

УДК 617.7-007.681-085: 617.713

Влияние различных инстилляционных гипотензивных режимов на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза»

КУРОЕДОВ А.В., д.м.н., начальник отделения, профессор кафедры офтальмологии^{1,2};

НАГОРНОВА З.М., ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии³;

СЕЛЕЗНЕВ А.В., к.м.н., доцент³;

ЗАВАДСКИЙ П.Ч., к.м.н., врач-офтальмолог⁴;

БРЕЖНЕВ А.Ю., к.м.н., доцент⁵;

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы⁶.

¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Оленья, 8А;

²Кафедра офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1;

³Кафедра оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ России, 153012, Российская Федерация, Иваново, Шереметевский проспект, 8;

⁴ИМФУП «Медицинский центр «Новое зрение», 220070, Республика Беларусь, Минск, ул. Клумова, 5а;

⁵Кафедра офтальмологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ России, 305041, Российская Федерация, Курск, ул. Карла Маркса, 3;

⁶Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, Россолимо, 11А, Б.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить степень влияния разных местных инстилляционных гипотензивных режимов на развитие и прогрессирование роговично-конъюнктивального ксероза у пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

МЕТОДЫ. В базу данных исследования, проведенного в январе-мае 2016 г., были включены данные 530 человек (866 глаз). Основную группу составили 398 пациентов, страдающих ПОУГ, группу сравнения — 132 человека без признаков глаукомного процесса. Средний возраст пациентов основной группы составил 68,45 (62,7; 74,5) года, а в группе сравнения — 60,9 (52,00; 68,8) года ($p < 0,001$). Офтальмологическое обследование включало измерение уровня внутриглазного давления (ВГД) по Маклакову, исследование морфометрических и функциональных показателей. Специальные пробы и тесты для оценки наличия и степени выраженности синдрома «сухого глаза» (ССГ) включали определение времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и определение величины суммарной слезопродукции (тест Ширмера), окраску витальным красителем лиссаминовым зеленым, определение индекса патологии поверхности глаз.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для определения влияния различных режимов медикаментозной терапии на выраженность

симптомов ССГ все пациенты с глаукомой были разделены на две группы: со сроком течения болезни от 0,5 года до 2 лет (282 глаза) и от 2 до 4-х лет (275 глаз). Сравнительный анализ проводился в возрастных когортах 50-60, 61-70 и 71-80 лет, что позволило избежать проблем, связанных с различиями в среднем возрасте лиц основной и контрольной групп. Установлена сопоставимость результатов в обеих группах пациентов. Так, максимальный медикаментозный режим характеризовался выраженным угнетением функциональных показателей слезы и пре-роговичной слезной пленки независимо от давности заболевания. Кроме того, обращает на себя внимание значительно преобладающая выраженность субъективной симптоматики ССГ (показатель OSDI) на фоне использования пациентами аналогов простагландинов.

Также установлено, что выраженность ССГ оказалась значимо выше в продвинутых стадиях заболевания в сравнении с начальной глаукомой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные позволяют говорить о необходимости учитывать возможные перспективы развития и прогрессирования ССГ при планировании стратегии медикаментозного лечения глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, синдром «сухого глаза», патология глазной поверхности, режимы терапии глаукомы.

Для контактов:

Нагорнова Зоя Михайловна, e-mail: myxazai@mail.ru

Поступила в печать: 06.07.2017

Received for publication: July 6, 2017

ENGLISH

Influence of different local hypotensive therapy regimens on the development and progression of the «dry eye» syndrome

KUROYEDOV A.V., Med.Sc.D., Professor, Head of Ophthalmology Department^{1,2};

NAGORNOVA Z.M., Assistant Professor³;

SELEZNEV A.V., Ph.D., Associate Professor³;

ZAVADSKIY P.CH., Ph.D., M.D.⁴;

BREZHNEV A.YU., Ph.D., Associate Professor⁵;

PETROV S.YU., Ph.D., Leading Research Associate of the Glaucoma Department⁶.

¹Mandryka Military Clinical Hospital, 8A Bolshaya Olenya st., Moscow, Russian Federation, 107014;

²Pirogov State National Medical University, Ophthalmology Department, 1 Ostrovityanova st., Moscow, Russian Federation, 117997;

³State Medical Academy, 8 Sheremetevskiy av., Ivanovo, Russian Federation, 153012;

⁴Medical Center «New Vision» Minsk, Belarus; 5A Klumova st., Minsk, Republic of Belarus, 220070;

⁵State Medical University, 3 K. Marks st., Kursk, Russian Federation, 305041;

⁶Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow; 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To determine the degree of influence of different local hypotensive instillation regimens on the development and progression of corneal-conjunctival xerosis in patients with different stages of primary open-angle glaucoma (POAG).

METHODS: 530 people (866 eyes) were included in a database study conducted from January to May 2016. The main group consisted of 398 patients with POAG, the control group included 132 people without POAG. The average age of patients was 68.45 (62.7; 74.5) years in the main group, and 60.9 (52.00; 68.8) years in the control group. Ophthalmic examination included tonometry, morphometric and functional analysis. Examination with the purpose to verify «dry eye» syndrome (DES) included tear film break-up time test (TBUT), Schirmer's test, lissamine green staining and ocular surface disease index (OSDI) test.

RESULTS: To determine the effect of different modes of local hypotensive drug therapy on the severity of DES symptoms all glaucoma patients were divided into two

groups based on glaucoma duration: from 0.5 to 2 years (282 eyes) and from 2 to 4 years duration of glaucoma (275 eyes). To avoid problems related to differences in the average age in the main and control groups, comparative analysis was conducted in the age groups of 50-60, 61-70 and 71-80 years. The comparability of the results in both groups of patients was established. We established that maximum medication regimen was marked by a pronounced depression of functional indices of tears and tear film despite topical treatment duration. OSDI was significantly higher in patients who received prostaglandin analogues.

It was established that the DES intensity was significantly higher in patients with advanced stages of the disease.

CONCLUSION: The findings prove that ophthalmologists should consider the possible onset and progression of DES when they plan glaucoma medical treatment strategy.

KEYWORDS: glaucoma, «dry eye» syndrome, ocular surface disease, treatment regimens.

Наиболее доказанным, понятным и, наверное, важным фактором риска развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), подверженным рутинному клиническому контролю, являются показатели уровня внутриглазного давления (ВГД) [1-8]. Снижение уровня ВГД, приводящее в большинстве случаев к стабилизации глаукомного процесса, может потребовать длительного, и, вероятнее всего, пожизненного местного гипотензивного

лечения [9-12]. Вместе с тем для успешной терапии глаукомы необходимо не только достаточное понижение уровня офтальмотонуса до «целевых» показателей, но и минимизация побочных эффектов лечения, которые влияют на качество жизни и приверженность пациента к лечению [13, 14]. Акцент на лечении основного заболевания и достижении норм офтальмотонуса теряет приоритеты в лечебной тактике вследствие развития осложнений местной гипотензивной терапии, например, развития

роговично-конъюнктивального ксероза (синдрома «сухого глаза», ССГ), встречающегося у пациентов с ПОУГ, по данным разных авторов, в 11-100% случаев [15-17]. Так, вспомогательные вещества и консерванты местных антиглаукомных гипотензивных препаратов имеют доказанные местные и системные побочные эффекты, что является одним из главных препятствий их длительного применения [8, 18, 19]. В свою очередь, появление дискомфорта после инстилляций, при кажущемся отсутствии положительного эффекта, заставляет многих пациентов отказываться от регулярного применения глазных капель [20-22]. Также важно учитывать и исходную клиническую картину уже имеющегося ССГ (например, при впервые выявленном заболевании) и дополнительное влияние назначенной медикаментозной антиглаукомной терапии на дальнейшее его прогрессирование [23-26]. До настоящего времени причины ССГ остаются неясными, однако ряды «подозреваемых» крайне обширны: возрастные особенности, наличие местных глазных и соматических заболеваний, высокая кратность инстилляций, многолетнее лечение с использованием лекарственных препаратов с высокими концентрациями консерванта, отсутствие знаний о взаимосвязи ПОУГ с ССГ и др. [16, 27, 28].

В связи со все еще недостаточным объемом клинической информации о возникновении и течении ССГ на фоне применения антиглаукомных инстилляционных препаратов на настоящем этапе, цель нашей работы — оценка степени влияния разных режимов инстилляционной антиглаукомной терапии на развитие и прогрессирование роговично-конъюнктивального ксероза у пациентов с ПОУГ.

Материалы и методы

Данное исследование стало продолжением опубликованной ранее работы, посвященной изучению основных характеристик ССГ у пациентов с ПОУГ [29]. В базу данных комбинированного аналитического многоцентрового когортного исследования, проведенного в период с января по май 2016 г. на 31 научно-клинической базе 4 (четырех) стран (Беларусь, Казахстан, Россия, Узбекистан), были включены данные 530 человек (330 женщин, 62,3%; 200 мужчин, 37,7%; 866 глаз). Основную группу составили 398 (75,1%) пациентов, болеющих разными стадиями ПОУГ, группу сравнения — 132 (24,9%) человека без признаков глаукомного процесса. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием. Ретроспективный компонент исследования включал изучение анамнеза заболевания от момента установления диагноза. Во всех случаях диагноз «ПОУГ» был установлен и подтвержден специальными методами исследования. Стадия глаукомы на момент первичного диагностирования заболевания устанавливалась по данным

медицинской документации. На момент включения в исследование производилась дополнительная документальная верификация стадии заболевания согласно действующей классификации глаукомы с измерением тонометрического уровня ВГД (по Маклакову, грузом 10 г), исследованием морфометрических и функциональных показателей. Все клинические исследования, подразумевающие измерение офтальмотонуса, на момент включения в исследование производились в интервале от 9 до 12 часов утра. Специальные пробы и тесты для оценки наличия и степени выраженности ССГ включали определение времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и определение величины суммарной слезопродукции (тест Ширмера), окраску витальным красителем лиссаминовым зеленым (с оценкой по шкале Oxford), определение индекса патологии поверхности глаз (Ocular Surface Disease Index, OSDI). Инвазивные исследования глазной поверхности производились в течение одного исследования, с интервалами от 15 минут и более.

Критериями включения в основную группу стали: европеоидная раса пациентов с начальной, развитой или далеко зашедшей стадиями ПОУГ с длительностью заболевания не менее 6 месяцев на момент финального осмотра; возраст от 40 до 89 лет; клиническая рефракция $\pm 6,0$ дптр и астигматизм степенью до $\pm 3,0$ дптр. На момент финального обследования пациенты могли получать любую медикаментозную гипотензивную терапию или не получать ее по причине удачно выполненной антиглаукомной операции.

Критериями исключения были: выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических или периметрических методов исследования, или приводящие к неправильной трактовке их результатов; возрастная макулодистрофия, постокклюзионная и диабетическая ретинопатия; травмы и заболевания органа зрения в анамнезе, затрудняющие проведение тонометрии; интракапсулярная экстракция катаракты, «классическая» экстракапсулярная экстракция катаракты или факэмульсификация, прошедшие с осложнениями (например, с частичной потерей стекловидного тела); отслойки сетчатки; системные заболевания, требующие гормональной терапии.

Методы статистического анализа

Обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США). Все исследуемые параметры представлены в формате Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), где Me — медиана, а $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ — квартили. Для попарного сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни, для внутригрупповых сравнений — T-критерий Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких независимых

Результаты объективных тестов и характеристики субъективного параметра OSDI у пациентов основной группы с установленной продолжительностью болезненности глаукомы от 0,5 года до 2 лет и группы контроля, Ме (Q25%; Q75%), n=282

Возрастная группа, годы	Группы пациентов, абс.	Тест Ширмера, мм	Проба Норна, сек	OSDI, баллы	Окрашивание роговицы и конъюнктивы, ≥ 2 баллов по шкале Oxford	Возраст, годы
50-60	Контроль, n=65	16 (12; 18)	10 (7; 12)	19 (10; 27)	9/65 13,85% 95% ДИ (5,45-22,25%)	55,4 (52; 58,9)
	ББ, n=6	13,5 (9; 20)	6 (5; 7)	25 (13; 52)	4/6 66,67%	55,8 (53,5; 58,9)
	ПГ, n=8	9,5 (5; 14,5)	9,5 (7,5; 13)	34,5 (14; 48)	0/8 0,00%	57,6 (55,3; 58,25)
	ББ+ПГ, n=7	12 (11; 13)	10 (7; 19)	25 (23; 27)	1/7 14,29%	56,8 (56,3; 57,7)
	ББ+ИКА, n=3	24 (16; 25)	10 (10; 12)	11 (10; 16)	0/3 0,00%	55,1,4 (50,6; 57,0)
	ББ+ПГ+ИКА, n=2	5 (4; 6)	5 (2; 8)	27,5 (22; 33)	1/2 50,00%	57,4 (55,8; 59)
61-70	Контроль, n=78	15 (12; 18)	10 (7; 12)	13,5 (9; 23)	9/78 11,54% 95% ДИ (4,45-18,63%)	64,6 (62,2; 66,7)
	ББ, n=7	8 (6; 20)	6 (5; 18)	15 (10; 27)	2/7 28,57%	67,5 (64,6; 68,7)
	ПГ, n=16	13 (7; 21,5)	7 (4; 10)	30 (25; 34,5)	7/16 43,75% 95% ДИ (19,44-68,06%)	66,55 (62,6; 67,7)
	ББ+ИКА, n=3	9 (8; 35)	9 (4; 10)	8 (2; 8)	2/3 66,67%	63,9 (63,9; 64,6)
	ББ+ПГ, n=12	10,5 (5; 16)	8 (4,5; 10)	25 (12,5; 31)	5/12 41,67% 95% ДИ (13,78-69,56%)	67,6 (64,05; 68,8)
	ББ+ПГ+ИКА, n=15	10 (4; 12)	7 (5; 9)	20 (11; 32)	5/15 33,33% 95% ДИ (9,47-57,19%)	67,3 (66; 67,4)
71-80	Контроль, n=30	13 (7; 17)	9 (5; 11)	21 (10; 31)	10/30 33,33% 95% ДИ (16,46-50,20%)	76,9 (74,1; 77,7)
	ББ, n=4	8,5 (7; 10)	8,5 (6; 10)	12,5 (0; 25)	4/4 100%	74,4 (73; 75,8)
	ПГ, n=7	6 (4; 25)	3 (3; 10)	64 (13; 73)	5/7 71,43%	75,7 (72; 79)
	ББ+ПГ, n=10	10,5 (7; 13)	7 (4; 10)	21,5 (18; 40)	6/10 60,00%	74,95 (72,7; 77,2)
	ББ+ИКА, n=4	17,00 (12; 25)	4 (8; 8)	31,00 (20; 31)	2/4 50,00%	75,9 (75,9; 77,3)
	ББ+ПГ+ИКА, n=5	9 (6; 13)	7 (5; 8)	22 (19; 22)	3/5 60,00%	77,3 (75,8; 77,3)

Примечание: ББ — бета-адреноблокаторы; ПГ — аналоги простагландинов; ИКА — ингибиторы карбоангидразы.

выборку применяли Н-критерий Краскала – Уоллеса. Для оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для установления наличия связи между непрерывными переменными и порядковой категориальной переменной был использован дисперсионный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $<0,05$.

Результаты

Учитывая предполагаемое влияние длительности инстилляций на выраженность ССГ, а также опубликованные нами ранее данные, касающиеся установленной продолжительности использования

различных режимов гипотензивной антиглаукомной терапии в реальной клинической практике, все пациенты были разделены на две группы: со сроком течения болезни от 0,5 (полугода) до 2 (двух) лет и от 2 до 4-х лет [30, 31]. Сравнение влияния режимов терапии, наиболее часто назначаемых клиницистами, на проявления ССГ было проведено в возрастных подгруппах 50-60 (младшая), 61-70 (средняя), 71-80 (старшая) лет (табл. 1, 2). В подгруппу с анамнезом продолжительностью от 0,5 года до 2-х лет были включены 282 глаза (среди них 109 глаз основной группы и 173 глаза контрольной группы), в подгруппу с анамнезом 2-4 года — 275 глаз (в том числе 102 глаза основной группы и 173 глаза контрольной группы), которые получали на момент финального обследования один из перечисленных

Результаты объективных тестов и характеристики субъективного параметра OSDI у пациентов основной группы с установленной продолжительностью глаукомы от 2 до 4-х лет и группы контроля, Me (Q25%; Q75%), n=275

Возрастная группа, годы	Группы пациентов, абс.	Тест Ширмера, мм	Проба Норна, сек	OSDI, баллы	Окрашивание роговицы и конъюнктивы, ≥ 2 баллов по шкале Oxford	Возраст, годы
50-60	Контроль, n=65	16 (12; 18)	10 (7; 12)	19 (10; 27)	9/65 13,85% 95% ДИ (5,45-22,25%)	55,4 (52; 58,9)
	ББ, n=2	3 (2; 4)	9,5 (4; 15)	10 (10; 10)	2/2 100%	58,8 (58,8; 58,8)
	ПГ, n=7	10 (8; 18)	9 (6; 10)	39 (36; 43)	2/7 28,57%	55,2 (54,9; 58,3)
	ББ+ПГ, n=3	13 (12; 15)	8 (6; 12)	13 (12; 20)	1/3 33,33%	57,1 (55,7; 57,1)
	ББ+ИКА, n=6	20,5 (4; 23)	4 (3; 6)	56,00 (31; 60)	6/6 100%	56,20 (56,2; 57,7)
	ББ+ПГ+ИКА, n=3	7 (5; 15)	7 (5; 8)	26 (6; 26)	1/3 33,33%	58,9 (58,9; 59,2)
61-70	Контроль, n=78	15 (12; 18)	10 (7; 12)	13,5 (9; 23)	9/78 11,54% 95% ДИ (4,45-18,63%)	64,6 (62,2; 66,7)
	ББ, n=6	16 (15; 25)	15 (12; 20)	23,5 (19; 35)	4/6 66,67%	67,3 (62,3; 68,2)
	ПГ, n=4	16,5 (10,5; 21)	10 (9,5; 10)	39 (31; 47)	0/4 0,00%	63,7 (62,9; 64,5)
	ББ+ПГ, n=12	14,5 (12; 18,5)	7 (5,5; 11)	29,5 (19; 38)	4/12 33,33% 95% ДИ (6,66-60,00%)	65,9 (63,5; 68,05)
	ББ+ИКА, n=4	11,5 (7; 13,5)	5,5 (3,5; 12,0)	30,50 (30,5; 43)	2/4 50,00%	64,7 (62,45; 66,8)
	ББ+ПГ+ИКА, n=16	11,5 (4,5; 15)	6,5 (4; 9,5)	14 (10; 17)	1/16 6,25% 95% ДИ (0,00-18,11%)	64,5 (63,65; 66,7)
71-80	Контроль, n=30	13 (7; 17)	9 (5; 11)	21 (10; 31)	10/30 33,33% 95% ДИ (16,46-50,20%)	76,9 (74,1; 77,7)
	ББ, n=6	10 (3; 18)	5 (4; 6)	41 (21; 53)	4/6 66,67%	77,15 (73,2; 78,5)
	ПГ, n=5	7 (5; 11)	8 (7; 8)	39 (19; 90)	3/5 60,00%	72,5 (71,1; 72,5)
	ББ+ПГ, n=17	8 (5; 20)	5 (5; 11)	21 (10; 25)	8/17 47,06% 95% ДИ (23,33-70,79%)	74,8 (74,4; 78,1)
	ББ+ИКА, n=3	25,0 (13; 25)	6 (5; 8)	42,00 (23; 42)	0/3 0,00%	76,4 (71,9; 76,4)
	ББ+ПГ+ИКА, n=8	17,5 (7; 25)	3 (3; 4)	20 (14; 27)	2/8 25,00%	72,1 (71,85; 74)

Примечание: ББ — бета-адреноблокаторы; ПГ — аналоги простагландинов; ИКА — ингибиторы карбоангидразы.

режимов: монотерапия бета-адреноблокаторами (ББ) или аналогами простагландинов (ПГ), фиксированные или нефиксированные комбинации ББ+ПГ, ББ в сочетании с ингибитором карбоангидразы (ИКА), а также тройную (максимальную) медикаментозную терапию (ББ+ПГ+ИКА). Другие режимы терапии встречались значительно реже и для проведения сравнений между подгруппами, различающимися сроками лечения, не использовались. В обеих подгруппах контроль составили 132 пациента (173 глаза) без глаукомы, не получавших какой-либо местной гипотензивной терапии.

В возрастной подгруппе 50-60 лет наименьшая слезопродукция была характерна для максимального медикаментозного режима и, соответственно, для наибольшего количества инстилляций. Так,

значение теста Ширмера при терапии ББ+ПГ+ИКА составило 5 (4; 6) мм, в то время как в группе здоровых лиц и пациентов, получающих монотерапию ББ или комбинацию ББ+ИКА, показатели слезопродукции находились практически на одном уровне и составили 16 (12; 18), 13,5 (9; 20) и 24 (16; 25) мм соответственно. В свою очередь, время разрыва слезной пленки было значительно снижено при монотерапии ББ и при максимальном режиме (ББ+ПГ+ИКА) — 6 (5; 7) и 5 (2; 8) соответственно. Установлено, что у пациентов с глаукомой значения индекса OSDI значительно превышали показатели здоровых лиц (особенно в группе, получавшей ПГ), за исключением подгруппы ББ+ИКА, где субъективная оценка симптомов ССГ была минимальна и даже ниже, чем у пациентов,

не имеющих заболевания. Параметр окрашивания глазной поверхности (не менее 2 баллов по шкале Oxford) не был отмечен в подгруппах пациентов, получающих ПГ и ББ+ИКА, в то время как в подгруппах ББ и ББ+ПГ+ИКА был зарегистрирован более чем в половине случаев (66,7 и 50,0% соответственно).

Из данных, приведенных в таблице, следует, что в средней возрастной подгруппе 61-70 лет показатели тяжести ССГ у здоровых лиц были сопоставимы с таковыми в подгруппе 50-60 лет. Среди пациентов с ПОУГ различия были отмечены лишь в степени прокрашивания роговицы и конъюнктивы лиссаминовым зеленым в зависимости от режима терапии. Так, наибольшее число случаев с оценкой по шкале Oxford более 2 баллов отмечали в подгруппе ПГ, ББ+ИКА и ББ+ПГ и они составили 43,8; 66,7 и 41,7% соответственно.

У здоровых лиц в старшей возрастной подгруппе наблюдали более тяжелые проявления ССГ в сравнении с другими подгруппами. Эта закономерность была нами прогнозируема, так как проявления ССГ зависят от возраста пациентов [10]. Вместе с тем у пациентов с глаукомой объективные показатели также были хуже именно в этой возрастной группе, вне зависимости от режима терапии. При этом субъективный параметр (OSDI) значимо не отличался от других возрастных групп, за исключением пациентов, использующих монотерапию ПГ, у которых средний индекс OSDI был более чем в два раза выше — 64 (13; 73) балла. Также стоит отметить, что индекс OSDI был значительно ниже при использовании монотерапии ББ именно в этой возрастной группе и составил 12,5 (0; 25) балла. Максимальные субъективные симптомы ССГ во всех возрастных группах были выявлены у пациентов, получающих ПГ отдельно и в комбинации с другими гипотензивными препаратами.

Таким образом, при длительности существования болезни от 0,5 года до 2 лет во всех возрастных подгруппах в сравнении с контролем наибольшее угнетение суммарной слезопродукции и нарушение времени разрыва слезной пленки соответствуют максимальному медикаментозному режиму (предположительно, с максимальным количеством инстилляций) ББ+ПГ+ИКА ($p < 0,001$, $p = 0,007$ соответственно). Значимое ухудшение пробы Норна также отмечено на фоне использования монотерапии ПГ ($p = 0,027$). Показатели индекса OSDI в сравнении со здоровыми лицами были значимо выше у пациентов, получающих ПГ и ББ+ПГ ($p < 0,001$, $p = 0,043$ соответственно). Похожая тенденция отмечена и в случае окрашивания роговицы лиссаминовым зеленым. Так, степень прокрашивания более 2 баллов по шкале Oxford значимо чаще отмечали у пациентов, получающих лечение, содержащее аналоги простагландинов: монотерапия ПГ

($p = 0,005$) и максимальный режим ББ+ПГ+ИКА ($p = 0,046$). При этом результаты объективной и субъективной оценки выраженности ССГ в подгруппах пациентов с ПОУГ, использующих разные медикаментозные режимы, статистически не отличались.

В табл. 2 приведены сведения о результатах проведенных тестов у пациентов с анамнезом ПОУГ продолжительностью от 2 до 4-х лет. Нами был проведен анализ данных обследования при различных режимах терапии в сравнении с лицами с меньшим анамнезом заболевания. Так, в подгруппе пациентов в возрасте 50-60 лет с анамнезом заболевания от 2 до 4 лет обращает на себя внимание ухудшение результатов пробы Норна, степени прокрашивания роговицы и показателя OSDI у лиц с используемой терапией ББ+ИКА (субъективные симптомы ССГ были максимально выражены именно у этой подгруппы — 56 (31; 60) баллов) при сравнении с пациентами с меньшей продолжительностью болезни. Значительное уменьшение слезопродукции отмечено при использовании ББ и составило 3 (2; 4) мм, однако количество наблюдений было малым (2 пациента), что не позволяет с уверенностью говорить о значимой закономерности. При этом показатели субъективного индекса OSDI у этих пациентов были лучше — 10 (10; 10) баллов, что объясняется большим временем разрыва слезной пленки в сравнении с лицами с меньшей продолжительностью анамнеза — 9,5 (4; 15) и 6 (5; 7) с соответственно. В то же время по подгруппам с иными режимами показатели почти не отличались от пациентов со «стажем» глаукомы от 0,5 года до 2 лет.

В средней возрастной подгруппе индекс OSDI был выше (субъективных симптомов ССГ больше и возникали они чаще) при всех режимах за исключением максимального (ББ+ПГ+ИКА), при этом объективные показатели состояния глазной поверхности были сопоставимы или лучше в сравнении с лицами с меньшим анамнезом заболевания. В возрастной группе 71-80 лет отмечено значительное ухудшение показателя OSDI в сравнении с продолжительностью ПОУГ от 0,5 года до 2 лет у лиц, получающих монотерапию ББ и комбинацию ББ+ИКА — 41 (21; 53) и 42 (23; 42) балла соответственно. Слезопродукция была минимальна у пациентов подгруппы, получавшей ПГ (так же, как и у пациентов той же возрастной группы с меньшей длительностью глаукомы) и ББ+ПГ — 7 (5; 11) и 8 (5; 20) мм соответственно. В свою очередь, показатель стабильности слезной пленки (проба Норна) был худшим у пациентов, получавших ББ в виде монотерапии (5 (4; 6) с) или комбинации, в отличие от пациентов с меньшим анамнезом, у которых результаты этой пробы были ниже у лиц подгруппы ПГ (3 (3; 10) с). В то же время степень прокрашивания роговицы у пациентов с различными режимами не зависела от продолжительности болезни.

Корреляционные взаимоотношения между возрастом и показателями тяжести ССГ у лиц с глаукомой и здоровых обследуемых на момент финального обследования, n=866

	Возраст	Проба Норна	Тест Ширмера	Индекс OSDI
Возраст	1,000000	-0,207084, p<0,05	-0,190063, p<0,05	0,116929, p<0,05
Проба Норна	-0,207084, p<0,05	1,000000	0,271991, p<0,05	-0,174617, p<0,05
Тест Ширмера	-0,190063, p<0,05	0,271991	1,000000	-0,130050, p<0,05
Индекс OSDI	0,116929, p<0,05	-0,174617	-0,130050	1,000000

При сравнении с контролем, как и в группе лиц с меньшей длительностью глаукомы, во всех возрастных подгруппах наибольшее угнетение суммарной слезопродукции и нарушение времени разрыва слезной пленки отмечали при максимальном медикаментозном режиме: $p=0,029$ и $p=0,004$ соответственно. При этом показатели индекса OSDI в сравнении со здоровыми лицами были значимо выше у пациентов, получающих ББ+ПГ ($p=0,001$). Статистическую значимость отличий показателя прокрашивания роговицы и конъюнктивы в сравнении с контролем оценить не удалось в связи с малым количеством наблюдений при различных режимах.

Исходя из вышеизложенного, следует отметить сопоставимость результатов в обеих подгруппах пациентов (при продолжительности глаукомы от 0,5 года до 2 лет и в течение 2-4 лет). Так, гипотензивный режим, включающий сочетание препаратов трех групп с соответственно максимальным количеством инстилляций в течение суток (3-5 раз), характеризовался наиболее выраженным угнетением функциональных показателей слезы и пре-роговичной слезной пленки. Значительная выраженность проявлений ССГ также ассоциировалась с комбинацией ББ+ПГ. Кроме того, обращает на себя внимание значительно преобладающая выраженность субъективной симптоматики ССГ (показатель OSDI) в старшей возрастной группе на фоне использования монотерапии ПГ, однако небольшое количество случаев наблюдений не позволяет говорить о статистической значимости этого показателя.

Учитывая приведенные выше данные, нами была проанализирована зависимость проявлений роговично-конъюнктивального ксероза от количества инстилляций гипотензивных препаратов (оценивали результаты обследования всех пациентов с ПОУГ). Ранее мы установили, что число инстилляций зависит от стадии глаукомы (чем более выражена стадия болезни, тем больше препаратов получает пациент и соответственно выше кратность инстилляций) и в меньшей степени — срока анамнеза заболевания. Поэтому на предварительном

этапе для упрощения анализа и более наглядного представления результатов мы провели оценку корреляции между возрастом, объективными тестами (тест Ширмера, проба Норна, окраска лиссаминовым зеленым) и субъективной оценкой (индекс OSDI) у пациентов с глаукомой. Так, с увеличением возраста больных глаукомой уменьшается слезопродукция и прямо пропорционально ей стабильность слезной пленки (коэффициенты корреляции составили -0,111620 и -0,142879 соответственно). При этом стоит учитывать, что у пациентов более старшего возраста анамнез глаукомы и длительность использования гипотензивных средств также были больше. Однако показатель OSDI не зависит от возраста (коэффициент корреляции был отрицательным слабым, -0,020202). Крайне важным мы посчитали и выявление корреляции между показателями тяжести ССГ и возрастом в популяции здоровых лиц. Было установлено, что показатели слезопродукции и стабильности слезной пленки у здоровых лиц обратно пропорциональны увеличению возраста, а параметр OSDI — прямо пропорционален (коэффициенты корреляции составили: -0,218285; -0,134079 и 0,217053 соответственно), т. е. чем старше пациент, тем больше объективных и субъективных признаков ССГ.

Поскольку на момент финального обследования средний возраст пациентов основной группы составил 68,45 (62,7;74,5) года, а в группе сравнения — 60,9 (52,00;68,8) года ($p<0,001$), точно проследить влияние лечения глаукомы на ССГ было нельзя. Для оценки корреляции между показателями тяжести «сухого глаза» в целом необходимо допустить, что наличие глаукомы и терапии не определяют изменение симптоматики ССГ, и объединить всех обследуемых в одну группу.

Как видно из табл. 3, корреляции между показателями тяжести ССГ и возрастом для всех обследуемых были значимы ($p<0,05$), но связь эта была слабой. При дальнейшем анализе мы оценивали всю выборку без деления на возрастные группы. Для установления же наличия связи между

Таблица 4

Результаты теста Ширмера, пробы Норна и индекса OSDI у здоровых обследуемых и лиц с ПОУГ в зависимости от степени прокрашивания роговицы и конъюнктивы, n=866 глаз

Степень окрашивания роговицы и конъюнктивы по шкале Oxford, баллы	Тест Ширмера, мм	Проба Норна, сек	Индекс OSDI, баллы
0, n=250	15,00 (12,00; 20,00)	10,00 (6,00; 12,00)	16,00 (10,00; 28,00)
1, n=318	13,00 (9,00; 18,00)	8,00 (5,00; 10,00)	21,00 (13,00; 31,00)
2, n=186	10,00 (6,00; 15,00)	7,00 (4,00; 9,00)	23,00 (15,00; 34,00)
3, n=97	8,00 (5,00; 12,00)	5,00 (3,00; 8,00)	28,00 (21,00; 40,00)
4 или 5, n=15	5,00 (4,00; 8,00)	4,00 (2,00; 6,00)	36,00 (28,00; 50,00)
Всего, n=866	13,00 (8,00; 17,00)	8,00 (5,00; 10,00)	21,00 (13,00; 31,00)

Таблица 5

Значения индекса OSDI у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от числа инстилляций и стадии глаукомы, Me (Q25%; Q75%), n=866

Подгруппы пациентов	Индекс OSDI	Число инстилляций гипотензивных препаратов
Контрольная группа, n=225	15,00 (9,00; 25,00)	не применялись
Начальная стадия глаукомы, n=314	20,00 (13,00; 21,00)	2,00 (1,00; 3,00)
Развитая стадия глаукомы, n=174	25,00 (20,00; 35,00)	3,00 (1,00; 3,00)
Далеко зашедшая стадия глаукомы, n=153	28,00 (15,00; 38,00)	3,00 (1,00; 4,00)
Значимость отличий, p/U	$p_{1,2}<0,001$; $U=-4,522$ $p_{1,3}<0,001$; $U=-3,389$ $p_{2,3}=0,585$; $U=0,547$ $p_{K,1}<0,001$; $U=-4,289$ $p_{K,2}<0,001$; $U=-7,688$ $p_{K,3}<0,001$; $U=-6,384$	$p_{1,2}<0,001$; $U=-3,968$ $p_{1,3}<0,001$; $U=-4,282$ $p_{2,3}=0,568$; $U=0,571$

Примечания: 1 — начальная стадия глаукомы, 2 — развитая стадия глаукомы, 3 — далеко зашедшая стадия глаукомы, K — контроль/здоровые лица.

показателями теста Ширмера, пробы Норна, индекса OSDI (непрерывными переменными) и степенью окрашивания роговицы (порядковая категориальная переменная) был использован дисперсионный анализ (табл. 4). Следует отметить, что окрашивание роговицы было аналогичным при соответствующих значениях тестов Ширмера и Норна, вне зависимости от возраста пациента.

Данные, приведенные в табл. 4, демонстрируют динамику увеличения индекса OSDI и уменьшения показателей теста Ширмера, пробы Норна при увеличении степени окрашивания роговицы. Так, например, при степени окрашивания роговицы и конъюнктивы 1 по шкале Oxford результаты теста Ширмера составили 13,0 (9,0; 18,0) мм, пробы

Норна — 8,0 (5,0; 10,0) с, а индекс OSDI составил 21,0 (13,0; 31,0), в то время как при степени окрашивания роговицы и конъюнктивы 3 по шкале Oxford эти результаты были равны 8,0 (5,0; 12,0) мм; 5,0 (3,0; 8,0) с и 28,0 (21,0; 40,0) баллам соответственно. Таким образом, учитывая корреляцию всех тестов между собой, одновременное использование их при сравнении подгрупп не имеет смысла. Так, зная значения индекса OSDI у пациента, мы можем косвенно судить о слезопродукции, стабильности слезной пленки и степени окрашивания роговицы.

Для оценки зависимости выраженности симптомов «сухого глаза» от кратности инстилляций нами был выбран субъективный показатель (табл. 5).

Исходя из данных, приведенных в табл. 5, следует, что начальная, развитая и далеко зашедшая стадии глаукомы объяснимо отличались по числу используемых препаратов и кратности их использования. Показатель OSDI оказался статистически значимо выше в продвинутых стадиях заболевания в сравнении с начальной глаукомой. Однако разница в субъективной симптоматике ССГ между развитой и далеко зашедшей стадиями не достигала статистической значимости. Учитывая доказанную выше связь субъективного показателя с объективными тестами, можно предположить, что степень выраженности ССГ у пациентов с глаукомой зависит от кратности инстилляций, которая в свою очередь определяется анамнезом заболевания и стадией ПОУГ.

Заключение

В рамках исследования у лиц с глаукомой установлено уменьшение слезопродукции, снижение стабильности слезной пленки, изменение клеточ бульбарной конъюнктивы и определено большее число жалоб (по опроснику OSDI) по сравнению с данными контрольной группы. Сравнительный анализ проводили в соответствующих возрастных когортах, сформированных по декадам жизни, что позволило избежать возможных проблем, связанных с различиями в среднем возрасте лиц основной и контрольной групп.

Степень выраженности объективных симптомов ССГ зависит от режима медикаментозной терапии. Наибольшее угнетение показателей слезопродукции и стабильности прероговичной слезной пленки характерно для максимальных режимов (ББ+ПГ, ББ+ПГ+ИКА), сопровождающихся наибольшей кратностью инстилляций в течение суток. Интенсивность жалоб на этапе финального обследования прямо пропорциональна длительности медикаментозной терапии глаукомы. Также была установлена связь длительности местной гипотензивной терапии и синдрома «сухого глаза».

Полученные данные с определенностью позволяют говорить о необходимости учитывать возможные перспективы развития и прогрессирования ССГ при планировании стратегии медикаментозного лечения глаукомы. Это позволит минимизировать степень дискомфорта, улучшить качество жизни и комплаенс данной категории больных и в конечном итоге обеспечить более качественную и эффективную терапию основного заболевания.

Ограничения исследования

В исследование включены неоднородные массы подгрупп пациентов с разными стадиями глаукомы. Так, на момент диагностирования заболевания I стадия была установлена на 428 глазах, развитая — на 164 глазах, и III стадия — на 49 глазах.

В то же время при финальном обследовании таких глаз было 314, 174 и 153 соответственно. Таким образом, глаз с далеко зашедшей стадией глаукомы было в 2 раза меньше, чем с начальной стадией заболевания, что соответствует естественной убыли населения. Лица основной и контрольной групп при анализе общей совокупности выборки отличались по возрастным характеристикам статистически значимо. При анализе гипотензивного режима не учитывали и не делали различия в фиксированных и нефиксированных антиглаукомных комбинациях. Также не принимали во внимание наличие или отсутствие консерванта, его тип и концентрацию в лекарственных препаратах, принимаемых пациентами. Вместе с тем в условиях рутинной клинической практики лечебный режим, включающий препараты с различными типами и концентрациями консерванта, является наиболее приближенным к реальности. Сохраняется необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с обязательным включением пациентов с впервые выявленной глаукомой, не получавших ранее лечение.

Литература/References

1. Нестеров А.П., Алексеев В.Н., Алексеев И.Б., Амиров А.Н., Астахов Ю.С., Балалин С.В. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 457 с. [Natsionalnoe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyusjkh vrachei: 3e izdanie. [National glaucoma guidelines: for medical practitioners] 3rd ed. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015; 457 p. (In Russ.)].
2. Нестеров А.П. Глаукомная оптическая нейропатия. *Вестник офтальмологии* 1999; 115(4):3-6. [Nesterov A.P. Glaucomatous optic neuropathy. *Vestn Ophthalmol* 1999; 115(4):3-6. (In Russ.)].
3. Realini T., Barber L., Burton D. Frequency of asymmetric intraocular pressure fluctuations among patients with and without glaucoma. *Ophthalmology* 2002; 109(7):1367-1371.
4. Varma R., Hwang L.-J., Grunden J.W., Bean G.W. Inter-visit intraocular pressure range: an alternative parameter for assessing intraocular pressure control in clinical trials. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(2):330-342. doi: 10.1016/j.optom.2015.12.001.
5. Куроедов А.В. Первичная открытоугольная глаукома (дискуссия-обзор). *Новости глаукомы* 2007; 4:31. [Kuroedov A.V. Primary open-angle glaucoma in different age groups. *Glaucoma News* 2007; 4:31. (In Russ.)].
6. Weinreb R.N., Friedman D.S., Fechtner R.D. et al. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:458-467. doi: 10.1016/j.ajo.2004.04.054.
7. Курышева Н.И., Паршунина О.А. и др. Новые диагностические маркеры глаукомы. *Новости глаукомы* 2015; 1(33):131-133. [Kuryshcheva N.I., Parshunina O.A. et al. New diagnostic markers of glaucoma. *Glaucoma News* 2015; 1(33):131-133. (In Russ.)].
8. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: Implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmologica* 2008; 86(7):716-726. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01250.
9. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3): 262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
10. Куроедов А.В., Городничий В.В., Александров А.С. и др. Индикаторы информативности развития глаукомы при структурно-топографическом анализе диска зрительного нерва (на примере изучения результатов лазерной поляриметрии и компьютерной ретинометрии). *Глаукома* 2007; 6(3): 10-16. [Kuroedov A.V., Gorodnichii V.V., Aleksandrov A.S. et al.

- Information indicators of glaucoma development at structural topographic analysis of ONH (as an example study the results of laser scanning polarimetry and Heidelberg Retina Tomography). *Glaucoma* 2007; 6(3):10-16. (In Russ.).
11. Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Бубнова И.А. и др. Влияние центральной толщины роговицы на результаты тонометрии. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):1-7. [Avetisov S.E., Petrov S.Yu., Bubnova I.A. et al. Impact of corneal central thickness on tonometry results. *Vestn Oftalmol* 2008; 124(5):1-7. (In Russ.).]
 12. Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Мартынова Е.Б. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2001; 2(2):38-40. [Alekseev V.N., Egorov E.A., Martynova E.B. About intraocular pressure level in average population. *Clinical RMJ Ophthalmology* 2001; 2(2):38-40. (In Russ.).]
 13. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2014; 2(12):74-84. [Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Primary open-angle glaucoma: patient's age and disease duration at which blindness may occur. *Med Biol Probl Life* 2014; 2(12):74-84. (In Russ.).]
 14. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Мединформагентство 2008; 360 с. [Nesterov A.P. Glaucoma. [Glaucoma]. M.: Medical News Agency, 2008. 360 p. (In Russ.).]
 15. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 464 с. [Brzhetskii V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Sindrom sukhogo glaza i zabolovaniya glaznoi poverkhnosti: klinika, diagnostika, lechenie. [Dry eye syndrome and ocular surface disease: clinic, diagnostics, treatment]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2016; 464 p. (In Russ.).]
 16. Cvenkel I.S., Fleer M.S. Symptoms and signs of ocular surface disease related to topical medication in patients with glaucoma *Clin Ophthalmol* 2015; (9):625-631. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.06.18.
 17. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Синдром «сухого глаза» у больных с врожденной глаукомой. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2003; 4(3):139-141. [Brzhetskii V.V., Somov E.E. Dry eye syndrome in patients with inherited glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2003; 4(3):139-141. (In Russ.).]
 18. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2015; 16(3):111-123. [Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Optimum performance of the upper limit of IOP in patients with advanced stage primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2015; 16(3):111-123. (In Russ.).]
 19. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 6(3):4-7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *J Rus Ophthalmol* 2013; 6(3):4-7. (In Russ.).]
 20. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Мурова Л.Х., Матюхина Е.Н. Результаты диспансерного наблюдения и поликлинического этапа лечения больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2012; 11(4):31-35. [Bikbov M.M., Babushkin A.E., Murova L.H., Matuyhina E.N. Results of case follow-up and out-patient phase of treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2012; 11(4):31-35. (In Russ.).]
 21. Листопадова Н.А., Тугуши О.А., Агалакова Л.С. и др. Анализ эффективности длительности монотерапии бета-блокаторами и дополнительной терапии простагландинами при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 7(4):17-19. [Listopadova N.A., Tugushy O.A., Agalakova L.S. et al. The analysis of long-term β -blockers monotherapy and additional prostaglandin therapy efficiency in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2008; 7(4):17-19. (In Russ.).]
 22. Lemij H.G., Hoevenaars J.G., van der Windt C., Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol* 2015; (9):783-784. doi: 10.2147/OPTH.S78918.
 23. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина* 2014; 92(12):64-72. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Model of primary open-angle glaucoma outcomes. *Clin Med* 2014; 92(12):64-72. (In Russ.).]
 24. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Синдром «сухого глаза». СПб.: Аполлон 1998; 96 с. [Brzhetskii V.V., Somov E.E. Sindrom "sukhogo glaza". [Dry eye syndrome]. Saint Petersburg: Apollon Publ., 1998. 96 p. (In Russ.).]
 25. Бойко Э.В., Симакова И.Л., Якушев Д.Ю. и др. Синдром «сухого глаза» при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2015 131(3):22-26. [Boiko E.V., Simakova I.L., Yakushev D.Yu. et al. Dry eye syndrome in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2015; 131(3):22-26 (In Russ.).]
 26. Arici M.K., Arici D.S., Topalkara A. et al. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28(2):113-117.
 27. Голубев С.Ю., Куроедов А.В. К вопросу о выборе экономически эффективного препарата для профилактики и лечения синдрома «сухого глаза». *Синдром «сухого глаза»* 2002; 3:12-14. [Golubev S.Yu., Kuroedov A.V. Choice of cost-effective medicine for the prevention and treatment of dry eye syndrome. *Sindrom "sukhogo glaza"* 2002; 3:12-14. (In Russ.).]
 28. Голубев С.Ю., Куроедов А.В. Первые результаты использования анализа полезности затрат (cost-utility analysis) для оценки эффективности применения нестероидных противовоспалительных препаратов в раннем послеоперационном периоде. Сб. ст. «HRT-Клуб Россия-2004». М., 2004; 34-41. [Golubev S.Yu., Kuroedov A.V. The first results of the use of cost-utility analysis to assess the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the early postoperative period. Abstract book «HRT Club 2004». Moscow, 2004; 34-41. (In Russ.).]
 29. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *РМЖ Клиническая офтальмология* 2017; 17(2):74-82. [Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2017; 17(2):74-82. (In Russ.).]
 30. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):19-35. [Abyшева L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):19-35. (In Russ.).]
 31. Erb C., Gast U., Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(11):1593-1601. doi: 10.1007/s00417-008-0881-9.

Поступила 06.07.2017