

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ВЛИЯНИЯ КОНСЕРВАНТОВ НА ПОВЕРХНОСТЬ ГЛАЗА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

Еричев В.П., доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе¹;

Амбарцумян К.Г., врач-офтальмолог, соискатель^{2,3};

Федоров А.А., кандидат медицинских наук, заведующий отделом патогистологии¹.

¹ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН, 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11 А, Б;

²МЦ «Канакер-Зейтун», глаукомное отделение глазной клиники, 0069, Республика Армения, Ереван, ул. Нерсисяна, 7;

³МБУЗ «Городская больница» УЗА МО, 353400, Российская Федерация, Анапа, ул. Крымская, 24.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнить клинические проявления изменения поверхности глаза, связанные с длительным применением антиглаукомных препаратов простагландинового ряда, содержащих и не содержащих консервант, провести сравнительный морфологический анализ биоптатов конъюнктивы в исследуемых группах.

МЕТОДЫ. В исследовании приняло участие 90 пациентов в возрасте от 35 до 89 лет ($64,5 \pm 11,3$ года), из них 36 мужчин и 54 женщины. Первые две группы составили пациенты с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I-III стадий, которым были назначены тафлотан без консерванта, фирмы «Santen» (0,0015% тафлупрост в одноразовых тубиках-капельницах по 0,3 мл) (1-я группа) и 0,005% латанопрост с 0,02% бензалкония хлоридом или 0,004% травопрост с 0,015% бензалкония хлоридом (2-я группа). Средняя длительность лечения в рамках исследования составила 135 дней, минимальная — 90 дней. Контрольная группа состояла из пациентов с возрастной катарактой различной степени зрелости, не получавших местной терапии. Всем пациентам в начале и в конце исследования проведена оценка состояния поверхности глаза на наличие синдрома «сухого глаза» (ССГ), включавшая жалобы по опроснику OSDI (Ocular Surface Disease Index), определение степени конъюнктивальных складок (LIPCOF), времени разрыва слезной пленки (ВРСП), степени окрашивания глазной поверхности бенгальским розовым (БР), теста Ширмера 1. Выборочно в конце исследования во время

выполнения хирургического лечения взяты биоптаты конъюнктивы для морфологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлены статистически значимые гендерные различия частоты встречаемости ССГ: у 78% женщин (42/54) и у 39% мужчин (14/36). В конце исследования отмечено статистически значимое снижение баллов OSDI в обеих группах по сравнению со стартовыми данными без межгрупповых различий, а также теста Ширмера 1 во 2-й группе. Осложнения лечения (гиперемия, увеличение стадии ССГ и прогрессирование катаракты) отмечены в трех глазах в 1-й группе и в 11 глазах во 2-й группе (разница статистически значима). В группах гиперемия отмечена у 6% (2 глаза) и 17% (6 глаз) соответственно. Во 2-й группе выявлено усиление стадии ССГ, коррелирующее со снижением теста Ширмера 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Тафлупрост без консерванта является эффективным и безопасным гипотензивным препаратом из ряда аналогов простагландинов. Он лучше переносится, вызывая наименьшее количество жалоб во время инстилляций, а при длительном применении — меньшие побочные эффекты (гиперемия, усиление имеющегося ССГ и др.) по сравнению с другими препаратами аналогичной фармакологической группы, содержащими консервант, что подтверждает и сравнительное морфологическое исследование биоптатов конъюнктивы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тафлупрост, простагландины, бензалкония хлорид, конъюнктивит, поверхность глаза, глаукома, морфология.

Для контактов:

Амбарцумян Карине Грачиковна, e-mail: rms1763@mail.ru

ENGLISH

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL EVIDENCE OF THE EFFECT OF PRESERVATIVES ON THE EYE SURFACE IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Deputy Director for Science¹;

AMBARTSUMYAN K.H., M.D., postgraduate^{2,3};

FEDOROV A.A., Ph.D., Head of the Pathological Anatomy Department¹.

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Medical Sciences, 11 AB Rossolimo str., Moscow, Russian Federation, 119021;

²Glaucoma department of Eye Clinic, «Qanaqer-Zeytun» Medical Center, 7 Nersisyan str., Yerevan, Republic of Armenia, 0069;

³Municipal Hospital of Anapa, 24 Krimskaya str., Anapa, Russian Federation, 353400.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To compare clinical features related to changes in the eye surface caused by long term use of prostaglandin antiglaucoma agents, containing and not containing preservatives, and to perform comparative morphological analysis of the conjunctival biopsies in the study groups.

METHODS: The study was performed on 90 patients aged 36 to 89 years (mean age 64.5±11.3 years), including 36 males and 54 females. The first two groups were comprised of the patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma stage 1-3, who were prescribed Taflotan without preservatives produced by «Santen» (tafluprost 0.0015% solution in single use 0.3 ml dripping tubes) (1st group) and 0.005% latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride or 0.004% travoprost with 0.015% benzalkonium chloride (2nd group). Mean duration of treatment within the frameworks of the study was 135 days, minimal — 90 days. The control group included patients with age-related cataract of various degree of maturation who did not receive local treatment. In the beginning and the end of the study, all patients underwent assessment of the eye surface condition for Dry Eye Syndrome (DES), including symptom scope according to the OSDI (Ocular Surface Disease Index); assessment of the conjunctival folds degree (LIPCOF); the tear film rupture time (TFRT); the degree of Rose Bengal staining of the eye surface (RB); and Schirmer 1 test. At the end of the study selective biopsies were performed during the surgery.

RESULTS: Statistically significant gender differences in DES incidence were revealed: 78% of females (42/54) versus 39% of males (14/36). At the end of the study statistically significant decrease in OSDI score in both groups was revealed, compared to baseline data without differences between the groups, as well as Schirmer 1 test in the second group. Treatment complications (hyperemia, subcompensated intraocular pressure, DES and cataract progression) were noted in 3 eyes in the first group, and 11 eyes in the second group (the difference was statistically significant). Hyperemia was revealed in 6% (2 eyes) and 17% (6 eyes), in the first and second group, respectively. In the second group DES progression was revealed, showing correlation with decreased tear expression during Schirmer 1 test.

CONCLUSION: Tafluprost without preservatives is an effective and safe hypotensive agent from the group of prostaglandin analogues. It is better tolerated, causes least complaints during instillation, and less adverse effects in the long term use (hyperemia, advancement of the preexisting Dry Eye Syndrome, etc.) when compared to other medications from the same pharmacologic group containing preservatives, which is confirmed by comparative morphological assessment of conjunctiva biopsies.

KEYWORDS: tafluprost, prostaglandins, benzalkonium chloride, conjunctiva, eye surface, glaucoma, morphology.

Глаукома считается одной из важных медико-социальных проблем в офтальмологии, так как занимает одно из ведущих мест среди причин слабовидения, слепоты и инвалидности [1]. По статистике, в 2010 г. в РФ зарегистрировано 1 103 000 больных глаукомой, что составляет 951,2 на 100 тыс. взрослого населения [2].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), являясь хроническим заболеванием, требует рационального длительного лечения и систематического контроля, важным элементом которого является

достижение компенсированного внутриглазного давления (ВГД) и, как результат, стабилизация глаукомного процесса [3, 4]. В последние годы появились данные о том, что глаукома часто сочетается с синдромом «сухого глаза» (ССГ), который может быть следствием длительной местной терапии глаукомы на фоне инволюционных изменений и возможной соматической патологии. Если в возрастной группе старше 60 лет в зависимости от пола и наличия факторов риска ССГ встречается в 15-20%, то среди больных глаукомой того же возраста

распространенность ССГ резко возрастает [5]. С. Erb et al., проведя обследование более 20 тыс. пациентов с ПОУГ из 900 центров Германии, выявили связь между ССГ и глаукомой, полом, системными заболеваниями (гипертонией, сахарным диабетом и др.) и применением лекарств. По их данным, ССГ чаще встречается: у женщин, страдающих ПОУГ, чем у мужчин с той же патологией (56,9 против 45,7%); при псевдоэкзофалиативной глаукоме, чем при простой и пигментной; при использовании трех и более антиглаукомных препаратов у больных с длительным «стажем» глаукомы [6, 7].

Е. Leung et al. среди пациентов с ПОУГ обнаружили ССГ в 59-61% (в зависимости от использованных методов диагностики) и показали, что капли, содержащие консервант, в 2 раза чаще вызывают изменения роговицы [8]. Необходимость длительной терапии глаукомы с использованием готовых лекарственных форм делает актуальным изучение взаимосвязи между частотой развития ССГ и длительностью местного гипотензивного лечения ПОУГ. Наличие ССГ у таких больных приводит к появлению дискомфорта после закапывания, что при кажущемся отсутствии положительного эффекта от лечения может привести к несоблюдению предписаний врача и, как следствие, к дестабилизации глаукомного процесса [9].

Большинство готовых глазных лекарственных форм содержат консервант, необходимый для поддержания стерильности и стабильности состава, а в некоторых случаях — для улучшения проникновения активного вещества в переднюю камеру. Из множества синтезированных во второй половине XX века консервантов наибольшее распространение в офтальмологии получил бензалкония хлорид (БХ), концентрация которого в различных глазных каплях варьирует в широких пределах: от 0,004 до 0,02%.

По статистике, 84% глаукомных больных используют глазные капли с консервантами (БХ+), 13% — без консервантов (БХ–), и 3% — комбинацию капель (БХ+ и БХ–). Субъективные и объективные признаки ССГ при использовании капель, содержащих БХ, встречаются более чем в 2 раза чаще, а при переводе больных на капли без БХ состояние поверхности глаза значительно улучшается [10].

Влияние аппликации БХ на поверхность глаза состоит из цепочки реакций: дестабилизация слезной пленки из-за детергентного эффекта БХ, повреждение и нарушение целостности клеток эпителия роговицы и конъюнктивы, снижение продукции специфичного для бокаловидных клеток протеина MUC5AC и потеря самих бокаловидных клеток конъюнктивы, усиление воспалительного ответа, при длительном влиянии незначительных доз БХ — запрограммированная гибель, или апоптоз, клеток конъюнктивы и роговицы. Токсические эффекты БХ являются дозо- и времязависимыми [11].

М. Arici et al. у больных ПОУГ, длительно получавших гипотензивное лечение, выявили значительное снижение данных теста Ширмера и времени разрыва слезной пленки (ВРСП) (недостаточность водного и липидного компонента), а проведенная ими импрессионная цитология показала снижение плотности бокаловидных клеток, что проявлялось вторичной недостаточностью муцинового слоя [12-14].

Сравнение действия различных концентраций БХ в эксперименте на животных показало, что использование его 0,1% раствора дважды в день приводит к индукции ССГ: дефициту водного компонента по данным теста Ширмера и муцинового компонента слезной пленки (уменьшению плотности бокаловидных клеток и, как следствие, уменьшению количества MUC5AC) — уже к 7 дню, а применение больших концентраций и более частых инстилляций вызывает еще большие изменения глазной поверхности вплоть до конъюнктивально-роговичного ксероза [15].

Влияние различных концентраций БХ на жизнеспособность клеток эпителия конъюнктивы *in vitro* показало следующее: 0,05 и 0,1% концентрации БХ вызывают немедленный лизис и гибель клетки, в то время как 0,01% БХ приводит к пролонгированной запрограммированной клеточной гибели, к апоптозу, со всеми характерными его признаками: сморщиванием и фрагментацией ядра и самой клетки, конденсацией хроматина по периферии ядра, выработкой апоптотических маркеров Apo 2,7 и др. Эти изменения происходят в 24-72 часа и являются дозозависимыми [16].

В исследовании *in vivo* P. Pisella et al. изучали экспрессию маркеров воспаления: человеческого лейкоцитарного антигена-DR (HLA-DR), молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и MUC5AC-связанную продукцию муцина с использованием импрессионной цитологии на образцах конъюнктивы, полученных от нестрадающих глаукомой и от пациентов с глаукомой, получавших как минимум в течение 1 года лечение латанопростом с консервантом, или тимололом с консервантом, или тимололом без консерванта. Латанопрост оказывал меньший токсический эффект, чем тимолол с консервантом, и оба препарата были менее токсичными, чем БХ сам по себе, что свидетельствует о большем потенциальном защитном эффекте аналога простагландина против токсичности БХ по сравнению с бета-блокатором. В то же время тимолол без консерванта не проявил какого-либо цитотоксического влияния [17].

Спорным остается вопрос, является ли длительное использование гипотензивных капель с консервантом фактором риска послеоперационного рубцевания. При исследовании биоптатов конъюнктивы пациентов, получавших длительные (более 3 лет) инстилляции нескольких гипотензивных

препаратов, получены противоречивые данные. Одни авторы не находят достоверных изменений по сравнению с контролем и считают, что антиглаукомные капли не приводят к появлению воспалительных клеток и фиброзу конъюнктивы [18, 19].

Другие на моделях животных и клинических исследованиях указывают на то, что консервантам присущи различная степень кератинизации и воспалительной инфильтрации в области лимба, в строме и эпителии конъюнктивы (значительное увеличение количества фибробластов, макрофагов, тучных клеток и лимфоцитов), что является картиной субклинического воспаления и влияет на течение послеоперационного периода, приводя к рубцовым реакциям и снижению успеха операции [20-22].

N. Ariturk et al. изучали влияние гипотензивных средств по биопсиям конъюнктивы пациентов, которым выполнялись фистулизирующие операции. Биопсии конъюнктивы были получены от 10 нелеченых лиц и от 31 леченого пациента соответствующего возраста: 5 пациентов получали гипотензивную терапию в течение 2 мес. (группа А), 4 — в течение 2-12 мес. (группа В) и 22 — в течение >12 мес. (группа С). Большинство больных использовали комбинацию бета-блокатор + симпатомиметик + миотик. Патогистологическая оценка при помощи световой микроскопии не выявила патологических изменений в группе А; однако в группе С было обнаружено увеличение в субэпителиальной зоне лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов и фибробластов [23-25].

Одним из подходов в решении проблемы, связанной с длительной терапией глаукомы, является использование препаратов, не содержащих консерванты. В настоящее время единственным препаратом из группы аналогов простагландинов, не содержащим консервант, является тафлотан (0,0015% тафлупрост, производство фирмы «Santen»).

При сравнении гипотензивного эффекта и переносимости аналогов простагландинов до и после перевода больных с латанопроста, содержащего БХ, на тафлупрост без БХ выявлено, что оба препарата обладают сходным гипотензивным действием, но тафлупрост вызывает значительно меньше субъективных и объективных изменений. Через 3 мес. отмечено уменьшение субъективных симптомов «сухого глаза» по опроснику OSDI и OSSG, снижение осмолярности слезы, увеличение ВРСП, уменьшение окрашивания роговицы и конъюнктивы флюоресцеином. Замена на тафлотан без консерванта в данном исследовании привела к улучшению состояния поверхности глаза и комфортности во время инстилляций капель при сохраняющемся на том же уровне гипотензивном эффекте [26, 27].

Цель настоящего исследования — сравнить клинические проявления изменения поверхности глаза, связанные с длительным применением антиглаукомных препаратов простагландинового ряда,

содержащих и не содержащих консервант, провести сравнительный морфологический анализ биоптатов конъюнктивы в исследуемых группах.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное контролируемое клиническое исследование, в котором приняли участие 90 случайно отобранных пациентов в возрасте от 35 до 89 лет ($64,5 \pm 11,3$ года), из них 36 мужчин и 54 женщины. Больные были разделены на 3 группы. Первые две группы составили пациенты с впервые выявленной ПОУТ I-III стадий. После проведения общепринятого и специального обследований и верификации диагноза 1-й группе (30 пациентов, 34 глаза) был назначен препарат тафлотан без консерванта 1 раз в день вечером. Вторая группа, состоявшая из 30 больных (35 глаз), получала 0,005% латанопрост с 0,02% БХ или 0,004% травопрост с 0,015% БХ также 1 раз в день вечером. Средняя длительность лечения в рамках исследования составила 135 дней, минимальная — 90 дней. Контрольная 3-я группа была сформирована из 30 пациентов (30 глаз) с возрастной катарактой различной степени зрелости (пациенты не получали местную терапию). Критериями исключения являлись: предшествующие глазные операции, длительные (в течение трех и более мес.) инстилляций каких-либо глазных капель, воспалительные заболевания переднего отрезка глаза в течение последних 3 мес., дистрофии конъюнктивы и роговицы. Кроме комплексного стандартного офтальмологического обследования всем пациентам в начале и в конце исследования проведена оценка состояния поверхности глаза на наличие ССГ, включавшая жалобы по опроснику OSDI (Ocular Surface Disease Index), объективное определение таких критериев, как степень конъюнктивальных складок (LIPCOF), время разрыва слезной пленки (ВРСП), степень окрашивания глазной поверхности бенгальским розовым (БР), тест Ширмера 1. Выборочно в конце исследования во время выполнения хирургического лечения взяты биоптаты конъюнктивы для морфологического исследования.

Оценка состояния глазной поверхности была принята за основной фактор влияния глазных капель. Такие побочные эффекты, как зуд, жжение, ощущение инородного тела, затуманивание зрения при закапывании капель, фиксировались в опроснике OSDI. Отдельно отмечали наличие гиперемии. Такие изменения, как потемнение радужки и рост ресниц, во внимание не принимали.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программного пакета Statistica 6.0. Нормальность распределения количественных признаков проверяли с использованием критериев Шапиро – Уоллиса, Колмогорова – Смирнова и поправки Лиллиефорса. Рассчитывали медианы, минимум

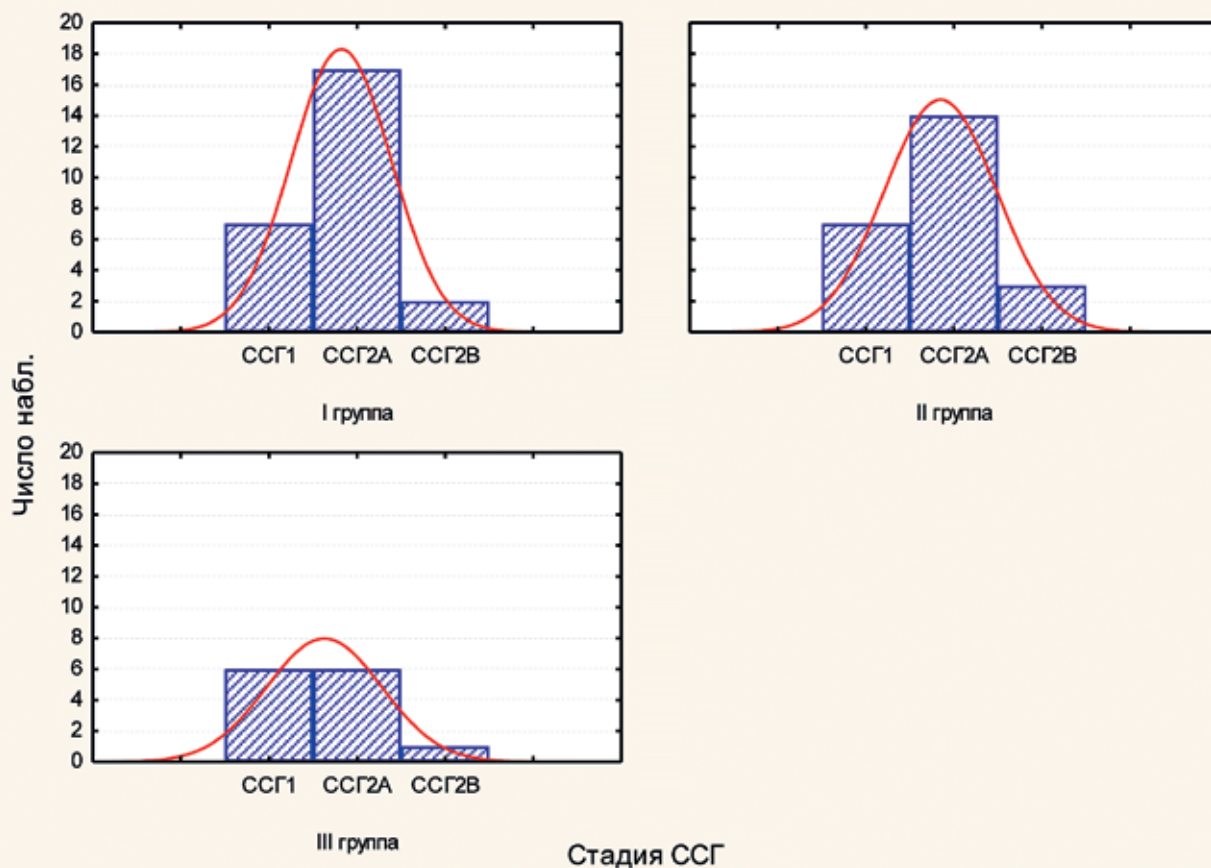


Рис. 1. Распределение стадий ССГ по группам

и максимум, 25% и 75% проценти и квартильный размах (RQ), а при использовании категориальных переменных — точный односторонний критерий Фишера. При отличии распределения от нормального использовали непараметрические критерии Вилкоксона для зависимых переменных и Манна – Уитни для независимых переменных. Для нахождения корреляционных связей использовали ранговый коэффициент Спирмена (RS). При соответствии данных нормальному распределению использовали парные и частные корреляции, t-критерий для связанных и несвязанных выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В начале исследования диагноз ССГ поставлен у 56 пациентов (63 глаза), из них в 1, 2 и 3-й группах соответственно у 76% (26 из 34 глаз), 69% (24 из 35 глаз) и 43% (13 из 30 глаз) пациентов. Различия групп по стадиям ССГ представлено на рис. 1.

Выявлены статистически значимые гендерные различия частоты встречаемости ССГ: у 42 из 54 женщин (78%) и у 14 из 36 мужчин (39%) (по одностороннему точному критерию Фишера, $p = 0,00022$).

В табл. 1 представлены абсолютные показатели критериев, полученные в начале и в конце исследования в группах пациентов с местным гипотензивным лечением (описательные статистики проведены непараметрическими методами). При их сравнении получены следующие данные.

Отмечено статистически значимое снижение жалоб по опроснику OSDI в обеих группах: в 1-й группе — на 5,03 балла, миним. = -6,82; макс. = +27,5; RQ=5,0 (по критерию Вилкоксона $p = 0,0024$); и во 2-й группе — на 4,77 балла; миним. = -12,5; макс. = +45,0; RQ=15,0 (по критерию Вилкоксона $p = 0,046$). Сравнение по U критерию Манна – Уитни не выявило статистически значимой межгрупповой разницы в динамике OSDI ($p = 0,696$).

Увеличение конъюнктивальных складок LIPCOF на 1 степень в конце исследования отмечено в двух глазах в 1-й группе (по критерию знаков $p = 0,4795$) и в 5 глазах во 2-й группе (по критерию знаков $p = 0,0736$), в остальных глазах степень не изменилась, а межгрупповое сравнение динамики данного показателя не выявило статистически значимых различий (по U критерию Манна – Уитни $p = 0,548$).

ВРСП в обеих группах характеризовалось как положительной, так и отрицательной динамикой. В 1-й группе медиана изменений равнялась 0;

Таблица 1

Характеристика состояния глазной поверхности по субъективным и объективным критериям в группах, получавших гипотензивное лечение

1-я группа	Показатели состояния глазной поверхности					
	медиана	миним.	макс.	25,000%	75,000%	квартиль размах
Возраст	57	35	79	51	71	20
OSDI до (баллы)	15,46	2,50	47,50	9,09	30,00	20,91
OSDI после (баллы)	12,50	0,00	52,27	5,00	20,00	15,00
LIPCOF до (степень)	1	0	3	1	2	1
LIPCOF после (степень)	1	0	3	1	2	1
ВРСП до (сек)	15	7	20	10	16	6
ВРСП после (сек)	13	6	20	9	16	7
БР до (баллы)	2	0	6	1	3	2
БР после (баллы)	1	0	6	1	3	2
Т Ширмера до (мм)	10	1	16	7	14	7
Т Ширмера после (мм)	11	1	16	6	14	8

2-я группа	Показатели состояния глазной поверхности					
	медиана	миним.	макс.	25,000%	75,000%	квартиль размах
Возраст	65,5	48	86	60	74	14
OSDI до (баллы)	22,50	0,00	67,50	9,38	35,00	25,62
OSDI после (баллы)	14,58	0,00	77,50	5,00	27,08	22,08
LIPCOF до (степень)	2	0	3	2	2	0
LIPCOF после (степень)	2	0	3	2	3	1
ВРСП до (сек)	8	3	17	7	11	4
ВРСП после (сек)	8	4	18	6	10	4
БР до (баллы)	2	0	6	1	3	2
БР после (баллы)	2	0	7	1	3	2
Т Ширмера до (мм)	8	4	25	6	14	8
Т Ширмера после (мм)	7	1	20	5	12	7

миним.=-1; макс.=+6; RQ=+1 (по критерию знаков $p=0,061$). Во 2-й группе медиана равнялась 0; миним.=-9; макс.=+5; RQ=+2 ($p=0,838$). Разница динамики ВРСП между группами также оказалась статистически незначимой (по U критерию Манна – Уитни $p=0,063$).

Отсутствовала статистически значимая зависимость между степенью окрашивания глазной поверхности бенгальским розовым. Так, в 1-й группе медиана изменений составила 0 баллов; миним.=-4; макс.=+3; RQ=0 (по критерию Вилкоксона $p=0,505$). Во 2-й группе медиана=0; миним.=-3; макс.=+2; RQ=0 (по критерию Вилкоксона $p=0,583$). Межгрупповая сравнительная статистическая обработка не выявила статистической значимости динамики данных по этому критерию ($p=0,565$).

При оценке результатов влияния лечения на тест Ширмера получены следующие данные. В 1-й группе при отсутствии статистической значимости медиана измерений была 0; миним.=-9; макс.=+7; RQ=2 (по критерию Вилкоксона $p=0,795$). Во 2-й группе выявлено статистически значимое снижение теста Ширмера: медиана=0; миним.=-6; макс.=+13; RQ=3 ($p=0,032$). Межгрупповое сравнение показало отсутствие статистически значимой разницы (по U критерию Манна – Уитни $p=0,257$).

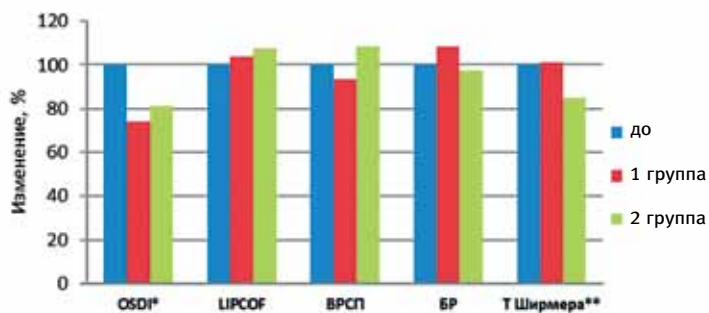
Для наглядности динамика изменений состояния глазной поверхности в обеих группах пациентов с глаукомой представлена на рис. 2.

По данным, полученным до начала лечения, выявлены некоторые корреляционные связи между переменными, например, найдены слабые отрицательные корреляции между ВРСП, с одной стороны,

и OSDI, LIPCOF и БР, с другой (ранговый коэффициент Спирмена $RS = -0,33$; $-0,4$ и $-0,46$ соответственно, при $p < 0,01$), а также слабые положительные корреляции между парами «ВРСР – тест Ширмера» и «OSDI – БР» ($RS = 0,28$ при $p = 0,019$ и $RS = 0,42$ соответственно при $p = 0,000$). Эти же связи, хотя и с небольшими изменениями коэффициентов, остались и в конце исследования.

Отдельно были исследованы осложнения местного лечения. В основном отмечена хорошая переносимость препаратов, не было выявлено системных и местных нежелательных явлений, которые могли привести к отмене терапии. Как было отмечено выше, жалобы больных на жжение, зуд, ощущение инородного тела, затуманивание зрения не оценивались как самостоятельные признаки, а в комплексе определяли начальный и конечный балл опросника OSDI. Такие явления, как гиперемия, увеличение степени ССГ, прогрессирование катаракты, были приравнены к осложнениям лечения. Они были отмечены в 3 глазах у 2 пациентов 1-й группы и в 11 глазах у 10 пациентов во 2-й группе (разница статистически значима по t-критерию для независимых выборок, $p = 0,019$). Гиперемия слабой или умеренной степени выраженности была выявлена в 2 глазах 2 (6%) пациентов 1-й группы и в 6 глазах 5 (17%) пациентов 2-й группы. Гиперемия имела положительную корреляцию с увеличением степени складок конъюнктивы ($RS = 0,328$, $p = 0,006$). Стадия ССГ во всех глазах 1-й группы осталась без изменений, а во 2-й группе выявлено усиление ССГ на 1 степень в 2 глазах 2 пациентов (переход ССГ из 1-й во 2А стадию). Данное ухудшение имело отрицательную корреляцию со снижением теста Ширмера ($RS = -0,253$, $p = 0,036$).

В тех случаях, где проводимая местная гипотензивная терапия оказывалась неэффективной, были сформулированы медицинские показания для хирургического лечения. Во время выполнения антиглаукомной операции у некоторых пациентов были взяты биоптаты конъюнктивы для гистоморфологического исследования.



Примечание:

* — внутригрупповые различия в обеих группах статистически значимы, $p < 0,05$

** — внутригрупповое различие во 2-й группе статистически значимо, $p < 0,05$

Рис. 2. Динамика показателей, характеризующих состояние глазной поверхности в обеих группах в конце исследования

Наиболее показательные примеры гистологической картины состояния конъюнктивы пациентов исследуемых групп, сопоставимых по возрасту, представляют интерес с точки зрения возможного влияния консервантов на морфофункциональную структуру конъюнктивы.

Пример 1 (см. рис. 3).

Пациентка контрольной группы, 72 года. Диагноз — почти зрелая возрастная катаракта, ССГ 2А.

С увеличением возраста больных эпителиальный покров конъюнктивы становится тоньше (6-7 слоев клеток). Неравномерность толщины по протяжению обусловлена участками его врастания узким фронтом в собственно конъюнктиву. Последняя выглядит более плотной и толстой, фиброзно-измененной, малоклеточной и с небольшим количеством сосудов среднего калибра. Единичные бокаловидные клетки отличаются неполным заполнением и базофильно-окрашенным мелкозернисто-гомогенным содержимым (↑) (см. рис. 3 А). Участок конъюнктивы с нормальным (3-4-слойным) эпителием. В его составе нормальная (↑) и «неправильно» (не до конца) дифференцированная (*) бокаловидные клетки (см. рис. 3 Б).

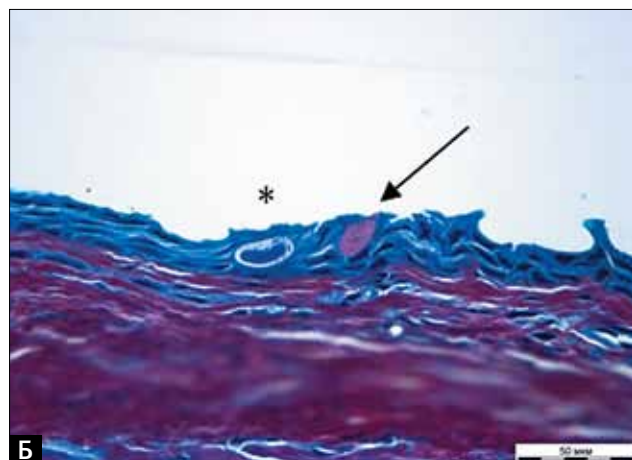
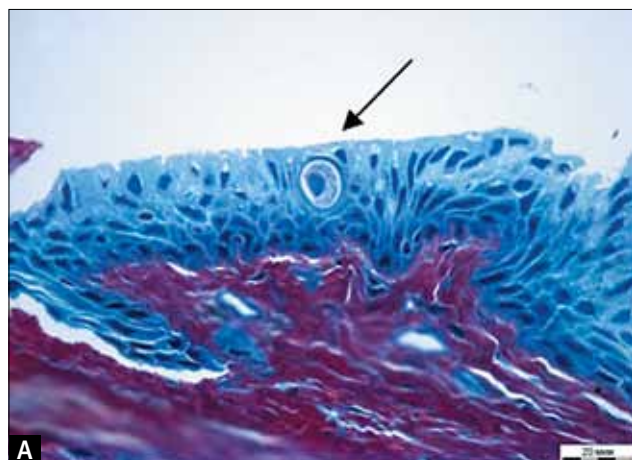


Рис. 3. Морфологическая картина биоптата конъюнктивы пациента контрольной группы

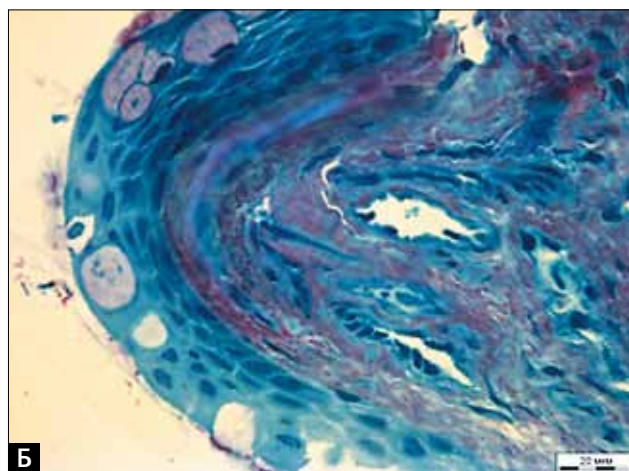
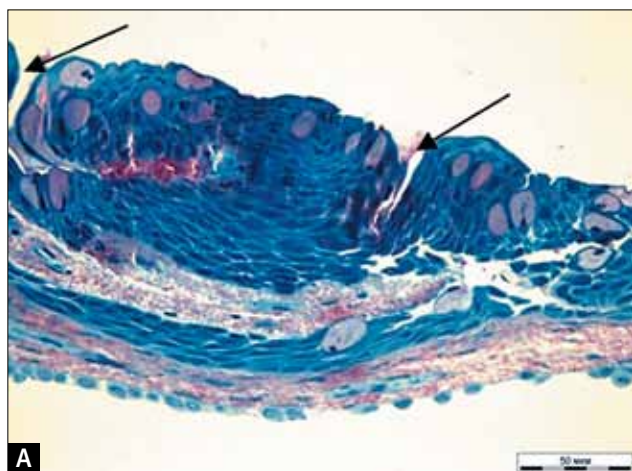


Рис. 4. Морфологическая картина биоптата конъюнктивы пациента 1-й группы

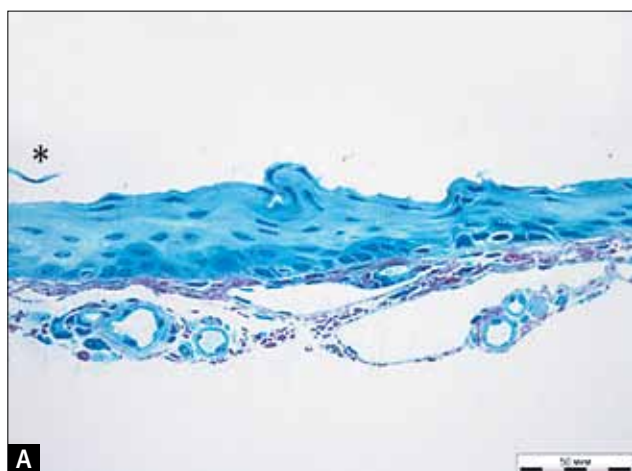


Рис. 5. Морфологическая картина биоптата конъюнктивы пациента 2-й группы

Пример 2 (см. рис. 4).

Пациентка 1-й группы, 71 год. Диагноз — ПОУГ ПА, начальная катаракта, ССГ 2А. Длительность терапии тафлупростом без консерванта — 118 дней.

Умеренная дистрофия клеток без выраженной кератинизации, неравномерная гиперплазия эпителиальных клеток с формированием крипт (↑) (см. рис. 4 А). Повышенная плотность БК, отличающихся степенью дифференцировки, размерами, частыми картинами слияния в конгломераты и появления внутриэпителиальных кистовидных образований. Тонкая, рыхлая, бесклеточная собственно конъюнктивa (см. рис. 4 Б).

Пример 3 (см. рис. 5).

Пациент 2-й группы, 75 лет. Диагноз — ПОУГ II В, незрелая катаракта. Клинической картины ССГ не выявлено. Длительность терапии травопростом с 0,015% БХ 175 дней.

Эпителий неравномерной толщины с волнообразной поверхностью, состоит из 4-5 слоев отечных клеток. Отдельные десквамированные клетки (*).

Бокаловидные клетки отсутствуют. Рыхлая истонченная собственно конъюнктивa достаточно васкуляризирована сосудами среднего и малого калибра (см. рис. 5А). Участок многослойного (до 10 слоев) утолщенного (до 70 мкм) эпителия с признаками плоскоклеточной трансформации (кератинизации) поверхностных клеток (↑). Неравномерное распределение сосудов в рыхлой истонченной субэпителиальной ткани (см. рис. 5 Б).

Обсуждение

Независимо от наличия консерванта в используемых каплях и динамики объективных критериев состояния глазной поверхности, большинство больных в обеих группах отмечало уменьшение жалоб по опроснику OSDI. Это, по нашему мнению, связано с положительным настроем пациентов и осознанием «контроля» над основным заболеванием (глаукомой). Лишь у одного пациента 1-й группы и 4 пациентов 2-й группы выявлено появление

или усиление неприятных ощущений при закапывании препаратов и подъем индекса OSDI на 6,82–12,5 баллов. У данных больных не найдено прямой корреляции с имеющимся ССГ, гиперемией, ломом и возрастом.

Как было отмечено выше, уменьшение слезопродукции по данным теста Ширмера (недостаточность водного компонента) во 2-й группе имело статистическую значимость, что наряду с другими изменениями, в том числе морфологическими (уменьшение количества бокаловидных клеток, приводящее клинически к недостаточности муцинового слоя слезной пленки), явилось причиной усиления стадии ССГ в двух глазах. Известно, что обычным местным эффектом аналогов простагландинов является гиперемия конъюнктивы, которую связывают не только с концентрацией и фармакологическим действием активного вещества, но и с наличием консерванта [28]. В нашем исследовании мы также выявили такую взаимосвязь.

Как видно из полученных данных, подтверждаемых морфологическим исследованием, изменения состояния глазной поверхности чаще являются следствием применения лекарственных форм с БХ. В некоторых случаях (пример 3), несмотря на отсутствие клинических признаков ССГ, при длительном лечении содержащими консервант препаратами в конъюнктиве резко уменьшается количество бокаловидных клеток и происходит уплощение и кератинизация эпителиальных клеток. Длительная терапия препаратами, содержащими консервант, может привести к большей встречаемости побочных эффектов и, как результат, повлиять на состояние глазной поверхности и снизить гипотензивную эффективность лечения глаукомы, в том числе и хирургического.

Выводы

1. Тафлупрост без консерванта является эффективным и безопасным гипотензивным препаратом из фармакологической группы аналогов простагландинов. В связи с низким содержанием активного вещества и отсутствием консерванта он хорошо переносится пациентами, вызывая наименьшее количество жалоб во время инстилляций.

2. Такие объективные критерии, как время разрыва слезной пленки, проба Ширмера, окрашивание глазной поверхности бенгальским розовым, свидетельствуют о значительно меньшем влиянии тафлупроста на поверхность глаза по сравнению с препаратами, содержащими консервант (БХ), при их длительном применении.

3. Морфологическое исследование биоптатов конъюнктивы пациентов, получавших тафлупрост без консерванта и латанопрост и травопрост, содержащих бензалкония хлорид, указывает на сохранность структуры слизистой в случае бесконсервантной терапии, сопоставимой с контрольной группой.

4. Тафлупрост без консерванта можно рассматривать как препарат выбора в случае длительной терапии глаукомы, особенно у пациентов с клиническими признаками синдрома «сухого глаза» или при угрозе его развития.

Литература/References

1. Либман Е.С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы. *Глаукома* 2009; 1 (приложение): 2–3. [Libman E.S. Epidemiological characteristic of glaucoma. *Glaucoma* 2009; 1 (Suppl.): 2–3. (In Russ.)].
2. ФГУ «ЦНИИОИЗ» Росздрава. Заболеваемость населения России в 2010 г. Статистические материалы. Часть IV. М. 2011: 46. [FGU «TsNIIIOIZ» Roszdava. The incidence of the population of Russia in 2010. Statistical materials. Part IV. Moscow 2011: 46 p. (In Russ.)].
3. Шмырева В.Ф., Зиангирова Г.Г., Мазурова Ю.В., Петров С.Ю. Клинико-морфологическая характеристика дренажной зоны склеры при глаукоме нормального внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии* 2007; 6:32–35. [Shmyreva V.F., Ziangirova G.G., Mazurova Yu.V., Petrov S.Yu. Clinical and morphological characteristics of the scleral drainage area in normotensive glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2007; 6:32–35. (In Russ.)].
4. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Малинин Д.Е. Значение формы и степени деструкции дренажных путей для прогноза эффективности неперфорированных антиглаукоматозных операций при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2010; 9(3):25–29. [Shmyreva V.F., Petrov S.Y., Malinin D.E. The importance of form and destruction degree of the draining tract for the efficiency prognosis of the non-penetrating antiglaucomatous operation in view of the primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2010; 9(3):25–29. (In Russ.)].
5. Bandeen-Roche K., Munoz B., Tielsch J.M., West S.K., Schein O.D. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2469–2475.
6. Erb C., Gast U., Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(11): 1593–1601.
7. Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А. Глаукома и нейродегенеративные заболевания 2012; 11(1):62–68. [Ericher V.P., Tymanov V.P., Panushkina L.A. Filtering bleb classifications. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2012; 11(1):62–68. (In Russ.)].
8. Leung E.W., Medeiros F.A., Weinreb R.N. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008; 17(5):350–355.
9. Онищенко А.Л., Лихачева И.Г., Пластинина С.Л., Ткачев В.А. Причины низкой комплаентности больных глаукомой и пути ее коррекции. *Глаукома* 2009; 4: 39–42. [Onishchenko A.L., Likhacheva I.G., Platinina S.L., Tkachev V.A. Reasons of poor compliance in glaucoma patients and its correction modalities. *Glaucoma* 2009; 4:39–42. (In Russ.)].
10. Pisella P.J., Poulliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(4):418–423.
11. Baudouin C., Labbé A., Liang H., Pauly A., Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010 Jul; 29(4):312–334.
12. Arici M.K., Arici D.S., Topalkara A., Güler C. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28(2):113–117.

13. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина А.Е. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме. *Глаукома* 2009; 1:23–26. [Erichiev V.P., Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya O.A., Dugina A.E. Interleukin-17 and its possible role in reparative processes in POAG. *Glaucoma* 2009; 1:23–26. (In Russ.)].
14. Курышева Н.И., Винецкая М.И., Еричев В.П., Артамонов В.П. О проницаемости барьера кровь-водянистая влага при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 1998; 1:10. [Kuryshcheva N.I., Vinetskaya M.I., Erichiev V.P., Artamonov V.P. About barrier permeability of the blood-aqueous humor in primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 1998; 1:10. (In Russ.)].
15. Xiong C., Chen D., Liu J., Liu B., Li N., Zhou Y. et al. A rabbit dry eye model induced by topical medication of a preservative benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(5): 1850–1856.
16. De Saint Jean M., Brignole F., Bringuier A.F., Bauchet A., Feldmann G., Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(3):619–630.
17. Pisella P.J., Debbasch C., Hamard P., Creuzot-Garcher C., Rat P., Brignole F. et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(5):1360–1368.
18. Baun O., Heegaard S., Kessing S.V., Prause J.U. The morphology of conjunctiva after long-term topical anti-glaucoma treatment. A quantitative analysis. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73(3):242–245.
19. Петров С.Ю. Классификации фильтрационных подушек. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13(2):85–98. [Petrov S.Yu. Filtering bleb classifications. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2014; 13(2):85–98. (In Russ.)].
20. Еричев В.П. Дефицит глутатиона при открытоугольной глаукоме и подходы к его коррекции. *Вестник офтальмологии* 1992; 108(4):13–15. [Erichiev V.P. Deficiency of glutathione with open-angle glaucoma and the approaches to its correction. *Vestn Oftalmol* 1992; 108(4):13–15. (In Russ.)].
21. Еричев В.П., Шамшинова А.М., Ловпаче Дж.Н., Егорова И.В., Коломийцева Е.М. Сравнительная оценка нейропротекторного действия пептидных биорегуляторов у пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2005; 1:18. [Erichiev V.P., Shamshinova A.M., Lovpache J.N., Egorova I.V., Kolomeitseva E.M. Comparative evaluation of the neuroprotective action of peptide bioregulators in patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2005; 1:18. (In Russ.)].
22. Хорошилова-Маслова И.П., Ганковская Л.В., Андреева Л.Д., Еричев В.П., Василенкова Л.В., Илатовская Л.В. Экспериментальное изучение ингибирующего действия комплекса цитокинов на заживление раны после фильтрующей операции при глаукоме. Гистопатологические и иммунохимические находки. *Вестник офтальмологии* 2000; 116(1):5. [Horoshilova-Maslova I.R., Gankovskaya L.V., Andreeva L.D., Erichiev V.P., Vasilenkova L.V., Ilatovskaya L.V. Experimental study of complex inhibitory effect of cytokines on wound healing after the filter operations in glaucoma. Histopathologic and immunohimicheskis find. *Vestn Oftalmol* 2000; 116(1):5. (In Russ.)].
23. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(11): 1437–1445.
24. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии. *Национальный журнал глаукома* 2013; 12(2):53–60. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 12(2):53–55. (In Russ.)].
25. Aritürk N., Oge I., Baris S., Erkan D., Süllü Y., Koc F. The effects of antiglaucomatous agents on conjunctiva used for various durations. *Int Ophthalmol* 1996–1997; 20(1–3):57–62.
26. Janulevičienė I., Derkač I., Grybauskienė L., Paulauskaitė R., Gromnickaitė R., Kuzmienė L. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:103–109.
27. Алексеев В.Н., Левко М.А., Муса А.М. Сравнение эффективности применения Ксалатана, Траватана и Тафлупроста при лечении первичной глаукомы. КОФТ, Нейропротекция в офтальмологии 2008; 9(3): 108–109. [Alexeev V.N., Levko M.A., Al-Gifari Musa A.M. Comparison of effects of Xalatan, Travatan and Tafluprost usage in treatment of primary glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2008; 9 (3): 108–109. (In Russ.)].
28. Sanford M. Preservative-free latanoprost eye drops in patients with primary open-angle glaucoma / ocular hypertension. *Clin Drug Investig* 2014; 34(7):521–528.

Поступила 13.11.2014