериментальным путем (включавшим прямое инвазивное измерение ВГД) таблица расчета истинного ВГД на основе измерений тонометром Гольдмана и с учетом измеренной толщины роговицы. По данным авторов, при отклонении толщины роговицы на каждые 25 мкм от эталонных 550 мкм измеряемое по Гольдману ВГД должно корректироваться на 1 мм рт. ст. Для более тонких роговиц истинное ВГД будет больше, для более толстых – меньше [601]. Дрезденская корректирующая таблица широко используется в клинической практике.

Зависимость от толщины роговицы может особенно сильно проявляться после кераторефракционных операций при миопии [299, 464], гиперметропии и астигматизме.

В настоящее время при операциях лазерной коррекции аномалий рефракции существенно меняется толщина роговицы в средней зоне и кривизна роговицы. В работе [299] представлены результаты определения уровня ВГД с использованием различных методик измерения после кераторефракционных операций при миопии: передней радиальной кератотомии (ПРК), фоторефракционной кератэктомии (ФРК) и лазерного *in situ* кератомилеза (ЛАСИК).

Были отмечены значительные расхождения значений ВГД, полученных различными тонометрами на одном и том же глазу (до 12 мм рт. ст.), объясняемые анатомическими особенностями оперированных глаз, измененным профилем роговицы и ее сниженной жесткостью.

На сегодняшний день имеется много различных устройств для измерения ВГД. Как уже отмечалось, тонометры можно разделить на импрессионные и аппланационные. Можно также отдельно выделить трансфигурационные тонометры. Под воздействием такого тонометра радиус кривизны на деформированном участке увеличивается на некоторую определенную величину. Принцип трансфигурационной тонометрии был разработан Ямамоти (Jamamoto) еще в 1966 г. При импрессионной тонометрии деформированный участок роговицы имеет вогнутую форму, при аппланационной тонометрии – плоскую и при трансфигурационной тонометрии – выпуклую форму.

Среди тонометров можно выделить контактные инструменты, которые фактически прикасаются к поверхности глаза в момент измерения, и так называемые бесконтактные. Бесконтактные устройства делают роговицу плоской, используя для этого струю воздуха. Оптический датчик фиксирует, когда роговица изменила кривизну до заданной степени, и прибор пересчитывает количество времени, требующееся для уплощения, в миллиметры ртутного столба. Преимуществом данного метода является то, что не требуется применения местной анестезии, и нет риска переноса инфекции при контакте с тонометром. В настоящее время в клиниках наряду с традиционными тонометрами Маклакова и Гольдмана широко используются современные бесконтактные тонометры («Торсон», «Reichert» и др.).

В последнее время проявляется интерес к развитию новых методов и приборов для измерения ВГД с минимальной инвазивностью и без применения анестезии. Недавно в Финляндии появилась серия тонометров Icare. Измерения проводятся при мгновенном касании роговицы одноразовым плунжером тонометра. Касание плунжера легкое, так что пациент практически не замечает самого измерения. Кроме того, измерение портативным прибором Icare может проводиться при произвольном положении обследуемого. В связи с этим тонометры Icare стали рекомендоваться для измерения ВГД у детей.

Большинство современных методов офтальмотонометрии (и аппланационные, и импрессионные, и трансфигурационные) являются транскорнеальными, т.е. измерения ВГД проводят через роговицу. Поэтому в первую очередь важен учет биомеханических характеристик роговицы (в частности, модуля упругости), а не только толщины [604]. В связи с этим (и развитием рефракционной хирургии) появились также приборы ORA (Ocular Response Analyzer) [3, 131, 496, 645], которые определяют не только традиционные показатели ВГД, но и так называемое «роговично-компенсированное» ВГД, которое, по данным разработчиков прибора, «не должно зависеть от данных пахиметрии». Однако, как отмечается в работах российских офтальмологов [3, 6, 10] и зарубежных исследователей [435, 604], «показатель роговично-ком-

пенсированного ВГД увеличивается по мере возрастания толщины роговицы, в то время как авторы методики заявляют, что этот показатель не должен коррелировать с данными пахиметрии, ... необходимо проведение дальнейших исследований» [10].

Следует отметить, что при помощи кератопахиметрии (оптической или ультразвуковой) довольно просто измерить толщину роговицы, но в клинической практике модуль упругости роговицы оценить очень трудно (см. главу 1), этим могут быть объяснены противоречивые данные, получаемые ORA при измерении ВГД. Прибор ORA позволяет также оценить новый параметр, характеризующий вязкость ткани, названный корнеальным гистерезисом (КГ). Измерение КГ дает ключ к пониманию влияния механических свойств роговицы на процесс измерения ВГД [645]. Подробнее о приборе ORA и значении измеряемых им параметров см. в главе 6.

Новые тонометры, появившиеся уже в 21 веке, обсуждаются в обзорах [429, 431]. Описаны принципы работы тонометров Tono-Pen, Perkins, ICare, Mascau-Marg, ORA, Pascal dynamic contour tonometer (DCT). Отмечается, что каждый из новых тонометров имеет свои достоинства и недостатки. Сравнение проводится с тонометром Гольдмана, который более полвека считался эталоном тонометрии. В работе [429] приведена таблица, сравнивающая тонометры и по возможности использования в домашних условиях, компактности, и по точности измерения ВГД, а также по чувствительности показаний тонометров к толщине роговицы и по точности измерения ВГД при поврежденной роговице. Отмечается, что ряд современных тонометров (Mascau-Marg, Icare, Tono-Pen) удобно и эффективно использовать при измерении ВГД в глазах с поврежденной, неровной или отечной роговицей. Диаметр наконечников этих тонометров существенно меньше диаметра наконечника тонометра Гольдмана.

Таким образом, в настоящее время вновь стали актуальными вопросы теории тонометрии и создания моделей, позволяющих оценить влияние различных параметров глаза на показатели ВГД и тонографии, в частности, после рефракционных хирургических вмешательств на роговице [3, 6, 10, 44, 55, 60, 62, 76, 429, 601, 769, 846].

Известно, что ВГД не является постоянной величиной, этот показатель меняется во время сердечного цикла на 1–2 мм рт. ст. и выше, а в течение суток – на 4–6 мм рт. ст. (при глаукоме даже больше) [237, 239, 337], но при этом большинство тонометров измеряют одно мгновенное значение ВГД. Кроме того, становится очевидным, что измеряемая в клинической практике величина ВГД представляет собой некоторый интегральный показатель, отражающий взаимодействие давления внутриглазной жидкости на оболочки глаза с биомеханическими свойствами последних [355, 357, 417, 835].

В связи с этим развитие и совершенствование методик определения ВГД остается актуальной задачей. Для ее решения необходимо детально понимать физические механизмы процесса измерения и влияние различных анатомо-геометрических показателей структур глаза на точность получаемых результатов.

3.1. ОСНОВЫ АППЛАНАЦИОННОЙ ТОНОМЕТРИИ

Роговица глаза близка к мягкой оболочке (т.е. к оболочке, не сопротивляющейся изгибу). Известно, что модули упругости и склеры, и роговицы в тангенциальном направлении на два порядка больше модуля упругости в направлении толщины оболочки [132, 136, 367]. При измерении ВГД аппланационными методами (рис. 3.1) определяют тонометрическое давление:

$$p_t = \frac{W}{S},$$

где W – вес, прилагаемого груза (или прикладываемая сила), S – площадь зоны контакта.

При этом истинное ВГД p (давление в глазу до нагружения) связано с тонометрическим соотношением [76, 239]

$$p = p_t + N - M = \frac{W}{S} + N - M,$$

где M – влияние сил упругости роговицы, уменьшающее зону контакта, а N – силы, увеличивающие зону контакта за счет прикладываемого груза. На увеличение зоны контакта может также повлиять наличие слезной жидкости. Понятно, что силы M и N трудно оценить, тем более для конкретного глаза. В настоящее время истинное ВГД при использовании тонометра Маклакова определяют с помощью специальных таблиц, в основе которых лежат эмпирические формулы, связанные с величиной изменения ВГД p_t при нагружении глаза тонометром, и объем ΔV сегмента роговицы, основание которого равно кругу, совпадающему с площадью контакта тонометра и роговицы. Объем ΔV называют объемом смещенной жидкости. В 1918 г. Рёмер, основываясь на малости объема ΔV по отношению к объему глаза, предложил использовать линейную связь [76, 239, 736]:

$$p_t = K_0 \Delta V, K_0 = const.$$

Величина константы K_0 в этом соотношении – одного из вариантов коэффициента ригидности корнеосклеральной капсулы (см. главы 1 и 2), полагалась зависящей только от упругих свойств оболочки, и для ее определения предлагалось сделать два измерения с разными грузами. Однако позже эксперименты показали, что величина K_0 зависит и от массы груза. В 1937 г. J. Friedenwald [483] на основе большого количества экспериментов, проведенных на выделенных глазах, показал, что достаточно хорошо связь между изменением давления и введенным в глаз дополнительным объемом ΔV^* описывается соотношением:

$$\ln p_1 - \ln p_0 = K \Delta V^*, K = const, \tag{1}$$

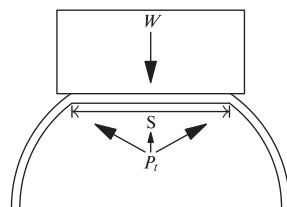


Рис. 3.1. Аппланационный метод измерения ВГД. Тонометрическое давление.

где p_1 , p_0 – ВГД в начале опыта и после введения в глаз объема жидкости ΔV^* ; величину K также называют ригидностью или коэффициентом ригидности оболочки [239], хотя она имеет другой физический смысл, чем K_0 . Подробно это обсуждается в главе 2. J. Friedenwald предложил использовать соотношение (1) для определения ВГД p_0 и ригидности оболочки глаза K на основе опытов по нагружению глаза тонометром. Предполагалось, что изменение давления внутри глаза при его нагружении тонометром равно изменению давления в том же глазу, если в него ввести дополнительный объем жидкости ΔV^* , равный объему сферического сегмента ΔV^* , основание которого равно зоне контакта тонометра и роговицы.

Это соотношение легло в основу стандартных таблиц для тонометрического определения ВГД [86, 240]. Однако для получения лучшего соответствия опытным данным в это соотношение вводилось много разных эмпирических поправок, связанных со слоем слезы и др. Никакие аналитические модели при этом не рассматривались.

Аналитические модели были представлены в работах [61, 62]. Рассматривались две модельные задачи. В одной (рис. 3.2) глаз моделировался как мягкая (безмоментная) сферическая оболочка. В другой (рис. 3.3) глаз рассматривался как две сопряженные оболочки с разными свойствами – роговица и склера.

Предполагалось, что склера и роговица имеют форму сферических сегментов разного радиуса. В работах [61, 62] проводился анализ влияния упругих и геометрических свойств склеры и роговицы на изменение давления в глазу при его нагружении. В обоих случаях предполагалось, что глаз до нагружения заполнен несжимаемой жидкостью с давлением p_0 . Во второй модели роговица, которая при нагружении испытывает большие деформации (рис. 3.3, справа), также предполагалась безмоментной мягкой оболочкой.

(Известно, что модуль упругости роговицы E_r в несколько раз меньше модуля упругости склеры E_s [136, 787, 864]. В этом случае по зоне контакта легко определялось давление внутри нагруженной оболочки ($p = p_t = P/S$). Предполагалось также, что линия действия приложенной к оболочке внешней силы (веса груза) проходит через центры обоих сферических сегментов и что в результате действия груза склера деформируется так, что угол φ_s , под которым из геометричес-

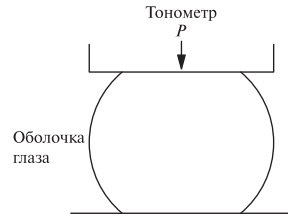


Рис. 3.2. Глазное яблоко как мягкая сферическая оболочка [61].

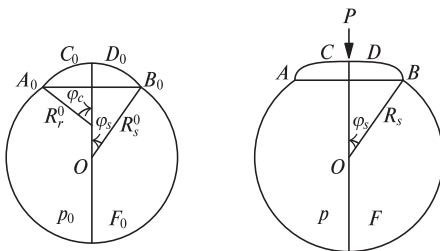


Рис. 3.3. Моделирование глаза двумя сопряженными сферическими сегментами [62].

кого центра оболочки – склеры видна линия контакта, остается неизменным. При этом сферический сегмент, моделирующий склеру, остается сферическим сегментом, но с измененным радиусом – R_s . Деформация роговицы, так же, как и деформация оболочки в первой модели, описывались нелинейными уравнениями. Полагалось, что уменьшение объема ΔV^* под сегментом $ACDB$ (см рис. 3.3) в результате действия груза:

$$\Delta V = \pi \int_0^{s_b} (r_0^2 \sin \varphi_0 - r^2 \lambda_1 \sin \varphi) ds_0,$$

компенсируется растяжением склеры:

$$\Delta V = \Lambda (p - p_0), \quad \Lambda = \frac{3(1 - \nu_s)}{2 E_s h_s} V_s.$$

Здесь основная переменная s_0 – длина дуги образующей оболочки в ненагруженном состоянии, отсчитываемая от оси симметрии; $r'(s_0) = \lambda_1$, γ , φ – расстояние до оси симметрии и угол между нормалью к оболочке и осью симметрии; Λ – податливость оболочки при повышении давления.

На основе расчетов, проведенных в работах [61, 62] для многих параметров, отмечается, что используемая на практике связь между истинным ВГД и диаметром плоской части области деформации роговицы глаза при измерении по методу Маклакова удовлетворительно описывается решениями модельных задач. Отмечается, что связь $p_0 = f(d)$ практически не зависит от упругих свойств оболочек глаза. Однако также показано, что предположение Гольдмана о том, что изменение давления внутри оболочки при ее нагружении совпадает с изменением давления в той же оболочке после введения в нее дополнительного объема жидкости, равного количеству «смещенной жидкости», не согласуется с точными решениями для модельных задач. Отмечается также, что на истинное значение ВГД оказывают влияние параметры не только роговицы, но и склеры. Известно, что у людей с миопией и гиперметропией глаз имеет форму эллипсоида, полуоси которого могут существенно отличаться. Причем у людей с миопией длина передне-задней оси и объем глаза в среднем больше, чем у людей с эмметропией (нормальной рефракцией) и у людей с гиперметропией.

В связи с этим в работе [55] в продолжение исследований [61, 62] также обсуждалась математическая модель измерения ВГД по методу Маклакова. При этом глазное яблоко моделировалось сопряженными оболочками. Роговица по-прежнему моделировалась сферическим сегментом, а склера – сегментом более общей формы – эллипсоидальным (рис. 3.4).

Расчеты проводились, как и в работах [61, 62], при различных параметрах, характеризующих роговицу и склеру (варьировались модули упругости роговицы E_r и склеры E_s , толщины оболочек и радиус кривизны роговицы). Если принять, что объем эллипсоидального сегмента с полуосями a и b на рисунке

3.4 равен объему сферического сегмента радиуса R_s на рис. 3.3, то можно получить зависимость истинного ВГД от соотношения полуосей эллипсоидального сегмента $\beta = b/a$.

Расчеты, проведенные при различных параметрах, показали, что одинаковой зоне контакта груза и роговицы в глазах с $\beta > 1$ соответствует несколько большее ВГД, чем в глазах с нормальной рефракцией. В близоруких глазах ($\beta < 1$) истинное значение ВГД очень незначительно (меньше, чем на 1 мм рт. ст.), ниже, чем в глазах с нормальной рефракцией.

Однако если мы будем учитывать, что при миопии объем глаза больше, чем у при эмметропии или гиперметропии, то можно получить зависимость, представленную на рисунке 3.5, которая хорошо согласуется с экспериментальными данными [55].

Таким образом, в диапазоне реального ВГД ($p = 14\text{--}20$ мм рт. ст.) модель сопряженных оболочек хорошо описывает зависимость показателей ВГД, полученных методом Маклакова, от объема глаза. Результаты расчетов говорят также, что показатели ВГД, полученные при $P = 10$ г (этот груз наиболее часто используется в наших медицинских учреждениях), слабо зависят от толщины роговицы.

Как отмечалось выше, при аппланационной тонометрии измерение ВГД может проводиться по величине зоны контакта при заданном давлении на груз (заданной массе груза в методе Маклакова), либо по величине давления на глаз при одной и той же зоне контакта (по методу Гольдмана). С точки зрения математики это прямая и обратная задачи при одной и той же механической модели. Поэтому описанная выше и подробно представленная в работах [61, 62] модель сопряженных оболочек может быть использована и для аналитического описания измерения ВГД тонометром Гольдмана.

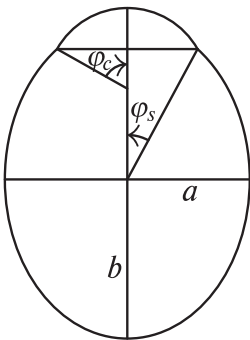


Рис. 3.4. Модель, учитывающая форму склеральной оболочки при различных видах клинической рефракции.

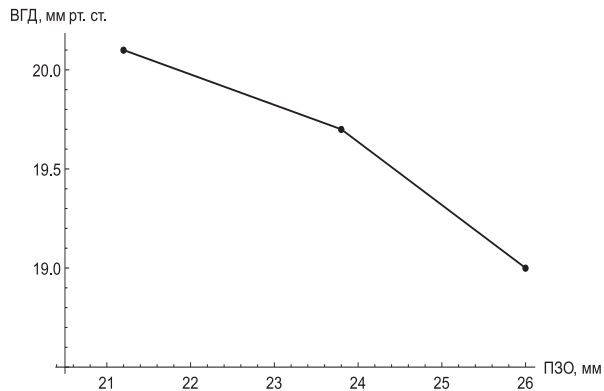


Рис. 3.5. Зависимость истинного ВГД от длины ПЗО (ПЗО – длина передне-задней оси = $2b$, $a = 12$ мм, вес тонометра $P = 10$ г).

Однако и в этом случае, так как роговица рассматривалась как мягкая оболочка, результаты расчетов говорят о том, что показатели ВГД должны быть нечувствительны к толщине роговицы. Но это не соответствует данным офтальмологов. В настоящее время во многих работах [299, 435, 467, 769, 793] обсуждается чувствительность показателей тонометра Гольдмана к толщине роговицы в центральной зоне. В работе [44] на основе анализа данных, полученных при обследовании 1100 пациентов, предлагалось в зависимости от толщины роговицы, полученной при помощи кератопахиметрии – процедуры измерения толщины роговицы в центральной зоне, выделить 5 условных групп: I – ультратонкие, II – тонкие, III – нормальные, IV – толстые, V – ультратолстые роговицы. С учетом данных [44] в работе [60] в каждой условной группе проведен сравнительный анализ показателей ВГД, полученных на одних и тех же глазах разными методами. Анализу подверглась большая группа пациентов.

Результаты показали (рис. 3.6), что при измерении ВГД по Гольдману влияние толщины роговицы на показатели ВГД существенно больше, чем при измерении ВГД тонометром Маклакова.

Роговица, как и склера, близка к мягкой оболочке, но упругими свойствами обладает и при изгибе. По данным авторов [132, 367], и склера, и роговица близки к так называемым трансверсально-изотропным оболочкам, у которых модуль упругости в направлении толщины оболочки на два порядка меньше тангенциального модуля. В связи с этим было выполнено конечно-элементное моделирование задачи в программном пакете ANSYS-версия 9.0 [60].

Конечно-элементные модели измерения ВГД по Гольдману описаны в ряде работ [638, 787]. Упругая система «роговица–склера» представляет собой сопряжение двух сферических оболочек с разными диаметрами и разными упругими свойствами. Расчеты показывают, что возмущение, вносимое в эту систему тонометром Гольдмана, локализовано вблизи области контакта, и на стыке роговицы со склерой (область лимба) уже достаточно мало, т. е. в этом случае деформирование роговицы в основном зависит от упругих свойств и геометрии роговицы. Поэтому без потери точности система «роговица–склера» в ряде работ заменена трансверсально-изотропной сферической оболочкой постоянной

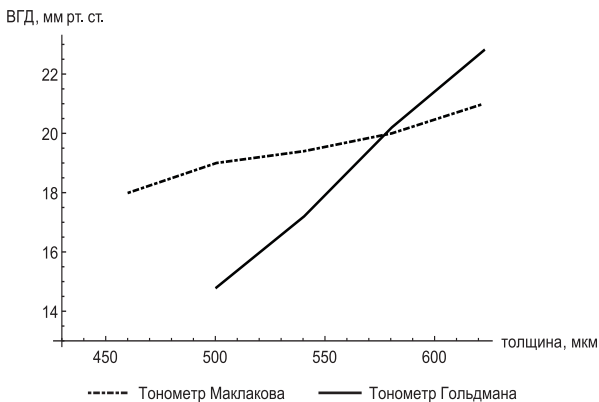


Рис. 3.6. Показатели ВГД (мм рт. ст.), полученные тонометром Гольдмана и тонометром Маклакова в зависимости от толщины роговицы (мкм).

толщиной. Поэтому без потери точности система «роговица–склера» в ряде работ заменена трансверсально-изотропной сферической оболочкой постоянной

толщины, имеющей радиус роговицы [638]. Однако при моделировании измерения ВГД тонометром Маклакова, особенно грузом 10 г, т.е. в случае, когда зона контакта оказывается значительно большей, склеральная оболочка может оказывать существенное влияние на процесс деформирования. В связи с этим в работе [60] корнеосклеральная оболочка моделируется сопряженными оболочками. Задача решалась в предположении осевой симметрии. Предварительные расчеты показали, что можно ограничиться лишь рассмотрением верхней половины шарового слоя склеры и на экваториальной плоскости также ставить условия симметрии. Проведены многочисленные расчеты при разных параметрах. Значения упругих модулей растяжения-сжатия и модулей сдвига менялись в широком диапазоне. На рисунке 3.7 представлено распределение контактных напряжений при измерении ВГД разными тонометрами: тонометром Маклакова, груз 10 г (рис. 3.7, А), груз 5 г (рис. 3.7, Б), тонометром Гольдмана (рис. 3.7, В) для корнеосклеральной оболочки, у которой модуль упругости в направлении толщины оболочки в 20 раз меньше тангенциального модуля, модули роговицы в 3 раза меньше, чем модули склеры. Истинное внутреннее давление во всех случаях 15 мм рт. ст.

Расчеты показывают, что чем меньше зона контакта груза и оболочки (за счет величины груза или внутреннего давления), тем больше доля усилий, идущих на изгибные деформации. Толщина роговицы существенно влияет именно на изгибные деформации оболочки. Таким образом, так как при измерении ВГД тонометром Гольдмана диаметр зоны контакта 3,06 мм, а при измерении тонометром Маклакова (5 и 10 г) при «средних» давлениях (от 10 до 30 мм рт. ст.) диаметр зоны контакта больше, то показатели ВГД при измерении тонометром Гольдмана существенно более чувствительны к изменению толщины роговицы, чем показатели ВГД при измерении тонометром Маклакова. Более того, расчеты показывают также, что влияние толщины роговицы на показатели ВГД при измерении тонометром Маклакова весом 5 г больше, чем на показатели ВГД при измерении тонометром весом 10 г.

Это подтвердили и клинические данные [60]. Анализу подвергалась небольшая группа пациентов (36 человек). Толщина роговицы пациентов менялась от 0,456 до 0,608 мм. Проводился анализ показателей ВГД, полученных на одном и том же глазу тонометрами Маклакова весом 5 и 10 г. Показатели

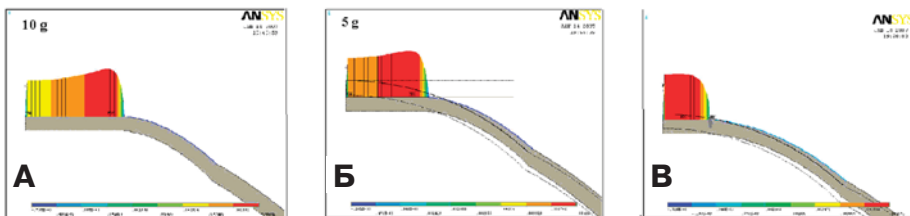


Рис. 3.7. Распределение контактных напряжений. А – тонометр Маклакова, груз 10 г. Б – тонометр Маклакова, груз 5 г. В – тонометр Гольдмана.

ВГД, полученные тонометром 10 г, менялись в диапазоне от 18 до 20 мм рт. ст. Показатели ВГД, полученные на тех же глазах тонометром 5 г, менялись в диапазоне от 12 до 17 мм рт. ст. Кроме того, результаты расчетов при разных модулях упругости показали, что на деформации оболочек, а значит, и на показатели ВГД наиболее существенное влияние оказывает модуль сдвига в плоскости, перпендикулярной к поверхности. Этот модуль в трансверсально-изотропной оболочке не зависит от тангенциального модуля упругости. Для роговицы, состоящей из нескольких слоев, такой модуль характеризует связь этих слоев. Из литературы известно только, что этот модуль имеет малое значение (на порядок меньше по величине тангенциальных модулей упругости) [136]. Сравнение результатов расчетов, полученных по двум математическим моделям аппланационных методов измерения ВГД, подробнее представленных в работах [60, 61], с клиническими данными, показывает, что для более точного описания влияния толщины роговицы на показатели ВГД необходимо учитывать анизотропию роговицы и ее жесткость на изгиб.

БИОМЕХАНИКА КРОВООБРАЩЕНИЯ ГЛАЗА

Система кровообращения глаза сложна и обладает многочисленными особенностями по сравнению с другими микроциркуляторными руслами организма человека. Поскольку кровообращение глаза напрямую связано с его функцией, изучение и понимание этих особенностей, в том числе с помощью методов биомеханики и механики жидкостей, очень важно для понимания нормальной физиологии и патогенеза заболеваний органа зрения.

В этой главе рассматриваются основные особенности анатомии и физиологии кровообращения глаза, некоторые гидродинамические механизмы, лежащие в основе кровообращения глаза, а также представлен аналитический обзор измеряемых гемодинамических параметров. Все эти аспекты очень важны, по нашему мнению, для анализа работы системы кровообращения и создания ее биомеханических моделей, а также для биомеханического моделирования важнейших структур и систем глаза. Достаточно упомянуть тот факт, что внутренняя полость глаза находится под давлением, которое изменяется во времени постоянно, в частности, за счет пульсирующего кровоснабжения. В свою очередь кровообращение органов и тканей напрямую зависит от уровня внутриглазного давления (ВГД).

4.1. Анатомические и физиологические особенности системы кровоснабжения глаза

Сосудистая система человека в целом скрыта от прямого наблюдения. Она расположена глубоко внутри тела или закрыта кожным покровом. Здоровый глаз представляет собой уникальную возможность прямой визуализации системы кровообращения *in vivo*. Системные заболевания сосудистого генеза, такие как диабет или артериальная гипертензия, могут быть напрямую диагностированы с помощью офтальмоскопии, прямого визуального обследования сетчатки глаза [174, 188, 609, 610]. Интересно, что при нормальных физиологических условиях большие сосуды, отвечающие за доставку крови к глазу и за ее дренирование, не оказывают прямого влияния на внутриглазное кровообращение. Только при патологических условиях, таких как

атеросклеротическая болезнь сердца, если просвет этих питающих (дренирующих) сосудов становится критически стенозирован, это может отразиться на периферических сосудах глаза в форме сосудистой глазной патологии [404, 734]. Питающие сосуды глаза ответвляются от глазничной артерии, которая является первой ветвью внутричерепного отхождения внутренней сонной артерии.

Глазничная артерия разветвляется на центральную артерию сетчатки (ЦАС) и один из стволов задних цилиарных артерий (ЗЦА) (рис. 4. 1, вверху). Большинство индивидуумов имеют 2 или 3 ствола задних цилиарных артерий [410]. Эти стволы разделяются на главные ЗЦА и мышечные артерии.

Рисунок 4.2 дает схематическое представление системы кровообращения глаза. Каждая из двух главных ЗЦА до и после входа в склеру разделяется в свою очередь на несколько (от 10 до 20) коротких ЗЦА. Медиальная и латеральная длинные ЗЦА ответвляются от цилиарных стволов, проходят кпереди снаружи глаза и проникают в склеру по горизонтальному меридиану глазного яблока около зрительного нерва (см. рис. 4.1, вверху). Две длинные ЗЦА проходят кпереди внутри супрахороидального пространства вдоль горизонтального меридиана глазного яблока и обычно разветвляются на уровне зубчатой линии. Длинные ЗЦА снабжают кровью радужку, цилиарное тело и переднюю часть сосудистой оболочки, а также часть задних хориокапилляров [734].

Короткие ЗЦА проходят кпереди после ответвления от главных ЗЦА (см. рис. 4.1, вверху) и входят в склеру, непосредственно примыкая к зрительному нерву, как правило, в верхнем и назальном регионах (см. рис. 4.2). Эти артерии питают заднюю часть хориоидеи и большую часть передних отделов зритель-

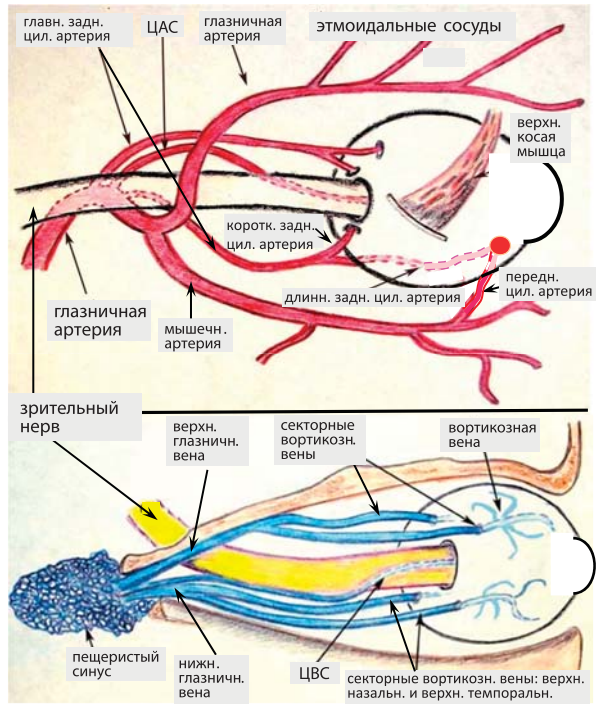


Рис. 4.1. Микроскопическая анатомия кровообращения глаза. **Вверху:** кровоснабжение глаза (артериальная система). **Внизу:** венозный отток. Видоизменено по www.missionforvisionusa.org/anatomy/uploaded_images. илл. B. Glasgow, M.D. Los Angeles, CA, USA.

ного нерва. Некоторые короткие ЗЦА проходят без разветвления через склеру прямо к хориоиде. Другие разделяются внутри склеры, отдавая ветви как хориоиде, так и передним отделам зрительного нерва. Короткие ЗЦА образуют хориокапилляры, плотную однослойную сеть, прилегающую к мембране Бруха и пигментному эпителию сетчатки. Кзади толщина сосудистой сети этого слоя составляет 3–18 мкм в поперечном сечении, в то время как на экваторе его толщина в поперечном сечении составляет 6–36 мкм при длине 36–400 мкм.

В макулярном регионе диаметр сосудов хориокапилляров составляет около 20 мкм. Эти капилляры значительно шире в поперечном сечении, чем капилляры в других кровеносных руслах тела. Их фенестрации составляют около 80 нм в диаметре [699]. На заднем полюсе хориокапилляры снабжены чередующимися питающими артериолами и дренирующими венулами [540]. Стенки хориокапилляров тонкие, с множеством дырчатых мембран, подобно стенкам капилляров почек и желез. В отличие от капилляров сетчатки они не могут выполнять барьерную функцию: в них беспрепятственно происходит обмен интра- и экстравазальных компонентов. Кроме того, в хориоиде, как и в сосудах сетчатки, отсутствуют свойственные микроциркуляции прекапиллярные сфинктеры — ток крови в норме здесь не прерывается [329].

Мышечные артерии ведут к наружным прямым мышцам глаза, отвечающим за движения глазного яблока, и питают их. Далее эти артерии разделяются на передние цилиарные артерии (см. рис. 4.1, вверху). В целом существует семь ответвлений мышечных артерий: от каждой из четырех прямых мышц отходят два ответвления за исключением латеральной прямой мышцы, которая имеет только одно.

Передняя порция хориоидеи дополнительно питается передними цилиарными артериями. Они проходят вместе с наружными мышцами, проникают в склеру спереди и образуют внутри-

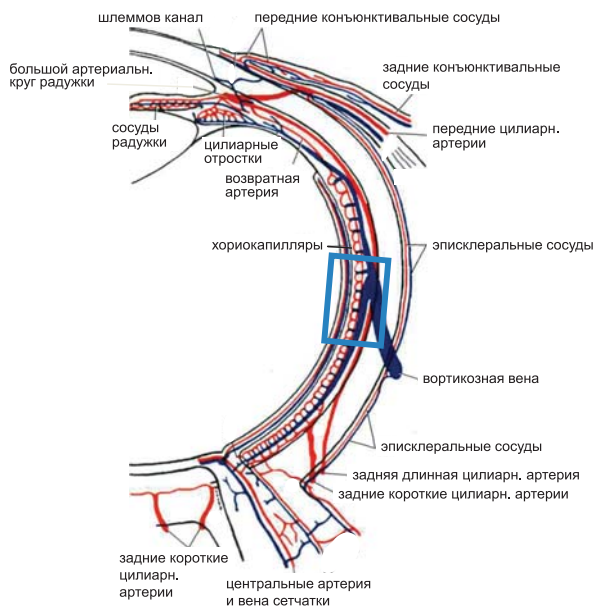


Рис. 4.2. Система кровоснабжения глаза. Видоизменено по [663]. Участок в зеленой рамке показан подробно на рис. 4.5.

мышечный круг кровообращения (см рис. 4.2). Вместе с длинными ЗЦА они также образуют большой круг кровообращения радужки, который является главным источником кровоснабжения радужки и цилиарного тела. Некоторые ветви передних цилиарных артерий питают периферические отделы хориоидеи и передние хориокапилляры.

Сосудистые русла, исходящие из глазничной артерии, делятся на две различные сосудистые системы, участвующие в кровоснабжении глазного яблока: *uveальную* и *ретиальную* [541].

Увеальная система включает в себя кровеносные русла радужки, цилиарного тела и хориоидеи [410]. Хориоидальное кровообращение имеет сегментарную структуру. Это сегментарное распределение крови начинается на уровне ветвей ЗЦА и отражено в структуре системы оттока через вортикозные вены. В отличие от большинства других тканей, в хориоидее крупные сосуды не проходят параллельно друг другу.

Крупные и средние артерии хориоидеи являются концевыми артериями. Каждая такая хориоидальная артерия питает один независимый сегмент хориокапилляров. Питающие артерии находятся обычно в центре этого сегмента, а дренирующие вены отходят от его периферических отделов. Между прилегающими капиллярными сегментами практически отсутствует какое-либо функциональное взаимодействие [540, 843].

Большая часть хориоидеи дренируется через вортикозную венозную систему: как правило, одна вена на каждый квадрант заднего полюса глаза. Вортикозные вены впадают в верхнюю и нижнюю глазничные вены. Оба этих сосуда впадают далее в пещеристый синус (см. рис. 4.1, внизу). Кровь из передних отделов хориоидеи также дренируется в основном через вортикозные вены. Дополнительно существуют анастомозные связи с передними эписклеральными венами (см. рис. 4.2) [387, 675]. Водянистая влага оттекает в эти сосуды через дренажную систему.

Сосуды хориоидеи, видимо, имеют прямую адренергическую иннервацию. В увеальной ткани, в отличие от сетчатки, присутствуют рецепторы вегетативной нервной системы, поэтому стимуляция симпатической иннервации вслед за сужением сосудов приводит к уменьшению кровотока в глазу, а шейная симпатэктомия – к его усилению [76].

Более подробно сложная структура кровообращения зрительного нерва, радужки и цилиарного тела, включая кровоснабжение цилиарных отростков, описана в работах [410, 596, 734].

Сосудистая система сетчатки образуется ЦАС, которая входит в зрительный нерв около 10 мм позади глазного яблока и появляется в глазу в районе диска зрительного нерва (ДЗН) (рис. 4.3), разделяясь в глазу на верхнюю и нижнюю ветви, каждая из которых разделяется в свою очередь на большую темпоральную и назальную ветви. Каждая из этих четырех крупных артерий питает один из квадрантов сетчатки. Диаметр крупных артерий сетчатки и соответствующих вен составляет 50–250 мкм. Они расположены под внутренней граничной мембраной внутри слоя нервных волокон (рис. 4.4). Ретиальные

артерии являются концевыми артериями и не имеют анастомозов. Поэтому их перекрытие (закупорка) может разрушить внутренние слои сетчатки [488].

ЦАС является единственным питающим трактом для артерий сетчатки. Исключение составляет область в районе ДЗН приблизительно в 20% глаз, где сетчатка может получать дополнительное питание от так называемой цилиоретинальной артерии. Эта цилиоретинальная артерия защищает глаз от ишемии (патологического нарушения кровоснабжения) в случае закупорки подводящей ретинальной артерии [700].

Крупные ретинальные артерии, ветви ЦАС, меньше в диаметре и прямее, чем соответствующие дренирующие вены. Последовательная бифуркация артерий при удалении от ДЗН сопровождается уменьшением калибра сосудов. Колонна эритроцитов внутри сосудов сетчатки видна при прямой офтальмоскопии до бифуркаций третьего порядка. В здоровой сетчатке сами стенки ретинальных сосудов прозрачны при прямом наблюдении в обычном свете. Именно эритроциты делают сосуды видимыми при офтальмоскопии. При этом наблюдается внутренняя часть сосуда без пристеночного слоя плазмы [734].

Венозный отток сетчатки и передней части ДЗН происходит из капилляров в венылы. Далее через центральную вену сетчатки (ЦВС) и ее ветви кровь попадает в верхнюю глазничную вену (см. рис. 4.1, внизу; рис. 4.2).

На большей части сетчатки ее сосудистая система состоит из двух слоев плоских капиллярных сетей: глубокого внешнего слоя внутри внутреннего ядерного слоя и более поверхностного слоя внутри слоя ганглиозных клеток и нервных волокон. Более детальное рассмотрение приводит к разделению капиллярного русла сетчатки на 4 слоя (см. рис. 4.4). В направлении центральной зоны (желтое пятно, fovea) внутренние слои сетчатки истончаются. В норме на участке диаметром 0,5 мм капилляров нет вообще [329]. Эта аваскулярная зона позволяет свету достигать центральных фоторецепторов.

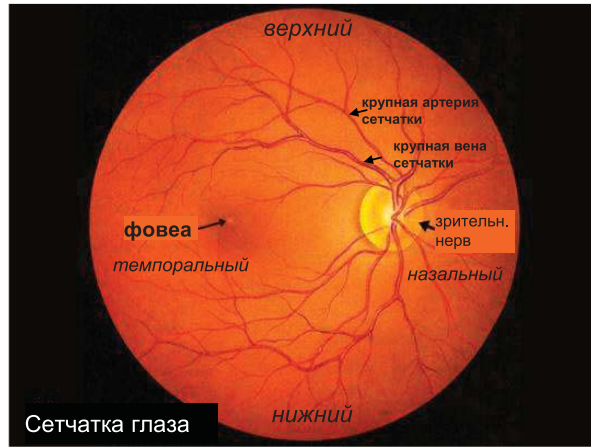


Рис. 4.3. Сетчатка глаза. 50° ретинальная фотография правого глаза. Зрительный нерв: светлая круговая область: ~ 2 x 1,5 мм в диаметре. От центра диска зрительного нерва отходят основные сосуды сетчатки. 4,5–5 мм (около 2,5 полудиаметров диска) влево от диска: темное пятно овальной формы, свободное от кровеносных сосудов: фовеа, находящаяся в центре области, называемой макула. Видоизменено по: <http://webvision.med.utah.edu/imageswv/huretina.jpeg>.



Рис. 4.4. Кровоснабжение сетчатки глаза. Капилляры сетчатки распределены в ее внутреннем слое. Наружный слой толщиной 130 мкм не имеет сосудов и питается в основном хориоидеей. А – схема по A. Alm 1992 [343]. Б – схема по Bergmann, 1962 (цит. по: M. Eichhorn, 2001 [449]).

На периферии сетчатки капиллярная сеть менее плотна и уменьшена до одного слоя. При этом на самой периферии сетчатки капилляры также отсутствуют [343].

Наружный слой сетчатки толщиной 130 мкм не имеет сосудов и питается в основном хориоидеей. Такая сложная структура кровоснабжения сетчатки необходима, поскольку система регистрации фотонов в фоторецепторах метаболически очень затратна. Если бы питание сетчатки осуществлялось только с одной ее стороны, другая сторона, видимо, истощилась бы от отсутствия притока кислорода [462]. Для создания достаточного уровня напряжения кислорода во внешних слоях сетчатки хориоидея обладает самым большим кровотоком в пересчете на единицу перфузионного объема во всем организме [343]. При этом на хориоидею приходится 85% всего глазного кровотока. Даже при этом напряжение кислорода внутри наружного слоя фоторецепторов значительно падает при увеличении расстояния от хориоидеи.

Многослойная организация кровоснабжения сетчатки приводит к тому, что сплетение множества капилляров питается одной довольно крупной артериолой. Поэтому сосуды сетчатки подвержены большой разнице давлений, и изменение в их сопротивлении за счет изменения внутреннего диаметра играет важную роль в регуляции ретинального кровотока. Внутреннее русло, питающее слой нервных волокон, состоит из коротких прямонаправленных капилляров, во внешнем же русле капилляры длиннее и имеют более извитый вид. Эта последняя группа капилляров снабжается артериолами, которые отходят от питающей артерии под острым углом. Такая структура обеспечивает повышенное сопротивление кровотоку [343].

В артериолах и венах сетчатки, как и в других концевых сосудах, кровоток примерно одинаков. Он пульсирующий, при этом по центральной оси со-

суда кровь смещается значительно быстрее, чем у стенки. Височная половина сетчатки, в том числе и макулярная область, снабжается кровью больше, чем носовая половина [76].

В ретинальных артериях и артериолах, видимо, отсутствуют обычные для системы микроциркуляции прекапиллярные сфинктеры [117, 486]. Этот вопрос до недавнего времени дискутировался в литературе [805, 879]. Так, например, сфинктероподобная активность отмечена в 90-градусных ответвлениях сосудов сетчатки у экспериментальных животных [879]. И.В. Запускалов и О.И. Кривошеина предлагают концепцию регуляции ретинального кровотока посредством посткапиллярных сфинктеров, анатомическим субстратом которых является мышечное кольцо при соединении верхней и нижней ветвей ЦВС [117].

Обычно артерии и артериолы сетчатки расположены параллельно соответствующим венам и венам. Если ретинальная артерия и вена пересекаются, артерия обычно лежит впереди (со стороны стекловидного тела) от вены [439]. В трети случаев вена лежит впереди от артерии. В таких пересечениях артерия и вена имеют общую адвентицию. В нормальных физиологических условиях венозный просвет в месте пересечения может быть приблизительно на треть уменьшен за счет компрессии прилежащей артерии [764]. Артериовенозные пересечения являются наиболее частыми местами обструкции (непроходимости) вен сетчатки. Таких пересечений больше в височной области сетчатки, поскольку сосуды в назальной части обычно более прямые (см. рис. 4.3).

Из-за меньшего количества гладкомышечных волокон в стенках вен сетчатки просвет вен более податлив, чем просвет артерий и может меняться при различных патологических процессах, связанных с флюктуациями ретинального кровотока. Так, у больных диабетом или при патологии внутренней сонной артерии вены сетчатки могут принять форму «связки сосисок» из-за медленного кровотока в этих сосудах и механической нестабильности их стенок [570]. При некоторых заболеваниях вены сетчатки могут расширяться в ответ на увеличение трансмурального венозного давления [699].

4.2. Особенности микроциркуляции сетчатки: гематоретинальный барьер и авторегуляция

Обмен веществ между кровью и тканями, а также кровотоков и его управление в сосудах меньших, чем 300 мкм в диаметре, определяется как микроциркуляция [493], и под это определение попадает вся ретинальная сосудистая система, включая большие ветви ЦАС. Ретинальная микроциркуляция похожа по своей структуре и функции на микроциркуляцию головного мозга. Поскольку сосудистая оболочка даже при системной гипероксии снабжает кислородом лишь непосредственно прилежащие к ней внутренние слои сетчатки [711], основная задача микроциркуляции сетчатки – поддержание оптимального уровня питания кислородом внутренних удаленных от хориоидеи слоев сетчатки (см. рис. 4.4).

Гистологически выстилка ретинальных сосудов состоит из нефенестрированного (непрерывного) эндотелия, который хорошо пропускает лишь жирорастворимые структуры (кислород, двуокись углерода и т.д.).

Так называемые непроницаемые перегородки церебральных капилляров, примыкающие друг к другу участки двух эндотелиальных клеток, мембраны которых объединены вместе, образуя непроницаемый для жидкости барьер (рис. 4.5, вверху), являются анатомическим субстратом гематоэнцефалического барьера. Такой же барьер, названный внутренним геморетинальным, образует эндотелий сосудов сетчатки. Вторым, внешним, геморетинальным барьером является пигментный эпителий (рис. 4.5).

Эндотелиальные клетки крупных ретинальных артерий расположены по окружности или наклонно по отношению к продольной оси сосуда и так же, как сосуды головного мозга, содержат непроницаемые перегородки. Только жирорастворимые вещества, такие как кислород и двуокись углерода, могут проходить через этот барьер. Гематоретинальный барьер непроницаем даже для небольших водорастворимых молекул глюкозы и аминокислот [344]. Гематоретинальный барьер защищает сетчатку от проникновения из кровяного русла через стенку собственных сосудов различных токсинов, нейромедиаторов и других активных веществ, переносимых кровотоком. Нарушение гематоретинального барьера существует на уровне ДЗН [516]. Проницаемость гематоретинального барьера может меняться в ответ на различную стимуляцию, включая такие препараты, как гистамин, и может изменяться при проникающих операциях или при различных заболеваниях, например, при диабете и артериальной гипертонии [734].

Другая особенность микроциркуляции сетчатки – отсутствие вегетативной иннервации ретинальной сосудистой системы человека. Начиная от решетчатой пластинки [343, 458, 459, 699], кровотока в сетчатке подвержен **авторегуляции**.

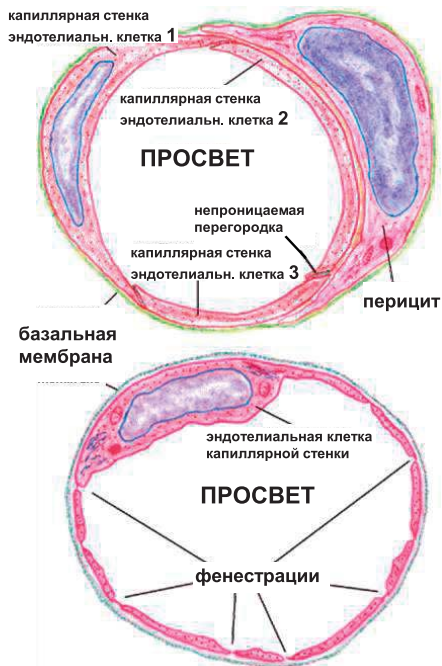


Рис. 4.5. Структурная организация капилляров в поперечном сечении. Вверху: закрытый или непрерывный капилляр. Внизу: фенестрированный (окончатый) капилляр. Видоизмененный рисунок по Caseci из: <http://education.vetmed.vt.edu/Curriculum/VM8054/Labs/Lab12b/Lab12b.htm>

Авторегуляция кровотока в смысле локальной реакции стенок артерии на изменение внутреннего давления в сосуде была впервые описана W. Bayliss в 1902 г. [371]. А. Guyton полагал, что для определения авторегуляторных резервов органа он должен быть изолирован от остального организма, для того, чтобы исключить влияние внешних факторов, таких как нейрональная регуляция [528]. Согласно современному определению, авторегуляция представляет собой свойство сосудистого русла обеспечивать постоянное или почти постоянное кровоснабжение в широком диапазоне перфузионного давления [734, 751] (рис. 4.6). При этом перфузионное давление в глазу определяется как разница кровяного давления в подводящих артериях и ВГД [343, 593, 729]. Подробное об этом понятии рассказывается ниже.

Авторегуляция сетчатки рассматривается сегодня обычно в широком смысле. Она включает в себя локальные гомеостатические механизмы регуляции кровотока, которые обеспечивают постоянство метаболической среды в сетчатке, несмотря на различные факторы, стремящиеся нарушить это равновесие.

Итак, постоянство ретинального кровотока сохраняется при различных изменениях внешней среды, например, при перепадах ВГД и артериального давления, изменениях положения тела или при зрительной темновой адаптации. Основным критерием регуляции кровотока в ретинальных сосудах

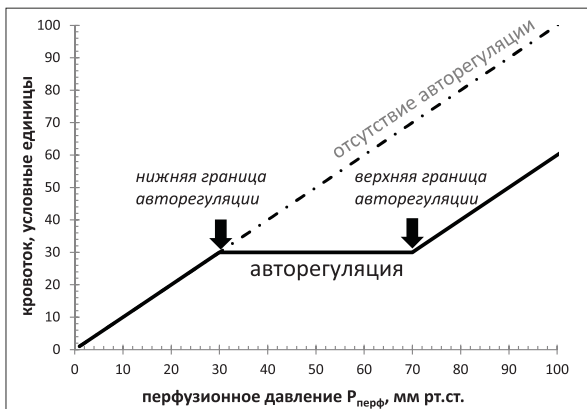


Рис. 4.6. Схематическое представление поведения кровотока в кровяном русле с авторегуляцией и без авторегуляции. При отсутствии авторегуляции любое изменение перфузионного давления вызывает изменение кровотока. При наличии авторегуляции изменение перфузионного давления в определенном диапазоне (на рисунке: от 30 мм рт.ст. до 70 мм рт.ст.) не оказывает влияния на кровоток. Видоизмененный рисунок по [752].

является уровень дыхательного метаболизма ретинальной ткани, а также уровень других продуктов метаболизма, ВГД и системное кровяное давление [343, 458]. При этом регуляция локального кровотока в артериолах и венолах сетчатки может происходить с учетом местных потребностей тканевого обмена [76, 730]. Регуляция кровотока осуществляется за счет изменения просветов сосудов сетчатки [821, 825]. В ответ на вдыхание кислорода высокой концентрации артериолы сетчатки сужаются [630], при избытке CO_2 в крови они расширя-

ются [535]. Подобная же сосудистая реакция происходит на мигающий свет [613, 709].

Авторегуляция сетчатки является сложной физиологической функцией ее микроциркуляции: за счет изменения диаметра сосудов сетчатки обеспечивается постоянство ретинального кровотока в широком диапазоне изменения ВГД (примерно до 30 мм рт. ст.) [462]. Ретинальная авторегуляция чувствительна к изменениям в тканевом уровне кислорода и двуокиси углерода, а также к локальным факторам, таким как оксид азота, простагландины, эндотелин, система ренин – ангиотензин и к некоторым вазоактивным агентам и медикаментам. Полностью механизмы авторегуляции не изучены до сих пор. Две концепции предложены для объяснения этого феномена [734].

– Согласно *миогенной теории*, регуляторное расширение и сужение сосудов для обеспечения постоянства кровотока при изменении внутрисосудистого и, как следствие, трансмурального давления, производится за счет межклеточного взаимодействия между прилегающими друг к другу гладкомышечными клетками сосудистой стенки.

– *Теория локальных метаболитов* утверждает, что метаболиты или другие еще неизвестные субстанции вырабатываются самой сетчаткой, в случае если она находится в метаболическом стрессе. Эти метаболиты могут вызвать локальные изменения ретинального кровотока для поддержания постоянства метаболизма сетчатки.

Клетки сосудистого эндотелия являются частью внутрисосудистой системы регуляции. Они управляют базовым тонусом сосуда и регулируют внутренний диаметр сосуда в ответ на изменение системных и локальных потребностей. Изменение диаметра ретинального сосуда представляет собой основную реакцию локальной авторегуляции на любое нарушение в контуре управления тканевого кровообращения [734].

Авторегуляцию сетчатки как функциональную реакцию довольно сложно регистрировать. Авторегуляция, ее нарушения и возможное влияние фармакологических препаратов не могут быть исследованы в полном объеме при регистрации только статических состояний [563]. Этот сложный процесс может быть адекватно изучен только при рассмотрении динамической регуляции [682, 823, 824]. Для этого микроциркуляция глаза должна быть изменена с помощью некоего стандартизованного стимула, вызывающего авторегуляторный процесс, который затем может быть измерен. Соответствующий анализ результатов измерения дает возможность изучить различные авторегуляторные механизмы, компенсирующие нарушения и корригирующие физиологическое состояние микроциркуляции [760]. Изменения резервов авторегуляции могут быть использованы для ранней диагностики заболеваний. Поскольку авторегуляция сетчатки довольно чувствительна к изменению перфузионного давления, уровню кислорода и углекислого газа в тканях, локальным факторам, различным вазоактивным субстанциям и медикаментам, для функциональной стимуляции сосудов сетчатки используются следующие методы:

- стимуляция с помощью эффекта Бейлиса (W. Bayliss, [371, 380]) вызывает сужение сосудов с последующей регуляторной фазой реактивного вазорасширения;
- вдыхание кислорода [630] вызывает сильное сужение артерий с последующей регуляторной фазой реактивного вазорасширения;
- фармакологические воздействия разных видов вызывают различные сосудистые реакции. Например, применение глазных капель 10%-ного фенилэфрина [612] приводит к сужению артерий сетчатки;
- обратное дыхание, приводящее к повышению уровня CO_2 в крови, вызывает расширение сосудов с последующей регуляторной фазой их реактивного сужения [760];
- искусственное увеличение ВГД, например, с помощью осцилло-окулодинамографии по Ульриху [681, 682, 684], вызывает сложную сосудистую реакцию, различную для артерий и вен;
- фотостимуляция сетчатки мигающим светом [613, 665, 684, 709], вызывает быстрое расширение сосудов с последующим реактивным сужением артерий и вен.

В хориоидее, т.е. в бассейне цилиарных артерий, можно обнаружить некоторые признаки авторегуляции. Так, при внезапном подъеме системного артериального давления кровотоков в сосудах хориоидеи меняется очень мало. Однако в случае повышения ВГД или венозного давления в хориоидее механизм авторегуляции отказывает. По данным А. Alm и А. Bill (цит. по: [76]), парциальное давление в хориоидее и наружных слоях сетчатки при этом падает. Во внутренних слоях сетчатки при этом за счет авторегуляции кровотоков поддерживается на нормальном уровне в широких пределах колебаний ВГД. В экспериментах на кроликах J. Kiel показал наличие миогенной авторегуляции кровотока в хориоидее при изменении перфузионного давления в глазу [594].

4.3. Перфузионное давление, механизм резистора Старлинга и кровообращение глаза

Перфузионное давление – одна из характеристик, которой оперируют при изучении гемодинамики. Она призвана характеризовать уровень обмена веществ между кровью и тканями глаза. Для любого органа перфузионное давление есть разница между артериальным давлением в подводящих сосудах и местным тканевым давлением. Оно может индивидуально варьировать в некоторых пределах, но должно поддерживаться на уровне, необходимом для нормальной трофики тканей.

Для глазной гемодинамики перфузионным давлением принято считать разницу между средним артериальным давлением в глазной артерии и ВГД [76].

Точнее, эффективное перфузионное давление в глазу, как правило, определяется разницей артериального давления (P_A) в подводящих артериях (ЦАС, ЗЦА и т.д.) и ВГД, а в тех случаях, когда венозное давление (P_B) в принимающих венах (ЦВС, секторные вортикозные вены и т.д.) выше, чем ВГД, разницей этих артериального и венозного давлений:

$$\begin{aligned}
 P_{\text{перф}} &= P_A - P_B, \text{ если } P_B > \text{ВГД}, \\
 P_{\text{перф}} &= P_A - \text{ВГД}, \text{ если } P_B \geq \text{ВГД}.
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

Мы поясним эти формулы ниже на примере так называемого резистора Старлинга.

Поскольку давление в глазничной артерии или непосредственно в подводящих артериях нелегко измерить, для расчета перфузионного давления глаза были предложены различные подходы. Обычно используют формулу: разность $2/3$ среднего артериального давления в плечевой артерии (AD_{cp}) и ВГД [410, 759]:

$$\begin{aligned}
 P_{\text{перф}} &= P_A - \text{ВГД}, \\
 \text{где } P_A &\approx 2/3 \cdot AD_{cp} = 2/3 \cdot [AD_{\text{диастолич}} + 1/3 \cdot (AD_{\text{систолич}} - AD_{\text{диастолич}})].
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

Здесь $AD_{\text{диастолич}}$ и $AD_{\text{систолич}}$ – соответственно диастолическое и систолическое давления, измеренные в плечевой артерии. Существуют и другие методы оценки P_A . Так, В.В. Волков [76], М. Sehi и соавт. [759] указывают, что при давлении в плечевой артерии 125/80 мм рт. ст. давление в глазничной артерии: 75 мм рт. ст. Таким образом, приняв среднее ВГД в здоровом глазу равным 15 мм рт. ст., можно оценить «нормальное» перфузионное давление как 75–15 = 60 мм рт. ст.

Тем не менее, здесь надо быть осторожным и при сравнительном анализе результатов исследований всегда обращать внимание на то, какое определение перфузионного давления и среднего артериального давления используют исследователи, и каким методом измерялось ВГД. При оценке перфузионного давления иногда вместо P_A просто берут AD_{cp} в плечевой артерии. Этот подход может быть оценен как вполне корректный в норме, когда давление в глазничной артерии отличается от давления в плечевой артерии на постоянную величину, так как перфузионное давление – лишь некоторая интегральная характеристика, призванная отражать относительные изменения уровня ВГД и уровня артериального давления. Однако при некоторых патологиях посчитанное через давление в плечевой артерии перфузионное давление в глазу может дать систематическую ошибку, связанную с системными нарушениями кровообращения: соотношение среднего давления в плечевой и глазничной артериях (ретинобрахиальный индекс) используют даже для диагностики некоторых заболеваний, например, церебральных форм гипертонической болезни [329].

Согласно формуле (2), перфузионное давление в глазу и в других органах может изменяться как при изменении местного тканевого давления, так и при изменении артериального давления. По этой причине многие общие заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотония, гипертония, а также патологическое повышение ВГД, например, при глаукоме, часто неблагоприятно влияют на глазную гемодинамику.

Как отмечает В.В. Волков [76], для точного расчета перфузионного давления в определенном отделе глаза правильно было бы измерять артериальное давление в питающих его ветвях. Технически на сегодняшний день это иногда можно делать, например, давление в ЦАС и ЦВС может быть измерено методом офтальмодинамометрии с контактной линзой Гольдмана [643]. Кроме того, в качестве более точной альтернативы ВГД в формуле (2) должно присутствовать давление в тканях исследуемой области глаза, которое может также отличаться от ВГД.

А теперь сделаем необходимые пояснения к формуле (1) для лучшего понимания гидродинамических особенностей кровообращения глаза. Дело в том, что кровообращение в глазу функционирует по принципу так называемого резистора Старлинга [490], в котором жидкость (в нашем случае – кровь) течет в эластичной сжимаемой трубке (сосуды глаза), находящейся под внешним давлением (ВГД) внутри сосуда (глазного яблока) (рис. 4.7). Если давление по всей длине трубки больше, чем внешнее давление, то жидкость просто протекает по трубке за счет разности давлений на входе (артериальное русло, P_A) и выходе (венозное русло, P_B), т.е. мы имеем случай: $P_{перф} = P_A - P_B$.

Если внешнее давление начинает превышать давление в трубке, то это происходит сначала на ее дистальном (венозном) конце, где давление протекающей жидкости самое низкое по длине трубки. В этом месте трубка частично сжимается, сопротивление кровотоку по ней увеличивается, за счет этого трансмуральное давление увеличивается до уровня чуть больше нуля, и по обеим сторонам стенки трубки устанавливается новое состояние равновесия. Этот процесс сильно нелинейный: большие изменения в поперечном сечении

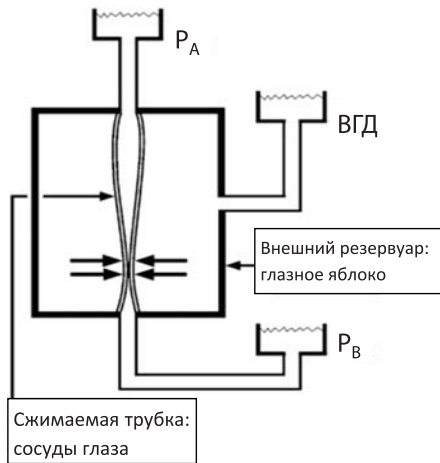


Рис. 4.7. Общая схема резистора Старлинга в глазу. Видоизменено по [748].

трубки происходят на коротком отрезке, и давление резко падает в районе места сжатия [462]. Как правило, при этом происходят пульсации трубки у состояния ее равновесия [491]. Интересно, что в установившемся режиме выше по течению от места сжатия давление внутри трубки больше внешнего, а ниже по течению – меньше (рис. 4.8). Место сжатия, таким образом, является местом наибольшего сопротивления тока жидкости по трубке. Кроме того, любое понижения давления на выходе P_B теперь никак не сказывается на токе жидкости по трубке. Он полностью определяется установившимся коэффициентом сопротивления и разностью давлений: $P_A - \text{ВГД}$, т.е. перфузионным давлением.

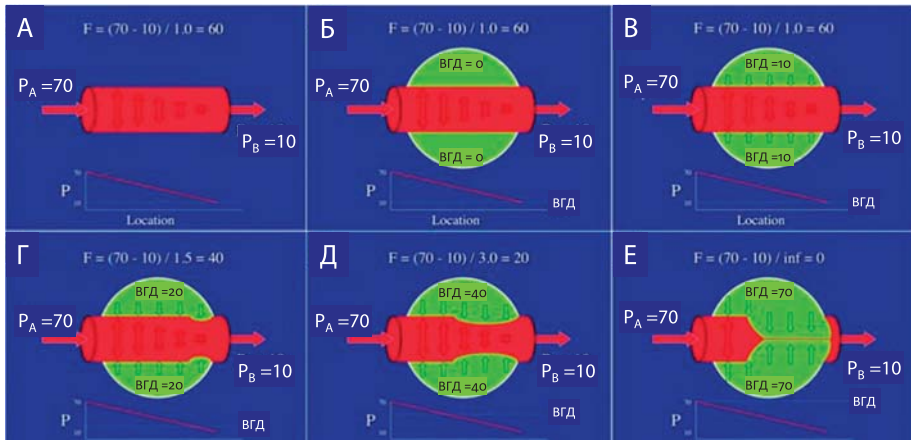


Рис. 4.8. Резистор Старлинга в глазу при разных соотношениях давлений (видоизменено по [596]). А – кровоток F в сосуде (в артериовенозной системе глаза) полностью зависит от разницы давлений $P_{\text{перф}} = P_A - P_B$, деленной на сопротивление сосуда. Б, В – если сосуд проходит через орган с заданным внутренним тканевым давлением (например, глаз с ВГД), и давление по всей длине сосуда превосходит это ВГД, то режим кровотока и его величина остаются неизменными. Г, Д – если внутреннее тканевое давление повышается и превышает давление на дистальном конце сосуда (венозное давление, P_B), то этот участок сосуда начинает коллабировать, сжиматься. При этом повышается локальное гидравлическое сопротивление на этом участке и, как следствие, увеличивается давление внутри сосуда до уровня, равного (или слегка превышающего) ВГД. Устанавливается динамическое равновесие, как правило, сопровождающееся пульсацией сосуда. Е – если внутреннее тканевое давление повышается и превышает давление на проксимальном конце сосуда (артериальное давление, P_A), сосуд коллабирует полностью, сопротивление становится бесконечным и кровоток по сосуду прекращается [596]. По данным Y. Fung [490], в этом случае участок сосуда по всей своей длине очень существенно сужается, позволяя лишь незначительный кровоток, пропорциональный разнице давлений: $P_{\text{перф}} = P_A - P_B$.

Давление в интраокулярных венах, включая интраокулярную часть ЦВС или ее ветви, обычно несколько выше ВГД. В некоторых случаях, при видимых в районе ДЗН на глазном дне пульсациях ЦВС (феномен резистора Старлинга) [543], давление $P_B \approx \text{ВГД}$. W. Morgan и соавт. показали, что у больных глаукомой такие пульсации встречаются гораздо реже, чем в норме у лиц той же возрастной группы или у лиц с подозрением на глаукому [673].

Схема резистора Старлинга позволяет понять многие физиологические процессы, связанные с кровообращением глаза, а также методы измерения некоторых параметров кровообращения глаза. По мнению некоторых исследователей, именно механизм резистора Старлинга управляет регуляцией эписклерального венозного давления, венозного давления в глазу, а, возможно, и ВГД [491, 748]. Благодаря этому механизму, венозное давление в хориоидальном и ретинальном кровообращении поддерживается на уровне, существенно бо-

лее высоком, чем за пределами глазного яблока. Частичное сжатие вен происходит на выходе из внутренней полости глаза через склеру: венозное давление внутренней полости глаза находится на уровне ВГД, а давление в эписклеральных венах всего на 8–10 мм рт. ст. ниже [462]. Например, для вортикозных вен частичное сжатие происходит на выходе из хориоидеи в склеру. Для сжимаемой ЦВС этот процесс происходит при ее прохождении через ДЗН [748].

Поскольку перфузионное давление в резисторе Старлинга существенно определяется ВГД, единственная эффективная возможность поддержать постоянное перфузионное давление в сетчатке состоит в изменении сопротивления сосудов, посредством уже упомянутой авторегуляции. На принципах резистора Старлинга основан клинический метод измерения давления в ЦАС и ЦВС: офтальмодинамометрия по V. Low [643].

Следует отметить, что принцип резистора Старлинга лежит в основе многих физиологических процессов в нашем организме: в кровотоке в легочной вене и легочных дыхательных путях, при мочеиспускании в уретре, при регуляции давления в евстахиевых трубах, при дренировании цереброспинальной жидкости, при авторегуляции кровотока в печени, почках, головном мозге и сердечной мышце [559]. Ветви коронарной артерии коллабируют во время систолы, когда сердечная мышца сокращается и внутримышечное давление повышается [462]. В некоторых работах принцип резистора Старлинга называется «сосудистым водопадом» [462], хотя аналогия этого механизма с водопадом не совсем оправдана с гидравлической точки зрения [361].

4.4. Количественные параметры глазной микроциркуляции

В этой части главы описываются и анализируются основные количественные параметры глазного кровотока [186, 188–190]. Для обеспечения нормального уровня метаболических процессов в органах и тканях глаза необходимо, чтобы через единицу объема соответствующей ткани в единицу времени протекал определенный объем крови. Интуитивно понятно, что чем больше крови поступает в тот или иной отдел глаза в пределах этой нормы, тем лучше проходят метаболические процессы и тем лучше должен функционировать орган. И наоборот, нарушение нормального доступа «продуктов питания» через кровь может спровоцировать патологические процессы в органе. Обычно такое предположение оправдано, так что остается понять, что такое нормальное кровоснабжение в глазу, когда оно становится патологическим и какие показатели могут его характеризовать.

Скорость кровотока

Очень часто о кровотоке в глазу пытаются судить по *скорости кровотока* [178, 228]. Скорость кровотока в глазу варьирует от десятков микрометров в секунду в капиллярах до десятков сантиметров в секунду в глазничной артерии (табл. 4.1). Данные о скорости кровотока в крупных сосудах глаза получены, например, в недавней работе А. Ustymowicz и соавт. [815] на 140 здоровых лицах и в работе Н. Kaiser и соавт. [582] на 189 здоровых лицах с помощью кодированной цветом дуплексной сонографии (цветового доплеровского картирования).

Таблица 4. 1. Скорость кровотока в норме в различных сосудистых бассейнах глаза.

Сосуд	Возраст, годы							
	все возрасты [582]		до 40 лет [815]		40–60 лет [815]		старше 60 лет [815]	
	ПСС, см/с	КДС, см/с	ПСС, см/с	КДС, см/с	ПСС, см/с	КДС, см/с	ПСС, см/с	КДС, см/с
глазничная артерия	39,2±5,3	9,1±2,5	40,6±8,9	11,2±3,7	35,0±7,9	10,7±4,3	34,0±8,0	8,4±3,3
ЦАС	11,0±1,8	3,3±0,9	9,9±1,8	3,7±0,9	9,7±2,0	3,5±0,8	9,3±2,0	3,0±0,9
короткие задние цилиарные артерии:	11,2±1,7	3,7±1,0	13,8±2,6	5,7±1,5	13,5±2,9	5,3±1,5	12,8±2,4	4,3±1,2
	мксС, см/с		минС, см/с					
ЦВС	4,5±0,9	3,3±0,7						
	0,020		0,0063					
	[642]							
крупные артерии сетчатки	мксС, см/с							
	4,6±0,4 [470]							
	3,6±1,3 [680]							
	3,2±6,4 [499]							
	1,5–4,0 [731]							
крупные вены сетчатки	1,79±0,14 [522]							
	скорость, мм/с							
парафовеальные капилляры	1,37(0,77;2,10)							
	среднее (диапазон) 25–35 лет [653]							

Примечание. ПСС – пульсовая систолическая скорость; КДС – конечная диастолическая скорость; мксС, минС – максимальные и минимальные венозные скорости соответственно).

Так как кровоток в крупных сосудах глаза пульсирующий, то для артерий представлены пиковая (максимальная) систолическая скорость (ПСС) и конечная диастолическая скорость (КДС), а для вен – соответственно средние минимальная и максимальная скорости (рис. 4.9). При исследованиях методом дуплексной сонографии скорость пульсирующего кровотока записывается как периодическая функция, меняющаяся, например, для артерий, в течение сердечного цикла от минимальной – ПСС до максимальной – КДС (см. рис. 4.9).

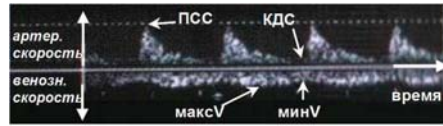


Рис. 4.9. Временное изменение скорости кровотока в короткой задней цилиарной артерии и в вортикозной вене. Цветовое доплеровское картирование. ПСС – пульсовая систолическая скорость; КДС – конечная диастолическая скорость; максV, минV – максимальные и минимальные венозные скорости соответственно. Видоизменено по [580].

Следует заметить, что скорости в работе А. Ustymowicz и соавт. [815] различались не только в зависимости от возраста, но и в зависимости от пола. Кроме того, скорости в различных сосудах глаза меняются при различных патологиях [338], медикаментозных и физиологических воздействиях [536]. Однако, как отмечает С. Riva и соавт. [731], измеренная ими в физиологическом состоянии скорость в крупных сосудах сетчатки не менялась в течение долгого времени (до нескольких месяцев). С помощью конфокальной сканирующей лазерной доплеровской велосимметрии (ЛДВ) Е. Logean и соавт. [642] показали, что профили скоростей в крупных ретинальных артериях и

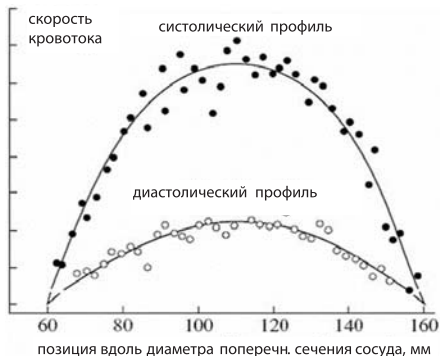


Рис. 4.10. Значение скоростей кровотока в различных точках поперечного сечения крупной артерии сетчатки в течение систолы и диастолы. Сплошными линиями представлены соответствующие параболические линии совпадения. Видоизменено по [642].

венах почти параболические и меняются во время сердечного цикла (см. табл. 4.1 и рис. 4.10).

В таблице 4.1 представлены также данные J. Martin и А. Roorda [653], которые измеряли скорость лейкоцитов в премакулярной области с помощью сканирующей лазерной офтальмоскопии; J. Grunwald и соавт. [522], измерявших скорость в крупных венах сетчатки с помощью ЛПВ; Т. Nagaoka и соавт., проводивших исследование параметров кровотока в крупных артериях сетчатки с помощью Кэноновской лазерной доплеровской кровотокометрии (КЛДК) [680], а также R. Ferguson и соавт., изучавших кровотоки с помощью следящей сканирующей лазерной офтальмоскопии [469]. Представленные в

таблице 4.1 данные хорошо согласуются с данными других авторов, например, с результатами, собранными В.В. Волковым [76].

Скорость кровотока, таким образом, неодинакова в разных сосудистых бассейнах, но по одной только скорости неправомерно судить об объеме кровотока и, соответственно, о кровоснабжении ткани или органа. Кроме того, снижение скорости не всегда будет означать снижение метаболизма. Тем не менее информация о скорости кровотока в том или ином сосуде или группе сосудов все же может оказаться полезной. Сильно завышенные ее значения, например, могут свидетельствовать о стенозировании сосуда на измеряемом участке.

Скорость сдвига, пристеночное напряжение и ньютоновское поведение кровотока

Е. Logean и соавт. [642] сообщают следующие пристеночные скорости сдвига в крупных ретинальных сосудах: артерии сетчатки – $950 \pm 200 \text{ с}^{-1}$ во время систолы и $250 \pm 100 \text{ с}^{-1}$ во время диастолы; вены сетчатки – $520 \pm 70 \text{ с}^{-1}$. Соответствующие пристеночные напряжения сдвига в крупных ретинальных артериях и венах, рассчитанные с вязкостью $0,0035 \text{ Па}\cdot\text{с}$ [352, 671], составили: $3,33 \pm 0,70 \text{ Па}$; $0,86 \pm 0,35 \text{ Па}$ и $1,82 \pm 0,25 \text{ Па}$ соответственно [642]. Таким образом, ретинальный кровоток характеризуется относительно высокими скоростями сдвига, для которых экспериментально обнаружены следующие особенности [491]: при высоких скоростях сдвига ($\dot{\gamma} > 100 \text{ с}^{-1}$) клетки крови деформируются и имеют тенденцию образовывать слои, скользящие в плазме. В первом приближении кровь может рассматриваться как *ньютоновская жидкость* в этой области значений. При увеличении скорости сдвига до 1000 с^{-1} , характерного значения в крупных сосудах, неньютоновское поведение крови становится незначительным, и кажущаяся вязкость крови достигает значений: $0,003\text{--}0,004 \text{ Па}\cdot\text{с}$ [401]. Значения эластичности сохраняют порядок $10^{-2} \text{ Па}\cdot\text{с}$, но несколько меньше чем при средних скоростях сдвига.

В работе [188] численными методами моделировался кровоток в артериях и венах сетчатки. В модификациях модели кровь рассматривалась и как ньютоновская и как неньютоновская жидкость. Обе модели дали схожие результаты. Таким образом, *ньютоновская модель* является достаточно точной аппроксимацией кровотока в крупных сосудах сетчатки, но в некоторых условиях могут, видимо, проявляться неньютоновские эффекты.

Диаметр сосуда

Диаметр сосуда – важный параметр, который во многих случаях может косвенно характеризовать качество работы сосудистой системы и состояния гемодинамики. Особенно это касается сосудов сетчатки, где авторегуляция кровотока происходит за счет изменения калибра сосудов. Диаметры глазных сосудов варьируют от 5 мкм в ретинальном капиллярном русле и хориокапиллярах до $0,4 \text{ мм}$ в крупных сосудах [469]. Диаметры сосудов меняются с возрастом, при терапевтических воздействиях и при различных патологиях. Значения диаметров некоторых внутриглазных сосудов приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Диаметр сосудов в норме в различных сосудистых бассейнах глаза, мкм

Сосуд	Средний диаметр			
	общий	пре- ламинарный отдел	ламинарный отдел	ретро- ламинарный отдел
глазничная артерия	>1000,0 [393] 2020,0±460,0 (33,0±7,0 лет [691]) 1140,0±260,0 58,6±15,3 лет [666]			
ветви глазничной артерии	100,0±1000,0 [393]			
ЦАС	163,0±17,0 [434]	144,9 [874] 230,0 [69]	137,9 [874]	139,1 [874] 280,0 [69]
ЦВС		176,9 [874]	130,1 [874]	99,8 [874]
крупные артерии сетчатки	39,0±134,0 [731] 115,8±5,0 [533]			
крупные вены сетчатки	64,0±177,0 [731] 166,0±12,0 [522]			
радиальные артерии радужки	15,0±50,0 [734]			
радиальные вены радужки	30,0±90,0 [734]			
хориокапилляры	8,0±20,0 [69]			
капилляры цилиарных отростков	6,0±30,0 [69]			
артериальные капилляры сетчатки	3,5±6,0 [69]			
венозные капилляры сетчатки	14,8±20,6 [69]			
парафовеальные капилляры	5,0±15,0 [469]			

Крупные сосуды сетчатки с диаметрами 100–200 мкм и менее влияют на кровообращение сетчатки и участвуют в управлении кровотоком, распределении капиллярного давления и обмене веществ. Основная регуляция происходит, видимо, на уровне более мелких сосудов [410, 611, 822].

Как отмечают В.В. Сидоров и соавт. [278], модуляция кровотока в системе микроциркуляции осуществляется вследствие активных или пассивных колебаний сосудистой стенки. При этом диаметр сосуда изменяется во вре-

мени и локально вдоль выбранного участка сосуда [825, 826]. Вазомоторные процессы постоянно вызывают быстрые и медленные изменения диаметра сосуда разного порядка. На это накладываются динамические реакции, связанные с кровяным давлением, респираторными процессами, колебаниями ВГД, процессами старения, изменением освещенности, медикаментозными воздействиями.

Активные для микроциркуляторного русла ритмы обусловлены метаболической и связанной с ней эндотелиальной, нейрогенной и миогенной активностью механизмов регуляции. При этом сердечные и дыхательные ритмы рассматриваются для системы микроциркуляции как пассивные факторы. Колебания диаметра сосуда, отражающие колебания сосудистой стенки, определяются частотой и амплитудой [278].

Н. Kvernmo и соавт. называют пять основных частотных интервалов изменения параметров колебаний сосудистой стенки в системах микроциркуляции при функционировании механизмов регуляции [621]. А.И. Крупаткин приводит частотные интервалы этих колебаний и дает их физиологическую интерпретацию [202] (табл. 4.3). Ритмы I группы обусловлены секреторной активностью сосудистого эндотелия. Колебания в диапазоне нейрогенной II группы осуществляются в артериолах в результате симпатических адренергических влияний на гладкую мускулатуру. Миогенные ритмы III группы обусловлены собственной внутренней активностью миоцитов по пейсмейкерному механизму. Дыхательные ритмы IV группы и кардиальные ритмы V группы проводятся с кровотоком в систему микроциркуляции [278].

Динамика изменения диаметра сосудов сетчатки очень важна для своевременной реакции сосудистого русла на меняющиеся метаболические потребности сетчатки. Нарушение сосудистой реакции, являясь, как правило, след-

Таблица 4.3. Частотные диапазоны модуляции сосудистой стенки периферических неглазных сосудов (изменено по А.И. Крупаткину [202] и В.В. Сидорову [278])

Диапазон	Частотный интервал		Пик частоты		Происхождение ритмов
	Гц	колеб./мин	Гц	колеб./мин	
I	0,0095–0,02	0,57–1,2	0,01	0,6	локальное, метаболическое, эндотелиальное [621]
II	0,02–0,06	1,2–3,6	0,04	2,4	нейрогенное [278, 587]
III	0,06–0,15	3,6–9	0,1	6	миогенное [278]
IV	0,15–0,4	9–24	0,3	18	дыхательное [278]
V	0,4–1,6	24–96	1	60	кардиальное [278]

ствием эндотелиальных нарушений, может стать причиной возникновения или осложнения таких патологий, как глаукома, диабетическая ретинопатия, артериальная гипертония и т. д. [649, 683]. При этом наличие недостаточного кровотока может играть в таких случаях и второстепенную роль. Диаметры невидимых оптическим путем сосудов глаза определяют гистологически [874] или расчетным путем по данным скорости и кровотока [434].

Дополнительно к временным изменениям диаметр сосудов сетчатки

меняется вдоль сосуда, образуя узкие и широкие сосудистые сегменты. Этот аспект подробно обсуждается в следующем разделе.

При интерпретации данных о диаметре сосудов сетчатки важно обращать внимание на метод и принцип измерения. Большинство оптических методов измерения диаметра сосудов сетчатки, включая анализатор сосудов сетчатки RVA (Retinal Vessel Analyzer – RVA), речь о котором ниже, измеряют диаметр колонны эритроцитов – видимую в обычном спектре часть сосуда сетчатки [824] (см. рис. 4.11). Флюоресцентная ангиография измеряет полный диаметр просвета сосуда со слоем плазмы [692]. Толщина слоя плазмы варьирует от 1 до 3 мкм в зависимости от реологии крови, скорости кровотока и абсолютного диаметра сосуда [491]. Некоторые методы измеряют внешний диаметр сосуда, включая сосудистую стенку и слой плазмы [667, 668] (см. рис. 4.11). G. Michelson и соавт. [667] измерили в клиническом эксперименте толщину стенки ретиальной артерии с внешним диаметром $110,4 \pm 16,8$ мкм, составляющую $14,0 \pm 5,3$ мкм. Этот результат находится в соответствии с измеренной *in vitro* на парафиновых препаратах артерий сетчатки человека толщине сосудистой стенки, составившей 18 мкм при полном диаметре просвета сосуда 100 мкм [556]. В исследовании G. Michelson и соавт. [667] толщина стенки ретиальной вены с внешним диаметром $134,1 \pm 0,1$ мкм составила $18,17,5$ мкм.

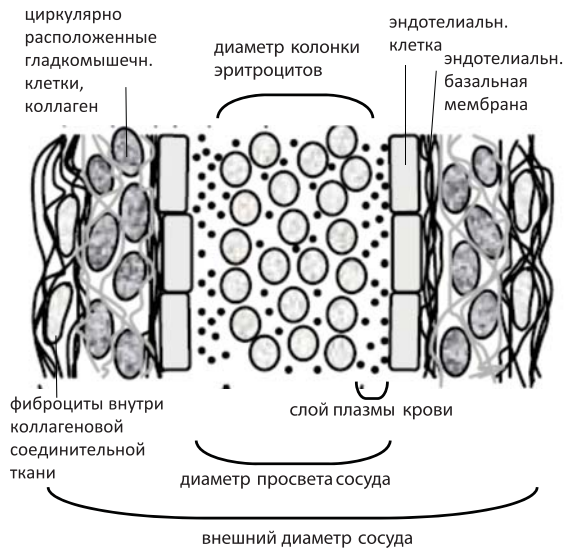


Рис. 4.11. Гистологическая схема крупной артерии сетчатки и определения различных диаметров сосуда. Видоизменено по [667].

4.5. Физиологические и патологические изменения продольного профиля сосудов сетчатки

Нормальные сосуды человека не похожи на прямые трубки с ровными внутренними стенками. Как артерии, так и вены имеют суженные и расширенные участки, неравномерно распределенные вдоль сосуда (рис. 4.12).

В патологически измененной микро- или макроциркуляторной системе небольшие сосуды, в основном артериального типа, могут иметь измененный продольный профиль вследствие различных патофизиологических причин: механической нестабильности тонких сосудистых стенок, которые становятся более ригидными с возрастом [570]; частичного поражения эндотелия стенок артерий [529]; частичного поражения гладкой мускулатуры стенок артерий [529, 824]. Эти микронеровности могут влиять на кровоток [343, 346, 570].

Внутренние стенки артерий и вен сетчатки с возрастом и при артериальной гипертензии, открытоугольной глаукоме, ожирении и сахарном диабете I типа также претерпевают существенные функциональные или морфологические микроструктурные изменения, которые могут быть обусловлены различными причинами: биомеханической неустойчивостью тонкой сосудистой стенки, частичным патологическим нарушением функции сосудистого эндотелия, а также локальными изменениями ригидности или нарушениями

функции гладкой мускулатуры сосудистой стенки [188]. В недавних работах нами было показано, что периодическое чередование суженных и расширенных сегментов вдоль участка сосуда сетчатки наблюдается как в норме [609] (см. рис. 4.12, Б), так и при вышеупомянутых системных и глазных заболеваниях [188, 609, 610]. Меняющийся вдоль сосуда сетчатки его внутренний диаметр образует нерегулярный продольный профиль с микронеровностями, который отличается в норме и при патологии (рис. 4.13). Часто, например, при откры-

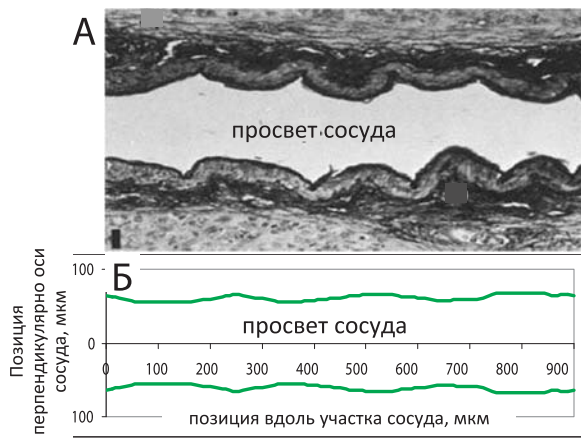


Рис. 4.12. А – продольное сечение артериолы сжатой селезенки кошки. Просвет сосуда, окруженный складчатой стенкой: внутренняя эластическая пластинка, слой гладкомышечных клеток, темноокрашенный коллаген. Короткий отрезок в левом нижнем углу соответствует 10 мкм x 500. Видоизменено по [752]. Б – просвет артерии сетчатки глаза человека в продольном сечении. Реконструкция по клиническим измерениям с помощью анализатора сосудов сетчатки (RVA).

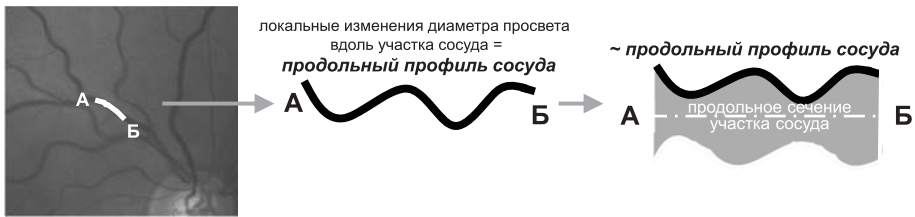


Рис. 4.13. Определение продольного профиля сосуда сетчатки [188].

тоугольной глаукоме, эти отличия наблюдаются лишь при реакции сосуда и изменении его тонуса, в ходе функциональной стимуляции [613].

Ретинальный кровоток определяется перфузионным давлением и сопротивлением сосудов сетчатки. Последнее зависит от вязкоэластичности сосудистой стенки, длины сосудов, структуры их внутренней стенки и постоянно меняющегося в поперечных сечениях диаметра сосуда. Взаимосвязанный процесс изменения внутренней структуры сосуда сетчатки и величины его просвета в разных сечениях, характеризующихся локальными диаметрами сосуда, является определяющим для регуляции кровотока и обмена веществ в сетчатке.

Более того, поскольку патологические изменения в сердечно-сосудистой системе начинаются в микроциркуляторном русле, поражая крупные сосуды на более поздних стадиях заболевания, функциональные и морфологические изменения микроструктуры сосудов сетчатки могут служить индикатором, определяющим истинный биологический возраст больного, и явиться дополнительным клиническим критерием для ранней диагностики системных и глазных заболеваний сосудистого генеза. Результаты математического моделирования с помощью методов вычислительной гемомеханики показали, что обнаруженные микроструктурные изменения стенок сосудов сетчатки могут быть причиной возрастных и патологических нарушений кровоснабжения сетчатки [188].

Кровоток

Кровоток (объемная скорость кровотока, минутный объем кровотока) представляет собой объем крови, протекающий через сосуды (или сосуд) за минуту. В различных экспериментах кровоток измерялся косвенно с помощью методов офтальмотонометрии по Лэнгхэму или рассчитывался на основе измерений линейной скорости и диаметра сосуда методами ЛДВ и КЛДК.

В экспериментах на обезьянах [338] было показано, что общий глазной кровоток составляет 800 мкл/мин, при этом вклад хороидального кровотока — 677 мкл/мин (85%), радужки — 8 мкл/мин (1%), цилиарного тела — 81 мкл/мин (8%), сетчатки — 34 мкл/мин (4%). Эти данные показывают, что глазной кровоток в основном хороидальный, а на долю ретинального кровотока приходится только около 5% общего кровотока [343]. Приведенное соотношение

Таблица 4.4. Кровоток в норме в различных сосудистых бассейнах глаза [мл/мин ($\text{м}^3/\text{с} \times 1,67 \times 10^{-10}$)].

Сосуд или отдел глаза	Средний кровоток, мл/мин	Метод измерения
глазничная артерия	9740 ± 3910 (33,0 ± 7,0 лет [691])	ЦДК
	6750 ± 3490 (58,6 ± 15,3 лет [666])	ЦВА + ЦДК
ЦАС (артерии сетчатки в целом)	37,0 ± 4,9 [522]	ЛДВ
	38,1 ± 9,1 [434]	ЛДВ
	33,0 ± 9,6 [731]	ЛДВ
	80,0 ± 12,0 [466]	ЛДВ
ЦВС (вены сетчатки в целом)	34,0 ± 6,3 [731]	ЛДВ
крупные артерии сетчатки	9,6 [680]	КЛДК
	8,8 [523]	CLDF
крупные вены сетчатки	14,7 ± 2,6 [522]	КЛДК
общий кровоток глаза	1000 [76]	ГЛДК
минутный объем сердца	2 900 000–4 400 000 [69]	

Примечание. ЦДК – цветное доплеровское картирование, ЦВА – цифровая вычитательная ангиография; ЛДВ – лазерная доплеровская велосимметрия, КЛДК – Кэноновская лазерная доплеровская кровотокометрия; ГЛДК – Гейдельбергская лазерная доплеровская кровотокометрия.

сохраняется и для глаза человека. Соответствующие количественные данные по главному кровотоку, иногда варьирующие в разных работах (табл. 4.4).

Через глаз человека проходит около 1 мл крови в минуту [76], 75% этого объема приходится на долю пульсирующего кровотока (724 мкл/мин [775]). Кровоток в ЦАС или ЦВС, насколько нам известно, напрямую не измерялся, но он может быть оценен как суммарный кровоток всех артерий или вен сетчатки, как это делалось, например, в работе G. Dognet и соавт. [434]. При этом кровоток в отдельных артериях рассчитывался по измеренному диаметру сосуда и скорости кровотока, регистрировавшейся методом ЛДВ [434, 521].

Из закона сохранения массы следует, что общий кровоток в артериях и венах сетчатки (т.е. в ЦАС и ЦВС соответственно) должен быть одинаков – результат, который и получили С. Riva и соавт. [731] экспериментальным путем. Данные G. Feke и соавт. [466], как и другие измерения этой исследовательской группы [875], полученные методом ЛДВ, несколько «выбиваются» из общей картины данных, касающихся кровотока в ЦАС, что можно, видимо, отнести к различиям экспериментальных установок.

Кровоток в сосудах сетчатки ламинарный. При заболеваниях сосудистого генеза может возникнуть турбулентность [734], под которой, видимо, подразумевается вихревой кровоток, так как для турбулентности в клас-

сическом определении гидромеханики [209] скорости кровотока сетчатки слишком малы (см. табл. 4.1). Как уже упоминалось, кровоток в сосудах сетчатки имеет небольшую пульсовую компоненту [432]. Исследования методом сканирующей лазерной доплеровской кровотокометрии показали, что объем кровотока в назальной области сетчатки значительно ниже, чем в ее темпоральной области. Сосуды в назальной области имеют меньший диаметр, а скорости кровотока меньше [723]. Этот результат хорошо согласуется с более высокими метаболическими потребностями темпоральной части сетчатки из-за ее большей площади и наличия метаболически активной фoveальной области.

В экспериментах на обезьянах установлено, что ретинальный и хориоидальный кровотоки в 10 раз превышают мозговой кровоток из расчета на 100 г соответствующей ткани [343]. Поскольку больших различий в метаболической активности сравниваемых тканей не существует, предполагается, что из большей массы крови, проходящей через хориоидею, утилизируется сравнительно небольшая доля питательных веществ (например, 5–8% кислорода). Из сосудов сетчатки кислород усваивается интенсивнее – на 38% [329]. При этом эксперименты на анестезированных животных показали, что кровоснабжение сетчатки кислородом на 60–80% зависит от кровотока в хориоидее [329]. Важность обильного хориоидального кровотока объясняют необходимостью поддержания высокого напряжения кислорода для кровоснабжения бессосудистых отделов сетчатки, а также для предохранения сетчатки от перегрева (при длительном световом воздействии, например) или переохлаждения [329]. По другим соображениям, обилие хориоидального кровоснабжения позволяет хориоидею играть роль биологической «возвратной пружины» переменной жесткости в механизме аккомодации (см. главу 6, раздел 6.1).

В некоторых методах исследования гемодинамики глаза объемный кровоток (Q) измеряют непрямым методом с помощью офтальмомодинамометрии или офтальмотонометрии или рассчитывают из измеренных диаметра сосуда (d) и средней скорости кровотока (v_{cp}). Если бы скорость внутри сосуда была постоянна во всех точках его поперечного сечения, по определению объемный кровоток (или просто кровоток) был бы равен произведению этой скорости v_{cp} на площадь поперечного сечения [379]. Для круглого поперечного сечения кровоток мог бы быть вычислен по формуле:

$$Q = \frac{\pi \cdot d^2}{4} \cdot v_{cp}. \quad (3)$$

Поскольку профиль скорости в кровеносных сосудах имеет сложную форму, обычно близкую к параболической, – вдоль продольной оси сосуда кровь движется быстрее, чем у стенок [642], (см. рис. 4.10), то, как правило, для вычислений кровотока используют закон Пуазейля, согласно которому кровоток пропорционален диаметру сосуда в четвертой степени [209, 491]:

$$Q = \frac{\pi \cdot \Delta p}{128 l \eta} \cdot d^4 = \frac{\Delta p}{R} \quad (4)$$

Здесь η – кажущаяся (см. ниже) вязкость крови, l – длина сосуда, Δp – перепад давления на расчетном участке сосудистой системы, а R – интегральный коэффициент сопротивления кровотоку [491].

Этот закон, как известно, накладывает существенные ограничения на ток жидкости, который он описывает [209, 379]: он справедлив для ламинарного стационарного тока однородной изотропной несжимаемой жидкости через сосуд постоянного круглого поперечного сечения. Известно, однако, что кровоток в сосудах глаза в основном пульсирующий [774], кровь неоднородна и анизотропна [491], а поперечное сечение сосуда может отличаться от круглого и меняться вдоль сосуда [610, 621]. Кроме того, из-за эластичности сосудистой стенки поперечное сечение меняется во времени [614], в том числе и для обеспечения регуляции кровотока. Так что закон Пуазейля может дать лишь некоторую приблизительную оценку истинного объемного кровотока в сосудах глаза.

Тем не менее можно измерять объемный кровоток и отношение $\Delta p/l$ для вычисления параметра η который в классической формуле Пуазейля выступал как вязкость:

$$\eta = \frac{\pi \cdot d^4}{128 Q} \cdot \frac{\Delta p}{l} \quad (5)$$

Вычисленная таким образом η и получила название *кажущейся вязкости*. В крупных сосудах диаметром $d > 500$ мкм уравнение (4) выполняется, и η – постоянна для данной крови при постоянном гематокрите. В более мелких сосудах η меньше, чем в крупных сосудах (эффект Фареуса – Линдквиста [491]). Понятие кажущейся вязкости крови может быть расширено для любого режима кровотока, включая турбулентные потоки, если значение этого параметра можно вычислить из формулы (5), выведенной для однородной ньютоновской жидкости [491].

Хотя известно, что профиль кровотока в сосудах притуплен у оси сосуда [491], для артерий и вен размера ретинальных сосудов предполагается, что отклонение от параболической формы кровотока, описываемого законом Пуазейля, должно быть невелико (см. рис.4.10), если измерения сделаны с достаточно высокой точностью [405, 734]. Хотя Г. Феке и соавт. [466] на основе экспериментальных исследований утверждают, что кровоток в крупных артериях и венах сетчатки в норме пропорционален в среднем диаметру сосуда в степени 4,1 в полном соответствии с законом Пуазейля, однако точность этих исследований можно поставить под сомнение по следующим соображениям. Суммарный диаметр всех вен сетчатки превышает суммарный диаметр артерий в норме [563], но суммарный кровоток в артериях и венах сетчатки должен быть одинаков, откуда следует, что степень диаметра для артерий и вен в формулах вида (2) должна различаться (или вязкость венозной крови должна существенно отличаться от вязкости артериальной).

С. Riva и соавт. [729], пересчитав кровоток через экспериментально определенную скорость и диаметр сосуда по формуле (1) определили, что кровоток в артериях сетчатки пропорционален диаметру в степени $2,76 \pm 0,16$, а венозный кровоток — диаметру в степени $2,84 \pm 0,12$, т.е. пришли в противоречие с формулой (2).

По современным данным (W. Vilser, неопубликовано), кровоток в малых артериях диаметром около 50–120 мкм пропорционален диаметру в кубе, а кровоток в таких же венах — диаметру в первой степени. Закон Пуазейля все же используют во многих областях медицины для расчета движения биологических жидкостей [236, 491, 659] из-за его простоты и возможности аналитических расчетов, но всегда следует помнить об ограничениях его применения.

Кровяное давление, перфузионное давление и сопротивление оттоку

При движении крови по сосудистой системе наблюдается падение (потеря) артериального давления из-за наличия сопротивления кровотоку. В классической гидродинамике и гемодинамике потеря давления на участке гидродинамической (гемодинамической) системы является мерой сопротивления току жидкости [209, 491]. Величина потери давления характеризуется градиентом давления — отношением разности давления между двумя точками сосудистой системы к расстоянию между ними [69].

Скорость кровотока пропорциональна градиенту давления, так что существует взаимосвязь между основными характеристиками гемодинамики: давлением крови, скоростью кровотока и сопротивлением кровотоку (2). Считается, что сопротивление кровотоку артериол (прекапилляров) и капилляров составляет около 70–80% общего сопротивления сосудистого русла. Около 20% сопротивления локализуется в артериях и около 10% — в венах [69].

Поскольку падение давления рассматривается в гемодинамике как мера сопротивления кровотоку, для гемодинамики очень важно распределение давления в сосудистой системе. А.Я. Бунин [69], А. Alm [343], G. Cioffi и соавт. [410] анализируют этот вопрос подробно, ссылаясь на данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Количественные данные об абсолютном давлении в различных отделах сосудистой системы глаза приведены в таблице 4.5.

Задние цилиарные артерии, образующие хориоидею, и ЦАС являются прямыми ветвями глазничной артерии (см. рис. 4.1), поэтому величины давления крови в сосудах, питающих сетчатку и хориоидею, должны быть одного порядка. Сохранение нормального объема кровообращения в сосудах хориоидеи, несмотря на относительно небольшую разность давлений между артериальной и венозной системой и значительный объем кровотока, обеспечивается, видимо, благодаря тому, что сопротивление кровотоку в сосудах хориоидеи невелико, значительно меньше, чем в сетчатке, так как суммарный просвет сосудов, включая капилляры, весьма велик [69, 117].

Уровень давления крови в капиллярах сетчатки значительно выше, чем в других капиллярах большого круга кровообращения, а падение давления между ретинальными артериальными и венозными капиллярами тоже сравни-

тельно велико и достигает 10–20 мм рт. ст. (см. табл. 4.5). Это, видимо, насущно необходимо для обеспечения достаточной интенсивности кровоснабжения и метаболизма высокоспециализированной нервной ткани сетчатки.

Давление в эписклеральных венах – конечном звене оттока водянистой влаги – ниже уровня ВГД, это позволяет поддерживать в системе оттока водянистой влаги нормальный уровень фильтрующего давления в 5–7 мм рт. ст. [236]. В работах многих исследователей было показано, что изменение условий циркуляции крови в эписклеральных венах может влиять на процесс оттока водянистой влаги [69, 288].

4.6. Характеристики глазного пульса

Движение крови по сосудам связано с толчкообразными ритмическими смещениями стенок сосуда – пульсом – и сопровождается изменением объема сосудов и давления крови в них. При этом сердце создает в артериальной системе

пульсовую волну давления, движущуюся (в крупных сосудах) со скоростью около 8 м/с [69], и более медленный пульсовой кровотоков.

Таблица 4.5. Среднее кровяное давление у здоровых испытуемых в различных сосудистых бассейнах глаза [мм рт. ст. (Па×133,32)]

Сосуд или орган	Среднее кровяное давление		Ссылки
	систолическое	диастолическое	
глазничная/артерия	114,5	81,2	[423]
	73,5±10,0		[37]
ЦАС	75	40	[690]
	90	60	[841]
ЦВС	30	20	[690]
		18–30	[69]
хориоидальные артерии		45–60	[69]
вортикозные вены	23–35		[690]
артерии радужки	76	57	[69]
передние цилиарные артерии	60	35	[728]
капилляры сетчатки	50	30	[690]
капилляры системного кровообращения (сравнение)	15–25		[69]
эписклеральные вены	6–14		[69]
	9,7		[511]

Вбрасываемый в аорту во время систолы сердца объем крови повышает давление в артериальной системе и, растягивая стенку сосудов, приводит к увеличению их объема. Поэтому артериальный пульс характеризуют двумя понятиями: **пульсовым объемом** и **пульсовым давлением**. Пульсовым объемом называют объем крови, протекающий через данный отдел сосудистой системы в течение каждого сердечного цикла. Пульсовое давление – разница между максимальным и минимальным давлением на стенки артерии за время пульсового периода [69].

Многие методы интегральной оценки гемодинамики направлены на исследование глазного пульса – толчкообразного ритмического изменения формы глазного яблока за счет колебания ВГД и объема глазного яблока, вызванных пульсирующим движением крови по внутриглазным сосудам. Одновременно с колебаниями объема возникают также ритмические смещения глазного яблока вперед (систола) – назад (диастола) примерно на 2 мкм [69] за счет изменения кровенаполнения орбитальных сосудов – глазоорбитальный пульс [36].

Считается, что исследования глазного пульса позволяют дать объективную количественную оценку состояния гемодинамики глаза [69, 626, 627]. Для этого тем или иным способом механически/оптически касаются поверхности глазного яблока и считывают его пульсации подобно считыванию пульса лучевой артерии на руке. Глазной пульс зависит от многих факторов: ригидности фиброзной капсулы, ВГД, эластичности сосудистой стенки, пульсового перепада перфузионного давления и т.д. [626, 628]. По пульсовым колебаниям ВГД, снятым на тонограмме (рис. 4.14), можно судить не только о перепадах ВГД и изменении объема глазного яблока, но и об объеме крови, поступающей в глаз во время пульсового толчка сердца и покидающей глаз перед следующим толчком.



Рис. 4.14. Пульсовые колебания ВГД, позволяющие судить об объеме крови, которая поступает в глаз во время сердечного выброса. Видоизменено по [239].

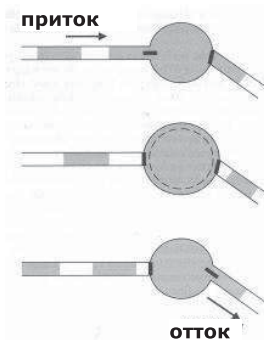


Рис. 4.15. Пульсовые колебания ВГД, позволяющие судить об объеме крови, которая поступает в глаз во время сердечного выброса. Видоизменено по [239].

Глазной пульс давления возникает из-за того, что пульсация внутриглазных сосудов переносится через содержимое глаза на его наружную оболочку и проявляется в виде колебаний уровня ВГД и напряжения фиброзной капсулы глаза. Он выражается в мм рт. ст. и составляет в среднем у здоровых лиц $1,2 \pm 0,6$ мм рт. ст. [239].

Объемный пульс глаза – ритмические колебания объема глазного яблока, вызванные пульсацией внутриглазных сосудов. **Пульсовый объем**, или пульсирующая компонента окулярного кровотока, описывает часть объема крови, которая во время систолы (т.е. с каждым ударом сердца) поступает в глазное яблоко (рис. 4.15). При этом во время диастолы происходит постоянное кровоснабжение, которое составляет около двух третей глазного кровотока [627]. Пульсовой объем выражается в единицах объема, обычно – в мм³. Дополнительный объем крови, размещающейся в артерии во время систолы, будет тем больше, чем больше растяжимость стенок артериальных сосудов [69]. Поскольку объем крови, циркулирующий в сосудах хориоидеи, как уже отмечалось, составляет наибольшую часть кровотока, то определяющее влияние на формирование и характер глаз-

ного пульса оказывают именно хориоидальные сосуды.

С возрастом объем крови, циркулирующей в глазу, снижается, при глаукоме и гипотонии этот процесс протекает быстрее [181, 753]. В таблице 4.6 приведены данные о возрастном изменении пульсового объема у здоровых лиц

по данным реографических исследований В.И. Козлова [181] и офтальмоплетизмографических исследований А.Я. Бунина [69]. Данные реографических исследований глаза в норме и патологии представлены также в работе [173]. Модель глаза при реографическом исследовании, включающая сосудистый слой, представлена в работе [210]. Пульсовый объем крови в сосудах орбиты, по данным Н. Bettelheim (цит. по [76]), составил 103,4 мм³.

4.7. Статические и динамические методы измерения состояния и реакции сосудов сетчатки на стимулы

Как уже отмечалось выше, изменение диаметров артериол, капилляров и венул является основной реакцией локальной авторегуляции на любые изменения внутри контура управления кровотоком. Группа современных методов ориентирована специально на высокоточную оценку калибров сосудов сетчатки в норме и при патологиях. Эта группа методов представляет собой самостоятельную концепцию исследования гемодинамики глаза: изучается не кровотоков (следствие), а модулятор кровотока (причина) и по его физиологическим и патологическим изменениям делаются выводы о состоянии микроциркуляции.

При исследовании изменений диаметров сосудов сетчатки интересны как результаты статического анализа, в ходе которого по фотографиям глазного дна определяются значения диаметров сосудов или соотношения калибров артерий и вен в определенной области [479, 563], так и более информативные результаты динамического исследования, когда автоматически с помощью цифровых методов обработки изображений регистрируется изменение диаметра сосуда во времени и пространстве, а также локальные различия в реакции отдельных сегментов сосуда [613, 628, 683, 709]. Динамический анализ поведения сосудов сетчатки с помощью анализатора сосудов сетчатки RVA (рис. 4.16) позволяет регистрировать как спонтанные изменения диаметра сосуда (пульсации, вазомоции), так и динамическую реакцию сосуда в ответ на функциональные стимулы, о которых было рассказано выше, а также изменения, связанные с компенсацией нарушений микроциркуляции в сетчатке [760, 824].

Методы оценки калибров сосудов основаны на принципах цифровой обработки изображений. В настоящее время разрешающая способность этих

Таблица 4.6. Пульсовый объем крови, циркулирующей в глазу

Возраст, годы	Средний пульсовый объем, мм ³	
	по А.Я. Бунину [69]	по В.И. Козлову [181]
до 40	14,0±0,5	18,3 (25 лет)
41–60	13,0±0,3	14,3
61 и старше	13,0±0,4	13,5
систолический объем сердца	60 000–70 000 [69]	

методов ограничена возможностью измерения сосудов до 50 мкм в диаметре. В частности, по временному изменению диаметра может быть проведен анализ вазомоторных изменений, вызванных миогенной активностью, пульсовыми изменениями кровяного давления, дыханием, изменениями ВГД и т.д. [759, 760]. Анализ вазомоторики дает информацию о ригидности сосудистой стенки и сократительной способности сосуда, а также в некоторых случаях является основой для диагностики полиневропатий [760]. Подробный обзор аналитических методов исследования и результатов клинических экспериментов на основе анализатора сосудов сетчатки RVA приведен в работах [188, 189, 495]. В этой главе ниже представлен один из таких методов, позволяющий оценить прижизненно биомеханический параметр сосудистой стенки артерий сетчатки — степень их ригидности.

4.8. Прижизненные неинвазивные измерения степени ригидности сосудов сетчатки

Стенки сосудов являются растяжимыми трубками со сложными упругими и вязкоупругими свойствами. Диаметр сосуда меняется во времени за счет пульсирующего изменения давления. Упругие стенки сосудов также проводят волны давления и кровотока, генерируемые сердцем. Скорость распространения волн определяется в основном упругими свойствами стенок сосудов и градиентом давления. Растяжимость сосудистой стенки является решающим фактором для распространения пульсовой волны [710]. Анализ вазомоторных пульсаций сосудов сетчатки привел к разработке клинического метода прижизненной оценки ригидности стенок сосудов сетчатки, в котором скорость пульсовой волны в этих сосудах измерялась оптическим способом с использованием анализатора сосудов сетчатки RVA [525, 606].

Параметр «скорость прохождения пульсовой волны», измеряемый в крупных артериях большого круга кровообращения, широко используется в клинической практике как косвенная характеристика степени ригидности сосудистой стенки и как индикатор факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [830]. Известно, например, что степень ригидности стенок артерий увеличивается с возрастом и при коронарной болезни сердца [472, 562, 632].

Для измерения степени ригидности артерий сетчатки два участка темпоральной ветви центральной артерии сетчатки регистрируются одновременно.



Рис. 4.16. Анализатор сосудов сетчатки (Retinal Vessel Analyser – RVA, Imedos Systems: полная версия для статического (SVA) и динамического (DVA) анализа. Видоизменено по изображению с интернет-страницы www.imedos.de.

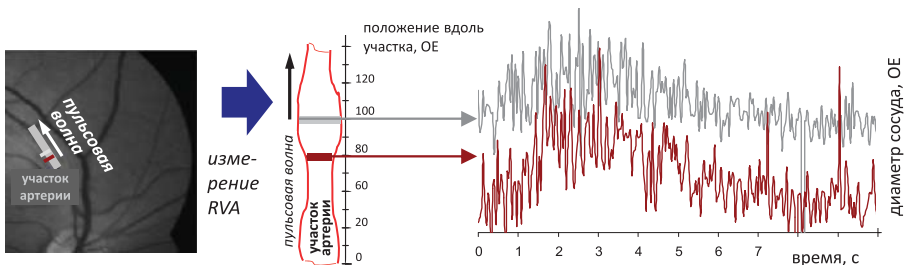


Рис. 4.17. Измерение изменения диаметра участка артерии сетчатки с помощью RVA. Измерение проводится одновременно в точках участка, отстоящих друг от друга на равных расстояниях. Экстракция временного изменения диаметра в двух точках участка для последующего анализа. Диаметр сосудов и расстояние вдоль участка измерялись в так называемых относительных единицах (ОЕ), соответствующих 1μ в идеальном глазу по Гульштранду. Видоизменено по [605].

Точное определение доминирующей частоты сердечных сокращений проводится с помощью спектрального анализа пульсаций обоих типов сосудов. На основе этой информации с помощью методов обработки сигналов после необходимой фильтрации определяется разность фаз пульсации десяти отдельных точек вдоль регистрируемого участка артерии (рис. 4.17). Расстояние между точками определяется по данным прибора RVA. Скорость прохождения пульсовой волны между двумя точками артерии сетчатки вычисляется как отношение разности фаз соответствующих пульсаций к расстоянию между сегментами. На основе этих данных рассчитывается усредненная скорость прохождения пульсовой волны (сСПВ) вдоль анализируемого участка артерии сетчатки, являющаяся косвенным параметром ригидности сосудистой стенки.

В настоящее время проводится клиническое тестирование метода и его применимости для ранней диагностики глазных заболеваний сосудистого генеза и сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, в работе [605] изучался вопрос влияния повышенного давления и возраста (с включенными и исключенными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний) на ригидность сосудов сетчатки. Было показано, что ригидность сосудов сетчатки, характеризуемая параметром сСПВ (скорости прохождения пульсовой волны), увеличивается с возрастом у анамнестически здоровых и у больных артериальной гипертонией в молодом возрасте (рис. 4.18). В этом исследовании авторам удалось показать, что возрастные увеличения ригидности сосудов сетчатки связаны с появлением с возрастом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, повышения артериального давления. Интересно, что у пожилых здоровых по медицинским показателям лиц сСПВ практически не было повышено по сравнению с группой молодых анамнестически здоровых. Видимо, так называемое «здоровое старение» не связано напрямую с увеличением жесткости сосудов сетчатки. Таким образом, скорость прохождения

пульсовой волны в артериях сетчатки, так же как и в крупных артериях человека, увеличивается с возрастом и при артериальной гипертензии, что позволяет сделать вывод о возрастном увеличении ригидности стенок артерий микроциркуляторного русла сетчатки.

Поскольку патологические изменения в сердечно-сосудистой системе начинаются в микроциркуляторном русле, поражая крупные сосуды на более поздних стадиях заболевания, новый метод оценки ригидности сосудов центральной микроциркуляции, видимо, может быть использован для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Пилотные исследования уже подтвердили перспективность этого подхода [607].

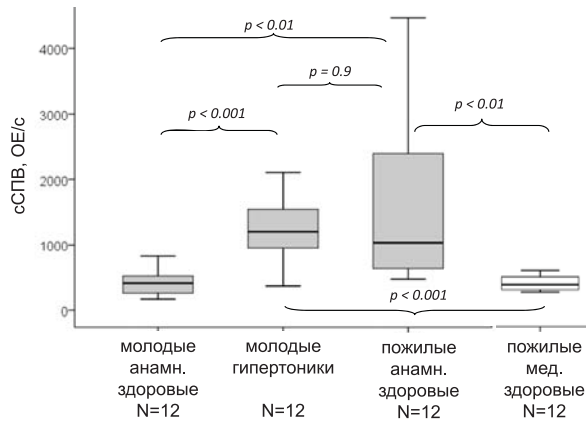


Рис. 4.18. Результаты исследования [605] в группах. Значение параметра сСПВ (скорости прохождения пульсовой волны в сосудах сетчатки), характеризующего ригидность стенки артерий сетчатки. OE – относительная единица соответствующая 1μ в идеальном глазу по Гульштранду. Локальные значения критерия значимости Манна – Уитни без коррекции на множественные сравнения. Видоизменено по [605].

МЕХАНИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ СТРУКТУР ГЛАЗА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ, БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ГЛАЗА

Исследование какого-либо явления или биологического объекта, как правило, проводится следующими способами: фактологическим (в медицине клиническим), когда объект исследуется непосредственно *in vivo* или *in vitro*, экспериментальным – на подобных организмах (например, на лабораторных животных) или на основании построения модели – физической или математической. Во многих случаях последний подход, а именно, создание модели, представляется наиболее предпочтительным, особенно когда речь идет о моделировании сложного биологического объекта, поскольку такая модель в целом ряде случаев может исключить необходимость проведения сложных, часто этически сомнительных и дорогостоящих экспериментальных и клинических исследований [258, 285].

В офтальмологии существует множество клинических задач, которые могли бы быть решены с помощью адекватных биомеханических моделей [48, 57, 74, 132, 151, 191, 285, 461, 599].

Весь круг представленных в настоящее время механико-математических моделей человеческого глаза или его отдельных структур можно разделить на два класса: аналитические и численные [259]. Это деление очень условно, так как при создании численных моделей используются аналитические уравнения, а при решении аналитических уравнений довольно часто используются численные методы. Кроме того, очень часто в литературных источниках встречаются так называемые логические схемы, когда автор, постулируя некоторый механизм работы глаза или его составной части, путем логических построений на основе биомеханических воздействий качественно доказывает ту или иную теорию или объясняет экспериментально полученные факты. При этом в подавляющем большинстве случаев авторы не подкрепляют свои рассуждения математическими зависимостями, которые могли бы связать отдельные фрагменты логических цепей. И соответствен-

но не приводят никаких численных характеристик исследуемых процессов. Подобного рода рассуждения могут помочь качественному пониманию процессов, происходящих в человеческом глазу и послужить основой для последующей корректной биомеханической и математической модели. Тем не менее такой класс биомеханических – логических моделей в данном разделе не рассматривается.

Аналитические модели на сегодняшний день все больше уступают место численным расчетам, что связано как с ограниченными возможностями аналитического описания биологических процессов (сложная геометрия, нелинейное поведение материалов и т.д.), так и с резко выросшими возможностями компьютеров и удобством пользования программными комплексами. Но есть и важные преимущества аналитических моделей – это простота анализа и выявления ошибок, что делает их незаменимыми при тестировании и отладке сложных расчетных схем, решаемых численными методами.

Механико-математическое описание глазного яблока в целом и его корнеосклеральной оболочки в частности предлагалось для решения целого ряда офтальмологических проблем. К настоящему времени биомеханические модели в том или ином виде построены для всех основных структур глаза: хрусталика, роговицы, склеры, глазодвигательных мышц, цилиарной мышцы, решетчатой пластины (РП), стекловидного тела, хориоидеи, радужной оболочки [47, 49, 57, 59, 164, 199, 253, 336, 341, 376, 383, 391, 411, 463, 546, 576, 629, 638, 641, 670, 756, 867]. Разрабатываются модели травматического повреждения глазного яблока, работы глазодвигательного аппарата, системы кровоснабжения глаза и др. [392, 408, 534, 814].

Следует отметить, что существующие модели в основном описывают отдельные структуры глаза или изолированные процессы, относящиеся к функционированию глаза в норме или при патологии. В то же время все больше исследователей приходят к выводу, что работу глаза как биомеханического объекта следует представлять как некую совокупность математических моделей, описывающих в связанном виде все механические процессы (деформации, приток и отток жидкости, кровенаполнение и др.). К этому следует добавить и оптическую модель, ведь качество зрения во многом определяется именно оптическими характеристиками глаза [88, 153, 155, 462].

В настоящее время работы, посвященные созданию связанных моделей, составляют меньшинство из всего многообразия представленных моделей, эти работы фактически единичны [152, 187, 347, 391].

Обзор работ, посвященных построению моделей на основе теории оболочек и пластин в офтальмологии, выполненных в Санкт-Петербургском государственном университете в течение последних 20 лет, представлен в работах [46, 47].

В данной главе анализируются примеры существующих механико-математических моделей, предназначенных для решения некоторых офтальмологических проблем.

5.1. МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕФОРМАЦИИ РЕШЕТЧАТОЙ ПЛАСТИНЫ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА ПРИ ГЛАУКОМЕ

Известно, что при повышении внутриглазного давления (ВГД) такие явления, как отечность зрительно-нервных аксонов, их дезорганизация, остановка аксоплазматического тока и др., ведущие за собой атрофию (разрушение) зрительного нерва и приводящие к дефектам поля зрения, происходят в области РП диска зрительного нерва (ДЗН) [76, 236, 241]. Первые признаки глаукомной экскавации (прогиба) ДЗН, как правило, появляются раньше дефектов в поле зрения. Повышение ВГД долго считалось классическим симптомом глаукомы. Свою концепцию происхождения атрофии зрительного нерва при ВГД, не выходящим за пределы статистической нормы, предложил В.В. Волков [76]. Он рассматривает оба глазных яблока, зрительные нервы и полость черепа как единую систему. Если отношение ВГД к внутричерепному давлению (ВЧД) увеличивается по сравнению с нормальным для конкретного пациента значением (а это может происходить не только вследствие увеличения ВГД, но и за счет уменьшения ВЧД), то РП прогибается. Вместе с нею начинает как бы «выдавливаться» из глазного яблока ДЗН, развивается его экскавация. При повышении ВЧД или при глазной гипотонии (например, после травмы или операции) образуется, так называемый застойный ДЗН, РП деформируется внутрь глазного яблока. В медицинской литературе имеются данные, подтверждающие концепцию В.В. Волкова, о неблагоприятном течении глаукомного процесса при системной артериальной, а, следовательно, и цереброликворной гипотонии и о более благоприятном течении этого процесса при повышенном артериальном давлении [80, 241, 246].

В любом случае начальные изменения ДЗН имеют значение для диагностики глаукомы, а их динамика важна для оценки эффективности проводимой терапии. Все это обуславливает необходимость изучения напряженно-деформированного состояния РП при изменении ВГД и индивидуальных особенностей строения РП, которые могут увеличить предрасположенность к глаукомным повреждениям [342, 396, 687, 871].

В ряде работ деформации РП глаза изучались на основе клинических наблюдений [75, 396, 400], но несомненный интерес представляет также построение математических моделей, адекватно описывающих поведение РП ДЗН при изменении ВГД. Основной проблемой на пути аналитического исследования деформирования РП является отсутствие точных данных о ее механических характеристиках. Однако имеющиеся в литературе данные о средней глубине экскавации ДЗН при фиксированных значениях ВГД [76, 236, 241, 718], а также данные экспериментальных исследований [717, 871] позволяют оценить приведенный модуль упругости РП. В работе канадских ученых [871] обсуждались также индивидуальные особенности РП, которые могут повысить чувствительность глаза к глаукомным повреждениям.

По данным [870, 873], толщина РП составляет 119–463 мкм, а толщина склеры в заднем полюсе — около 1,2 мм, т.е. РП в 4–5 раз тоньше склеры, и с механической точки зрения ослаблена множеством отверстий. Ее удобно мо-

делировать как круглую или близкую к круглой пластину с жестко заделанным краем. В работе [368] проведено сравнение решений задачи о деформации составной оболочки (склеры и РП) и задачи о деформации пластины под действием нормального давления. Отдельно решались задачи для случая изотропных и трансверсально-изотропных свойств РП. Расчеты показали, что, как и отмечается в клинических данных [76, 236, 871], диаметр склерального кольца в районе РП практически не меняется. Прогибы пластины, полученные при рассмотрении составной оболочки и жестко заземленной пластины, отличаются меньше, чем на 1% (рис. 5.1). Таким образом, деформацию РП можно изучать отдельно от деформации склеральной оболочки, что облегчает учет особенностей строения РП – ее анизотропию и неоднородность.

При расчетах напряженно-деформированного состояния перфорированных пластин последние обычно заменяются некоторыми сплошными пластинами с приведенными параметрами. Имеющиеся данные о средней глубине экскавации ДЗН при фиксированных значениях ВГД, позволяют оценить приведенный модуль РП. Как отмечается в литературе [397, 717, 870], у большинства людей (80–90%) РП имеют неравномерную по радиусу и по углу механическую структуру: в поперечном направлении от виска к носу прочность РП выше, чем в продольном (верхней и нижней долях пластины). Особенность такой структуры может передать модуль упругости вида:

$$E(r, \theta) = E_1(r) + E_2(r) \cos 2\theta,$$

где E_1 , E_2 – убывающие функции радиальной координаты r , а θ – угловая координата.

РП рассматривается в аналитических моделях как трансверсально-изотропная, в общем случае неоднородная, круглая пластина [46, 49–51, 57, 368, 370, 436]. Задача о прогибе круглых цилиндрически ортотропных и трансверсально-изотропных неоднородных (по радиусу и по углу) пластин решалась в рамках линейной и геометрически нелинейной теорий анизотропных оболочек, позволяющих учесть распределение напряжений и перемещений, возникающих в пластине, по ее толщине и, таким образом, более точно описать форму прогиба РП [57].

На рисунке 5.2 представлены линии уровня функции, характеризующей деформацию сдвига. На рисунке 5.3 представлена картинка, которая часто приводится как характеристика сужения поля зрения при глаукоме.

Сравнение рисунков 5.2 и 5.3 показывает, что, по-видимому, атрофия зрительного нерва наступает при достижении касательными усилиями некоторого критического значения. Это соответствует изменению поля зрения при глаукоме, представленному на рисунке 5.3. Таким образом, большая не-

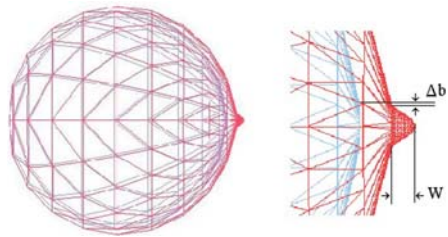


Рис. 5.1. Деформация составной оболочки – склеры и РП под действием нормального давления.

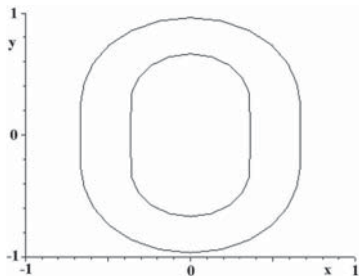


Рис. 5.2. Линии уровня функции, характеризующей деформацию сдвига.

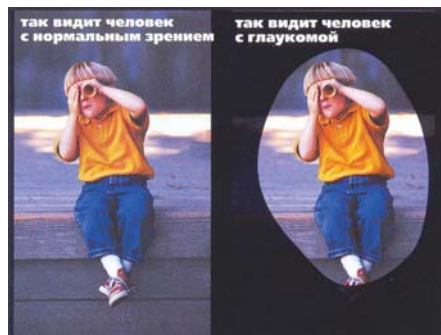


Рис. 5.3. Изменение поля зрения при глаукоме.

однородность по углу ведет к большей предрасположенности к глаукомным повреждениям.

Решение задачи о прогибе ортотропной пластины, моделирующей РП глаза, полученное по неклассическим теориям оболочек, сравнивалось с численным решением трехмерной задачи теории упругости, полученным методом конечных элементов (МКЭ) с помощью прикладного пакета COMSOL Multiphysics (v.4.4).

Расчеты деформации РП, проведенные на основе моделей однослойных пластин, не позволяют объяснить тот факт, что атрофия зрительного нерва при повышении давления возникает, по данным офтальмологов, именно на «наружном слое» [236, 241] при выходе из фиброзной оболочки глаза. В работе [241] А.П. Нестеров и Е.А. Егоров описывают структуру склеральной РП следующим образом: «Решетчатая пластинка состоит из нескольких параллельно расположенных листов плотной соединительной ткани, содержащей не только коллагеновые, но и эластические волокна. Количество их индивидуально варьирует в широких пределах. Каждый лист имеет отверстия круглой или овальной формы различных размеров, некоторые из них имеют соединительные перемычки. Отверстия в различных листах совпадают, образуя каналцы, по которым проходят пучки нервных волокон... Самый задний лист плотнее и массивнее всех остальных».

На основе этой информации РП моделировалась как многослойная оболочка вращения с упругими связями между слоями, находящаяся под действием внутреннего давления. Задача о деформации РП решена в рамках общей нелинейной теории тонких упругих оболочек в безмоментной постановке в работе [57]. Расстоянием между слоями пренебрегали. Предполагалось, что слои могут проскальзывать относительно друг друга. Напряжения касательного взаимодействия слоев оболочки принимались в виде:

$$q_1^k = \alpha^k (s_0^{k+1} - s_0^k) (r - r^*).$$

На краю пластины принимались условия упругой заделки:

$$T_1^k = c_k (s - s_0^k) \text{ при } r = r^*,$$

где s – длина дуги, отсчитываемая от вершины купола, функции $S_0^k(s)$ $k=1, \dots, n$ – дуговые координаты точки s k -ого слоя до деформации, r – расстояние между нормалью к оболочке и осью вращения, n – число слоев, T_1^k – меридиональное усилие в k -ом слое после деформации, отнесенное к единице длины. Таким образом, задача сводится к системе $2n+2$ дифференциальных уравнений. Расчеты проводились для двух- и трехслойных пластин при различных параметрах c_k и α_k . В широком диапазоне изменения параметров c_k и α_k при учете особенностей строения РП (последний «наружный», слой является более плотным и массивным, а также более жестким) получается, что наиболее сильные относительные смещения увеличиваются к краю пластины. Это соответствует тому факту, что «начальные дистрофические изменения в нервных волокнах определяются на уровне заднего края РП склеры» [236, 241]. Похожие данные получены в модели П.И. Бегуна и Д.А. Рубашовой [65], построенной с использованием программы SolidWorks, и, конечно-элементного пакета Cosmos Works, в котором показано, что на величину и характер распределения прогибов и напряжений в РП влияет неоднородность ее свойств, а зоны на границе РП и нервных волокон, РП и сосудов являются концентраторами напряжений, деформации в этих зонах возрастают.

Отметим, что РП офтальмологи часто называют мембраной. В то же время в механике мембраной называют мягкую пластину, которая не испытывает изгибных деформаций. Жесткость в направлении толщины мембраны отсутствует. Уравнения, описывающие мембрану, проще, чем уравнения, описывающие деформацию пластины. В работе 1994 г. D.Yan и соавт. [871] рассматривали деформацию РП в безмоментной постановке. Результаты одной из моделей, рассмотренных в этой статье, представлены на рисунке 5.4, А. Мягкая мембрана не имеет «точек перегиба», т.е. точек, в которых кривизна деформированной пластины и изгибающие моменты меняют знак и углы поворота нормали достигают максимального значения, т.е. вторая производная от прогиба обращается в ноль, а первая производная от прогиба имеет максимум (рис.5.4,В). Однако в работе D.Yan и соавт. (1998) [870] авторы отметили, что при деформации РП имеет «точку перегиба», и место положения этой точки имеет важное значение.

Подчеркнем, что в монографии В.В. Волкова [75] фактически также отмечается наличие «точек перегиба» (рис. 5.5). Радиальная координата r_0 , в которой кривизна деформированной пластины меняет знак, названа радиусом входа в экскавацию.

РП близка к мембране, т.к., как уже отмечалось, модуль упругости в направлении толщины значительно меньше, чем тангенциальный модуль упругости (в плоскости пластины), но, однако, для получения «точки перегиба» и изучения ее местоположения необходимо решать задачу в моментной постановке. Модель многослойной РП, аналогичная модели, предложенной в

исследовании [57], рассматривалась в работе [126] в моментной постановке. В этой работе показано появление «точек перегиба» и отмечено, что для более мягких и тонких оболочек, а также при увеличении нагрузки точки перегиба смещаются к внешнему краю оболочки. В результате аналитических моделей удалось получить численные результаты и форму прогиба, согласующиеся с клиническими данными [870].

В ряде случаев при сильном увеличении ВГД по краю РП могут образовываться складки и возникать отеки [76]. Большие прогибы круглой пластины сопровождаются появлением в окрестности края пластины сжимающих напряжений. Увеличение интенсивности таких напряжений и одновременно сужение зоны, в которой они появляются, создают предпосылки для перехода пластины в неосесимметричное состояние, что может быть одним из возможных объяснений отеков и складок по краю пластины. Влияние неоднородности материала пластины на величину критической нагрузки, при которой происходит переход от симметричной формы равновесия к неосесимметричной, рассмотрено в работе [370]. Было показано, что чем более неоднородная пластина (в смысле увеличения количества отверстий к краю пластины), тем более вероятно, что при кратковременном повышении давления по ее краю могут появиться отеки и складки, как результат потери осесимметричных форм равновесия.

Рис. 5.5. Схема прогиба РП по данным В.В. Волкова [75], r_0 – радиус входа в экскавацию.

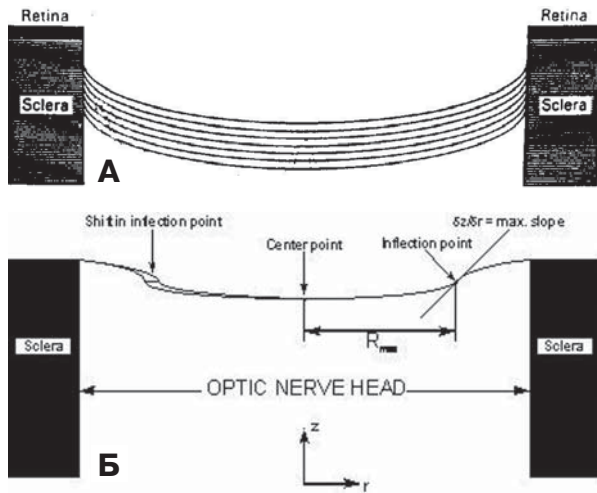
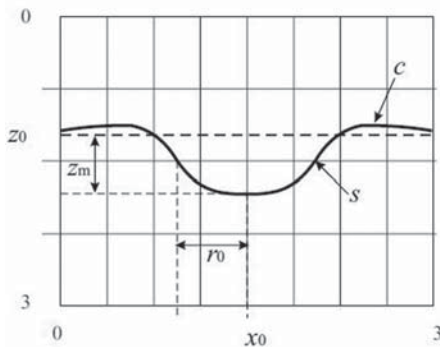


Рис. 5.4. Прогиб РП по данным D. Yan и соавт. [871] (А) и по данным D. Yan и соавт. [870] (Б).

В настоящее время современные компьютеры позволяют построить модели, которые учитывают гораздо больше факторов, чем учитывают аналитические модели.

Как отмечается в [75], в последнее время значимые клинично-экспериментальные исследования экскавации ДЗН при глаукоме связаны с созданием параметрической математической модели нормального и глаукоматозного ДЗН [799]. Результаты этой модели стали основой для разработки ретинального томографа HRT-3.0

Весьма полные конечно-элементные модели, созданные с использованием пакета

ANSYS 6.1, представлены в работах I. Sigal и соавт. [771–773]. Поскольку РП относительно мала по размерам и более мягкая, чем окружающие ее ткани, то в работах [771, 773] проведено моделирование, позволяющее оценить влияние более плотных и жестких тканей, окружающих РП, на ее напряженно-деформированное состояние. Большое количество двумерных элементов дали возможность описать и неоднородность РП, а также свойства других тканей ДЗН, склеры, роговицы. Модели предполагают осевую симметрию, описывают всю корнеосклеральную оболочку и особенно подробно область ДЗН (рис. 5.6). Одна из моделей учитывает центральную артерию сетчатки, другая не включает кровеносные сосуды, но более точно описывает физиологию ДЗН, учитывает утончение склеры около РП и др. В результате моделирования показано, что напряжения в РП очень сильно зависят от свойств склеры около РП, от ее жесткости и толщины. Сделан также вывод, что лазерный томограф имеет ограниченные возможности оценки деформации РП.

Еще одна конечно-элементная модель в 3D, учитывающая вязкие свойства склеры и РП и позволяющая описать изменение деформаций РП во времени, построена С. Virgoone и соавт. [397]. В этой работе обсуждается ряд гипотез, касающихся механизма глаукомного повреждения РП, а также индивидуальные особенности ДЗН, характеризующие чувствительность ДЗН и РП к определенному уровню ВГД.

5.2. МОДЕЛИ ТОНОГРАФИИ

Еще одной нерешенной проблемой, относящейся к вопросам диагностики первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и определения эффектив-

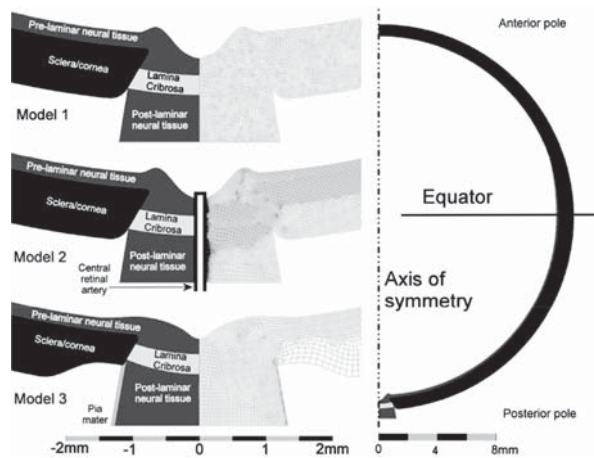


Рис. 5.6. Три модели, представленные в работе I. Sigal и соавт. [773].

ности ее медикаментозного и хирургического лечения, является адекватная оценка состояния гидродинамики внутриглазной жидкости.

На сегодняшний день определить *in vivo* столь важные гидродинамические показатели, как отток и приток внутриглазной жидкости, можно только двумя способами – с помощью флюорофотометрии и тонографии. Флюорофотометрия – метод определения уровня оттока внутриглазной жидкости, основанный на измерении показателей объема передней камеры и ВГД, меняющихся при медикаментозном воздействии гипотензивных препаратов [636]. Измерение объема передней камеры производится с помощью флюорофотометрического оборудования, фиксирующего флюоресценцию предварительно введенного в состав внутриглазной жидкости флюоресцеина. Способы введения различны: среди них инстилляциии, пероральный и парентеральный путь.

Тонография представляет собой широко известный метод измерения и регистрации ВГД, позволяющий определять состояние оттока внутриглазной жидкости. Этот метод предложили в 1950 г. R. Moses и M. Bruno [677] и независимо от них в то же время M. Grant [514]. Измерение ВГД (тонометрия) при проведении тонографии может осуществляться с использованием импрессионного и аппланационного тонометра [239]. Модели тонометрии обсуждаются в главе 3. При тонографии офтальмотонус измеряется на протяжении 4 мин. Все остальные показатели (минутный объем внутриглазной жидкости – показатель притока, коэффициент легкости оттока, истинное ВГД) являются вычисляемыми величинами, определяются по формулам и номограммам, которые предложил J. Friedenwald в далеких 40–50-х годах XX века [483]. Номограммы были доработаны А.И. Дашевским и В.М. Львовским [101] с учетом новых представлений о деформации роговой оболочки и составлены для тонографа, основанного на принципе аппланации. Тонометрическое уравнение Фриденвальда легло в основу таблиц Нестерова–Вургафта, разработанных для определения величины уменьшения объема глаза за время тонографии, истинного ВГД, коэффициента легкости оттока и минутного объема продукции камерной влаги [239].

Тонография используется в клинической практике при диагностике глаукомы и других заболеваний. Однако как метод исследования индивидуальных гидродинамических показателей глаза она обладает целым рядом недостатков. К ним можно отнести следующее. Свои расчеты J. Friedenwald проводил, основываясь на предположении, что коэффициент ригидности корнеосклеральной оболочки у всех людей в среднем одинаковый, т.е. игнорировал индивидуальные упругие свойства, присущие роговице и склере. Кроме того, при расчете тонографических показателей принимаются во внимание только два значения глубины погружения плунжера, т.е. начальное и конечное ВГД, а форма тонографической кривой (ее вогнутость) не учитывается. При этом тонограммы, полученные в ходе исследования, далеко не всегда имеют одинаковую форму, что может свидетельствовать о разной проницаемости путей оттока. Однако при одинаковой разнице между начальным и конечным тонометрическим ВГД прибор покажет один и тот же коэффициент легкости

оттока. В то же время не стоит забывать, что ВГД подвержено ритмичным колебаниям: существуют колебания глазного пульса с амплитудой от 0,5 до 2,5 мм рт.ст., дыхательные волны с размахом от 0 до 1 мм рт.ст., а также волны Геринга – Траубе с амплитудой от 0 до 2,5 мм рт. ст., которые могут внести значительную погрешность в определение начального и конечного офтальмотонуса [239, 242].

В. Becker и M. Constant [372], А.П. Нестеров [236] утверждали, что уменьшение величины оттока, даже при нормальном уровне ВГД, может служить указанием на наличие глаукомы, поэтому определение гидродинамических показателей глаза может стать методом ранней диагностики этого заболевания. Однако из-за отсутствия индивидуального подхода к расчетам гидродинамики глаза с учетом биомеханических показателей корнеосклеральной капсулы обследуемого пациента и из-за других перечисленных выше недостатков, тонография в последние годы мало используется в клинике, поскольку ее результаты зачастую не являются достоверными. Действительно, как уже упоминалось, при расчете гидродинамических показателей для всех обследуемых, независимо от возраста, рефракции и других индивидуальных особенностей, используется один и тот же средний коэффициент упругости, расчет которого сделал J. Friedenwald в середине XX века [483]. Вместе с тем, исследования последних лет свидетельствуют о том, что жесткость фиброзной оболочки глаза неодинакова в популяции и может различаться более чем в 10 раз, кроме того, она повышена у пациентов с ПОУГ, для которых исследование гидродинамических показателей наиболее актуально [34].

В связи с этим, исследования, анализирующие физическую основу тонографии, систему обработки ее результатов, а также способствующие оптимизации метода, являются актуальными как с научной, так и практической точки зрения.

В настоящее время делаются попытки усовершенствовать эту методику для получения более корректных результатов, что представляется весьма важным для повышения диагностической ценности метода [216, 268, 279].

Как показывают недавно проведенные экспериментально-клинические исследования, биомеханические свойства корнеосклеральной капсулы глаза оказывают влияние на гидродинамику внутриглазной жидкости [147]. Учет этой взаимосвязи необходим как для диагностики и контроля течения ПОУГ, так и при разработке новых средств профилактики и лечения этого заболевания.

Для более точного определения гидродинамических показателей был разработан новый алгоритм [148, 215, 216, 227, 268]. Этот алгоритм предусматривает оценку тонографической кривой, основанную на использовании не только начального и конечного ВГД, но и его промежуточных значений, а также индивидуальных упругих свойств глаза пациента. Новый подход к определению коэффициента легкости оттока и истинного ВГД позволяет более эффективно проводить диагностику, выбирать тактику и оценивать результаты лечения пациентов с ПОУГ.

При разработке упомянутого алгоритма рассматривалась простейшая биомеханическая модель глазного яблока (рис. 5.7).

В этой модели глаз представляется упругой оболочкой объема V , заполненной несжимаемой жидкостью при давлении P , связанной с системами притока и оттока. В стационарном состоянии (до нагружения глаза грузом тонографа) ВГД $P=P_0$ определяется балансом скоростей притока F и оттока R жидкости ($F=R$ при $P=P_0$). Здесь и далее величины, соответствующие ненагруженному грузом тонографа состоянию, обозначены индексом 0. При расчетах считается, что приток жидкости F – постоянный и определяется процессами вне глазного яблока, которые не зависят от величины ВГД. Отток жидкости R вычисляется в соответствии с гидравлическим соотношением:

$$R = C(P - P_e), \quad (1)$$

где P_e – давление в эписклеральных венах, P – текущее внутриглазное давление, C – коэффициент легкости оттока (проводимость дренажных путей).

Разработанная на основе этого представления математическая модель [213–215, 217, 227] дает экспоненциальную зависимость для давления:

$$P = P_{st} + (P_t(0) - P_{st})e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (2)$$

где $P_t(0)$ – начальное давление (т.е. под нагрузкой при $t = 0$), P_{st} – давление, которое установилось бы в глазу при неограниченной длительности нагружения (P_{st} всегда больше, чем P_0), τ – характерное время изменения давления при тонографии. Входящие в формулу (2) константы связаны с параметрами, характеризующими механические свойства и состояние глаза, соотношениями:

$$P_e - P_{e0} = P_{st} - P_0, \quad C = \frac{1}{\tau K}. \quad (3)$$

Здесь K – объемная жесткость корнеосклеральной оболочки (одна из возможных формулировок коэффициента ригидности глаза, обзор которых приведен в главе 2), а P_{e0} – давление в эписклеральных венах в отсутствие нагрузки.

Соотношения (1–3) позволяют учесть при расчетах форму тонографической кривой. Как уже было отмечено выше, стандартная методика обработки данных тонографии [229, 239] форму кривой игнорирует, принимая во внимание только начальное и конечное состояние глаза без промежуточных значений.

Аппроксимируя тонограмму с помощью экспоненты (рис. 5.8) и определяя параметр τ и асимптотическое значение давления P_{st} при $t \rightarrow \infty$, можно,

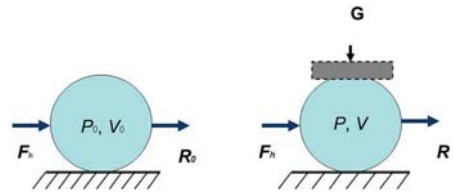


Рис. 5.7. Схема простейшей биомеханической модели глазного яблока [216].

пользуясь формулами (3), оценить C и изменение давления в эписклеральных венах $P_e - P_{e0}$ при нагружении, если известны P_0 , P_{e0} и K . При стандартной методике фиксированное значение $P_e - P_{e0} = 1,25$ мм рт. ст. задается заранее, и используются усредненные (не индивидуальные) упругие свойства корнеосклеральной оболочки [229, 239].

Показатель K , определяющий индивидуальные упругие свойства корнеосклеральной оболочки глаза, возможно рассчитать двумя способами. В первом случае для расчета K (мм рт.ст./мм³) используется формула:

$$K = P_0 \ln 10 E_i, \quad (4)$$

где E_i – средний коэффициент ригидности корнеосклеральной оболочки, предложенный J. Friedenwald и равный 0,0215 мм⁻³. Выражение (4) получено линеаризацией известного соотношения J. Friedenwald [483]. Дифференциальная тонометрия, проводимая с помощью того же прибора GlauTest 60, что и тонография, позволяет получить значение коэффициента ригидности E_d , индивидуальное для каждого глаза. Значение этого параметра прибор рассчитывает автоматически и выдает на монитор компьютера, как и значения истинного давления, рассчитанные с учетом индивидуального коэффициента ригидности. В уравнение (4) подставляем вместо E_i индивидуальное значение E_d и получаем величину K .

Результаты дифференциальной тонометрии показали, что разница между значениями P_0 , рассчитанными на основании среднего и индивидуального коэффициента ригидности, может достигать 10 мм рт. ст., что подтверждает необходимость учета индивидуальных упругих свойств при расчетах гидродинамических показателей глаза. Коэффициент ригидности, рассчитанный для группы здоровых лиц с помощью дифференциальной тонометрии, составил $0,016 \pm 0,003$ мм⁻³, а у пациентов с ПОУГ – $0,028 \pm 0,004$ мм⁻³ ($p < 0,05$), что отличается от средней величины, рассчитанной J. Friedenwald ($0,0215$ мм⁻³) [483].

Принципиально иной способ определения значения показателя K , не зависящий от P_0 , также основан на результатах дифференциальной тонометрии (или эластотонометрии).

Используя данные измерения тонометрического давления двумя разными грузами можно рассчитать параметр γ (мм рт. ст./г):

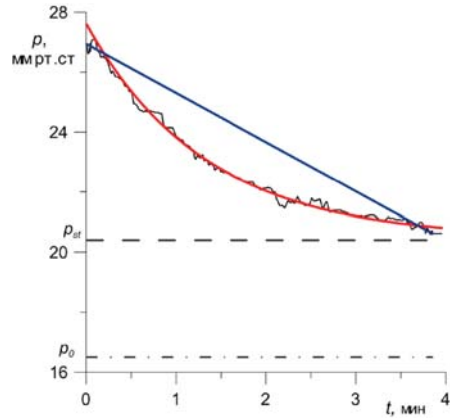


Рис. 5.8. Различные способы аппроксимации тонографической кривой. Красным цветом показана реальная тонографическая кривая, полученная при обследовании пациента; пунктир – прямая, соединяющая начальную и конечную точки (используется при стандартной обработке данных тонографом); сплошная синяя кривая – приближение экспонентой [148, 216].

$$\gamma = \frac{P_t(G_1) - P_t(G_2)}{G_1 - G_2}, \quad (5)$$

где $P_t(G_1)$ и $P_t(G_2)$ – значения ВГД, полученные при измерении двумя различными грузами, G_1 и G_2 – вес грузов. Далее для определения K была использована зависимость $\gamma(K)$ (рис. 5.9), рассчитанная для дифференциальной тонометрии [227].

Этот вариант предпочтительнее, поскольку не использует значение P_0 , для расчета которого в программное обеспечение тонографа заложены формулы, учитывающие средний, а не индивидуальный коэффициент ригидности корнеосклеральной оболочки.

Для оперативного (приблизительного) вычисления параметров P_{st} (мм рт. ст.) и τ (мин), характеризующего вогнутость тонографической кривой, можно использовать значения тонометрического давления в трех точках: начальной, средней за время тонографии и конечной ($t = 0, 2, 4$ мин):

$$P_{st} = \frac{P_t(0) P_t(4) - P_t^2(2)}{P_t(0) + P_t(4) - 2P_t(2)}, \quad (6)$$

$$\tau = - \frac{2}{\ln \left(\frac{P_t(2) - P_{st}}{P_t(0) - P_{st}} \right)}. \quad (7)$$

Анализ данных обследования лиц контрольной группы (без глаукомы), с подозрением на глаукому и с поставленным диагнозом ПОУГ свидетельствует о том, что показатель τ , так же как и показатель P_{st} , при ПОУГ отличается от соответствующих показателей контрольной группы (рис. 5.10, 5.11), что дает возможность использовать эти параметры для диагностической оценки состояния путей оттока [148, 227].

Более низкие показатели τ характерны для таких тонографических кривых, где наблюдается большая разница между $P_t(0)$ и $P_t(4)$ (т.е. между значениями тонометрического давления, вычисляемыми в зависимости от глубины погружения плунжера в начале и через 4 мин нагружения – в конце тонографии), а основное снижение происходит в первые 2 мин нагружения. Более низкие значения τ соответствуют лучшей проходимости путей оттока (3).

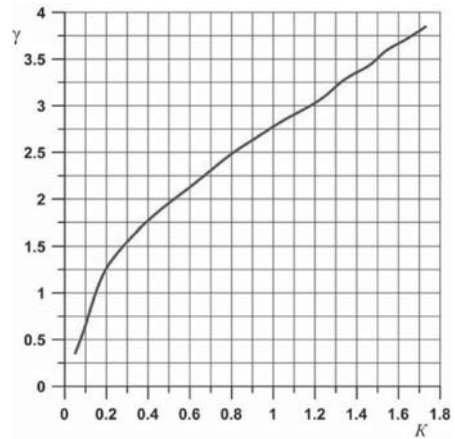


Рис. 5.9. График зависимости объемной жесткости K (мм рт. ст./мм²) от параметра γ (мм рт. ст./г) [227].

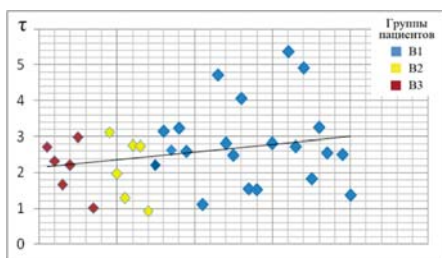


Рис. 5.10. Распределение значений τ (мин), полученных у пациентов с ПОУГ (группа В1), с подозрением на глаукому (группа В2) и у здоровых лиц (группа В3) [148].

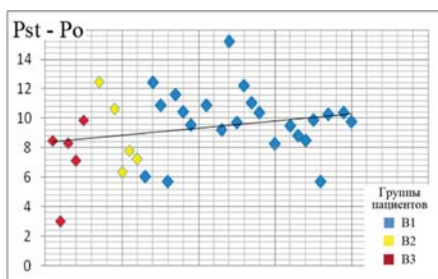


Рис. 5.11. Распределение значений разницы между P_{st} и P_0 (мм рт. ст.), полученных у пациентов с ПОУГ (группа В1), с подозрением на глаукому (группа В2) и у здоровых лиц (группа В3) [148].

Полученные данные показали, что показатель τ существенно выше у пациентов с ПОУГ (см. рис. 5.10), что объясняется худшей, чем в норме, проходимостью путей оттока внутриглазной жидкости, отсутствием резерва проницаемости оболочек. В связи с этим у пациентов с ПОУГ даже при увеличении ВГД, вызванном установкой груза на глаз, отток увеличивается лишь незначительно.

Данный факт подтверждают и рассчитанные значения показателя P_{st} . Точнее, наиболее информативным показателем в этом отношении оказалась разница между P_{st} и P_0 (см. рис. 5.11).

Величина разницы между P_{st} и P_0 оказалась у пациентов с ПОУГ на 30,5% больше, чем у здоровых лиц. Большая величина разницы между P_{st} и P_0 у пациентов с ПОУГ может также характеризовать отсутствие резерва проходимости путей оттока, в связи с чем даже при увеличенном ВГД (за счет нагружения глаза плунжером), отток увеличивается незначительно, и ВГД в течение тонографии практически не снижается.

Таким образом, с помощью нового подхода к обработке тонографической кривой (учета ее вогнутости) и учета индивидуальных параметров жесткости глазного яблока удалось вывести новую формулу для более точной оценки C , а также получить два новых показателя, характеризующих состояние путей оттока — τ и P_{st} .

Помимо новой методики обработки стандартной тонографии, для уточненной диагностики состояния путей оттока был предложен способ модифицированной тонографии [216, 268].

Модифицированная тонография отличается от стандартной тем, что тонографию, т.е. исследование динамики давления под тяжестью плунжера, дополняют «разгрузкой», т.е. исследованием динамики ВГД (возвращения в исходное состояние) после снятия нагрузки.

С помощью данного способа измерения динамики ВГД можно получить новое значение коэффициента легкости оттока при постепенно возрастающем ВГД, изначально меньшем, чем P_0 . В отличие от стандартной тонографии, когда глаз находится в нагруженном весом тонографа состоянии, и ВГД искусственно поднято выше P_0 , при «разгрузке» глаз находится в разгруженном состоянии и ВГД искусственно снижено ниже P_0 .

В условиях тонографии давление немедленно после установки груза, т.е. $P_t(0)$, становится больше P_0 ($P_t(0) > P_0$); за время тонографии оно уменьшается и становится равным $P_t(4) > P_0$. После снятия груза давление мгновенно снижается $P_t(4) < P_0$.

Здесь и далее величины, характеризующие состояние глаза при «разгрузке» обозначены индексом p .

Для вычисления показателя C_p используется то же уравнение, что и при стандартной тонографии [216, 239]. Его соответствующее решение имеет вид:

$$P = P_0 + (P_t(4)_p - P_0) e^{-(t-t_2)/\tau_p}, \tau_p = \frac{1}{C_p K}. \quad (8)$$

Из (3) и (8) получаем соотношение:

$$\frac{\tau_p}{\tau} = \frac{C}{C_p}. \quad (9)$$

Анализ результатов модифицированной тонографии показывает, что разница показателей τ_p и τ больше у пациентов с ПОУГ, что подтверждает снижение функциональной активности путей оттока в глаукомных глазах. У здоровых пациентов разница между τ_p и τ составила $2,5 \pm 0,5$ мин, что на 38% ниже, чем у пациентов с ПОУГ ($4,14 \pm 1,5$ мин).

Разработанный способ определения коэффициента легкости оттока возможно использовать в клинической практике при наличии графического изображения тонограммы, т.е. кривой, отражающей глубину погружения плунжера.

Для определения τ и P_{st} необходимо знать глубину погружения плунжера в начале исследования, на 2-й и 4-й минутах тонографии. Далее на основании приведенных выше формул, введенных, например, в программный продукт MS Excel, можно рассчитать эти показатели. Определить K возможно с помощью дифференциальной тонометрии или эластотонометрии и указанных выше формул. При отсутствии возможности воспользоваться MS Excel или любой другой программой для расчета величин по приведенным формулам, можно визуально (качественно) оценить вогнутость тонограммы. У пациентов без глаукомы кривая характеризуется большей вогнутостью.

Таким образом, новый алгоритм оценки показателей гидродинамики глаукомных глаз позволяет с помощью комбинации двух методов исследования – тонографии и дифференциальной тонометрии – существенно точнее определять коэффициент легкости оттока с учетом индивидуальных характеристик упругости оболочек глаза и формы тонографической кривой, а на

основе нового метода модифицированной тонографии оценивать лабильность выводящих путей под воздействием механической нагрузки. Предложенные новые показатели — P_{sr} , τ и τ_p/τ имеют диагностическую значимость для дополнительной оценки состояния путей оттока внутриглазной жидкости.

Новый подход позволяет вернуть «старому» методу тонографии былое доверие офтальмологов, что важно для клинической практики, поскольку появляется возможность получить адекватную информацию о состоянии путей оттока внутриглазной жидкости, а также более достоверные значения истинного ВГД и коэффициента легкости оттока, так необходимых для определения обоснованной тактики ведения пациента.

5.3. МОДЕЛИ ОТСЛОЙКИ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА

После операций, сопровождающихся вскрытием глазного яблока, иногда возникают осложнения, связанные с отслоением сосудистой оболочки глаза: цилиохориоидальная отслойка (ЦХО). В связи с этим рассматривалась механическая модель развития отслойки сосудистой оболочки, которую можно представить как одну из форм разрушения — в виде макротрещины, распространяющейся по поверхности раздела, т.е. трещины расслоения [54, 57]. В частности, в зонах сжатия может произойти отслоение, причиной которого является местная потеря устойчивости. Используя энергетический критерий Гриффитса, предполагали, что нижняя граница опасного напряжения отслаивания определяется из соотношения:

$$U_1 = U_2 + W, \quad (10)$$

где U_1 — упругая энергия сжатия, накопленная в слое толщиной h_0 перед «вышелкиванием» — отделением от основного слоя, U_2 — энергия этого слоя после «вышелкивания» — энергия изгиба, $W = 2\gamma \cdot S$ — работа разрушения (S — площадь поверхности отрыва, а γ — удельная работа разрушения).

Предполагалось, что оболочка находится под действием внешнего давления и что при локальной потере устойчивости сферической оболочки под действием равномерного давления образуется одна вмятина (рис. 5.12).

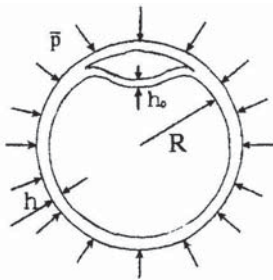


Рис. 5.12. Модель отслойки сосудистой оболочки.

Предполагалось также, что, на первой стадии развития вмятины, вплоть до расслоения, поведение упругой сферы может быть описано теорией пологих оболочек [312].

По энергетическому критерию (10) оценивались сжимающие напряжения в оболочке глаза, соответствующие отслоению слоя толщины h_0 . Константа Гриффитса γ , характеризующая прочность связи склеры и сосудистой оболочки, определялась экспериментально на энуклеированных глазах в лаборатории прочности полимеров СПбГУ Б.А. Зиминым. Оказалось, что минимальное значение σ_{kr} достигается при толщине, соответствующей

средней толщине сосудистой оболочки и, таким образом, этот слой является наиболее склонным к отщеплению. Критическое значение напряжения, соответствующее этому слою, следует, по-видимому, рассматривать как нижнюю границу опасного напряжения, вызывающего расслоение. Эта величина оказалась значительно меньше предельных разрушающих напряжений для склеры. Следовательно, при ударе в область глаза более вероятен не разрыв склеры, а отслойка сосудистой оболочки с последующим разрывом сетчатки или сосудистой оболочки. Рассматривалась также упрощенная модель роста имеющейся трещины [57] – упругая статическая задача отслоения от полупространства тонкой балки или тонкой пластинки под действием внутреннего давления. В работе В.В. Волкова [77] отмечается, что «отслойка сосудистой оболочки обычно не распространяется к области заднего полюса». Отметим, что это согласуется с результатами расчетов по модели, так как в данной области толщина сосудистой оболочки больше среднего значения, и необходимо существенно большее внутреннее давление или начальный размер трещины для ее развития. В работе [248] обсуждаются способы предупреждения развития ЦХО отслойки при антиглаукомных операциях. Отмечается, что «наиболее эффективным методом профилактики и лечения ЦХО является задняя трепанация склеры», что также подтверждает модель.

5.4. МОДЕЛИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ

Известно, что в большинстве случаев отслойка сетчатки подлежит хирургическому лечению с эвакуацией жидкости из образовавшейся полости (или без пункции) и вдавлением наружных слоев оболочки глаза до совмещения их с отслоившейся сетчаткой [33, 211, 248, 409, 457, 482, 635]. Для вдавливания склеральной оболочки применяются различные приемы: круговое вдавливание нитью или лентой по параллели, так называемый циркляж (рис.5.13), локальное пломбирование (рис.5.14, А) или комбинированная нагрузка циркляжа и пломбы.

Чрезмерное затягивание циркляжной ленты или швов над пломбой является одним из факторов, которые могут вызвать послеоперационные осложнения [33, 116, 255, 318, 332, 406], такие как повышение ВГД, продавливание ленты или пломбы сквозь склеру в полость глаза, отслойка сосудистой оболочки, возникновение дополнительных складок. В связи с этим рассматривался ряд моделей расчета напряженно-деформированного состояния оболочки глаза после выполнения противоотслоечных операций [56, 57, 63, 64, 179, 223, 226, 482, 645]. Простейшая модель наружной оболочки глаза представляет собой упругую изотропную тонкостенную сферическую оболочку постоянной толщины (h) и радиуса (R), широко используемый вариант циркляжа – перетягивание глаза нитью (или лентой) в плоскости экватора



Рис. 5.13. Моделирование лечения отслойки сетчатки глаза.

$\theta=0$. При этом оболочка находится под действием ВГД(p) и поверхностного давления (q) со стороны циркляжной нити (ленты). В силу симметрии действующих на глаз нагрузок, рассматривались осесимметричные деформации оболочки. Учитывалось изменение ВГД P после циркляжа по сравнению с начальным давлением P_0 :

$$p = p_0 + A \frac{\Delta V_2 - \Delta V_1}{V - \Delta V_1}, \quad V = \frac{4}{3} \pi R^3. \quad (11)$$

Здесь V – начальный объем стекловидного тела, ΔV_2 – уменьшение его за счет циркляжа, ΔV_1 – уменьшение вследствие удаления субретинальной жидкости (объем отслойки), A – модуль объемного сжатия стекловидного тела (в предположении о его несжимаемости $A = \infty$, в этом случае уравнение (11) заменяется соотношением $\Delta V_2 = \Delta V_1$). Подробно эта и другие модели описаны в работе [57].

Предложенная модель позволяет найти следующие величины, важные при планировании операции [318, 332]: повышение ВГД, изменение ПЗО (передне-задней оси глаза). Кроме того, позволяет оценить напряженно-деформированное состояние оболочки глаза в окрестности циркляжной ленты и определить влияние параметров ленты (ее ширины, жесткости, начального укорочения) на все эти величины. Если циркляж наложен узкой лентой или нитью, и можно пренебречь распределением давления по ширине ленты, то удастся получить приближенное аналитическое решение задачи [56, 57]. При больших отслойках циркляж иногда выполняется широкой лентой [318, 332]. Тогда предположения, что можно пренебречь распределением давления по ширине ленты и что прогиб склеры быстро затухает при удалении от циркляжной ленты, не являются оправданными. В этом случае задача о напряженно-деформированном состоянии оболочки глаза решается на основе системы уравнений осесимметричной деформации сферической оболочки, находящейся под действием внутреннего давления p и давления со стороны ленты q (θ). Решение строится в виде рядов по полиномам Лежандра $P_m(\theta)$ [226]. Проведены многочисленные расчеты для значений параметров, соответствующих реальным операциям. Сравнение результатов расчета показали хорошее совпадение с клиническими данными [648]. Классическая теория оболочек, построенная на гипотезах Кирхгофа – Лява [312], может приводить к заметным погрешностям при расчете не очень тонких оболочек, находящихся под действием неплавных нагрузок. В связи с этим полученные результаты сравнивались с расчетами по геометрически нелинейной теории типа С.П. Тимошенко и Дж. Гудьера [312]. При этом нелинейная система уравнений

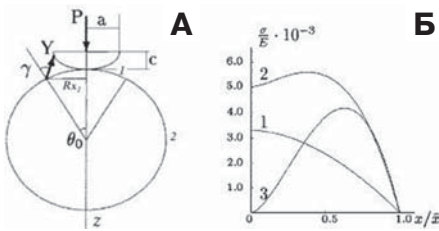


Рис. 5.14. Моделирование лечения отслойки сетчатки глаза.

решалась методом итераций [57, 226]. Результаты расчетов сравнивались со значениями, вычисленными по линейным уравнениям. Для узкой ленты величины максимального прогиба и изменения ПЗО почти не различаются, однако несколько больше изменяется форма деформации и объем деформированной оболочки. В итоге значение ВГД на 8–10% больше, чем величина, полученная при решении линейных уравнений. Для широкой ленты (шириной 9 мм) изменение ПЗО, вычисленное по нелинейным уравнениям, оказывается на 6–10% меньше, чем значение, определяемое по линейным уравнениям, но так же, как и в случае узкой ленты, изменения формы деформации и объема деформированной оболочки приводят к более высокому (на 7–12%) значению ВГД.

Иногда для лечения отслойки сетчатки глаза используется пломба, фиксируемая на склере. Самостоятельное локальное пломбирование проводят в основном при единичных разрывах. Величина пломбы определяется размерами разрыва. Материал пломбы обычно жестче материала оболочки глаза. В работах [224, 225, 369] операция пломбирования рассматривалась как задача контактного взаимодействия однородной упругой оболочки с абсолютно жестким осесимметричным штампом (см. рис. 5.14, А).

На рисунке 5.14, Б представлено распределение безразмерных контактных напряжений σ/E под штампом при безразмерных прижимных усилиях $Y/(ER)$ (E – модуль упругости, R – радиус склеры) [57, 225]. Рассматривался штамп в форме эллипсоида вращения с полуосями $a=b=12$ мм, $c=3$ мм, $\gamma=\pi/4$ рад, $x_1=0,3$ мм. Анализ результатов расчета показывает, что с увеличением прижимных усилий наряду с ростом площадки контакта происходит смещение максимума контактных напряжений под пломбой от центра (кривая 1) в сторону границы контакта (кривая 2). При дальнейшем возрастании прижимных усилий контактные напряжения в окрестности центра контакта убывают до нуля (кривая 3), и возможен переход от круговой зоны контакта к кольцевой с потерей контакта в окрестности центра. Это является следствием большего радиуса кривизны пломбы по сравнению с радиусом склеральной оболочки глаза. Рассматривалась также задача о пломбировании глаза, как задача контактного взаимодействия однородной упругой оболочки с жестким кольцом [57].

5.5. МОДЕЛИРОВАНИЕ КЕРАТОРЕФРАКЦИОННЫХ ОПЕРАЦИЙ

С начала 80-х годов XX столетия для коррекции аномалий рефракции стали широко применять рефракционные операции, прежде всего переднюю радиальную кератотомию (ПРК), Laser in situ keratomileusis (LASIK, ЛАСИК) и фоторефракционную кератэктомия (ФРК). Суть этих вмешательств состоит в изменении профиля стромального слоя в центральной зоне роговицы глаза для того, чтобы сделать ее более полой.

Для обеспечения наилучшего рефракционного эффекта и минимизации ближайших и отдаленных осложнений этих вмешательств оказалось необходимым учитывать биомеханические параметры роговицы, в частности ее

вязкоэластичность [440, 503]. Моделирование изменений биомеханических свойств роговой оболочки после указанных выше операций, ее напряженно-деформированного состояния в зависимости от различных исходных данных и методики вмешательства, а также изменения коэффициента запаса прочности роговицы после изменения ее толщины и других анатомо-геометрических показателей стало предметом многочисленных исследований [38, 52, 341, 389, 441, 470, 471].

Оценка изменения запаса прочности роговицы, как пологой сферической оболочки, находящейся под действием внутреннего нормального давления, на основе линейной теории оболочек представлена в работе [58]. В этой работе проведено изучение изменения напряженно-деформированного состояния сопряженных однородных изотропных и трансверсально-изотропных сферических оболочек после эксимерных лазерных операций по поводу миопии. Проводилось также сравнение аналитических и численных решений, полученных в прикладном пакете ANSYS. Изучалось влияние геометрических и механических параметров на прогиб роговицы, проводилась оценка изменения коэффициента запаса прочности роговицы после рефракционных операций. Использование различных теорий оболочек давало близкие аналитические результаты, отличающиеся менее чем на 10%.

Тщательную конечно-элементную модель роговицы на основе 3D-представления ламеллярной структуры ее стромы, разработанную P. Pinsky и D. Datye [708], авторы применили для выявления критериев предсказуемости рефракционного эффекта и исключения осложнений хирургических и лазерных вмешательств на роговице. Учет фибриллярной структуры стромы при численном моделировании кераторефракционных операций описан в работе A. Pandolfi и F. Manganiello [697].

Весьма продвинутую компьютерную конечно-элементную модель корнеосклеральной оболочки, описывающую кератэктазии, развившиеся после кераторефракционных вмешательств или в результате кератоконуса, и лечение этих состояний методом корнеального кросслинкинга, удалось недавно создать на основе пакета True Grid (XYZ Scientific Applications, США). Расчеты проводились при разных соотношениях жесткости склеры и роговицы. В результате сопоставления исходных показателей и показателей, полученных в различные сроки после кросслинкинга, удалось создать эффективный алгоритм индивидуальной оценки изменения модуля упругости роговицы после вмешательства на основе данных предоперационного обследования [739].

5.6. МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЯХ

Одним из современных способов лечения некоторых глазных заболеваний являются инъекции – введение небольшой (до 0,2 мл) дозы лечебного препарата непосредственно в стекловидное тело [608]. За счет кратковременного увеличения внутреннего объема глазного яблока при интравитреальных инъекциях в первый момент происходит резкое увеличение ВГД. Даже

кратковременное увеличение ВГД выше определенного индивидуального уровня может привести к нарушению кровообращения в сетчатке и в ДЗН, поэтому важно в каждом конкретном случае оценить возможный индивидуальный уровень изменения ВГД в результате инъекции и риск для отдельного пациента, а также, возможно, на основе этих данных рекомендовать уменьшенную дозу препарата для определенных больных.

С точки зрения механики это задача определения изменения внутреннего давления в оболочке, заполненной несжимаемой жидкостью, при введении дополнительного объема несжимаемой жидкости. В работах [53, 608] в рамках трехмерной теории упругости построено решение задачи Ламе о прогибе трансверсально-изотропного сферического слоя с внутренним радиусом R_1 и внешним радиусом R_2 под действием внутреннего давления p . В этом случае уравнение равновесия трансверсально-изотропной оболочки имеет вид:

$$\frac{d^2w}{d\rho^2} + \frac{2}{\rho} \frac{dw}{d\rho} - \frac{2E(v'-1)}{E'(1-\nu)} w = 0.$$

Здесь E , E' – соответственно модули Юнга при растяжении – сжатии в поверхности изотропии и в направлении, перпендикулярном к ней; ν , ν' – коэффициенты Пуассона; $w(\rho)$ – нормальный прогиб сферического слоя. $R_1 < \rho < R_2$. Решение этого уравнения имеет вид:

$$w(\rho) = \frac{C_1}{\rho^{m+1}} + C_2 \rho^m, \quad m = -\frac{1}{2} + \frac{\sqrt{1+4b}}{2}, \quad b = \frac{2E(v'-1)}{E(1-\nu)}.$$

Константы C_i определяются из условий на поверхности сферы. На основе полученного решения определяется изменение внутреннего давления в оболочке, заполненной несжимаемой жидкостью, при введении дополнительного объема такой же жидкости.

Склеральная оболочка глаза, как уже упоминалось (см. главу 1), является сильно анизотропной: модуль упругости склеры в направлении ее толщины существенно меньше модуля упругости в тангенциальном направлении. Для такой оболочки расчеты по различным теориям оболочек, полагающим толщину оболочки неизменной, могут привести к результатам, которые не согласуются с клиническими данными. Построенная модель позволяет для глаз, имеющих форму, близкую к сферической, адекватно оценить изменение ВГД при введении в стекловидное тело небольшой дозы лечебного препарата. Полученное аналитическое решение позволяет по соотношению для нормального перемещения получить изменение толщины слоя склеры под действием давления p :

$$\Delta h = w(R_2, p) - w(R_1, p).$$

Изменение толщины склеральной оболочки при увеличении ВГД, как один из результатов представленного моделирования, согласуется с имеющимися клиническими данными, а также с данными о том, что при глаукоме, глазном заболевании, сопровождающимся, как правило, повышенным уров-

нем ВГД, также наблюдается уменьшение толщины склеры.

Решение более общей задачи об изменении внутреннего давления при изменении внутреннего объема оболочки эллипсоидальной формы позволит оценивать ВГД после инъекций в дальнорзрких и близоруких глазах.

Известно, что зависимость объем—давление очень чувствительна к начальной форме оболочки [53]. На рисунке 5.15 представлено изменение объема изотропных эллипсоидальных оболочек, имеющих первоначально одинаковый объем, но разные отношения вертикального и горизонтального диаметра оболочки R_2/R_1 при нагружении нормальным давлением.

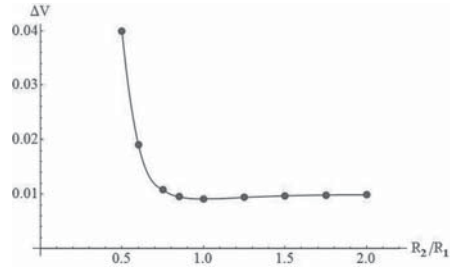


Рис. 5.15. Изменение объема изотропных эллипсоидальных оболочек, имеющих первоначально одинаковый объем, но разные отношения вертикального и горизонтального диаметра оболочки R_2/R_1 при нагружении нормальным давлением.

Расчеты проведены при $R_0 = 12$ мм, $E = 14,3$ МПа, $h = 0,5$ мм. Ясно, что форма оболочки существенно влияет на отношение $\Delta P/\Delta V$. Сравнение точного решения, полученного в рамках трехмерной теории упругости, с решениями на основе уточненных неклассических теорий анизотропных оболочек позволяют оценить [51], насколько точно теории оболочек могут описывать решение задачи и насколько они применимы для оболочек более сложной формы. В работе [51] показано, что уточненные теории оболочек, учитывающие изменение толщины оболочки при деформации, позволяют построить для прогиба оболочки и для нормальных (а также тангенциальных) напряжений в корнеосклеральной оболочке первые два члена асимптотического разложения точного решения при малых значениях $\alpha = h/R$.

5.7. БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ГЛАЗА

Для проведения офтальмологических исследований недавно была разработана численная 3D-модель глазного яблока человека, включающая основные структуры глаза и позволяющая максимально приблизиться к реальной физиологии [152, 153, 155, 259].

Биомеханическая модель человеческого глаза построена с использованием методов механики твердого деформированного тела, гидростатики, геометрической оптики в проксимальном приближении, компьютерного 3D-моделирования (рис. 5.16).

Модель выполнена в виде виртуальной параметрической среды, которую можно модифицировать и дополнять для дальнейших исследований. Для создания модели использован программный комплекс «ANSYS», расчетная методика базируется на использовании МКЭ.

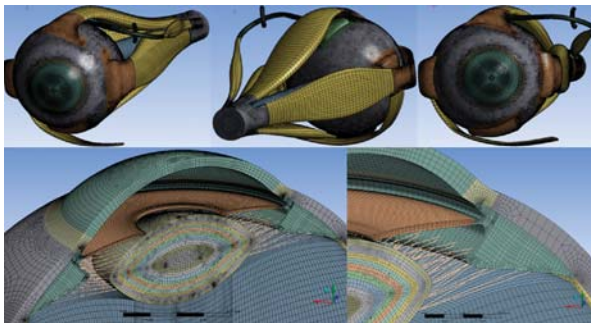


Рис. 5.16. Биомеханическая модель глаза человека [153, 259].

сетчатку. Модель ограничена глазным яблоком и его содержимым, глазодвигательными мышцами и глазным нервом в области орбиты.

Основной проблемой математических моделей является выбор гипотез, положенных в основу моделирования и заменяющих реальные граничные условия и нагрузки их постулируемыми аналогами. Использование различных гипотез приводит к тому, что результаты моделирования одних и тех же офтальмологических процессов могут отличаться как количественно, так и качественно. Так, при численном моделировании основополагающего механизма фокусировки глаза — аккомодации — получают подтверждение как теория аккомодации Гельмгольца [47, 271, 546, 638 641], так и принципиально отличающаяся от нее теория аккомодации R. Schachar [336, 746, 747].

Основным условием при построении общей биомеханической модели была минимизация гипотез, которые в моделях изолированных фрагментов глаза обычно выражаются в виде граничных условий и внешних усилий, и максимальное приближение к реальной физиологии. В связи с этим при разработке модели соблюдались три основных принципа подобия: геометрическое подобие — соответствие формы и размеров, механическое и оптическое подобие — соответствие физико-механических и оптических свойств и их распределений, физиологическое подобие — соответствие моделируемых алгоритмов реальной физиологии глаза [155, 259]. Физико-механические свойства тканей задавались в соответствии с данными прямых измерений, приведенными в литературных источниках. Механические процессы, связанные с сокращением мышечных тканей, моделировались «как есть», при этом воздействие задавалось не в виде силы или перемещения, как в изолированных моделях хрусталика или стекловидного тела, а в виде сокращения мышечной ткани, когда одновременно изменяются ее размеры и податливость [334, 457, 756]. В качестве граничных условий задавалось жесткое закрепление на сухожильном кольце, нижней косой мышце и блоке. Воздействие жировой ткани глазницы и сила тяжести не учитывались. В целом модель включает 5,6 млн узлов и 1,6 млн элементов.

Разработанная модель включает в себя следующие элементы: содержимое хрусталика по слоям (включая ядро и капсулу), цилиарное тело, цилиарную мышцу, зонулярные волокна, радужку, лимб, роговицу, склеру, глазодвигательные мышцы (включая сухожилия), глазной нерв, стекловидное тело, сосудистую оболочку,

Оптическая модель глаза как составная часть биомеханической модели построена при помощи методов матричной оптики, в которой матрицы применяются для описания геометрического построения изображений в центрированной системе линз, т.е. в системе, состоящей из последовательности сферических преломляющих поверхностей, центры которых расположены на одной оптической оси, при этом используются допущения геометрической оптики.

Моделирование выполнялось следующим образом:

– хрусталик в модели задавался по размерам, соответствующим взгляду вблизи (свободное, ненагруженное состояние хрусталика с наибольшей кривизной и нулевой запасенной энергией деформирования);

– одним из граничных условий задавалось предварительное (исходное) натяжение элементов, моделирующих волокна, которое в свою очередь вызвало деформацию хрусталика, соответствующую аккомодации вдаль;

– далее, в процессе собственно счета, моделировалось сокращение цилиарной мышцы (изменение жесткости и размеров), что приводило к возврату хрусталика к форме с максимальной кривизной.

Матрица преломления оптической системы глаза вычислялась по формуле:

$$M = TT_1 \cdot RR_1 \cdot TT_2 \cdot RR_2 \cdot TT_3 \cdot TT_4 \cdot RR_3 \cdot TT_5 \cdot RR_4 \cdot TT_6,$$

где TT_i и RR_i – соответствующие матрицы для оптических промежутков и преломляющих поверхностей.

Оптическая сила оптической системы глаза равна значению элемента матрицы $P = M_{1,2}$. Для оценки аккомодационной способности глаза по вычисленным в ходе механических расчетов значениям кривизны преломляющих поверхностей и их смещениям относительно друг друга вычислялся объем аккомодации, как максимальная разница между оптической силой глаза при взгляде вблизи и вдаль:

$$V = M_{1,2}^{\text{вблизи}} - M_{1,2}^{\text{вдаль}}.$$

Для подтверждения адекватности и точности модели была проведена ее верификация путем сравнения расчетных результатов моделирования активных процессов, приводящих либо к изменению формы различных элементов глаза (например, при аккомодации), либо к поворотам глаза внутри глазницы, с известными клиническими и экспериментальными данными.

Для верификации моделирование аккомодации сравнивали с результатами «Scheimpflug imaging» структур глаза пациентов разных возрастов с эметропией (нормальной рефракцией) без какой-либо офтальмологической патологии, моделирование поворотов глаза – с данными экспериментов по вживлению датчика силы в наружную прямую мышцу пациента, а также с данными определения углов поворота глаза в основные диагностические положения зрения.

В качестве верификационных тестов, описывающих повороты глаза в глазнице, выбраны перемещения глаза из центрального положения в основ-

ные диагностические положения зрения [167, 257, 329]. Рассмотрены повороты глаза при сокращении соответствующих групп экстраокулярных мышц.

В качестве основного параметра, определяющего точность биомеханической модели, рассматривалась степень совпадения расчетного положения оптической оси глаза, полученного с учетом сокращения соответствующих мышц, с положением, фиксируемым в клинике при повороте глаза в то или иное диагностическое положение зрения.

Кроме того, проведено сравнение расчетных значений углов поворота глаза при различных уровнях усилия в наружной прямой мышце с соответствующими значениями, наблюдаемыми в клинической практике. Нами использована зависимость усилия в мышце от угла поворота глазного яблока, описанная уравнениями [457], которые в свою очередь получены на основе экспериментов, выполненных С. Collins и соавт. [416]. Данные этого исследования получены при обследовании пациентов с вживленным в наружную прямую мышцу датчиком силы, позволяющим записывать ее изменение в зависимости от перемещения (поворота) глазного яблока (см. также главу 1). Для верификации выполнялась серия расчетов, повторяющая эти эксперименты, расчеты выполнялись для линеаризованной модели экстраокулярных мышц [457].

Учитывая, что экспериментов, подобных работе [457], для цилиарной мышцы не проводилось, и в ближайшее время они вряд ли будут выполнены из-за невозможности вживления датчика силы внутрь глаза, точнее, в ткань мышцы, не имеющей одного направления деформирования (как это свойственно экстраокулярным мышцам), МКЭ модель цилиарной мышцы строилась аналогично экстраокулярным, но с учетом пространственного распределения мышечных волокон. Как и для экстраокулярной мышцы, задавались участки волокон с различными жесткостными характеристиками и возможностью задания внутреннего возбуждения. При этом, как и в модели экстраокулярных мышц, жесткость трехмерных элементов задавалась одинаковой по всему объему мышцы, а разделение на участки создавалось при помощи задания соответствующих характеристик в линейных элементах, моделирующих волокна.

Для калибровки модели выполнено сравнение с результатами работ [788, 789], в которых представлены изображения и численные значения перемещений цилиарной мышцы при расслаблении и напряжении аккомодации в различных сечениях для пациентов разных возрастных групп (рис. 5.17).

В этих работах О. Stachs наблюдал *in vivo* работу цилиарной мышцы с помощью комбинации специально спроектированного ультразвукового 3D-биомикроскопа (UBM) и графической станции Silicon Graphics.

Аккомодация. Для верификации моделирования процесса аккомодации использованы изображения, полученные при помощи технологии визуализации Scheimpflug imaging для пациентов разных возрастов до возникновения пресбиопии, т.е. изменений, вызванных инволютивными процессами [546]. Одновременно проводилось сравнение с расчетными значениями объема аккомодации, полученными методом конечных элементов в ABAQUS.

Более подробно моделирование возрастных изменений, в том числе в старших возрастных группах, представлено в работе [154]. Проводилось качественное сравнение изменений положения и формы структур переднего отдела глаза яблока, а также сравнение числовых значений объема аккомодации, вычисленных по клиническим данным и полученным в результате расчета. Сравнение рисунков 5.17, Б и 5.17, Г (хрусталик в неаккомодирующем состоянии), а также 5.17, А и 5.17, В (хрусталик при аккомодации вблизи) показывает, что биомеханическое моделирование дает картину изменения геометрии переднего отрезка глаза, совпадающую с клиническими наблюдениями.

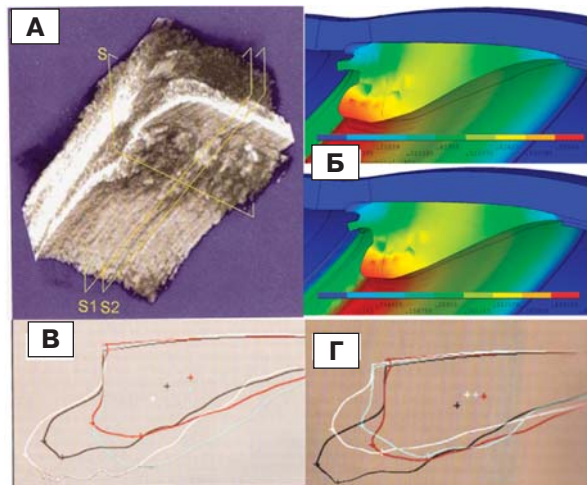


Рис. 5.17. Положение цилиарной мышцы при аккомодации. А – сечения [789]. Б – расчетное положение цилиарной мышцы (цветное изображение при сокращении, черный контур – расслабленное состояние). В – цилиарная мышца в сечениях S1 и S2 (красный цвет – расслаблена, черный – напряжена, голубой и белый с учетом цилиарного тела, пациент 34 лет). Г – цилиарная мышца при аккомодации и расслаблении (красный цвет – расслаблена, черный – напряжена, голубой и белый с учетом цилиарного тела, пациент 71 года) [259, 789].

Совпадают также расчетные и клинически зафиксированные положения цилиарной мышцы при аккомодации и дезаккомодации (см. рис. 5.18), то есть использование модели, описываемой уравнением, представленным в [788], позволяет адекватно как качественно, так и количественно смоделировать поведение цилиарной мышцы в процессе аккомодации. При этом максимальная величина силы, развиваемой мышцей при сокращении, для разных возрастных групп определялась по величине перемещения, зафиксированного в эксперименте [789].

В ходе расчетов выявлены такие особенности поведения глаза при аккомодации, как смещение роговицы, а также провисание зонулярных волокон при достаточно жестком хрусталике.

Согласно модели, при сокращении цилиарной мышцы происходит небольшое (до 0,02 мм) смещение роговицы. Эти расчетные данные (рис. 5.19, А) совпадают с результатами клинического изучения изменения кривизны и рефракции роговицы эметропического и миопического глаза при аккомодации [304, 794].

Повороты глазного яблока в глазнице. Для верификации моделирования поворотов глаза в глазнице выполнялась серия расчетов, повторяющая эксперимент [416] в соответствующих точках (обозначены цифрами на рис. 5.20), а также моделировались перемещения глаза из центрального положения в основные диагностические положения зрения [167, 329].

Расчеты выполнялись для линейризованной модели экстраокулярных мышц [457].

Поворот глазного яблока представлен на рисунке 5.21, где в частности видна работа контактных элементов, когда в зависимости от угла поворота глазное яблоко облегают различные части экстраокулярных мышц.

Следует отметить, что линейризованная модель описывает только натянутые мышцы, при ослаблении силы мышц менее $10-10^{-2}$ Н начинается провисание [416]. Чем меньше сила, тем большее расхождение экспериментально измеренных и расчетных значений силы. При этом в работе [416] указывается, что тонус порядка $8-12 \times 10^{-2}$ Н является минимальным значением для поворота глаза. При выполнении расчетов с нелинейной моделью [457] также выявлено, что при поворотах, вызывающих малое усилие в наружной прямой мышце, степень нелинейности мышцы практически не влияет на результирующее значение угла поворота. Это связано с малым значением силы в контрольной мышце относительно других мышц, которые и вносят основной вклад в поворот глаза в глазнице, соответственно верификация модели для усилий меньше $12-10^{-2}$ Н не проводилась.

Так как в верификационных тестах рассмотрены не только крайние положения глаз, но также все поле перемещений глазного яблока между этими положениями, можно считать, что данных верификационных тестов достаточно для определения точности расчетного определения положения глазного яблока в глазнице.

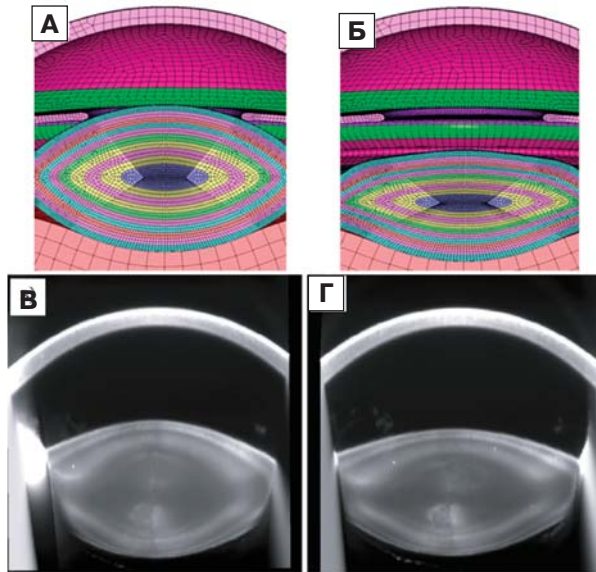


Рис. 5.18. Форма хрусталика в неаккомодирующем состоянии, полученная в результате расчета (Б) и с помощью Scheimpflugimaging (Г) [546]. Изменение формы хрусталика при аккомодации вблизи, полученное в результате расчета (А) и зафиксированное в естественных условиях с помощью Scheimpflugimaging (В) [546].

В результате расчетов и обработки результатов верификационных тестов установлено, что относительная погрешность определения расчетных характеристик по сравнению с клиникой и экспериментами не превышает 16% в определении объема аккомодации, 21% для углов поворота глаза в глазнице, 24% – в значении силы в экстраокулярных мышцах при повороте глаза в глазнице. Полная матрица верификации и описание тестов представлены в работах [153, 259].

Верификация показала, что модель адекватно описывает механизм аккомодации, а также повороты глазного яблока в глазнице, имеет хорошее совпадение с другими клиническими и экспериментальными данными, а также с биомеханическими моделями изолированных фрагментов глазного яблока, обобщая их и позволяя моделировать в рамках единой модели процессы, соответствующие в том числе разным возрастам.

Использование верифицированной модели для изучения механизма аккомодации и его возрастных изменений показало, что с возрастом, при изменении соотношения жесткости ядра и коры хрусталика (при жесткости ядра выше жесткости коры) хрусталик теряет свою нормальную форму и деформационную способность, вследствие чего происходит не толь-

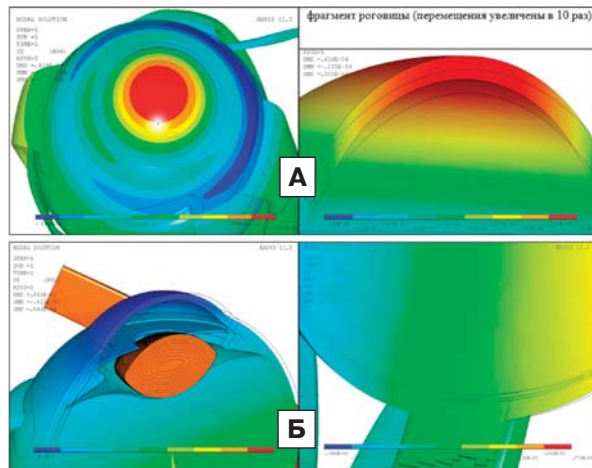


Рис. 5.19. Перемещения наружных оболочек глаза (роговицы и склеры) при аккомодации. А – изменение кривизны роговицы. Б – смещение центра хрусталика и склеры в области глазного нерва.

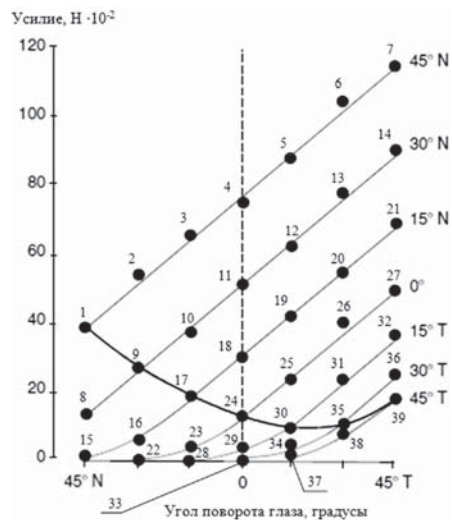


Рис. 5.20. Усилие в наружной прямой мышце в зависимости от угла поворота глаза, направления: N – к носу, T – к виску [416, 457].

ко возрастное падение объема аккомодации, но и изменение самого аккомодационного механизма: преломляющая сила глаза при аккомодационном напряжении цилиарной мышцы оказывается меньше, чем при ее расслаблении.

Расчеты, произведенные с использованием модели, показывают, что изменение модуля упругости нормальной склеры в широком диапазоне (от 5 до 40 МПа) и ВГД от 10 до 30 мм рт. ст. практически не оказывают влияния на объем аккомодации, хотя поверхность склеры при сокращении цилиарной мышцы может смещаться до 0,02 мм.

Согласно результатам моделирования, существенное воздействие на объем аккомодации может оказать избыточный тонус или рассогласованное сокращение экстраокулярных мышц, неравномерно сжимающих глазное яблоко при его повороте. Подобное воздействие мышц приводит к деформации глазного яблока и к незначительному увеличению длины его ПЗО. Увеличение ПЗО тем больше, чем ниже модуль упругости склеры и чем значительней рассогласованность сокращений экстраокулярных мышц, но в расчетах не удалось получить удлинения ПЗО более 0,5 мм. При согласованной работе экстраокулярных мышц расчетное изменение ПЗО при аккомодации не превышает 0,02 мм.

Моделирование работы экстраокулярных мышц показало, что при их сокращении происходит смещение центра хрусталика относительно центра роговицы (см. рис. 5.19, Б). Последним обстоятельством может объясняться то, что во время саккадических движений глаз зрительное восприятие снижено или отсутствует [14, 323].

Этот результат подтверждают наблюдения Гельмгольца: согласно его теории, при рассматривании предметов, расположенных на близком расстоянии, в человеческом глазу наряду с сокращением цилиарной мышцы, сужением зрачка, уменьшением глубины передней камеры происходит некоторое смещение хрусталика кпереди и книзу [545].

Расчеты также показывают, что при максимальном напряжении аккомодации и при достаточно жестком хрусталике может наблюдаться провисание некоторых порций волокон (рис. 5.22), что согласуется с результатами ультразвуковой биомикроскопии [294].

Разработанная модель впервые применена для взаимосвязанного вариационного анализа влияния различных параметров и физико-механических свойств структур глаза как единой системы на его аккомодационную способность.

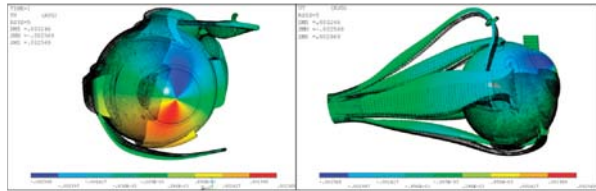


Рис. 5.21. Моделирование поворота глазного яблока (черной сеткой, без цвета показано первоначальное положение) [153, 259].

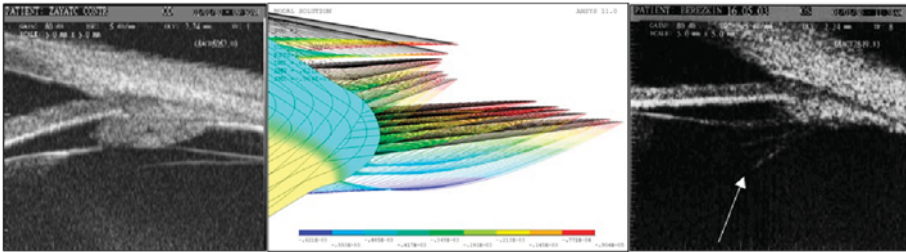


Рис. 5.22. Ход волокон связочного аппарата хрусталика в зональном пространстве у молодых лиц (пациент З., 21 года, слева) и при пресбиопии (пациент Б., 61 года, справа) [294]. Расчетное положение волокон у лиц старших возрастных групп (в центре) [152].

Определены диапазоны изменения механических характеристик тканей глаза, а также интраокулярных и экстраокулярных мышц, в пределах которых возможно нормальное функционирование механизма аккомодации. Установлены основные факторы, вызывающие снижение объема аккомодации, а также определены соотношения зависящих от возраста величин механических характеристик тканей глаза, при которых механизм аккомодации не описывается теорией Гельмгольца.

Таким образом, разработанная на основе метода конечных элементов и геометрической оптики численная биомеханическая 3D-модель человеческого глаза позволила получить математические зависимости влияния таких факторов, как модуль упругости коры хрусталика и его ядра, модуль упругости склеры, тонус мышц (цилиарной и глазодвигательных), модуль упругости роговицы, ВГД, а также комбинации этих факторов на аккомодационную способность глаза (см. также главу 6, раздел 6.1).

Разработанная модель человеческого глаза может быть использована как для изучения нормальной и патологической физиологии органа зрения, в частности, для оценки участия отдельных структур глаза в механизме аккомодации, так и в качестве виртуального тренажера в учебном процессе.

КЛИНИЧЕСКАЯ БИОМЕХАНИКА ГЛАЗА

Биомеханика глаза – не только одно из научных направлений офтальмологии, позволяющих лучше понять работу глаза в норме и патологии, но также эффективный инструмент для разработки новых средств диагностики, оптической и хирургической коррекции зрительных нарушений [74, 134, 151, 191, 230]. В этой главе представлены основные клинические приложения биомеханических исследований различных структур и систем органа зрения.

6.1. БИОМЕХАНИКА АККОМОДАЦИИ

Аккомодация – основа нормального зрительного восприятия – представляет собой биомеханическую систему (с обратной связью) оптической настройки глаза для четкого видения предметов, находящихся на различных расстояниях, которая включает прежде всего хрусталик, его связочный аппарат (зонулярные волокна), цилиарную мышцу и хориоидею. В биомеханизм аккомодации в той или иной степени вовлечены и другие структуры глазного яблока, а именно, радужка (сфинктер зрачка), глазодвигательные мышцы, стекловидное тело, роговица, веки [171].

На сегодняшний день основополагающей теорией, описывающей механизм аккомодации, является гипотеза Германа фон Гельмгольца, согласно которой для получения четкого изображения расположенных на близком расстоянии предметов в человеческом глазу происходят следующие изменения: сокращается цилиарная мышца, происходит сужение зрачка, уменьшается глубина передней камеры, хрусталик смещается несколько кпереди и книзу, ослабевает натяжение цинновых связок, уменьшается радиус кривизны передней и задней (в меньшей степени) поверхностей хрусталика, что приводит к увеличению его преломляющей силы и усилению динамической рефракции глаза [545].

С момента опубликования точки зрения Гельмгольца на механизм аккомодации не прекращаются попытки оспорить, видоизменить или дополнить его теорию, поскольку не все клинические ситуации могут быть описаны с позиции этой теории.

Современные теории аккомодации можно разделить на интракапсулярные и экстракапсулярные. Первую группу теорий объединяет общий биомеханический принцип: при ослаблении связочного аппарата (зонулярных волокон) упругие силы капсулы хрусталика приводят к его округлению, т.е. к увеличению его преломляющей силы [13, 78, 264, 270, 272, 295, 330, 498, 504, 505, 526, 545 и др.]. Сторонники второй группы теорий считают, что изменение формы хрусталика для четкого видения близко расположенных объектов вызывается сместившимся вперед стекловидным телом, гидравлической внутриглазной жидкостью задней камеры, натянутыми экваториальными связками хрусталика или сочетанием этих факторов [184, 203, 252, 414, 746, 747, 811, 818].

Серьезным аргументом в пользу сторонников интракапсулярного аккомодационного механизма стали результаты тщательно выполненной экспериментальной работы известного специалиста в области аккомодации глаза А. Glasser [505, 506]. Он провел эксперимент на обезьянах с использованием ультразвуковой биомикроскопии (УБМ), чтобы определить, как именно изменяется экваториальный диаметр хрусталика на высоте напряжения аккомодации, т.е. в области ближайшей точки ясного зрения: увеличивается или уменьшается (рис. 6.1). Если он увеличивается или не изменяется, то правы сторонники деформации экваториальной зоны хрусталика любым из описанных силовых воздействий – стекловидного тела, связочного аппарата или внутриглазной жидкостью. Если диаметр хрусталика уменьшается, то правы сторонники механизма изменения формы хрусталика за счет упругих сил (эластичности) его капсулы, т.е. внутривитреальной структуры.

Эксперимент показал достоверное уменьшение экваториального диаметра хрусталика на высоте аккомодации, тем самым подтвердив интракапсулярную гипотезу Гельмгольца и его сторонников, придающих первостепенное значение в механизме аккомодации упругим силам хрусталиковых структур.

В то же время, кроме доминирующей концепции «хрусталиковой» аккомодации, существует множество мнений об участии в этом процессе других структур глаза.

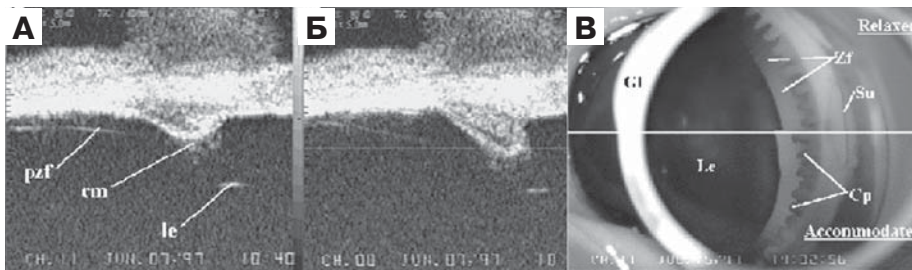


Рис. 6.1. Эксперимент на обезьянах с использованием УБМ-контроля (А, Б) установил уменьшение экваториального диаметра хрусталика при наибольшем напряжении аккомодации (В) [505, 852].

Чтобы полнее разобраться в механизме аккомодации, установить всех ее участников, разработать на этой основе эффективные средства клинической диагностики нарушений аккомодации и определить пути адекватной коррекции, в настоящее время используются три основных возможности: 1) компьютерное моделирование; 2) клинические наблюдения структур глаза с помощью современных средств визуализации и 3) определение тех или иных клинических показателей аккомодационной способности глаза.

Действительно, современные технические возможности позволяют создать весьма продуктивные виртуальные механико-математические (численные и аналитические) модели, которые становятся эффективным инструментом проверки научных гипотез и решения спорных вопросов, касающихся, в том числе, аккомодации. В главе 5 представлены такие модели и описаны некоторые результаты, полученные с помощью моделирования аккомодационного механизма.

В частности, использование биомеханической модели глаза [152, 154] для изучения механизма аккомодации и его возрастных изменений показало, что с возрастом, при увеличении жесткости структур хрусталика и изменении соотношения жесткости ядра и коры хрусталика (при жесткости ядра выше жесткости коры) хрусталик теряет свою нормальную форму и деформационную способность, вследствие чего происходит не только возрастное падение объема аккомодации, но и изменение самого аккомодационного механизма: преломляющая сила глаза при аккомодации вблизи может оказаться меньше, чем при аккомодации вдаль, что не соответствует теории аккомодации Гельмгольца. Результаты моделирования, проведенные Н. Weeber и G. van der Heijde [838] также показали прямую связь аккомодационной способности с наличием жесткого ядра: у лиц молодого возраста изменения толщины хрусталика связаны в первую очередь с деформацией ядра, а в пожилом возрасте в фактически не аккомодирующем хрусталике деформации концентрируются в области экватора и не влияют на его центральную кривизну.

Лентикулярный механизм возрастного снижения объема аккомодации подтверждается данными [506, 768], свидетельствующими о том, что цилиарная мышца у лиц старшего возраста (даже при выраженной пресбиопии), хотя и претерпевает морфологические изменения, которые приводят к смещению мышечной массы несколько кпереди, не теряет своей способности к сокращению при аккомодации вблизи (по крайней мере не теряет сократительной способности меридиональная порция мышцы), но ее усилий не хватает для изменения формы хрусталика, содержащего жесткое ядро.

В клинической практике эти возрастные особенности необходимо учитывать при подборе оптической коррекции, в частности пресбиопической, планировании экстракции катаракты и определении параметров интраокулярной линзы (ИОЛ). После удаления содержимого хрусталика, включая жесткое ядро, аккомодационная способность глаза может возрасти. Подтверждением этого вывода полученного на основе биомеханического моделирования, являются, в частности, недавно полученные результаты клинического исследо-

вания И.Г. Овечкина и соавт. [246], которые показали появление истинной аккомодации (объективного аккомодационного ответа) за счет движения ИОЛ у пациентов с пресбиопией после факоэмульсификации катаракты и имплантации монофокальных и в особенности аккомодирующих ИОЛ. Этот вывод подтверждается динамикой базовых параметров аккомодационного ответа у оперированных пациентов и пациентов сопоставимой контрольной группы без патологии органа зрения. Полученные данные указывают на то, что аккомодирующие ИОЛ и (в значительно меньшей степени) монофокальные ИОЛ после удаления содержимого хрусталика и жесткого ядра пропорционально реагируют на сокращение цилиарной мышцы смещением вдоль оптической оси глаза.

Расчеты также показывают, что при максимальном напряжении аккомодации (т.е. при фокусировке на максимально близком и при этом четко видимом объекте) и при достаточно жестком хрусталике может наблюдаться провисание некоторых порций зонулярных волокон, что согласуется с результатами УБМ [295] и может быть фактором риска развития подвывиха хрусталика. Провисание средней и задней порций цинновой связки, связанное с инволюционными процессами, отмечается и в работе О.И. Розановой и соавт., посвященной механизмам развития пресбиопии [263].

Как было указано выше, большие возможности клинического наблюдения биомеханизма аккомодации предоставляют современные технологии визуализации структур глаза, такие как УБМ, оптическая когерентная томография (ОКТ), магниторезонансная томография (МРТ) и метод Scheimpflug imaging [546, 586, 840].

На фотографиях, полученных методом Scheimpflugimaging [546], ясно видно изменение радиуса кривизны хрусталика при аккомодации (рис. 6.2, А, Б), а также увеличение кривизны его передней поверхности в центральной зоне при аккомодации вдаль, вызванное наличием жесткого хрусталикового ядра (рис. 6.2, В).

В.В. Страхов и соавт. [294, 295], используя УБМ («Humphrey UBM-840» с частотой колебания датчика 50 МГц), смогли выявить существенные возраст-

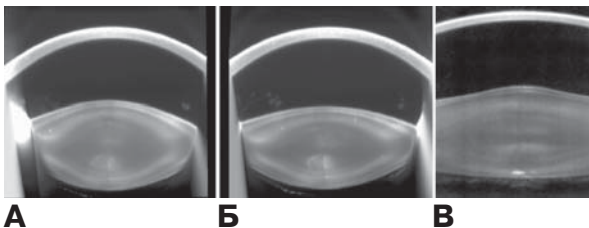


Рис. 6.2. Изображения хрусталика, полученные с помощью Scheimpflug imaging. А – в молодом возрасте при аккомодации вблизи, Б – в молодом возрасте при аккомодации вдаль, В – в пожилом возрасте при аккомодации вдаль (хрусталик с жестким ядром) [546].

ные топографоанатомические изменения орбитального отдела задней камеры глаза, тонуса и направления хода цинновых связок, вызванные инволюционным увеличением размера хрусталика, что указывает, по мнению авторов, на важное значение уменьшения рабочего расстояния аккомодации в развитии пресбиопии.



Рис. 6.3. Изменение при пресбиопии орбикулярного отдела задней камеры глаза, тонуса и направления хода цинновых связок, вызванные инволюционным увеличением размера хрусталика (УБМ-изображение) [294, 295].

пии (рис. 6.3). Авторы делают вывод, что в биомеханизме пресбиопии, наряду с известными хрусталиковой (Гельмгольца) и мышечной (Дондерса) концепциями, появляется новая – связочная. Надо отметить, однако, что отсутствие трехмерной картины переднего отрезка глаза, которую невозможно получить с помощью двухмерного УБМ сканирования, пока не позволяет поставить точку в изучении реального хода зонулярных волокон и объема передней и задней камеры глаза при аккомодации и требует дальнейших исследований этого вопроса.

Необходимо подчеркнуть, что вопрос, касающийся биомеханической роли связочного аппарата хрусталика в работе механизма аккомодации, является очень важным.

Как известно, зонулярные волокна цинновой связки подразделяются на три основные порции: передняя порция волокон (ППВ), задняя порция волокон (ЗПВ) и цилиоэкваториальные волокна (ЦЭВ) (рис. 6.4). Первые две порции волокон берут начало у зубчатой линии. Особенности и детали заднего крепления этих волокон активно обсуждается современными исследователями. Биомеханически обоснованные гипотезы, посвященные это-

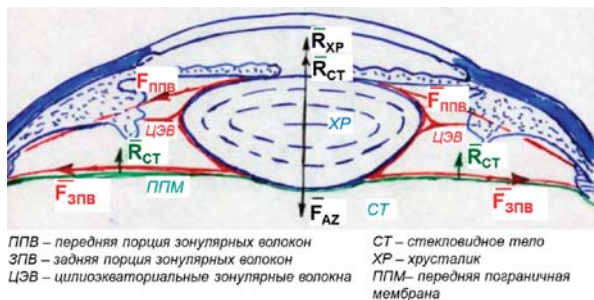


Рис. 6.4. Распределение усилий зонулярных волокон при аккомодации [45, 89, 207, 274].

му вопросу, изложены и обсуждены в работе [187]. ППВ прилежит к цилиарному телу, соединяясь с ним с помощью коротких тонких волокон вплоть до цилиарных отростков и, проходя группами между ними, прикрепляется к передней капсуле хрусталика в 1,5–2,0 мм от его экватора в отдельных фиксированных ме-

стах по окружности не равномерно, а сегментами [504, 620]. Сегментарное по окружности прикрепление «пучков» ППВ ресничного пояска к капсуле хрусталика в принципе может позволить цилиарной мышце *по-разному* натягивать сегменты передней поверхности капсулы хрусталика, частично компенсируя естественный или приобретенный астигматизм оптической системы глаза. Возможно, при этом сегменты цилиарной мышцы могут сокращаться с различной интенсивностью. Эта гипотеза (о неравномерной аккомодации), изложенная в работе О.В. Светловой и соавт. [274], ждет экспериментального подтверждения. ППВ толще и мощнее других порций зонулярных волокон. ЗПВ прилежит к передней пограничной мембране стекловидного тела, как бы дублируя ее своей сетью и соединяясь с ней системой переплетенных коротких тонких волокон до места прикрепления к задней капсуле хрусталика в 1,0–1,5 мм от его экватора. Здесь ЗПВ вплетается в гиалоидно-капсулярную связку Вигера. ЗПВ тоньше, но многочисленнее, чем ППВ. Третья порция волокон, ЦЭВ, идущая от боковой поверхности оснований цилиарных отростков к экваториальной капсуле хрусталика, где они арочно и равномерно располагаются по экватору хрусталика вдоль линии их прикрепления [504, 620]. ЦЭВ слабее остальных зонулярных волокон и менее всего развиты. В зрелом возрасте они часто отмирают.

Участие связочного аппарата в уменьшении с возрастом аккомодационной способности подтверждается данными R. Michael и соавт., установившими снижение модуля упругости зонулярных волокон у людей старших возрастных групп [664].

Роли зонулярных волокон в нормальном аккомодационном процессе и развитии его нарушений посвящено исследование D. Goldberg [509], который сформулировал теорию согласованного синхронного (взаимовозвратного) действия зонулярных волокон. Согласно этой теории, при сокращении цилиарной мышцы ППВ ослабляется, а ЗПВ натягивается и оказывает силовое воздействие на заднюю капсулу хрусталика, изменяя его толщину и форму

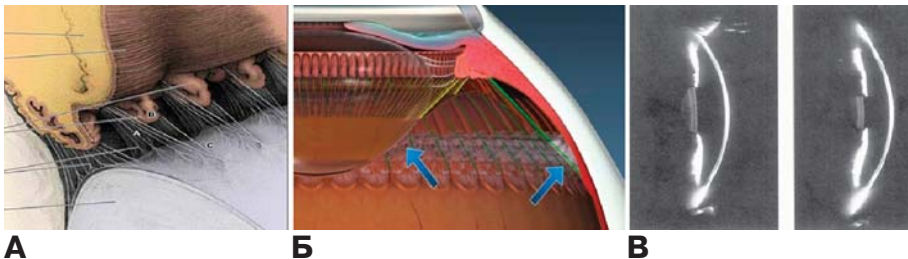


Рис. 6.5. Согласованное синхронное (взаимовозвратное) действие зонулярных волокон (А) [509]: при сокращении цилиарной мышцы передняя порция волокон ослабляется, а задняя натягивается, изменяя толщину хрусталика и форму его задней поверхности (Б). Во время расслабления цилиарной мышцы задние волокна ослабляются, и хрусталик сдвигается кзади из-за нарастающего напряжения передних связок (В) [509].

задней поверхности. Во время расслабления цилиарной мышцы задние волокна ослабевают, и хрусталик сдвигается кзади из-за нарастающего напряжения передних связок (рис. 6.5).

Кроме хрусталика и его связочного аппарата (зонулярных волокон), важнейшую роль в процессе аккомодации играет, безусловно, цилиарная мышца.

Как уже было упомянуто в главе 1, цилиарная мышца, относящаяся к категории гладких мышц, условно разделяется на три порции (мышцы Брюкке, Иванова и Мюллера), в которых мышечные волокна ориентированы в разных направлениях (рис. 6.6).

Меридиональная мышца Брюкке, самая мощная и длинная (в среднем 7 мм), прикрепляется к склере в области корнеосклеральной трабекулы и склеральной шпоры, свободно идет до зубчатой линии, где вплетается в хориоидею, доходя отдельными волокнами до экватора глаза. Общепринятым является мнение о парасимпатической иннервации этой мышцы [171].

Порция внутренних волокон (циркулярная мышца Мюллера) не имеет прикрепления, наподобие сфинктера радужки, и располагается в виде кольца в амой вершине короны цилиарного тела. При ее сокращении вершина короны «заостряется», и отростки цилиарного тела приближаются к экватору хрусталика. Принято считать, что иннервация циркулярной мышцы так же, как и меридиональной, парасимпатическая.

Между этими двумя порциями располагаются радиальные мышечные пучки (радиальная мышца Иванова), которые часто образуют переплетающуюся решетку [790]. Эта порция составляет основную мышечную массу короны цилиарного тела и, имея прикрепление к увеальной части трабекулярной сети в прикорневой зоне радужки, свободно оканчивается в виде расходящегося радиально венчика на тыльной стороне короны, обращенной к стекловидному телу. Очевидно, что при своем сокращении радиальные мышечные волокна, подтягиваясь к месту прикрепления, будут менять конфигурацию короны и смещать ее в направлении корня радужки. Несмотря на запутанность вопроса об иннервации радиальной мышцы, большинство авторов считают ее симпатической [171]. Л.А. Деев и соавт. [103] обнаружили не только наличие симпатических синапсов в цилиарном теле, но даже скопление адренергических нервных терминалей в области радиальной порции цилиарной мышцы.

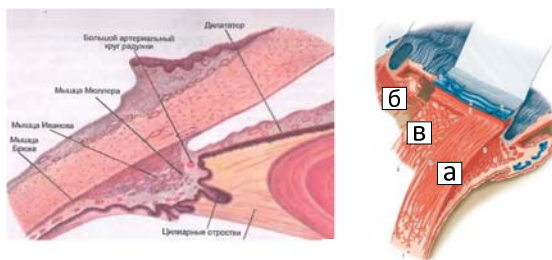


Рис. 6.6. Гистологическая фотография (слева) и схематическое изображение (справа) трех порций цилиарной мышцы: а – меридиональные волокна (мышца Брюкке), б – циркулярные волокна (мышца Мюллера), в – радиальные волокна (мышца Иванова) [790].

Большинство исследователей считают, что биомеханизм, обеспечивающий весь объем аккомодации от дальнейшей до ближайшей точки ясного зрения и, наоборот, от ближайшей точки ясного зрения до дальнейшей находится под влиянием симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и реализуется через активный и пассивный мышечные компоненты за счет сокращения радиальной мышцы Иванова (симпатическая иннервация) и расслабления меридиональной мышцы Брюкке (парасимпатическая иннервация) и циркулярной мышцы Мюллера (парасимпатическая иннервация) [171].

Вопрос о типе иннервации различных порций цилиарной мышцы важен как для правильного биомеханического представления ее работы в процессе аккомодации, для понимания вклада каждой порции в аккомодационный механизм, так и для разработки средств целенаправленного регулирования их функциональной активности (рис. 6.7).

В этом отношении плодотворным является применение медикаментозных моделей различных тонических состояний цилиарной мышцы. Так, В.В. Страхов и М.А. Бузыкин [292], используя инстилляции лекарственных средств (холинолитиков, адреномиметиков), активизирующих парасимпатические или симпатические рецепторы и тем самым воздействующих на различные порции цилиарной мышцы, с помощью УБМ зафиксировали изменение цилиарного тела и связочного аппарата хрусталика, подтвердив наличие активного механизма аккомодации глаза, как для близи, так и для дали.

Несомненно, УБМ и другие технологии визуализации (МРТ и др.) позволяют фиксировать изменение формы и геометрических параметров мышцы, ее смещение в процессе аккомодации, возрастные и другие особенности. Однако

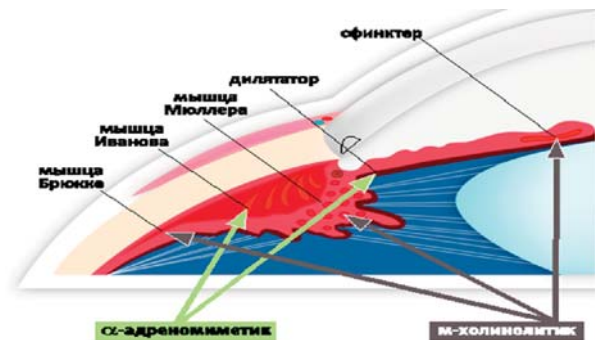


Рис. 6.7. Воздействие различных групп препаратов на состояние цилиарной мышцы: М-холиноблокаторы – торможение парасимпатического влияния: парез меридиональных и циркулярных волокон цилиарной мышцы (мышц Брюкке и Мюллера), α-адреномиметики – стимуляция симпатического влияния: активация радиальных волокон цилиарной мышцы (мышцы Иванова).

функциональные характеристики цилиарной мышцы, ее работоспособность, реакции на лекарственное или иное воздействие целесообразно также оценивать с помощью технических средств регистрации аккомодационного ответа.

Исследования показывают, что тонус цилиарной мышцы постоянно изменяется [78, 171, 418, 473]. Эти колебания называют аккомодационными микрофлюктуациями (АМФ). АМФ имеют

определенную частоту и состоят из низко- и высокочастотного компонентов. Низкочастотный компонент (частота менее 0,6 Гц) является фоновым и не имеет клинического значения, а высокочастотный компонент (частота между 1,0 и 2,3 Гц) отражает флюктуации волокон цилиарной мышцы, и его измерение дает возможность оценить сократительную способность мышцы [418, 577, 836, 853].

Для исследования АМФ используется аккомодограф Righton Speedy-Kver MF-1, осуществляющий частотный анализ АМФ методом трансформации Фурье. Компьютерная аккомодография позволяет детально оценивать работоспособность цилиарной мышцы, диагностировать функциональное состояние аккомодации, ее динамические изменения, в том числе на фоне лечебных мероприятий [109, 171].

Автоматическим и объективным является также исследование аккомодации с помощью бинокулярных авторефкератометров «открытого поля», например, Grand Seiko WR-5100K, WR-5500. Отличительной особенностью этих приборов является то, что благодаря открытому для взора испытуемого полю объект фиксации предъявляется в реальном (а не виртуальном) пространстве, предусмотрена возможность его перемещения от 20 см до бесконечности (5–6 м), а также приставления к глазам испытуемого линз различной диоптрийности, то есть измерения аккомодационного ответа в условиях дефокусировки [308–310]. С помощью этой методики можно определить, в частности, тонус аккомодации, являющийся одним из важных показателей динамической рефракции. В темноте, т.е. при отсутствии стимула к аккомодации, некоторый тонус цилиарной мышцы сохраняется, за счет чего оптическая установка глаза соответствует точке, занимающей промежуточное положение между ближайшей и дальнейшей точкой ясного зрения. На положение этой точки, называемой также точкой покоя аккомодации и определяемой по разнице величин статической (т.е. в условиях циклоплегии) рефракции глаза и темнового фокуса аккомодации (т.е. рефракции в отсутствие аккомодационного стимула), могут влиять состояние вегетативной нервной системы (баланс симпатической и парасимпатической иннервации) и целый ряд других факторов [310]. Определение этого показателя имеет большое значение как для выявления причин аккомодационных нарушений и связанных с этими нарушениями заболеваний глаз, в первую очередь миопии, так и для определения адекватных средств их коррекции.

Применение комплекса методических приемов, включающих средства визуализации (УБМ), регистрацию аккомодационных показателей с помощью аккомодографии и бинокулярного авторефкератометра «открытого поля», позволило детально изучить влияние курса инстилляций адrenomиметика — 2,5% раствора ирифрина (Промед Экспортс Пвт. Лтд., Индия) на состояние аккомодации в норме и при миопии. Ирифрин, содержащий в 1 мл 25 мг фенилэфрина гидрохлорида и 0,1 мг бензалкония хлорида, обладает выраженной альфа-адренергической активностью и при местном применении в офтальмологии суживает сосуды, расширяет зрачок, не вызывая циклоплегии.

Научно-практический интерес к препарату обусловлен тем, что он является единственным существующим в настоящее время средством, стимулирующим аккомодацию для дали путем воздействия на симпатическую нервную систему.

Показано, что курсовое применение 2,5% ирифрина изменяет тонус цилиарной мышцы и баланс вегетативной иннервации в сторону снижения тонуса парасимпатической нервной системы, вызывает сдвиг динамической рефракции в сторону ослабления, способствует повышению запасов относительной аккомодации и объективного аккомодационного ответа, что можно объяснить действием отрицательной аккомодации (аккомодации для дали) и улучшением работоспособности цилиарной мышцы [303]. При сочетании воздействия на симпатическую нервную систему (медикаментозная стимуляция ирифрином аккомодации для дали) с одновременным воздействием на парасимпатическую нервную систему (функциональные тренировки аккомодации при предъявлении стимула для близи) и физиотерапевтическим лечением, улучшающим состояние гемодинамики глаза, аккомодационная способность, нарушенная при миопии, улучшается наиболее значительно [82]. Полученные результаты подтверждаются данными аккомодографии на аппарате Speedy – K ver. MF – 1 [105]. В настоящее время ирифрин выпускается в виде глазных капель без консерванта (бензалкония хлорида), что существенно расширяет возможности его безопасного и эффективного использования для коррекции аккомодационных нарушений и профилактики прогрессирования миопии.

Кроме основных (активных) участников механизма аккомодации – хрусталика и его мышечно-связочного аппарата, о которых шла речь выше, в механизме аккомодации, как отмечалось в главе 1, принимает также участие хориоидея [818, 835].

Макроскопически границей хориоидеи и цилиарного тела служит зубчатая линия, *ora serrata*, которая является также границей оптической части сетчатки. Хориоидея представляет собой тонкую мягкую эластичную коричневую мембрану, находящуюся в состоянии умеренного напряжения. Толщина хориоидеи в районе заднего полюса глаза составляет 0,22 мм, она постепенно истончается по направлению к периферии до 0,10–0,15 мм [115]. На своем протяжении хориоидея прилежит к склере, а между этими оболочками находится узкая капиллярная щель – супрахориоидальное пространство. Задние концы более глубоко расположенных меридиональных волокон цилиарной мышцы переходят в эластические фибриллы хориоидеи. При сокращении меридиональных волокон цилиарной мышцы эта система эластических волокон натягивается [89]. Расположенные более поверхностно волокна цилиарной мышцы своими задними концами входят в состав эпихориоидеи, системы тонких соединительнотканых пластинок, расположенных под склерой. Через них эти мышечные волокна фиксируются непосредственно к внутренней поверхности склеры. Далее кзади с помощью подобных, но более коротких пластинок к склере фиксируется и сама хориоидея. Можно предположить, что эта эластическая супрахориоидальная система усиливает способность хориоидеи возвращаться из натянутого в исходное состояние в процессе аккомодации

при расслаблении меридиональных волокон цилиарной мышцы [89]. Хотя высказываются предположения об активной роли хориоидеи в аккомодации [89], есть и противники этой теории, считающие, что хориоидея все-таки пассивна при аккомодации и в ней отсутствуют гладкомышечные волокна, кроме гладкой мускулатуры крупных сосудов [27, 504]. Так, М. Зальцман [115] отмечает, что доказательство присутствия гладкомышечных волокон в строме хориоидеи является одной из самых трудных задач гистологии, и ему не удалось обнаружить эти волокна. В известных авторам биомеханических моделях аккомодации, учитывающих роль хориоидеи, например в работах [153, 155, 187, 259] она рассматривается как пассивный элемент.

Участие хориоидеи в механизме аккомодации представлено в работе [274] (рис. 6. 8). Авторы предлагают свое описание аккомодации вдаль (дезаккомодации) и вблизи, отводя хориоидею, по меткому определению А.И. Горбаня, роль своеобразной биологической пружины. При взгляде вдаль меридиональные и циркулярные волокна цилиарной мышцы расслабляются, ее радиальные волокна сокращаются, «растаскивая» циркулярные волокна подобно дилататору радужки. Эластичная хориоидея возвращается (сжимается) в свое исходное (нерастянутое) состояние, оттягивая место заднего крепления волокон цинновой связки кзади. ППВ цинновой связки при этом натягивается и прижимает хрусталик к стекловидному телу. При этом сам хрусталик вдавливается в переднюю пограничную мембрану (ППМ) стекловидного тела, но натянутая (и на этой фазе растянутая по поверхности ППМ) ЗПВ цинновой связки препятствует этому вдавлению. Хрусталик, таким образом, уплощается усилием передней порции волокон и прижимается к упругонапряженной поверхности ЗПВ и ППМ. Такое состояние стабильно и хорошо демпфирует возможные колебания хрусталика.

В этом описании механизма аккомодации упоминается и стекловидное тело. Его участие в обеспечении оптической настройки глаза для четкого виде-

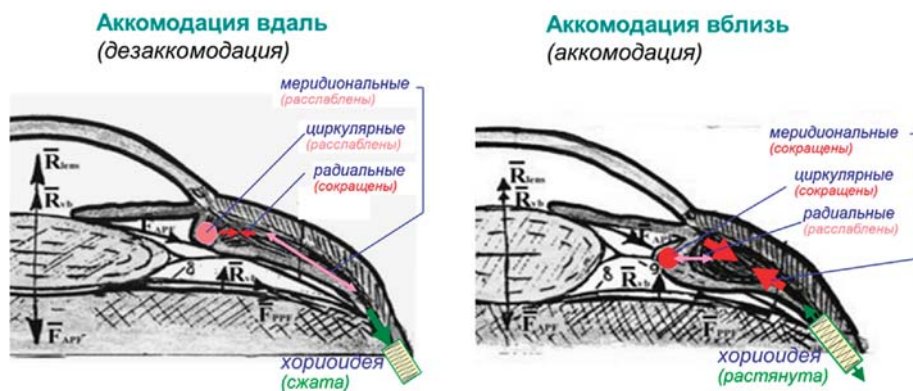


Рис. 6. 8. Схема механизма аккомодации с участием хориоидеи [89, 187, 274].

ния разноудаленных объектов является предметом активных дискуссий [125, 252, 253, 641]. Как уже отмечалось в главе 1, по-видимому, основная биомеханическая роль стекловидного тела, заполняющего всю внутреннюю полость глаза позади хрусталика, состоит в обеспечении нормального прилегания внутренних оболочек глаза друг к другу и к склере. По нашему мнению, стекловидное тело опосредованно и пассивно участвует в процессе аккомодации, демпфируя и подавлявая хрусталик и позволяя ему незначительно смещаться вдоль передне-задней оси (ПЗО) глаза.

Анализ различных теорий аккомодации свидетельствует о том, что еще одним фактором, определяющим поведение глаза при аккомодации, может являться жесткость склеры и внутриглазное давление (ВГД). Однако расчеты, произведенные с использованием биомеханической модели, показывают, что объем аккомодации практически не зависит от механических свойств склеры, если ее продольный (меридиональный) и окружной модули упругости находятся в диапазоне от 5 до 40 МПа [152, 259]. Хотя цилиарная мышца и оказывает воздействие на склеру, ее поверхность при сокращении цилиарной мышцы смещается незначительно (смещение не превышает 0,02 мм). Не установлено и влияния на объем аккомодации изменений ВГД, если его величина составляет от 10 до 30 мм рт. ст. [152]. Однако при нарушении вязкоупругих свойств склеры, (например, при миопии [132, 133]) даже такая небольшая ее деформация при относительно повышенном ВГД может стать частично необратимой и привести к постепенному изменению формы корнеосклеральной капсулы глаза и к прогрессированию миопического процесса.

Многие специалисты по аккомодации высказывали мнение о том, что определенную роль в механизме аккомодации могут играть экстраокулярные мышцы, хотя большинство все же рассматривают их в качестве дополнительных участников аккомодационного процесса [27, 78, 99, 100, 102, 433]. Крайнюю точку зрения высказывал в этой связи W. Bates [366], который считал, что изменение ПЗО, вызванное давлением косых мышц на склеру, является основным механизмом аккомодации, а хрусталик вообще не изменяет форму.

Для изучения влияния экстраокулярных мышц на аккомодацию выполнена серия расчетов в рамках биомеханической модели глаза, в которых одновременно задавалось сокращение цилиарной и разных групп экстраокулярных мышц [152–155, 259].

Моделирование показало, что существенное воздействие на объем аккомодации может оказать только избыточный тонус или расслабленное сокращение экстраокулярных мышц, неравномерно сжимающих глазное яблоко при его повороте.

Подобное (рассогласованное) воздействие мышц приводит к деформации глазного яблока и к незначительному увеличению длины его ПЗО. Это, по-видимому, объясняется неосесимметричным креплением глазодвигательных мышц к склере и неравномерным (по распределению физико-механических свойств) строением склеры, в частности ее повышенной жесткостью

в местах крепления сухожилий. Увеличение ПЗО тем больше, чем ниже модуль упругости склеры и чем значительней рассогласованность сокращений экстраокулярных мышц, но в расчетах не удалось получить удлинения ПЗО более 0,5 мм.

Это означает, в частности, что нарушение сбалансированной работы глазодвигательных мышц может приводить к клиническим последствиям, связанным не только с косоглазием, но и с нарушением аккомодационной способности, а также с прогрессированием миопии, поскольку механическая устойчивость миопической склеры ниже, чем в норме (при эметропии).

Необходимо отметить, что расчеты, выполненные при различных комбинациях сокращения экстраокулярных мышц относительно их расслабленного состояния, показывают только увеличение ПЗО глаза, ни в каком случае не получено ее укорочение. При согласованной работе экстраокулярных мышц [329, 790] расчетное изменение ПЗО не превышает 0,02 мм. Эти данные согласуются с результатами исследования А. Nurispahic и соавт. [688], которые получили в норме сходный показатель – в среднем $0,01 \pm 0,01$ мм. Тем самым теория аккомодации W. Bates [366] не подтверждается в положении, утверждающем, что в норме аккомодация осуществляется в основном за счет глазодвигательных мышц.

Моделирование работы экстраокулярных мышц показало, однако, что при их сокращении происходит некоторое смещение центра хрусталика относительно центра роговицы. Последним обстоятельством может объясняться то, что во время саккадических движений глаз зрительное восприятие снижается [14].

Этот результат совпадает с наблюдениями Гельмгольца: согласно его теории, при рассматривании предметов, расположенных на близком расстоянии, в человеческом глазу наряду с сокращением цилиарной мышцы, сужением зрачка, уменьшением глубины передней камеры происходит некоторое смещение хрусталика кпереди и книзу [545].

Несмотря на практически отсутствующее в норме влияние на величину ПЗО, повороты глаза (т.е. сокращения глазодвигательных мышц) в определенной степени вызывают отклонение оптической оси при сочетании хрусталиковой аккомодации и поворота глаза или просто при повороте, что может приводить к возникновению астигматизма, как компенсаторной реакции на отклонение оптической оси глаза. При этом собственно объем аккомодации изменяется незначительно. Учитывая, что в норме деформации экстраокулярных мышц не превышают 15%, максимальное падение объема аккомодации (расчетное значение для 35 лет) может составить около 1 дптр. Кратковременное возникновение искажения изображения, связанного с работой экстраокулярных мышц, скорее всего, остается незамеченным. В то же время продолжительные периоды искажений могут привести к необходимости их компенсации, что в свою очередь может вызвать развитие стойкого астигматизма оптической системы глаза. Взаимосвязь нарушений аккомодации

и астигматизма показана в работе М. Tsukamoto и соавт. [812], а также в недавней работе Е. Harvey и соавт. [537].

Роль еще одной структуры глаза – роговой оболочки – в механизме аккомодации глаза представляется, согласно данным литературы, спорной и не вполне однозначной. Согласно гипотезе Гельмгольца, в норме роговица не изменяет свою оптическую силу и не участвует в акте аккомодации [545].

Однако R. Bannop [365] высказал предположение, что в результате действия экстраокулярных мышц и передней порции цилиарной мышцы кривизна роговицы в процессе аккомодации может изменяться.

Современные данные, касающиеся участия роговицы в аккомодации, достаточно противоречивы. Одни исследователи считают, что изменения роговицы при аккомодации либо отсутствуют, либо незначительны [27, 222, 703], другие указывают на достоверные изменения оптических и геометрических параметров роговицы [205, 794].

Применение специальной эксциклоторзионной топографической карты и модифицированного видеокератоскопа для исследования изменения кривизны роговицы во время аккомодации у пациентов с эмметропией и кератоконусом позволило выявить лишь незначительные изменения роговицы во время аккомодации, которые исследователи объясняют близким расположением цилиарной мышцы к лимбу и воздействием экстраокулярных мышц во время конвергенции [394]. В пользу этого объяснения свидетельствуют данные J. He и соавт. [542], которые измеряли топографию роговицы одного глаза, пока другой глаз фиксировал стимулирующий объект в зеркале на расстоянии 4 м и 20 см. Специальная компьютерная программа позволила выявить статистически достоверное увеличение кривизны роговицы во время аккомодации в 1 мм зоне роговицы, при этом увеличение кривизны в 7 мм зоне было статистически не достоверным. В среднем радиус роговицы увеличился на 0,26 мм, что соответствовало снижению оптической силы на 0,16 дптр.

J. Strobel и M. Muller [794] изучали изменение горизонтального и вертикального меридиана роговицы во время аккомодации с помощью достаточно чувствительных аппаратов IOL Master и Scheimpflug camera. Авторы выявили достоверное увеличение вертикального меридиана на 0,17 мм, что соответствовало изменению оптической силы роговицы на 0,089 дптр. При исследовании на аппарате IOL Master статистически достоверно изменился как вертикальный меридиан (0,047 мм), так и горизонтальный (0,044 мм).

Все приведенные выше данные получены у лиц с эмметропией. Лишь в работе В.И. Лапочкина [205] представлена оценка кератограмм (с указанием оптической силы роговицы в 42 точках) пациентов с эмметропией и миопией при фиксации взгляда обоих глаз вдаль и (повторно) на объекте, расположенном в 6 см, т.е. в условиях максимального напряжения аккомодации и конвергенции. По результатам исследователя, изменения роговичного астигматизма составили от $0,96 \pm 0,23$ дптр до $5,56 \pm 2,1$ дптр, а оптическая сила роговицы в момент аккомодации снизилась с 41,6 дптр до 29,5 дптр [205]. Очевидно, столь значительное ослабление рефракции роговицы следует объяснить тем,

что в условиях максимальной конвергенции при фиксации на объект, расположенный в 6 см от глаз, повторному измерению рефракции подвергались не центральные, а периферические участки роговицы, обладающие, как известно, меньшей оптической силой. В любом случае полученные автором результаты говорят не об участии роговицы в акте аккомодации, а скорее о противодействии последней, так как ослабление преломляющей силы роговицы должно приводить к ослаблению клинической рефракции, в то время как при аккомодации, то есть при оптической установке глаза к близко расположенному объекту, происходит усиление его динамической рефракции [304].

Тщательное исследование, проведенное Е.П. Таруттой и соавт. [304], позволило выявить тенденцию к уменьшению оптической силы роговицы в горизонтальном меридиане при напряжении аккомодации, однако достоверных изменений этого показателя у обследованных лиц с миопией различной степени не обнаружено. Полученные результаты не подтверждают значимого участия роговицы в акте аккомодации. Такой же вывод был сделан на основе результатов биомеханического моделирования в работе [259].

6.2. БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИОПИИ

Прогрессирующая близорукость является одной из наиболее частых причин снижения зрения во всем мире, а также одной из ведущих причин инвалидности по зрению, как у детей так и у взрослых [12, 421, 658, 780]. По состоянию на 2012 г. около 30% жителей Земли являются близорукими [696]. Частота данной аномалии рефракции в развитых странах мира в последние десятилетия выросла до 19–42%, в частности в США частота миопии за последние 30 лет увеличилась в 1,7 раза (с 25% до 42%) [672,828]. В настоящее время в некоторых странах Юго-Восточной Азии, прежде всего в Китае и Южной Корее, распространенность миопии приняла характер своеобразной эпидемии, достигая 85–95% среди лиц молодого возраста, причем более чем в 20% случаев миопия является высокой (более 6 дптр.) [574, 579]. В Сингапуре среди детей в возрасте 6 лет в 11% случаев выявляется миопия. В России также наблюдается рост встречаемости миопии у детей: к 17 годам она выявляется по крайней мере у 34% школьников. По данным 2010 г., в структуре инвалидности по зрению в Российской Федерации миопия занимала III место (18%), а детской инвалидности – II [208]. По итогам всероссийской диспансеризации, заболеваемость детей и подростков миопией за 1990–2000 гг. выросла в 1,5 раза. В 2000 г. среди выпускников школ частота миопии достигала 26%, гимназий и лицеев – 50%, при этом на долю миопии высокой степени приходилось 10–12% [230]. В настоящее время в России страдают близорукостью свыше 28 млн человек, не менее 50% из них – прогрессирующей и осложненной.

При неблагоприятном течении миопия становится причиной развития патологии сетчатки, что в тяжелых случаях ведет к необратимому снижению корригированной остроты зрения и к инвалидности по зрению, наступающей

в трудоспособном возрасте. Рано приобретённая близорукость, возникающая у дошкольников, наиболее часто имеет неблагоприятный прогноз [296, 297].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы в изучении патогенеза миопии, много вопросов остаются нерешенными. Именно поэтому существующие возможности ранней диагностики, прогнозирования осложненного течения этого заболевания и его терапии далеко не всегда позволяют предотвратить возникновение миопии, остановить ее прогрессирование и развитие необратимых изменений глазного дна, приводящих к существенному снижению зрения [12, 421, 780].

Активное изучение проблемы миопии фактически инициировало развитие нового направления в научно-практической офтальмологии – исследований в области биомеханики глаза, поскольку в начале 70-х годов XX века заместитель директора по научной работе Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца проф. Э.С. Аветисов и его сотрудники, активно изучавшие патогенез прогрессирующей миопии, столкнулись с проблемой, потребовавшей знаний в области механики мягких тканей. Э.С. Аветисов выдвинул трехфакторную теорию патогенеза миопии, согласно которой ведущим фактором прогрессирования этой глазной патологии является нарушение опорных (т.е. механических) свойств корнеосклеральной оболочки глаза [12]. В связи с этим впервые была поставлена задача сравнительной оценки биомеханических свойств склеры нормального (эметропического) и миопического глаза. Для решения данной задачи в 1973 г. было организовано сотрудничество с Институтом механики полимеров АН Латвийской ССР, а в 1974 г. были опубликованы первые результаты биомеханических исследований склеральной ткани [17, 19]. Так было положено начало новому междисциплинарному научному направлению – исследованиям в области биомеханики глаза [231].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что прогрессирующая миопия связана с аксиальным удлинением глазного яблока. Однако механизм, лежащий в основе этого процесса, до сих пор остается не до конца ясным. В этой связи, а именно, для раскрытия патогенеза прогрессирующего увеличения при миопии размеров глазного яблока, изменения его формы и истончения оболочек предлагались различные биомеханические подходы [12, 97, 102, 317, 355, 357, 374, 517, 518]. В качестве основных биомеханических факторов, в той или иной степени участвующих в формировании миопической рефракции, рассматривались аккомодация, конвергенция, ВГД и склеральная оболочка глаза.

Чрезмерное и длительное напряжение *аккомодации* вследствие напряженного зрительного труда на близком расстоянии, по мнению многих авторов, способствует формированию миопической рефракции. Предлагались различные биомеханические механизмы, посредством которых осуществляется связь между аккомодацией, зрительной работой и развитием миопии: натяжение сосудистой оболочки, повышение ВГД, органические изменения формы хрусталика, застой крови и другие. На возможную роль локальных биомеханических

ких нарушений процесса аккомодации в генезе прогрессирующей миопии указывают, например, данные о временной остановке прогрессирования при применении циклоплегических (т.е. «выключающих» аккомодацию) медикаментозных средств, в первую очередь атропина [373]. Однако клинические наблюдения, а также данные экспериментальных исследований о развитии миопии у животных в отсутствие аккомодации и даже при пересечении зрительного нерва [725, 749, 831] говорят о том, что не аккомодация сама по себе, а, видимо, существование оптической дефокусировки (и нечеткого изображения на сетчатке) вследствие нарушения аккомодационной способности может явиться триггерным механизмом миопии. Натяжение же сосудистой оболочки глаза, возрастающее в процессе аккомодации, не может, вопреки гипотезе F. Young [876], привести к удлинению ПЗО глаза. Это убедительно показал G. Van Alphen [817], проведший на трупных глазах тщательные эксперименты по измерению растяжения хориоидеи под действием ВГД. Данные, которые он получил, свидетельствуют о том, что, хотя аккомодация и увеличивает механическое напряжение в сосудистой оболочке, в норме это не может привести к развитию миопии, поскольку одновременно уменьшается давление в супрахориоидальном пространстве и соответственно снижается механическое воздействие на склеральную оболочку глаза.

Конвергенция, которая, как и аккомодация, представляет собой нормальный физиологический механизм, активно участвующий в работе глаз на близком расстоянии, некоторыми авторами рассматривается в качестве патогенетической причины развития миопии [97, 517]. Считается, что в основе удлинения глаза в передне-заднем направлении лежит механическое воздействие на склеру — сжатие оболочек глазного яблока в процессе конвергенции экстраокулярными мышцами (в частности наружной прямой мышцей), причем речь идет как о механическом давлении мышц, вызывающем увеличение ВГД (и, как следствие, растяжение склеры), так и о натяжении склеры в задней полусфере глазного яблока, а именно в участках прикрепления мышц, вследствие сокращения последних. P. Green [517, 518], активный сторонник данной гипотезы, считает, что силы и механические напряжения, вызванные чрезмерной работой наружных мышц (по его мнению, преимущественно косых) приложены именно в задней половине глазного яблока. Обусловленное этим постоянное повышение ВГД и растяжение склеры приводит к деформации глазного яблока, которое приобретает форму вытянутого эллипсоида, что в свою очередь усугубляет ситуацию, поскольку, чем выше давление и радиус кривизны поверхности заднего полюса и соответственно тоньше оболочки глаза, тем выше их механическое напряжение [399]. Расчеты B. Friedman [484] показывают, что с увеличением степени миопии разница в уровне механического напряжения (по сравнению с эметропическим глазом) может составить около 60%. Однако, как подчеркивает E. Perkins [701], расчетная величина напряжения не соответствует той степени удлинения глазного яблока, которая наблюдается в реальности при миопии высокой степени, что ставит под сомнение «конвергентную» гипотезу.

Математическая модель А. Arciniegas и L. Amaya (1986), в которой глазное яблоко рассматривается в виде двух сопряженных тонких сферических оболочек (роговицы и склеры) различного диаметра и толщины, разделенных внутри напряженной диафрагмой, описывает взаимодействие двух механических факторов: внутреннего – ВГД и внешнего – упругих оболочек и наружных мышц (в том числе при конвергенции) [355]. Показано, что в норме даже повышенное давление не должно вызывать необратимой деформации оболочек глаза. Что касается глазодвигательных мышц, то их механическое воздействие на глазное яблоко в основном ограничивается областью прикрепления и полностью компенсируется соответствующим морфологическим строением этого участка нормальной склеры [835]. Следовательно, для развития такой неблагоприятной ситуации, как деформация глазного яблока (его удлинения в передне-заднем направлении) важен фактор длительности и кумуляции напряжений, а также аномальные (изначальные или приобретенные) механические характеристики оболочек глаза, в первую очередь склеры. Результаты, полученные с помощью биомеханической модели глаза (см. главу 5), показали, что при согласованном сокращении экстраокулярных мышц в процессе нормальной конвергенции и аккомодации расчетное изменение ПЗО не превышает 0,02 мм. Но нарушение их сбалансированной работы может приводить к клиническим последствиям, связанным не только с косоглазием, но и с нарушением аккомодационной способности, а также с прогрессированием миопии, поскольку механическая устойчивость миопической склеры ниже, чем в норме (при эметропии) [12, 153, 259].

Внутриглазное давление как фактор риска развития миопии постоянно дискутируется в офтальмологической литературе. Обсуждается в частности влияние напряжения аккомодации и конвергенции на его увеличение и, как возможное следствие, на развитие миопии, и вообще, патогенетическая роль ВГД в этом процессе, и здесь нет пока окончательного ответа.

С одной стороны, имеются данные об относительно более высоком (хотя и в рамках возрастной нормы) уровне офтальмотонуса в миопических глазах, по сравнению с эметропическими и гиперметропическими [183, 206, 425, 430, 447, 448, 806]. Косвенным подтверждением этого обстоятельства, возможно, является относительно частое сочетание миопии с глаукомой [591, 655] и сходство некоторых сопутствующих этим заболеваниям клинических особенностей [374]. К ним относятся в первую очередь наличие аномалий в углу передней камеры миопических глаз [108, 183], а также положительный ответ в виде повышения ВГД на стероидный провокационный тест у лиц с высокой миопией [737]. Существует даже радикальная точка зрения Т. Kelly [591], который считает миопию одной из разновидностей глаукомы.

С другой стороны, имеется целый ряд работ, в которых роль ВГД в генезе миопии подвергается сомнению. Во-первых, поиск общих для высокой миопии и глаукомы ультраструктурных аномалий трабекулярной сети либо не увенчался успехом [726], либо показал наличие незначительных патологических изменений угла передней камеры (причем лишь в темпоральной его

части) у пациентов с высокой миопией [634]. В.И. Лапочкин [206] обнаружил органическую патологию угла передней камеры только у 7% пациентов с миопией различной степени. Во-вторых, достоверная связь между уровнем ВГД и рефракцией в настоящий момент не выявлена, а тенденция к повышению ВГД, отмечаемая выше перечисленными авторами, может быть следствием миопии (из-за увеличенного объема миопического глаза), а не ее причиной [381, 425, 806, 881]. М. Edwards и В. Brown [447] делают вывод, что миопия гораздо больше может служить фактором риска повышения ВГД, чем наоборот. По их данным, до появления миопии у детей 7 лет и старше (в Китае) ВГД не было повышенным, но оно несколько возросло после ее возникновения (в среднем с 13,4 до 14,6 мм), оставаясь при этом в пределах возрастной нормы. Если считать относительно повышенный офтальмотонус фактором риска прогрессирования миопии у детей, то тогда применение β -блокаторов должно снижать его темп, а Е. Goldschmidt [512] и Н. Jensen [573] убедительно показали, что этого не происходит. Хотя, по данным этих авторов, относительно высокий уровень офтальмотонуса и сочетался с более высокой скоростью прогрессирования близорукости, но его достоверное снижение под действием тимолола не привело к снижению темпов прогрессирования, а применение этого препарата у детей с исходно низким ВГД даже ускорило процесс прогрессирования по сравнению с контрольной группой. По данным В.В. Страхова и Е.Г. Гулидовой, прогрессирование близорукости может протекать как на фоне высокой нормы ВГД (31,8% случаев), так и средней (48,8%) или низкой нормы ВГД (19,4%) [293]. Комплексное исследование факторов риска перехода миопии в осложненную форму, проведенное в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца [204, 305], не выявило достоверной причинной роли ВГД в этом процессе. Наконец, целенаправленное экспериментальное исследование по моделированию миопии у обезьян [489] показало, что существенное удлинение глазного яблока (на 2–3 мм) не сопровождалось повышением ВГД, но вызывало структурные изменения в склере, подобные тем, которые описаны в глазах людей с высокой миопией. В эксперименте на цыплятах непосредственное (интравитреальное) измерение ВГД также не выявило его увеличения в процессе развития миопии [850]. В то же время многие сторонники гипотезы причинной роли повышения ВГД в развитии миопии подчеркивают, что этот фактор может сыграть роль только в случае ослабленной, генетически неполноценной или истонченной склеры [355, 374, 375, 714, 865]. Проведенное нами сравнительное изучение уровня ВГД у детей с различной клинической рефракцией с помощью прибора ORA (об этом устройстве см. главы 1 и 3), не выявило достоверного повышения ВГД при миопии по сравнению с эметропией, однако показало небольшое (в пределах возрастной нормы) повышение ВГД при миопии средней и высокой степени по сравнению со слабой. Значения роговично-компенсированного давления, определяемого с помощью ORA, возможно, точнее отражают реальный уровень офтальмотонуса в миопических глазах, чем ВГД по Гольдману [158, 159].

Трехфакторная теория патогенеза миопии Э.С. Аветисова [12], обобщающая обширный клинический и экспериментальный материал, считает ослабленную аккомодационную способность глаза пусковым звеном возникновения и развития близорукости. Этот фактор сложно взаимодействует с генетической детерминированностью уже на первом этапе развития близорукости. Третье звено – взаимосвязь патологически измененной, ослабленной склеры и ВГД – обычно проявляет себя в стадии развитой миопии, однако не исключена возможность формирования миопии, начиная и с этого звена [12]. В связи с этим, изучение биомеханических особенностей миопической склеры представляется необходимой частью комплексного исследования такой сложной и многосторонней офтальмологической проблемы как прогрессирующая близорукость.

Роль склеры в патогенезе миопии. К настоящему времени накоплен большой фактический материал, подтверждающий участие склерального фактора в патогенезе прогрессирующей миопии. В опытах *in vitro* была установлена выраженная анизотропия и неоднородность механических свойств нормальной склеры как упруговязкого тела (см. главу 1), а также выявлены некоторые особенности ее биомеханических характеристик при миопии [15, 17, 19, 83, 132, 133, 135, 267, 743]. Оказалось в частности, что растяжимость склеры глаз взрослых при высокой миопии заметно больше, чем при эмметропии, особенно в области заднего полюса. Исследование упруго-прочностных характеристик склеральной ткани в возрастном аспекте позволило установить снижение прочности и модуля упругости экваториальной и задней областей склеры глаз взрослых при миопии средней и высокой степени по сравнению с возрастной нормой. Кроме того, обнаружено, что в части детских склер также наблюдаются подобные изменения [132, 135]. Этот факт свидетельствует о потенциальной «биомеханической уязвимости» склеральной оболочки этих детей, которые могут составить группу повышенного риска возникновения и развития близорукости.

По величине продольного модуля упругости E_{np} склера глаз взрослых с миопией средней и высокой степени не отличается от нормы лишь в передней области, в то время как в области экватора и заднего полюса величина E_{np} снижена почти до уровня, характерного для детских глаз [132, 135]. Видимо, более позднее физиологическое созревание этих областей склеры создает предпосылки для определенных структурных нарушений, связанных с развитием миопии. Полученные данные позволяют заключить, что растяжение склеральной оболочки при миопии, очевидно, начинается именно с экваториальной области и только затем в этот процесс вовлекается задний полюс глаза [132].

Биомеханические показатели изолированной склеры, полученные в основном при исследовании ее образцов в области больших, предельных нагрузок дают определенное представление о свойствах склеральной ткани, но с позиций диагностики прогрессирующего характера течения миопии наибольший интерес представляет изучение биомеханического поведения склеры *in vivo* и при нагрузках, близких к физиологическим.

В течение длительного времени единственным (хотя и косвенным) методом, предоставляющим возможность прямой клинической оценки биомеханических характеристик склеры, т.е. ее опорной функции, оставалось измерение ригидности глазного яблока (см. главу 2). Именно в силу этого обстоятельства данный метод получил достаточно широкое применение при исследовании патогенеза миопии. В целом полученные результаты демонстрировали снижение ригидности глаза при миопии, пропорциональное ее степени [25, 239, 291, 402, 820]. В работе J. Castren и S. Pohjola [402] показано, что при миопии до 3,0 дптр коэффициент ригидности (КР) не отличается от нормы, от 3,0 до 5,0 дптр резко падает, продолжая плавное падение до 18 дптр. При миопии выше 18,0 дптр КР слегка возрастает. Увеличение ригидности при очень высоких степенях миопии отмечали и другие исследователи [19]. В. Curtin [421] объясняет этот эффект тем, что при очень высоких степенях миопии склера, очевидно, достигает предела своей растяжимости, что и приводит к повышению ригидности. Однако не следует забывать, что на величину КР существенное влияние оказывают размеры глазного яблока, при высокой миопии значительно превышающие норму. Так, Е. Perkins [701] показал достоверную отрицательную корреляцию между длиной ПЗО и КР энуклеированных глаз человека: наибольшая ригидность наблюдалась на наименьших по размеру глазах, а среди равных по объему глаз наименьшая ригидность оказалась в подростковой возрастной группе (15 лет). Последнее обстоятельство может иметь особенно важное значение, поскольку свидетельствует о том, что в случае незавершенного процесса формирования глазного яблока его оболочка становится потенциально более уязвимыми для патологического растяжения и развития близорукости.

На необходимость разработки методов объективной (прижизненной) оценки свойств склеральной капсулы у пациентов с миопией указывали многие исследователи [12, 135, 298, 339, 421, 714]. Некоторую информацию в этом отношении давал клинический метод определения «коэффициента деформации склеры» (КДС) [20, 21], основанный на ультразвуковом измерении относительного укорочения ПЗО глазного яблока в ответ на его компрессию в сагиттальном направлении. С помощью этого метода было показано увеличение растяжимости склеры при миопии, коррелирующее с ее степенью, а также достоверное повышение биомеханической устойчивости корнеосклеральной капсулы миопического глаза после хирургического укрепления склеры — операции склеропластики [20, 21, 331]. Было предложено также использовать КДС как критерий при определении показаний к склеропластике инъекционным или хирургическим методом [260]. Однако адекватность данного метода и точность получаемых данных далеко не в полной мере отвечали поставленной задаче по целому ряду причин, в первую очередь из-за систематических и методических погрешностей измерения.

Адекватным, хотя и косвенным, методом оценки биомеханических характеристик склеры является определение акустической плотности (АПС) этой ткани [298, 324, 325]. Этот метод, основанный на прижизненном измерении

амплитуды затухания эхосигнала от склеральной капсулы глаза, позволил выявить достоверное снижение АПС как в экваториальной области, так и в области заднего полюса миопического глаза, коррелирующее с ее степенью, скоростью прогрессирования, состоянием глазного дна. Разработана методика прогнозирования возникновения периферических витреохориоретинальных дистрофий (ПВХРД) при миопии у детей и подростков с использованием значений АПС и проведена ее верификация на основе данных длительного (10-летнего) клинического наблюдения [305, 307].

Анализ кривых зависимости «напряжение—деформация», полученных для образцов изолированной нормальной и миопической склеры, показал, что она состоит из двух участков, соответствующих области обратимых деформаций (небольшого начального нелинейного участка и более протяженной области линейной зависимости), и области необратимых деформаций, где указанная зависимость носит выражено нелинейный характер. Оказалось, что при миопии средней и высокой степени область обратимых деформаций склеры в зоне экватора и особенно заднего полюса глаза сокращается в 1,5–2 раза, а диапазон необратимых деформаций в 1,5–2,5 раза возрастает. При этом пороговые значения напряжений, при которых происходит переход зависимости «напряжение—деформация» в область необратимых (пластических) деформаций достоверно ниже нормы, т.е. этот переход для миопической склеры происходит, в отличие от нормальной ткани, уже при физиологических или субфизиологических нагрузках. Можно считать, что отношение величины напряжения к соответствующей ему величине деформации, при котором зависимость «напряжение—деформация» переходит в область необратимых деформаций является тем биомеханическим критерием, который позволяет отличить нормальную склеру от патологически измененной в условиях живого глаза.

Данный критерий был использован при разработке клинического метода исследования биомеханических свойств оболочек глаза — офтальмомеханографии, а также специального устройства — офтальмомеханографа (ОМГ), позволяющего в циклическом режиме задавать силу, воздействующую на участок склеры и независимо измерять его смещение (прогиб), т.е. получить непрерывную зависимость «напряжение—деформация» [132, 133, 149, 150]. Было разработано программное обеспечение ОМГ, дающее возможность задавать рабочие параметры (величину, скорость и продолжительность нагружения и разгрузки, число циклов и их конфигурацию), а также анализировать полученные данные, которые в виде диаграммы выводятся на экран (рис. 6.9).

Определение остаточной деформации склеры после двух последовательных циклов нагружения позволяет установить соотношение между показателями ее упругости и вязкости у данного пациента. Исследуют доступный верхне-наружный участок склеры, расположенный в пределах потенциально наиболее уязвимой при миопии экваториальной области (см. рис. 6.9, А). Результаты клинического использования данной методики показали, что диаграммы обследованных детей и подростков с миопией отличаются от нормы по целому ряду количественных и качественных параметров (форма гистерезиса)

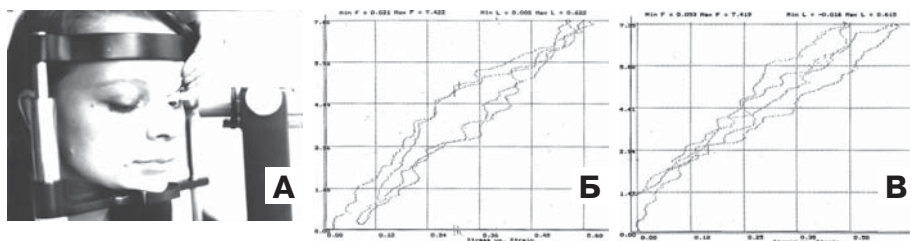


Рис. 6.9. Офтальмомеханография – метод клинического исследования биомеханических свойств роговицы и склеры. Принцип: получение непрерывной зависимости «напряжение–деформация» при локальном дозированном нагружении участка корнеосклеральной оболочки для определения соотношения параметров ее упругости и вязкости [132, 149]. А – проведение офтальмомеханографии. Б – зависимость «напряжение–деформация» при эмметропии. В – зависимость «напряжение–деформация» при прогрессирующей миопии.

зисных петель, их взаиморасположение, площадь), характеризующих соотношение упругих и пластических свойств склеральной оболочки глаза данного пациента (см. рис. 6.9, Б, В). Эти данные объективно свидетельствуют об изменении биомеханических свойств склеры в процессе развития миопии.

Получаемые с помощью ОМГ биомеханические показатели могли служить объективным диагностическим и прогностическим критерием для выбора лечебной тактики, в частности, для решения вопроса о целесообразности укрепления склеры при миопии. Однако в настоящее время эта методика не применяется для серийных исследований, так как офтальмомеханограф существовал только в виде испытательного макета.

Идея определения биомеханических показателей корнеосклеральной оболочки глаза на основе оценки соотношения ее упругих и вязких свойств, реализованная в офтальмомеханографе, была позже использована для создания серийного прибора ORA (Reichert, USA), о котором уже шла речь выше (см. главы 1 и 3). С помощью этого прибора получают графическую зависимость ВГД от времени воздействия на роговицу воздушного импульса (корнеограмму) и определяют два показателя, характеризующих вязкоупругие свойства роговицы: корнеальный гистерезис (КГ) и фактор резистентности роговицы (ФРР).

Клинические исследования детей и подростков с различной рефракцией с использованием ORA показали, что значения КГ закономерно снижаются по мере усиления рефракции, и при миопии средней и высокой степени этот показатель достоверно ниже, чем у детей аналогичного возраста с эмметропией и гиперметропией (рис. 6.10) [131, 160, 567]. Эти результаты дают основание предположить, что КГ характеризует биомеханические свойства не только роговицы, но корнеосклеральной оболочки в целом, и данный показатель может быть использован для оценки состояния ее опорной функции [142]. При этом достоверной корреляции между ФРР и клинической рефракцией у детей и подростков не обнаружено.

Интересные результаты были получены при параллельном изучении КГ и АПС у школьников с приобретенной и врожденной прогрессирующей и осложненной миопией различной степени. Оба эти показателя закономерно снижались по мере усиления рефракции, однако приобретенная и врожденная миопия достоверно различались по показателю КГ, а осложненная и неосложненная форма миопии – по показателю АПС, который оказался более чувствительным, чем КГ,



Рис. 6.10. Значения (медианы) корнеального гистерезиса у детей и подростков с различной клинической рефракцией.

индикатором наличия дистрофических изменений глазного дна миопического генеза. Это значит, что для адекватной оценки состояния склеральной оболочки в клинической практике необходимо учитывать форму миопии обследуемого пациента. Такой же подход требуется и при использовании биомеханических показателей для определения прогноза течения миопии. Полученные результаты показывают, что наименьшие значения КГ и АПС характерны для осложненного течения приобретенной миопии высокой степени. При этом осложненная форма врожденной миопии характеризуется более высокими показателями КГ и АПС, чем приобретенная высокая миопия [160].

Анализ корнеограмм, полученных для глаз с различной рефракцией, показал, что КГ является интегральным показателем, включающим суммарную (результатирующую) информацию о состоянии упругих и вязких характеристик ткани. При миопии, очевидно, снижение КГ обусловлено повышенной вязкостью склеры (за счет этого воздушный импульс ORA быстрее затухает) [144].

Таким образом, биомеханические исследования позволили установить, что при прогрессировании миопии сокращается диапазон упругих деформаций склеры и увеличивается вклад вязкого компонента, поэтому даже при физиологических нагрузках происходит постепенное накопление ее пластических деформаций, что в результате приводит к необратимому растяжению склеральной оболочки и к увеличению ПЗО глаза. Раскрытие этого биомеханического механизма дает ключ к более глубокому пониманию патогенеза миопии и к разработке обоснованных мер профилактики ее прогрессирующего и осложненного течения.

Чтобы выявить причины, лежащие в основе биомеханических нарушений, исследовали связь механических характеристик нормальной и миопиче-

ской склеры с ее основными биохимическими показателями. Было установлено, что изменение при миопии упруго-прочностных параметров склеры в наибольшей степени определяется поражением соединительнотканной структуры ее экстрацеллюлярного матрикса, а именно, снижением содержания общего коллагена при одновременном повышении уровня его растворимых фракций, что свидетельствует об определенной незрелости коллагеновых структур. Кроме того, установлены патологические изменения межучточной субстанции склеры, в первую очередь снижение содержания ее основного компонента – гликозаминогликанов (ГАГ) [71, 133]. Существенным фактором биомеханической стабильности экстрацеллюлярного матрикса склеры являются поперечные внутри- и межмолекулярные связи (сшивки), уровень которых в миопической склере достоверно снижен [133, 566]. Это снижение может быть вызвано дисбалансом некоторых микроэлементов (в первую очередь меди) [568]. В целом все эти изменения свидетельствуют о сдвиге тонкого баланса между синтезом и катаболизмом коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса склеры в сторону преобладания процессов деградации [12, 28, 133]. Возможно, ключевую роль в аномальной активации катаболизма склерального матрикса играют специфические протеиназы, в частности металлопротеиназа-2 (ММР-2), поскольку трехкратное увеличение ее активности обнаружено при экспериментальной миопии у землероек [524].

Нарушение при прогрессирующей миопии метаболизма склеры, по всей видимости, является проявлением общих обменных нарушений в системе соединительной ткани (СТ) организма [66, 104, 160, 161, 245, 326]. Действительно, биохимические исследования показателей состояния СТ у детей и подростков в период активного прогрессирования близорукости выявили сдвиг равновесия между синтезом соединительнотканной структуры, в первую очередь коллагеновых, и их распадом, так же как и в миопической склере, в сторону усиления катаболизма: обнаружена повышенная экскреция ГАГ и коллагена, повышение активности гиалуронидазы и уровня свободного и пептидосвязанного оксипролина крови, нарушение баланса микроэлементов, участвующих в метаболизме СТ [66, 71, 133].

Нарушения при прогрессирующей миопии обмена в системе СТ организма, по-видимому, приводят к тому, что у детей и подростков как с приобретенной, так и врожденной близорукостью гораздо чаще выявляются биомеханические нарушения опорно-двигательного аппарата, в частности, плоскостопие, сколиоз, гастроптоз и др. [104, 160, 160, 284, 326]. У взрослых пациентов с высокой миопией выявлены множественные признаки гиперэластичности СТ, в том числе синдром гипермобильности суставов [212]. Обнаружено, что проявления этого синдрома наблюдаются и у подростков с прогрессирующей миопией [160]. Клинические признаки общих биомеханических нарушений, обусловленных дисплазией СТ, нарастают по мере усиления рефракции. Так, при эмметропии и слабой гиперметропии подобные нарушения отмечены лишь в 33,3% случаев, в то время как при миопии слабой степени эти нарушения выявляются в 2 раза чаще – у 76,9% детей и подрост-

ков. При миопии средней и высокой степени частота этих нарушений достигает 82,4% и 89,2% соответственно. При этом в группе пациентов с врожденной миопией те или иные признаки дисплазии СТ встречались еще чаще – в 91,7% случаев.

При осложненной приобретенной и врожденной миопии частота нарушений опорно-двигательного аппарата не была выше, чем при неосложненном течении (соответственно, 77,8 и 88,3%). Как при приобретенной, так и при врожденной миопии чаще наблюдались статические деформации позвоночника (сколиоз и кифоз, 45%) и стопы (плоскостопие, 42%). Немного реже выявлялись динамические деформации, в первую очередь гипермобильность суставов (32%). В отдельных случаях отмечены сращение мочек ушей и другие проявления дисплазии СТ. Более чем в половине случаев (57%) наблюдались различные комбинации названных выше нарушений.

Поскольку выявление признаков гипермобильности суставов не требует специальных условий и может быть проведено в кабинете офтальмолога, этот показатель целесообразно использовать для косвенной оценки индивидуального состояния СТ и учитывать при определении лечебной тактики.

Возможно, одним из факторов (или признаков) нарушения общего метаболизма СТ и метаболизма коллагеновых структур склеры являются гормональные сдвиги [12, 364]. В пользу этого предположения свидетельствуют первые результаты изучения гормонального статуса у подростков с прогрессирующей миопией, выявившие дисбаланс как половых (тестостерона и эстрадиола), так и глюкокортикоидных (в первую очередь кортизола) гормонов [156, 160].

Еще одним мало изученным фактором, возможно, связанным с развитием общих и местных нарушений биомеханических свойств СТ у детей и подростков с прогрессирующей близорукостью, являются особенности их вегетативного статуса, поскольку, как известно, вегетативная нервная система (ВНС) играет существенную роль в процессах адаптации организма, в том числе и в развитии СТ. В единичных исследованиях выявлен дисбаланс ВНС у детей с нарушениями аккомодации при миопии [81, 407]. В этой связи важно отметить, что, по данным И.А. Викторовой и соавт. [72], при диспластическом синдроме преобладает симпатикотония, в то время как у здоровых детей чаще наблюдается эйтония (нормотония), реже ваготония (парасимпатикотония). Одним из принятых и клинически значимых показателей баланса ВНС считается вегетативный индекс Кердо (ИК) [592].

$$\text{ИК} = (1 - d/p) \times 100,$$

где d – диастолическое давление, p – частота пульса. При полном вегетативном равновесии (эйтония) индекс близок к нулю; при преобладании симпатических влияний (симпатикотония) значение ИК имеет положительный знак, парасимпатических (ваготония) – отрицательный [26, 72].

Полученные данные в целом показывают увеличение значений ИК по мере усиления клинической рефракции, что можно расценить как свидетель-

ство нарастающего дисбаланса ВНС. Так, при слабой гиперметропии и миопии слабой степени ИК находятся практически в пределах нормальных значений, характерных для эйтонии, в то же время при миопии средней степени этот показатель повышается и достоверно отклоняется от нормы в диапазон положительных значений, что означает сдвиг баланса ВНС в сторону симпатикотонии. Однако при дальнейшем росте степени миопии разброс индивидуальных значений ИК резко увеличивается, отмечаются его существенные отклонения как в диапазон положительных, так и отрицательных величин.

Анализ данных, полученных в группе детей и подростков с миопией высокой степени, показал, что при приобретенной высокой миопии сдвиг ИК в отрицательный диапазон (область ваготонии) в основном характерен для пациентов с осложненным течением приобретенной миопии. Различие между средними значениями ИК в группах с неосложненной и осложненной приобретенной высокой миопией оказалось статистически достоверным, что позволяет интерпретировать это различие как признак неблагоприятного течения миопического процесса: сдвиг в сторону ваготонии (преобладание тормозящих влияний на состояние ВНС) можно рассматривать как неблагоприятный прогностический критерий развития осложнений на глазном дне.

При осложненной форме высокой врожденной миопии среднее значение ИК достоверно выше, чем при неосложненной, однако этот сдвиг в основном лежит в области положительного диапазона, что свидетельствует о дисбалансе ВНС симпатикотонического характера в отличие от приобретенной осложненной миопии, где отмечено преобладание ваготонических сдвигов. В целом, согласно полученным данным, врожденная миопия характеризуется более низким индивидуальным разбросом значений ИК, чем приобретенная миопия, но и при данной форме миопии увеличение ИК при динамическом наблюдении можно рассматривать как фактор риска ее неблагоприятного (прогрессирующего или осложненного) течения. Поскольку определение ИК не требует никаких специальных условий или устройств, кроме прибора для определения артериального давления и частоты пульса, динамику этого показателя можно использовать в качестве дополнительного критерия для контроля течения миопии и эффективности проводимой терапии.

Таким образом, приведенные выше данные позволяют рассматривать соединительнотканную оболочку миопического глаза – склеру как ткань-мишень, поскольку в этой ткани при прогрессирующей миопии общие диспластические и биомеханические нарушения проявляются наиболее значительно и приводят к выраженному ослаблению ее опорной функции [161]. У детей и подростков с прогрессирующей миопией местные биомеханические нарушения (снижение КГ и АПС) сочетаются с общими проявлениями дисплазии СТ, с относительно пониженным уровнем кортизола и нарушением баланса ВНС (увеличением абсолютного значения ИК). Врожденная миопия и миопия с осложненным течением характеризуются определенными особенностями перечисленных нарушений, которые необходимо учитывать при диагностике и прогнозировании течения миопического процесса. ИК и по-

казатель гипермобильности суставов, доступные для определения в рамках обычного осмотра у офтальмолога, целесообразно использовать в качестве дополнительных критериев контроля течения миопии, для выбора индивидуальной тактики лечения, в том числе для определения показаний к склероукрепляющему вмешательству и оценки его эффективности.

Результаты биомеханических исследований заложили основу для разработки эффективных методов диагностики прогрессирующей миопии и патогенетически ориентированных технологий ее склероукрепляющего лечения [133, 296, 302].

Как было отмечено выше, в качестве диагностических критериев, позволяющих прямо или косвенно судить о состоянии опорной функции склеры и о характере течения миопического процесса, были предложены следующие клинические показатели: корнеальный гистерезис, акустическая плотность склеры, уровень сывороточного кортизола, наличие (и степень) гипермобильности суставов, вегетативный ИК.

Благодаря результатам биомеханических исследований склеральной ткани было выявлено, что наиболее уязвимой на начальных этапах прогрессирования миопии является задне-наружная область склеральной оболочки, которую в первую очередь необходимо укреплять для стабилизации патологического процесса [12, 132, 267]. С этой целью был разработан безоперационный способ укрепления склеры при прогрессирующей миопии – инъекция склероукрепляющая (ИСУ), который в силу минимальной инвазивности вмешательства в основном предназначался для остановки прогрессирования миопии у детей и подростков. Суть ИСУ заключается во введении на задне-наружную поверхность склеры вспенивающейся полимерной композиции, которая после полимеризации образует эластичный гель, механически укрепляющий склеру и стимулирующий биосинтез коллагена [12, 132, 133]. В процессе биодеградации формируется новый биокомпозит «склера – новообразованная соединительная ткань», который, как показали экспериментальные биомеханические исследования, обладает повышенной устойчивостью к растяжению. Для усиления склероукрепляющего воздействия ИСУ был разработан новый состав ИСУ, включающий в себя координационное соединение меди с пиридоксином. Биомеханические испытания подтвердили в эксперименте эффективность предложенного состава, клинические результаты также оказались выше, чем при применении обычного состава [297, 298, 359].

Полимерная композиция была использована и для оптимизации биомеханических и адгезивных свойств склеральных трансплантатов, применяющихся для хирургического укрепления склеры. Было показано, что обработка донорских трансплантатов полимерной композицией ускоряет их приживание и формирование более плотного сращения со склерой реципиента, что в конечном итоге обуславливает более выраженный склероукрепляющий эффект как в эксперименте, так и в клинике [300].

Биомеханические исследования способствовали созданию новых пластических материалов, в том числе не имеющего мировых аналогов биологически активного синтетического материала, широко используемого в настоящее время в офтальмохирургии как для укрепления склеры при прогрессирующей миопии, так и для пластики ее дефектов и формирования культи при энуклеациях глазного яблока [157, 301].

В последние годы биомеханические исследования склеры направлены на разработку принципиально новой стратегии коррекции нарушенных опорных свойств миопической склеры, предусматривающей воздействие на внутреннюю структуру склеральной ткани с целью повысить ее устойчивость к механическим нагрузкам за счет увеличения количества стабилизирующих поперечных химических связей в ее коллагеновых структурах [96, 140, 858, 859]. Этот подход, так называемый кросслинкинг склеры, вызываемый ее ультрафиолетовым облучением и/или воздействием химических агентов, показал свою высокую эффективность в эксперименте на животных, что свидетельствует о безусловной перспективности дальнейших исследований, в результате которых эта технология в будущем станет доступной в клинической практике.

Таким образом, даже сжатое изложение реализации биомеханического подхода к решению проблемы прогрессирующей миопии позволяет, на наш взгляд, сделать вывод о его плодотворности и о целесообразности активного развития.

6.3. БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛАУКОМЫ

В настоящее время глаукома занимает второе место в мире среди причин слепоты [229]. По прогнозам специалистов к 2020 г. число пациентов с глаукомой, слепых на оба глаза, достигнет 11,1 млн [208, 713, 719]. Несмотря на высокую медико-социальную значимость этого грозного заболевания и постоянные усилия ученых и клиницистов всего мира, направленные на поиск его причин, этиология и патогенез глаукомного поражения остаются по-прежнему до конца неизученными, что тормозит создание новых эффективных методов его профилактики и лечения.

Согласно общепринятой точке зрения, первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к мультифакториальным заболеваниям с пороговым эффектом, т.е. возникает в тех случаях, когда совокупность неблагоприятных факторов превышает некоторый порог, необходимый для включения патофизиологических механизмов болезни [237]. Диагноз «первичная открытоугольная глаукома» объединяет большую группу заболеваний глаз с различной этиологией, для которых характерны следующие особенности: открытый угол передней камеры (УПК) глаза, значение ВГД выше толерантного для зрительного нерва уровня, развитие глаукомной оптической нейропатии с последующей атрофией (экскавацией) головки зрительного нерва, возникновение типичных дефектов поля зрения [229]. Понятие индивидуально переносимого (толерантного) и интолерантного ВГД, по-видимому, впервые было предложено А.М. Водовозовым в 1975 г. [73], который считал, что толерантным для

зрительного нерва считается такой уровень ВГД, который не вызывает функциональных изменений зрительно-нервного аппарата глаза. Затем этот термин стал интерпретироваться более широко: толерантное ВГД предположительно обеспечит больному наименьшие темпы прогрессирования глаукомы на срок ожидаемой продолжительности его жизни [79, 107]. Однако факторы, которые обуславливают формирование индивидуального уровня ВГД, вызывающие его повышение и, как следствие, развитие глаукомного поражения, до сих не вполне определены.

Учитывая сложность проблемы, ее высочайшую медико-социальную значимость, представляется очевидным, что только объединенные усилия ученых-офтальмологов и представителей смежных специальностей могут обеспечить успешное продвижение в понимании патогенеза этого мультифакториального заболевания и в разработке эффективных средств его терапии. Полезный вклад в решение этой проблемы могут внести, на наш взгляд, идеи и методы биомеханики, поскольку многие аспекты развития глаукомного процесса укладываются в сферу ее возможностей. Современный взгляд на участие биомеханических факторов в возникновении и прогрессировании глаукомного

поражения наглядно представлен на схеме, предложенной J. Downs и соавт. [436] (рис. 6.11).

Это участие проявляет себя как на макро-, так и на микро- и даже на наноуровне, поскольку включает регуляцию ВГД и ликворного давления, изменение механических характеристик внутриглазных тканей, связанное с ремоделированием коллагеновых и других белковых и небелковых структур дренажной зоны, диска зрительного нерва (ДЗН), решетчатой пластинки и собственно склеры, сдавление аксонов ганглиозных клеток сетчатки, блокаду аксонального транспорта (рис. 6.12).

В этой связи проблемы, связанные с корректным измерением ВГД, вопросы возможного влияния ригидности фиброзной капсулы глаза (или определенных ее участков) на результаты тонометрии, и, что особенно важно, на состояние путей оттока и развитие глаукомной экскавации, роль в этом процессе соотношения внутриглазного и ликворного (вну-

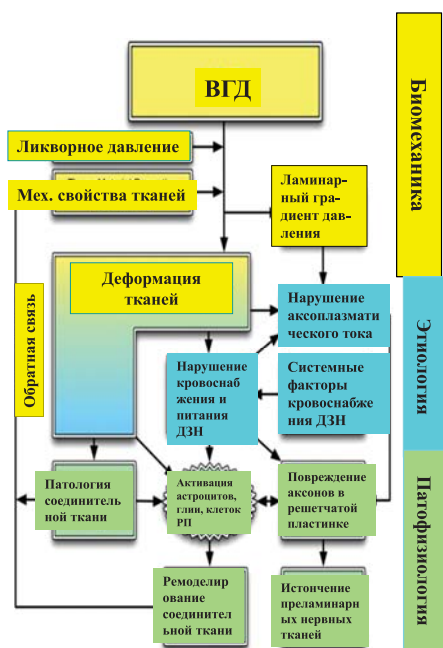


Рис. 6.11. Участие биомеханических факторов в возникновении и прогрессировании глаукомного поражения [436].

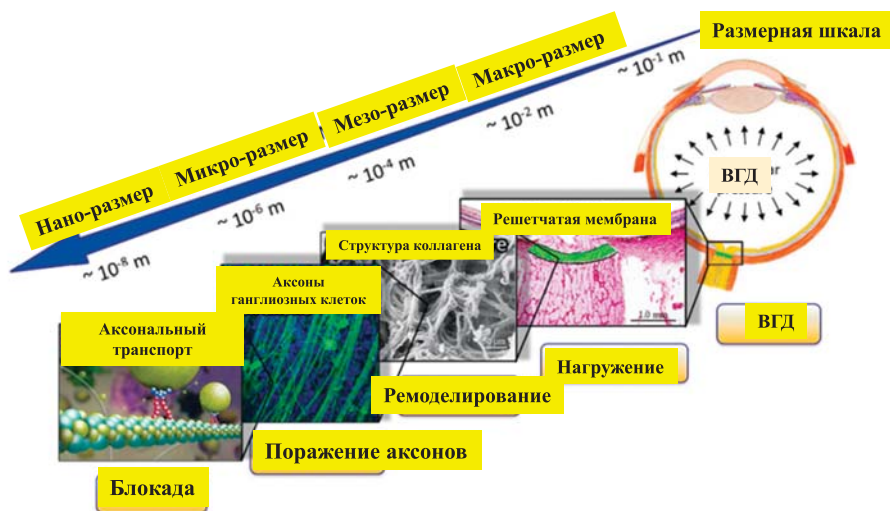


Рис. 6. 12. Патогенез ПОУГ: мишени воздействия биомеханических факторов [607].

тричерепного) давления стали в последние годы предметом целенаправленных биомеханических исследований.

В главе 3, где обсуждались вопросы точности определения ВГД, в том числе толерантного, на основе механико-математического моделирования, было рассмотрено влияние на эти показатели биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы.

Согласно современным представлениям, нарушение структурных и биомеханических свойств склеры в области ДЗН и корнеосклеральной оболочки глаза в целом может играть существенную роль в патогенезе ПОУГ [24, 30, 35, 50, 79, 137, 138, 144, 145, 175, 176, 196, 269, 290, 437, 460, 637, 771].

Еще в 1967 г. В.И. Козлов экспериментально измерял рост диаметра склеры энуклеированных глаз при увеличении его объема. Склера глаукомных глаз оказалась менее податливой (более ригидной), чем склера здоровых глаз [180]. Проведенные позднее по результатам этого эксперимента расчёты показали, что модуль упругости склеры здорового глаза предположительно составляет 2 МПа, а глаукомного – 6 МПа [276].

Исследователи-клиницисты также предполагают, что биомеханические характеристики корнеосклеральной капсулы могут быть дополнительными критериями, характеризующими течение ПОУГ [34, 35, 138].

Предполагают, что развитие ПОУГ сопровождается патологическим ускорением естественных геронтологических процессов изменения эластичности и упругости оболочек глаза. В свою очередь повышение ригидности склеры, при отсутствии устойчивой нормализации ВГД, может предрасполагать к прогрессированию глаукомного процесса [146, 182, 236, 273, 280, 502].

Теоретические работы О.В. Светловой, И.Н. Кошица и соавт. с конца 90-х годов развили концепцию старения и повышения ригидности корнеосклеральной оболочки глаза, как важного звена в патогенезе ПОУГ [273, 798]. На основе этой концепции авторами были предложены принципы регуляции оттока и продукции водянистой влаги, в том числе так называемый «механизм дыхания склеры», а также идеи гипотензивных хирургических и фармакологических воздействий на склеру для лечения глаукомы и способы диагностики глаукомы [194, 195].

Надо отметить, однако, что в недавно проведенном эксперименте, где моделировали глаукомное поражение на глазах молодых и старых макак-резус, получили более выраженные проявления глаукомного процесса именно у молодых животных, а не у старых, как можно было ожидать, исходя из указанной выше гипотезы [872]. Эти данные коррелируют с ранее полученными результатами, которые показали, что у старых кроликов в норме модуль упругости выше, чем у молодых, но при этом коэффициент легкости оттока достоверно не отличается в этих группах. Если же искусственно увеличивать уровень поперечной связанности склеры за счет формирования сшивок не возрастной, а другой природы [96, 130] и тем самым повышать модуль ее упругости, то отток внутриглазной жидкости заметно снижается [147]. По-видимому, процесс старения (пусть даже и ускоренного) отличается от глаукомного ремоделирования склеры тем, что действуют другие механизмы, изменяющие проницаемость склеры и ее демпфирующую способность в результате воздействия повышенного ВГД. Кроме того, есть основания полагать, что исходные изменения структурно-биомеханических свойств склеры могут способствовать повышению ВГД и в дальнейшем развитию глаукомного процесса [143].

Действительно, эксперименты показывают, что изменение биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы взаимосвязано с изменением ВГД. Так, на основании данных, полученных с помощью спектральной интерферометрии при обследовании обезьян с индуцированной ПОУГ, создана 3D модель склеры [501], которая позволила выявить увеличение жесткости склеральной ткани при длительном подъеме ВГД. Эксперимент, проведенный на свиных глазах, также показал увеличение жесткости перипапиллярной склеры и решетчатой пластины (РП) при повышении ВГД [804].

I. Sigal и соавт. [771], изучая биомеханические свойства ДЗН путем моделирования, определили, что деформация РП зависит больше от прочности и толщины склеры, а также диаметра склерального канала, нежели от прочности РП и формы экскавации. В дальнейших работах, анализируя характер изменений ДЗН в ответ на повышение ВГД, авторы оценили около 20 биомеханических параметров, из которых выделили 5 наиболее важных: упругость склеры, радиус глазного яблока, упругость РП, ВГД, толщина склеры. При вводе этих параметров в созданную ими биомеханическую модель удалось показать, что воздействие ВГД на ДЗН опосредовано изменением биомеханических свойств склеры.

М. Girard и соавт. также полагают, что биомеханические свойства склеры в области заднего полюса играют определенную роль в патогенезе глаукомы. При продолжительном подъеме ВГД происходит увеличение жесткости склеры, при этом, как считают авторы, повышается устойчивость ДЗН к губительному действию давления [501], но на начальном этапе в некоторых глазах может наблюдаться, наоборот, повышенная податливость склеры. Эти биомеханические изменения являются, по-видимому, следствием ремоделирования ее экстрацеллюлярного матрикса [500, 501].

В эксперименте, проведенном I. Thornton и соавт., также выявлено увеличение жесткости склеры, в частности ее перипапиллярной зоны и РП, в ответ на повышенное ВГД. В то же время кросслинкинг (процедура увеличения уровня поперечных химических связей в коллагеновых структурах) этой зоны уменьшает чувствительность комплекса ДЗН/РП к такому повышению, что в дальнейшем, по мнению авторов данного исследования, может стать новым направлением нейропротекторной терапии [804].

С другой стороны, результаты измерений ВГД в передней камере выделенных свиных глаз, заполненных одинаковым объемом жидкости, показали, что при искусственном повышении – путем кроссликинга – жесткости роговицы растет уровень ВГД [637]. При этом более эластичная роговица (кадаверных глаз человека) способна предотвратить колебания ВГД, вызываемые резкими изменениями объема [575]. В то же время повышенная жесткость корнеосклеральной капсулы снижает ее демпфирующую способность (особенно в области РП и ДЗН) при скачках ВГД, свойственных течению данного заболевания [637].

Таким образом, с одной стороны, эксперименты демонстрируют увеличение жесткости склеральной ткани при повышении ВГД, а с другой стороны – искусственное повышение жесткости корнеосклеральной оболочки с помощью кроссликинга способствует уменьшению эластичности и прогиба РП и снижению демпфирующих свойств корнеосклеральной оболочки в целом.

Как известно, существуют две основные теории патогенеза глаукомной оптической нейропатии, т.е. нейродегенерации ганглиозных клеток сетчатки, – механическая и ишемическая [75, 237, 534]. Согласно этим представлениям, увеличение ригидности фиброзной капсулы, снижающее демпфирующие свойства оболочки, способствует повреждающему воздействию колебаний ВГД на волокна зрительного нерва и никак не может, на наш взгляд, быть компонентом нейропротекторной терапии.

С помощью метода атомно-силовой микроскопии было обнаружено, что в глаукоматозных глазах модуль упругости юкстаканаликулярной ткани трабекулярной сети выше, чем в норме. С помощью методов математического моделирования, где юкстаканаликулярная ткань представлена как гибкая мембрана с порами, выявлена прямая зависимость между увеличением модуля упругости и ухудшением проницаемости этой структуры [631]. J. Kim и соавт. высказали предположение о том, что у пациентов с глаукомой нарушенный отток внутриглазной жидкости через естественные дренажные пути может быть вызван

повышенной плотностью соединительнотканых структур и жесткостью юкстаканаликулярной ткани, снижающей проницаемость трабекулярной зоны и препятствующей транссклеральному движению внутриглазной жидкости [597]. Математическое моделирование гидравлической системы глаза показало, что состояние гидродинамики зависит от коэффициента ригидности глаза, коэффициента легкости оттока и от показателя ригидности внутренних сосудов глаза [311]. Подтверждением этого вывода могут служить результаты недавно проведенного эксперимента, показавшего, что рост модуля упругости склеральной ткани в области трабекулы, вызванный избыточным формированием поперечных сшивок коллагена, приводит к достоверному ухудшению оттока внутриглазной жидкости [147, 268], что может в свою очередь стать причиной развития ПОУГ. Более того, уменьшение в эксперименте избыточной плотности склеры и ее модуля упругости за счет коллагенолитической терапии (снижения уровня поперечных связей в коллагеновых структурах склеры с помощью коллагенолитического препарата коллалазина) приводит к нормализации оттока внутриглазной жидкости. Первые результаты клинического применения коллалазина при ПОУГ свидетельствуют о перспективности нового (ферментативного) направления терапии этого заболевания [147, 268].

Выполненное недавно экспериментальное исследование [598] подтвердило и развило представление, выдвинутое в работе Е.Н. Иомдиной и соавт. [147] о роли повышенного уровня поперечной связанности (кросслинкинга) коллагена склеры как фактора, не только повышающего ригидность склеральной оболочки, но и снижающего отток внутриглазной жидкости, в развитии глаукомного поражения. У мышей опытной группы увеличивали кросслинкинг склеры с помощью инъекций сшивающего агента (глицеральдегида), а затем вызывали стойкую гипертензию и развитие специфического поражения зрительного нерва и сетчатки за счет блокады дренажных путей; у мышей группы сравнения индукция глаукомного поражения проводилась на фоне интактной склеры. В результате в опытной группе экспериментальных животных (с избыточным уровнем поперечной связанности коллагена склеры, повышенной жесткостью и сниженной проницаемостью склеральной ткани) потеря ганглиозных клеток была существенно более значительной, чем в группе сравнения, т.е. чувствительность к глаукомному поражению была выражена значительно сильнее [598].

Итак, теоретические умозаключения, результаты математического моделирования, данные, полученные на энуклеированных глазах и на экспериментальных моделях глаукомы (в том числе, на обезьянах), свидетельствуют о наличии тесной связи между структурно-биомеханическими свойствами трабекулярной ткани, РП и собственно склеры, а также об изменении свойств этих структур в процессе развития глаукомного процесса [50, 273, 397, 513, 534, 631, 674, 771, 795, 845, 873]. В то же время возможности прямой оценки биомеханических показателей *in vivo* в настоящее время весьма ограничены.

Одним из исследований такого рода является проведение лазерной интерферометрии и пневмотонометрии у пациентов с ПОУГ, которое позволило

установить снижение амплитуды ВГД и пульсации глазного дна, связанных с сердечным циклом, что косвенно подтверждает увеличение жесткости корнеосклеральной капсулы при развитии заболевания и в то же время свидетельствует о возможном неблагоприятном воздействии данного фактора на гемодинамику глаукомных глаз [560]. Это совпадает с мнением В.В. Страхова и В.В. Алексеева, которые полагают, что развитие глаукомного процесса начинается с нарушения обмена соединительной ткани глаза, затем изменяется гидродинамика, растет ВГД, и только потом ухудшаются показатели гемодинамики, при этом изменениям подвержены не только магистральные сосуды, но микроциркуляторное русло [290].

Для характеристики механических свойств корнеосклеральной оболочки давно используют коэффициент, связывающий изменение ВГД с соответствующим ему изменением объема глазного яблока, который принято называть коэффициентом ригидности (КР) глаза. Подробно вопросы ригидности глаза рассмотрены в главе 2. Как было указано, КР вычисляется по уравнениям J. Friedenwald [483]. По расчетам J. Friedenwald, величина КР примерно постоянна в популяции, составляя для людей среднего возраста при любом ВГД выше 5 мм рт. ст. 0,021 мм рт. ст./мкл. Эти данные совпадают с полученными В.В. Страховым и В.В. Алексеевым значениями $KP = 0,0214 \pm 0,0005$ мм рт. ст./мкл для здоровых глаз [289, 291]. По другим данным, КР в диапазоне физиологических значений ВГД в среднем составляет для нормального глаза 0,0126 мм рт.ст./мкл, достоверно увеличиваясь с возрастом [695]. Однако многие авторы считают, что КР не остается постоянной величиной и существенно зависит от уровня ВГД [239].

В клинической практике КР рассчитывается с помощью дифференциальной тонометрии и эластотонометрии, в первую очередь для того, чтобы определить величину истинного ВГД. В России также применяется методика эластотонометрии по Филатову—Кальфа, позволяющая определить КР, но из-за сложности ее выполнения и неоднозначности интерпретации результатов она используется достаточно редко.

В.В. Страхов и В.В. Алексеев [289] предложили метод динамической ригидометрии, использующий коэффициент E_0 , величина которого не зависит от уровня ВГД и позволяет получить прижизненное представление о совокупности свойств склеры: прочности, растяжимости, остаточной деформации, объединенных понятием ригидности. Зарегистрированное повышение уровня ригидности и снижение эластичности склеральной ткани при ПОУГ, значительно превосходящее инволюционные изменения уже в самом начале заболевания, авторы связывают со склеротическими и дегенеративными процессами в склеральной соединительной ткани, что, по их мнению, может иметь патогенетическое значение.

Еще в 70-е годы А.П. Нестеров и соавт. определили, что интерпретация результатов исследования механических свойств корнеосклеральной оболочки глаза осложнена присущей ей упруговязкой реакцией на деформацию, т.е. изменением деформации в зависимости от времени воздействия [239]. Это обо-

сновывает необходимость динамического измерения ВГД и вязкоэластических свойств оболочек глаза.

Такую возможность предоставляет аппарат для оценки биомеханических свойств глаза *Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert, США)*, который в последние годы приобрел особую популярность (см. главы 1 и 3). Исследования, проведенные с помощью *ORA*, показали значимость не только толщины роговицы, но и ее биомеханических показателей: КГ и ФРП [5, 9, 172, 644, 645, 650, 654].

По сравнению с показателями здоровых людей, в группе пациентов с глаукомой среднее значение КГ оказалось значительно ниже, а разброс показателей шире [35, 138, 441, 650, 754]. По данным А. Kotecha и соавт., ФРП описывает ВГД-независимую биомеханическую особенность роговицы, которая в норме увеличивается с ее толщиной и уменьшается с возрастом пациента [604].

На основании исследований, проведенных с использованием *ORA*, некоторые авторы высказали предположение, что низкое значение КГ – независимый фактор возникновения и прогрессирования глаукомного процесса [35, 138, 353, 660, 845]. По их мнению, низкое значение КГ является результатом «корнеального ремоделирования» при глаукомном процессе, а повышение ФРП наблюдается в результате снижения эластичности роговицы под воздействием повышенного ВГД. ФРП и КГ являются показателями кумулятивного эффекта эластичного и вязкого сопротивления, оказываемого деформируемой поверхностью роговицы под воздействием воздушной струи и отражают общую резистентность корнеосклеральной оболочки глаза [144, 233]. В частности, низкие показатели ФРП свидетельствуют о снижении, по сравнению с нормой, резистентности роговицы [233]. В то же время не все исследователи рассматривают КГ как независимый риск-фактор развития глаукомы [400].

Результаты обследования пациентов с ПОУГ с помощью *ORA* показали, что биомеханические параметры корнеосклеральной оболочки глаза при ПОУГ отличаются от параметров, полученных при обследовании здоровых добровольцев аналогичных возрастных групп. Снижение КГ при ПОУГ (сравнение показателей проводилось при компенсированном ВГД) происходит параллельно с развитием патологических структурных изменений ДЗН, ухудшением полей зрения, что свидетельствует о специфичности и чувствительности этого показателя [34, 138]. При асимметрии глаукомного процесса КГ оказывается ниже на худшем глазу [34, 349]. Надо при этом иметь в виду, что КГ отрицательно коррелирует с величиной ВГД, поэтому сравнение групп пациентов по этому параметру надо проводить только при значениях ВГД, находящихся статистически в одном диапазоне [797].

КГ, по всей видимости, отражает биомеханические свойства не только роговицы, но и корнеосклеральной капсулы глаза в целом [144, 269]. Прямые измерения податливости переднеэкваториального отдела склеры глаукомных глаз с помощью тонометра Шюотца показали повышение жесткости склеры по мере развития ПОУГ [796].

В работе О.В. Светловой и соавт. [269] в группе из 660 здоровых испытуемых и больных глаукомой с помощью прибора ORA исследовались временные параметры: 1) время аппланации, т.е. период времени от начала пневмовоздействия до момента первой аппланации роговицы; 2) время отклика, т.е. период времени, за который роговица проходит путь от момента первой аппланации до момента второй аппланации (при возвращении к исходному состоянию). По данным авторов, время аппланации, отражающее степень ригидности корнеосклеральной оболочки, увеличивается с возрастом у здоровых испытуемых, а в глаукомных глазах — по мере прогрессирования заболевания. Время отклика, отражающее, по неподтвержденному мнению авторов, функциональное состояние эластических волокон корнеосклеральной оболочки, снижается с возрастом в здоровых глазах и по мере прогрессирования заболевания в глаукомных глазах [118].

Увеличение жесткости склеральной оболочки при прогрессировании ПОУГ также подтверждается исследованием АПС, проведенным по методике, разработанной Ф.Е. Фридманом и соавт. [324]. Оказалось, что АПС в области экватора и заднего полюса глаза (наряду с коэффициентом ригидности Фриденвальда и КГ) выше в эмметропических глазах с глаукомой. Повышенную ригидность корнеосклеральной оболочки, обусловленную изменением свойств склеральной ткани, предлагается рассматривать как фактор риска развития глаукомы [24].

В целом, фактические данные, полученные при обследовании роговицы и склеры глаукомных больных, подтверждают патогенетический вклад нарушенной биомеханики корнеосклеральной оболочки глаза в развитие ПОУГ: в процессе развития глаукомного поражения происходит изменение биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки в сторону повышения жесткости, обуславливающее нарушение проницаемости трабекулярной ткани и снижение демпфирующих свойств наружной оболочки глаза, что способствует прогрессированию этого заболевания.

Выявленные биомеханические изменения фиброзной капсулы глаза у пациентов с ПОУГ не укладываются, по-видимому, в рамки естественных геронтологических процессов, в их основе, очевидно, лежит нарушение метаболизма соединительнотканной оболочки. Выполненный Н.И. Затулиной и соавт. многофакторный клинический эксперимент с продолжительностью наблюдений в 15 лет [119–124] позволил разработать новую концепцию патогенеза ПОУГ. Результаты этих исследований свидетельствуют о нарастающей дезорганизации соединительнотканых элементов в дренажной системе глаукомного глаза, что является причиной нарушения циркуляции внутриглазной жидкости. Сопrotивление движению внутриглазной жидкости, а также другие биомеханические эффекты, вызванные нарушением соединительной ткани, связаны главным образом с экстрацеллюлярным матриксом [144], основным структурным белком которого является коллаген.

Целенаправленное исследование, проведенное Н.А. Даниловым и соавт. [95] и Е.Н. Иомдиной и соавт. [145], позволило выявить, что в глаукомных

глазах коллаген составляет около 50% от сухой массы ткани и около 70% от общего содержания белка. Следует отметить, что эти величины существенно превышают характерное для нормальной склеры взрослого человека содержание коллагена ($39 \pm 4\%$), приведенное в работе F. Keeley и соавт. [589]. Более того, прослеживается отчетливая тенденция к росту уровня коллагена в тканях и средах глаза по мере развития глаукомного процесса [34, 360].

Изучение микроциркуляторного русла хориоидеи, сетчатки, зрительного нерва показало, что изменения сосудов вторичны по отношению к патологии соединительной ткани [79, 120]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что начальным звеном в патогенезе ПОУГ является нарастающая дезорганизация, деструкция соединительной ткани, как переднего, так и заднего отрезков глаза, что в последующем было подтверждено результатами изучения интегрального показателя начальной стадии глаукомы по клиническим признакам.

Как известно, соединительная ткань состоит из клеток, волокнистых (фибриллярных) образований и основного вещества. Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) представлен коллагеновыми структурами, гликопротеидами, протеогликанами, ГАГ, а также неколлагеновыми структурными белками – фибронектином, ламинином и др. Состояние ЭЦМ и в первую очередь коллагеновых структур склеры при глаукоме пока изучено явно недостаточно и отражено лишь в единичных публикациях. Так, Л.Д. Андреева и соавт. обнаружили, что при далеко зашедшей стадии глаукомы в склере выявляются признаки мукоидного набухания, т.е. увеличение количества свободных (не связанных с белком) ГАГ [29, 31]. Л.Г. Сеннова определила, что в начальной стадии глаукомы изменения ЭЦМ склеры носят очаговый характер, они аналогичны физиологическому старению, но являются более глубокими: зоны отека, распада волокон чередуются с зонами склероза. По мере прогрессирования процесса усиливается дезорганизация коллагена: разволокнение, истончение отдельных пучков, отек и диссоциация; накапливаются ГАГ, увеличивается количество дегенеративно-измененных клеток [277]. В то же время при естественном старении отмечается утолщение трабекулы (в 2–3 раза) главным образом в результате накопления спиралевидного коллагена, увеличивается количество базального материала, уменьшается количество протеогликанов. Изменяется, по-видимому, и архитектура (пространственная ориентация) коллагеновых волокон, направление их хода преимущественно в области заднего полюса глаза, такие результаты получены при экспериментальном моделировании глаукомы [704].

Особое внимание при изучении глаукомной склеры следует уделять коллагеновым волокнам, поскольку именно они играют ведущую роль в осуществлении биомеханической функции этой ткани [128, 129, 481]. Известно, что многообразие соединительных тканей определяется тонкими различиями в аминокислотном составе разных типов коллагена, его ко- и посттрансляционной модификацией, способами укладки макромолекул в фибриллы и органи-

зацией фибрилл, взаимодействием фибрилл с другими химическими компонентами тканевого матрикса [128, 129, 363].

В норме в склере выявляются коллагены I, VI и VIII типов с подавляющим преобладанием изоформы I типа [589, 829]. По данным иммуногистохимического исследования, у пациентов с ПОУГ в склере происходит накопление фибронектина, коллагена I и III типа [30, 112, 113, 123]. Однако количественный аминокислотный анализ образцов склеры глаукомных глаз показал существенное повышение уровня коллагена I типа при отсутствии детектируемых количеств коллагена III типа [34, 145].

Для образования коллагеновых волокон достаточной прочности необходимо связывание включенных в состав агрегатов макромолекул тропоколлагена с помощью системы внутри- и межмолекулярных поперечных связей. Лишь после завершения формирования этих ковалентных связей достигается стабилизация коллагеновых структур. Образование поперечных связей осуществляется двумя путями – ферментативным и неферментативным (гликация) [130]. Ферментативный путь характеризуется тем, что с участием медьсодержащего фермента лизилоксидазы происходит окисление α -аминогрупп N- и C-терминальных остатков лизина и гидроксизина с образованием основания Шиффа (группировка $-C=N-$). Эти незрелые сшивки встречаются в молодой соединительной ткани. В дальнейшем эта группировка реагирует с остатком гистидина с образованием производного гистидиногидроксизинонорлейцина – так формируются зрелые сшивки. После образования зрелых сшивок коллаген становится нерастворимым в воде и кислотах. Неферментативный путь (гликация) играет ключевую роль в процессе старения организма. Полное описание всех химических реакций, приводящих к конечным продуктам гликации (advanced glycation end-products – AGEs) в настоящее время отсутствует. В коллагенсодержащих тканях увеличение сшивок, образованных путем гликации, наблюдается с возрастом и проявляется уменьшением проницаемости, увеличением жесткости и потерей эластичности ткани [362, 363].

Механические свойства соединительной ткани сильно зависят от концентрации поперечных сшивок, стабилизирующих ее структуру: в их отсутствии коллагеновая ткань была бы неспособна выдерживать физиологические нагрузки [287, 362, 363, 481].

Аналогичные изменения должны происходить и в корнеосклеральной оболочке. Так, ригидность глазного яблока, определенная в эксперименте на интактных глазах свиней, составляла $0,0047 \pm 0,0005$ мм рт. ст./мкл. В то же время в глазах, обработанных 1% раствором глицеральдегида (химическим агентом, увеличивающим количество поперечных сшивок), этот показатель вырос до $0,0063 \pm 0,0006$ мм рт. ст./мкл, а при обработке 4% раствором глицеральдегида – до $0,0071 \pm 0,0005$ мм рт. ст./мкл [637].

Самые последние исследования свидетельствуют о том, что прогрессирующее ПОУГ приводит к формированию избыточных поперечных химических

связей в коллагеновых структурах склеры, повышающих ее жесткость [34, 94, 95, 137, 145].

Эти данные получены с помощью термического анализа, который широко используется в настоящее время для оценки структурной стабильности коллагена в различных видах соединительной ткани. Термомеханическая стабильность коллагена, характеризующаяся температурой денатурации (эндотермическим температурным пиком T_m), существенно зависит от пост-трансляционной модификации макромолекул коллагена. Повышение T_m соответствует увеличению стабильности коллагенового волокна, вызванному образованием внутри- и межмолекулярных ковалентных связей, а уменьшение энтропии денатурации коллагена объясняется возрастанием более термостабильной фракции коллагена, сохраняющей конформацию тройной спирали при нагревании [129].

Рост поперечных сшивок в склере может быть вызван накоплением конечных продуктов гликации (КПГ), связанным с активацией процессов патологического старения тканей глаза при глаукоме. Резкое повышение содержания КПГ в ЭЦМ диска зрительного нерва, решетчатой пластине и сетчатке глаукомных глаз в последние годы описывалось в литературе [802]. Однако метод, позволяющий определить уровень КПГ, – флюоресцентный анализ – демонстрирует одинаковый уровень флюоресценции образцов склеральной ткани здоровых пожилых людей и пациентов той же возрастной группы с разными стадиями ПОУГ, а, следовательно, одинаковый уровень КПГ [14]. Данных об увеличении активности лизилоксидазы и образовании поперечных сшивок ферментативным путем в литературе не описано. Выявлено, что при глаукомном процессе в трабекулярной сети возрастает уровень трансглутаминазы и индукторов её синтеза [492, 844]. Н.А. Данилов и соавт. [95] предполагают, что трансглутаминаза способствует образованию поперечных сшивок амидной природы между аминокислотными остатками глутамина и (гидрокси)лизина. Подобные сшивки весьма устойчивы к нагреванию и должны оказывать влияние на рост T_m , однако вследствие своей аналогичности белковым пептидным связям эти сшивки полностью разлагаются при кислотном гидролизе, не позволяя выявить изменения при аминокислотном анализе.

Итак, в склере глаукомных глаз, так же, как и в здоровых глазах, в основном присутствует коллаген I типа. По мере прогрессирования ПОУГ происходит увеличение его содержания и рост поперечной связанности коллагеновых структур, что лежит в основе увеличения жесткости и снижения проницаемости склеры. Увеличение концентрации коллагена и общего числа поперечных сшивок в сочетании с тем, что уровень возрастного сшивания коллагена в склере при глаукоме совпадает с характеристиками естественного старения, свидетельствует о специфическом патологическом изменении состояния основного компонента ЭЦМ склеры, что может являться существенным фактором патогенеза ПОУГ.

Однако, судя по единичным морфологическим исследованиям, есть основания полагать, что дезорганизация и деструкция соединительной тка-

ни склеры как переднего, так и заднего отделов глаза может быть не только следствием ПОУГ, но также начальным звеном в ее патогенезе [119–124]. Так, показано, что уже на ранней стадии развития глаукомы в ЭЦМ склеры дренажной зоны выявляются морфологические изменения: зоны отека, и дезорганизации коллагеновых волокон чередуются с зонами склероза. По мере прогрессирования глаукомы дезорганизация усиливается: отмечаются отек, диссоциация и истончение коллагеновых пучков [801].

Еще более скудно освещено в литературе состояние при глаукоме другого фибриллообразующего биополимера склеры, напрямую влияющего на ее биомеханические свойства, – эластина. Как известно, эластин, составляющий в норме около 2% сухого веса склеры, имеет гидрофобную природу наподобие эластомеров [829, 834]. Он состоит из цепей аминокислот, соединенных через определенные промежутки жесткими химическими связями. В норме с возрастом количество эластиновых фибрилл в склере и их диаметр увеличиваются, достигая максимума к 16–22 годам [585]. В дальнейшем происходит постепенное снижение числа эластиновых волокон. Они располагаются в основном во внутренних слоях склеры заднего полюса глаза, на границе с сосудистой оболочкой; однако определенное количество этих волокон обнаружено и в средних слоях переднеэкваториальной склеры [651, 679].

Внимание исследователей, изучавших состояние эластиновых волокон в норме и при глаукоме, было сосредоточено в основном на РП склеры, поскольку считается, что эластичность РП и ее адаптация к колебаниям ВГД обеспечивают именно эти структурные элементы. По мнению М. Hernandez и соавт., изучавших экспериментальную глаукомную оптикопатию у обезьян, синтез эластина может компенсаторно увеличиваться, что приводит к развитию эластоза, проявляющегося, по данным электронной микроскопии и иммуногистохимии, образованием больших аморфных агрегатов неправильной формы. Эти изменения эластических волокон нарушают податливость и эластичность РП, вовлеченной в глаукоматозный процесс [547]. Кроме того, с возрастом отмечается увеличение перекрестных сшивок эластина (десмозин, изодесмозин), что является причиной возрастного снижения податливости РП [835] и может способствовать деформации волокон зрительного нерва в порах РП глаукомного глаза. Н. Quigley и соавт. [720] на основе данных трансмиссионной электронной микроскопии показали, что по мере прогрессирования глаукомного процесса эластические волокна РП диссоциируются от других соединительнотканых элементов склеры, вызывая нарушение ее устойчивости к хронически повышенному ВГД. При этом состояние коллагенового матрикса и в особенности эластических структур собственно склеры при ПОУГ пока изучено явно недостаточно.

В последнее время разработаны новые технологии визуализации структурных особенностей различных биологических тканей, в частности разработан новый метод исследования – нелинейная оптическая микроскопия (НЛОМ), часто называемая мультифотонной микроскопией [750, 882]. Это один из наиболее популярных и быстро развивающихся на сегодняшний день

оптических методов наблюдения трехмерных структур с субмикронным разрешением. НЛОМ основана на нелинейном взаимодействии света со средой, ответный сигнал которой пропорционален квадрату интенсивности света. Существуют два типа сигналов, ответственных за формирование образа объекта – генерация второй гармоники (ГВГ) и двухфотонная флюоресценция (ДФФ). Сигналы обоих типов возникают без введения экзогенных красителей, но при очень высоких плотностях мощности зондирующего излучения (свыше 100 MW). Такие мощности достигаются в локальном объеме фокусировкой излучения лазеров с длительностью импульса примерно 100 фемтосекунд. Использование системы гальвосканеров и пьезо-управляемых объективов позволяет изменять положение объема, из которого возникает сигнал в плоскости и глубине образца. Таким образом, НЛОМ обладает большими возможностями для трехмерной визуализации субклеточных структур и их изменений с высоким пространственным и временным разрешением (так называемая 4D-микроскопия).

НЛОМ открывает новые возможности для визуализации мельчайших структур и оптического секционирования, достигаемого за счет использования нелинейного возбуждения. Значительная площадь сканирования позволяет исследовать большое число клеток и параметров в одном эксперименте. Благодаря своим достоинствам метод нашел широкое применение для изучения микроструктур в биологических объектах, включая получение изображения структуры отдельных клеток и изучение их динамики в реальном времени. В том числе данный метод предоставляет возможность детального изучения морфологии тканей глаза, в частности соединительной ткани, ее клеточных элементов, коллагеновых волокон и пучков [851]. С этой целью используется регистрация ГВГ. Проведенное М. Нап и соавт. [530] исследование коллагена роговицы и склеры изолированных свиных глаз с регистрацией ГВГ продемонстрировало адекватность метода и подтвердило известные данные о том, что фибриллы коллагена роговицы упакованы регулярно в виде поликристаллической решетки, что обеспечивает прозрачность роговицы. И, наоборот, фибриллы склеры обладают неоднородной, трубкообразной структурой, поддерживающей высокую жесткость и упругость склеральной ткани. По мнению авторов, фундаментальное изучение коллагеновых волокон с использованием прижизненной томографии ГВГ может стать в будущем чувствительным методом клинического исследования и мониторинга заболеваний роговицы, а также контроля эффективности их лечения. В частности, НЛОМ позволяет количественно оценить уровень поперечных швов коллагена роговицы после ее укрепления методом кроссликинга при кератоконусе [403, 791]. В единственном найденном нами в доступной литературе мультифотонном исследовании образцов перипапиллярной зоны склеры глаз с глаукомой с помощью этого метода выявлена существенно сниженная анизотропия этой области по сравнению с нормальной тканью [403].

Первое исследование, в котором НЛОМ была применена для сравнительного изучения склеры нормального и глаукомного глаза, проведенное

Е.Н. Иомдиной и соавт., показало, что структура коллагена склеры в норме визуализируется по регистрации первым детектором ГВГ [143]. Этот сигнал кодируется зеленым светом. Второй детектор регистрирует сигнал ДФФ, возникающий как от эластина, так и от коллагена, и кодируется красным светом. При совмещении картин на НЛОМ изображениях коллагеновые структуры выглядят желто-зелеными, а эластические структуры – красными. Применение данных окрасок позволяет селективно анализировать морфологию основных компонентов склерального матрикса – коллагена и эластина. Выявлено, что коллагеновые волокна наружной поверхности склеры в норме

в основном собраны в пучки. Последние пересекаются между собой, расположены преимущественно параллельно склеральной поверхности и образуют слой. Между пучками наблюдаются многочисленные тонкие коллагеновые волокна с диаметром ≤ 1 мкм. Такая картина в целом совпадает с принятыми представлениями о коллагеновом каркасе нормальной склеральной ткани [28, 834].

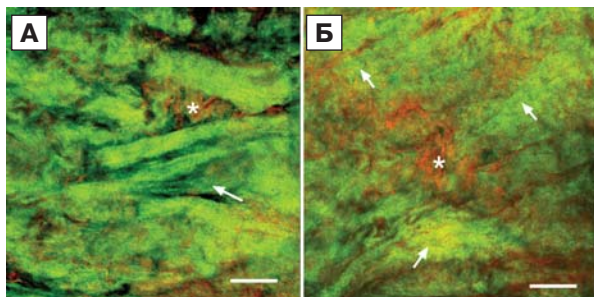


Рис. 6.13. Примеры НЛОМ изображений наружной поверхности склеры глаза с I стадией ПОУГ (совместное представление ГВГ/ДФФ). Разрыхление коллагеновых пучков (стрелки на рис. А и Б), очаговое скопление (звездочка на рис. А) и образование клубков (звездочка на рис. Б) эластических структур. Бар 50 мкм [143]

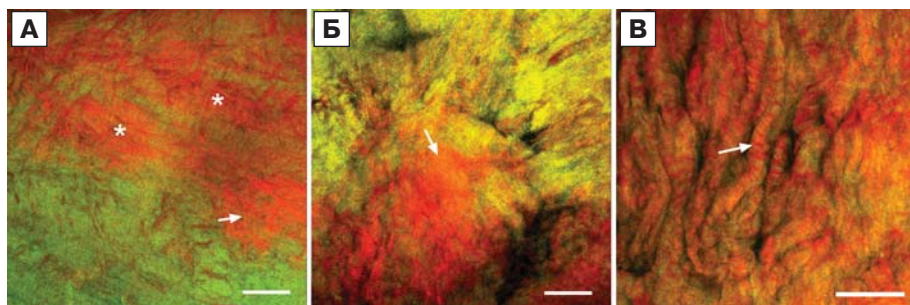


Рис. 6.14. НЛОМ изображение наружной поверхности склеры глаз с III стадией ПОУГ (совместное представление ГВГ/ДФФ). А – концентрация беспорядочных эластических волокон (звездочки) и их спирализация (стрелка). Б – «гомогенный» вид концентрирования эластических волокон (стрелка). В – оплетание эластическими лентами коллагеновых субпучков (стрелка). Бар 50 мкм [143].

Немногочисленные эластические волокна равномерно распределены в пределах коллагеновых пучков. При этом они, как правило, тесно прилегают к коллагеновым волокнам и переплетаются с ними.

В отличие от нормальной ткани, НЛОМ образцов склеры переднего отдела глаз с глаукомой, полученных при синустрабекулэктомии, выявила, что уже при I стадии ПОУГ встречаются отдельные участки, где имеет место разрыхление (диссоциация) коллагеновых пучков на тонкие коллагеновые волокна. Помимо эластических волокон, тесно прилегающих к коллагеновым пучкам, обнаружены очаговые скопления эластических структур разной толщины и неопределенной формы (рис. 6.13). Эти изменения коллагеновых и эластических структур при II стадии ПОУГ более выражены и встречаются чаще. Диссоциация коллагеновых пучков сочетается с крайне неравномерным распределением эластических волокон. Существуют значительные области, где эластические волокна практически отсутствуют. Причем эти области зачастую совпадают с участками диссоциации коллагеновых пучков. Одновременно увеличивается число очагов сгущения измененных эластических структур.

На препаратах склеры пациентов с III стадией ПОУГ еще более возрастает количество очагов с измененной структурой и несколько меняется их характер. Участки с разрыхленными пучками коллагена укрупняются, а неравномерность распределения эластических волокон усиливается. Наряду с участками практически полного отсутствия эластических волокон возникают локальные области их сгущения, причем эти сгущения имеют разный вид. В одних случаях — это концентрирование беспорядочно переплетенных тонких волокон эластина, в других случаях эластические волокна скручиваются в спираль, а также образуют завитки и клубки. Существуют эластические структуры почти гомогенного вида. Помимо этого, наблюдается такая интересная особенность как расщепление пучков коллагена на более мелкие субпучки с оплетанием последних эластическими лентами (рис. 6.14).

Эти результаты были верифицированы с помощью гистологического изучения тех же образцов склеры. Выявлено, что при II стадии ПОУГ пучки коллагеновых волокон и отдельные волокна имеют преимущественно продольное направление. Отмечается умеренное разрыхление коллагенового каркаса с диссоциацией пучков, одинаковое на всем протяжении биоптата. В некоторых участках выявляется уплотнение каркаса. Местами видны сосуды небольшого калибра (капилляры, артериолы, вены), а также клетки типа веретенновидных фибробластов. Окраска коллагеновых волокон и пучков по Ван-Гизону остается фуксинофильной, что свидетельствует об отсутствии грубых молекулярно-фибриллярных изменений склеры на этой стадии ПОУГ.

Эластические волокна тесно прилежат к пучкам коллагеновых волокон и имеют то же направление, но местами они расположены свободно и беспорядочно, образуя завитки. Местами обнаруживается фрагментация волокон. Эта картина совпадает с описанием, полученным с помощью НЛОМ, однако последняя позволила получить более детальную картину дезорганизации подсистемы эластических волокон матрикса.

При III стадии ПОУГ пучки коллагеновых волокон склеры в основном ориентированы взаимно параллельно и вдоль (т.е. циркулярно по отношению к ПЗО). Часть волокон имеет поперечную ориентацию, а часть диагональную, связывая коллагеновые пучки между собой. Однако в отдельных участках коллагеновые пучки расположены уплотненно, в других отмечается их диссоциация, более выраженная, чем при II стадии ПОУГ. Коллагеновые волокна хорошо окрашиваются пикрофуксином по Ван-Гизону и в комбинированной окраске. Эти наблюдения качественно совпадают с данными, полученными с помощью НЛОМ.

Эластические волокна расположены более неравномерно, чем при II стадии, частично прилежат вплотную к пучкам коллагеновых волокон, частично подвергаются фрагментации, образуют завитки и клубочки. Деструктивные изменения эластических волокон подобного рода выражены значительно сильнее, чем при II стадии глаукомы. Содержание эластических волокон ниже, чем при II стадии глаукомы. Местами видны сосуды небольшого калибра (капилляры, артериолы, вены). Количество клеток типа веретенных фибробластов с сильно вытянутыми ядрами несколько меньше, чем при II стадии ПОУГ. При этом совпадение области концентрирования эластических волокон с областью дезорганизации коллагенового каркаса выявилось только с помощью НЛОМ.

Необходимо подчеркнуть, что деструкция коллагенового каркаса и эластических компонент склерального матрикса, нарастающая по мере развития глаукомного поражения, обнаруживается как с помощью световой, так и мультифотонной (НЛОМ) микроскопии, что подтверждает адекватность последней. При этом новая технология визуализации более информативна в отношении ряда важных деталей состояния фибриллярных структур экстрацеллюлярного матрикса склеры глаукомных глаз.

Таким образом, на основании данных, полученных при изучении небольшого количества образцов методом нелинейно-оптической и световой микроскопии, можно сделать вывод о дезорганизации структуры коллагеновых и эластических волокон в глаукомной склере. Пучки коллагеновых волокон расщепляются (подвергаются диссоциации) на волокна. Однако данные НЛОМ (генерация второй гармоники) и гистологии (фуксинофилия волокон по Ван-Гизону), свидетельствуют о сохранении молекулярной структуры коллагена. Эластические волокна подвергаются более выраженным изменениям: отмечается неравномерность распределения, диссоциация с коллагеновыми волокнами, деструкция, фрагментация, образование клубков, завитков и спиралей. Все эти нарушения, несомненно, изменяют механические свойства, в частности, эластичность соединительной ткани склеры. Обнаружено, что изменения коллагенового каркаса и эластических волокон в склеральном матриксе, нарастающие по мере развития глаукомного поражения, выявляются как с помощью световой, так и нелинейно-оптической микроскопии. Такое совпадение результатов двух методов указывает на корректность использования НЛОМ для адекватного описания структурных особенностей

внеклеточного матрикса склеральной ткани. При этом использование новой технологии визуализации позволило получить более детальную информацию о состоянии волокнистых структур внеклеточного матрикса склеры глаукомных глаз. Проведенное исследование позволяет предположить, что ремоделирование матрикса глаукомной склеры может быть одним из предрасполагающих факторов развития глаукомы, так как оно обнаруживается уже на I стадии болезни. В дальнейшем сами структурные изменения могут быть ответом на повышение ВГД выше толерантных значений. Возможно, таким образом развивается негативная обратная связь, способствующая прогрессированию глаукомы [143].

Известно, что синтез коллагена и эластина в тканях и их деградация матриксными металлопротеиназами (ММП) протекают одновременно, поддерживая динамическое равновесие матрикса. По-видимому, в ткани склеры при глаукоме происходят патологические изменения, связанные со сдвигом этого тонкого равновесия. В результате скорость деградации уменьшается по сравнению со скоростью синтеза, количество коллагена увеличивается; растет и T_m , повышается жесткость склеральной ткани. Существенное накопление склерального коллагена, возможно, обуславливается повышением протеолитической устойчивости «сшитой» склеры к действию тканевых ММП.

ММП – это семейство кальций-, магний- и цинк-зависимых внеклеточных эндопротеиназ, разрушающих белки ЭЦМ [827]. J. Bradley и соавт. в экспериментах на выделенных глазах человека установили, что при добавлении ММП-2, ММП-3, ММП-9 происходит увеличение проницаемости трабекулярной ткани на 160%. При воздействии интерлейкином-1, повышающим активность всех типов ММП, проницаемость увеличивается на 140%, напротив, при обработке TIMP-2 она снижается до 40% от исходного уровня [385]. M. Kowalski и соавт. утверждают, что ММП, являясь протеолитическими ферментами, участвуют в патогенезе глаукомы и имеют решающее значение в ее диагностике [615]. В литературе есть данные об изменении содержания ММП и их ингибиторов в тканях глаза пациентов с ПОУГ. Так, J. Seo и соавт. выявили, что в теноновой капсуле глаукомных глаз увеличивается содержание ММП 1 и 2. При этом, однако, в этой работе ничего не говорится об уровне их ингибиторов [765]. S. Rönkkö и соавт. отметили повышение уровня ММП 1, разрушающей коллагены I, II, III, VII, VIII, X типа и желатин, а также ММП 3, разрушающей коллагены II, III, IV, V, IX, X, XI типа, а также желатин, фибронектин, ламинин в углу передней камеры больных ПОУГ. Однако уровень основных ингибиторов этих металлопротеиназ – TIMP-1 и TIMP-3 тоже повышен [738]. Экспериментально доказано увеличение содержания ингибиторов ММП и индукторов их синтеза в водянистой влаге глаз больных ПОУГ: образцы водянистой влаги таких больных понижали способность к деградации коллагена I *in vitro* [487]. Поэтому причиной нарушения оттока у пациентов с ПОУГ может быть дисбаланс между активностью ММП и их ингибиторов [738]. В свою очередь G. Avila и соавт. отмечают, что у пациентов с ПОУГ снижена активность коллагеназ и их ингибиторов, что может стать причиной ухудшения

оттока внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть [360]. S. Хи и соавт. также сообщают об увеличении ММР-2, ММР-9, ТИМР-1 и ТИМР-2 в РП крыс с хронически повышенным ВГД [868].

Однозначного мнения о том, что же все-таки происходит с ММР и их тканевыми ингибиторами во влаге передней камеры и тканях глаз пациентов с ПОУГ на сегодняшний день нет. Ясно лишь одно: нарушен их баланс, в результате чего происходит накопление коллагеновых белков и уплотнение ЭЦМ соединительной ткани глазных структур.

В этой связи особый интерес представляет механизм действия аналогов простагландина, широко применяемых в клинике для лечения пациентов с ПОУГ. Препараты данной группы снижают ВГД, улучшая увеосклеральный отток водянистой влаги путем воздействия на различные подклассы простагландиновых рецепторов [229]. Латанопроуст, травапрост и другие подобные препараты являются аналогами простагландина $F_{2\alpha}$, механизм их действия окончательно не определен, однако ряд исследований демонстрирует их роль в регуляции активности ММР [597]. Эксперименты, проведенные на клетках цилиарной мышцы человека, показывают, что их длительная обработка аналогами простагландина повышает активность про-ММР-1 на 254%, про-ММР-3 на 128% [636]. В других исследованиях выявлено увеличение уровня ММР 1, 2, 3 и 9 классов в ткани цилиарной мышцы [842]. На глазах обезьян проведен интересный эксперимент: в один глаз закапывали аналоги простагландинов, второй служил контролем. Выявлено, что в опытных глазах уровень коллагена снизился на 45% по сравнению с контролем [742]. Конечно же, описанные эксперименты не доказывают прямую причинно-следственную связь между увеличением уровня ММР и снижением ВГД, но они демонстрируют возможности местной терапии аналогами простагландинов в деградации ЭЦМ уплотненных дренажных путей для улучшения увеосклерального оттока [625].

Еще одним новым лечебным подходом, основанным на результатах биомеханического и биохимического исследования (микроэлементного анализа), стала системная терапия препаратом магния, дефицит которого был обнаружен в тканях и средах глаукомных глаз [146]. Пилотная клиническая апробация выявила достоверное снижение ВГД, а также благоприятное воздействие курсового приема препарата на биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы глаза, гидродинамику и структурно-функциональное состояние глаз с ПОУГ, что является основанием для дальнейшей всесторонней оценки его эффективности в комплексе медикаментозной терапии глаукомной нейропатии [177].

Таким образом, можно заключить, что индивидуальный биомеханический статус глаукомного глаза зависит в первую очередь от механических свойств роговицы и склеры, а также ДЗН, от взаимодействия между этими структурами, степени их нагружения ВГД. Риск развития глаукомного процесса во многом обусловлен сочетанием этих факторов. В настоящее время некоторые из них могут быть определены клинически. Есть основания полагать, что корнеосклеральная капсула пациентов с ПОУГ, по-видимому, является

более жесткой и плотной, менее проницаемой. Это связано с избыточным накоплением ЭЦМ, в первую очередь с накоплением коллагена, деградация которого затруднена из-за нарушенного метаболизма и из-за формирования избыточных поперечных связей в коллагеновых структурах. Биомеханические исследования позволили экспериментально доказать влияние протеолитической терапии на уровень поперечной связанности коллагена склеры, ее биомеханические показатели и гидродинамику глаза. Под действием коллагиназы происходит снижение уровня избыточной поперечной связанности коллагена и жесткости склеры и улучшаются гидродинамические показатели глаза. На этой основе предложен новый подход к консервативной терапии пациентов с ПОУГ, основанный на применении протеолитических ферментов и системной микроэлементной коррекции, который оказывает положительное влияние на состояние биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы глаза: уменьшается ее резистентность и акустическая плотность, снижается ВГД и улучшается гидродинамика внутриглазной жидкости.

Все сказанное выше дает основание полагать, что биомеханические исследования должны продолжаться, поскольку они существенно расширяют понимание патогенетических механизмов глаукомного поражения, а также позволяют разработать новые критерии диагностики и технологии его патогенетической терапии.

6.4. БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЕРАТОРЕФРАКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ И КОРНЕАЛЬНОГО КРОССЛИНКИНГА

В главе 3 обсуждалось влияние биомеханических свойств роговицы на результаты тонометрии, а в главе 6.3 обосновывалась необходимость учета биомеханических показателей роговицы в клинической практике при диагностике и контроле течения глаукомного поражения. В то же время еще одним важным для клинической практики вопросом является участие биомеханических факторов в возникновении и прогрессировании кератоконуса и других кератоэктазий, а также в обеспечении эффективности и безопасности кераторефракционных вмешательств, т.е. операций на роговице, направленных на коррекцию аномалий рефракции путем изменения толщины и профиля роговицы.

В настоящее время различные виды кераторефракционных операций, включая фемтосекундные лазерные вмешательства, в частности, фоторефракционная кератэктомия (ФРК), лазерный кератомиллез (ЛАСИК) и различные его модификации, имплантация интрастромальных роговичных сегментов и т. п. используются очень широко, поскольку рефракции являются наиболее частым оптическим дефектом, снижающим некорректированную остроту зрения, а современные технологии выполнения этих процедур обеспечивают их высокий рефракционный эффект при относительно редко встречающихся осложнениях [41, 234, 254, 306, 779, 807, 808, 816].

По последним данным, каждый год в мире проводятся более 3 млн кераторефракционных операций, преимущественно эксимерлазерных (http://www.neovisioneyecenters.com/laservision_correction.html). За последние 10 лет,

по-видимому, за счет применения более совершенной системы абляции клинические результаты этих вмешательств значительно улучшились, что дало дополнительный толчок к росту распространения рефракционной хирургии. Однако, как при любом хирургическом вмешательстве, в определенных случаях после эксимерлазерной коррекции аметропий отмечаются осложнения: реже интраоперационные, несколько чаще развивающиеся в раннем и даже позднем послеоперационном периоде. Кроме того, конечный рефракционный эффект операции колеблется, иногда отличается от планируемого, бывает нестабильным, особенно при высоких степенях аметропий [779].

В современной рефракционной эксимерлазерной хирургии риск интраоперационных осложнений, в первую очередь благодаря новым совершенным моделям микрокератомов и применению фемтолазеров, сведен к минимуму. В то же время риск послеоперационного снижения зрения продолжает сохраняться. Хотя данные литературы свидетельствуют о том, что частота осложнений такого рода невелика и колеблется в пределах от 1% до 5% [306, 763, 810], учитывая огромное абсолютное число таких операций, даже относительно небольшой процент осложнений на деле означает наличие нарушений зрительных функций у значительного числа пациентов.

Очевидно, удаление путем эксимерлазерной абляции части стромы роговицы и формирование роговичного лоскута (при операции ЛАСИК) не только приводит к нарушению анатомической целостности роговицы и ее иннервации, но и индуцирует комплекс изменений, влияющих на ее биомеханические свойства [254].

Действительно, значительно уменьшая толщину роговицы и нарушая ее фибриллярную структуру, эти вмешательства изменяют биомеханические параметры роговицы, вызывая тем самым ее прямое ослабление, либо перераспределение механических напряжений [335, 552, 732]. Это в ряде случаев — через месяц после ЛАСИК и ФРК или гораздо позднее — может вызывать наиболее распространенное, по мнению К.Б. Першина и Н.Ф. Пашиновой [254], осложнение — кератэктазию [426, 427]. Эктазия роговицы — прогрессивное истончение и увеличение ее кривизны («укручение», конусовидное выпячивание), значительно снижающее зрение, в продвинутых стадиях вызывает помутнение роговицы, ее изъязвление, что приводит к необходимости пересадки (трансплантации донорской роговицы) [716].

Во многих исследованиях показано, что причиной послеоперационной (ятрогенной) кератэктазии является критическое снижение биомеханической устойчивости роговицы, ее неспособность поддерживать необходимую форму [428, 442].

По данным Л.И. Балашевича и соавт. [40] частота возникновения кератэктазии после операции ЛАСИК при правильном отборе пациентов сопоставима с таковой при первичном кератоконусе в общей популяции, поэтому меры профилактики должны быть направлены на тщательный предоперационный отбор пациентов и тканесохраняющие воздействия на роговицу. При этом достоверность прогнозирования послеоперационной кератэктазии повы-

шается при использовании современных способов неинвазивной диагностики формы, структуры и aberrаций роговицы с помощью корнеотопографии и клинической aberрометрии [39, 42, 43].

Имеются веские основания предполагать, что анализ показателей роговичной биомеханики, наряду с оценкой клинически значимых факторов риска кератэктазии, может повысить надежность идентификации пациентов, входящих в группу риска по развитию эктатических изменений после кераторефракционной хирургии [740]. Высказывается мнение, что биомеханические показатели (корнеальный гистерезис, КГ, и фактор резистентности роговицы, ФРР), полученные с помощью ORA (об этом устройстве см. главу 1 и 3) могут быть полезны в этом отношении, если их правильно анализировать и интерпретировать. Предлагаются также другие специфические параметры корнеограмм, полученных с помощью ORA, ассоциированные с факторами риска [266].

Влияние операций ЛАСИК и ФРК на биомеханические свойства роговицы, оцениваемые с помощью ORA, было изучено в работе [220, 234]. Оказалось, что послеоперационное снижение значений КГ и ФРР происходит у всех пациентов независимо от метода операции [345] (рис. 6.15).

Более того, исходный (дооперационный) уровень этих показателей не восстанавливается даже через 2 года после вмешательства. У пациентов с исходной миопией высокой степени КГ после ЛАСИК составил 83,6% от дооперационного значения, ФРР еще меньше — всего 68,1%; а после ФРК эти показатели, особенно ФРР, восстановились даже в несколько меньшем объеме: КГ — до 80,1%; ФРР до 61,5% [220, 234]. Эти данные качественно совпали с результатом другого исследования, которое также показало существенно большее снижение ФРР, чем КГ после ФРК у пациентов с миопией высокой степени [159].

Рис. 6.15. Снижение корнеального гистерезиса после операции ЛАСИК (корнеограмма внизу слева) по сравнению с состоянием до операции (корнеограмма сверху слева), а также при кератоконусе (корнеограмма внизу справа) по сравнению с нормальным глазом (корнеограмма сверху справа) [<http://www.tradomed-invest.ru/images/articles/clin-11-4.jpg>].

миопическим астигматизмом перед проведением эксимерлазерной операции, поскольку значения КГ и ФРР у пациентов с миопией различной степени могут быть критерием выбора метода коррекции. Так, пациентам с миопией слабой и средней степени с изначально низкими значениями КГ и ФРР (меньше 7,5 мм рт.ст. и 6,8 мм рт.ст. соответственно), по мнению В.В. Нерова и соавт. [234] целесообразнее проводить эксимерлазерную коррекцию зрения по методике ФРК. Пациентам с миопией высокой степени целесообразнее проводить эксимерлазерную коррекцию зрения по методике ЛАСИК, поскольку в этом случае риск регресса рефракционного эффекта и послеоперационного развития кератэктазии ниже. К этим выводам близки результаты работы D. Uthoff и соавт. [816], в которой показано, что через 3 мес после ЛАСИК у пациентов с наличием регресса рефракционного эффекта снижение КГ и ФРР выражено несколько сильнее, чем у пациентов со стабильной послеоперационной рефракцией.

Интересно, что после эксимерлазерной коррекции гиперметропии методом ЛАСИК кератэктазия встречается гораздо реже, чем при миопии, несмотря на то, что эта операция менее предсказуема в отношении биомеханических последствий. Причиной, по-видимому, является удаление роговичной ткани преимущественно в парацентральной зоне, которая при гиперметропии изначально характеризуется большей толщиной [428, 716]. Кроме того, как показано в работе Е.А. Смотрич [286], при всех видах роговичной миопической коррекции величина механических напряжений в центре роговицы увеличивается, а при гиперметропической коррекции – уменьшается.

Таким образом, обследование пациентов с аномалиями рефракции с помощью ORA может быть полезным для контроля биомеханических свойств роговицы в контексте кераторефракционной хирургии, а уточнение и оптимизация параметров этого прибора является в этом отношении весьма перспективным направлением дальнейших исследований. Однако разработка надежных инструментов оценки рисков кераторефракционной хирургии идет и других направлениях. В качестве информативного диагностического модуля предлагается кератотензотопография – новая методика, позволяющая оценить механические напряжения (МН) в роговице [32, 286]. Объединение данных оптического пахиметра (значения толщины роговицы), кератотопографа (распределение кривизны роговицы) и бесконтактного пневмотонометра (уровень ВГД) с помощью разработанной авторами специальной компьютерной программы Evolution, использующей уравнение Лапласа, позволяет получить распределение МН в роговице в виде карты – кератотензотопограммы (КТТ). При близорукости, астигматизме и при наличии тонкой роговицы вид КТТ соответствует таковому в глазах с нормальными параметрами. После вмешательства на роговице, например, после кератотомии, ЛАСИК, термокератокоагуляции при гиперметропии, вид КТТ изменяется, в особенности изменяются абсолютные значения МН и соотношение их значений, полученных в центре и на периферии роговицы. Выявлено, что в норме МН всегда выше в центре роговицы, чем на периферии. При кератоконусе периферия более напряжена, чем центр роговицы, а основное снижение ригидности роговичной ткани при

кератоконусе и других кератэктазиях отмечается в парацентральных зонах. Зона фокуса кератоконуса может совпадать с областью максимальных МН или находиться вне этой области. В результате любых роговичных операций с целью коррекции миопии МН значительно возрастают. При превышении соотношения МН в центре и на периферии роговицы некоторого критического уровня возможно развитие ятрогенных кератэктазий. Анализ КТТ показал, что качественная картина и распределение значений механических нагрузок при кератоконусе и ятрогенных эктазиях идентичны, что может говорить о близости патогенетических механизмов, приводящих к этим патологическим состояниям, за исключением случаев экстремального истончения остаточной стромы роговицы меньше величины 250 мкм, когда развивается эктазия, отличающаяся точным центральным расположением, корреспондирующим с зоной предшествовавшей абляции.

Полученные результаты позволяют считать КТТ информативным топографическим методом, позволяющим оценить биомеханические свойства роговицы и определить риск развития критических уровней механических напряжений роговицы.

Необходимо подчеркнуть, что полученные величины параметров МН здоровой роговицы в разных возрастных группах дали возможность определить нормальный темп увеличения ригидности роговицы вследствие естественного возрастного кросслинкинга роговичного коллагена. Эти данные приобретают особую важность для диагностики кератоконуса, несвязанного с постоперационным состоянием.

Как известно, кератоконус – прогрессирующее невоспалительное двустороннее заболевание, характерными признаками которого являются истончение стромы роговицы в центральных или парацентральных отделах и протрузия верхушки конуса. Роговица принимает коническую форму, развивается неправильный астигматизм [235, 283, 616, 662].

Проблема кератоконуса становится в последние годы все более актуальной, поскольку его частота существенно растет, составляя в настоящее время не менее 1 на 1000 человек [1, 232, 283]. Это связано как с улучшением качества диагностики и выявления конической роговицы, так и с истинным ростом заболеваемости.

Нарушение каркасной функции роговой оболочки при кератоконусе является, видимо, следствием патологического снижения уровня поперечной связанности (кросслинкинга) коллагеновых структур этой соединительной ткани, поскольку именно поперечные связи (сшивки) в основном ответственны за механическую стабильность данного типа биологических тканей [494, 532, 661]. Целенаправленные биомеханические исследования *in vitro* показали, что упруго-прочностные параметры и, в частности, модуль упругости в центральной зоне роговицы при кератоконусе существенно ниже, чем в здоровых глазах [351, 445, 685, 740].

Эти результаты подтверждаются данными клинических исследований пациентов с кератоконусом с помощью ORA. Так, у пациентов с этим заболе-

ванием, подтвержденным данными кератотопографии, КГ и ФРР оказались достоверно ниже, чем у здоровых лиц, а также у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом без признаков кератоконуса, что свидетельствует о снижении общей резистентности роговицы [2, 232, 249, 477, 706, 766] (см. рис. 6.15). По мере прогрессирования процесса кератэктазии КГ и ФРР, как показано в исследовании [766], достоверно снижаются, при этом значения ФРР коррелируют с уровнем сферических аберраций, особенно при далекозашедших стадиях кератоконуса, поэтому авторы предлагают использовать эти биомеханические показатели как дополнительные диагностические критерии в оценке состояния роговицы при данном заболевании.

Однако другие авторы указывают, что на результаты оценки биомеханических свойств роговицы с помощью ОРА существенное влияние оказывает величина ВГД и толщина роговицы [4, 34, 68, 809], что несколько снижает диагностические возможности метода. Кроме того, исследование проводится в центральной зоне роговицы диаметром приблизительно 3 мм, хотя начальные изменения при кератоконусе могут локализоваться и ближе к периферии [477, 478]. Скрининговая программа прибора ОРА вычисляет также индекс кератоконуса, разделяя исследуемые глаза на 5 категорий: здоровые, с подозрением на кератоконус, с начальным, развитым и далеко зашедшим кератоконусом. Однако диагностическая специфичность данного метода недостаточно высока, что вносит ограничения в использование ОРА как единственного метода для объективного выявления раннего кератоконуса [249, 478, 758].

Эффективного медикаментозного лечения кератоконуса в настоящее время не существует. Для оптической коррекции сниженной при кератоконусе остроты зрения используют жесткие контактные линзы, которые не останавливают прогрессирования заболевания. Существуют различные методы хирургического лечения кератоконуса, которые имеют свои преимущества и недостатки [1, 168, 282, 283, 313, 415]. В последнее время для хирургической коррекции и остановки прогрессирования кератоконуса применяют имплантацию интрастромальных роговичных сегментов (ИРС), которые уплощают оптический центр роговицы, центрируют верхушку конуса, уменьшают степень миопии и астигматизма [234, 250, 251, 624, 807].

На современном этапе одним из наиболее эффективных методов профилактики прогрессирования кератоконуса считают кросслинкинг роговицы [235, 661, 803].

Еще в 1997 г. группа специалистов из Дрездена выдвинула перспективную идею укрепления стромы роговицы путем индукции дополнительных поперечных связей в ее коллагеновых структурах в качестве потенциального лечебного воздействия при кератоконусе [783, 784, 785, 863]. Эта идея была основана на известном факте возрастного повышения жесткости роговицы, вызванного естественным формированием поперечных связей в белковых структурах. Отсюда возникло предположение, что искусственное перекрестное сшивание коллагена, характеризующегося в случае кератоконуса повышенной ферментативной уязвимостью (деградацией) и эффектом фибриллярного

«проскальзывания», может стать лечебным воздействием, предотвращающим данный патологический процесс [661].

В 2003 г. G. Wollensak и соавт. [862] разработали метод повышения уровня поперечной связанности коллагена (кросслинкинга) для лечения прогрессирующего кератоконуса с использованием рибофлавина и облучения стромы роговицы ультрафиолетом А (UVA).

Этот метод получил серьезное экспериментальное обоснование: было показано, что после комбинированного воздействия рибофлавина и UVA (с длиной волны 370 нм – пик поглощения рибофлавина) происходит существенное повышение биомеханической стабильности роговицы (увеличение модуля ее упругости примерно на 300%) и ее протеолитической устойчивости (в первую очередь к коллагеназе), а также формирование больших коллагеновых молекулярных агрегатов с возникновением поперечных сшивок преимущественно между молекулами, находящимися на поверхности фибрилл, а также между протеогликанами в межфибрилярном пространстве [140, 141, 538, 783, 786, 792, 856, 857, 860]. Было показано, что высокий биомеханический эффект воздействия UVA и рибофлавина достигается только при удалении роговичного эпителия, поскольку эта структура препятствует проникновению фотосенсибилизатора (рибофлавина) в строму роговицы, а без рибофлавина поглощение UVA излучения в строме роговицы очень незначительное [139, 855].

В клинике эта методика выполняется практически по той же технологии, что была разработана в эксперименте *in vivo* на животных. Кросслинкинг проводится под местной инстилляционной анестезией (например, алкаином 0,5%). В оптической зоне механически удаляется эпителий заданного диаметра (8–9 мм), после чего инстиллируется раствор нормотонического рибофлавина (рибофлавин 0,1% и декстран 20%) по 1–2 капли каждые 2 мин в течение 30 мин (15 закапываний). Через 30 мин проводится биомикроскопия в синем свете (для выявления желтого окрашивания влаги передней камеры) и пахиметрия. При толщине роговицы без эпителия менее 400 мкм дополнительно инстиллируется гипотонический раствор рибофлавина для индуцированного отека стромы (2 капли раствора каждые 10–15 сек до получения толщины роговицы более 400 мкм). Затем настраивается фокусировка излучения (расстояние между излучателем и роговицей пациента 5 см), определяется диаметр зоны облучения роговицы (без облучения зоны лимба) и выполняется активация UVA излучения. Для этого используются различные системы, например, UV-X, версия 1000 (IcosAg, Швейцария) с длиной волны 365 нм, мощностью излучения – 3,0 мВт/см² (5,4 Дж/см²). В процессе облучения продолжается инстилляционная нормотонического рибофлавина (1–2 капли каждые 2 мин). УФ-облучение осуществляется в течение 30 мин, после чего закапывается антибактериальный препарат и накладывается мягкая контактная линза [250].

Многочисленными клиническими исследованиями показано, что данная методика эффективно останавливает развитие кератоконуса за счет увеличения биомеханической устойчивости роговицы [232, 235, 854]. Оценка отдаленных результатов (10 лет наблюдения) подтвердила стабилизацию патоло-

гического процесса на фоне улучшенных корнеотопографических параметров и корригированной остроты зрения, побочных эффектов (в частности, патологии эндотелия) выявлено не было [803]. Результаты других отдаленных наблюдений (730 глаз, срок наблюдения до 15 лет) выявили ослабление эффекта проведенного кросслинкинга в 2,5% случаев [661]. В связи с этим авторы предлагают даже в отсутствии жалоб на снижение зрения периодически контролировать топографические и биомеханические показатели роговицы, чтобы при появлении признаков их ухудшения провести повторную процедуру кросслинкинга. В то же время в работе [442] указывается, что использование ORA для оценки результатов кросслинкинга не всегда оказывается информативным, т.к. изменение эластичности роговицы может маскировать изменение ее вязкости, в результате КГ остается на исходном уровне, хотя по другим параметрам обработанная роговица оценивается как более жесткая. Возможно, более надежным в этом отношении может оказаться использование прибора Corvis (Oculus, Wetzlar, Германия) [561, 564]. В любом случае поиск новых методов контроля биомеханических показателей роговицы представляется актуальным и необходимым.

Стоит отметить, что для усиления эффекта корнеального кросслинкинга в последнее время предложено комбинировать эту процедуру с имплантацией роговичных сегментов [250, 251]. Сравнительное изучение каждого вмешательства по отдельности и их сочетанного применения показало, что наиболее выраженное повышение величины КГ отмечалось именно при комбинированном лечении, причем в том случае, когда сначала проводилась ИРС, а затем кросслинкинг, а не наоборот. Такое комбинированное лечение позволяет достигнуть более значительных результатов (ослабление манифестной рефракции и кератометрических показателей) и в случае кератэктазии, вызванной эксимерлазерной хирургией (ЛАСИК) [584].

Биомеханические и функциональные эффекты корнеального кросслинкинга продолжают изучаться, разрабатываются новые методические приемы и расширяются области применения этой перспективной и высокоэффективной технологии.

6.5. БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРИОРБИТАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ПРИ НЕКОТОРЫХ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЯХ

Исследования, посвященные механическим свойствам тканей человека, показали, что биомеханические показатели кожного покрова и мышц существенно зависят от возраста, локализации и изменяются при различных патологических состояниях. Кроме того, механические свойства кожи, в частности ее деформационная способность и упругость, изменяются под действием постоянных механических нагрузок, развиваемых нижележащими мышечными структурами при их сокращении [22, 84, 90, 315, 419, 422].

В последние годы активно изучаются биомеханические свойства различных тканей глаза и их роль в развитии заболеваний глаз (см. главу 1). Однако механические свойства век, включающих кожный покров, мышечную ткань

и хрящевую пластинку, в норме и при патологии до сих пор были практически не известны. Имелись лишь косвенные свидетельства того, что изменение механических напряжений в тканях век может быть связано с нарушениями функционального состояния структур глазного яблока, в частности с нарушениями аккомодации [243–245]. В исследовании [247] была сделана попытка интраоперационно оценить эластические свойства и сократительную способность леватора (мышцы – поднимателя верхнего века) при птозе (опущении верхнего века), но связь этих показателей с биомеханическими свойствами других тканей века и с клиническими особенностями конкретной патологии, в частности птоза, не изучали.

Подобное исследование было проведено И.А. Филатовой совместно с Е.Н. Иомдиной [162, 163, 320–322], поскольку сведения о механических характеристиках тканей век могут быть полезными для разработки эффективных методов как косметической, так и лечебно-восстановительной пластической хирургии.

В связи с увеличением в последние годы частоты травматических повреждений вспомогательного аппарата глаза, особенно у лиц молодого трудоспособного возраста, растет и количество пациентов с деформациями век и периорбитальной области. Рубцовые деформации век и окружающих глаз тканей, развивающиеся после тяжелой травмы глаз, оказывают негативное влияние на функциональное состояние органа зрения.

Как известно, рубцовые деформации возникают вследствие частичной утраты кожных покровов, а также из-за смещения тканей в результате тракций, что может привести к серьезным осложнениям и вызвать рубцовый выворот века, лагофтальм, деформацию глазной щели. Кроме связанных с этим значительных функциональных нарушений, рубцовые деформации являются причиной развития различных косметических дефектов. Этим обусловлена необходимость реконструктивной пластики с иссечением рубцово-измененной ткани и трансплантацией других тканей с целью восполнения дефекта.

Для восстановления век, как при экстренной помощи, так и для плановой реконструкции нередко используют свободные лоскуты с бедра и живота, а также кожи периорбитальных областей (лба, виска, щеки, волосистой части головы) [114]. Однако эти ткани малопригодны для пластики век, поскольку из-за чрезмерной толщины и жесткости такие кожные трансплантаты не могут обеспечить достаточную подвижность век [169]. Пересадка свободных расщепленных и полнослойных кожных лоскутов с конечностей и живота нередко приводит к частичному некрозу, сокращению лоскута с вторичной деформацией, отличию по цвету тканей [422].

В последнее время в качестве свободных трансплантатов стали использовать избыток кожи верхнего века, кожу заушной области и внутренней поверхности плеча [91].

Тяжелые травмы и ожоги глаз нередко сочетаются с отсутствием или сокращением орбитальных сводов. В этих случаях удаление глазного яблока выполняется при наличии деформации конъюнктивы [92, 193, 314, 476]. При этом восстановление полости для полноценного глазного протезирования

представляет собой один из самых проблематичных разделов офтальмопластики. Разработано много методов, предусматривающих пластику местными тканями, либо пересадку свободных трансплантатов — кожи или аутослизистой губы [93, 170, 200, 314, 319]. Но в части случаев реконструктивная пластика, использующая перечисленные трансплантаты, оказывается недостаточно эффективной в связи с возникновением грубых рубцовых деформаций, требующих в отдаленном периоде повторных операций [22, 111, 221].

Очевидно, для повышения эффективности реконструктивно-пластической хирургии необходим более адекватный подбор трансплантационных материалов, основанный, в том числе, на близком соответствии их механических характеристик биомеханическим свойствам реконструируемых тканей периорбитальной области или конъюнктивы.

В связи с актуальностью биомеханических исследований такого рода в последние годы было проведено сравнительное изучение упруго-прочностных свойств тканей верхнего века (кожи, леватора, круговой мышцы) при птозе, а также кожи век, бровей и конъюнктивы с рубцовыми деформациями и свободных трансплантатов (избытка кожи верхнего века, кожи заушной области и внутренней поверхности плеча, слизистой губы), используемых для реконструктивно-пластического хирургического лечения [162, 163, 320–322].

Для проведения этих исследований использовали образцы тканей глаза или его придаточного аппарата, которые получали во время оперативных вмешательств по поводу устранения птоза, либо в ходе хирургического лечения последствий травм и ожога у пациентов в возрасте от 3 до 80 лет. Для механических испытаний стандартных по размерам образцов перечисленных тканей (за исключением толщины, которую измеряли перед испытанием) использовали деформационную машину Autograph AGS-H, (SHIMADZU, Япония). Зависимость «напряжение—деформация» получали в процессе растяжения образцов со скоростью 1 мм/мин, затем определяли модуль упругости (E , МПа), предельную продольную деформацию (ϵ , %) и предел прочности исследуемой ткани σ (МПа).

Анализ полученных данных выявил отличия в упруго-прочностных параметрах кожи верхнего века между группами пациентов различного возраста с различными формами птоза (см. табл. 6.1, 6.2) и различной выраженностью поражения (рис. 6.16).

Обнаружено, что механические показатели кожи верхнего века при врожденном и приобретенном птозе (нетравматического генеза) различны (табл. 6.1). Врожденный птоз характеризуется достоверно более низкой величиной модуля упругости и предела прочности кожи верхнего века, чем приобретенный птоз, как у детей, так и у взрослых, в то время как ее растяжимость различается незначительно в этих группах.

Подтверждением зависимости механических показателей от формы птоза является наличие достоверных различий величин E и σ , характерных для взрослых одной и той же возрастной группы, но с различными формами птоза (см. табл. 6.1).

Таблица 6.1. Упруго-прочностные показатели кожи верхнего века ($M \pm m$) при врожденном и приобретенном птозе у детей и взрослых.

Упруго-прочностные параметры	Форма птоза, возраст ($M \pm m$)		
	Врожденный, дети 5,5±0,4 года	Врожденный, взрослые 24,8±3,3 года	Приобретенный, взрослые 28,4±2,9 года
E, МПа	4,8±0,4	3,9±0,5	7,8±1,4*
σ, МПа	2,8±0,2	2,6±0,3	4,0±0,6*
ε, %	93,4±9,8	98,0±8,5	103,3±21,8

* – различие с соответствующим показателем, относящимся к врожденной форме птоза, достоверно ($p < 0,02$).

Таблица 6.2. Упруго-прочностные показатели кожи верхнего века ($M \pm m$) при различной выраженности врожденного и приобретенного птоза у пациентов различного возраста

Упруго-прочностные параметры	Врожденный птоз: степень тяжести, возраст		Приобретенный птоз: степень тяжести, возраст	
	легкая и средняя 19,1±5,2 года	тяжелая 10,7±1,8 года	легкая и средняя 37,4±3,7 года	тяжелая 72,5±1,1 года
E, МПа	4,5±0,6	4,8±0,4	5,8±1,3	3,2±0,5*
σ, МПа	2,3±0,3	2,8±0,2	3,0±0,3	1,9±0,2*
ε, %	69,9±7,6	93,3±7,2*	91,9±15,1	89,9±14,1

Примечание. * – различие с соответствующим показателем, относящимся к легкой и средней степени птоза, достоверно ($p < 0,05$).

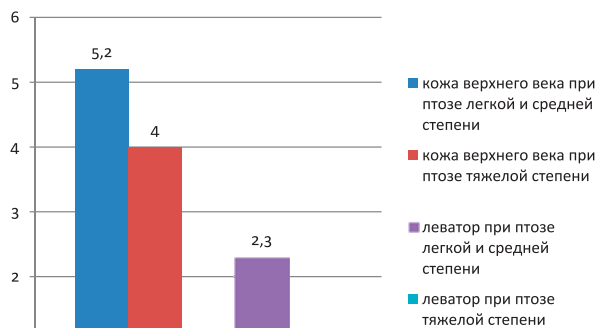


Рис. 6.16. Модуль упругости (МПа) кожи верхнего века (медианы) при птозе различной степени выраженности.

При этом, как оказалось, на механические показатели кожи верхнего века влияет выраженность птоза и возраст пациента (табл. 6.2).

Как показывают данные таблицы 6.2, наибольшее влияние на механические показатели оказывает выраженность приобретенного птоза: при его тяжелой форме величины E и σ кожи века достоверно ниже, чем соответствующие показатели, от-

носящиеся к птозу легкой и средней степени выраженности. В отличие от приобретенного птоза при тяжелой форме врожденного птоза достоверно повышенным показателем (по сравнению с легкой и средней степенью его выраженности) оказалась только ε . Однако необходимо иметь в виду и возрастные различия сравниваемых групп, которые могут накладываться на различия, связанные с патологией.

Представляет интерес сравнительный анализ нарушений механических свойств кожи верхнего века при приобретенном птозе, вызванном различными причинами: возрастными изменениями (в том числе блефарохалазисом), травмой, миопатией.

При приобретенном птозе нетравматического характера E кожи верхнего века в целом по группе пациентов в возрасте 19–81 года (средний возраст $52,0 \pm 3,1$ года) составляет $4,9 \pm 0,6$ МПа, $\sigma = 2,5 \pm 0,3$ МПа, а $\varepsilon = 82,3 \pm 7,2\%$. При блефарохалазисе у пациентов близкой возрастной группы (40–80 лет, средний возраст $56,9 \pm 3,1$ года) $E = 5,0 \pm 0,4$ МПа и $\sigma = 2,2 \pm 0,2$ МПа незначительно отличаются от средних значений этих показателей, полученных по группе в целом, в то время как $\varepsilon = 65,0 \pm 4,4\%$ существенно снижена ($p < 0,02$), что свидетельствует о значительной потере эластичности кожи верхнего века при данной патологии.

Выраженное снижение упругих свойств и повышение растяжимости кожи верхнего века отмечено у пожилых пациентов с сенильным птозом (70–81 год, средний возраст $72,5 \pm 1,1$ года). В этой группе $E = 2,9 \pm 0,4$ МПа, $\sigma = 1,9 \pm 0,1$ МПа, а $\varepsilon = 97,4 \pm 18,9\%$. Различия механических показателей кожи верхнего века при сенильном птозе и блефарохалазисе свидетельствуют о том, что в первом случае значительную роль, по-видимому, играют именно выраженные инволюционные изменения кожи, а во втором случае патогенетические факторы могут быть связаны не только с возрастом, но и с другими причинами, например, с метаболическими расстройствами.

У пациентов среднего и старшего возраста (38–70 лет, в среднем $55,6 \pm 6,3$ года) с птозом, вызванным системным поражением мышц (миопатией), все исследованные механические показатели: $E = 4,9 \pm 0,4$ МПа, $\sigma = 2,8 \pm 0,4$ МПа и $\varepsilon = 87,2 \pm 14,6\%$ находятся в диапазоне значений, характерных для группы пациентов с приобретенным птозом нетравматического происхождения.

Анализ полученных данных показал, что наибольшие различия в упруго-прочностных свойствах кожи века выявляются при сравнении показателей, соответствующих птозу травматического и нетравматического генеза. Так, при посттравматическом птозе у молодых пациентов (средний возраст $27,4 \pm 4,9$ года) механические показатели кожи верхнего века: $E = 3,0 \pm 0,7$ МПа, $\sigma = 1,3 \pm 0,3$ МПа, $\varepsilon = 62,1 \pm 4,5\%$ существенно хуже, чем при приобретенном птозе нетравматического генеза у пациентов той же возрастной группы ($28,4 \pm 2,9$ года): $E = 7,8 \pm 1,4$ МПа, $\sigma = 4,0 \pm 0,6$ МПа, $\varepsilon = 103,3 \pm 21,8$ ($p < 0,02$). Такие различия, по-видимому, связаны с наличием в большинстве случаев посттравматического птоза рубцовых деформаций тканей века, значительно снижающих их упругие свойства.

Поскольку одной из основных причин развития птоза является нарушение функции леватора (мышцы—поднимателя верхнего века), представляет интерес исследование его механических свойств при различных формах данной патологии и степени ее тяжести, поскольку эти свойства опосредованно отражают сократительную способность мышцы.

Результаты определения упруго-прочностных показателей леватора при врожденном птозе у детей и взрослых свидетельствуют о достоверном увеличении модуля упругости этой мышцы и снижении ее растяжимости с возрастом (табл. 6.3). При этом тяжесть заболевания оказывает значительное влияние на значение этих характеристик. Сравнение исследованных механических показателей леватора при различных стадиях врожденного птоза показало нарастающее нарушение его механических свойств при тяжелом птозе по сравнению с птозом легкой и средней степени (см. табл. 6.3).

Так, модуль упругости и предел прочности леватора при врожденном птозе легкой и средней степени достоверно выше, чем при тяжелом птозе, а растяжимость мышцы существенно ниже ($p < 0,05$). Эти данные коррелируют с результатами, полученными при исследовании механических свойств кожи верхнего века, которые показали связь их нарушения со степенью тяжести птоза (см. рис. 6.16).

Наличие такой корреляции позволяет использовать данные о степени нарушения механических свойств кожи века при птозе с диагностической целью — для оценки функционального состояния леватора.

Данные таблицы 6.3 также показывают, что при приобретенном посттравматическом птозе механические свойства леватора нарушены в гораздо меньшей степени, чем при врожденном птозе. Сравнение соответствующих

Таблица 6.3. Упруго-прочностные показатели леватора ($M \pm m$) при приобретенном и врожденном птозе различной степени выраженности

Форма и тяжесть птоза	Возраст, годы	E, МПа	σ , МПа	ϵ , %
врожденный у детей (4–14 лет)	8,0 \pm 0,7	0,39 \pm 0,08	0,31 \pm 0,04	149,3 \pm 22,9
врожденный у взрослых (17–30 лет)	22,6 \pm 2,3	0,83 \pm 0,3	0,48 \pm 0,11	84,3 \pm 8,3
врожденный в целом по группе (4–30 лет)	10,0 \pm 1,4	0,73 \pm 0,02	0,36 \pm 0,05	120,0 \pm 15,9
врожденный легкой и средней степени в целом по группе (5–30 лет)	15,5 \pm 4,6	2,3 \pm 1,3	0,72 \pm 0,2	63,3 \pm 18,9
врожденный тяжелой степени в целом по группе (4–11 лет)	5,3 \pm 0,8	0,44 \pm 0,08	0,32 \pm 0,05	102,2 \pm 10,5
посттравматический в целом по группе (9–56 лет)	34,1 \pm 4,1	1,2 \pm 0,2	0,65 \pm 0,14	76,5 \pm 10,0

показателей леватора взрослых пациентов близких возрастных групп с врожденным ($22,6 \pm 2,3$ года) и посттравматическим ($34,1 \pm 4,1$ года) птозом выявило их достоверные отличия: E и σ леватора при птозе травматического генеза оказались значительно выше, чем эти показатели при врожденном птозе ($p < 0,05$). Такое соотношение указанных механических характеристик вполне соответствует клинической ситуации, поскольку поражение леватора и нарушение его функции при врожденном птозе наблюдается значительно чаще, чем при птозе травматического генеза.

Как известно, птоз часто сопровождается слабостью круговой мышцы глаза. Сочетание птоза и слабости круговой мышцы характерно для системной патологии мышц (миастения, глазная форма миопатии и др.) [114].

Сравнение исследованных механических характеристик *круговой мышцы* при различных стадиях птоза показало, что тяжесть заболевания не оказывает на них значительного влияния, однако при врожденном птозе с возрастом отмечается тенденция к нарушению механических свойств этой мышцы (табл. 6.4).

Данные, приведенные в таблице 4, показывают также, что в пределах одной и той же возрастной группы (у лиц старшего возраста) круговая мышца при миопатии характеризуется более низкими показателями, чем при блефарохалазисе.

В целом результаты механического тестирования круговой мышцы свидетельствуют о том, что ее нарушения при птозе выражены в значительно меньшей степени, чем кожи верхнего века и леватора.

Биомеханические исследования показали также, что рубцовые деформации оказывают различное влияние на упруго-прочностные свойства кожи

Таблица 6.4. Показатели биомеханических свойств круговой мышцы при птозах

Форма и тяжесть птоза	Средний возраст, годы	E , МПа	σ , МПа	ε , %
врожденный у детей 4–10 лет	$5,8 \pm 1,1$	$1,8 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,3$	$108,2 \pm 19,1$
врожденный у взрослых 17–45 лет	$24,1 \pm 3,1$	$1,2 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	$120,2 \pm 12,8$
врожденный в целом по группе 4–45 лет	$17,1 \pm 3,2$	$1,4 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,2$	$115,6 \pm 10,4$
врожденный легкой и средней степени	$27,8 \pm 6,4$	$1,3 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,3$	$114,9 \pm 11,7$
врожденный тяжелой степени	$13,2 \pm 3,7$	$1,4 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,2$	$104,2 \pm 12,0$
венильный	$68,5 \pm 1,5$	$1,7 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,4$	$63,2 \pm 9,8$
блефарохалазис	$56,9 \pm 3,1$	$1,9 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,1$	$82,3 \pm 10,4$
миопатия	$53,3 \pm 5,9$	$1,4 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,2$	$71,3 \pm 6,0$
посттравматический	$30,5 \pm 5,2$	$1,2 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,1$	$99,6 \pm 11,5$

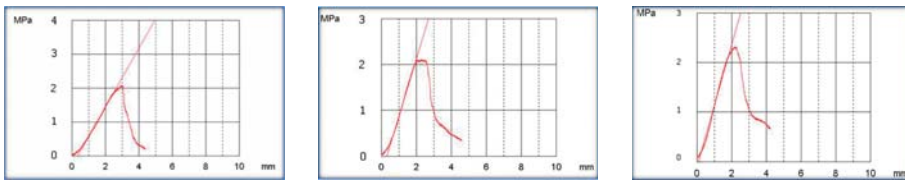


Рис. 6.17. Примеры зависимостей «напряжение–деформация», полученных для кожи век и области брови.

верхних и нижних век, а также области брови у близких по возрастному диапазону пациентов (рис. 6.17, 6.18). Величина E рубцово-измененной кожи в области брови у больных $26,8 \pm 5,2$ года составляет $5,2 \pm 1,7$ МПа, а для кожи нижнего века (возраст пациентов $37,8 \pm 5,4$ года) этот показатель ниже: $E=4,3 \pm 0,8$ МПа. Еще более низкие значения модуля упругости получены при анализе кривых зависимости «напряжение–деформация», соответствующих образцам рубцово-измененной кожи верхнего века пациентов той же возрастной группы ($32,2 \pm 2,7$ года): $E=3,7 \pm 0,6$ МПа.

При этом модуль упругости образцов, соответствующих избытку кожи верхнего века (без рубца) пациентов в возрасте $49,0 \pm 3,8$ года составляет $4,9 \pm 0,6$ МПа ($p < 0,05$) (рис. 6.18).

Важным биомеханическим показателем ткани с точки зрения ее функциональных особенностей и использования для пластики является ее растяжимость (ϵ). Выявлено, что кожа брови с рубцовыми деформациями характеризуется наименьшей растяжимостью ($p < 0,05$) в сравнении с рубцово-измененной кожей нижнего и верхнего века: значения деформации разрыва для этих тканей составляют соответственно $\epsilon = 45,5 \pm 6,2\%$; $64,5 \pm 8,8\%$ и $65,7 \pm 5,5\%$ (рис. 6.17). Относительно высокий модуль упругости в сочетании

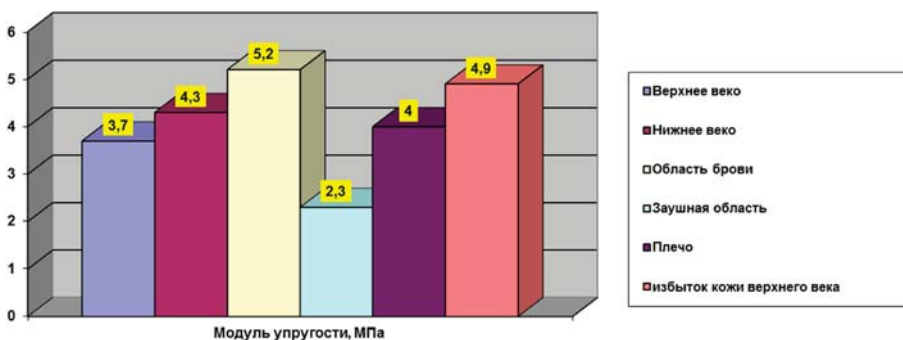


Рис. 6.18. Средние значения модуля упругости рубцово-измененных тканей периорбитальной области (кожи верхнего и нижнего века, области брови), а также свободных трансплантатов (избытка кожи верхнего века, кожи внутренней поверхности плеча и заушной области).

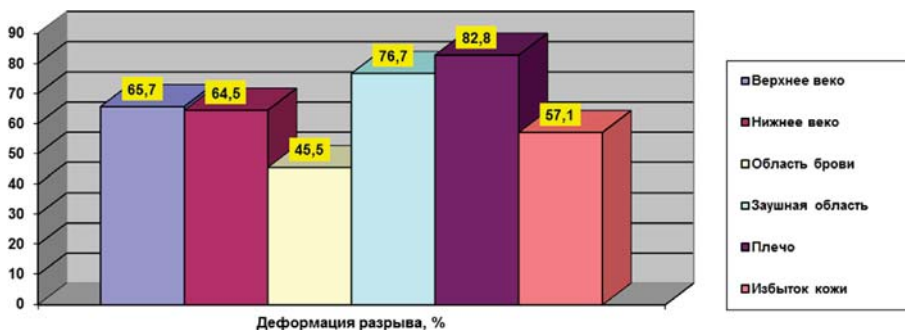


Рис. 6. 19. Средние величины деформации разрыва рубцово-измененных тканей пери-орбитальной области (кожи верхнего и нижнего века, области брови), а также свободных трансплантатов (избытка кожи верхнего века, кожи внутренней поверхности плеча и заушной области).

с меньшей, чем у кожи век растяжимостью, характеризует кожу в области брови как более жесткую, чем кожа век (особенно верхнего века), биологическую ткань.

Сравнительный анализ исследованных механических характеристик тканей, используемых в качестве свободных трансплантатов (избытка кожи верхнего века, внутренней поверхности плеча и заушной области), также выявил отличия в их упруго-прочностных параметрах (рис. 6.18, 6.19). Так, значение E кожи внутренней поверхности плеча составляет $4,0 \pm 0,5$ МПа, что близко к значениям данного показателя избытка кожи верхнего века ($4,9 \pm 0,7$ МПа) и рубцово-измененной кожи нижнего века ($4,3 \pm 0,8$ МПа). В то же время E кожи заушной области ($2,3 \pm 0,4$ МПа) достоверно ниже всех этих показателей ($p < 0,05$).

Растяжимость кожи нижнего века ($\epsilon = 64,5 \pm 8,8\%$) ближе к соответствующему параметру избытка кожи верхнего века ($57,1 \pm 4,6\%$) ($p > 0,05$), что в совокупности с близкими значениями модуля упругости этих тканей обосновывает целесообразность использования избытка кожи верхнего века для реконструктивной пластики рубцовых деформаций нижнего века. При отсутствии такой возможности наиболее адекватной заменой может служить кожа внутренней поверхности плеча, близкая к нижнему веку по модулю упругости.

Для реконструкции рубцово-измененной кожи верхнего века ($\epsilon = 65,7 \pm 5,5\%$), очевидно, целесообразно использовать избыток кожи верхнего века ($\epsilon = 57,1 \pm 4,6\%$) или кожу заушной области ($\epsilon = 76,7 \pm 14,4\%$), поскольку показатели деформации разрыва этих тканей достоверно не различаются ($p > 0,05$). И хотя значение модуля упругости кожи заушной области ($2,3 \pm 0,4$ МПа) ниже, чем рубцово-измененной кожи верхнего века ($3,7 \pm 0,6$ МПа), для данной ткани более функционально важным параметром является эластичность, поэтому с точки зрения биомеханического соответствия в качестве первого выбора целесообразно использовать избыток кожи парного верхнего века или кожу заушной области, а при отсутствии такой

возможности – кожу внутренней поверхности плеча, характеризующуюся сходным с кожей верхнего века модулем упругости ($4,0 \pm 0,5$ МПа), но более высокой растяжимостью ($82,8 \pm 8,6\%$) (рис. 6.18, 6.19).

Сравнительный анализ биомеханических свойств конъюнктивы показал их зависимость от вида повреждения – травматического или ожогового. Модуль упругости конъюнктивы глаз с последствиями травмы при отсутствии рубцовых изменений составляет $0,7 \pm 0,2$ МПа. Этот показатель оказался в 2 раза ниже, чем у рубцово-измененной конъюнктивы глаз с травматическим повреждением: $E = 1,9 \pm 0,4$ МПа ($p < 0,05$) и в 5 раз ниже, чем у рубцово-измененной конъюнктивы с последствиями ожога: $E = 3,8 \pm 2,0$ МПа ($p < 0,02$). Полученные данные демонстрируют возрастание жесткости конъюнктивальной ткани при формировании рубцов, вызванных травмой, и еще в большей степени вызванных ожоговым повреждением: наибольшей жесткостью характеризуется конъюнктура с рубцами, вызванными ожогом, а наименьшей – конъюнктура глаз с травматическими повреждениями, но без рубцовых изменений.

Механические испытания показали, что модуль упругости слизистой оболочки губы, составляющий $2,2 \pm 0,3$ МПа, ближе всего по величине к соответствующему показателю рубцово-измененной конъюнктивы глаз с травматическим повреждением ($1,9 \pm 0,4$ МПа) ($p > 0,05$). В то же время он достоверно выше аналогичного показателя, определенного для конъюнктивы без рубцов ($0,7 \pm 0,2$ МПа) и ниже модуля упругости рубцово-измененной конъюнктивы с исходом ожога ($3,8 \pm 0,2$ МПа) ($p < 0,02$).

Как было отмечено выше, важным механическим показателем ткани в отношении ее использования для пластики является растяжимость (ϵ). Выявлено, что для слизистой оболочки губы данный показатель составляет $\epsilon = 73,4 \pm 7,5\%$; он практически не отличается от ϵ рубцово-измененной конъюнктивы глаз с последствиями травмы ($68,7 \pm 14,1\%$) и ожогового повреждения ($88,7 \pm 24,6\%$) ($p > 0,05$), но достоверно выше, чем у травматической конъюнктивы без рубцовых изменений ($47,0 \pm 5,5\%$, $p < 0,02$) (рис. 6.20).

Ближние значения растяжимости рубцово-измененной конъюнктивы и слизистой губы свидетельствуют о целесообразности использования данной аутокани для пластики конъюнктивальной полости.

Таким образом, упруго-прочностные свойства тканей верхнего века различны у пациентов различного возраста с различными формами птоза и различной выраженностью поражения. Врожденный птоз в целом характеризуется более существенными нарушениями механических свойств кожи верхнего века, чем приобретенный птоз, как у детей, так и у взрослых, однако связь между степенью клинической выраженности патологии и изменением механических показателей сильнее проявляется при приобретенном птозе нетравматического генеза. При птозе, связанном с блефарохалазисом, выявлена значительная потеря эластичности кожи верхнего века, а при сенильном птозе механические нарушения носят несколько другой характер, что свидетельствует, очевидно, о различии в патогенетической основе этих состояний. Наибольшие различия в упруго-прочностных свойствах кожи века выявля-

ются при сравнении показателей, соответствующих птозу травматического и нетравматического генеза, что, по-видимому, связано с наличием в большинстве случаев посттравматического птоза рубцовых деформаций тканей века, значительно снижающих их упругие свойства. Сравнительное изучение механических показателей леватора при врожденном птозе легкой, средней и тяжелой степени показало нарастающее нарушение его биомеханических свойств по мере усиления выраженности патологии. Эти данные коррелируют с результатами, полученными при исследовании механических свойств кожи верхнего века, которые показали связь их нарушения со степенью тяжести птоза. Наличие такой корреляции позволяет использовать данные о степени нарушения механических свойств кожи века при птозе с диагностической целью – для оценки функционального состояния леватора. При этом при приобретенном посттравматическом птозе механические свойства леватора, опосредованно отражающие его сократительную способность, нарушены гораздо в меньшей степени, чем при врожденном птозе. Такое соотношение указанных механических характеристик вполне соответствует клинической ситуации, поскольку поражение леватора и нарушение его функции при врожденном птозе наблюдается значительно чаще, чем при птозе травматического генеза. Результаты механического тестирования круговой мышцы свидетельствуют о том, что ее механические нарушения при птозе выражены в значительно меньшей степени, чем кожи верхнего века и леватора. Полученные результаты, на наш взгляд, могут быть полезны для создания новых методов объективной количественной диагностики различных форм птоза и оценки степени его тяжести, а также для разработки новых эффективных методов хирургической коррекции данной патологии.

Проведенные исследования показали также, что механические свойства рубцово-измененной кожи верхнего и нижнего века, а также окружающих участков (в частности, области брови) различны. Наибольшей жесткостью характеризуется кожа в области бровей, а наименьшей – в области верхнего века. Растяжимость кожи нижнего века ближе к соответствующему параметру избытка кожи верхнего века, что в совокупности с близкими значениями модуля упругости этих тканей обосновывает целесообразность использования избытка кожи верхнего века для реконструктивной пластики рубцовых деформаций нижнего века. При отсутствии такой возможности наиболее адекватной заменой может служить кожа внутренней поверхности плеча, близкая к нижнему веку по модулю упругости. Для реконструкции рубцово-измененной кожи верхнего века, очевидно, целесообразно использовать избыток кожи парного верхнего века или кожу заушной области, а при отсутствии такой возможности – кожу внутренней поверхности плеча. Сравнительный анализ механических свойств конъюнктивы показал их зависимость от вида повреждения – травматического или ожогового. При формировании рубцов, вызванных травмой или ожоговым повреждением, жесткость конъюнктивальной ткани увеличивается: наибольшей жесткостью характеризуется конъюнктура с рубцами, вызванными ожогом, а наименьшей – конъюнктура глаз с трав-

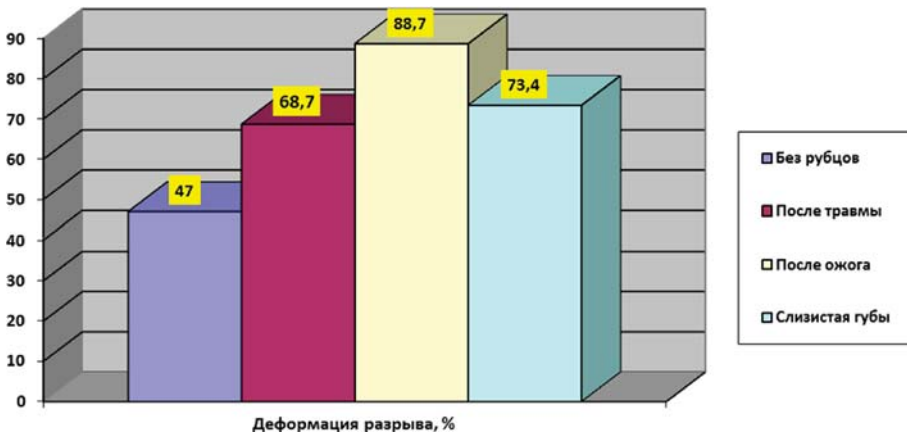


Рис. 6.20. Средние величины деформации разрыва конъюнктивы (после травмы без рубцов, после травмы с рубцами, после ожога с рубцами) и аутослизистой губы.

матическими повреждениями, но без рубцовых изменений. Близкие значения растяжимости рубцово-измененной конъюнктивы и слизистой оболочки губы свидетельствуют о целесообразности использования данной аутокани для пластики конъюнктивальной полости. В целом соответствие ключевых биомеханических параметров реконструируемой и трансплантируемой ткани может служить критерием для выбора наиболее адекватного трансплантата при реконструктивном лечении рубцовых деформаций периорбитальной области, что в свою очередь позволит повысить эффективность хирургической реабилитации.

6.6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя предварительные итоги развития биомеханических исследований глаза и их клинических приложений, можно заключить, что эти исследования внесли существенный теоретический и практический вклад в решение различных проблем патологии глаза, поэтому дальнейшее развитие данного направления можно считать перспективным и полезным, особенно при активном сотрудничестве специалистов смежных специальностей и сотрудников различных научно-практических центров.

ИРИФРИН® БК

Фенилэфрин 2,5%

ИННОВАЦИОННАЯ ФОРМА
БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ



- Лечение нарушений аккомодации и прогрессирующей миопии
- Бесконсервантная формула с гипромеллозой для лучшей переносимости и увлажнения глазной поверхности
- Возможность использования, не снимая контактных линз
- Уникальная и удобная форма выпуска в монодозах на один день

Reg. № ЛСР-006929/10

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



1. Аветисов С.Э. Диагностика кератоконуса. Глаз. 1999; 1: 12–5.
2. Аветисов С.Э., Бубнова И.А. Исследование биомеханических свойств роговицы in vivo. Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2007: 76–80.
3. Аветисов С.Э., Бубнова И.А. Современные возможности прижизненной оценки биомеханических свойств роговицы. В кн.: Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. Сб. трудов конференции. М.; 2007: 236–9.
4. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению. Вестн. Офтальмолог. 2010; 126(6): 3–7.
5. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование биомеханических свойств роговицы у пациентов с нормотонзивной и первичной открытоугольной глаукомой. Вестн. офтальмолог. 2008; 5: 14–6.
6. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии. Бюллетень СО РАМН. 2009; 4(138), 30–2.
7. Аветисов С.Э., Воронин Г.В. Экспериментальное исследование механических характеристик роговицы после эксимер-лазерной фотоабляции. Клиническая офтальмология. 2001; 3: 83–6.
8. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошкетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П., ред. Национальное руководство по офтальмологии. М.; 2008. 944 с.
9. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Бубнова И.А. и др. Исследование биомеханических свойств роговицы с помощью двуправленной апланации: новые подходы к трактовке результатов. Вестн. офтальмолог. 2008; 5: 22–4.
10. Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Бубнова И.А., Аветисов К.С. Влияние толщины роговицы на показатели различных методов тонометрии. Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. М.; 2007: 240–2.
11. Аветисов С.Э., Федоров А.А., Введенский А.С., Ненюков А.К. Экспериментальное исследование влияния радиальной кератотомии на механические свойства роговицы. Офтальмолог. журн. 1990; 1: 54–8.
12. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина; 1999; 285 с.
13. Аветисов Э.С. Оптическая коррекция зрения. М.: Медицина; 1981.
14. Аветисов Э.С. Содружественное косоглазие. М.: Медицина; 1988.
15. Аветисов Э.С., Иомдина Е.Н. Биомеханические исследования патогенеза миопии. В кн.: Близорукость, нарушения рефракции, аккомодации и глазодвигательного аппарата. Труды междунар. симп. М.; 2001: 8–10.
16. Аветисов Э.С., Маслова И.П., Булач Э.Х. О физических и гистохимических свойствах склеры при эмметропии и миопии. Вестн. офтальмолог. 1971; 1: 9–13.
17. Аветисов Э.С., Саулгозис Ю.Ж., Вилкс Ю.К. и др. Исследование ряда механических характеристик склеры. В кн.: Миопия. Сб. науч. работ. М.; 1974: 63–72.
18. Аветисов Э.С., Саулгозис Ю.Ж., Волколакова Р.Ю. Неоднородность деформативных свойств склеры глаза человека. Вестн. офтальмолог. 1978; 6: 35–9.
19. Аветисов Э.С., Ферфильд И.Л., Круш И.И. Реологические свойства склеры при высокой близорукости. Вестн. офтальмолог. 1974; 6: 43–7.
20. Аветисов Э.С., Фридман Ф.Е., Шенгелия Д.Г. Деформационные свойства склеры при различной рефракции глаз. Вестн. офтальмолог. 1978; 2: 20–2.
21. Аветисов Э.С., Фридман Ф.Е., Шенгелия Д.Г. К объективной оценке эффективности склеропластики при высокой прогрессирующей близорукости. Вестн. офтальмолог. 1980; 5: 35–7.
22. Азнабаев М.Т., Суркова В.К., Жуманиязов А.Ж. Первичная блефаропластика при опухолях век у детей. Офтальмохирургия. 2002; 3: 33–6.
23. Акопян А.И., Еричев В.П., Иомдина Е.Н. Ценность биомеханических параметров глаза в трактовке развития глаукомы, миопии и сочетанной патологии. Глаукома. 2008; 1: 9–14.
24. Акопян Л.Л. Дифференциально-диагностические критерии диска зрительного нерва при глаукоме и миопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
25. Актаров А.И. Коэффициент ригидности глаза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1984.
26. Алферова О.П., Осин А.Я. Функциональное состояние кардиореспираторной системы у подростков в зависимости от исходного вегетативного тонуса. Фундаментальные исследования. 2011; 1: 35–40.
27. Ананин В.Ф. Аккомодация и близорукость. М.: Издательство РУДН; 1993. 136 с.
28. Андреева Л.Д. Структурные особенности склеры при миопии и эмметропии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 1981.
29. Андреева Л.Д., Бару Е.Ф. Ультраструктурные и гистохимические особенности склеры при глаукоме, сочетающейся с близорукостью. Вестн. офтальмолог. 1988; 3: 17–20.
30. Андреева Л.Д., Журавлева А.Н. Распределение основных типов коллагена в склере глаукомных глаз. Российский офтальмолог. журн. 2009; 2(1): 4–9.
31. Андреева Л.Д., Розенфельд Е.Ф. Ультраструктурные и гистохимические особенности склеры при глаукоме. В кн.: VI Всесоюзный съезд офтальмологов. М.; 1985; 2: 15–7.
32. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Смотрич Е.А., Завгородняя Т.С., Золоторевский К.А. Кератотензотопография — новые диагностические возможности изучения биомеханических свойств роговицы. Офтальмология. 2011; 8(4): 13–7.
33. Антелава Д.Н., Пивоваров Н.Н., Сафоян А.А. Первичная отслойка сетчатки. Тбилиси; 1986. 160 с.
34. Арутюнян Л.Л. Роль вязкоэластических свойств глаза в определении давления цели и оценке развития глаукоматозного процесса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
35. Арутюнян Л.Л., Еричев В. П., Филиппова О. М., Акопян А. И. Вязко-эластические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме. Глаукома. 2007; 2: 14–8.
36. Астахов Ю.С. Глазо-орбитальный пульс и клиническое значение его исследования. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. Ленинград; 1990. 343 с.
37. Астахов Ю.С., Джаляшвили О.А. Современные направления в изучении гемодинамики глаза при глаукоме. Офтальмолог. журн. 1990; 2: 179–183.
38. Балашевич Л.И. Рефракционная хирургия. М.; 2002. 288 с.
39. Балашевич Л.И., Качанов А.Б. Клиническая корнеотопография и aberрометрия. М.; 2009. 167 с.

40. Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Бауэр С.М., Зимин Б.А. Развитие эктазий роговицы после операций ЛАЗИК и ФРК. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. 2009; М.: 82–8.
41. Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Головатенко С.П. Развитие кератэктазии после эксимерных лазерных рефракционных операций. Офтальмохирургия. 2009; 6: 4–9.
42. Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Никулин С.А., Бауэр С.М., Зимин Б.А. Клиническая aberromетрия и кератотопография при эмметропии и аномалиях рефракции. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2007: 230–7.
43. Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Никулин С.А., Бауэр С.М., Зимин Б.А., Вовненко Н.В. Aberromетрия при эмметропии и аномалиях рефракции. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2007: 238–41.
44. Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Новак Я.Н., Бауэр С.М., Зимин Б.А. О влиянии толщины роговицы на показатели внутриглазного давления. Офтальмохирургия. 2005; 1: 29–31.
45. Бастриков Н.И. Клиническая и морфологическая характеристика поддерживающего аппарата хрусталика. Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ростов; 1974.
46. Бауэр С.М. Биомеханические модели глаза. В кн.: Пальмов В.А., Зинковский А.В., ред. Математические модели и компьютерное моделирование в биомеханике: Глава 9. СПб: Изд-во С.-Петерб. ун-та; 2004. 516 с.
47. Бауэр С.М. Модели теории оболочек и пластин в офтальмологии: Автореф. дис. докт. физ.-мат. наук. СПб.; 2002.
48. Бауэр С.М. О необходимости построения адекватной математической модели теории аккомодации. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов II семинара. М.; 2001: 137–41.
49. Бауэр С.М., Воронкова Е.Б. Модели теории оболочек и пластин в офтальмологии. Вестник С.-Петерб. ун-та 2014; 47(3): 90–110 (Bauer S.M., Voronkova E.B. Models of Shells and Plates in the problems of Ophthalmology. Vestnik St. Petersburg University. Mathematics. 2014; 47(3): 123–139).
50. Бауэр С.М., Воронкова Е.Б. Механические аспекты развития глаукоматозной атрофии зрительного нерва. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов II семинара. М.; 2001: 59–61.
51. Бауэр С.М., Воронкова Е.Б. Неклассические теории анизотропных оболочек в задачах о деформации трансверсально-изотропных сферических и цилиндрических слоев под действием нормального давления. Вестник С.-Петерб. ун-та. Сер. 1. 2011; 3: 86–93.
52. Бауэр С.М., Воронкова Е.Б., Ермаков А.М., Качанов А.Б., Федотова Л.А. Изменение напряженно-деформированного состояния роговицы и показателей ВГД после лазерной коррекции гиперметропии. В кн.: V Рос. обществон. офтальмологический форум. Сб. научных трудов. 2013; 1: 191–4.
53. Бауэр С.М., Замураев Л.А., Котляр К.Е. Модель трансверсально-изотропного сферического слоя для расчета изменения внутриглазного давления при интрасклеральных инъекциях. Российский журн. биомеханики. 2006; 2: 43–9.
54. Бауэр С.М., Зимин Б.А., Волков В.В., Качанов А.Б. К построению биомеханической модели отслойки сосудистой оболочки глаза. В кн.: Прикладная механика. Сб. научных трудов. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та. 1995; Вып. 9: 149–55.
55. Бауэр С.М., Зимин Б.А., Колежук У.Н., Качанов А.Б., Любимов Г.А. О математическом моделировании измерения внутриглазного давления при тонометрии по методу Маклакова. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2005: 121–3.
56. Бауэр С.М., Зимин Б.А., Миронов А.Н., Бегун П.И., Качанов А.Б. Построение модели глаза при наложении циркулярного шва. В кн.: Повреждение органа зрения у детей. Сб. трудов Педиатрического медицинского института. СПб.; 1991: 57–64.
57. Бауэр С.М., Зимин Б.А., Товстик П.Е. Простейшие модели теории оболочек и пластин в офтальмологии. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та; 2000. 92 с.
58. Бауэр С.М., Зимин Б.А., Федорченко М.В., Балашевич Л.И., Качанов А.Б. Об изменении прочности роговицы после эксимерных лазерных операций по поводу миопии. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2002: 55–60.
59. Бауэр С.М., Зимин Б.А., Шелепин Ю.Е., Вовненко Н.В., Лахман К.О. Гидродинамическая модель движения внутриглазной жидкости. В кн.: Современные проблемы механики сплошной среды. Труды XIV международной конференции. Ростов-на-Дону: Изд-во ЮФУ. 2011; 2: 112–5.
60. Бауэр С.М., Качанов А.Б., Семенов Б.Н., Слесорайтите Е. О влиянии толщины роговицы на показатели внутриглазного давления при измерении ВГД апланационными методами. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2007: 119–24.
61. Бауэр С.М., Любимов Г.А., Товстик П.Е. Математическое моделирование метода Маклакова измерения внутриглазного давления. Изв. РАН. Механика жидкости и газа. 2005; 1: 24–39.
62. Бауэр С.М., Любимов Г.А., Товстик П.Е. Физический анализ измерения внутриглазного давления методом Маклакова. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов VI семинара. М.; 2004: 91–6.
63. Бауэр С.М., Миронов А.Н. Контакт сферической оболочки с другим кольцом. Вестник С.-Петерб. ун-та. Сер. 1. 2007; 3: 111–4.
64. Бауэр С.М., Миронов А.Н. Об изменении ригидности глаза после циркулярного шва. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов II семинара. М.; 2001: 41–6.
65. Бегун П.И., Рубашова Д.А. Биомеханические исследования состояния структур глаза при индивидуальных вариациях геометрических и механических параметров. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. научных трудов. М.; 2009: 98–102.
66. Болтаев З.К. Прогрессирование миопии и некоторые показатели метаболизма соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1988.
67. Бранков Г. Основы биомеханики. М.: Мир; 1981. 254 с.
68. Бубнова И.А. Методы оценки и клиническое значение биомеханических свойств роговицы (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2011.
69. Бунин А.Я. Гемодинамика глаза и методы ее исследования. М.: Медицина; 1971. 196 с.
70. Веселовская З.Ф. Катаракта. Киев: Книга плюс; 2002: 24–62.
71. Виницкая М.И., Болтаев З.К., Иомдина Е.Н., Андреева Л.Д. Биохимические аспекты прогрессирующей миопии. Офтальмол. журн. 1988; 3: 155–8.
72. Викторова И.А., Киселева Д.С., Калицкая И.Г. и др. Клинические признаки и особенности вегетативного статуса у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7(5): 15–21.
73. Водовозов А.М. Толерантное и интолерантное внутриглазное давление при глаукоме. Волгоград. 1991.

74. Волков В.В. Актуальные и, по-видимому, наиболее перспективные направления в изучении биомеханики функционирования органа зрения в нормальном и патологическом состояниях. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов II семинара. М.; 2001: 3–4.
75. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М.: Медицинское информ. агентство. 2008. 352 с.
76. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001. 350 с.
77. Волков В.В. К патогенезу и терапии послеоперационной отслойки сосудистой оболочки. Вестник офтальмологии. 1975; 5: 31–6.
78. Волков В.В. По поводу аккомодации глаза. Окулист. 2003; 6: 6–7.
79. Волков В.В. Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы (на основе представлений о ее патогенезе). Глаукома. 2004; 1: 57–68.
80. Волков В.В., Журавлев А.И. Диск зрительного нерва при глаукоме. Офтальмол. журн. 1982; 5: 272–6.
81. Волкова Е.М. Влияние тонуса вегетативной нервной системы на функциональное состояние аккомодации при миопии. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 2007.
82. Волкова Е.М., Страхов В.В. Применение ирифрина как стимулятора аккомодации для дали. Клиническая офтальмология. 2005; 2: 86–8.
83. Волколова Р.Ю. Структурные, биомеханические и биохимические свойства склеры и их значение в патогенезе прогрессирующей миопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рига; 1980.
84. Воронков В.Н. Исследование механических свойств кожи человека в норме и при патологических состояниях. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Пушкино; 1993.
85. Воронкова Е.Б. Деформация, устойчивость и свободные колебания решетчатой пластины глаза. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов III семинара. М.; 2002: 105–6.
86. Вургафт М.Б. О калибровке тонометров Маклакова разного веса. Офтальмол. журн. 1965; 6: 446–8.
87. Вургафт М.Б., Вургафт Я.М. Тонометрические методы исследования внутриглазного давления и гидродинамика глаза при глаукоме. Казань; 1991. 112 с.
88. Горбань А.И. Отслойка сетчатки как проблема витрореетинальной биомеханики. В кн. Горбань А.И., ред. Стекловидное тело в клинической офтальмологии. Вып. 2. Л.; 1979: 29–31.
89. Горбань А.И., Джалиашвили О.А. Микрохирургия глаза, ошибки и осложнения. СПб: Гиппократ. 1993. 250 с.
90. Гребенюк Л.А., Утёнкин А.А. Механические свойства кожного покрова человека. Физиология человека. 1994; 2: 157–62.
91. Гундорова Р.А., Быков В.П., Катаев М.Г., Филатова И.А. Основные направления в пластической хирургии. В кн.: Пластическая хирургия придаточного аппарата глаза и орбиты. Матер.научно-практ. конф. М.; 1996: 5–7.
92. Гундорова Р.А., Друянова Ю.С., Вериги Е.Н., Мухарямова А.Е. Профилактика и лечение конъюнктивитов при анофтальме. Офтальмол. журн. 1988; 5: 273–5.
93. Гундорова Р.А., Морозова О.Д. Разработка методов восстановления конъюнктивальной полости при анофтальме. Метод. рек. М.; 1980. 18 с.
94. Данилов Н.А. Состояние коллагена в тканях глаза и его целенаправленная модификация: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. М. 2011.
95. Данилов Н.А., Игнатъева Н.Ю., Иомдина Е.Н. и др. Исследование склеры глаукомных глаз с помощью физико-химического анализа. Биофизика. 2011; 56(3): 520–6.
96. Данилов Н.А., Игнатъева Н.Ю., Иомдина Е.Н. и др. Увеличение стабильности склерального коллагена в ходе гликозилирования трезой *in vitro*. Журн. физической химии. 2010; 84(1): 131–7.
97. Дашевский А.И. Близорукость. Л., Медгиз; 1962. 145 с.
98. Дашевский А.И. Измерение объема хрусталика живого глаза. В кн.: Вопросы физиологии и патологии зрения. М.; 1950: 106–10.
99. Дашевский А.И. Новые данные об оптической системе глаза и ее возрастных изменениях. В кн.: Проблемы физиологической оптики. М. – Л.; 1958: 12, 336–44.
100. Дашевский А.И. Оптическая система и рефракция глаза. В кн.: Архангельский В.Н., ред. Многотомное руководство по глазным болезням. М.; 1962; 1: 259–63.
101. Дашевский А.И., Львовский В.М. Применение теории оболочек к исследованию физических основ тонометрии глаза. Сопротивление материалов и теория сооружений. Киев: «Будивельник»; 1975: 7–14.
102. Дашевский А.И., Львовский В.М., Кривенков С.Г. Об упругих напряжениях в склере и механизме возникновения остаточных микродеформаций при миопизации глаз. Офтальмол. журн. 1977; 5: 334–9.
103. Деев Л.А., Абросимов С.Ю., Молоткова И.Я. Гетерогенность распределения адренергических и холинэргических нервных терминалов в цилиарной мышце в норме и при терминальной стадии глаукомы. Офтальмохирургия. 1996; 4: 19–22.
104. Демидова М.Ю. Близорукость, сочетающаяся с соединительнотканной дисплазией у детей (обоснование и эффективность нового метода лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
105. Егорова А.В., Мыкольников Е.С. Препарат Ирифрин 2,5% в терапии компьютерного зрительного синдрома. Клин. офтальмология. 2009; 1: 30–2.
106. Егорова Т.С., Егорова И.В. Состояние опорно-двигательного аппарата у слабовидящих школьников. В кн.: Якутия на рубеже веков. Матер. конф. 2000: 55–8.
107. Еричев В.П. Ранняя диагностика глаукомы: не существует простых и надежных решений. В кн.: Глаукома: проблемы и решения. Всерос. научно-практ. конференции. Сб. научн. статей. М.; 2004: 43–6.
108. Еричев В.П., Филиппова О.М. Особенности рефракции у пациентов с сочетанной патологией: глаукома, катаракта и миопия. Клин. офтальмология. 2003; 4(2): 57–60.
109. Жаров В.В., Никишин В.А., Егорова А.В. и др. Клиническая оценка состояния аккомодации с помощью метода компьютерной аккомодографии. В кн.: Биомеханика глаза. Сборник материалов конференции. М.; 2007: 3–9.
110. Журавлев А.И. Фотоупругость роговицы в норме и при патологии глаз. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 1996.
111. Журавлев А.И., Южно М.В. Оптические индикаторы для кожной офтальмопластики. Окулист. 2003; 12 (52): 6–8.
112. Журавлева А.Н. Склеральный компонент в глаукомном процессе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
113. Журавлева А.Н., Киселева О.А., Андреева Л.Д. Метаболизм соединительной ткани в глаукомном процессе. В кн.: IV Российский общенац. офтальмол. форум. М.; 2011: 285–90.

114. Зайкова М.В. Пластическая офтальмохирургия. М.: Медицина; 1980. 207 с.
115. Зайльман М. Анатомия и гистология человеческого глаза в нормальном состоянии его развития и увядания. М.:Типо-литография «Я. Данкин и Я. Хомутов»; 1913. 276 с.
116. Запужалов И.В., Екимов А.С., Колесниченко В.А. Витреальная хирургия на «сухом глазу»: Метод. рекомендации. Томск: Изд-во Томского университета; 1996. 30 с.
117. Запужалов И.В., Кривошеина О.И. Механика кровообращения глаза. Томск: Сибирский государственный медицинский университет; 2005. 112 с.
118. Засеева М.В. Исследование ригидности склеры в здоровых и глаукомных глазах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2009.
119. Затулина Н.И. Количественный анализ возрастных особенностей склеры человека. Офтальмол. журн. 1988; 5: 300–3.
120. Затулина Н.И. Соединительная ткань в патогенезе ПОУГ. В кн.: VI Всесоюзный съезд офтальмологов. М.; 1985; 2: 26–8.
121. Затулина Н.И. Сравнительное морфологическое изучение дренажной системы глаза при физиологическом старении и первичной глаукоме. В кн.: Морфологические основы клинической и экспериментальной офтальмологии. М.; 1978: 17–8.
122. Затулина Н.И., Панормова Н.В., Сеннова Л.Г. Концепция патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. В кн.: VII Съезд офтальмологов России. М.; 2000; 1: 131.
123. Затулина Н.И., Панормова Н.В., Сеннова Л.Г., Мальцев В.В. Количественные биомеханические сдвиги в соединительной ткани заднего отрезка глазного яблока при глаукоме и атеросклерозе. Вестн. офтальмол. 1989; 2: 37–41.
124. Затулина Н.И., Сеннова Л.Г. Об эластических волокнах дренажной системы глаза человека. Офтальмол. журн. 1983; 8: 497–9.
125. Золотарев А.В., Пересыпкин В.П., Иванова Е.А., Пересыпкин К.В. Особенности моделирования механизма аккомодации глаза человека методом конечных элементов. В кн.: Котельников Г.П., Куличенко В.П., ред. Рефракция-2008. Сб. научных трудов межрегиональной конф. офтальмологов, посв. 45-летию Самарской клинической офтальмологической больницы им. Т.И. Ершовского и 15-летию Самарского центра коррекции зрения «Октопус». Самара; 2008: 248.
126. Золотухина Л.А. О деформации многослойной решетчатой пластинки диска зрительного нерва. Российский журн. био-механики. 2008; 4(42): 40–6.
127. Иванов Д.Ф., Каган Е.Э. Результаты исследования сопротивления роговой и склеральной оболочек глаза к растяжению и разрыву. В кн.: Тез. докл. науч. конф., посв. 100-летию со дня рожд. акад. Филатова. Одесса; 1975: 95.
128. Игнатъева Н.Ю. Коллаген – основной белок соединительной ткани (обзор). Эстетическая медицина. 2005; VI(3): 247–56.
129. Игнатъева Н.Ю. Термическая стабильность коллагена в соединительных тканях: Автореф. дис. ... докт. хим. наук. М.; 2011.
130. Игнатъева Н.Ю., Данилов Н.А., Лунин В.В. и др. Изменение термодинамических характеристик денатурации коллагена тка-ней глаз в результате неферментативной гликации. Вестник Московского Университета. Сер. 2. Химия. 2007; 48(2): 75–9.
131. Иомдина Е.Н. Анализатор глазного ответа: новый прибор, новые диагностические возможности. В кн.: Функциональные методы диагностики и лечения рефракционных нарушений. Сб. материалов международной научно-практ. конф. М.; 2010: 47–52.
132. Иомдина Е.Н. Биомеханика склеральной оболочки глаза при миопии: диагностика нарушений и их экспериментальная коррекция. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М.; 2000.
133. Иомдина Е.Н. Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции. В кн.: Аветисов С.Э., Кашенко Т.П., Шамшинова А.М., ред. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.; 2005: 163–83.
134. Иомдина Е.Н. Биомеханические исследования глаза и их значение для практической офтальмологии. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов II семинара. М.; 2001: 17–24.
135. Иомдина Е.Н. Биомеханические свойства склеры и возможности ее укрепления при миопии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. 1984.
136. Иомдина Е.Н. Механические свойства тканей глаза человека. В кн.: Современные проблемы биомеханики, вып. 11. М.: Изд-во МГУ; 2006: 183–200.
137. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнатъева Н.Ю. и др. Структурно-биомеханические особенности склеры у больных с разными стадиями ПОУГ. В кн.: Российский общенациональный офтальмол. форум. М.; 2008: 540–4.
138. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Катаргина Л.А. и др. Взаимосвязь корнеального гистерезиса и структурно-функциональ-ных параметров зрительного нерва при разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмол. журн. 2009; 2(3): 17–23.
139. Иомдина Е.Н., Воллензак Г. Влияние удаления роговичного эпителия на биомеханические и морфологические изме-нения роговицы после ее обработки методом кроссликинга. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2009: 102–10.
140. Иомдина Е.Н., Воллензак Г. Экспериментальное укрепление роговицы и склеры путем повышения уровня их поперечной связности. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2007: 87–93.
141. Иомдина Е.Н., Воллензак Г., Мухамедьяров Ф., Саламатина О.Б., Руднев С.Н. Новые возможности повышения биоме-ханической устойчивости склеры при прогрессирующей близорукости. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов межрегион. семинара. М.; 2004: 63–7.
142. Иомдина Е.Н., Еремينا М.В., Ивашенко Ж.Н., Тарутта Е.П. Применимость анализатора глазного ответа для оценки биомеханики корнеосклеральной оболочки глаза и внутриглазного давления у детей и подростков с прогрессирующей миопией. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2007: 93–8.
143. Иомдина Е.Н., Игнатъева Н.Ю., Арутюнян Л.Л. и др. Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии (предварительное сообще-ние). Российский офтальмол. журн. 2015; 8(1): 50–8.
144. Иомдина Е.Н., Игнатъева Н.Ю., Данилов Н.А. и др. Биомеханика корнеосклеральной оболочки глаза при миопии и глаукоме: сходство и различия. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2009: 110–4.
145. Иомдина Е.Н., Игнатъева Н.Ю., Данилов Н.А. и др. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме. Вестн. офтальмол. 2011; 6: 10–4.
146. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Василенкова Л.В. и др. Влияние коррекции уровня магния на внутриглазное давление и

- биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы больных с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмол. журн. 2012; 5(4): 27–32.
147. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Назаренко Л.А. и др. Влияние биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы глаза на гидродинамику внутриглазной жидкости (экспериментальное исследование). Биомедицина. 2012; 3: 25–34.
148. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Светикова Л.А., Любимов Г.А., Моисеева И.Н., Штейн А.А. Новый алгоритм оценки гидродинамических показателей глаза при глаукоме. Вестник офтальмологии. 2014; 4: 8–13.
149. Иомдина Е.Н., Кораблев Д.О. Исследование зависимости «напряжение-деформация» в корнеосклеральной оболочке глаза. В кн.: Матер II Всерос. конф. по биомеханике (с междунар. участием). Н. Новгород; 1994: 59–60.
150. Иомдина Е.Н., Кораблев Д.О., Кузнецова С.Б., Пасечник В.И., Коляк В.А. Устройство для исследования биомеханических свойств склеральной и роговой оболочек глаза. Патент № 2115358 от 20.07.1998, опубл. Б.И. № 20.
151. Иомдина Е.Н., Кошиц И.Н. Биомеханические исследования в современной офтальмологии. Вестник АМН. 2003; 9: 25–9.
152. Иомдина Е.Н., Полоз М.В. Биомеханическая модель глаза человека как основа для изучения его аккомодационной способности. Российский журн. биомеханики. 2010; 14(3, 49): 7–18.
153. Иомдина Е.Н., Полоз М.В. Биомеханическая модель глазного яблока человека: описание и верификация. Математическая биология и биоинформатика. 2014; 9(1): 286–95.
154. Иомдина Е.Н., Полоз М.В. Биомеханическое моделирование возрастных изменений аккомодации глаза человека. Вестник С.-Петербурга. ун-та. Сер. 1. Математика. Механика. Астрономия. 2011; Вып 2: 127–32.
155. Иомдина Е.Н., Полоз М.В. Основные принципы построения деформационной биомеханической модели человеческого глаза. В кн.: Российский общенациональный офтальмологический форум. Сб. трудов научно-практич. конф. М.; 2008: 572–7.
156. Иомдина Е.Н., Смирнова Т.С., Тарутта Е.П., Вахидова Л.Т. Изучение некоторых показателей гормонального статуса у подростков с прогрессирующей миопией. В кн.: Российский общенациональный офтальмол. форум. Сб. трудов научно-практ. конф. М.; 2009; 1: 365–70.
157. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Андреева Л.Д. и др. Экспериментальное обоснование склероукрепляющего лечения прогрессирующей близорукости биологически активным синтетическим трансплантатом. Рефракционная хирургия и офтальмол. 2005; 4: 19–23.
158. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Иващенко Ж.Н. и др. Внутриглазное давление у детей с прогрессирующей миопией и оценка его динамики после комплексного функционального лечения. Глаз. 2007; 6: 11–3.
159. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Иващенко Ж.Н. и др. Оценка изменения биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы и внутриглазного давления после склероукрепляющих и кераторефракционных вмешательств у детей и взрослых с миопией. В кн.: Российский общенациональный офтальмологический форум. Сб. трудов научно-практич. конф. с международным участием. М.; 2008: 544–8.
160. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А. и др. Биомеханические показатели корнеосклеральной оболочки глаза и состояние соединительнотканной системы у детей и подростков с различными формами прогрессирующей миопии. Российская педиатрическая офтальмология. 2013; 1: 18–23.
161. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Смирнова Т.С. и др. Склера как орган-мишень у детей и подростков с прогрессирующей миопией. В кн.: Актуальные вопросы офтальмологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Оренбург: изд-во Орigma; 2013: 124–34.
162. Иомдина Е.Н., Филатова И.А., Грищенко С.В., Саламатина О.Б., Ситникова Д.Н. Изучение биомеханических свойств комплекса тканей век. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2007: 176–81.
163. Иомдина Е.Н., Филатова И.А., Ситникова Д.Н. Упруго-прочностные свойства периорбитальных тканей при различных офтальмопатологиях. Российский журнал биомеханики. 2012; 16(2): 38–49.
164. Исполдова Е.А., Смольников Б.А., Светлова О.В., Кошиц И.Н. Статический анализ процесса аккомодации хрусталика. В кн.: Биомеханика глаза. Труды межрегионального семинара. М.; 2004: 15–9.
165. Кальфа С.Ю. К вопросу о теории тонометрии тонометрами сплющивания. Русский офтальмол. журн. 1927; 6(10): 1132–41.
166. Кальфа С.Ю. Эластометрия глаза. Русский офтальмол. журн. 1928; VIII(2): 250–62.
167. Кански Д.Дж. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. М.: Логосфера; 2006: 517–22.
168. Каспаров А.А., Каспарова Е.А. Принципы эксимерлазерного и хирургического лечения кератоконуса. Рефракц. хир. и офтальмол. 2002; 2(3): 21–4.
169. Катаев М.Г. Опыт пластических операций на придаточном аппарате глаза. Вест. офтальмол. 1986; 2: 38–41.
170. Катаев М.Г., Кирихина С.Л. Пластика конъюнктивальной полости при анофтальме. Методические рекомендации. М.; 1991. 16с.
171. Катаргина Л.А., ред. Аккомодация. Руководство для врачей. М.: Апрель; 2012. 136 с.
172. Катаргина Л.А., Гвоздюк Н.А., Еремина М.В. Биомеханические свойства роговицы при постувеальной глаукоме и увеитах. В кн.: Российский общенациональный офтальмол. форум. М.; 2008: 548–51.
173. Кашнелсон Л.А. Реография глаза. М.: Медицина; 1977. 120 с.
174. Кашнелсон Л.А. Сосудистые заболевания глаз. М.: Медицина; 1990. 272 с.
175. Киселева О.А., Журавлева А.Н., Кантаржи Е.П., Халилов Ш.А. Роль наследственного фактора в развитии патологии соединительной ткани глаза при первичной открытоугольной глаукоме. В кн.: V Российский общенациональный офтальмол. форум. М.; 2012: 60–3.
176. Киселева О.А., Зуева М.В., Иомдина Е.Н. и др. Глаукома: некоторые фундаментальные аспекты. В кн.: III Российский общенациональный офтальмол. форум. М.; 2010: 326–30.
177. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Василенькова Л.В. и др. Применение магнийсодержащего препарата для лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) Фарматека. 2012; 3: 91–5.
178. Киселева Т.Н. Ультразвуковые методы исследования кровотока в диагностике ишемических поражений глаза. Вестн. офтальмол. 2004; 4: 3–5.
179. Книш Т.П. Исследование напряженно-деформированного состояния оболочки глазного яблока при циркулярных нагрузках: Автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. СПб; 1999. 16 с.
180. Козлов В.И. Новый метод изучения растяжимости и эластичности оболочек глаза при изменении офтальмотонуса. Вестн. офтальмол. 1967; 2: 5–9.

181. Козлов В.И. Пульсовой и минутной объем крови в норме и при глаукоме. В кн. Вопросы патогенеза и лечения глаукомы. М.: Медицина; 1981: 18–25.
182. Козлов В.И., Анисимова С.Ю., Анисимов С.И. Анализ глазного пульса при изучении гемодинамики глаза у больных с открытоугольной глаукомой. Вестн. офтальмол. 1983; 6: 5–8.
183. Кондратенко Ю.Н. Лечение и профилактика прогрессирующей близорукости на основании гипотезы рефрактогенеза человеческого глаза. Автореф. дис.... докт. мед. наук. Одесса; 1990.
184. Корниловский И.М. Новая энергосберегающая гидродинамическая теория аккомодации. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2010. 10(3): 16–22.
185. Коростелева Н.Ф., Сушкова Н.А., Струсова Н.А., Трубилин В.Н. Механические параметры капсулы хрусталика и опорные силы опорных элементов интраокулярных линз. Вестн. офтальмол. 1985; 6: 18–20.
186. Котляр К.Е. Методы исследования гемодинамики глаза. В кн.: Шамшинова А.М., ред. Клиническая физиология зрения. М.: Научно-медицинская фирма МБН. 2006: 639–740.
187. Котляр К.Е. Разработка и анализ математической модели независимого и связанного функционирования дренажной и аккомодационной регуляторных систем человеческого глаза: Автореф. дис... канд. тех. наук. С.-Петербург; 1998.
188. Котляр К.Е. Функциональные прижизненные исследования и гемодинамический анализ возрастных и патологических микроструктурных изменений продольного профиля внутренних стенок сосудов сетчатки глаза: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М.; 2012.
189. Котляр К.Е., Дроздова Г.А., Шамшинова А.М. Гемодинамика глаза и современные методы ее исследования. Часть I. Глазное кровообращение и его количественная оценка. Глаукома. 2006; 3: 62–73.
190. Котляр К.Е., Дроздова Г.А., Шамшинова А.М. Гемодинамика глаза и современные методы ее исследования. Часть III. Неинвазивные методы исследования кровообращения глаза. 2. Статические и динамические методы измерения состояния и реакции сосудов сетчатки на стимулы. Глаукома. 2007; 2: 64–71.
191. Котляр К.Е., Иомдина Е.Н., Кошиц И.Н. Биомеханика глаза как высокоэффективный инструмент для выбора и разработок перспективных направлений клинических и экспериментальных исследований. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конф. М.; 2004: 3–8.
192. Котляр К.Е., Кошиц И.Н. Ригидность глаза. Биомеханические и клинические аспекты. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конф. с международным участием. М.; 2009: 121–6.
193. Кошарная Н.В. Глазное протезирование. Практическое пособие для окулистов и глазопротезистов. Харьков; 1996. 83 с.
194. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Засеева М.В. и др. Физиологические принципы гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы в пресбиопическом периоде. Часть I. Исходные теоретические предпосылки, гипотезы и факты. Глаукома. 2006; 3: 35–53.
195. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Засеева М.В. и др. Физиологические принципы гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы в пресбиопическом периоде. Часть II. Перспективные алгоритмы практических шагающих воздействий. Глаукома. 2006; 4: 51–70.
196. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Котляр К.Е., Макаров Ф.Н., Смольников Б.А. Биомеханический анализ традиционных и современных представлений о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Глаукома. 2005; 1: 41–62.
197. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Рябцева А.А., Дроздова Г.А., Засеева М.В. Использование данных пневмоанализатора ORA или двукратной тонометрии по Маклакову для расчёта параметров лазерной непроникающей гипотензивной склеротомии (ЛНГС). В кн.: Глаукома: реальность и перспективы. Сб. трудов научно-практ. конф. М.; 2008: 110–9.
198. Краев А.В. Анатомия человека. М.: Медицина; 1978; 2: 305–11.
199. Краковская Е.В. Изменение деформации решетчатой пластинки диска зрительного нерва после декомпрессионных операций. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конф. М.; 2009: 134–7.
200. Красников П.Г. Результаты восстановительных пластических операций с пересадкой аутоканеи при недостаточном количестве конъюнктивального мешка для ношения протеза. Офтальмол. журн. 1984; 3: 154–57.
201. Краснов М.М. Микрохирургия глауком. М.: Медицина; 1980. 248 с.
202. Крупаткин А.И. Клиническая нейроофтальмофизиология конечностей (Периваскулярная иннервация и нервная трофика). М: Научный мир; 2003. 328 с.
203. Крушельницкий А.В. Новая теория аккомодации. Офтальмол. журн. 2004; 4: 54–7.
204. Кушнаревич Н.Ю. Критерии возможного перехода миопии в осложненную форму: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
205. Лапочкин В.И. Динамические изменения роговицы при аккомодации глаза. EyeWorld (Россия). 1999; 2: 25.
206. Лапочкин В.И. Офтальмотонус миопических глаз; статистическая оценка и роль в формировании приобретенной миопии. Вестн. офтальмол. 1997; 5: 20–3.
207. Леонов А.А. Клиническое значение факовитреальных связей в микрохирургии катаракт: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1986.
208. Либман Е.С., Рязанов Д.П., Калеева Э.В. Инвалидность вследствие нарушения зрения в России. В кн.: V Российский общенациональный офтальмологический форум. Сб. научных трудов научно-практ. конф. с международным участием. М.; 2012; 2: 797–8.
209. Лойцянский Л.Г. Механика жидкости и газа. М.: Наука; 1987. 677 с.
210. Лужнов П.В., Парашин В.Б., Шамаев Д.М. и др. Особенности моделирования различных сред глаза при реоофтальмографии. Биомедицинская радиоэлектроника. 2013; 10: 35–9.
211. Лупан Д.С. Оперативное лечение отслойки сетчатки биопробами. Кишинев: Картия Молдовеняскэ; 1978: 1–134.
212. Луцевич Е.Э., Плехова Л.Ю., Боролина Н.В. Изучение синдрома гиперэластичности соединительной ткани у больных с миопией высокой степени. Вестн. офтальмол. 2002; 6: 33–5.
213. Любимов Г.А., Моисеева И.Н., Штейн А.А. Динамика внутриглазной жидкости: математическая модель и ее основные следствия. Известия РАН. Мех. жидк. и газа. 2007; 5: 7–18.
214. Любимов Г.А., Моисеева И.Н., Штейн А.А. Механический смысл тонографических методов исследования давления. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2007: 127–34.
215. Любимов Г.А., Моисеева И.Н., Штейн А.А., Еричев В.П., Акоюн А.И., Иомдина Е.Н. Методика обработки результатов тонографического исследования. Глаукома. 2008; 1: 42–7; 2: 21–5.

216. Любимов Г.А., Моисеева И.Н., Штейн А.А., Иомдина Е.Н., Назаренко Л.А. Об оценке величины оттока жидкости из глаза с помощью модифицированного метода тонографии. Российский журнал биомеханики. 2012; 16(2): 8–20.
217. Любимов Г.А., Штейн А.А., Мичурин М.В., Моисеева И.Н. Математическое моделирование методов, используемых в офтальмологии для измерения механических характеристик глаза. В кн.: Современные проблемы механики. М.: Изд-во МГУ; 2008: 290–306.
218. Лютен-Дреколл Э., Роей Й.В. Анатомический атлас. Функциональные системы человека. М.: АСТ; 1998. 145 с.
219. Маклаков А.Н. Офтальмометрия. Мед. обозрение. 1884; 24:1092–5.
220. Манукян И.В. Комплексная оценка структуры и биомеханических свойств роговицы для выбора оптимального метода эксимерлазерной коррекции миопии и миопического астигматизма: Автореф. дис....канд. мед. наук. М.; 2009.
221. Миллюдин Е.С. Пластическая хирургия век: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 1994.
222. Минеева Л.А., Страхов В.В., Кузнецов Д.В. К вопросу об участии роговицы в аккомодации глаза человека. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2005: 60–2.
223. Миронов А.Н. Контакт сферической оболочки с абсолютно жестким кольцом. Вестн. С.-Петерб.ун-та. Сер.1. 2007; 2: 124–7.
224. Миронов А.Н. Осесимметричная контактная задача для непологой сферической оболочки. В кн.: Прикладная механика. Сб. научных трудов. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та. 1997; 10: 136–40.
225. Миронов А.Н., Семенов Б.Н. Математическое моделирование эписклерального plombирования глаза. В кн.: Прикладная механика. Сб. научных трудов. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та. 1995. 9: 155–60.
226. Мишина Э.Н. К расчету напряженно-деформированного состояния оболочки глаза при опоясывающей нагрузке. Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 1. 1995; 2: 68–72.226
227. Моисеева И.Н., Штейн А.А. Исследование зависимости давление – объем для глазного яблока при нагружении тонким стержнем. Изв. РАН. Мех.жид. и газа. 2013; 4: 3–14.
228. Насникова И.Ю., Харлап С.И., Круглова Е.В. Пространственная ультразвуковая диагностика заболевания глаза и орбиты. М.: Из-во РАМН; 2004. 176 с.
229. Национальное руководство по офтальмологии. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 944 с.
230. Нероев В.В. Новые аспекты проблемы патологии сетчатки и зрительного нерва. Вестн. офтальмол. 2000; 5: 14–6.
231. Нероев В.В., Иомдина Е.Н. 40 лет биомеханике глаза в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца: от теории к практике. В кн.: VI Российский общенациональный офтальмологический форум с междунар. участием. Сб. научн. трудов научно-практ. конф. М.; 2013; 1: 268–76.
232. Нероев В.В., Ханджян А.Т., Зайцева О.В. Кросслинкинг роговичного коллагена – новый способ лечения кератоконуса. Обзор литературы. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2007; 7(3): 4–8.
233. Нероев В.В., Ханджян А.Т., Зайцева О.В. Новые возможности в оценке биомеханических свойств роговицы и измерении внутриглазного давления. Глаукома. 2006; 1: 51–8.
234. Нероев В.В., Ханджян А.Т., Манукян И.В. Оценка влияния эксимерлазерных кераторефракционных операций ЛАСИК и ФРК на биомеханические свойства роговицы. Офтальмология. 2009; 6(1): 24–9.
235. Нероев В.В., Ханджян А.Т., Пенкина А.В., Скларова А.С. Применение кросслинкинга роговичного коллагена в лечении кератоконуса I–II стадии. Российский офтальмологический журнал. 2012; 5(1): 62–4.
236. Нестеров А.П. Глаукома. М. Медицина. 1995. 255 с.
237. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицинское информационное агентство. 2008. 83 с.
238. Нестеров А.П. Основные принципы диагностики первичной открытоугольной глаукомы. Вест. офтальмол. 1998; 2: 3–6.
239. Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кашельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология. М.: Наука; 1974. 381 с.
240. Нестеров А.П., Вургафт М.Б. Калибровочные таблицы для эластометра Филатова-Кальфа Вестн. офтальмологии. 1972; 2: 20–5.
241. Нестеров А.П., Егоров Е.А. Глаукоматозная атрофия зрительного нерва. В кн.: Краснов М.М., Нестеров А.П., Дыбов С.М., ред. Актуальные проблемы офтальмологии. М.: Медицина; 1981: 22–53.
242. Нестеров А.П., Пилецкий Г.К., Пилецкий Н.Г. Транспальпебральный тонометр для измерения внутриглазного давления. Вестн. офтальмол. 2003; 1: 3–5.
243. Обрубов С.А. Аккомодация в концептуальном поле акустической биомеханики глаза. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конф. М.; 2005:63–5.
244. Обрубов С.А. Биомеханические закономерности распределения напряжений в тканях глаза при эметропии и аметропиях у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 1998. 41 с.
245. Обрубов С.А., Сидоренко Е.И., Федоров В.Н., Дубовая Т.К., Древал А.А. Акустическая биомеханика глаза и ее значение для клиники. М.: Апрель; 2001. 128 с.
246. Овечкин И.Г., Беликова Е.И., Шалыгина Е.Л., Антонок С.В., Овечкин Н.И. Аккомодационная способность глаза у пациентов после факэомульсификации катаракты с имплантацией монофокальных, мультифокальных и аккомодирующих интраокулярных линз. Российский офтальмол. журн. 2014; 3(7): 32–7.
247. Оруджов Н.З. Хирургическое лечение птоза верхнего века на основе динамометрических исследований. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
248. Охрименко И.В. Способ предупреждения развития цилиохориоидальной отслойки при антиглаукоматозных операциях. Офтальмол. журн. 1999; 1: 59–61.
249. Пасечникова Н.В., Ивановская Е.В., Завгородняя Т.С., Михальчик С.В., Литвиненко Е.Е. Ранняя диагностика кератоконуса: как использовать анализатор биомеханических свойств глаза Ocular Response Analyzer (ORA). В кн.: Материалы XII Съезда офтальмологов Украины. Одесса; 2010: 37–42.
250. Пенкина А.В. Комбинированное лечение кератоконуса: фемтолазерная имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена: Автореф....дис. канд. мед. наук. М.; 2012.
251. Пенкина А.В., Нероев В.В., Ханджян А.Т., Скларова А.С. Фемтолазерная имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса. Практическая медицина. Офтальмология. 2012; 1(4): 111–4.

252. Пересыпкин В.П., Золотарев А.В., Пересыпкин К.В., Иванова Е.А. Исследование механизма аккомодации глаза человека на основе конечно—элементного моделирования. Вестник Самарского государственного аэрокосмического университета им. акад. С.П. Королева. 2006; 1(9): 176—86.
253. Пересыпкин В.П., Золотарев А.В., Пересыпкин К.В., Иванова Е.А., Карлова Е.В. Исследование механизма аккомодации глаза человека методом конечно—элементного моделирования. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конф. М.; 2009: 12—8.
254. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф. Осложнение LASIK: анализ 12500 операций. Русский мед. журн. 2000; 1(4): 96—100.
255. Пивоваров Н.Н., Багдасарова Т.А., Приставко Э.Ф., Леонов А.А. Опыт акцентированного и динамического дилатирования. Реконструктивная офтальмохирургия. М.; 1979: 128—31.
256. Пинтер Л.А. Активный и пассивный компоненты ригидности глаза. Вестн. офтальмол. 1978; 3: 9—10.
257. Подвигин Н.Ф., Макаров Ф.Н., Шелепин Ю.Е. Элементы структурно—функциональной организации зрительно—глазодвигательной системы. Л.: Наука; 1986. 252 с.
258. Покровский В.М., Коротко Г.Ф., Наточин Ю.В. Физиология человека. М.: Медицина; 1997; 2: 210—30.
259. Полоз М.В. Биомеханическая модель глазного яблока человека: Автореф. дис. ... канд. физ.—мат. наук. М.; 2011.
260. Потемкин И.Л. Коэффициент деформации склеры как критерий выбора склеропластической операции при прогрессирующей миопии. Вестн. офтальмол. 1987; 3: 36—8.
261. Ревин В.В., Максимов Г.В., Кольс О.Р. Биофизика. Саранск: Изд-во Мордовского университета. 2002. 156 с.
262. Регирер С.А. Лекции по биологической механике. М.: Изд-во МГУ; 1980. 144 с.
263. Розанова О.И., Шуко А.Г., Михалевиц И.М., Малышев В.В. Закономерности структурно—морфологических изменений глазного яблока человека при развитии пресбиопии. Российский офтальмол. журн. 2011; 2(1): 62—6.
264. Розенблюм Ю.З. Изучение аккомодации от Гельмгольца до наших дней. Актуальные вопросы офтальмологии. М.; 1995: 23—40.
265. Ронкина Т.И., Чаброва Л.С., Борисова Л.М., Васин В.И., Багрова С.Н., Кулешова Л.Ф. Биомеханические свойства капсулы хрусталика при эметропии и миопии. Офтальмол. журн. 1989; 7: 425—7.
266. Рэнделман Б. Оценка риска развития кератоконуса после кераторефракционных вмешательств. EuroTimes; 16.07.2014 <http://www.eurotimesrussian.org/newsitem.asp?id=2580>
267. Саулгосис Ю.Ж. Особенности деформирования склеры. Механика композитных материалов. 1981; 3: 505—14.
268. Светикова Л.А. Возможности экспериментальной регуляции биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы и гидродинамики глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013.
269. Светлова О.В., Балашевич Л.И., Засева М.В. и др. Физиологическая роль ригидности склеры в формировании уровня внутриглазного давления в норме и при глаукоме. Глаукома. 2010; 1: 26—40. 269.
270. Светлова О.В., Бауэр С.М., Кошиц И.Н. Биомеханические аспекты лечения пресбиопии по способам R. Schahag и H. Fukusaku. В кн.: Близорукость, нарушение рефракции, аккомодации и глазодвигательного аппарата. Труды международного симпозиума. М.; 2001: 232—3.
271. Светлова О.В., Кошиц И.Н. Современные биомеханические представления о теории аккомодации Гельмгольца. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конф. М.; 2001: 142—60.
272. Светлова О.В., Кошиц И.Н. Современные представления о теории аккомодации Гельмгольца. Учебное пособие. СПб.: МАПО; 2002. 36 с.
273. Светлова О.В., Кошиц И.Н. Старение оболочек глаза — возможное ключевое звено в патогенезе открытоугольной глаукомы. В кн.: VII съезд офтальмол. России. М.; 2000; 1: 193.
274. Светлова О.В., Макаров Ф.Н., Котляр К.Е., Засева М.В., Кошиц И.Н. Морфологические и функциональные особенности конструкции ресничного пояса хрусталика как ключевого звена в механизме аккомодации глаза человека. Морфология. 2003; 123(3): 7—16.
275. Светлова О.В., Суржиков А.В., Котляр К.Е., Засева М.В., Шушаев С.В., Кошиц И.Н. Биомеханические особенности регуляции систем продукции и оттока водянистой влаги. Глаукома. 2004; 2: 66—76.
276. Светлова О.В., Суржиков А.В., Соболев Д.А. и др. Биомеханическая оценка достоверного диапазона модуля Юнга склеры для разработки норм ригидности здоровых и глаукомных глаз. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов научно—практ. конф. М.; 2002: 96—100.
277. Сеннова Л.Г. Роль структурно—обменных изменений коллагеновых образований дренажной зоны глаза в патогенезе глаукомы. В кн.: V Весенний съезд офтальмологов. М.; 1979; 2: 66—8.
278. Сидоров В.В., Чемерис Н.К., Красников Г.В. Метод ЛДФ в оценке взаимосвязанности гемодинамических ритмов микроциркуляторных колебаний кровотока. В кн.: Лазерные и информационные технологии в медицине XXI века. Труды междунар. конф. М.; 2001: 500—1.
279. Симановский А.И. Основы теории апланационной тонометрии и усовершенствование расшифровки результатов эластотонометрии и топографии. Глаукома. 2007; 3: 42—8.
280. Симановский А.И. Сравнительный анализ изменения биомеханических свойств склеры в процессе естественного старения и при развитии глаукоматозной патологии. Глаукома. 2005; 4: 13—9.
281. Синюк А.Е., Золотарев А.В., Карлова Е.В. К вопросу об эластичности и гистерезисе склеры. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов научно—практ. конф. М.; 2009: 106—11.
282. Слонимский Ю.Б. Кератоконус. Контактные линзы или кератопластика? Глаз. 1998; 4: 28—9.
283. Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю. Кератоконус. Современные представления о болезни, тактика ведения больных, радикальная хирургия. <http://www.sfe.ru/information/articles/keratokonus.html>
284. Смирнова Т.С. О связи близорукости с общим состоянием организма и некоторых особенностях ее развития у школьников: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М.; 1980.
285. Смольников Б.А. Биомеханические модели в офтальмологии. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов II семинара. М.; 2001: 7—16.
286. Смотрич Е.А. Топография роговицы и распределение механических напряжений в ней при различных видах корнеальной хирургии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014.
287. Степанов В.М. Молекулярная биология. М.; 1996.

288. Страхов В.В. Эссенциальная гипертензия глаза и первичная глаукома. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ярославль; 1997.
289. Страхов В.В., Алексеев В.В. Динамическая ригидометрия. Вестн. офтальмол. 1995; 1: 18–20.
290. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы — все или ничего. Глаукома. 2009; 2: 40–52.
291. Страхов В.В., Алексеев В.В., Ремизов М.С. К вопросу исследования ригидности глаза. Вестн. офтальмол. 1994; 3: 26–7.
292. Страхов В.В., Бузыкин М.А. Медикаментозная модель биомеханики аккомодации глаза. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов II семинара. М.; 2001: 179–81.
293. Страхов В.В., Гулидова Е.Г. Особенности прогрессирования миопии в зависимости от уровня офтальмотонуса. Российская педиатрическая офтальмология. 2011; 1: 15–9.
294. Страхов В.В., Минеева Л.А., Бузыкин М.А. К вопросу о биомеханизме инволюционных изменений аккомодации глаза человека. В кн. Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2007: 49–54.
295. Страхов В.В., Минеева Л.А., Бузыкин М.А. Инволюционные изменения аккомодационного аппарата глаза человека по данным ультразвуковой биометрии и биомикроскопии. Вестн. офтальмол. 2007; 123(4): 32–5.
296. Тарутта Е.П. Возможности профилактики прогрессирующей и осложненной миопии в свете современных знаний о ее патогенезе. Вестн. офтальмол. 2006; 1: 43–7.
297. Тарутта Е.П. Осложненная близорукость: врожденная и приобретенная. В кн.: С.Э. Аветисов, Т.П. Кашенко, А.М. Шамшинова, ред. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина; 2006: 137–63.
298. Тарутта Е.П. Склероукрепляющее лечение и профилактика осложнений прогрессирующей близорукости у детей и подростков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 1993.
299. Тарутта Е.П., Еричев В.П., Ларина Т.Ю. Контроль уровня ВГД после кераторефракционных операций. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2004: 120–2.
300. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Шамхалова Э.Ш. и др. Укрепление склеры у детей с повышенным риском прогрессирования близорукости. Вестн. офтальмол. 1992; 2: 14–7.
301. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Филатова И.А. и др. Универсальный синтетический материал для офтальмохирургии. Российский офтальмол. журн. 2010; 3(4): 71–5.
302. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Маркосян Г.А. и др. Новые технологии склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии. Педиатрическая офтальмология. 2008; 1: 28–30.
303. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Филинова О.Б. Влияние 2,5% ирифрина на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией. Российский офтальмол. журн. 2010; 3(2): 30–3.
304. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Ходжабекян Н.В. К вопросу об участии роговицы в аккомодации миопического глаза. Вестн. офтальмол. 2010; 6: 15–7.
305. Тарутта Е.П., Кушнаревич Н.Ю., Иомдина Е.Н. Прогнозирование осложненного течения миопии у детей. Вестн. офтальмол. 2004; 3: 19–22.
306. Тарутта Е.П., Ларина Т.Ю., Ходжабекян Н.В. и др. Отдаленные результаты фоторефракционной кератэктомии при помощи эксимерного лазера MEL–60. Вестн. офтальмол. 2004; 120(5): 35–7.
307. Тарутта Е.П., Максимова М.В., Кружкова Г.В., Ходжабекян Н.В., Маркосян Г.А. Акустическая плотность склеры как фактор прогноза развития периферических витреохориоретинальных дистрофий при миопии: результаты 10-летнего динамического наблюдения. Вестн. офтальмол. 2013; 1: 13–20.
308. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Результаты оценки объективных параметров аккомодации при различных условиях предъявления аккомодационного стимула. Современная оптометрия. 2012; 7: 29–31.
309. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Долженко О.О. Результаты оценки объективных параметров аккомодации в зависимости от аккомодационной задачи. Вестн. офтальмол. М.; 2011; 6: 21–4.
310. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Ходжабекян Н.В. Комплексное исследование субъективных и объективных параметров аккомодации у детей и подростков с миопией. Офтальмол. ведомости. СПб.; 2013; 6(2): 3–9.
311. Таршиш М.С. Математические модели гидравлической системы глаза. Вестник офтальмологии. 1979; 6: 18–9.
312. Тимошенко С.П., Гудьер Дж. Теория упругости. 2-е изд. М.: Наука; 1979. 560 с.
313. Титаренко З.Д. Новые методы хирургического и медикаментозного лечения кератоконуса. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Одесса; 1984.
314. Тихомирова Н.М. Восстановительные операции конъюнктивальной полости при анофтальме: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Уфа; 1970.
315. Федоров А.Е., Самарцев В.А., Кириллова Т.А. О механических свойствах кожи человека. Российский журн. биомеханики. 2006; 10(2): 29–42.
316. Федоров С.Н., Егорова Э.В. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. М.: МНТК Микрохирургия глаза; 1992. 244 с.
317. Ферфильфайн И.Л. Биомеханическая модель патогенеза высокой прогрессирующей близорукости. В кн.: Аветисов Э.С., ред. Миопия. Сб. научн. работ. М.; 1974: 52–61.
318. Филатов С.В. Отслойка сетчатки. М.: Медицина; 1978. 116 с.
319. Филатова И.А. Анофтальм. Патология и лечение. М.; 2007: 92–113.
320. Филатова И.А., Иомдина Е.Н., Ситникова Д.Н. Биомеханические критерии выбора свободных трансплантатов для пластики рубцово-измененных тканей периферической области. Российский офтальмол. журн. 2012; 5(3): 67–70.
321. Филатова И.А., Иомдина Е.Н., Ситникова Д.Н. Биомеханические параметры тканей верхнего века при врожденном птозе у пациентов детского возраста. Российская педиатрическая офтальмология. 2012; 2: 34–7.
322. Филатова И.А., Иомдина Е.Н., Ситникова Д.Н. Связь биомеханических параметров тканей верхнего века с клиническими особенностями птоза. Российский офтальмол. журн. 2012; 2: 63–7.
323. Филлин В.А. Автоматия саккад. М.: Изд-во МГУ; 2002. 240 с.
324. Фридан Ф.Е., Кружкова Г.В., Тарутта Е.П. Способ прогнозирования периферической витреохориоретинальной дистрофии при миопии у детей: Патент РФ № 2055522 с приоритетом 8.10.1992. Бюл. изобретений. 1996; 7.
325. Ходжабекян Н.В. Прижизненные исследования биофизических свойств склеры при миопии и их прогностическое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.

326. Четыр П.Р. Роль экстраокулярной патологии в развитии близорукости у детей и ее патогенетически обоснованное комплексное лечение. Автореф. ... дис. канд.мед.наук. М.; 2007.
327. Чупров А.Д., Кудрявцева Ю.В. Липидный критерий твердости как вспомогательный параметр при исследовании механических характеристик ядра хрусталика. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2007: 70–5.
328. Чупров А.Д., Кудрявцева Ю.В., Кудрявцев В.А. Обоснование нового неинвазивного ультразвукового метода прогнозирования механической твердости хрусталика. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М.; 2005: 194–8.
329. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина; 1999. 416 с.
330. Шаповалов С.Л., Милявская Т.И., Игнатьев С.А. Аккомодация глаза и ее нарушения. М.: Мик; 2011. 184 с.
331. Шенгелия Д.Г. Акустические исследования деформационных свойств склеральной капсулы глаза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1978.
332. Шишкин М.М. Современная хирургия отслоек сетчатки. Метод. пособие. М.: Изд-во ВМВУ; 1996.
333. Шишкин М.М., Юлдашева Н.М. О роли биомеханического фактора в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. В кн.: V Российский общенациональный офтальмологический форум. Сб. научных трудов научно-практической конференции с международным участием. М.; 2012: 404–9.
334. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. М.: Мир; 1996; 1. 323 с.
335. Эскина Э.Н., Федорова В.Н., Сидоренко Е.И. Биомеханические свойства тканей глаза при сложном миопическом астигматизме до и после фоторефракционной кератэктомии В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов III семинара. М.; 2002: 47–52.
336. Abolmaali A., Schachar R.A., Le T. Sensitivity study of human crystalline lens accommodation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2007; 85(1): 77–90.
337. Agnifili L., Mastropasqua R., Frezzotti P., et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol*. 2014 Apr 10. doi: 10.1111/aos.12408. Epub ahead of print.
338. Ahmetoglu A., Erdol H., Simsek A., Gokce M., Dinc H., Gumele H.R. Effect of hypertension and candesartan on the blood flow velocity of the extraocular vessels in hypertensive patients. *Eur. J. Ultrasound*. 2003; 16(3): 177–82.
339. Akazawa Y., Tokoro T., Funata M. Ocular pulse and pulsatile change of scleral strain in living in situ rabbit eyes. *Optom. Vis. Sci*. 1994; 71(3): 207–11.
340. Alamouti B., Funk J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *Br. J. Ophthalmol*. 2003; 87: 899–901.
341. Alastrue V., Calvo B., Pe a E., Doblare M. Biomechanical Modelling of Refractive Corneal Surgery. *J. Biomech. Eng. ASME* 2006; 128: 150–60.
342. Albon J., Purslow P.P., Karwatowski W.S., Easty D.L. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br. J. Ophthalmol*. 2000; 84: 318–23.
343. Alm A. Ocular circulation. In: Hart W.M., ed. *Adler's physiology of the eye*. St. Louis, Baltimore: Mosby. 1992: 198–227.
344. Alm A., Tornquist P., Maepoe O. The uptake index method applied to studies on the blood-retinal barrier. II. Transport of several hexoses by a common carrier. *Acta Physiol. Scand*. 1981; 113(1): 81–4.
345. Almeida F.B., Braz F., Pereira C., Filipe H.P., Maia-S co J. Corneal biomechanical and tonometric correlations after myopic LASIK. *Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE) 8–11 June, 2013, Copenhagen, Denmark. Abstract Book*. p.164.
346. Alstrom P., Equiluz V.M., Colding–Jorgensen M., Gustafsson F., Holstein–Rathlou N.-H. Instability and “sausage-string” appearance in blood vessels during high blood pressure. *Phys. Rev. Lett*. 1999; 82: 1995–8.
347. Amini R. *Iris Biomechanics in Health and Disease*. Dissertation, University of Minnesota, 2010. 223 p.
348. Amini R., Barocas V.H. Anterior chamber angle opening during corneoscleral indentation: the mechanism of whole eye globe deformation and the importance of the limbus. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. 2009; 50: 5288–94.
349. Anand A., De Moraes C., Teng C. et al. Hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci*. 2010; 51(12): 6514–8.
350. Anderson K., El-Sheikh A., Newson T. Application of structural analysis to the mechanical behavior of the cornea. *J. R. Soc. Lond. Interface*. 2004; 1: 1–13.
351. Andreassen T.T., Simonsen A.H., Oxilund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp. Eye Res*. 1980; 31: 435–41.
352. Andrews J., Wood H.G., Allaire P.E., Olsen D.B. Numerical analysis of blood flow in the clearance region of a continuous flow artificial heart pump. *Artificial Organs*. 2000; 24(6): 492–500.
353. Ang G.S., Bochmann F., Townend J., Azuara-Blanco A. Corneal biomechanical properties in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *J. Glaucoma*. 2008; 17(4): 259–62.
354. Aptel F., Denis P. Optical coherence tomography quantitative analysis of iris volume changes after pharmacologic mydriasis. *Ophthalmology* 2010; 117:3–10.
355. Arciniegas A., Amaya L.E. Mechanical behavior of the sclera. *Ophthalmologica*, 1986, 193(1-2): 45–55.
356. Arciniegas A., Amaya L.E., Cardenas M.J. Mechanical behavior of the vitreous. *Annals of Ophthalmol*. 1979; 11(12): 1809–13.
357. Arciniegas A., Amaya L.E., Hernandez L.M. Myopia: bioengineering approach. *Proc. of Third International Conference on Myopia*. Rome; 1987: 114–68.
358. Assia E.I., Apple D.J., Tsai J.C., Lim E.S. The elastic properties of the lens capsule in capsulorhexis. *Am. J. Ophthalmol*. 1991; 11: 628–38.
359. Avetisov E., Tarutta E., Ionidina E., Vinetskaya M., Andreyeva L. A New Composition for the Treatment of Progressive Myopia and its Efficiency. In: Tokoro T., ed. *Myopia Updates. Proc. of 6th Intern. Conference on Myopia*. SpringerVerlag; Tokyo; 1998: 220–7.
360. Avila G.G., Ginebra M., Hayakawa T. et al. Collagen metabolism in human aqueous humor from primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol*. 1995; 113: 1319–23.
361. Bader H.S., Hicks J.W. Hemodynamics of vascular ‘waterfall’: is the analogy justified? *Respir. Physiol*. 1992; 87(2): 205–17.
362. Bailey A.J. Intermediate labile intermolecular cross-links in collagen fibrils. *Biochim. Biophys. Acta*. 1968; 160: 447–53.
363. Bailey A.J., Paul R.G., Knott L. Mechanism of maturation and ageing of collagen. *Mech. Ag. Dev*. 1998; 106: 1-56.
364. Balacco-Gabrieli C. *La miopia*. Roma:Verduci Editore; 1986. 79 p.
365. Bannou R.E. A study of astigmatism at the near point with special reference to astigmatic accommodation. *Am. Journ. of Optometry and Arch. of Am. Acad. of Optometry*. 1946; 23: 53–75.

366. Bates W.H. Shifting as an aid to vision. *New York Medical Journal*. July 30, 1920: 158–60.
367. Battaglioli J.L., Kamm R.D. Measurements of the compressive properties of scleral tissue. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 1984; 25: 59–65.
368. Bauer S.M. Mechanical Models of the Development of Glaucoma. In: Guran A., Smirnov A.L., Steigmann D.J., Vaillancourt R., eds. *Advances in Mechanics of Solids*. In Memory of Prof. E.M. Haseganu. Series on Stability, Vibration and Control of Systems, Series B. 2006: 153–78.
369. Bauer S.M., Tovstik P.E., Katchanov A.B. On the stability of the eye shell under an encircling band. *Technische Mechanik*. 1995; 15(3): 183–190.
370. Bauer S.M., Voronkova E.B. On the unsymmetrical buckling of the nonuniform orthotropic circular plates. *Lecture Notes in Computer Science, Numerical Analysis and its Applications*. Springer. 2013; 8236: 198–205.
371. Bayliss W.M. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J. Physiol.* 1902; 28(3): 220–31.
372. Becker B., Constant M.A. The facility of aqueous outflow. A comparison on tonography and perfusion measurements in vivo and in vitro. *Arch Ophthalmol.* 1956; 55: 305–7.
373. Bedrossian R.H. The effect of atropine on myopia. *Ophthalmology*. 1979; 86: 713–7.
374. Bell G.R. Biomechanical considerations of high myopia: Part I – Physiological characteristics, Part II – Biomechanical forces affecting high myopia, Part III – Therapy for high myopia. *J. Am. Optom. Assoc.* 1993; 64: 332–51.
375. Bell G.R. The Coleman theory of accommodation and its relevance to myopia. *J. Am. Optom. Assoc.* 1980; 51: 582–8.
376. Bellezza A.J., Hart R.T., Burgoyne C.F. The Optic Nerve Head as a Biomechanical Structure: Initial Finite Element Modeling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Sept 2000; 41(10): 2991–3000.
377. Biomechanics: A New Era in Intraocular Lens Technology. *Surgery News Monographs*, April 15, 2001. [Internet edition].
378. Best M., Masket S., Rabinovitz A.Z. Measurement of vascular rigidity in the living eye. *Arch Ophthalmol.* 1971; 86(6): 699–705.
379. Blevins R.D. *Applied fluid dynamics handbook*. New York: Van Nostrand Reinhold. 1984; 221 p.
380. Blum M., Bachmann K., Wintzer D., Riemer T., Vilsner W., Strobel J. Non-invasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1999; 237(4): 296–300.
381. Bonomi L., Mecca E., Massa F. Intraocular pressure in myopic anisometropia. *Intern. Ophthalmol.* 1982; 21(5): 145–8.
382. Boote C., Dennis S., Huang Y., Quantock A.J., Meek K.M. Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *J. Struct. Biol.* 2005; 149: 1–6.
383. Boote C., Hayes S., Young R. D., et al. Ultrastructural changes in the retinopathy, globe enlarged (rge) chick cornea. *J Struct Biol.* 2009 May; 166(2): 195–204.
384. Borcherding M.S., Blacik L.J., Sitting R.A., Bizzell J., Breen M., Weinstein H.G. Proteoglycans and collagen fiber organization in human corneoscleral tissue. *Exp. Eye Res.* 1975; 21: 59–70.
385. Bradley J.M.B., Vranka J., Colvis C. M., et al. Effect of matrix metalloproteinase activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 1998; 39: 2649–58.
386. Brooks A.M., Robertson I.F., Mahoney A.M. Ocular rigidity and intraocular pressure in keratoconus. *Aust J Ophthalmol.* 1984. 12(4): 317–324.
387. Brubaker R.F. Clinical measurements of aqueous humor dynamics: Implications for addressing glaucoma. In: Civan M.M., ed. *The eye's aqueous humor: from secretion to glaucoma*. San Diego: Academic Press. 1998: 234–84.
388. Brubaker R.F., Johnson S.A., Beeler G.W. The stress-strain behavior of the corneoscleral envelope of the eye. II. In vivo measurements in rhesus monkey eyes. *Exp. Eye Res.* 1977; 24: 425–35.
389. Bryant M.R., McDonnell P.J. Constitutive laws for biomechanical modeling of refractive surgery. *J. Biomech. Eng.* 1996; 118: 473–81.
390. Bryant M.R., Szerenyi K., Schmotzer H., McDonnell P.J. Corneal tensile strength in fully healed radial keratotomy wounds. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994; 35: 3022–31.
391. Buchberger M. Biomechanical Modelling of the Human Eye. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Technischen Wissenschaften. Linz; 2004.
392. Buchberger M. Ein biomechanisches Modell der Augenmotilität. *Journal of the Austrian Ophthalmologic Society*. Springer-Verlag. 2002; 16(4): 176–82.
393. Buchi E.R. The blood supply to the optic nerve head. In: Kaiser H., ed. *Ocular blood flow*. Basel. 1996: 1–8.
394. Buehnen T., Collins M.J., Loughridge J., Carney L.G., Iskander D.R. Corneal topography and accommodation. *Cornea*. 2003 May; 22(4): 311–6.
395. Burd H.J., Judge S.J., Cross J.A. Numerical modelling of the accommodating lens. *Vision Research*. 2002; 42: 2235–51.
396. Burgoyne C.F., Downs J.C. Premise and prediction – how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma*. 2008; 17: 318–28.
397. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J. et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: A new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog. Retin. Eye Res.* 2005; 24:39–73.
398. Buzard K.A. Introduction to biomechanics of the cornea. *Refract. Corneal Surg.* 1992; 8: 127–38.
399. Cahane M., Bartovec Axial length and sclera thickness effect on susceptibility to glaucomatous damage: atheoretical model implementing Laplace's Law. *Ophthalm. Res.* 1992; 24: 280–4.
400. Carbonaro F., Hysi P.G., Fahy S.J., Nag A., Hammond C.J. Optic disc planimetry, corneal hysteresis, central corneal thickness, and intraocular pressure as risk factors for glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 157: 441–6.
401. Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., Seed W.A. *The mechanics of the circulation*. Oxford University Press, 1978. 550 p.
402. Castren J.A., Pohjola S. Myopia and scleral rigidity. *Acta Ophthalmologica*. 1961; 39(1): 1011–4.
403. Chai D., Gaster R., Roizenblatt R., Juhasz T., Brown D., Jester J. Quantitative assessment of UVA-riboflavin corneal cross-linking using nonlinear optical microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 4231–8.
404. Chaîne G., Hullo A., Sahel J., et al. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82(9): 996–1002.
405. Charm S.E., Kurland G.S. *Blood Flow and Microcirculation*. New York: John Wiley & Sons, 1974. 79 p.
406. Chawla H.B. Retinal Detachment Treated with Encircling Silastic Sponge. *Br. J. Ophthalmol.* 1971; 55: 331–7.

407. Chen J.C. Autonomic imbalance – a precursor to myopia development? PhD Thesis. Center for Eye Research, School of Optometry, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia. 2003: 274 p.
408. Chen W., Yang G., Wu W.A. 3-D Dynamic model of human eye and the corresponding dynamic equations. *Abstr. of Third World Congress of Biomechanics*. 1998; Sapporo, Japan, 296.
409. Chignell A.H. *Retinal Detachment Surgery*. Berlin – Heidelberg, New York, Springer–Verlag. 1980. 168 p.
410. Cioffi G.A., Granstam E., Alm A. Ocular circulation. In: Kaufmann P.L., Alm A., eds. *Adler's physiology of the eye*. St. Louis, London: Mosby; 2003: 747–84.
411. Cirovik S., Bholra R.M., Hose D.R., et al. Computer modeling study of the mechanism of optic nerve injury in blunt trauma. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90: 778–83.
412. Clark J. A method for measuring elasticity in-vivo and results obtained on the eyeball at different intraocular pressures. Book A. Method for measuring elasticity in-vivo and results obtained on the eyeball at different intraocular pressures. City. Johns Hopkins University; 1932: 474–81.
413. Cogan D.G., Kinsey V.E. The cornea. V. Physiologic aspects. *Arch. Ophthalmol*. 1942; 28: 661.
414. Coleman D.J., Fish S.K. Presbyopia, Accommodation, and the Mature Catenary. *Ophthalmol*. 2001; 108(9): 1544–51.
415. Colin J., Velou S. Current surgical options for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg*. 2003; 29(2): 379–86.
416. Collins C.C., O'Meara D., Scott A.B. Muscle tension during unrestrained human eye movements. *J. Physiol*. 1975; 245: 351–69.
417. Costin B.R., Fleming G.P., Weber P.A. Mahmoud A.M., Roberts C.J. Corneal biomechanical properties affect Goldmann applanation tonometry in primary open-angle Glaucoma. *J. Glaucoma*, 2014; 23(2): 69–74.
418. Cray L.S., Winn B., Gilmartin B. Accommodative microfluctuation and pupil diameter. *Vision Research*, 1999, 33: 2083–90.
419. Cua B., Wilhelm K.-P., Maibach H.I. Elastic properties of human skin: relation to age, sex, and anatomical region. *Archives of Dermatological Research*. 1990; 282(5): 283–8.
420. Curtin B.J. Physiopathologic aspects of scleral stress-strain. *Trans. Amer. Ophthal. Soc*. 1969; 67: 417–61.
421. Curtin B.J. *The Myopias*; Basic science and clinical management. Philadelphia: Harper and Row. 1985.
422. Custer P.L., Harvey H. The arm as a skin graft donor site in eyelid reconstruction *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2001; 17: 427–30.
423. DaSilva F.A., Krieglstein G.K., von Collani E. [Measurement of arterial tension at the eye with the Stepanik arteriotonomograph (author's translation)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1979; 174(5): 706–14.
424. Dastiridou A.I., Ginis H.S., De Brouwere D., Tsilimbaris M.K., Pallikaris I.G. Ocular rigidity, ocular pulse amplitude, and pulsatile ocular blood flow: the effect of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(12): 5718–22.
425. David R., Zangwill L.M., Tessler Z., Yassur Y. The correlation between intraocular pressure and refractive status. *Arch. Ophthalmol*. 1985; 103: 1812–5.
426. Dawson D.G., Grossniklaus H.E., McCarey B.E., Edelhofer H.F. Biomechanical and wound healing characteristics of corneas after excimer laser keratorefractive surgery: is there a difference between advanced surface ablation and sub-Bowman's keratomileusis? *J. Refract. Surg*. 2008; 24(1): S90.
427. Dawson D.G., O'Brien T.P., Dubovy S.R. et al. Post-LASIK ectasia: histopathology, ultrastructure, and corneal physiology from human corneal buttons and eye bank donors. Presented at: The AAO Annual Meeting. Las Vegas, NV, USA, 11–14 November 2006.
428. De Medeiros F.W., Sinhá-Roy A., Alves M.R., Wilson S.E., Dupps W.J. Jr. Topographic and biomechanical differences between hyperopic and myopic laser in situ keratomileusis. *J. Cat. Refr Surg*. 2005; 31(1): 48–60.
429. De Moraes C.G.V., Prata T.S., Liebmann J., Ritch R. Modalities of tonometry and their accuracy with respect to corneal thickness and irregularities. *J. Optometry*. 2008; 1: 43–9.
430. Deodati F., Fontan P., Moleudoux J. Ocular tension in high myopia. *Arch. Ophthalmol*. 1974; 34: 853–62.
431. Detry-Morel M. Update in tonometry. Phosphene and rebound tonometries, self-tonometry and technologies for the future. *Bull. Soc. Belge Ophthalmol*. 2007; 303: 87–95.
432. Dollery C.T. Dynamic aspects of the retinal microcirculation. *Arch. Ophthalmol*. 1968; 79(5): 536–9.
433. Donders F.S. On the anomalies of accommodation and refraction of the eye; with a preliminary essay on physiological optics. London: New Sydenham Soc. 1864.
434. Dorner G.T., Polska E., Garhofer G., Zawinka C., Frank B., Schmetterer L. Calculation of the diameter of the central retinal artery from noninvasive measurements in humans. *Curr Eye Res*. 2002; 25(6): 341–5.
435. Doughty M.J., Zaman M.L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv. Ophthalmol*. 2000; 44: 367–408.
436. Downs J.C., Roberts M.D., Sigal I.A. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: A review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp Eye Res*. 2011 August; 93(2): 133–40.
437. Downs J.C., Suh F.J.-K., Thomas K.A., Bellezza A.J., Hart R.T., Burgoyne C.F. Viscoelastic Material Properties of the Peripapillary Sclera in Normal and Early-Glaucoma Monkey Eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005; 46: 540–6.
438. Duke-Elder S. The physiology of the eye and vision. St. Louis: C.V. Mosby, 1968. 272 p.
439. Duker J.S., Brown G.C. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107(7): 998–1000.
440. Dupps W.J. Hysteresis: new mechanisms speak for the ophthalmologist. *J. Cataract. Refract. Surg*. 2007; 33(9): 1499–501.
441. Dupps W.J. Jr. Biomechanical modeling of corneal ectasia. *J. Refract Surg*. 2005; 21(2): 186–90.
442. Dupps W.J., Wilson S. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp. Eye Res*. 2006; 83(4): 709–20.
443. Ebnetter A., Wagens B., Zinkernagel M.S. Non-invasive biometric assessment of ocular rigidity in glaucoma patients and controls. *Eye (Lond)*. 2009; 23(3): 606–11.
444. Eckert G., Soergel F., Pechhold W., Meyer C., Weeber H.A. Dynamic mechanical properties of porcine and human lenses. In: Guthoff R., Ludwig K., eds. *Current aspects of human accommodation*. Heidelberg, Kaden. 2001: 37–52.
445. Edmund C. Corneal elasticity and ocular rigidity in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol*. 1988; 66: 134–40.
446. Edmund C. Corneal topography and elasticity in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989; 193 (Suppl.): 1–36.
447. Edwards M.N., Brown B. IOP in myopic children: the relationship between increase in IOP and the development of myopia. *Ophthalm. Physiol. Opt*. 1996; 16(3): 243–6.
448. Edwards M.N., Chun C.Y., Leung S.S.F. Intraocular pressure in an unselected sample of 6- to 7-year old Chinese children. *Optom. Vis. Sci*. 1993; 70: 198–200.

449. Eichhorn M. Morphologische Grundlagen der Mikroirkulation von Retina und Chorioidea. In: Mutschler E., Wiederholt M., Upmeyer H.J., eds. Regulationsdynamik beim Glaukom. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft mbH; 2001: 6–16.
450. Eisenlohr J.E., Langham M.E., Maumenee A.E. Manometric studies of the pressure-volume relationship in living and enucleated eyes of individual human subjects. *Br J Ophthalmol*. 1962; 46: 536–48.
451. Elsheikh A., Alhasso D., Rama P. Assessment of the epithelium's contribution to corneal biomechanics. *Exp. Eye Res.* 2008; 86, 445–51.
452. Elsheikh A., Alhasso D., Rama P. Biomechanical properties of human and porcine corneas. *Exp. Eye Res.* 2008; 86, 783–90.
453. Elsheikh A., Geraghty B., Rama P., Campanelli M., Meek K.M. Characterization of age-related variation in corneal biomechanical properties. *J. R. Soc. Interface*. 2010; 7: 1475–85.
454. Elsheikh A., Wang D., Brown M., Rama P., Campanelli M., Pye D. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr. Eye Res.* 2007; 32, 11–9.
455. Elsheikh A., Wang D., Pye D. Determination of the modulus of elasticity of the human cornea. *J. Refract. Surg.* 2007; 23: 808–8.
456. Elsheikh A., Wang D., Rama P., Campanelli M., Garway-Heath D. Experimental assessment of human corneal hysteresis. *Curr. Eye Res.* 2008; 33: 205–13.
457. Enderle J.D., Blanchard S.M., Bronzino J.D. Introduction to Biomedical Engineering, Second Edition. Elsevier Academic Press. 2005.
458. Ernest J.T. Macrocirculation and microcirculation of the retina. In: Ryan S.J., Ogden T.E., eds. Retina. St. Louis: CV Mosby, 1989: 65–6.
459. Ernest J.T. The effect of systolic hypertension on rhesus monkey eyes after ocular sympathectomy. *Am J Ophthalmol*. 1977; 84(3): 341–4.
460. Ethier C.R. Scleral biomechanics and glaucoma – a connection? *Can. J. Ophthalmol*. 2006; 41: 9–12.
461. Ethier C.R., Johnson M., Ruberti J. Ocular biomechanics and biotransport. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2004; 6: 249–73.
462. Ethier C.R., Simmons C. Introductory Biomechanics: From Cells to Organisms. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. 524 p.
463. Ethier C.R., Wada S., Chan D., Stamer W.D. Experimental and Numerical Studies of Adenovirus Delivery to Outflow Tissues of Perfused Human Anterior Segments. *IOVS*, June 2004; 45(6): 1863–70.
464. Faucher A., Gregoire J., Blondeau P. Accuracy of Goldmann tonometry after refractive surgery. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1997; 23: 832–8.
465. Fazio M.A., Grytz R., Jeffrey S.M., Bruno L., Girkin C.A., Downs C.J. Human Scleral Structural Stiffness Increases More Rapidly with Age in Donors of African Descent Compared to Donors of European Descent. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* September 18, 2014 IOVS-14-148945.
466. Feke G.T., Tagawa H., Deupree D.M., Goger D.G., Sebag J., Weiter J.J. Blood flow in the normal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989; 30(1): 58–65.
467. Felten N., Leifert D., Funk J. Correlation between central corneal thickness, applanation tonometry, and direct intracameral IOP readings. *Br. J. Ophthalmol*. 2001; 85: 85–7.
468. Feniés H., Dauber W. Pocket atlas of human anatomy. Stuttgart, New York: Thieme. 2000: 354–66.
469. Ferguson R.D., Hammer D.X., Elsner A.E., Webb R.H., Burns S.A., Weiter J.J. Wide-field retinal hemodynamic imaging with the Tracking Scanning Laser Ophthalmoscope. *Optics Express*. 2004; 21(12): 5198–208.
470. Fernandez D.C., Niazay A.M., Djotyay G.P., Kurtz R.M., Juhasz T. Finite element analysis applied to cornea reshaping. *Journal of Biomedical Optics*. 2005; 10: 1–11.
471. Fernandez D. C., Niazay A.M., Kurtz R.M., Djotyay G.P., Juhasz T. A finite element model for ultrafast laserlamellar keratoplasty. *Ann. Biomed. Eng.* 2006; 34: 169–83.
472. Ferrari A.U., Radaelli A., Centola M. Invited review: aging and the cardiovascular system. *J. Appl. Physiol.* 2003; 95(6): 2591–7.
473. Fisher R.F. The ciliary body in accommodation. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*. 1986; 105: 208–19.
474. Fisher R.F. The elastic constants of the human lens. *J. Physiol.* 1971; 212:147–80.
475. Fisher R.F. The significance of the shape of the lens and capsular energy changes in accommodation. *J. Physiol.* 1969; 201: 21–47.
476. Flanagan J.G. Chapter13. Loss of the lower cul-de-sac. In: Oculoplastic Surgery. St. Louis. 1970: 825–33.
477. Fontes B.M., Ambrosio R. Jr., Jardim D., Velarde G.C., Nos W. Ability of corneal biomechanical metrics and anterior segment data in the differentiation of keratoconus and healthy corneas. *Arg. Bras. Oftalmol*. 2010; 73 (4): 333–7.
478. Fontes B.M., Ambrosio R. Jr., Salomao M., Velarde G.O., Nose W. Biomechanical and tomographic analysis of unilateral keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2010; 26(9): 677–81.
479. Formaz F., Riva C.E., Geiser M. Diffuse luminance flicker increases retinal vessel diameter in humans. *Curr Eye Res.* 1997; 16: 1252–7.
480. Forster W., Kasprzak H., Bally G., Busse H. Qualitative Analyse der Elastizitat der rinderkornea durch holographische Interferometrie. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1992; 200: 54–9.
481. Fratzi P. Collagen. Structure and Mechanics. Potsdam. Springer. 2008. 506 p.
482. Friberg T.R., Lacey J.W. A comparison of the elastic properties of human choroid and sclera. *Exp. Eye Res.* 1988; 47(3): 429–36.
483. Friedenwald J.S. Contribution to the theory and practice of tonometry. *Am. J. Ophthalmol*. 1937; 20: 985–1024.
484. Friedman B. Stress upon the ocular coats: Effects of sclera curvature, sclera thickness, and intraocular pressure. *The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly*. 1966; 45: 59–66.
485. Friedman E., Ivry M., Ebert E., Glynn R., Gragoudas E., Seddon J. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989; 96(1): 104–8.
486. Friedman E., Smith T.R., Kuwabara T. Retinal Microcirculation in Vivo. *Invest. Ophthalmol*. 1964; 3: 217–26.
487. Fuchshofer R., Welge-Luben U., Lutjen-Drecoll E. The effect of TGF-beta2 on human trabecular meshwork extracellular proteolytic system. *Exp. Eye Res.* 2003; 77(6): 757–65.
488. Fujino T., Hamasaki D.I. Effect of intraocular pressure on the electroretinogram. *Arch. Ophthalmol*. 1967; 78: 757.
489. Funata M., Tokoro T. Scleral changes in experimentally myopic monkeys. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1990; 228: 174–79.
490. Fung Y.C. Biomechanics. Circulation. New York: Springer-Verlag. 1996. 572 p.
491. Fung Y.C. Biomechanics. Mechanical Properties of Living Tissues. New York: Springer-Verlag. 1990. 568 p.
492. Gabelt B.T., Kaufman P.L. Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma. *Progress in retinal and eye research*. 2005; 24(5): 612–37.
493. Gaethgens P. Flow of blood through narrow capillaries: Rheological mechanism determining capillary hematocrit and apparent viscosity. *Biorheology*. 1980; 17: 183–9.
494. Galatic A., Blazej A., Kubena K. Obsahpricnychvazev v kolagenuocnibelimy a rohovky. *Ceskoslovenskaofthalmol*. 1983; 39(6): 424–9.

495. Garhofer G., Bek T., Boehm A.G. et al. Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(7): 717–22.
496. Gatinel D. Evaluating Biomechanic Properties of the Cornea. *Cataract and Refractive Surgery today Europe*, October 2007: 36–9.
497. Gatziofias Z. Hormonal Influences on Biomechanics. Annual Meeting Abstracts by Scientific Section. Predicting, Measuring and Treating Changes in Corneal Biomechanics. ARVO 2013.
498. Gilmarin B. The aetiology of presbyopia: a summary of the role of lenticular and extralenticular structures. *OphthalmicPhysiol. Opt.* 1995; 15(5):431–7.
499. Gilmore E.D., Hudson C., Preiss D., Fisher J. Retinal arteriolar diameter, blood velocity, and blood flow response to an isocapnic hyperoxic provocation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288(6): 2912–7.
500. Girard M. J. A., Downs J. C., Burgoyne C. F. et al. Scleral Biomechanics in Glaucoma. XIX Biennial ISER Meeting. Montreal. 2010: 155.
501. Girard M. J. A., Suh J.-K. F., Bottlang M. et al. Biomechanical Changes in the Sclera of Monkey Eyes Exposed to Chronic IOP. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2011; 52(8): 5656–69.
502. Girard M. J., Suh J. K., Bottlang M., Burgoyne C. F., Downs J. C. Scleral biomechanics in the aging monkey eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50: 5226–37.
503. Glass D.H., Roberts C.J., Litsky A.S., Weber P.A. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(9): 3919–26.
504. Glasser A. Accommodation. In: Kaufman P.L., Alm A., eds. *Adler's Physiology of the Eye*. St. Louis: Mosby; 2011: 47–70.
505. Glasser A., Kaufman P.L. The mechanism of accommodation in primates. *Ophthalmology*, 1999; 106(5): 863–72.
506. Glasser S.A., Kaufman P.L. Presbyopia: A view.eMedicine. 2005; <http://www.emedicine.com/oph/topic699.htm>.
507. Gloster J., Perkins E.S. Ocular rigidity and tonometry. *Proc R Soc Med.* 1957; 50(9): 667–74.
508. Gloster J., Perkins E.S., Pomier M.L. Extensibility of strips of sclera and cornea. *Br. J. Ophthalmol.* 1957; 41: 103–10.
509. Goldberg D.B. Computer-animated model of accommodation and theory of reciprocal zonular action *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 1559–66.
510. Goldmann H: Applanation tonometry. In: Newell F.W., ed. *Glaucoma Transactions of the Second Conference*. New York, Josia Macy Jr Foundation; 1957: 167–220.
511. Goldmann H. [On rheology of the episcleral venous system and the corneoscleral trabecula.] *Doc Ophthalmol.* 1962; 16: 128–49.
512. Goldschmidt E. Myopia in humans: can progression be arrested? *Found. Symp.* 1990; 155: 222–9.
513. Gong H., Ruberti J., Overby D., Johnson M. A new view of the human trabecular meshwork using quick-freeze, deep-etch electron microscopy. *Exp. Eye Res.* 2002; 75: 347–58.
514. Grant W.M. A tonographic method for measuring the facility and rate of aqueous flow in human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1950; 44: 204–8.
515. Gray H. *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1918; Bartleby.com, 2000. www.bartleby.com/107.
516. Grayson M.C., Laties A.M. Ocular localization of sodium fluorescein. Effects of administration in rabbit and monkey. *Arch Ophthalmol.* 1971; 85(5): 600–3.
517. Green P.R. Mechanical consideration in myopia: relative effects of accommodation, convergence, intraocular pressure, and the extraocular muscles. *Am. J. Optom. Physiol. Opt.* 1980 Dec; 57(12): 902–14.
518. Green P.R. Mechanical consideration in myopia. In: Grosvenor T., Flom M.C., eds. *Refractive Anomalies – Research and Clinical Applications*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991: 287–300.
519. Greene P.R. Stress-strain behavior for curved exponential strips. *Bull Math Biol.* 1985; 47(6): 757–64.
520. Grieshaber M.C., Katamay R., Gugleta K., Kochkorov A., Flammer J., Orgul S. Relationship between ocular pulse amplitude and systemic blood pressure measurements. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87(3): 329–34.
521. Grunwald J.E., DuPont J., Riva C.E. Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol.* 1996; 80(4): 327–31.
522. Grunwald J.E., Maguire A.M., Dupont J. Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1996; 122(4): 502–8.
523. Guan K., Hudson C., Flanagan J.G. Variability and repeatability of retinal blood flow measurements using the Canon Laser Blood Flowmeter. *Microvasc. Res.* 2003; 65(3): 145–51.
524. Guggenheim J.A., McBrien N.A. Form-deprivation myopia induces activation of scleral matrix metalloproteinase-2 in tree shrew. *Invest. Ophthalm. Vis. Science.* 1996; 37: 1380–95.
525. Gugleta K., Kochkorov A., Katamay R., Zawinka C., Flammer J., Orgul S. On pulse-wave propagation in the ocular circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(9): 4019–25.
526. Gullstrand A. Wie ich den intrakapsularen Akkommodations-Mechanismus fand. *Arch. f. Augenheilk.* 1912; 172: 169–72.
527. Guthoff R., Abramo F., Draeger A., Chumbley L. Measurement of elastic resisting forces of intraocular haptic loops of varying geometrical designs and material composition. *J. Cataract. Refr. Surg.* 1990; 16: 551–66.
528. Guyton A.C. An overall analysis of cardiovascular regulation: fifteenth annual Baxter-Travenol lecture. *Anesth Analg.* 1977; 56(6): 761–8.
529. Haefliger I.O., Meyer P., Flammer J., Luscher T.F. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? *Surv Ophthalmol.* 1994; 39(2): 123–32.
530. Han M., Giese G., Bille J.F. et al. Second harmonic generation imaging of collagen fibrils in cornea and sclera. *Optics Express* 2005; 13:5791–7.
531. Harbin T.S., Jr., Laikam S.E., Lipsitt K., Jarrett W.H., 2nd, Hagler W.S. Applanation-Schiotz disparity after retinal detachment surgery utilizing cryopexy. *Ophthalmology.* 1979; 86(9): 1609–12.
532. Harding J.J., Crabbe M.J.C. Cross-linking sites of corneal and sclera collagens and their relationship to keratoconus and degenerative myopia. *Ophthalmic Res.* 1980; 12: 139–42.
533. Harris A., Diinn R.B., Kagemann L., Rechtman E. A review of methods for human retinal oximetry. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003; 34(2): 152–64.
534. Harris A., Guidoboni G., Arciero J.C., Amireskandari A., Tobe L.A., Siesky B.A. Ocular hemodynamics and glaucoma: the role of mathematical modeling. *Eur J Ophthalmol.* 2013 Mar-Apr; 23(2): 139–46.
535. Harris A., Sergott R.C., Spaeth G.L., Katz J.L., Shoemaker J.A., Martin B.J. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118(5): 642–9.
536. Harris A., Swartz D., Engen D., et al. Ocular hemodynamic effects of acute ethanol ingestion. *Ophthalm Res.* 1996; 28(3): 193–200.
537. Harvey E.M., Miller J. M., Apple H. P., Parashar P. et al. Accommodation in astigmatic children during visual task performance

- Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. August 7, 2014. Published online before print. August 7, 2014, doi: 10.1167/iovs.14-14400.
538. Hayes S., Kamma-Lorger C., Boote C. et al. The effect of riboflavin/UVA collagen cross-linking therapy on the structure and hydrodynamic behaviour of the ungulate and rabbit corneal stroma. *PLoS One* 2013; doi: 10.1371/journal.pone.0052860, accessed 22/01/2013.
539. Hatami-Marbini H. Viscoelastic shear properties of the corneal stroma. *J Biomech.* 2014; 47(3): 723–8.
540. Hayreh S. Segmental nature of choroidal vasculature. *Br. J. Ophthalmol.* 1975; 59: 631.
541. Hayreh S. The ophthalmic artery III. Branches. *Br. J. Ophthalmol.* 1962; Apr; 46(4): 212–47.
542. He J.C., Gwiazda J., Thom F., Held R., Huang W. Change in corneal shape and corneal wave-front aberrations with accommodation. *Journal of Vision.* 2003; 3(7): 456–63.
543. Hedges T.R., Jr., Baron E.M., Hedges T.R., 3rd, Sinclair S.H. The retinal venous pulse. Its relation to optic disc characteristics and choroidal pulse. *Ophthalmology.* 1994; 101(3): 542–7.
544. Helen St.R., McEwen W. Rheology of the human sclera. *Am. J. Ophthal.* 1961; 52(4): 539–48.
545. Helmholtz H.v. *Über die Accommodation des Auges (Accommodation of the eye).* Albrecht von Graefe's Arch. *Ophthalmol.* 1855: 1–89.
546. Hermans E.A., Dubbelman M., van der Heijde G.L., Heethaar R.M. Age-related changes of the external force acting on the human lens during disaccommodation. In: *Ocular Biomechanics.* Moscow; 2007: 3–10.
547. Hernandez M.R., Pena J.D., Agapova O. et al. Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(10): 2303–14.
548. Heys J.J., Barocas V.H. Computational evaluation of the role of accommodation in pigmentary glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2002; 43: 700–8.
549. Heys J.J., Barocas V.H. Mechanical characterization of the bovine iris. *J Biomech* 1999; 32:999–1003.
550. Heys K.R., Cram S.L., Truscott R.J. Massive increase in the stiffness of the human lens nucleus with age: the basis for presbyopia? *Mol. Vis.* 2004; 10: 956-1063.
551. Hibbard R.R., Lyon C.S., Shepherd M.D., McBain E.H., McEwen W.K. Immediate rigidity of an eye. I. Whole, segments and strips. *Exp Eye Res.* 1970; 9(1): 137–43.
552. Hjortdal J.O. On the biomechanical properties of the cornea with particular reference to refractive surgery. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1998; 225: 1–23.
553. Hjortdal J.O. Regional elastic performance of the human cornea. *J. Biomech.* 1996; 29: 931–42.
554. Ho L.C., Sigal I.A., Jan Ning-Jiun, Squires A. et al. Magic Angle–Enhanced MRI of Fibrous Microstructures in Sclera and Cornea With and Without Intraocular Pressure Loading. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55(9): 5662–72.
555. Hoeltzel D.A., Altman P., Buzard K., Choe K. Strip extensometry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *J. Biomech. Eng.* 1992; 114: 202–15.
556. Hogan M.J., Alvarado J.A., Weddell J.E., eds. *Histology of the Human Eye. An Atlas and Textbook.* 1971. Philadelphia. WB Saunders; 687 p.
557. Holland M.G., Madison J., Bean W. The ocular rigidity function. *Am J Ophthalmol.* 1960; 50: 958–74.
558. Hollman K.W. et al. Strain imaging of corneal tissue with an ultrasound elasticity microscope. *Cornea.* Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia; 2002; 21: 68–73.
559. Holt J.P. Flow through collapsible tubes and through in situ veins. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1969; 16(4): 274–83.
560. Hommer A., Fuchs-ger-Mayrl G., Resch H. et al. Estimation of ocular rigidity based on measurement of pulse amplitude using pneumotonometry and fundus pulse using laser interferometry in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49: 4046–50.
561. Hong J., Xu J., Wei A., et al. A new tonometer – the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013 Jan 23; 54(1): 659–65.
562. Hope S.A., Antonis P., Adam D., Cameron J.D., Meredith I.T. Arterial pulse wave velocity but not augmentation index is associated with coronary artery disease extent and severity: implications for arterial transfer function applicability. *J Hypertens.* 2007; 25(10): 2105–9.
563. Hubbard L.D., Brothers R.J., King W.N. et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology.* 1999; 106(12): 2269–80.
564. Huseynova T., Waring G.O. VI, Roberts C., Krueger R.R., Tomita M. Corneal Biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared signal and Scheimpflug imaging analysis in normal eyes. *Am. J. Ophthalmol* 2014; 157: 885–93.
565. Iomdina E.N. Comparative biomechanical properties of the cornea and the sclera Proc. of 14th European Society of Biomechanics (ESB) conference, 2004; CD Edition.
566. Iomdina E.N., Daragan V.A., Ilyina I.E. Certain Biomechanical Properties and Cross Linking of the Scleral Shell of the Eye in Progressive Myopia. In: Proc. of XIVth I.S.B. Congress on Biomechanics. Paris; 1993: 616–7.
567. Iomdina E.N., Tarutta E.P., Kvaratskheliya N., Kruzhkova G. Biomechanics of corneoscleral shell in hyperopia and myopia according to ultrasound examination results and Ocular Response Analyzer data. Proc. of 13th International conference on Myopia. Tuebingen. 2010: 53.
568. Iomdina E.N., Vinetskaya M.I., Ilyina E.E. Copper content and cross links in myopic sclera. Proc. of Joint Europ. Research Meeting in Ophthalmology and Vision, Montpellier, France. 1994: 26.
569. Jackson C.R. Schiotz tonometers. An assessment of their usefulness. *Br J Ophthalmol.* 1965; 49(9): 478–84.
570. Jacobsen J.C., Beierholm U., Mikkelsen R., Gustafsson F., Alstrom P., Holstein-Rathlou N.H. «Sausage-string» appearance of arteries and arterioles can be caused by an instability of the blood vessel wall. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283(5): 1118–30.
571. Jayasuriya A.C., Ghosh S., Scheinbeim J.I., Lubkin V., Bennett G., Kramer P. A study of piezoelectric and mechanical anisotropies of the human cornea. *Biosensors and Bioelectronics.* 2003; 18: 381–7.
572. Jean B., Bende T., Soergel F., Mucke S., Pechhold W., Seiler T. Mechanical Spectroscopy of the Human Cornea in vitro and in vivo. *Technol. Health Care [Suppl].* 1993; 401–2.
573. Jensen H. Myopia progression in young school children and intraocular pressure. *Doc. Ophthalmol.* 1992; 82(3): 249–55.
574. Jing Sun, Jibo Zhou, Peiqian Zhao, et al. High Prevalence of Myopia and High Myopia in 5060 Chinese University Students in Shanghai. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Nov 1; 53(12): 7504–9.
575. Johnson C.S., Mian S.I., Moroi S. et al. Role of corneal elasticity in damping of intraocular pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48: 2540–4.

576. Jones I.L., Warner M., Stevens J.D. Mathematical modeling of the elastic properties of retina: a determination of Young's modulus. *Eye*. 1992; 6 (6): 556–9.
577. Judge S.J., Flavell M. J. Mechanics of accommodation of the human eye. *Vision Research*, 1999; 39: 1591–5.
578. Jue B., Maurice D.M. The mechanical properties of the rabbit and human cornea. *J. Biomechanics*. 1986; 19: 847–53.
579. Jung S.K., Lee J.H., Kakizaki H., Jee D. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in Seoul, South Korea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012 Aug 15; 53(9): 5579–83.
580. Kagemann L., Harris A., Chung H.S., Costa V.P., Garzoli H.J. Basics and limitations of color doppler imaging. In: Pillunat L.E., Harris A., Anderson D.R., Greve E.L., eds. *Current concepts on ocular blood flow in glaucoma*. The Hague, The Netherlands: Kugler Publ.; 1999: 103–10.
581. Kaiser-Kupfer M.I., McCain L., Shapiro J.R., Podgor M.J., Kupfer C., Rowe D. Low ocular rigidity in patients with osteogenesis imperfect. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981; 20(6): 807–9.
582. Kaiser H.J., Schotzau A., Flammer J. Blood-flow velocities in the extraocular vessels in normal volunteers. *Am J Ophthalmol*. 1996; 122(3): 364–70.
583. Kalenak J.W. More ocular elasticity? // *Ophthalmology*. —1991; 98(4): 411–12.
584. Kamburoglu G., Ertan A. Intacs implantation with sequential collagen Crosslinking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J. Refract. Surg.* 2008; 24(7): 726–9.
585. Kanai A., Kaufman H.E. Electron microscopic studies of the elastic fiber in human sclera. *Invest. Ophthalmol*. 1972; 11: 816–22.
586. Kasthurirangan S., Markwell E. L., Atchison D. A., Pope J. M. MRI study of the changes in crystalline lens shape with accommodation and aging in humans. *Journal of Vision*. 2011; 11(3): 19.
587. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1989; 8(2): 205–15.
588. Katsube N., Wang R., Okuma E., Roberts C. Biomechanical Response of the Cornea to Phototherapeutic Keratectomy When Treated as a Fluid-filled Porous Material. *J. Refract. Surg.* 2002; 18(5): 593–7.
589. Keeley F.W., Morin J. D., Vesely S. Characterization of Collagen from Normal Human Sclera. *Exp. Eye Res*. 1984; 39: 533–42.
590. Kelling S.T., Sengelaub D.R., Wikler K.C., Finlay B.L. Differential elasticity of the immature retina: a contribution to the development of the area centralis? *Vis Neurosci*. 1989; 2(2): 117–20.
591. Kelly T.S.B. Myopia or expansion glaucoma. In: Fledelius H.C., Alsbirk P.H., Goldschmidt E., eds. *Third Intern. Conf. on Myopia*. Copenhagen. The Hague: Dr.W. Hunk Publishers. Doc. Ophthalmol. Proc. Series. 1981; 28: 109–16.
592. K r d I. Statistical analysis of vegetative reactions under various meteorological conditions. *Vortrag, gehalten am 5.IX.1963 (k nftige Publ. in den Proc. des Kongr. Pergamon Press, London)*.
593. Kiel J.W. Choroidal myogenic autoregulation and intraocular pressure. *Exp Eye Res*. 1994; 58(5): 529–43.
594. Kiel J.W. Modulation of choroidal autoregulation in the rabbit. *Exp Eye Res*. 1999; 69(4): 413–29.
595. Kiel J.W. The effect of arterial pressure on the ocular pressure-volume relationship in the rabbit. *Exp Eye Res*. 1995; 60(3): 267–78.
596. Kiel J.W., Granger D.N., Granger J.P., eds. *The Ocular Circulation. Colloquium Series on Integrated Systems. Physiology: From Molecule to Function*. Morgan & Claypool Publishers. 2011: 1–81.
597. Kim J.-W., Lindsey J.D., Wang N., Weinreb R.N. Increased Human Scleral Permeability with Prostaglandin Exposure. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2001; 42(7): 1514–21.
598. Kimball E.C. Nguyen C., Steinhart M.R. et al. Experimental scleral cross-linking increases glaucoma damage in a mouse model. *Exp Eye Res*. 2014. In press.
599. Kling S., Bekesi N., Dorransoro C., Pascual D., Marcos S. Corneal viscoelastic properties from finite-element analysis of in vivo air-puff deformation. *PLoS One* 2014; 9(8): e104904.
600. Kobayashi A.S., Woo S.L.-Y., Lawrence C., Schlegel W.A. Analysis of the corneoscleral shell by the method of direct stiffness. *J. Biomech*. 1971; 4(5): 323–30.
601. Kohlhaas M., Boehm A.G., Spoerl E., Pursten A., Grein H.J., Pillunat L.E. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Archives of ophthalmology*. 2006; 124: 471–6.
602. Komai Y., Ushiki T. The three dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1991; 32: 2244–57.
603. Koretz J.F., Handelman G.H. Model of the accommodative mechanism in the human eye. *Vis. Res.* 1982; 22: 917–22.
604. Kotecha A., Elsheikh A., Roberts C. R., et al. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the Ocular Response Analyzer. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2006; 47(12): 5337–47.
605. Kotliar K., Baumann M., Djimandjaja A., et al. Retinal Pulse Wave Velocity increases with age in medically validated healthy volunteers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (Suppl5): 2203.
606. Kotliar K., Baumann M., Vilser W., Lanzl I.M. Pulse wave velocity in retinal arteries of healthy volunteers. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(5): 675–9.
607. Kotliar K., Hanssen H., Eberhardt K., et al. Retinal pulse wave velocity in young male normotensive and mildly hypertensive subjects. *Microcirculation*. 2013; 20(5): 405–15.
608. Kotliar K., Maier M., Bauer S., Feucht N., Lohmann C., Lanzl I. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007; 85(7): 777–81.
609. Kotliar K., Mucke B., Vilser W., Schilling R., Lanzl I.M. Effect of aging on retinal artery blood column diameter measured along the vessel axis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(5): 2094–102.
610. Kotliar K., Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M. Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2008; 86: 424–33.
611. Kotliar K., Nagel E., Vilser W., Seidova S.F., Lanzl I. Microstructural alterations of retinal arterial blood column along the vessel axis in systemic hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(4): 2165–72.
612. Kotliar K., Vilser W., Lanzl I.M. Beeinflusst Neosynephrin 10% die retinalen Gef e? *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2000; 217(6): 5.
613. Kotliar K., Vilser W., Nagel E., Lanzl I.M. Retinal vessel reaction in response to chromatic flickering light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 242(5): 377–92.
614. Kotliar K., Vilser W., Schmidt-Trucksass A., Halle M., Lanzl I.M. [Temporal oscillations of retinal vessel diameter in healthy volunteers

- of different age]. *Ophthalmologie*. 2009; 106(7): 609–18.
615. Kowalski M., Walczak A., Majsterek I. Matrix metalloproteinases (MMPs): modern molecular markers of open-angle glaucoma diagnosis and therapy. *Post pyHig. Med. Dosw.* (online). 2008; 62: 582–92.
 616. Krachmerl H., Feder R.S., Belin M.W. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28 (4): 293–322.
 617. Krag S., Andreassen T. Biomechanical measurements of the porcine lens capsule. *Exp. Eye Res.* 1996; 62: 253–60.
 618. Krag S., Andreassen T. Mechanical properties of the human lens capsule. *Prog. Retin. Eye. Res.* 2003; 22(6): 749–67.
 619. Krag S., Andreassen T. Mechanical Properties of the Human Posterior Lens Capsule. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 691–6.
 620. Krstic R.V. *Human Microscopic Anatomy*. Berlin, Springer-Verlag, 1991.
 621. Kvermmo H.D., Stefanovska A., Kirkeboen K.A., Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc Res.* 1999; 57(3): 298–309.
 622. Kwok L.S. *Ocular Biomechanics*. *J. Refract. Surg.* 1999, 15(6): 691.
 623. Kymionis G.D., Diakonis V.F., Koumis G., et al. Ocular rigidity evaluation after photorefractive keratectomy: an experimental study. *J Refract Surg.* 2008; 24(2): 173–7.
 624. Kymionis G.D., Syganos C.S., Tsiklis N.S. Long-term follow-up of intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143(2): 236–44.
 625. La Rosa F.A., Lee D.A. Collagen degradation in glaucoma: will it gain a therapeutic value? *Current Opinion in Ophthalmology*. 2000; 11: 90–3.
 626. Langham M., Farel R., Krakau T., Silver D. Ocular pulsatile blood flow, hypotensive drugs and differential light sensitivity in glaucoma. In: Krieglstein G.K., ed. *Glaucoma update IV*. Berlin: Springer Verlag, 1991: 161–72.
 627. Langham M.E., Farrell R.A., O'Brien V., Silver D.M., Schilder P. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1989; 191: 9–13.
 628. Langham M.E., To'Mey K.F. A clinical procedure for the measurements of the ocular pulse-pressure relationship and the ophthalmic arterial pressure. *Exp Eye Res.* 1978; 27(1): 17–25.
 629. Lanzl I.M., Bauer S.M., Kotliar K.E., Maier M. Change in optical refraction after scleral buckling – a biomechanical model. *Ophthalmic research*. 2004; 36(Suppl. 1): 177.
 630. Lanzl I.M., Witta B., Kotliar K., Vilser W. [Retinal vessel reaction to 100% O₂-breathing – functional imaging using the retinal vessel analyzer with 10 volunteers]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2000; 217(4): 231–5.
 631. Last J., Pan T., Ding Y. Elastic modulus determination of normal and glaucomatous human trabecular meshwork. *Invest. Ophthal. Vis. Sci.* 2011; 52: 3051–9.
 632. Laurent S., Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol.* 2007; 20(12): 45–50.
 633. Lei Y., Zhang K., Chen C. et al. Experimental research on the mechanical properties of porcine iris. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2008; 23(Suppl 1): 83–7.
 634. Lin S.-Y., Shih Y.-F., Huang L.-L., Huang J.-K., Lin L.-K., Hung P.-T. Changes in anterior segment in myopic eyes: analysis with Scheimpflug system. *Myopia updates*. Proc of the 6th Intern. Conf. on Myopia. T.Tokoro (Ed.). Springer-Verlag; Tokyo; 1998: 106–10.
 635. Lincoff H.A., Kreissig I. The Treatment of Retinal Detachment Without Drainage of Subretinal Fluid// *Trans. Am. Acad. Ophthal. Otolaryng.* 1972; 76: 1221–3.
 636. Lindsey J.D., Kashiwagi K., Boyle D. et al. Prostaglandins increase proMMP-1 and proMMP-3 secretion by human ciliary smooth muscle cells. *Curr. Eye. Res.* 1996; 15: 869–75.
 637. Liu J., He X. Corneal stiffness affects IOP elevation during rapid volume change in the eye. *Invest. Ophthal. Vis. Sci.* 2009; 50(5): 2224–9.
 638. Ljubimova D. *Biomechanics of the Human Eye and Intraocular Pressure Measurements*. Doctoral Thesis in Mechanics. Stockholm: Royal Institute of Technology; 2009; 200 p.
 639. Ljubimova D. Numerical modeling of the human eye accommodation. Stockholm: Royal Institute of Technology. 2005; 92 p.
 640. Ljubimova D., Eriksson A., Bauer S. Aspects of eye accommodation evaluated by finite elements. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2008; 7: 139–50.
 641. Ljubimova D., Eriksson A., Bauer S. Numerical study off the effect of vitreous support on eye accommodation. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. 2005; 7: 3–15.
 642. Logean E., Schmetterer L.F., Riva C.E. Velocity Profile of Red Blood Cells in Human Retinal Vessels using Confocal Scanning Laser Doppler Velocimetry. *Laser Physics*. 2003; 13(1): 45–51.
 643. Low B. [Contact glass dynamometry]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1997; 210(2): 131.
 644. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J. Cataract Refract. Surg.* 2005; 31(1): 156–62.
 645. Luce D.A., Taylor D. Reichert ocular response analyzer measures corneal biomechanical properties and IOP provides new indicators for corneal specialties and glaucoma management. Reichert Ocular Response Analyzer. White Paper. 2005.
 646. Ludwig K. Zonular apparatus; anatomy, biomechanics and coupling to the lens. In: Guthhoff R., Ludwig K., eds. *Current aspects of human accommodation*. Heidelberg: Kaden; 2001: 71–92.
 647. Lutjen-Drecoll, Rohen J.W. *Augenwunder – eine funktionell-anatomische Reise durch das Auge* Kaden Verlag; 2007.
 648. Maier M.M., Bauer S.M., Lanzl I.M., Kotliar K.E. How Does Optical Refraction Change in Myopia, Emmetropia and Hypermetropia After Encircling Band Procedure? A Biomechanical Model // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. Vol. 46:E-Abstract 5523
 649. Mandecka A., Dawczynski J., Blum M., Muller N., Kloos C., Wolf G., Vilser W., Hoyer H., Muller U.A. Influence of flickering light on the retinal vessels in diabetic patients. *Diab Care.* 2007; 30(12): 3048–52.
 650. Mangouritis G., Morphis G., Mourtzoukos S., Feretis E. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87(8): 901–5.
 651. Marshall G.E. Human scleral elastic system: an immunoelectron microscopic study. *British J Ophthalmol* 1995; 79: 57–64.
 652. Martin H., Schmidt W., Schmitz K.P. et al. Material properties of the isolated human capsular bag. In: Guthhoff R., Ludwig K., eds. *Current aspects of human accommodation II*. Heidelberg: Kaden Verlag. 2003: 127–33.
 653. Martin J.A., Roorda A. Direct and noninvasive assessment of parafoveal capillary leukocyte velocity. *Ophthalmology*. 2005; 112(12): 2219–24.

654. Martinez-de-la-Casa J.M., Garcia-Feijoo J., Fernandez-Vidal A. et al. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47(10): 4410–4.
655. Mastropasqua L., Lofefalo L., Manchini A., et al. Prevalence of myopia in open angle glaucoma. *Invest. J. Ophthalmol.* 1992; 2(1): 33–5.
656. Maurice D.M. The cornea and the sclera. In: Davson Y., ed. *The Eye: Vegetative Physiology and Biochemistry*. Orlando, Florida: Academic Press; 1984:1–58.
657. McBain E. Tonometer calibration. II. Ocular rigidity. *AMA Arch Ophthalmol.* 1958; 60(6): 1080–91.
658. McCarty C.A., Taylor H.R. Myopia and Vision 2020. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 129:525–7.
659. McEwen W.K., St Helen R. Rheology of the human sclera. Unifying formulation of ocular rigidity. *Ophthalmologica.* 1965; 150(5): 321–46.
660. Medeiros F.A., Weinreb R.N. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the Ocular Response Analyzer. *J. Glaucoma.* 2006; 15(5): 364–70.
661. Meek K.M., Hayes S. Corneal cross-linking—a review. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013; 33: 78–93.
662. Meek K.M., Tuft S.J., Huang Y., et al. Changes in Collagen Orientation and Distribution in Keratoconus Corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:1948–56.
663. Meyer P.A. The circulation of the human limbus. *Eye (Lond).* 1989; 3(Pt 2): 121–7.
664. Michael R., Mikielewicz M., Gordillo C., et al. Elastic properties of human lens zonules as a function of age in presbyopes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53(10): 6109–14.
665. Michelson G., Patzelt A., Harazny J. Flickering light increases retinal blood flow. *Retina.* 2002; 22(3): 336–43.
666. Michelson G., Schuierer G. [Absolute blood flow in the ophthalmic artery]. *Fortschr Ophthalmol.* 1991; 88(6): 687–9.
667. Michelson G., Wartges S., Balaanu D. et al. Morphometric age-related evaluation of small retinal vessels by scanning laser Doppler flowmetry: determination of a vessel wall index. *Retina.* 2007; 27(4): 490–8.
668. Michelson G., Welzenbach J., Pal I., Harazny J. Functional imaging of the retinal microvasculature by scanning laser Doppler flowmetry. *Int Ophthalmol.* 2001; 23(4–6): 327–35.
669. Mikielewicz M., Michael R., Montenegro G., Pinilla L., Barraquer R. Elastic properties of human lens zonules as a function of age in presbyopes. *EVER* 2013; S080.
670. Miller K. The Eyes Have It: Biomechanical Models Explore Disorders of the Eye. *Biomedical Computation Review*. February 19th/2013. (<http://biomedicalcomputationreview.org/content/eyes-have-it-biomechanical-models-explore-disorders-eye>).
671. Miyazoe Y., Sawairi T., Ito K., et al. Computational Fluid Dynamic Analysis to establish the design process of a centrifugal B.P. Second report. *Artificial Organs.* 1999; 23(8): 762–8.
672. Morgan I.G., Ohno-Matsui K., Saw S.M. Myopia. *Lancet* 2012; 379:1739–48.
673. Morgan W.H., Hazelton M.L., Azar S.L., et al. Retinal venous pulsation in glaucoma and glaucoma suspects. *Ophthalmology.* 2004; 111(8): 1489–94.
674. Morrison J. C., Johnson E.C., Cepurna W., Jia L. Understanding mechanisms of pressure-induced optic nerve damage. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2005; 24: 217–40.
675. Moses R.A. A graphic analysis of aqueous humor dynamics. *Am. J. Ophthalmol.* 1972; 73(5): 665–9.
676. Moses R.A. Detachment of ciliary body — anatomical and physical considerations. *Invest Ophthalmol.* 1965; 4(5): 935–941.
677. Moses R.A., Bruno M. The rate of outflow of fluid from the eye under increased pressure. *Am J Ophthalmol.* 1950; 33: 389–92.
678. Moses R.A., Grodzki W.J. Ocular rigidity in tonography. *Doc Ophthalmol.* 1969; 26: 118–29.
679. Moses R.A., Grodzki W.J., Jr, Starcher B.C., Galione M.J. Elastin content of the scleral spur, trabecular mesh, and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978 Aug; 17(8): 817–8.
680. Nagaoka T., Mori F., Yoshida A. Retinal artery response to acute systemic blood pressure increase during cold pressor test in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43(6): 1941–5.
681. Nagel E., Vilser D., Fuhrmann G., Vilser W., Lang G.E. [Dilatation of large retinal vessels after increased intraocular pressure]. *Ophthalmologie.* 2000; 97(11): 742–7.
682. Nagel E., Vilser W. Autoregulative behavior of retinal arteries and veins during changes of perfusion pressure: a clinical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004; 242(1): 13–7.
683. Nagel E., Vilser W., Lanzl I. Age, blood pressure, and vessel diameter as factors influencing the arterial retinal flicker response. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45(5): 1486–92.
684. Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M. Retinal vessel reaction to short-term IOP elevation in ocular hypertensive and glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol.* 2001; 11(4): 338–44.
685. Nash S.R., Green P.R., Foster C.S. Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp. Eye Res.* 1982; 35: 413–23.
686. Nishikava S., Okisaka S. The tension of zonule and aging changes of ciliary bodies. *Nippon anka Gakkai Zasshi.* 1992; 96: 721–30.
687. Norman R.E., Flanagan J.G., Sigal I.A., Rausch S.M.K., Tertinegg I., Ethier C.R. Finite element modeling of the human sclera: Influence on optic nerve head biomechanics and connections with glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011; 93: 4–11.
688. Nurispathic A., Kotliar K., Lanzl I. Measurement of accommodation using optical biometry. *Ophthalmologie* 2008; 105: 369–75.
689. Nyquist G.W. Rheology of the cornea: experimental techniques and results. *Exp. Eye Res.* 1968; 7: 183–8.
690. Ohashi K., Miyazaki S., Yamada H. Test for retinal function and glaucoma by measuring macular capillary blood pressure. *Am J Ophthalmol.* 1958; 45(1): 71–80.
691. Orge F., Harris A., Kagemann L., et al. The first technique for non-invasive measurements of volumetric ophthalmic artery blood flow in humans. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(11): 1216–9.
692. Otto T.P. Modellierung des retinalen Blutflusses durch Auswertung bewegungskorrigierter Angiographie Bildfolgen. Heidelberg. Ruprecht-Karl-Universität. 2000; 135 p.
693. Pallikaris I.G., Dastiridou A.I., Tsilimbaris M.K., Karyotakis N., Ginis H.S. Ocular rigidity. *Expert Rev Ophthalmol.* 2010; 3(5): 343–51.
694. Pallikaris I.G., Kymionis G.D., Ginis H.S., Kounis G.A., Christodoulakis E., Tsilimbaris M.K. Ocular rigidity in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141(4): 611–5.
695. Pallikaris I.G., Kymionis G.D., Ginis H.S., Kounts G.A., Tsilimbaris M.K. Ocular rigidity in living human eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46(2):409-14.

696. Pan C.V., Ramamurthy D., Saw S.-M. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2012; 32:3–16.
697. Pandolfi A., Manganiello F. A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis. *Biomech Model Mechanobiol.* 2006 Nov; 5(4): 237–46.
698. Park D., Perez E., Miller D. Corneal lamellar strength as determined by thickness position, and fibril orientation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995; 36:39.
699. Park D.J.J., Karesh J.W. Topographic Anatomy of the Eye. Vol 1, Chapter 1. In: Tasman W., Jaeger E.A., eds. *An Overview. Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology.* Hagerstown: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
700. Park S.S. The Anatomy and Cell Biology of the Retina. Vol 1, Chapter 19. In: Tasman W., Jaeger E.A. eds. *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology.* Hagerstown: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
701. Perkins E.S. Ocular volume and ocular rigidity. *Exp. Eye Res.* 1981; 33: 141–5.
702. Phillips C.L., Tsukahara S., Hosaka O., Adams W. Ocular pulsation correlates with ocular tension: the choroid as a piston for an aqueous pump. *Ophthalm. Res.* 1992; 24(6): 338–43.
703. Pierscionek B.K., Popiolek-Masajada A., Kasprzak H. Corneal shape change during accommodation. *Eye.* 2001; 15: 766–9.
704. Pijank J.K., Cone-Kimball E., Pease M.E., Abass A.M. et al. Changes in scleral collagen organization in murine chronic experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* September 16, 2014 IOVS-14–15047.
705. Pi ero D.P., Alc n N. In vivo characterization of corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40: 870–87.
706. Pinero D.P., Alio J.L., Barraquer R.I., Michael R., Jimenez R. Corneal Biomechanics, Refraction, and Corneal Aberrometry in Keratoconus: An Integrated Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51: 1948–55.
707. Pinsky P.M., van der Heide D., Chernyak D. Computational modeling of mechanical anisotropy in the cornea and sclera. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2005; 31(1): 136–45.
708. Pinsky P.M., Datye D.V. A microstructurally-based finite element model of the incised human cornea. *J Biomech.* 1991; 24(10): 907–22.
709. Polak K., Schmetterer L., Riva C.E. Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43(8): 2721–6.
710. Pontrelli G., Rossoni E. Numerical modelling of the pressure wave propagation in the arterial flow. *Int J Numer Meth Fluids.* 2003; 43: 651–71.
711. Pournaras C.J., Riva C.E., Tsacopoulos M., Strommer K. Diffusion of O₂ in the retina of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Exp Eye Res.* 1989; 49(3): 347–60.
712. Power E.D., Stitzel J.D., West R.L., Herring I.P., Duma S.M. A nonlinear finite element model of the human eye for large deformation loading. <http://asb-biomech.org/onlineabs/abstracts2001/pdf/044.pdf> 2001.
713. Prokofyeva E., Zrenner E. Epidemiology of Major Eye Diseases Leading to Blindness in Europe: A Literature Review. *Ophthalmic Res.* 2012; 47:171–88.
714. Pruett R.C. Progressive myopia and intraocular pressure: what is the linkage? *Acta Ophthalmol.* 1988; 66(185): 117–27.
715. Purslow P.P., Karwatowski W.S. Ocular elasticity. Is engineering stiffness a more useful characterization parameter than ocular rigidity? *Ophthalmology.* 1996; 103(10): 1686–92.
716. Qazi M.A., Roberts C.J., Mahmoud A.M., Pepose J.S. Differences in the early biomechanical effects of hyperopic and myopic laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010 Jun; 36(6): 947–53.
717. Quigley H. A., Addicks E. M. Regional Differences in the Structure of the Lamina Cribrosa and Their Relation to Glaucomatous Optic Nerve Damage. *Arch. Ophthalmol.* 1981; 99: 137–43.
718. Quigley H. A., Addicks E. M. Quantitative Studies of Retinal Nerve Fiber Layer Defects. *Arch. Ophthalmol.* 1982; 100: 807–14.
719. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90(3): 262–7.
720. Quigley H.A., Brown A., Dorman-Pease M.A. Alterations in elastin of the optic nerve head in human and experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1991; 75:552–7.
721. Quigley H.A., Silver D.M., Friedman D.S. et al. Iris cross-sectional area decreases with pupil dilation and its dynamic behavior is a risk factor in angle closure. *J Glaucoma.* 2009; 18: 173–9.
722. Radius R., Gonzales M. Anatomy of the lamina cribrosa in human eyes. *Arch. Ophthalm.* 1981; 99(12): 2163–5.
723. Rassam S.M., Patel V., Chen H. C., Kohner E.M. Regional retinal blood flow and vascular autoregulation. *Eye.* 1996; 10(3): 331–7.
724. Ravalico G., Toffoli G., Pastori G., Croce M., Calderini S. Age-related ocular blood flow change. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37(13): 2645–50.
725. Raviola E., Wiessel T.N. An animal model of myopia. *New Engl. J. Med.* 1985; 312: 1609–15.
726. Rehak S., Kubena K. Collagen architecture of the trabecular system of the human eye in glaucoma and high-degree myopia. *Folia Ophthalmol.* 1985; 10: 1–4.
727. Reichenbach A., Eberhardt W., Scheibe R. et al. Development of the rabbit retina. IV. Tissue tensility and elasticity in dependence on topographic specializations. *Exp Eye Res.* 1991, Aug; 53(2):241–51.
728. Rethy I. [The Significance of Blood Pressure Determination in the Preparation for Eye Operations in Hypertensive Persons. (Preliminary Report)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1963; 143: 710–7.
729. Riva C.E., Grunwald J.E., Petrig B.L. Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986; 27(12): 1706–12.
730. Riva C.E., Grunwald J.E., Petrig B.L. Reactivity of the human retinal circulation to darkness: a laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983; 24(6): 737–40.
731. Riva C.E., Grunwald J.E., Sinclair S.H., Petrig B.L. Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985; 26(8): 1124–32.
732. Roberts C. Biomechanics of the cornea and wavefront-guided laser refractive surgery. *J. Refract. Surg.* 2002; 18: 589–92.
733. Roberts C.J. A new era. In the latest article from ESCRS Research Committee, we look at the measurement of corneal biomechanical properties. *Eurotimes* 2011; 16(5): 40–1.
734. Roh S., Weiter J.J., Duker J.S. Ocular Circulation. Chapter 5. In: Tasman W., Jaeger E.A., eds. *Duane's Clinical Ophthalmology.* Hagerstown: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
735. Rothen J.W., Rentch F.J. Architecture and function of the zonula apparatus in the human eye. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1969; 17(4):1–19.

736. Romer P. Neues zur Tonometrie des Auges // Bericht der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 1918. — PP. 62–68.
737. Rongfand W., Bingkuan G. Steroid induced ocular hypertension in high myopia. *Clin. Med. J.* 1984; 97: 24–9.
738. Ronkko S., Rekonen P., Kaarniranta K. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007; 245: 697–704.
739. Roy A.S., Rocha K.M., Randleman J. B., Stulting R.D., Dupps W.J. Jr. Inverse computational analysis of in vivo corneal elastic modulus change after collagen crosslinking for keratoconus. *Exp Eye Res.* Aug 2013; 113: 92–104.
740. Roy A.S., Shetty R., Kummel M.K. Keratoconus: a biomechanical perspective on loss of corneal stiffness. *Indian J Ophthalmol.* 2013 Aug; 61(8): 392–3.
741. Saber H.R., Butler T.J., Cottrell D.G. Resistance of the human posterior lens capsule and zonules to disruption. *J. Cat. Refr. Surg.* 1998; 24: 536–42.
742. Sagara T., Gatton D. D., Lindsey J. D. et al. Topical prostaglandin F2alpha treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117: 794–801.
743. Saulgozis J., Volkolokova R. Nonuniformity of the mechanical properties of sclera and X-ray density of vitreous of normal and myopic eyes. In: *Abstr. 5th Meet. Europ. Soc. Biomech. Berlin (west)*, 1986, 233.
744. Saulgozis J., Volkolokova R., Dobelis M. Mechanical properties of the human eye choroid. II. Anisotropy and Nonuniformity. In: *Proc. of Third Intern. Conference on Myopia.* 1987: 77–87.
745. Scarcelli G., Besner S., Pineda R., Yun S.H. Biomechanical characterization of keratoconus corneas ex vivo with Brillouin microscopy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* June 17, 2014 IOVS-14-14450.
746. Schachar R.A. Pathophysiology of accommodation and presbyopia. Understanding the Clinical Implications. *J. Florida Medical Assos.* 1994; 81: 268–71.
747. Schachar R.A., Bax A.J. Mechanism of human accommodation as analyzed by nonlinear finite element analysis. *Compr Ther.* 2001; 27(2): 122–32.
748. Schacknow P.N., Samples J.R. *The Glaucoma Book: A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care.* New York: Springer. 2010; 1075 p.
749. Schaeffel F., Troilo D., Wallman J., Howland H.C. Developing eyes that lack accommodation grow to compensate for imposed defocus. *Vis Neurosci.* 1990; 4: 177–83.
750. Schenke-Layland K. Non-invasive multiphoton imaging of extracellular matrix structures. *J. Biophoton* 2008; 1(6): 451–62.
751. Schmidt D., Garhofer G., Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow — relevance for glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011; 93(2): 141–55.
752. Schmidt E.E., MacDonald I.C., Groom A.C. Luminal morphology of small arterial vessels in the contracted spleen, studied by scanning electron microscopy of microcorrosion casts. *Cell Tissue Res.* 1983; 228(1): 33–41.
753. Schmidt K. Basic principles of the OBF system. In: Pillunat H.A., Anderson D.R., Greve E.L., eds. *Current concepts on ocular blood flow in glaucoma.* The Hague, The Netherlands: Kugler, 1999: 75–95.
754. Schroeder B., Hager A., Kutschan A., Wiegand W. Measurement of viscoelastic corneal parameters (corneal hysteresis) in patients with primary open angle glaucoma. *Ophthalmologie.* 2008; 105(10): 916–20.
755. Schultz D.S., Lotz J.C., Lee S.M., Trinidad M.L., Stewart J. M. Structural factors that mediate scleral stiffness. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49: 4232–6.
756. Schutte S., van den Bedem S.P., van Keulen F., van der Helma F.C., Simonsz H.J. A Finite-element analysis model of orbital biomechanics. *Vision Research.* 2006; 46: 1724–31.
757. Schweitzer C., Delcourt C., Malet F., et al. Association of ambient solar radiation with biomechanical properties of the cornea in an elderly population: the Alienor Study. In: *Annual Meeting Abstracts by Scientific Section/ Corneal Cross-linking and Biomechanics.* ARVO 2013.
758. Schweitzer C., Roberts C.J., Mahmoud A.M., Colin J., Maurice-Tison S., Krautert J. Screening of forme frusta keratoconus with the Ocular Response Analyzer. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51(5): 2403–10.
759. Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L., Cook R.J., Trope G.E. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(2): 561–7.
760. Seifert B.U., Vilser W. Retinal Vessel Analyzer (RVA)-design and function. *Biomed Tech (Berl).* 2002; 47; Suppl 1 (Pt 2): 678–81.
761. Seiler T., Koufala K., Richter G. Iatrogenic keratectasia after lasikin situ keratomileusis. *J. Refract. Surg.* 1998; 14(3): 312–7.
762. Seiler T., Matallana M., Sandler S., Bende T. Does Bowman's layer determine the biomechanical properties of sclera? *J. Cataract. Refract. Surg.* 1992; 8: 139–42.
763. Seiler T., McDonnell P.J. Excimer laser photorefractive keratectomy. *Surv. Ophthalmol.* 1995; 40(2): 89–118.
764. Seitz R. *The Retinal Vessels. Comparative Ophthalmoscopic and Histologic Studies on Healthy and Diseased Eyes.* St. Louis: CV Mosby. 1964; 186 p.
765. Seo J.H., Park K.H., Kim Y.J. et al. Differences in the histopathology and matrix metalloproteinase expression in Tenon's tissue of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Korean J. Ophthalmol.* 2008; 22(1): 37–42.
766. Shah S., Laiquzzaman M. Comparison of corneal biomechanics in pre and post-refractive surgery and keratoconic eyes by Ocular Response Analyser. *Cont. Lens Anterior Eye.* 2009; 32 (3): 129–32.
767. Shan S., Laiquzzaman M., Cunliffe I., Mantry S. The use of the Reihert Ocular Response Analyzer to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor, and central corneal thickness in normal eyes. *Cont. Lens Anterior Eye* 2006; 29(5): 257–62.
768. Sheppard A.L., Davies L.N. The Effect of Ageing on In Vivo Human Ciliary Muscle Morphology and Contractility. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(3): 1809–16.
769. Shimmyo M., Ross A.J., Moy A., Mostafavi R. Intraocular pressure, Goldmann applanation tension, corneal thickness, and corneal curvature in Caucasians, Asians, Hispanics, and African Americans. *American Journal of Ophthalmology.* 2003; 136(4): 603–13.
770. Sigal I.A. Interactions between geometry and mechanical properties on the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(6): 2785–95.
771. Sigal I.A., Flanagan J.G., Ethier C.R. Factors Influencing Optic Nerve Head Biomechanics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46(11): 4189–99.

772. Sigal I.A., Flanagan J.G., Tertinegg I., Ethier C. R. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part I: IOP-induced deformations and influence of geometry. *Biomech Model Mechanobiol.* 2009; 8: 85–98.
773. Sigal I.A., Flanagan J.G., Tertinegg I., Ethier C. R. Finite Element Modeling of Optic Nerve Head Biomechanics. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2004; 45(12): 4378–87.
774. Silver D.M., Farrell R.A., Langham M.E., O'Brien V., Schilder P. Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1989; 191: 25–9.
775. Silver D.M., Geyer O. Pressure-volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res.* 2000; 20(2): 115–20.
776. Smolek M.K. Holographic interferometry of intact and radially incised human eye-bank corneas. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1994; 20(3): 277–86.
777. Soergel F., Jean B., Seiler T., et al. Dynamic mechanical spectroscopy of the cornea for measurement of its viscoelastic properties in vitro. *German J. Ophthalmol.* 1995; 4: 151–6.
778. Soergel F., Meyer C., Ecker G., Abele B., Pechhold W. Spectral analysis of viscoelasticity of the human lens. *Journal of Refractive Surgery.* 1999; 15: 714–6.
779. Solomon K.D., Fernandez de Castro L.E., Sandoval H.P. et al. LASIK world literature review: quality of life and patient satisfaction. *Ophthalmology.* 2009; 116(4), 691–701.
780. Spaide R.F., Ohno-Matsui K., Yannuzzi L.A., eds. *Pathologic Myopia.* Springer Science Business Media. New York. 2014.
781. Spoerl E., Boehm A.G., Pillunat L.E. The Influence of Various Substances on the Biomechanical Behavior of Lamina Cribrosa and Peripapillary Sclera. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2005; 46(4): 1286–90.
782. Spoerl E., Bohm A.G., Pillunat L.E. Biomechanische Aspekte in der Pathophysiologie der glaukomatösen Optikusatrophie. *Glaukom 2007.* Krieglstein G.K. eds. Berlin, Heidelberg: Springer. 2008: 1–12.
783. Spoerl E., Huhle M., Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res.* 1998; 66(1): 97–103.
784. Spoerl E., Huhle M., Kasper M., Seiler T. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmology.* 1997; 94(12): 902–6. (Article in German).
785. Spoerl E., Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. *J. Refract. Surg.* 1999; 15: 711–3.
786. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004; 29: 35–40.
787. Srodka W., Asejczyk M., Kasprzak H. Influence of IOP on the geometrical and biomechanical properties of the linear model of the eye globe-effect of the optical self adjustment. *Acta Bioeng and Biomech.* 4(Suppl.1): Proc. 13th Conf. of Europ. Soc of Biomech. 2002: 723.
788. Stachs O. Ciliary muscle continues to flex in presbyopic eyes. *Eurotimes ESCRS.* 2005; 10(5): 13.
789. Stachs O. Monitoring the Human Ciliary Muscle Function during Accommodation. In: Guthoff R., Ludwig K., eds. *Current aspects of human accommodation II.* Kaden Verlag. 2003: 105–19.
790. Standing S., Borley N., Collins P., et al. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* Chapter 40. The eye. Elsevier; 2009.
791. Steven P., Hovakimyan M., Guthoff R., Huttmann G., Stachs O. Imaging corneal crosslinking by autofluorescence 2-photon microscopy, second harmonic generation, and fluorescence lifetime measurements. *J Cataract Refract Surg.* 2010; 36: 2150–9.
792. Stewart J., Lee O.-T., Wong F., Schultz D., Lamy R. Crosslinking with ultraviolet-A and riboflavin reduces corneal permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 9275–8.
793. Stodtmeister R. Applanation tonometry find correction on corneal thickness. *Acta Ophthalmol.* 1998; 76: 319–24.
794. Strobel J., Muller M. Behavior of the central cornea during accommodation of the eye. In: Guthoff R., Ludwig K., eds. *Current aspects of human accommodation II.* Kaden Verlag; 2003: 95–103.
795. Sullivan-Mee M. The role of ocular biomechanics in glaucoma management. *Rev. Optometry.* 2008; 15:49–54.
796. Sullivan-Mee M., Pensyl D., Halverson K. et al. Anterior Scleral Rigidity in primary open-angle glaucoma. *ARVO 2010.* Suppl. E. Poster 5548.
797. Sun L., Shen M., Wang J. et al. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(6): 1061–6.
798. Svetlova O.V., Koshitz I.N., Skoblikov A.S. Biomechanical aspects of primary openangle glaucoma, etiology and pathogenesis. In: *Proc. of International conference "Glaucoma and Pseudoexfoliation Syndrome".* Pulawy; 1999: 43.
799. Swindale N.V., Stepanovic G., Chin A. et al. Automated analysis of normal and glaucomatic ONH topography images. *Inv. Ophthalmol. Vis.Sci.* 2000; 41: 1730–42.
800. Syrdalen P. Intraocular pressure and ocular rigidity in patients with retinal detachment. II. Postoperative study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1970; 48(5): 1036–44.
801. Tektas O.Y., Lutjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009; 88: 769–75.
802. Tezel G., Luo C., Yang X. Accelerated Aging in Glaucoma: Immunohistochemical Assessment of Advanced Glycation End Products in the Human Retina and Optic Nerve Head. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2007; 48(3): 1201–11.
803. Theuring A., Spoerl E., Pillunat L.E., Raiskup F. Hornhautkollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht bei Patienten mit progressive Keratokonus. 10-Jahres-Ergebnisse (Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus. Results after 10-year follow-up). *Ophthalmologie* 2014 DOI 10.1007/s00347-014-3114-0. (Article in German).
804. Thornton I.L., Dupps W.J., Roy A.S., Krueger R.R. Biomechanical Effects of Intraocular Pressure Elevation on Optic Nerve/Lamina Cribrosa before and after Peripapillary Scleral Collagen Cross-Linking. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2009; 50(3): 1227–33.
805. Thuranszky K. *Der Blutkreislauf der Netzhaut.* Budapest: Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften. 1957. 140 p.
806. Tomlinson A., Phillips J.C. Applanation tension and the axial length of the eyeball. *Brit. J. Ophthalmol.* 1970; 54(6): 548–53.
807. Torqueti L., Berbel R.F., Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2009; 35(10): 1768–73.
808. Torres R.M., Merayo-Lloves J., Jaramillo M.A., Galvis V. Corneal biomechanics. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2005 Apr; 80(4): 215–23.
809. Touboul D., Bnard A., Mahmod A.M., Gallois A., Colin J., Roberts C.J. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an Ocular Response Analyzer: curve analysis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011; 37(12): 2144–50.
810. Trokel S. Evaluation of excimer corneal surgery. *Cataract Refr Surg.* 1989; 15(7): 373–83.
811. Tschering M. The theory of accommodation, *Arch. Ophthalm. Rev. Apr.* 1899.

812. Tsukamoto M. et al. Accommodation causes with the rule astigmatism in emmetropes. *Optom. Vision Sci.* 2000; 77(3): 150–5.
813. Twa M.D., Li J., Manapuram R.K. et al. Annual Meeting Abstracts by Scientific Section/ Corneal Cross-linking and Biomechanics. ARVO 2013.
814. Uchio E., Ohno S., Kudoh J., Kislewicz L.T. Simulation model of an eyeball based on finite element analysis on a supercomputer. *British Journal of Ophthalmology.* 1999; 83(10): 1106–11.
815. Ustymowicz A., Mariak Z., Weigle J., Lyson T., Kochanowicz J., Krejza J. Normal reference intervals and ranges of side-to-side and day-to-day variability of ocular blood flow Doppler parameters. *Ultrasound Med Biol.* 2005; 31(7): 895–903.
816. Uthoff D., Hebestedt K., Duncker G.I.W., Spri E. Einfluss der kornealen Biomechanik auf die Myopie regression nach Laser-in-situ-Keratomiileusis. *Ophthalmologie.* 2013; 110: 41–7.
817. Van Alphen G.W.H.M. Choroidal stress and emmetropisation. *Vis. Res.* 1986; 26: 723–34.
818. Van Alphen G.W.H.M., Graebel W.P. Elasticity of tissues involved in accommodation. *Vision Res.* 1991; 31: 1417–38.
819. van der Werff T.J. A new single-parameter ocular rigidity function. *Am J Ophthalmol.* 1981; 92(3): 391–95.
820. Vena A. Aspectos de la rigidez escleral en la miopia. *Arch. Soc. Oftalmol. Hisp. Amer.* 1966; 26(4): 506–11.
821. Vilser W. Mikrozirkulationsstörungen und deren Analyse am Augenhintergrund. *Der Augenspiegel.* 2000; 7-8: 52–4.
822. Vilser W., Berthold K., Riemer T. Knowledge-based model of the retinal microcirculation. *IFMBE.* 2002: 1248–51.
823. Vilser W., Klein S., Wulff P., Siegel C., Fuchs G. [Automated measurement of retinal vascular diameter]. *Fortschr Ophthalmol.* 1991; 88(5): 482–6.
824. Vilser W., Nagel E., Lanzl I. Retinal Vessel Analysis—new possibilities. *Biomed Tech (Berl).* 2002; 47; Suppl 1(2): 682–5.
825. Vilser W., Riemer T., Brauer-Burchardt C., et al. Retinal Vessel Analyzer (RVA) a new measuring system for examination of local and temporal vessel behavior. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997; 4(38): 1050.
826. Vilser W., Riemer T., Munch K., Strobl J. Automatic online measurement of retinal vessel diameters. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 38(4): 226.
827. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 2003; 92(8): 827–39.
828. Vitale S., Sperduto R.D., Ferris III F.L. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127: 1632–9.
829. Vo T.D., Blumenfeld O.O., Coleman D.J. The biochemical composition of the human sclera and its relationship to the pathogenesis of degenerative myopia. In: Proc. of 3rd Intern. Conference on Myopia. 1987: 206-14. Vogel H.G. Age-dependent changes in skin biomechanics, measurements in vitro and in vivo. *Z-Gerontol.* 1994; 27(3): 182–5.
830. Vyas M., Izzo J.L., Jr., Lacourciere Y., et al. Augmentation index and central aortic stiffness in middle-aged to elderly individuals. *Am J Hypertens.* 2007; 20(6): 642–7.
831. Wallman J. Retinal influences on sclera underlie visual deprivation myopia. *Ciba Found Symp.* 1990; 155:126-34; discussion 135–141.
832. Wang J., Freeman E.E., Descovich D., et al. Estimation of ocular rigidity in glaucoma using ocular pulse amplitude and pulsatile choroidal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(3): 1706–11.
833. Wang J.J., Mitchell P., Smith W. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39(11): 2167–71.
834. Watson P.G., Young R.D. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Exp Eye Res.* 2004 Mar; 78(3): 609–23.
835. Weale R.A. A biography of the eye. Development, growth, age. London, H.K. Lewis & Co. LTD, 1982, 368 p.
836. Weeber H.A., Martin H. Finite Elements Simulation of Accommodation. In.: Guthoff R., Ludwig K., eds. *Current Aspects of Human Accommodation I.* Kaden Verlag; 2001: 135.
837. Weeber H.A., Martin H. The Role of the Capsular Bag in Accommodation. In: Guthoff R., Ludwig K., eds. *Current aspects of human accommodation II.* Kaden Verlag; 2003: 119–25.
838. Weeber H.A., van der Heijde G.L. Internal deformation of the human crystalline lens during accommodation. *Acta Ophthalmol.* 2008 Sep; 86(6): 642–7.
839. Weekers R., Laverge G. Changes in ocular rigidity in endocrine exophthalmos. *Br. J. Ophthalmol.* 1958; 42(11): 680–5.
840. Wegener A., Laser-Junga H. Photography of the anterior eye segment according to Schimppflug's principle: options and limitations – a review. *Clin. And Exp. Ophthalmol.* 2009; 37(1): 144–54.
841. Weigert G., Findl O., Luksch A., Rainer G., Kiss B., Vass C., Schmetterer L. Effects of moderate changes in intraocular pressure on ocular hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and healthy controls. *Ophthalmology.* 2005; 112(8): 1337–42.
842. Weinreb R.N., Kashiwagi K., Kashiwagi F. et al. Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; 38: 2772–80.
843. Weiter J.J., Ernest J.T. Anatomy of the choroidal vasculature. *Am J Ophthalmol.* 1974; 78: 583.
844. Welge-Lüssen U., May C.A. Induction of tissue transglutaminase in the trabecular meshwork by TGF-beta1 and TGF-beta2. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000. 41(8): 2229–38.
845. Wells A. P., Garway-Heath D. F., Poostchi A. et al. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2008; 49(8): 3262–8.
846. Whitacre M.M., Stein R.A., Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *American Journal of Ophthalmology.* 1993; 115(5):592–6.
847. Whitcomb J.E., Amini R., Simha N., Barocas V.H. Assessment of the Mechanical Properties of the Iris Dilator and Stroma Using Nanoindentation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 4907.
848. Whitcomb J.E., Barnett V.A., Olsen T.W., Barocas V.H. Ex vivo porcine iris stiffening due to drug stimulation. *Exp. Eye Res.* 2009; 89: 456–61.
849. White O.W. Ocular elasticity? *Ophthalmology.* 1990; 97(9): 1092–94.
850. Wilkinson J.L., Hodou V. Intraocular pressure and eye enlargement in chicks. *Curr. Eye Res.* 1991; 10(2): 163–8.
851. Williams R.M., Zipfel W.R., Webb W.W. Interpreting second harmonic generation images of collagen I fibrils. *Biophys J.* 2005; 88: 1377–86.
852. Wilson R.S. Does the lens diameter increase or decrease during accommodation? Human accommodation studies: A new technique using infrared retro-illumination video photography and pixel unit measurements. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1997; 95: 261–7.

853. Winn B., Gilmartin B. Current perspective on microfluctuations of accommodation. *Ophthalm. Physiol. Opt.* 1992; 12: 252–6.
854. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 356–60.
855. Wollensak G., Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35(3): 540–6.
856. Wollensak G., Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 48–51.
857. Wollensak G., Iomdina E., Dittert D.-D., Herbst H. Wound Healing in the Rabbit Cornea after Corneal Collagen-Crosslinking using Riboflavin and UVA Cornea. 2007; 26: 600–5.
858. Wollensak G., Iomdina E., Stoltenburg G., Dittert D. Cross-linking of scleral collagen in the rabbit using riboflavin and UVA. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 2005; 83: 477–82.
859. Wollensak G., Iomdina E. Crosslinking of scleral collagen in the rabbit using glycerinaldehyde J. *Cataract. Refract. Surg.* 2008; 34(4): 651–6.
860. Wollensak G., Redl B. Gel electrophoretic analysis of corneal collagen after photodynamic cross-linking treatment. *Cornea* 2008; 27: 353–6.
861. Wollensak G., Spoerl E. Biomechanical Characteristics of Retina. *Retina*, 2004; 24(6): 967–70.
862. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J. Ophthalmol* 2003; 135:620–7.
863. Wollensak J., Ihme A., Seiler T. Neue Befunde bei Keratokonus. *Fortschr. Ophthalmol.* 1987; 84: 28–32.
864. Woo S.L., Kobayashi A.S., Schegel W.A., Lawrence C. Nonlinear material properties of intact cornea and sclera. *Exp. Eye Res.* 1972; 14(1): 29–39.
865. Wozny J.T. Presumable pathomechanism of myopic elongation of the eye: a hypothesis. In: *Third Intern. conf. on myopia. Proceedings.* Rome. 1986; 461–74.
866. Wu W., Peters W.H. 3rd, Hammer M.E. Basic mechanical properties of retina in simple elongation. *J. Biomech. Eng.* 1987; 109(1): 65–7.
867. Wyatt H.J. Application of a simple mechanical model of accommodation to the aging eye. *Vision Res.* 1993; 33(5–6): 731–8.
868. Xu S.L., Gao Z.Z., Wang Y., Chen J. Expression of matrix metalloproteinases and inhibitors on the scleral tissue of lamina cribrosa in rat with experimental chronic ocular hypertension. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2009; 45(3): 260–5.
869. Yali Zhang, Zhiwei Li, Lei Liu, Xuguang Han, Xiaomin Zhao, Guoying Mu. Comparison of Riboflavin/Ultraviolet-A Cross-Linking in Porcine, Rabbit, and Human Sclera. *BioMed Research International.* Volume 2014, Article ID 194204, 5 pages.
870. Yan D. B., Flanagan J.G., Farra T., Trope G. E. Ethier C.R. Study of regional deformation of the optic nerve head using scanning laser tomography. *Current Eye Research.* 1998; 17: 903–16.
871. Yan D.B., Coloma F.M., Methetairut A., Trope G.E., Heathcote J.G., Ethier C.R. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *British Journal of Ophthalmol.* 1994; 78: 643–8.
872. Yang H., He Lin, Gardiner S.K. et al. Age-Related Differences in Longitudinal Structural Change by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Early Experimental Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55: 6409–20.
873. Yang H., Thompson H., Roberts M., Sigal I., Downs J., Burgoyne C. Deformation of the Early Glaucomatous Monkey Optic Nerve Head Connective Tissue after Acute IOP Elevation in 3-D Histomorphometric Reconstructions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(1): 345–63.
874. Yao Y., Ma Z., Zhao J. Luminal characteristics of central retinal vessels in the anterior optic nerve of the young human. *Retina.* 2002; 22(4): 449–54.
875. Yoshida A., Feke G.T., Ogasawara H., Goger D.G., McMeel J.W. Retinal hemodynamics in middle-aged normal subjects. *Ophthalm Res.* 1996; 28(6): 343–50.
876. Young F.A. Primate Myopia. *J. Am. Optom. Assoc.* 1981; 58: 560–6.
877. Ytteborg J. Influence of bulbar compression on rigidity coefficient of human eyes, in vivo and enucleated. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1960; 38: 562–77.
878. Ytteborg J. The role of intraocular blood volume in rigidity measurements on human eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1960; 38: 410–436.
879. Yu D.Y., Cringle S.J., Su E.N., Yu P.K. Sphincter activity in retinal arterioles feeding the deeper capillary layer in pig. *Curr Eye Res.* 2005; 30(9): 781–7.
880. Zimmerman R.L. In vivo measurements of the viscoelasticity of the human vitreous humor. *Biophysical Journal.* 1980; 29(3): 539–44.
881. Ziobrowski S., Zygulska-Mach H. The study of ocular tension in myopic schoolchildren and adolescents. In: *Proc. of Third International Conf. on Myopia.* Rome; 1986: 367–74.
882. Zipfel W.R., Williams R.M., Webb W.W. Nonlinear magic: Multiphoton microscopy in the biosciences. *Nat Biotechnol* 2003; 21(11): 1369–77.

Подготовлено к печати ООО «Реал Тайм»
 Директор Логвиненко Т.В.
 Верстка Волвянкин Е.В.
 Технический редактор Харланова О.А.
 Корректор Уабова Н.Н.
 Рисунок на обложке -Полоз М.В.

Подписано в печать 17.02.2015
 Формат 60X90/16. Бумага мелованная
 Тираж 1 000 экз. Заказ №7597
 Отпечатано в ОАО «Можайский полиграфический комбинат»
 143200, г. Можайск, ул. Мира, 93
www.oaompk.ru, www.oaompk.pdf тел.: (495) 745-84-28,
 (49638)20-685