

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	5
Предисловие	7
Список сокращений и условных обозначений	8
Глава 1. Клиническая эмбриология органа зрения (<i>Е.Л. Ефимова</i>)	9
1.1. Пренатальное развитие органа зрения	9
1.2. Дифференцировка и созревание основных анатомических структур органа зрения	17
Роговица	17
Хрусталик	18
Радужка и цилиарное тело	21
Особенности развития угла передней камеры	23
Стекловидное тело	26
Сетчатка	27
Веки	29
Глава 2. Пренатальная диагностика врожденной патологии органа зрения (<i>Д.О.Иванов, В.В. Бржеский, О.А. Коникина, Н.В. Присич, О.И. Сергиенко, У.А. Струпенева</i>)	32
Глава 3. Врожденные аномалии развития органа зрения	45
3.1. Аномалии развития глазного яблока (<i>О.А. Коникина</i>)	45
Анофтальм, микрофтальм, колобома	45
Аномалии развития переднего отдела глаза	55
3.2. Аномалии развития вспомогательных органов глаза (<i>Е.Л. Ефимова</i>)	77
Аномалии развития век	77
Аномалии положения век	97
Аномалии развития конъюнктивы	105
Аномалии развития слезных желез	112
Глава 4. Заболевания глаз у новорожденных	115
4.1. Неонатальный конъюнктивит (офтальмия новорожденных, конъюнктивит новорожденных) (<i>В.В. Бржеский</i>)	115
Гонобленнорея новорожденных	117
Неонатальный конъюнктивит неспецифической бактериальной этиологии	121
Неонатальный конъюнктивит хламидийной этиологии	123
Неонатальный конъюнктивит вирусной этиологии	124
Неонатальная офтальмия искусственной этиологии	125
4.2. Патология слезного аппарата у новорожденных (<i>В.В. Бржеский</i>)	127
Нарушения слезопродукции у новорожденных	127
Врожденные аномалии и рано приобретенные заболевания слезоотводящих путей	137
4.3. Ретинобластома (<i>Н.Н. Садовникова, М.Н. Чистякова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Н.А. Баранова</i>)	165
Эпидемиология ретинобластомы	165
Роль наследственности в заболеваемости ретинобластомой	165
Гистологическая картина ретинобластомы	167
Клиническая картина ретинобластомы	171
Классификация ретинобластомы	172
Диагностика ретинобластомы	177
Лечение ретинобластомы	180

4.4. Витреоретинальная патология у новорожденных (<i>О.А. Коникина, О.В. Дискаленко</i>)	190
Ретинопатия недоношенных	190
Семейная экссудативная витреоретинопатия	200
Болезнь Норри	201
Инконтиненция пигмента (синдром Блоха–Сульцбергера)	203
4.5. Врожденная глаукома (<i>Н.Н. Садовникова, М.А. Зерцалова</i>)	205
Классификация	205
Первичная врожденная глаукома	209
Глаукома, ассоциированная с врожденными аномалиями развития глазного яблока	236
Глаукома, ассоциированная с факоматозами	242
Глаукома, ассоциированная с метаболическими нарушениями	248
Глаукома, ассоциированная с врожденными заболеваниями	248
4.6. Врожденная катаракта (<i>В.В. Бржеский</i>)	253
Распространенность врожденной катаракты	253
Этиология врожденной катаракты	255
Клинические (морфологические) формы врожденной катаракты	260
Лечение врожденной катаракты	270
Заключение	279

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭМБРИОЛОГИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

1.1. ПРЕНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Глаз человека сформировался в результате биологической эволюции. Он развивался, достиг современного состояния и может развиваться и далее, приспосабливаясь к влияниям окружающей среды и требованиям человека.

Формирование глаза осуществляется в строго определенной последовательности. Когда организм начинает развиваться, происходят два важных процесса: *рост* и *дифференциация*.

По мере *роста* увеличивается количество клеток и, как следствие, увеличиваются в размерах органы и ткани организма. Эти клетки, однако, все были бы идентичны, если бы не дифференцировка, благодаря которой клетки приобретают характерные цитологические и биохимические признаки. Процесс *дифференциации* идет как на клеточном уровне, называемый цитогенезом, так и на уровне органов, называемый морфогенезом. Оба процесса являются важными компонентами развития организма. Например, для правильной функции слезной железы секреторные клетки должны подвергнуться цитогенезу для производства химических компонентов слезы, а ткань должна подвергнуться морфогенезу с образованием протоков слезной железы, которые обеспечивают доставку слезной жидкости на поверхность глаза. Невыполнение любого из этих этапов может привести к неадекватной выработке слезы и последующим патологическим изменениям органа зрения (Burdі A.R., 1976).

Таким образом, пренатальное развитие глаза можно разделить на три периода: эмбриогенез, органогенез и дифференциацию.

1. В период эмбриогенеза, примерно в конце 3-й недели гестации, происходит формирование первичных зачатков органов и завершается с появлением с обеих сторон расширений краниального отдела нервной борозды — зрительных ямок (зрительных борозд), которые считаются зачатками глаза.

2. Органогенез включает развитие первичных зачатков органов и продолжается до конца 8-й недели.

3. Дифференциация примитивных органов в полностью или частично активный орган возникает в начале 3-го месяца. В течение этого периода созревают сетчатка, зрительный нерв и передний край глазного бокала, развиваются стекловидное тело, хрусталик и структуры угла передней камеры (УПК).

Как известно, развитие глазного яблока начинается примерно на 22-й день эмбрионального развития, вскоре после начала гаструляции [когда происходит формирование трех слоев зародыша — эктодермы, мезодермы и энтодермы (рис. 1.1)]. В это время в переднем отделе нервной пластинки с двух сторон образуются нервные поля, где и появляются небольшие углубления, которые носят название зрительных борозд или ямок (рис. 1.2).

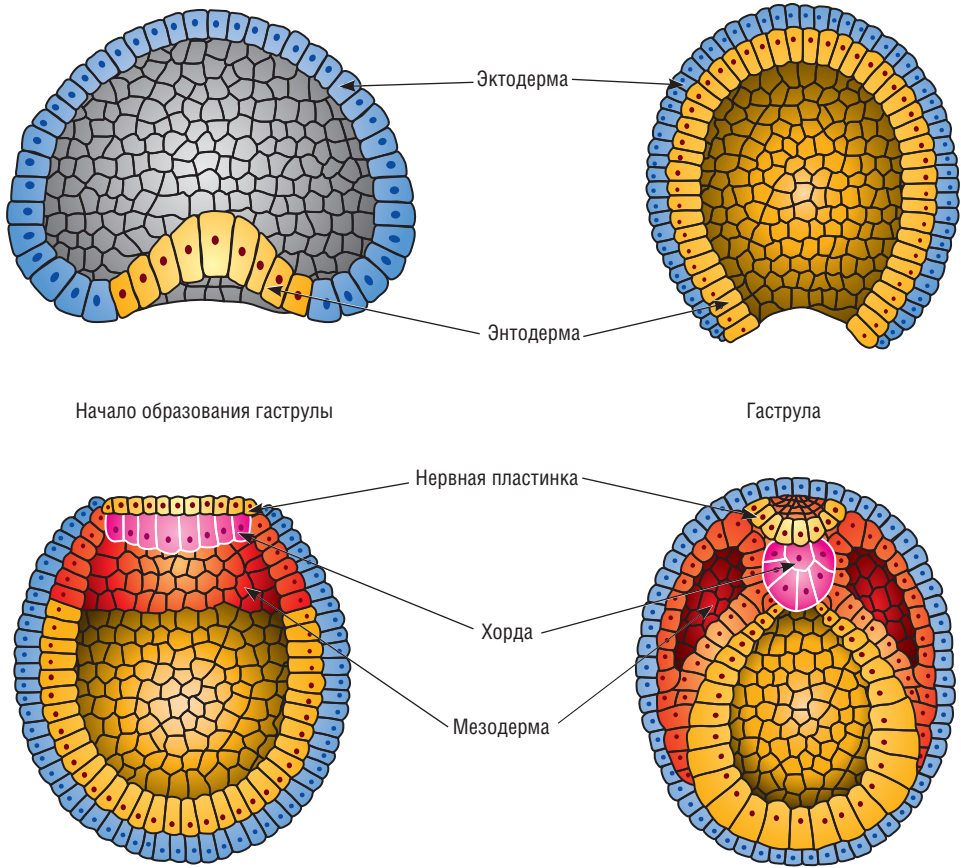


Рис. 1.1. Формирование слоев зародыша

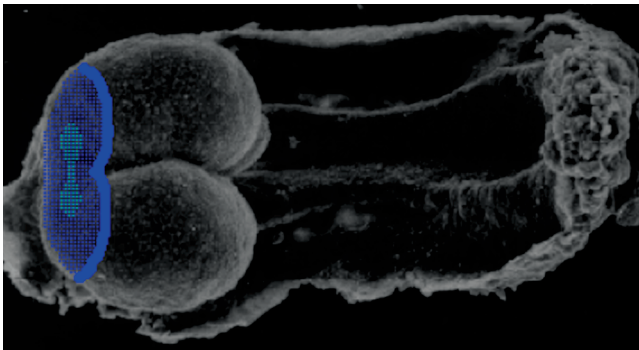


Рис. 1.2. Зона формирования зрительных ямок в переднем отделе нервной пластинки (Embryo Images Normal and Abnormal Mammalian Development. — https://syllabus.med.unc.edu/courseware/embryo_images)

Сначала эмбрион формирует относительно плоскую структуру. В продольном направлении через центр плоской зародышевой пластинки образуется примитивная бороздка, которая позднее перерастает в нервную борозду. Глаз развивается из эктодермальной пластинки, но не из покровного эпителия, а из эктоневральной закладки центральной нервной системы (ЦНС), той части эктодермальной (нервной) бороздки, где возникают мозговые пузыри. По бокам от средней линии нервной борозды, на ее верхушечном конце формируются две ямки, обращенные дном прямо вниз. Это и есть будущие глазные яблоки (Harada T. et al., 2007; Fuhrmann S., 2010).

На боковых сторонах нервной борозды происходит клеточная пролиферация и образуются нервные складки. Вдоль боковых краев эмбриональных нервных складок возникает особая популяция клеток, называемая клетками нервного гребня (Johnson M.C., 1975; Muñoz W.A., Trainor P.A., 2015). По мере того как нервные складки начинают сливаться, образуя нервную трубку на 22-й день эмбрионального развития, клетки нервного гребня теряют свое эпителиальное сродство и образуют уплощенный средний слой между нервной трубкой и вышележащей поверхностной эктодермой (рис. 1.3).

В последующем из клеток нервного гребня формируются многочисленные структуры, и далеко не только нервные (рис. 1.4).

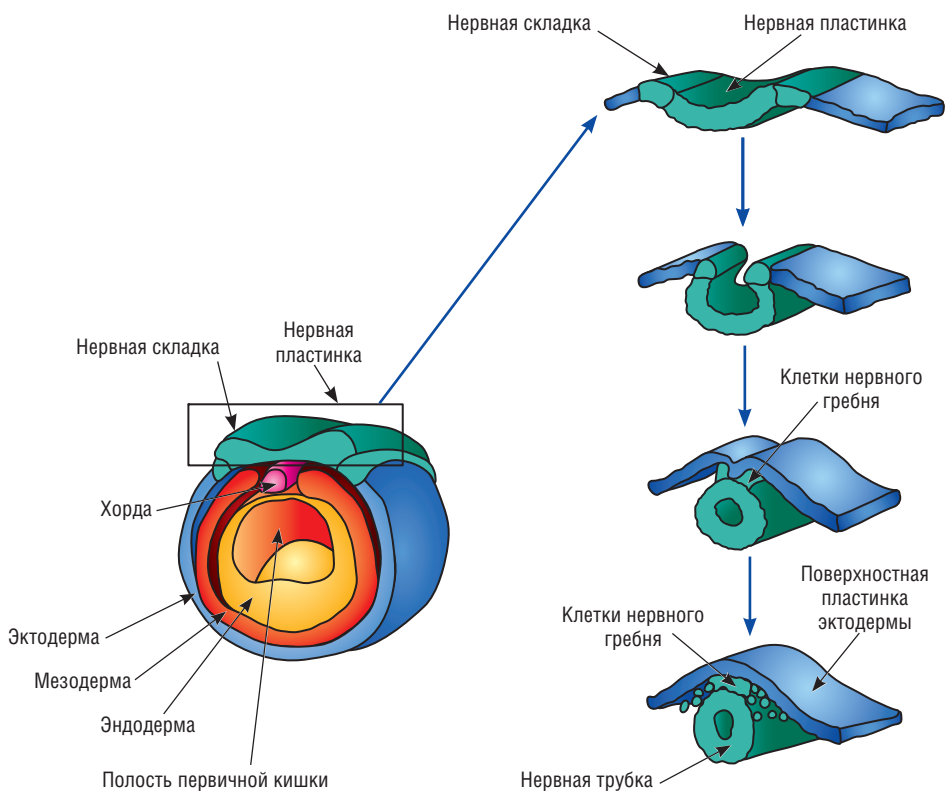


Рис. 1.3. Миграция клеток нервного гребня по мере развития нервной складки в нервную трубку

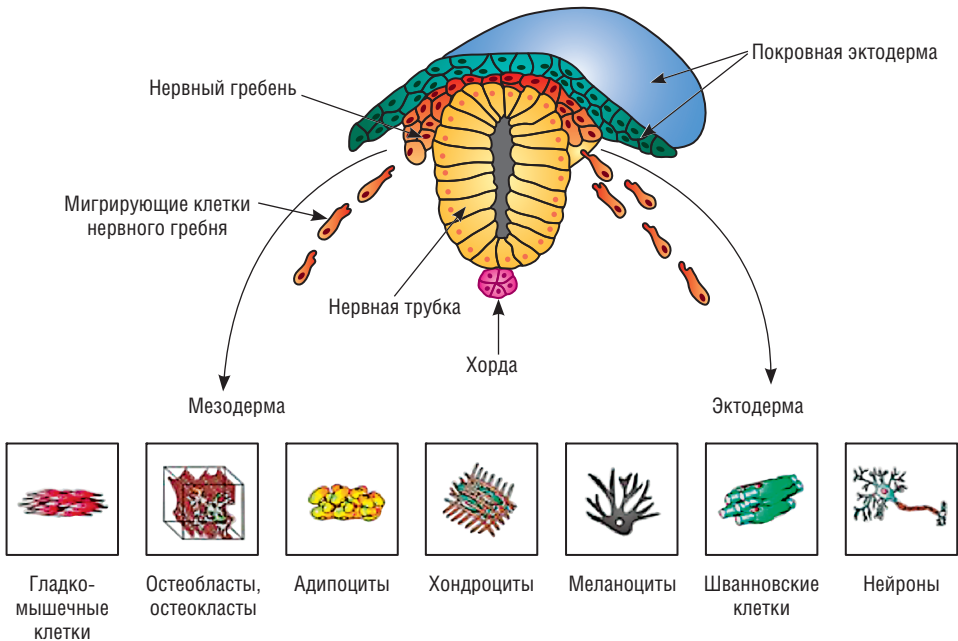


Рис. 1.4. Схема зародыша позвоночного на стадии миграции клеток нервного гребня (поперечный разрез) (Источник: web.biologie.uni-bielefeld.de, с изм.). Внизу в условных областях, принадлежащих эктодерме и мезодерме, показаны типы клеток, которые могут дифференцироваться не из этих тканей, а из нервного гребня

Вот список некоторых производных нервного гребня у позвоночных:

- нервные узлы спинных корешков спинномозговых нервов;
- нервные узлы вегетативной нервной системы (симпатической, парасимпатической и метасимпатической);
- мозговое вещество надпочечников;
- шванновские клетки, образующие оболочку отростков нейронов;
- внутренняя выстилка (эндотелий) и гладкомышечный слой некоторых сосудов, в том числе аорты;
- ресничные мышцы, сужающие и расширяющие зрачок;
- одонтобласты — клетки, выделяющие дентин, твердое вещество зубов;
- пигментные клетки покровов — эритрофоры (красные), ксантофоры (желтые), иридофоры (отражающие), меланофоры и меланоциты (черные);
- часть адипоцитов — клеток жировой ткани;
- парафолликулярные клетки щитовидной железы, выделяющие гормон кальцитонин;
- хрящи и кости черепа, в первую очередь его висцерального (глоточного) отдела, в который входят не только жаберные дуги, но и челюсти.

Таким образом, клетки нервного гребня мигрируют и создают разнообразные структуры, включая почти все соединительнотканые структуры лица и вспомогательных органов глаза.

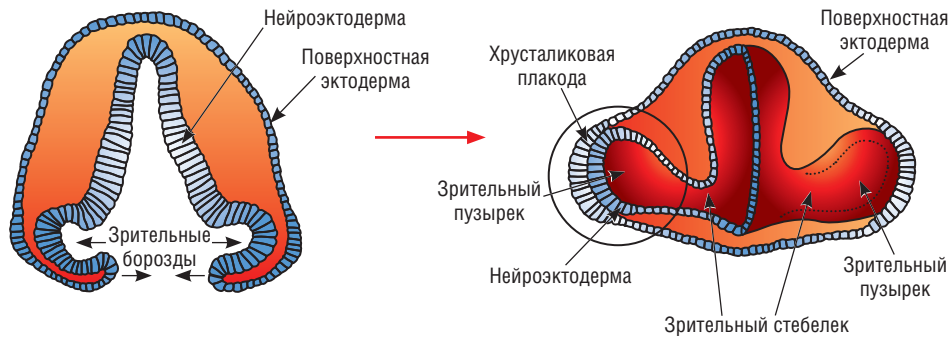


Рис. 1.5. Формирование зрительного стебелька

Когда нервная борозда, замыкаясь, превращается в нервную трубку, ямки перемещаются, принимая боковое направление. Эта стадия носит название стадии первичного мозгового пузыря. Выпячивание стенки первичного мозгового пузыря соединяется с ним короткой поллой ножкой. В последующем из выпячиваний мозгового пузыря формируются первичные глазные пузыри. Проксимальная часть глазного пузыря постепенно сужается и удлиняется, формируя зрительный стебелек (рис. 1.5). Вершины пузырей почти вплотную подходят к эктодерме, их разделяет лишь узкий слой мезодермальной ткани.

Как уже было отмечено выше, закладки различных структур органа зрения возникают из разных источников. Нейроэктодерма, которая происходит из нервной трубки, дает начало сетчатке, нервным волокнам зрительного нерва и гладкой мышце радужки. Поверхностная эктодерма на стороне головы образует роговичный и конъюнктивальный эпителий, хрусталик, слезные и мейбомиевые железы.

Мезенхима образует строму роговицы, склеру, сосудистую оболочку, радужку, цилиарную мускулатуру, а также часть стекловидного тела. Считается, что эндотелий роговицы происходит из клеток нервного гребня (Okita K. et al., 2007).

К концу 4-й недели гестации глазной пузырь начинает уплощаться в своей дистальной части и вскоре втягивается (инвагинирует), в результате чего однослойный первичный глазной пузырь превращается в двухслойную глазную чашу, или глазной бокал. Полость первичного пузыря резко уменьшается в размере и превращается в узкую щель между внутренним и наружным листками только что сформированной чаши. Глазной бокал не непрерывен: снизу и вентрально он образует впадину, которая продолжается в зрительный стебель. Через эту впадину, которая называется эмбриональной хориоидальной щелью (зародышевая щель), внутрь глазного бокала проходит гиалоидная артерия (рис. 1.6). Через это же отверстие в стенке чаши в последующем врастает зрительный нерв и проходит к головному мозгу вдоль желобка в глазном стебельке. В возрасте 6 нед у эмбриона зародышевая щель глаза и зрительного нерва постепенно начинает закрываться от середины кпереди и кзади.

Механизм закрытия эмбриональной щели пока полностью не изучен. Он сводится к следующему. Край эмбриональной щели состоит из внутреннего слоя сенсорной части сетчатки и наружного слоя клеток, дифференцирующихся в пигментный эпителий. На самых ранних стадиях слияния нейроэпителиальных слоев наружный слой глазного бокала (будущий пигментный

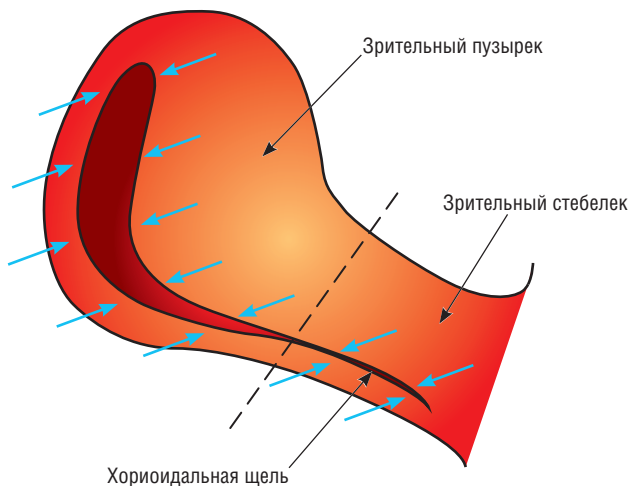


Рис. 1.6. Формирование хориоидальной (зародышевой) щели

эпителий сетчатки) проникает в щель. Эти недифференцированные клетки участвуют в процессе слияния нейроэпителиальных слоев эмбриональной щели. Только после того как слияние произошло, в клетках наружного слоя появляются меланосомы. По мере сближения краев зрительного бокала развиваются многочисленные контакты между клетками. Поскольку нейральная часть сетчатки отделена от пигментного эпителия, формируется непрерывный ряд межклеточных контактов со смежными клетками наружного слоя (будущий слой фоторецепторов).

Эмбриональная щель имеет большое значение в дальнейшем развитии глазного яблока. Ее наличие обеспечивает рост аксонов ганглиозных клеток сетчатки по направлению к головному мозгу с образованием зрительного нерва. Кроме того, именно благодаря эмбриональной щели в зрительный бокал проникает мезенхима, являющаяся источником образования первичного стекловидного тела.

Как указано выше, по мере развития зародыша эмбриональная щель постепенно закрывается. Первоначально это закрытие происходит в средних ее участках, а затем оно распространяется кпереди и кзади. В тех случаях когда эмбриональная щель не закрывается полностью, образуются типичные колобомы оболочек глаза (рис. 1.7). Наиболее часто встречаются колобомы радужки, а также оболочек заднего отдела глаза и зрительного нерва (Fitzpatrick D.R., van Heyningen V., 2005). В экваториальной области колобомы редки. Эта закономерность связана именно с указанной выше последовательностью закрытия эмбриональной щели.

Одновременно с инвагинацией глазной чаши вышележащая эктодерма утолщается и образует хрусталиковую плакоду (рис. 1.8). По мере углубления глазной чаши хрусталиковая плакода погружается в нее. В ходе этого процесса появляется хрусталиковый пузырек (рис. 1.9). В течение 5 нед гестации хрусталиковый пузырек смыкается и отшнуровывается от эктодермы. Теперь он представляет собой эпителиальное «тело», лежащее внутри глазной чаши.

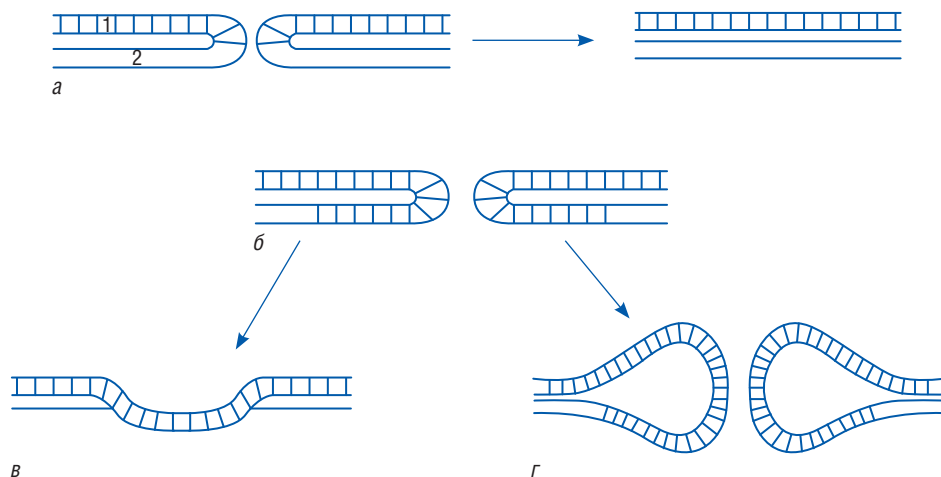


Рис. 1.7. Схема закрытия эмбриональной щели и возможных нарушений этого процесса: *а* — закрытие эмбриональной щели в норме; внутренний (1) и наружный (2) нейрозпителиальные слои приходят в соприкосновение, а затем срастаются, формируется базальная мембрана; *б* — нарушение закрытия щели с образованием колобома; *в* — выворот внутреннего слоя нейрозпителиального эпителия приводит к нарушению контакта, а затем и к срастанию «губ» глазного бокала; в результате развиваются аномалии сенсорной части сетчатки и пигментного эпителия, увеальный тракт и склера в этом месте также подвергаются недоразвитию; *г* — формирование кистозных колобом

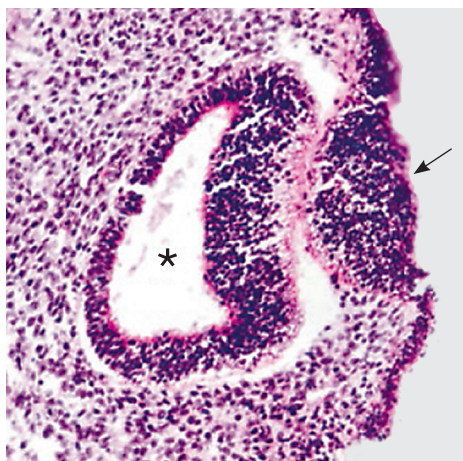


Рис. 1.8. Контакт между поверхностной эктодермой и зрительным пузырьком (указан стрелкой) вызывает дифференциацию клеток, которые формируют хрусталиковый пузырек (обозначен *)

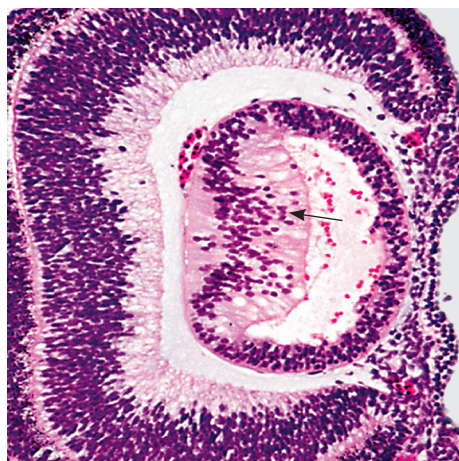


Рис. 1.9. Инвагинация зрительного пузырька формирует двухслойную зрительную чашу

На 7-й неделе гестации основные события включают созревание пигментного эпителия сетчатки и развитие сенсорной сетчатки с формированием нейробластных слоев. На 8-й неделе начинается дифференцировка ганглиозных

клеток и интенсивное развитие зрительного нерва: к концу 8-й недели формируется 2,67 млн его аксонов. Аксоны зрительного нерва начинают контактировать с головным мозгом и формируют зародышевую хиазму (Provis J.M. et al., 1985).

Четыре прямые мышцы вырастают в клиновидную кость, развивается блок верхней косой мышцы. Из верхневисочного квадранта конъюнктивального мешка развиваются слезные железы.

Основные этапы внутриутробного развития (ВУР) глаза человека представлены в табл. 1.1.

Таблица 1.1

Основные этапы нормального развития глаза эмбриона

Гестационный возраст эмбриона	Этап развития
3 нед	Формирование зрительных ямок и переход их в глазные пузыри
4 нед	Образование глазного бокала и хрусталиковой ямки. Гиалоидная артерия заполняет эмбриональную щель. Дифференцировка сетчатки на два слоя
5 нед	Начинается закрытие зародышевой щели. Образование хрусталикового пузырька — капсулы хрусталика, волокон и капсульного эпителия. Формируется сосудистая сумка хрусталика. Начинает развиваться сосудистая сеть хориоидеи. Появляется примитивный нейроэпителий
6 нед	Продолжается закрытие зародышевой глазной щели. Образование хрусталиковых волокон из задних клеток хрусталикового пузырька, полость которого полностью ими заполняется. Возникает капсуло-зрачковая мембрана, первичное мезодермальное стекловидное тело. Возникают внутренние слои сетчатки, слой ганглиозных клеток и мюллеровские опорные клетки глии. Образуются основные слои роговицы
7 нед	Аксоны ганглиозных клеток прорастают к зрительному нерву. В виде кругового образования возникает зачаток век и прилежащих мышц. Возникает строма радужки. Начинают различаться слезные каналцы в виде эпителиальных тяжей
8 нед	Развивается и уплотняется склера. Возникает эмбриональное ядро. Нервные волокна полностью заполняют ножку глазного пузыря, формируется частичный перекрест волокон в хиазме, появляется зрительный тракт. Образуется орбитальная часть слезной железы
9 нед	Складки век соприкасаются и срастаются. Происходит формирование зрачковой мембраны. Исчезают собственные сосуды стекловидного тела. Возникает внутренняя пограничная мембрана сетчатки
10 нед	Формируются палочки и колбочки в виде нитевидных отростков
11 нед	Возникает цилиарное тело, в том числе цилиарная мышца и цилиарные отростки. Появляется эктодермальная часть радужной оболочки
12 нед	В хрусталике образуется зародышевое ядро со швами в виде буквы Y. На этом этапе заканчивается эмбриональный период развития
4 мес	Сосуды сетчатки прорастают в слой нервных волокон вокруг диска зрительного нерва, формируя цинново сосудистое сплетение. Вокруг диска зрительного нерва появляются артерии сетчатки. Формируются

Окончание табл. 1.1

Гестационный возраст эмбриона	Этап развития
	тенонова капсула и мышца, поднимающая верхнее веко. Возникает канал. Развиваются железы век, начинается образование ресниц
5 мес	Открытие слезоотводящих путей в полость носа. Развиваются внутренние сегменты фоторецепторов. Поверхностные ткани, прикрывающие глазное яблоко, начинают разделяться с формированием нижнего и верхнего века
6 мес	Развивается мышца — дилатор зрачка. Вокруг артерии стекловидного тела формируются глиальные чехлы
7 мес	Сращенные веки полностью разъединяются. Сетчатка в зоне формирующейся центральной ямки истончается. Образуется решетчатая пластинка склеры. Меланоциты начинают вырабатывать пигмент. Резорбируется задняя сосудистая сумка хрусталика
8 мес	Исчезает зрачковая мембрана. Происходит облитерация <i>a. hyaloidea</i> . Развивается сфинктер зрачка. Заканчивается формирование угла передней камеры. Сосуды сетчатки достигают периферии
9 мес	Миелинизация волокон хиазмы и зрительного нерва достигает решетчатой пластинки

1.2. ДИФФЕРЕНЦИРОВКА И СОЗРЕВАНИЕ ОСНОВНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ СТРУКТУР ОРГАНА ЗРЕНИЯ

РОГОВИЦА

Формирование роговицы индуцируется хрусталиком и глазным бокалом сразу после отшнуровывания хрусталикового пузырька от покровного эпителия (рис. 1.10). Эпителий роговицы развивается из поверхностной эктодермы, и его созревание происходит одновременно с развитием век. Лежащая под эпителием боуменова мембрана развивается из отростков поверхностных мезенхимных стромальных клеток примерно на 16-й неделе гестации. Эндотелий, строма, мезенхимный слой лимба и трабекулярная сеть состоят из зрелых клеток двух линий, нервного гребня и мезодермы. Десцеметова мембрана, которая является базальной мембраной эндотелиальных клеток, синтезируется эндотелиальными клетками.

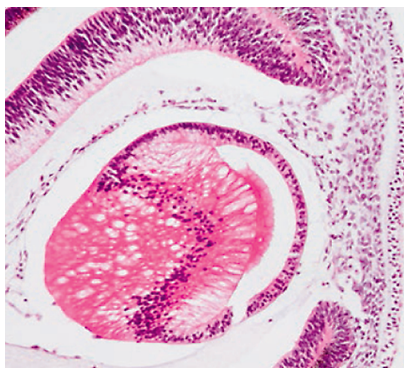


Рис. 1.10. Формирование роговицы из поверхностной эктодермы после отшнуровывания хрусталикового пузырька

ХРУСТАЛИК

В конце 6-й недели клетки задней (внутренней) стенки хрусталикового пузырька перестают делиться и начинают вытягиваться.

Основание каждой вытянутой клетки остается прикрепленным к базальной пластинке сзади, в то время как их вершины растут вперед и постепенно заполняют полость хрусталикового пузырька и примерно к 40-му дню гестации полностью облитерируют его. По ходу преобразования удлинённых клеток в так называемые первичные хрусталиковые волокна, ядра и другие органеллы этих клеток подвергаются деградации, в результате чего хрусталик постепенно приобретает свои оптические свойства. Первичные хрусталиковые волокна образуют так называемое зародышевое (эмбриональное) ядро, которое в итоге будет занимать центральную область линзы на протяжении всей жизни.

Все дополнительные хрусталиковые волокна образуются путем митотического деления передних эпителиальных клеток на экваторе. Они известны как вторичные хрусталиковые волокна. Новые вторичные хрусталиковые волокна образуются и сохраняются в течение всей жизни. Базальные концы волокон остаются прикрепленными к базальной пластинке, тогда как их апикальные концы простираются вокруг первичных волокон. Таким образом, каждый новый набор волокон хрусталика добавляется к предыдущему слою на экваторе и хрусталик увеличивается и становится более эллипсоидным. Поскольку волокна уложены концентрически, хрусталик на сечении имеет многослойный вид (рис. 1.11).

Интересно отметить, что ни одно из волокон не проходит полностью от передней до задней поверхности хрусталика. Концы волокон сходятся в местах, называемых швами (рис. 1.12). Волокна идут в изогнутом направлении — от швов на передней поверхности до швов на задней поверхности. Передняя шовная линия имеет форму вертикального Y, а задняя шовная линия — перевернутого Y (Lovicu F.J. et al., 2004).

У плода хрусталик быстро растет, поскольку он снабжен питающей его гиалоидной артерией, которая образует сплетение на задней поверхности хрусталика (рис. 1.13). Позже это кровоснабжение регрессирует, и сосудистая капсула исчезает до рождения.

К моменту рождения ребенка переднезадний диаметр хрусталика уже почти равен диаметру взрослого, а его экваториальный диаметр составляет около 2/3 диаметра взрослого человека. Увеличение размера экваториального диаметра с возрастом во многом связано с продолжающимся формированием новых вторичных хрусталиковых волокон. Плотность хрусталика увеличивается во время развития, так как волокна плотно накладываются друг на друга.

Характер врожденных аномалий хрусталика (см. разделы 3.1, 4.6) во многом зависит от этапа его эмбрионального развития, в период которого воздействовал тератогенный фактор (табл. 1.2).

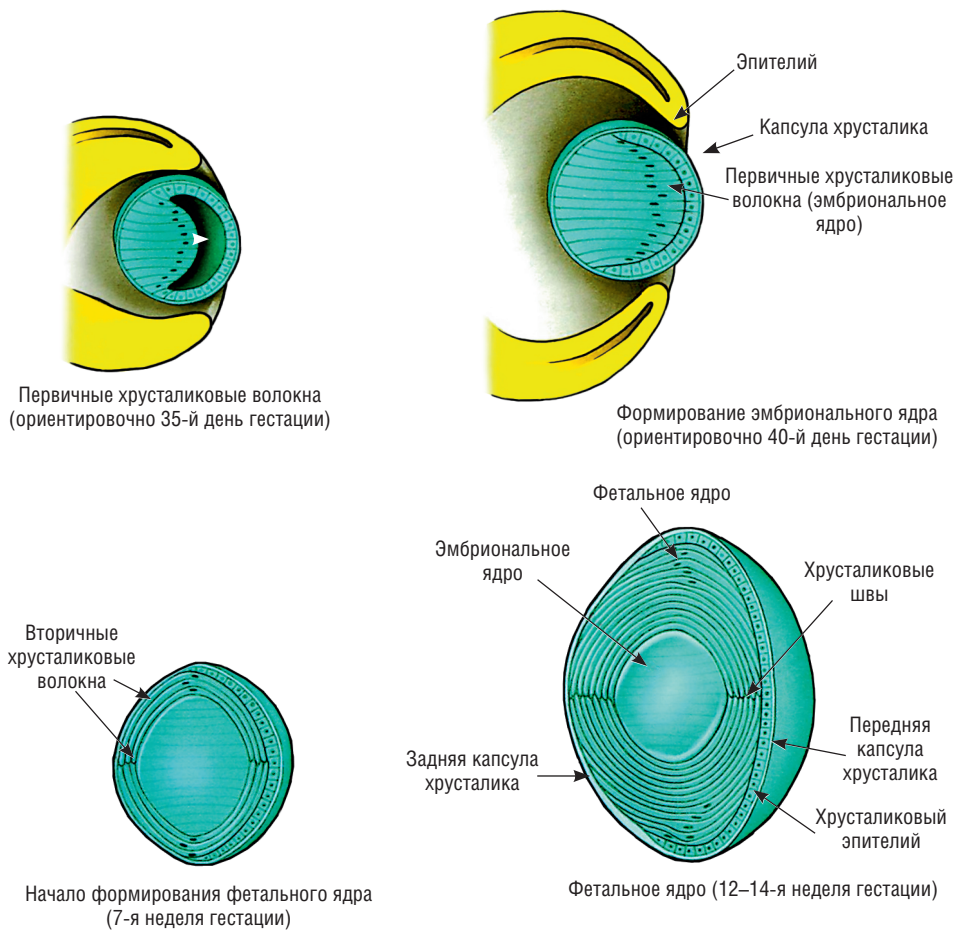


Рис. 1.11. Развитие и дифференцировка волокон хрусталика в период эмбрионального развития

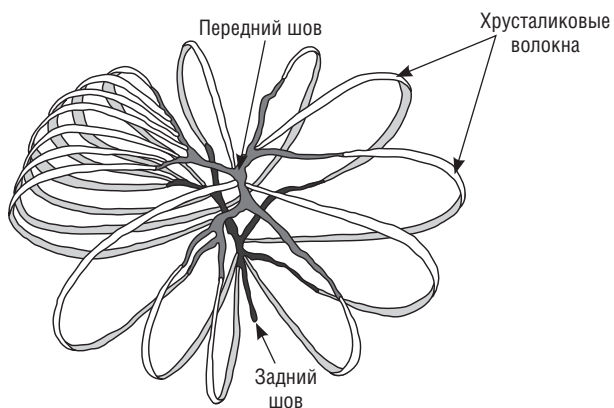


Рис. 1.12. Схематическое представление о механизме роста хрусталиковых волокон и формирования хрусталиковых швов

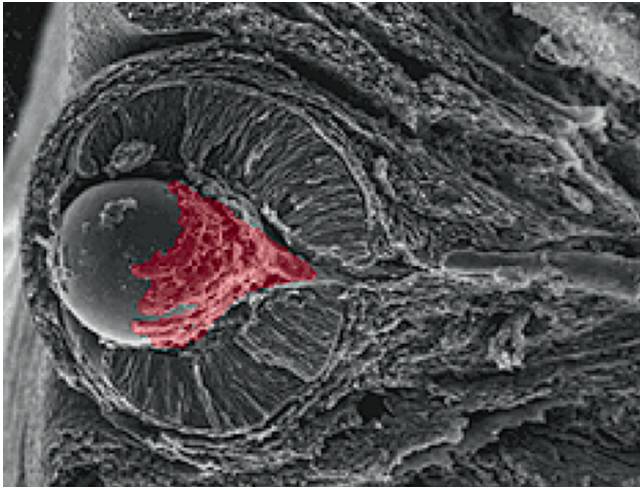


Рис. 1.13. Сосудистое сплетение на задней поверхности хрусталика, образованное гиалоидной артерией (Embryo Images Normal and Abnormal Mammalian Development. — https://syllabus.med.unc.edu/courseware/embryo_images)

Таблица 1.2

Сроки и предполагаемые механизмы возникновения различных аномалий хрусталика (Mann I., 1935)

Срок эмбриогенеза	Стадия развития хрусталика	Аномалия	Примечание
2 нед	Формирование хрусталиковой плакиды	Первичная афакия	Как изолированная аномалия не встречается
4 нед	Отделение хрусталикового пузырька	Осевая веретенообразная катаракта	Предположительно хрусталиковый пузырек отшнуровывается слишком быстро и не формируется должным образом
5 нед	Формирование первичных хрусталиковых волокон и гиалиновой капсулы	Ядерная катаракта	—
		Осевая эмбриональная катаракта Фогта	Формируется в период 5–9-й недели гестации
		Вторичная афакия	Дегенеративные изменения вещества хрусталика после 5-й недели, встречается в сочетании с ППГСТ
		Дисковидная катаракта	Нарушения на этапе формирования первичных хрусталиковых волокон с последующим правильным формированием вторичных

Окончание табл. 1.2

Срок эмбриогенеза	Стадия развития хрусталика	Аномалия	Примечание
6 нед	Формирование глубокого слоя капсулы хрусталика	Передняя полярная катаракта	Прозрачность капсулы может нарушаться в любое время, начиная с 6-й недели
7 нед	Начало формирования вторичных хрусталиковых волокон	Коралловидная катаракта	Нарушение соединения вторичных волокон в зоне переднего Y-шва
		Микросферофакия	Задержка роста хрусталика (предположительно на 5–8 мес)
		Пластинчатая катаракта	Локальные зоны нарушения формирования вторичных волокон (в любой период развития)
2 мес	Становится узнаваемым эмбриональный Y-шов	Шовная катаракта	С 2 мес ВУР и в любое время дальнейшего развития
		Сочетанная субкапсулярная и пирамидальная катаракта	
3 мес	Начало формирования зонулярных связок	Эктопия / колобома хрусталика	Дефект формирования цинновых связок
4 мес	Начало регресса сосудистой сумки хрусталика	Лентиконус	Неправильный регресс задней сосудистой сумки хрусталика
		Задняя полярная катаракта	
		Переднее ППГСТ	
6 мес	Регресс персистирующей зрачковой мембраны	Центральная порошковидная катаракта	—
		Передняя полярная катаракта	Несовершенная регрессия передней сосудистой сумки хрусталика
		Врожденная морганиева катаракта	Вырождение вторичных хрусталиковых волокон

Примечание: ВУР — внутриутробное развитие; ППГСТ — первичное персистирующее гиперпластическое стекловидное тело.

РАДУЖКА И ЦИЛИАРНОЕ ТЕЛО

Цилиарное тело и радужка имеют одинаковое происхождение в процессе эмбриогенеза, однако в ходе дальнейшего эмбрионального развития становятся функционально различными структурами. Они развиваются из нейроэпителия переднего края глазного бокала и периокулярной мезенхимы.

Тонкая часть глазной чаши, частично прикрывающая опустившийся внутрь хрусталик, преобразуется в эпителиальную часть радужной оболочки, а отверстие впереди хрусталика становится зрачком.

Мезенхима, расположенная на краю глазной чаши, дифференцируется в соединительную ткань цилиарного тела, гладкомышечные волокна ресничной мышцы и поддерживающие связки хрусталика. Два слоя нейроэктодермы, образующие край глазной чаши, растут по задней поверхности цилиарной мышцы, образуя два эпителиальных слоя, в дальнейшем покрывающие цилиарное тело.

В то же время мезенхима, расположенная на передней поверхности хрусталика, конденсируется, образуя в области зрачка временную капиллярную сеть, известную как зрачковая мембрана. Зрачковая мембрана становится наиболее выраженной к 12–13-й неделе гестации. Она питает переднюю поверхность хрусталика, а затем регрессирует для обеспечения прозрачности оптических сред. Регресс может быть связан сокращениями радужки, вызывающими нарушение кровотока в сосудах зрачковой мембраны и апоптоз ее клеток. Регресс зрачковой мембраны запрограммирован и происходит в несколько этапов. Стадия регресса зрачковой мембраны — информативный маркер гестационного возраста недоношенных младенцев. На 27–28-й неделе гестации зрачковая мембрана все еще полностью закрывает зрачок. Центральные сосуды постепенно регрессируют, и только к 35–36-й неделе гестации мембрана полностью исчезает.

Однако изредка можно встретить и признаки своевременно нерезорбированной зрачковой мембраны в виде тонких нитей в просвете зрачка, обычно не нарушающих зрение (см. рис. 3.15). Притом остатки зрачковой мембраны иногда столь выражены, что требуют иссечения для профилактики амблиопии (рис. 1.14).

Два слоя нейроэктодермы, образующие край зрительного бокала, покрыв ресничную мышцу, далее распространяются на заднюю поверхность радужной оболочки. Мышцы радужки (сфинктер и дилататор) происходят от пигментных клеток нейроэктодермы. Мезенхима образует соединительную ткань и кровеносные сосуды радужки.

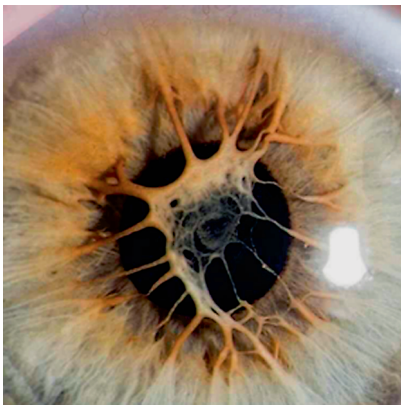


Рис. 1.14. Остатки нерезорбированной зрачковой мембраны у ребенка раннего возраста

Нарушение дифференцировки мезенхимных клеток, а также процессов обратного развития зрачковой мембраны приводит к формированию аномалий УПК, сопровождающихся нарушением трабекулярного оттока водянистой влаги и повышением офтальмотонуса, а также нередко и к аномалиям роговицы и радужки. Развитие этих тканей требует скоординированных взаимодействий между поверхностной и нейроэктодермой, а также периокулярной мезенхимой. Неспособность к таким взаимодействиям приводит к многочисленным нарушениям развития глазного яблока, которые могут быть представлены микрофтальмом, врожденной гипоплазией радужки, гониодисгенезом и т.д. (см. разделы 3.1, 4.5).

Нарастающая при первичной, и тем более врожденной и вторичной, дистрофии неравномерность в распределении волокнистых элементов, коллагенизация стромы радужки и ресничного тела, изменения их эластических свойств являются причиной таких конституционных повреждений, как иридошизис, поликория и др.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ УГЛА ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ

Началом формирования передней камеры глаза является образование щелевидного пространства, возникающего в результате миграции в эту область мезенхимных клеток будущего заднего эпителия роговицы и первичной сосудистой сети зрачковой мембраны.

Приблизительно на 7-й неделе эмбрионального развития радужно-роговичный угол (УПК) выполнен свободно лежащими мезенхимными клетками, участвующими в дальнейшем в формировании трабекулярной сети (см. рис. 1.10).

К 15-й неделе гестации эти клетки покрывают переднюю поверхность будущей радужки (рис. 1.15).

С 3-го месяца гестации отмечается постепенное углубление угла, которое продолжается также после рождения на протяжении довольно длительного времени, не менее года.

К 4-му месяцу эмбрионального развития зачаток трабекулярной сети представляет собой структуру треугольной или клиновидной формы, состоящую из недифференцированных эктомезенхимных клеток. На этой стадии задний эпителий роговицы закрывает большую часть передней поверхности трабекулярной сети, таким образом очерчивая границу передней камеры глаза (рис. 1.16). Примечательно, что граница между эктомезенхимными клетками, превращающимися в последующем в трабекулярную сеть, и клетками будущей ресничной мышцы практически не определяется.

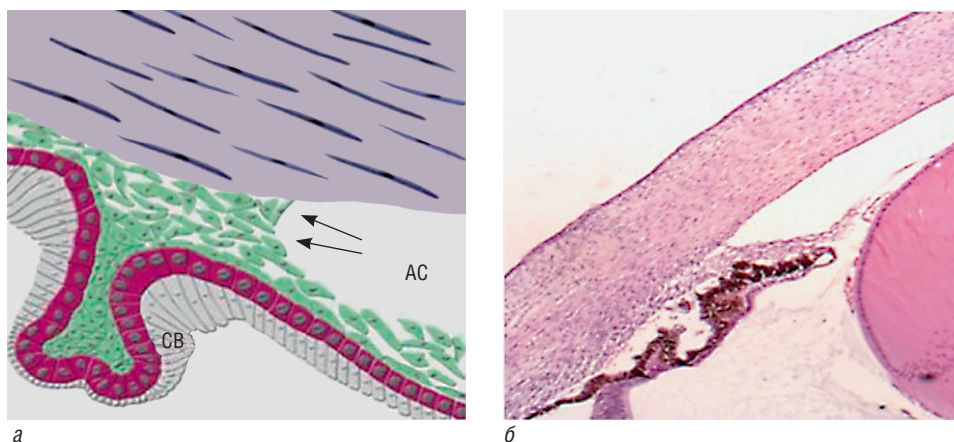


Рис. 1.15. 15-я неделя гестации плода: *а* — схематическое изображение; *б* — гистологический срез угла передней камеры. СВ — цилиарное тело; АС — передняя камера (стрелками обозначено формирование трабекулярной сети в углу передней камеры)

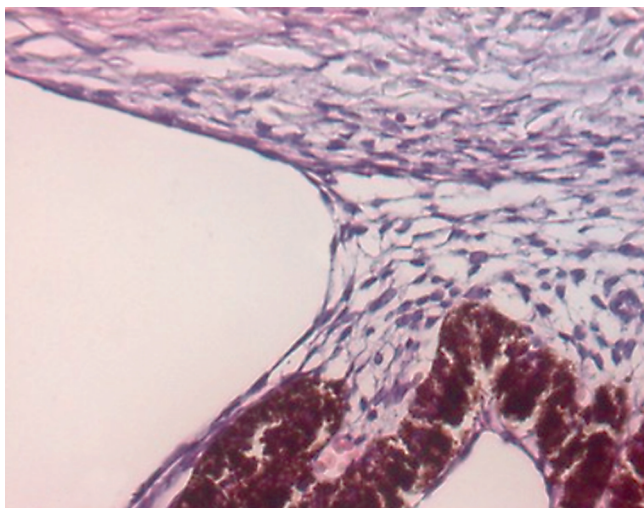


Рис. 1.16. Гистологический срез угла передней камеры плода на 21-й неделе гестации: структуры практически не дифференцированы, радужка имеет переднее прикрепление

Эктомезенхимные клетки трабекулярной сети располагаются первоначально свободно, а между 4-м и 8-м месяцами развития они удлиняются и продолжают секретировать коллагеновые волокна, эластическую ткань и основное вещество. Между 22-й и 24-й неделями эмбрионального развития мезенхимные клетки разделяются на наружную корнеосклеральную часть, ориентированную продольно, и внутреннюю увеальную часть, сохраняющую сетеподобное строение.

При этом если корнеосклеральная часть трабекулы на этом сроке уже подвергается дифференцировке, то увеальная пока еще состоит из недифференцированных ectomesenchymal клеток.

Необходимо отметить, что окончательная дифференциация и четкая ориентация трабекул зависят от прилагаемой к ним в определенном направлении механической силы натяжения. Под действием этой силы корнеосклеральная и глубже расположенная увеальная части трабекулярного аппарата располагаются циркулярно, а внутренняя часть увеальных трабекул ориентирована меридионально. Такое расположение позволяет создать более жесткую и одновременно упругую систему.

Шлеммов канал становится различим на 16-й неделе гестации. Он возникает из маленьких венозных каналов, расположенных в виде сплетения. Начинается же процесс формирования шлеммова канала в конце 3-го месяца ВУР. Первоначально он выглядит как циркулярное скопление клеток, аналогичных клеткам заднего эпителия роговицы, выполняющих УПК. Затем происходит формирование щелевидных пространств (венозные «каналы») в этой клеточной массе, сопровождающееся одновременным уплотнением окружающих мезенхимных клеток. Таким образом, упомянутые выше венозные

«каналы» имеют эктоmezенхимное происхождение и на более ранних этапах развития эмбриона функционируют как кровеносные сосуды. На этом основании предполагают, что шлеммов канал имеет сосудистое происхождение. Сосудистая природа шлеммова канала подтверждается выявлением в нем так называемых телец Вейбель Паладе (Weibel Palade) и фактора VIII. Последний фактор относится к специфическим антигенам эндотелиальных клеток.

Превращение венозных канальцев в шлеммов канал начинается одновременно в нескольких местах по окружности лимба.

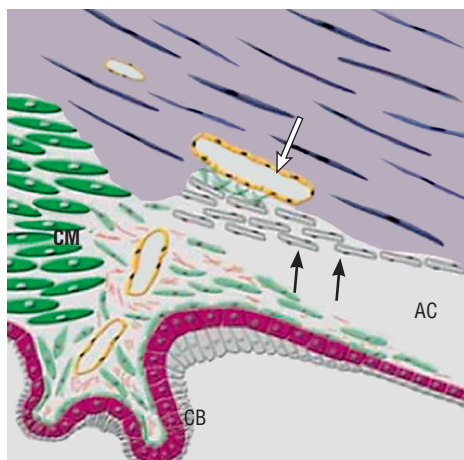
С 25–26-й недели гестации происходит постепенное открытие шлеммова канала, который представлен неправильной овальной формы просветом, выполненным эндотелиальной выстилкой. Ткань трабекулы в это же время становится более рыхлой.

К 27-й неделе гестации шлеммов канал значительно увеличивается в переднезаднем направлении. Дифференцируются клетки трабекулярной ткани.

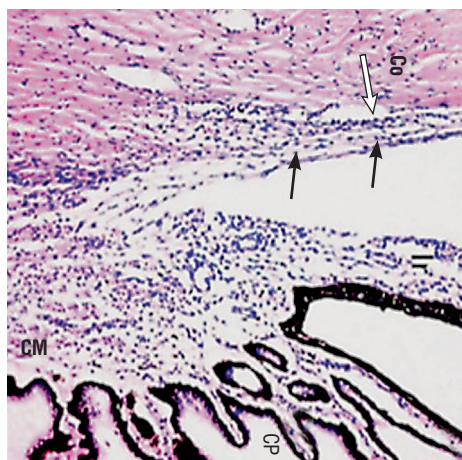
С 28-й недели гестации происходит постепенное отделение радужки и цилиарного тела от трабекулы. Однако УПК пока еще закрыт.

На 32-й неделе гестации в структурах радужно-роговичного угла наиболее выражена мезодермальна́я ткань. По мере дальнейшего созревания к 36–37-й неделе гестации УПК становится более широким. Мезодермальна́я ткань к этому времени должна полностью рассосаться. Отчетливо выражены пластины корнеосклеральной трабекулы, шлеммов канал полностью раскрыт.

И только с 38-й недели гестации эмбриогенез УПК считается полностью завершенным: полностью сформирована корнеосклеральная часть трабекулы, просвет шлеммова канала раскрыт, однако имеет неправильную овальную форму (рис. 1.17). От наружной стенки берут начало большое количество венозных коллекторов.



а



б

Рис. 1.17. 38-я неделя гестации [стрелками обозначены шлеммов канал (контурная стрелка) и корнеосклеральная часть трабекулы]: а — схематическое изображение; б — гистологический срез угла передней камеры плода. CM — цилиарная мышца; CB — цилиарное тело; AC — передняя камера; Co — роговица

Таким образом, при рождении ребенка ранее 38-й недели гестации существует вероятность наличия у него не до конца еще сформированной дренажной зоны глаза, что в свою очередь обуславливает вероятность ретенции водянистой влаги и развитие глаукомного процесса (Сидоренко Е.И., Бондарь Н.О., 2007; Золотарев А.В., 2009; Зерцалова М.А. и др., 2012).

Нарушение дифференциации эктомезенхимных клеток, а также процесса их обратного развития (зрачковой мембраны) приводит также к ряду аномалий УПК, сопровождающихся повышением внутриглазного давления (ВГД) и развитием врожденной глаукомы. Как правило, аномалии УПК сопровождаются аномалиями роговой и радужной оболочек (мезодермальные дисгенезии). К таковым относятся синдромы Ригера, Аксенфельда, аномалия Петерса и др. Они подробно описаны в разделе 3.1.

СТЕКЛОВИДНОЕ ТЕЛО

Между хрусталиковым пузырьком и зрительной чашей развивается стекловидное тело. Первичное стекловидное тело происходит частично из эктодермальных клеток развивающегося хрусталика и частично из нейроэктодермы зрительной чаши (Ponsinoen T.L. et al., 2010). Мезенхима, которая входит в чашу через хориоидальную щель, содержит много сосудистых элементов, включая *vasa hyaloidea propria*, которые присоединяются к первичному стекловидному телу. На этой стадии первичное стекловидное тело кровоснабжается гиалоидной артерией и ее ветвями.

Вторичное стекловидное тело возникает между первичным стекловидным телом и сетчаткой и развивается из сетчатки. Сначала это гомогенный гель, который быстро увеличивается в объеме и выталкивает первичное стекловидное тело. Вторичное стекловидное тело — это в основном внеклеточный матрикс, состоящий из коллагена II типа. Гиалоциты, полученные из мезенхимы вокруг гиалоидных сосудов и, возможно, из моноцитов, происходящих из элементов крови, теперь мигрируют в окончательное стекловидное тело. Позже гиалоидные сосуды запустевают, атрофируются и исчезают, оставляя бесклеточный гиалоидный канал.

В процессе эмбрионального развития глаза гиалоидная артерия растет в направлении от диска зрительного нерва (ДЗН) к задней капсуле хрусталика; от нее идут ветви в стекловидное тело и, разветвляясь, образуют заднюю часть сосудистой капсулы хрусталика. Задняя часть гиалоидной системы обычно регрессирует к 7-му месяцу внутриутробного периода, передняя — к 8-му. Незначительные остатки системы в виде пучков ткани на диске (сосок Бергмейстера) или свободных концов ткани на задней капсуле хрусталика (точка Миттендорфа) часто обнаруживаются и у вполне здоровых детей. Более выраженные остатки первичного стекловидного тела и ассоциированные с ними осложнения представлены в виде так называемого **первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела (ППГСТ)**.

В зависимости от локализации фиброваскулярной ткани различают переднюю и заднюю формы ППГСТ, а также смешанные и промежуточные формы.

- При передней форме наблюдаются персистирующая сосудистая оболочка хрусталика, ретролентальная мембрана, удлинённые цилиарные отростки, врожденная катаракта, глаукома.
- Задняя форма включает шнур гиалоидной артерии, складки сетчатки, витреальные мембраны и гипоплазию ДЗН. При задней форме глаз может быть микрофтальмичным, однако передний его сегмент в целом остается нормальным.

В генезе данного синдрома лежит отсутствие регресса первичного стекловидного тела и его сосудистой системы, хотя по-прежнему не ясно, что первоначально является причиной этих патологических процессов.

Более подробно клинические признаки и лечебная тактика в отношении детей с ППГСТ представлена в разделе 3.1.

СЕТЧАТКА

В период эмбрионального развития формирование сетчатки происходит из нейроэктодермы.

Из наружного листка первичного глазного бокала происходит пигментный эпителий сетчатки, а нейросенсорная часть сетчатки является производной внутреннего листка (см. рис. 1.9). На этапе инвагинации глазного пузырька клетки внутреннего (беспигментного) листка направлены вершинами кнаружи, при этом они соприкасаются с клетками пигментного эпителия, имеющими первоначально цилиндрическую форму. В дальнейшем (к 5-й неделе) клетки приобретают кубическую форму и располагаются в один слой. Именно в этих клетках далее впервые синтезируется пигмент (рис. 1.18). На стадии глазного бокала также происходит формирование базальной пластины и других элементов мембраны Бруха. Уже к 6-й неделе развития эмбриона эта

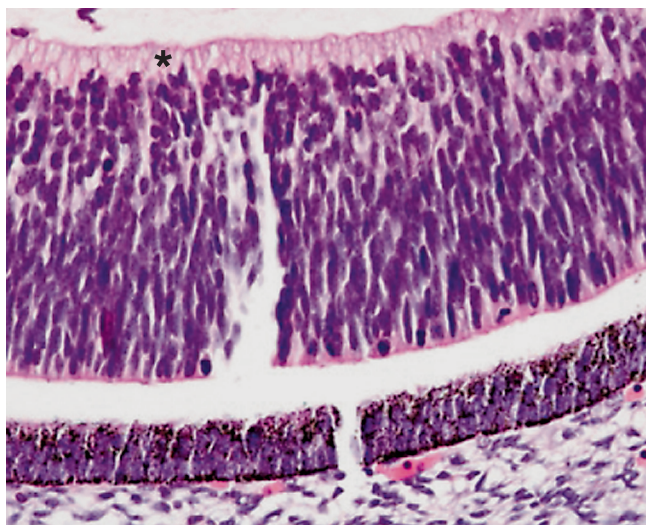


Рис. 1.18. Гистологический срез сетчатки плода на 9-й неделе гестации: визуализируется наружный (пигментный) и внутренний (нейробластный, обозначен *) слой

мембрана становится весьма развитой, также появляются хориокапилляры, вокруг которых располагается базальная мембрана.

К 4-му месяцу эмбрионального развития клетки пигментного эпителиального слоя становятся гексагональными, а на их поверхности вырастают пальцевидные микроворсины, которые направлены к фоторецепторам во внутреннем нейросенсорном листке.

К 5-й неделе эмбрионального развития происходят первые изменения в положении ядер, в результате которых образуется внутренний слой, свободный от ядер, и наружный ядерный слой. На 6-й неделе эмбриогенеза происходит дифференцировка клеток беспигментного внутреннего листка на внутреннюю краевую и наружную ядерную зоны. В ядерной зоне находятся пролиферирующие клетки, которые постепенно смещаются в краевую область, формируя наружный и внутренний слои нейробластов. Между ними располагается переходный слой, состоящий из отростков нейробластов и называемый транзиторным волокнистым слоем Шиевича (Chievitz). Этот слой полностью исчезает к 8–10-й неделе эмбриогенеза.

К 7-й неделе развития ребенка начинается дифференцировка ганглионарных клеток (внутренний слой нейробластов), которые дают начало первичному слою нервных волокон.

Нейроны сетчатки к 16-й неделе эмбриогенеза прекращают делиться путем митоза и переходят в фазу дифференцировки, в результате чего между ними создаются синаптические контакты.

В любой зоне сетчатки соблюдается фиксированная последовательность развития клеток сетчатки. Обычно процесс этот происходит волнообразно и направляется от внутренних слоев к наружным, а также от центра сетчатки к периферическим областям. Ганглиозные клетки, горизонтальные клетки и колбочки появляются первыми, за ними следуют амакринные, биполярные клетки и палочки, последними появляются клетки Мюллера. На 10–11-й неделе гестации выделяется участок наружного ядерного слоя центральной зоны сетчатки диаметром менее 500 мкм, что является первым признаком формирующейся ее центральной ямки. Начиная с этой зоны те же процессы распространяются и на всю сетчатку. ДЗН формируется из аксонов ганглиозных клеток.

На этапе раннего развития клетки сетчатки способны к восстановлению аксональных отростков. В дальнейшем эта способность угасает и полностью теряется.

Зона макулы начинает развиваться только к 6-му месяцу ВУР. Сначала центральная область представлена скоплением незрелых колбочек и ганглионарных клеток. Одновременно происходит формирование палочковых фоторецепторов, но в периферических областях. Уже к 7-му месяцу после расхождения внутренних ганглионарных клеток образуется центральное макулярное вдавление (первичная ямка). Колбочки, располагающиеся в этой зоне, удлиняются, а концентрация (плотность) их увеличивается. У новорожденного фовеальная область состоит из ганглионарных клеток и биполярных нейронов, расположенных в один ряд, а также из наружного горизонтального слоя Генле. Дальнейшее формирование зоны фовеа происходит и после рож-

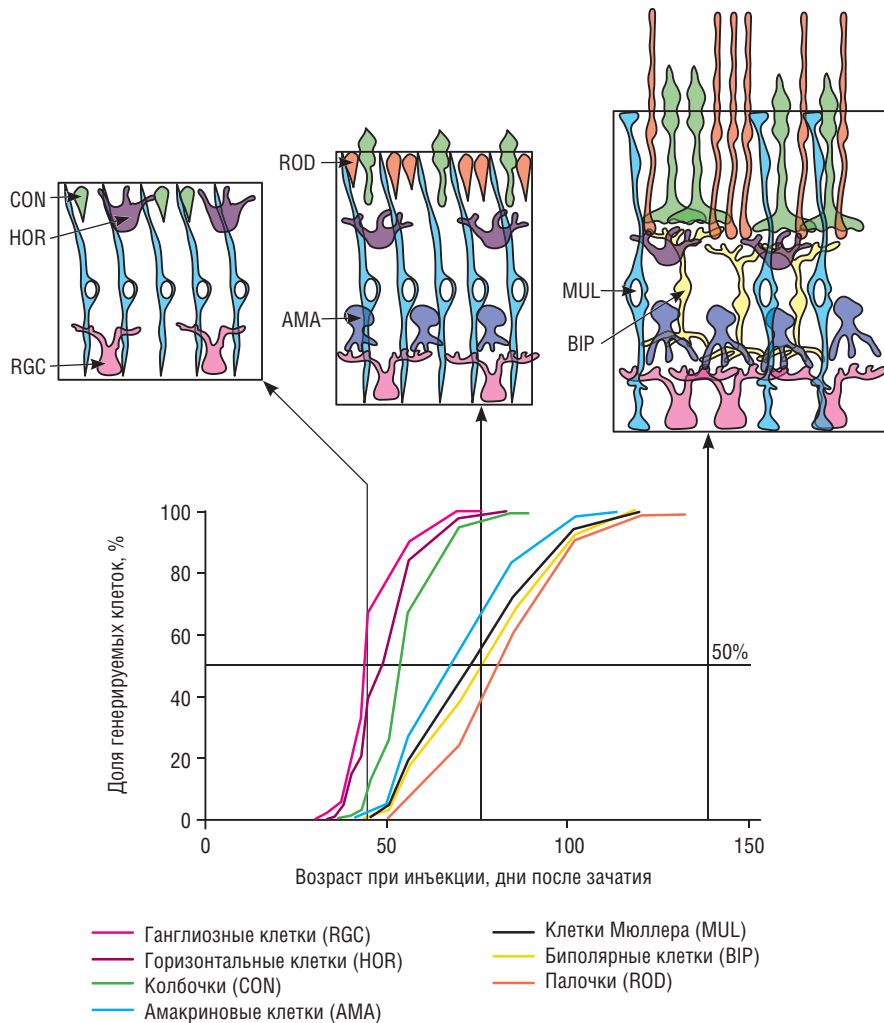


Рис. 1.19. Последовательность генерации классов клеток сетчатки обезьяны (La Vail M.M. et al., 1991)

дения. Лишь спустя несколько месяцев биполярные и ганглионарные клетки окончательно мигрируют из центральной ямки (Hendrickson A. et al., 2008).

На рис. 1.19 показана последовательность генерации классов клеток сетчатки у обезьяны, однако очень похожий график может быть получен и у других позвоночных (Raparport D.H. et al., 1996).

ВЕКИ

Веки начинают развиваться на 6–7-й неделе гестации, когда на краниальной и каудальной частях развивающейся роговицы появляются небольшие складки поверхностной эктодермы. Эти две складки дают начало верхнему и нижнему векам. Складки продолжают расти навстречу до тех пор, пока не объединятся друг с другом, примерно между 8-й и 10-й неделями ВУР.

В срастании век участвуют только эпителиальные слои. Веки остаются слитыми до 7-го месяца гестации, когда они снова разделяются. В тот период, когда веки слиты, перед роговицей образуется замкнутое пространство, представляющее собой конъюнктивальный мешок. В течение этого периода мышечные клетки, происходящие из мезенхимы, начинают формировать круговую мышцу глаза, волокна которой образуются вокруг глазной щели.

Ресницы и железы, располагающиеся вдоль краев век, дифференцируются из общей эпителиальной пластинки. Это происходит перед раскрытием век.

Ресницы развиваются как эпителиальные зачатки из поверхностной эктодермы, притом сначала на верхнем веке. Они располагаются в два или три ряда, один за другим.

Железы Молля и Цейса формируются из ресничных фолликулов. Мейбомиевые железы развиваются в виде столбиков эктодермальных клеток с краев век.

Эмбриогенез **слезоотводящих путей** более подробно представлен в разделе 4.2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Зерцалова М.А., Бржеский В.В., Ершова Р.В., Брусакова Е.В. Особенности развития, строения и исследования угла передней камеры недоношенного ребенка // Практическая медицина. 2012. № 4 (2). С. 17–21.

Золотарев А.В. Микрохирургическая анатомия дренажной системы глаза. Самара: Издательская группа «ZG-дизайн»; Самарская клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского, 2009. 72 с.

Сидоренко Е.И., Бондарь Н.О. Гистологическое исследование дренажной зоны глаза недоношенного ребенка // Российская педиатрическая офтальмология. 2007. № 4. С. 42–44.

Burdi A.R. Biological forces which shape the human midface before birth // Factors affecting the growth of the Midface / ed. by McNamara J.A. Monograph 6: craniofacial growth series. Ann Arbor : The University of Michigan, 1976. P. 9–37.

Fitzpatrick D.R., van Heyningen V. Development eye disorders // Curr. Opin. Genet. Dev. 2005. Vol. 15. P. 348–353.

Fuhrmann S. Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle // Curr. Top. Dev. Biol. 2010. Vol. 93. P. 61–84.

Harada T., Yarada C., Parada L.F. Molecular regulation of visual system development: more than meets the eye // Genes Dev. 2007. N 21. P. 367–378.

Hendrickson A., Bumsted-O'Brein K., Natoli R., Ramamurthy V., Possin D., Provis J. Rod photoreceptor differentiation in fetal and infant human retina // Exp. Eye Res. 2008. N 87. P. 415–426.

Johnson M.C. The neural crest abnormalities of the face and brain // Birth Defects. 1975. Vol. 11. P. 416–440.

La Vail M.M., Rapaport D.H., Rakic P. Cytogenesis in the monkey retina // J. Comp. Neurol. 1991. Vol. 309. P. 86–114.

Lovicu F.J., Robinson M.L., Robinson M. Lee development of the ocular lens. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2004. 398 p.

Mann I. Developmental defects of the lens and their embryology // Glasgow Med. J. 1935. Vol. 124, N 2. P. 49–65.

Muñoz W.A., Trainor P.A. Neural crest cell evolution: how and when did a neural crest cell become a neural crest cell // *Curr. Top. Develop. Biol.* 2015. Vol. 111. P. 3–26.

Okita K., Ichisaka T., Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells // *Nature*. 2007. Vol. 448. P. 313–317.

Ponsioen T.L., Hooymans J.M.M., Los L.I. Remodeling of the Human vitreous and vitreoretinal interface — a dynamic process // *Progr. Retinal. Eye Res.* 2010. Vol. 29. P. 580–595.

Provis J.M., van Driel D., Billson F.A., Russel P. Human fetal optic nerve: overproduction of retinal axon during development // *J. Comp. Neurol.* 1985. Vol. 238. P. 92–100.

Rapaport D.H., Rakic P., La Vail M.M. Spatiotemporal gradients of cell genesis in the primate retina // *Perspect. Dev. Neurobiol.* 1996. Vol. 3. P. 147–159.