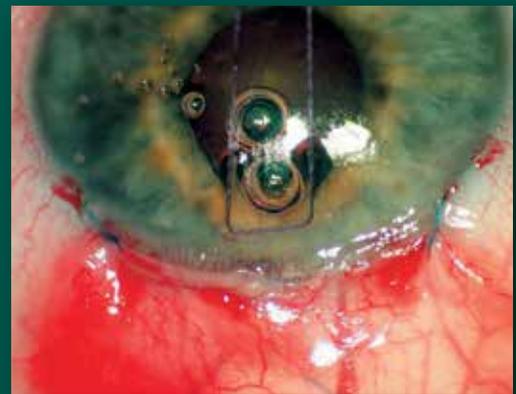
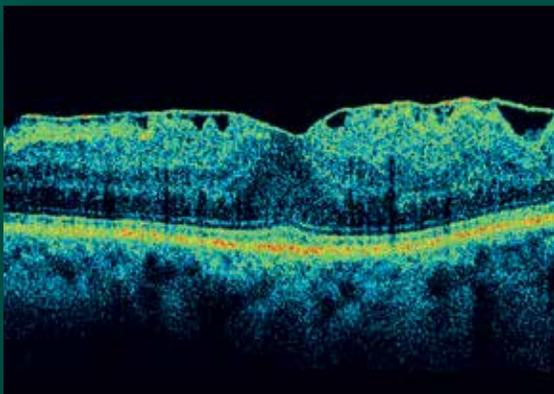


НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

1
Том 16 / 2017



В НОМЕРЕ:

**Исследование эффективности дженерика латанопроста
в составе комбинированной терапии**

**Изменение офтальмотонуса на фоне эндовитреальных
инъекций ингибиторов ангиогенеза**

**Особенности изображения структур глаза
при томографических методах исследования**

**Анализ заболеваемости глаукомой населения
Республики Башкортостан**

**Электрофизиологические исследования в диагностике
глаукомы**



Новое при глаукоме



СВОБОДА ОТ КОНСЕРВАНТОВ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ВГД

- **Выраженный гипотензивный эффект, снижение ВГД до 40% от исходного уровня¹**
- **Низкая вероятность развития гиперемии²**
- **Не содержит консервантов²**



1. Hollo G et al. Fixed-Dose Combination of Tafluprost and Timolol in the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Comparison with Other Fixed-Combination Products. Adv Ther 2014;31:932-914.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Таптиком®, ЛП-003372 от 17.12.2015.

* ВГД = внутриглазное давление.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Таптиком®. **Международное непатентованное название:** тафлупрост + тимолол. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Фармакотерапевтическая группа:** Противоглаукомное средство комбинированное (простагландин F2-альфа аналог синтетический + бета-адреноблокатор). **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Таптиком® – лекарственный препарат, содержащий фиксированную комбинацию двух действующих веществ – тафлупроста и тимолола. Оба действующие вещества снижают внутриглазное давление (ВГД), взаимно усиливая действие друг друга, в результате чего эффект снижения ВГД при применении комбинированного препарата более выражен, чем эффект каждого из действующих веществ в отдельности. **Показания к применению.** Снижение внутриглазного давления (ВГД) у взрослых пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией при недостаточной реакции на местную монотерапию препаратами группы бета-адреноблокаторов или аналогов простагландина в случаях, когда показана комбинированная терапия, а также у пациентов, при применении у которых ожидается улучшение переносимости лечения за счет компонентов препарата; Синдром повышенной реактивности дыхательных путей, включая бронхиальную астму или анамнез бронхиальной астмы, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, включая синоатриальную блокаду сердца, атриовентрикулярную блокаду II и III степени без кардиостимулятора; Декомпенсированная сердечная недостаточность, кардиогенный шок; Возраст до 18 лет (нет данных клинического применения); Беременность; Грудное вскармливание. **С осторожностью.** Таптиком® следует применять с осторожностью в связи с ограниченным опытом применения у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, у пациентов с афакией, псевдофакией с разрывом задней капсулы хрусталика или имплантацией хрусталика в переднюю камеру глаза, псевдоэкзофтальмической или пигментной глаукомой, а также у пациентов с установленными факторами риска развития кистозного макулярного отека или ирита/увеита. Отсутствует опыт применения тафлупроста при неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной и врожденной глаукоме. Препарат также следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями роговицы (может вызывать синдром «сухого глаза»), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, стенокардией Принцметала, сердечной недостаточностью, атриовентрикулярной блокадой I степени), нарушениях периферического кровообращения (при тяжелых формах болезни Рейно или синдрома Рейно), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легкой и средней тяжести (применение препарата возможно только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск), лабильным течением сахарного диабета или спонтанной гипогликемией (поскольку бета-адреноблокаторы могут скрывать клинические признаки и симптомы острой гипогликемии), сопутствующим лечением бета-адреноблокаторами (при приеме внутрь и в виде глазных средств). **Беременность, период лактации и фертильность.** Грудное вскармливание. С целью предосторожности, не рекомендуется грудное вскармливание детей, если матери требуется терапия препаратом Таптиком®. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для офтальмологического применения. Рекомендуемая доза – одна капля препарата Таптиком® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) один раз в сутки. **Побочное действие.** Наиболее часто выявляемым побочным эффектом, связанным с проводимым лечением, появление которого отмечалось приблизительно у 7% пациентов, была гиперемия конъюнктивы/глаз, в большинстве случаев легкой степени. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Отпускается по рецепту. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: Московское представительство компании «АО Сантэн» (Финляндия) Нижний Сусальный переулок, д. 5, стр. 19, офис 402, г. Москва, Россия, 105064, тел. представительства: + 7 (495) 980-80-79, тел. горячей линии: + 7 (499) 677-60-85 (для сообщений о побочных эффектах и запроса медицинской информации профессионалами здравоохранения), адрес электронной почты: medinfo@santen.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Более подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по медицинскому применению.

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-003372 от 17.12.2015.

Представительство «АО Сантэн» в России: Россия, 105064, г. Москва, офис-парк «АРМА»,
Нижний Сусальный переулок, д. 5, стр. 19, оф. 402. Тел.: + 7 (495) 980 80 79. www.santen.ru

Santen

Люксфен®

Бримонидин 0,2% 5 мл

ТЬМА ОТСТУПАЕТ

- Снижение офтальмотонуса до 10-12 мм рт.ст., контроль 12 часов¹
- Нейропротекторные свойства даже в условиях повышенного офтальмотонуса^{2,3,4}
- Дополнительное увлажнение и регенерация клеток поверхности глаза за счет поливинилового спирта⁵
- Кратность применения – 2 раза в сутки¹
- Производится в Европе, в соответствии со стандартами GMP*¹



Рег. номер: ЛП-001434 от 16.01.2012

1. Инструкция по применению лекарственного препарата ЛЮКСФЕН. **2.** Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener.* 2011; 6: 4. **3.** Lopez-Herrera M.P.L., Mayor-Torroglosa S., de Imperial J.M., Villegas-Perez M.P., Vidal-Sanz M. Transient ischemia of the retina results in altered retrograde axoplasmic transport: neuroprotection with brimonidine. *Exp Neurol.* 2002; 178: 243-258. **4.** Cun-Jian Dong, William A. Hare and Larry Wheeler, Neural Mechanisms Underlying Brimonidine's Protection of Retinal Ganglion Cells in Experimental Glaucoma, *Glaucoma – Basic and Clinical Concepts*, book edited by Shimon Rumlert, Published: November 11, 2011. **5.** Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Синдром «сухого глаза»: диагностика, патогенез, лечение, ГУ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН РБ, материалы Международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад» – 2011.

*Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика) — система нормативных правил и указаний в отношении производства: лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок, активных ингредиентов, — контролирующая производство в Европейском Союзе и других странах.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.

Тел.: +7 (495) 510 28 79 www.valeant.com

Комплексный подход в терапии СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

ПРИ ССГ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ

Артелак® Всплеск

БЫСТРЫЙ ЭФФЕКТ + ЕСТЕСТВЕННОЕ УВЛАЖНЕНИЕ

- 👁️ Гиалуроновая кислота 0,24% (флакон 10 мл) – максимальная концентрация среди капельных форм мультидоз на рынке РФ
- 👁️ Не содержит консервантов
- 👁️ Можно закапывать без снятия линз



Флакон 10 мл

Медицинское изделие.
Регистрационное удостоверение № РЗН 2013/1204 от 16.03.2015

Увлажнение

ПРИ ССГ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Артелак® Баланс

ДЛИТЕЛЬНОЕ УВЛАЖНЕНИЕ + АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ТРОФИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

- 👁️ Гиалуроновая кислота 0,15%
- 👁️ Витамин В12: участвует в процессах метаболизма тканей
- 👁️ Стабилизатор Оксид: распадается на NaCl, O₂, H₂O при закапывании
- 👁️ Компонент Протектор: пролонгирует действие раствора
- 👁️ Можно закапывать без снятия линз



Флакон 10 мл

Медицинское изделие.
Регистрационное удостоверение № РЗН 2013/1380 от 16.03.2015

ПРИ ПЕРВЫХ ПРИЗНАКАХ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ?

Корнерегель

декспантенол 5%

гель глазной 5 и 10 г

- 👁️ Декспантенол 5% (максимальная концентрация среди глазных форм на рынке РФ): заживляет, оказывает локальный противовоспалительный эффект¹
- 👁️ Карбомер (гелевая форма): увлажняет, облегчает неприятные ощущения, пролонгирует контакт действующего вещества с роговицей



Рег. № ПН 015841/01 от 30.09.2009.

Регенерация

1. Егорова Г.Б. Корнеопротекция при применении контактных линз. Вестник офтальмологии №2, 2014

2. Бржецкий В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром "сухого глаза" и заболевания глазной поверхности. Клиника, диагностика, лечение. М: ГЭОТАР-Медиа, 2016, С. 360, 368

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879.

VALEANT

BAUSCH + LOMB

«Национальный журнал глаукома»

Номер 1, том 16, 2017 год

Научно-клиническое издание.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Регистрационный номер ПИ ФС77-55297 от 04 сентября 2013 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН

Главный редактор

Профессор Еричев В.П.

Заместитель главного редактора

К.м.н. Петров С.Ю.

Члены редколлегии

Профессор Алексеев В.Н. (С.-Петербург)

Профессор Алексеев И.Б. (Москва)

Профессор Алиев А.Г.-Д. (Махачкала)

Профессор Курышева Н.И. (Москва)

Профессор Лебедев О.И. (Омск)

Д.м.н. Лоскутов И.А. (Москва)

Профессор Страхов В.В. (Ярославль)

Ответственный секретарь

Макарова А.С.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Академик РАН,

профессор Аветисов С.Э. (Москва)

Профессор Астахов Ю.С. (С.-Петербург)

Профессор Ботабекова Т.К. (Алматы)

Профессор Волков В.В. (С.-Петербург)

Профессор Егоров Е.А. (Москва)

Профессор Мамиконян В.Р. (Москва)

Академик РАН,

профессор Мошетьова Л.К. (Москва)

Профессор Пасечникова Н.В. (Одесса)

Профессор Д. Тигесен (Дания)

Профессор Дж. Фламмер (Швейцария)

Профессор Г. Холло (Венгрия)

Приват-доцент Т. Шаарави (Швейцария)

Литературный редактор Величко О.М.**Перевод** Сафонова Д.М.

С предложениями о размещении рекламы звонить по телефону: 8 499-766-49-73; 8 917-541-70-73.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов и не имеет возможности возвращать рукописи.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций из журнала «Национальный журнал глаукома» возможна только с письменного разрешения редакции.

Дата выхода журнала: март 2017.

© «Национальный журнал глаукома», 2017

Тираж 1000 экз.

Журнал изготовлен в ООО «Издательство «Апрель».

Адрес редакции:

119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»

Тел.: 8 (499) 248-74-43

E-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

http://www.glaucomajournal.ru

Адрес издательства:

115184, Москва, Большая Ордынский пер., д. 4, строение 3, Офисный центр «Ордынский»

Тел.: 8 (495) 640-32-24

E-mail: aprilpublish@mail.ru

Отпечатано в типографии ООО «Буки Веди».

119049, Москва, Ленинский проспект, д. 4, стр. 1А

Оригинальные статьи*Макогон С.И., Макогон А.С.*

Исследование коморбидности у пациентов разных возрастных групп с первичной открытоугольной глаукомой..... 5

Захарова М.А., Куроедов А.В., Сенкевич А.А., Зубашева С.А., Яковлева Э.В.

Исследование клинической эффективности дженерика латанопроста 0,005% в составе комбинированной терапии первичной открытоугольной глаукомы 14

*Касьмова М.С., Махкамова Д.К.*Анализ результатов применения аналога простагландина F2 α в терапии хронического глазного ишемического синдрома..... 20*Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А.*

Возможности стартовой терапии простой и псевдоэкзофолиативной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов при продвинутых стадиях заболевания 27

Лоскутов И.А., Мельникова Л.П., Калугина О.Н.

Изменение офтальмотонуса на фоне эндовитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза 36

Алексеев В.Н., Запорожец Л.А., Ринджибал Ал-Майсам

Особенности изображения структур глаза при томографических методах исследования 45

Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Рашитова Д.Р.

Анализ заболеваемости глаукомой населения Республики Башкортостан 53

*Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С.,**Савельева Т.А., Лоценов В.Б.*

Влияние типа конъюнктивального разреза при первичной синустрабекулэктомии на метаболизм кислорода в зоне операции и ее гипотензивную эффективность 62

Обзор литературы*Аветисов С.Э., Еричев В.П., Козлова И.В., Косова Дж.В.*

Влияние аналогов простагландинов на морфофункциональные характеристики сетчатки у пациентов с глаукомой после факоэмульсификации 75

*Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В.,**Германова В.Н., Карлова Е.В.*

Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней 85

Курышева Н.И., Маслова Е.В.

Электрофизиологические исследования в диагностике глаукомы 100

Фото на обложке:

1. Пример нормального нерастрированного ОКТ-изображения центральной зоны сетчатки.
2. Герметизированный лимбальный разрез конъюнктивы.

«Russian journal of glaucoma»

«Natsional'nyi zhurnal glaukoma»

No. 1, Vol. 16, 2017

Scientific and clinical edition.

Registered in the Federal Service for monitoring communications, information technology and mass communications (Roskomnadzor). Registration number «ПИ ФС77-55297» on 04 of September, 2013.
 Founder: Russian Academy of Medical Sciences Research Institute of Eye Diseases RAMS.

Editor-in-chief

Erichiev V.P. – professor

Assisting Editor

Petrov S.Yu. – Ph.D.

Editorial board:Alekseev V.N. – professor (*St.-Petersburg*)Alekseev I.B. – professor (*Moscow*)Aliyev A.G.-D. – professor (*Makhachkala*)Kuryshcheva N.I. – professor (*Moscow*)Lebedev O.I. – professor (*Omsk*)Loskutov I.A. – Ph.D. (*Moscow*)Strakhov V.V. – professor (*Yaroslavl*)**Executive Secretary**

Makarova A.S.

Editorial council:Avetisov S.E. – Member of the Russian Academy of Sciences, professor (*Moscow*)Astakhov Y.S. – professor (*St.-Petersburg*)Botabekova T.K. – professor (*Almaty*)Volkov V.V. – professor (*St.-Petersburg*)Egorov E.A. – professor (*Moscow*)Mamikonyan V.R. – professor (*Moscow*)Moshetova L.K. – Member of the Russian Academy of Sciences, professor (*Moscow*)Pasechnikova N.V. – professor (*Odessa*)Tarek Shaarawy – privat docent (*Switzerland*)John Thygesen – professor (*Danmark*)Josef Flammer – professor (*Switzerland*)Gábor Holló – professor (*Hungary*)**Literature Editor** Velichko O.M.**Translator** Safonova D.M.

Tel. for advertising proposals:

8 499-766-49-73; 8 917-541-70-73.

Editorial staff is not responsible for content of advertising materials and has not possibilities to return and review manuscripts.

Reprint and any reproduction of materials and illustrations from the journal «Natsional'nyi zhurnal glaukoma» is possible only on permission of the editorial staff.

The publication date for the journal is march 2017.

Circulation 1000 copies.

Published by the LLC «Publishing house «April».

© «Natsional'nyi zhurnal glaukoma», 2017

Editorial Office address:

Scientific Research Institute of Eye Diseases

119021, Rossolimo str., 11, Moscow, Russia

Tel.: +7 (499) 248-74-43

E-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

http://eng.glaucomajournal.ru/

Publishing House address:

115184, Moscow, Bolshoy Ordynskiy lane 4,

build. 3, Ordynskiy Office Centre

Tel.: +7 (495) 640-32-24

E-mail: aprilpublish@mail.ru

Printed by «Buki Vedi».

Original articles*Makogon S.I., Makogon A.S.*

The study of comorbidity in patients with primary open-angle glaucoma in different age groups..... 5

Zakharova M.A., Kuroyedov A.V., Senkevich A.A., Zubasheva S.A., Yakovleva E.V.

A study of generic latanoprost 0,005% clinical efficacy in combination therapy of primary open-angle glaucoma 14

*Kasymova M.S., Mahkamova D.K.*Analysis of results of F2 α prostaglandin analogues use in the treatment of chronic ocular ischemic syndrome 20*Ekgardt V.F., Dorofeev D.A.*

Effects of prostaglandin analogues initial treatment on simple open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma in advance stages..... 27

Loskutov I.A., Melnikova L.P., Kalugina O.N.

Intraocular pressure after intravitreal injections of VEGF inhibitors 36

Alexeev V.N., Zaporozhets L.A., Rindgibal Al-Maisam

Specifics of eye structures imaging in tomographic research methods 45

Aznabaev B.M., Zagidullina A.Sh., Rashitova D.R.

Analysis of glaucoma incidence in the Republic of Bashkortostan..... 53

Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., Savel'eva T.A., Loshchenov V.B.

The effect of conjunctival flap type in primary trabeculectomy on surgical site oxygen metabolism and the hypotensive effect of the operation..... 62

Review of literature*Avetisov S.E., Erichiev V.P., Kozlova I.V., Kosova J.V.*

Effect of prostaglandin analogues on the morpho-functional characteristics of the retina in patients with glaucoma after phacoemulsification 75

Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Subbot A.M., Volzhanin A.V., Germanova V.N., Karlova E.V.

Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases 85

Kuryshcheva N.I., Maslova E.V.

Electrophysiology in glaucoma diagnostics 100

Cover illustration:

1. An example of a normal-tone OCT image of central retinal area.
2. Sutured fornix-based conjunctival incision.

УДК 617.7-007.681

Исследование коморбидности у пациентов разных возрастных групп с первичной открытоугольной глаукомой

Макогон С.И., к.м.н., ассистент курса глазных болезней;

Макогон А.С., к.м.н., доцент, заведующий курсом глазных болезней.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
656038, Российская Федерация, Барнаул, пр. Ленина, 40.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Проведение анализа сопутствующей патологии у пациентов разных возрастных групп, страдающих первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МЕТОДЫ. Проведен анализ 1098 амбулаторных карт больных с диагнозом ПОУГ I-IV стадий, получавших лечение в глаукомном отделении Алтайской краевой офтальмологической больницы с 2013 по 2015 гг. Были сформированы 3 группы: 1-я группа — 312 больных среднего возраста (45-59 лет), 2-я группа — 492 человека пожилого возраста (60-74 лет), 3-я группа — 294 пациента старческого возраста (75 лет и старше).

РЕЗУЛЬТАТЫ. На основе анализа сопутствующей патологии можно составить условный «портрет» пациента с глаукомой. Так, пациент среднего возраста имеет индекс коморбидности 1,5 по офтальмологической патологии и в 37,5% случаев катаракту, в 18,0% — синдром «сухого глаза» и в 8,7% — хронические заболевания конъюнктивы; индекс коморбидности по соматической патологии 1,7 и в 36,9% случаев артериальную гипертензию, в 16,3% — заболевания щитовидной железы, в 14,1% — заболевания пищеварительной системы. Пациент пожилого возраста с индексом коморбидности 1,9 по глазным заболеваниям и 2,3 по соматической патологии имеет в 48,0% случаев катаракту, в 28,7% — синдром «сухого глаза», 26,8% больных прооперированы по поводу катаракты и в 15,9% случаев имеют хронические заболевания конъюнктивы; среди соматической патологии: у 53,9% пациентов артериальная

гипертензия, у 28,0% — ишемическая болезнь сердца, у 21,1% — ХОБЛ, у 17,3% — дисциркуляторная энцефалопатия. Пациент старческого возраста с индексами коморбидности 2,4 и 3,4 по офтальмологической и соматической патологии среди сопутствующей патологии имеет в 62,9% случаев катаракту, в 48,0% — синдром «сухого глаза», в 36,7% — артериальную гипертензию и в 21,1% — хронические заболевания конъюнктивы. Среди соматической патологии преобладала артериальная гипертензия (34,7%), ХОБЛ (24,5%) и дисциркуляторная энцефалопатия (25,9%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. С возрастом значительно увеличивается индекс коморбидности со стороны офтальмологической и соматической патологии, существуют отличия в распространенности сопутствующей патологии между пациентами среднего и пожилого возраста, и между пациентами пожилого и старческого возраста; значительно увеличивается встречаемость синдрома «сухого глаза», заболеваний хрусталика, сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем. С другой стороны, к старческому возрасту уменьшается встречаемость заболеваний обмена веществ (ожирения) и патологии желудочно-кишечного тракта. Катаракта, синдром «сухого глаза», артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дисциркуляторная энцефалопатия могут рассматриваться как синтропные для глаукомы.

Ключевые слова: коморбидность, индекс коморбидности, глаукома.

Для контактов:

Макогон Светлана Ивановна, e-mail: vvk_msi@mail.ru

ENGLISH

The study of comorbidity in patients with primary open-angle glaucoma in different age groups

МАКОГОН С.И., Ph.D., Assistant professor;

МАКОГОН А.С., Ph.D., Associate Professor, Head of the Ophthalmology Course.

Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
40 Lenin Prospect, Barnaul, Russian Federation, 656038.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To analyze accompanying pathology in primary open-angle glaucoma patients of different age groups.

METHODS: The analysis covered 1098 out-patient cards of patients with all stages of POAG, who received treatment in glaucoma unit of the Altai regional ophthalmologic hospital from 2013 to 2015. The patients were divided into 3 age groups: Group I included 312 middle aged patients (45-59 years), Group II comprised 492 patients of advanced age (60-74 years), Group III – 294 senile patients (≥75 years).

RESULTS: Based on the analysis of the accompanying pathology we were able to sum up a glaucoma patient's «portrait». Thus, a middle aged patient had a 1.5 ophthalmologic pathology comorbidity index: with 37.5% patients manifesting with cataracts, 18.0% – with dry eye syndrome and 8.7% – with chronic conjunctival diseases; a 1.7 somatic pathology comorbidity index: in 36.9% cases patients presented with arterial hypertension, in 16.3% – with a thyroid gland disease, in 14.1% – with diseases of the alimentary system. An advanced age patient had a 1.9 ophthalmologic pathology comorbidity index and a 2.3 somatic pathology comorbidity index. Accompanying eye conditions included cataract (48.0%), dry eye syndrome (28.7%),

a history of cataract surgery (26.8%) and chronic conjunctival diseases (15.9%); somatic pathology comprised: arterial hypertension (53.9%), coronary heart disease (28.0%), COPD (21.1%), discirculatory encephalopathy (17.3%). A senile patient presented with 2.4 and 3.4 comorbidity indices for ophthalmologic and somatic pathology correspondingly: 62.9% – cataracts, 48.0% – dry eye syndrome, 36.7% – artiphakia, 21.1% – chronic conjunctival diseases; 34.7% – arterial hypertension, 24.5% – COPD and 25.9% – discirculatory encephalopathy.

CONCLUSION: Both ophthalmologic and somatic pathology comorbidity indices increase significantly with age. There are differences in accompanying pathology prevalence between patients of middle and advanced age, and between patients of advanced and senile age. Increase in occurrence of lens diseases, dry eye syndrome, pathologies of cardiovascular, respiratory and nervous systems had a direct correlation with age. Metabolic disorders such as obesity and gastrointestinal tract diseases on the other hand decreased with age. Cataract, dry eye syndrome, arterial hypertension, coronary heart disease, discirculatory encephalopathy may be considered syntropic for glaucoma.

KEYWORDS: comorbidity, comorbidity index, glaucoma.

Увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста в современном обществе ставит приоритетной задачей проблему профилактики возрастной патологии и состояния здоровья пожилого населения [1-3]. В последнее десятилетие XX века и в начале XXI века наблюдается тенденция демографического старения населения почти во всех регионах мира [4-6]. Для России также характерна тенденция увеличения удельного веса лиц старше трудоспособного возраста. Согласно официальным прогнозам, доля лиц пенсионного возраста увеличится до 24% в 2015 г., до 27,4% в 2025 г., до 29,0% в 2035 г. от общей численности населения [7].

Для лиц пожилого и старческого возраста характерна коморбидность [8]. Коморбидность — это сосуществование двух и/или более синдромов (транссиндромальная коморбидность) или заболе-

ваний (транснозологическая) у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени [9]. Понятие «коморбидность» было предложено А.Р. Feinstein (1970) для отражения существования «любых клинических сущностей, которые выявляются или выявлялись в анамнезе заболевания пациента» [10]. В настоящее время равнозначно используют термины «мультиморбидность», «полиморбидность», «полипатия». Коморбидность — состояние неоднородное. Выделяют три формы взаимовлияния заболеваний друг на друга: синтропия («взаимное притяжение») — сочетание двух и более патологических состояний с общими этиопатогенетическими механизмами; дистропия («взаимное отталкивание») — невозможность сочетания болезней и нейтропия («нейтральное состояние») — случайное сочетание болезней [11].

Первые работы по изучению коморбидности появились в психиатрии, но в последние годы вопросы коморбидности стали широко изучаться и других отраслях медицины [12-15]. Изучение коморбидности имеет большое значение не только для дифференциальной диагностики существующих состояний и изучения их влияния на течение основного заболевания и качество жизни, но и для понимания этиологических и патогенетических механизмов и выбора наиболее эффективных подходов к лечению. Лечение пациентов тоже должно проводиться с учетом коморбидного фона, так как при этом увеличивается количество медикаментов, соответственно повышается риск их побочных эффектов и нежелательного взаимодействия [16].

По данным эпидемиологических исследований, для людей пожилого возраста характерно сочетание нескольких болезней, имеющих хронический характер, которые плохо поддаются медикаментозному лечению [17, 18]. Это требует интегрального подхода к принятию решения о доминирующем диагнозе и рациональной терапии с привлечением различных специалистов [19]. В среднем при обследовании больных пожилого и старческого возраста определяется 3-5 болезней. Б.С. Брискин приводит данные Самарского областного госпиталя ветеранов войны, согласно которым у 70% пациентов старше 70 лет регистрируются три и более болезней. По данным Г.Б. Аксаментова, у пожилых пациентов гериатрического стационара в среднем имелось 4,1 заболевание на одного человека, а у старых — 4,6 (учитывались только клинически выраженные нозологические формы, проявляющиеся у пациентов в течение нескольких лет). Количество заболеваний варьирует от 4 до 7 и зависит от возраста: наибольшая частота определяется в возрасте 70-80 лет [20].

Взаимовлияние заболеваний изменяет их классическую клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз. Несмотря на разработанные эффективные схемы лечения заболеваний и широкий спектр эффективных лекарственных препаратов, существует низкая эффективность лечения, и проблема коморбидности пожилых так и остается нерешенной [21]. Исследований коморбидности у пациентов офтальмологического профиля, в частности с глаукомой, недостаточно. Для выбора оптимальной тактики лечения конкретного больного с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) кроме особенностей клинической картины заболевания, стадии необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии у каждого пациента.

Цель настоящего исследования — провести анализ сопутствующей патологии у пациентов разных возрастных групп, страдающих первичной открытоугольной глаукомой.

Материалы и методы

Проведен анализ 1 098 амбулаторных карт больных с диагнозом ПОУГ I-IV стадий, получавших лечение в глаукомном отделении Алтайской краевой офтальмологической больницы с 2013 по 2015 гг. Были сформированы 3 группы: 1-я группа — 312 больных среднего возраста (45-59 лет), из них 42,3% (132) мужчин и 57,7% (180) женщин; 2-я группа — 492 человека пожилого возраста (60-74 лет), из них 40,2% (198) мужчин и 59,8% (294) женщин; 3-я группа — 294 пациента старческого возраста (75 лет и старше) — 36,7% (108) мужчин и 63,3% (186) женщин. Во второй части исследования проведен анализ назначенной медикаментозной гипотензивной терапии у пациентов с различными стадиями. Полученные результаты представлены в виде таблиц.

Статистическая обработка производилась с помощью пакета «Statistica 6». Сравнение средних значений показателей проводилось с использованием критерия Стьюдента (t) с последующей оценкой степени вероятности различий (p). Значимыми считали различия между показателями со степенью доверительной вероятности 95% и выше (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Распространённость нарушений рефракции у больных ПОУГ в исследуемых группах представлена в табл. 1. Во всех возрастных группах преобладала гиперметропическая рефракция. Различий рефракции между группами не выявлено (p>0,05).

Сравнительная характеристика встречаемости сопутствующей офтальмологической патологии у больных ПОУГ в исследуемых группах представлена в табл. 2.

По данным исследования выявлено достоверное увеличение количества сопутствующей офтальмологической патологии с возрастом. Так, у 18,6% пациентов среднего возраста отсутствовала сопутствующая патология, был выставлен только диагноз глаукома. Встречаемость одной сопутствующей патологии уменьшилась с 43,3±2,81% в среднем возрасте до 37,8±2,19% в пожилом возрасте

Таблица 1

Распространённость нарушений рефракции у больных ПОУГ исследуемых групп (M±m, %)

Рефракция	Возраст пациентов		
	средний	пожилой	старческий
Эмметропия	12,2±5,3	6,1±0,9	3,4±1,5
Миопия	28,2±4,8	25,2±3,9	28,2±4,9
Гиперметропия	59,6±3,4	68,7±2,5	68,4±3,3

Сравнительная характеристика встречаемости сопутствующей офтальмологической патологии у больных ПОУГ исследуемых групп ($M \pm m$, %)

Сопутствующая офтальмологическая патология	Возраст пациентов		
	средний	пожилой	старческий
Только ПОУГ	18,6±2,20	0	0
+ 1 сопутствующая патология	43,3±2,81	37,8±2,19	21,1±2,38* **
+ 2 сопутствующие патологии	29,8±2,59	41,1±2,22*	30,6±2,69**
+ 3 сопутствующие патологии	5,8±0,28	15,0±1,61*	33,3±2,75* **
+ 4 и более сопутствующие патологии	2,6±0,25	6,1±0,22*	15,0±2,08* **
Индекс коморбидности	1,5±0,16	1,9±0,13*	2,4±0,16* **

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста;

** — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами пожилого возраста.

Сравнительная характеристика распространенности сопутствующей офтальмологической патологии у больных ПОУГ исследуемых групп ($M \pm m$, %)

Офтальмологическая патология	Возраст пациентов		
	средний	пожилой	старческий
Хронические заболевания конъюнктивы	8,7±0,19	15,9±1,64*	21,1±2,38* **
Заболевания век	4,5±0,28	3,7±0,21	7,1±0,26* **
Синдром «сухого глаза»	18,0±2,18	28,7±2,04	48,0±2,91* **
Заболевания роговицы	7,7±0,24	8,1±0,18	10,9±1,82
Катаракта	37,5±2,74	48,0±2,25*	62,9±2,80* **
Артифакция	10,3±1,72	26,8±1,99*	36,7±2,81* **
ВМД	5,1±0,28	7,7±0,68*	9,2±0,52*
Другие	4,8±0,28	5,5±0,22	5,4±0,29

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста;

** — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами пожилого возраста.

и до 21,1±2,38% у пациентов старческого возраста ($p < 0,05$). Встречаемость двух сопутствующих патологий увеличилась до 41,1±2,22% у пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами среднего возраста и уменьшилась до 30,6±2,69% у пациентов старческого возраста. С увеличением возраста достоверно увеличилась встречаемость трех (с 5,8±0,28% у лиц среднего возраста до 15,0±1,61% у пожилого и до 33,3±2,75% — у старческого возраста) и четырех сопутствующих офтальмологических заболеваний (с 2,6±0,25% в среднем возрасте до 6,1±0,22% в пожилом и до 15,0±2,08% — в старческом возрасте) ($p < 0,05$). Индекс коморбидности значимо увеличивался с увеличением возраста с 1,5±0,16 у лиц среднего до 1,9±0,13 у лиц пожилого и до 2,4±0,16 — у лиц старческого возраста.

Сравнительная характеристика распространенности наиболее часто встречающейся офтальмологической патологии у пациентов с ПОУГ среднего, пожилого и старческого возраста представлена в табл. 3.

При анализе сопутствующей офтальмологической патологии было отмечено возрастзависимое увеличение встречаемости заболеваний конъюнктивы и век, синдрома «сухого глаза», катаракты, возрастной макулярной дегенерации ($p < 0,05$). Увеличилась также встречаемость артифакции ($p < 0,05$).

В табл. 4 представлена сравнительная характеристика частоты встречаемости сопутствующей соматической патологии у больных ПОУГ в разных возрастных группах.

В ходе исследования отмечено достоверное увеличение с возрастом пациента количества сопутствующей соматической патологии. Так, встречаемость

Сравнительная характеристика встречаемости сопутствующей соматической патологии у больных ПОУГ исследуемых групп (M±m, %)

Сопутствующая соматическая патология	Возраст пациентов		
	средний	пожилой	старческий
1 сопутствующая патология	49,4±2,82	26,6±2,04*	0
2 сопутствующие патологии	33,7±2,74	25,0±2,02*	22,1±2,41*
3 сопутствующие патологии	11,5±1,82	39,6±2,23*	28,9±2,62*
4 сопутствующие патологии	4,2±0,33	6,3±0,22*	32,3±2,73* **
5 и более сопутствующих патологий	1,3±0,23	2,4±0,21*	16,7±2,21* **
Индекс коморбидности	1,7±0,16	2,3±0,12*	3,4±0,15* **

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста;

** — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами пожилого возраста.

Сравнительная характеристика распространенности сопутствующей соматической патологии у больных ПОУГ в исследуемых группах (M±m, %)

Сопутствующая соматическая патология	Возраст пациентов		
	средний	пожилой	старческий
Ишемическая болезнь сердца	14,1±1,97	28,0±2,02*	22,1±2,41*
Артериальная гипертензия	36,9±2,73	53,9±2,25	34,7±2,77
Артериальная гипотензия	17,0± 2,12	13,0±1,51	11,6±1,86
Хроническая обструктивная болезнь легких	12,2±1,85	21,1±1,83*	24,5±2,51* **
Дисциркуляторная энцефалопатия	8,3±0,21	17,3±1,70*	25,9±2,55* **
Ожирение	9,0±0,17	4,1±0,22*	4,1±0,28*
Сахарный диабет II типа	9,3±0,14	11,4±1,43	9,2±0,16
Хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	14,1±1,97	14,6±1,59	4,4±0,29* **
Заболевания щитовидной железы	16,3±2,09	13,8±1,55	7,8±0,24* **
Остеоартроз суставов нижних конечностей	7,3±1,40	6,0±0,22	8,8±0,19
Другая патология	5,1±0,28	4,3±0,22	6,5±0,28

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста;

** — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами пожилого возраста.

одной патологии уменьшилась с 49,4±2,82% в среднем возрасте до 26,6±2,04% в пожилом и до 0 в старческом возрасте ($p < 0,05$). Встречаемость двух соматических патологий наблюдалась у каждого пятого пациента в старческом возрасте. Три соматические патологии наблюдались преимущественно в группе пациентов пожилого возраста (39,6±2,23%) и старческого возраста, в отличие от группы пациентов среднего возраста (11,5±1,82%) ($p < 0,05$). Наличие четырех и более сопутствующих соматических патологий было отмечено в группе пациентов

старческого возраста (32,3±2,73 и 16,7±2,21% соответственно) ($p < 0,05$). Индекс коморбидности достоверно увеличивался с увеличением возраста с 1,7±0,16 в группе пациентов среднего возраста до 2,3±0,12 в группе пациентов пожилого возраста и до 3,4±0,15 в группе пациентов старческого возраста ($p < 0,05$).

Сравнительная характеристика распространенности соматической патологии у пациентов с ПОУГ среднего, пожилого и старческого возраста представлена в табл. 5.

С возрастом пациентов отмечено достоверное увеличение встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемической болезни сердца с $14,1 \pm 1,97\%$ у пациентов среднего возраста до $28,0 \pm 2,02$ и $22,1 \pm 2,41\%$ у пациентов пожилого и старческого возраста соответственно; артериальной гипертензии с $36,9 \pm 2,73\%$ у пациентов среднего возраста до $53,9 \pm 2,25\%$ у пациентов пожилого возраста), заболеваний дыхательной системы (с $12,2 \pm 1,85\%$ у пациентов среднего до $21,1 \pm 1,83\%$ у пожилого и $25,9 \pm 2,55\%$ старческого возраста), заболеваний нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия с $8,3 \pm 0,21\%$ у пациентов среднего до $17,3 \pm 1,70$ и $25,9 \pm 2,55\%$ у пациентов пожилого и старческого возраста соответственно). Достоверно уменьшилась встречаемость следующих заболеваний: обмена веществ (ожирение — с $9,0 \pm 0,17\%$ у пациентов среднего возраста до $4,1 \pm 0,22$ и $4,1 \pm 0,28\%$ у пациентов пожилого и старческого возраста), заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки с $14,1 \pm 1,97\%$ у пациентов среднего и $14,6 \pm 1,59\%$ пожилого возраста до $4,4 \pm 0,29\%$ — у пациентов старческого возраста), заболеваний щитовидной железы (с $16,3 \pm 2,09$ и $13,8 \pm 1,55\%$ у пациентов среднего и пожилого возраста до $7,8 \pm 0,24\%$ у пациентов старческого возраста). В ходе исследований отмечены наличие разницы в распространенности сопутствующей соматической патологии между пациентами различных возрастных групп. С одной стороны, достоверно увеличивается встречаемость ишемической болезни сердца (от среднего до пожилого и старческого возраста), артериальной гипертензии (от среднего до пожилого возраста), ХОБЛ, дисциркуляторной энцефалопатии (от среднего до пожилого и старческого возраста). С другой стороны, в старческом возрасте отмечено достоверное уменьшение ожирения, заболеваний желудочно-кишечного тракта, заболеваний щитовидной железы, артериальной гипотензии.

Таким образом, на основе анализа сопутствующей патологии можно составить условный «портрет» пациента с глаукомой. Так, пациент среднего возраста имеет индекс коморбидности 1,5 по офтальмологической патологии и в 37,5% случаев катаракту, в 18,0% — синдром «сухого глаза» и в 8,7% — хронические заболевания конъюнктивы; индекс коморбидности по соматической патологии 1,7 и в 36,9% случаев артериальную гипертензию, в 16,3% — заболевания щитовидной железы, в 14,1% — заболевания пищеварительной системы. Пациент пожилого возраста с индексом коморбидности 1,9 по глазным заболеваниям и 2,3 по соматической патологии имеет в 48,0% случаев катаракту, в 28,7% — синдром «сухого глаза», 26,8% больных прооперированы по поводу катаракты и 15,9% имеют хронические заболевания

конъюнктивы; среди соматической патологии: у 53,9% — артериальная гипертензия, у 28,0% — ишемическая болезнь сердца, у 21,1% — ХОБЛ, у 17,3% — дисциркуляторная энцефалопатия. Пациент старческого возраста с индексами коморбидности 2,4 и 3,4 по офтальмологической и соматической патологии среди сопутствующей патологии имеет в 62,9% случаев катаракту, в 48,0% — синдром «сухого глаза», в 36,7% — артифакию и в 21,1% — хронические заболевания конъюнктивы. Среди соматической патологии преобладала артериальная гипертензия (34,7%), ХОБЛ (24,5%) и дисциркуляторная энцефалопатия (25,9%).

Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма и схемы лечения у пациента с глаукомой. Необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии, т. е. одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, снижает их приверженность к лечению [22]. Кроме того, полипрагмазия, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов лекарственной терапии. Эти побочные эффекты не всегда воспринимаются врачами во внимание, поскольку рассматриваются как проявление одного из факторов коморбидности и влекут за собой назначение еще большего количества лекарственных препаратов, замыкая «порочный круг» [24-34].

Наличие у пациентов с глаукомой системных хронических заболеваний требует длительного лечения этих заболеваний. В связи с этим актуальным является вопрос взаимодействия лекарственных препаратов, применяемых для лечения глаукомы и других заболеваний, для исключения или уменьшения их побочных действий и повышения приверженности к назначенной терапии.

Многие антиглаукомные лекарственные средства в результате системной абсорбции воздействуют на симпатическую и парасимпатическую нервную систему пациента, они могут оказывать респираторные токсические эффекты [35]. По данным литературы, частота побочных эффектов гипотензивных препаратов достаточно высока и недооценивается как офтальмологами, так и пациентами, которые могут не связывать ухудшение общего состояния с применением глазных капель и не сообщать врачу о тревожных симптомах. Побочные эффекты гипотензивных средств могут возникать сразу при назначении, но могут развиваться и гораздо позже, в течение месяцев и даже лет после кумуляции определенного количества препарата. Это требует тщательного мониторинга даже тех больных, у которых изначально не наблюдалось никаких побочных эффектов [36, 37].



Рис. 1. Частота встречаемости различных стадий у больных ПОУГ (%)

Имеются исследования о превышении системного эффекта от использования глазных капель по сравнению с пероральным приемом этого же лекарства, возможно, в результате прямого всасывания в кровоток через слизистую конъюнктивального мешка и носа. При этом препарат минуя прохождение через печень и попадает сразу в системный кровоток, что обеспечивает увеличение эффекта от конкретной абсорбированной дозы лекарства [38].

Основные группы препаратов, применяемые для лечения глаукомы в настоящее время, — это аналоги простагландинов, бета-адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы (ИКА), альфа-адреномиметики, М-холинолитики и их фиксированные комбинации [39]. Все эти препараты имеют побочные эффекты местного и общего характера. Иногда пациенты с глаукомой получают одну и ту же группу препаратов и местно (в виде капель), и внутрь (в виде таблеток и инъекций), что приводит к усилению их побочного действия [40-42]. Кроме того, взаимодействие различных групп лекарственных средств может приводить к нивелированию лечебного эффекта от их использования [43].

В связи с вышеизложенным, вторым этапом нашего исследования явилось изучение назначенного гипотензивного лечения пациентам с глаукомой.

На рис. 1 представлена сравнительная характеристика частоты встречаемости различных стадий у больных ПОУГ.

При анализе имеющихся стадий глаукомы выяснили, что начальная стадия выявлена в 6,2% (135 глаз), развитая — в 62,4% (1362 глаза), далеко зашедшая — в 18,7% (408 глаз) и терминальная — в 12,2% (267 глаз). У 24 (1,1%) пациентов при имеющейся развитой стадии на одном глазу, на другом глазу глаукомы не наблюдалось. Пациенты находились на медикаментозной терапии, оперативное лечение в анамнезе имели 8,4% пациентов.



Рис. 2. Группы препаратов для лечения глаукомы, назначаемые пациентам (%)

Сочетание терминальной и начальной стадий глаукомы на разных глазах пациентов имело место в 17,4% (у мужчин), терминальной и развитой — в 47,8% (в 68% у мужчин и 32% у женщин), терминальной и далеко зашедшей стадий — в 34,8% (в 68% у мужчин и 32% у женщин). Сочетание далеко зашедшей и начальной стадий на разных глазах пациентов было выявлено в 13,2% (66% мужчин и 34% женщин) случаев, далеко зашедшей и развитой — в 52,9% (55% мужчин и 45% женщин), далеко зашедшая стадия на обоих глазах — в 33,9% (43% мужчин и 57% женщин). Сочетание развитой и начальной стадий на разных глазах у одного и того же пациента наблюдалось в 11,5% (42% мужчин и 58% женщин) случаев, развитая стадия на оба глаза — в 59,5% (47% мужчин и 53% женщин).

Несмотря на высокий процент пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы, большинство пациентов получали лечение в виде монотерапии β-адреноблокаторами (58,2%), аналоги простагландинов получали 4,9% пациентов, ингибиторы карбоангидразы — 2,4%, сочетание 2 препаратов разных групп — 15,8%, сочетание 3 препаратов разных групп — 11,9%, фиксированные препараты — 6,7% (рис. 2). При комбинации 2-х препаратов из разных групп имело место сочетание неселективного бета-адреноблокатора и ИКА (39,1%), неселективного бета-адреноблокатора и аналога простагландина (43,7%), неселективного бета-адреноблокатора и м-холиномиметика (17,2%). Препараты, относящиеся к селективным бета-адреноблокаторам, были назначены в качестве монотерапии в 21,4% случаев, в 1,8% случаев пациенты получали сочетание селективного и неселективного бета-адреноблокатора.

При комбинации 3-х лекарственных веществ из разных групп имело место сочетание препаратов используемых групп (68,2%) либо сочетание фиксированной комбинации и какого-либо гипотензивного препарата вышеупомянутых групп (31,8%).

В 18,4% случаев пациенты, имея патологию дыхательной системы и в 42,3% случаев патологию сердечно-сосудистой системы, в 9,2% случаев заболевания щитовидной железы и в 7,6% сахарный диабет, получали в качестве гипотензивного препарата неселективные β -блокаторы, альфа-адреномиметики, ИКА в виде монотерапии. Появление при этом побочных нежелательных симптомов может привести к отказу от закапывания и снижению приверженности к лечению. Необходимо помнить о возможных нежелательных побочных эффектах при сочетании глаукомы с заболеваниями дыхательной системы, сердечно-сосудистой, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы.

Заключение

С возрастом значимо увеличивается индекс коморбидности со стороны офтальмологической и соматической патологий. Существуют отличия в распространенности сопутствующей патологии между пациентами среднего и пожилого возраста, и между пациентами пожилого и старческого возраста. Значимо увеличивается встречаемость заболеваний хрусталика, синдрома «сухого глаза», сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем. С другой стороны, к старческому возрасту уменьшается встречаемость заболеваний обмена веществ (ожирения) и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Катаракта, синдром «сухого глаза», артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, дисциркуляторная энцефалопатия могут рассматриваться как синтропные для глаукомы.

Высокий процент продвинутых стадий глаукомы (далеко зашедшая — в 18,7% и терминальная — в 12,2%) сочетался с низким процентом назначения фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов, аналогов простагландина.

Эффективное и безопасное лечение пациента с глаукомой возможно только с учетом имеющейся у него сопутствующей патологии.

Литература / References

1. Кудрин А., Гурвич Е. Старение населения и угроза бюджетного кризиса. *Вопросы экономики* 2012; 3:52-79. [Kudrin A., Gurchich E. Population aging and the threat of a budget crisis. *Questions of economy* 2012; 3:52-79 (in Russ.).]
2. Сафарова Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований. *Успехи геронтологии* 2009; 1(22):49-59. [Safarova G.L. Demography of aging: modern status and priority directions of research. *Advances in gerontology* 2009; 1(22):49-59. (in Russ.).] doi:10.1134/S2079057011010127.
3. Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями.

- Под ред. Г.Ш. Бахметовой, Л.В. Иванковой. М.: МАКС Пресс; 2004. [G.Sh. Bahmetova, L.V. Ivankova. *Sovremennye problemy stareniya naseleniya v mire: tendentsii, perspektivy, vzaimootnosheniya mezhdru pokoleniyami*. [Modern problems of population ageing in the world: trends, prospects, relationships between the generations] Moscow, MAKS Press Publ., 2004. (in Russ.).]
4. Старение населения создает проблемы для здравоохранения. *Бюллетень Всемирной Организации Здравоохранения* 2012, 2(90), <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/ru/> (дата обращения 20.01.2015). [Starenie naseleniya sozdaet problemy dlya zdравooхранения. *Byulleten Vsemirnoj organizacii zdравooхранения* 2012; 2(90), <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/ru/> (in Russ.).]
 5. Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации. *Успехи геронтологии* 2009; 1(22):186-195. [Shabalin V.N. Organization of the work of geriatric services in a progressive demographic ageing of the population of the Russian Federation. *Advances in gerontology* 2009; 1(22):186-195. (in Russ.).]
 6. Шляфер С.И. Современная демографическая ситуация по старению населения России. *Главврач* 2013; 1:39-46. [Shlyafers S.I. The present demographic situation of population ageing of Russia. *The chief doctor* 2013; 1:39-46. (in Russ.).]
 7. Российский статистический ежегодник 2013; http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm (дата обращения 20 января 2015). Russian statistical yearbook 2013; http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm. (in Russ.).]
 8. Лабезник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. *Consilium Medicum* 2007; 12:29-34. [Lazebnik L.B., Konev U.V., Drozdov V.N., Efremov L.I. Polypharmacy: geriatric aspect of the problem. *Consilium Medicum* 2007; 12:29-34. (in Russ.).]
 9. Собенников В.С., Белялов Ф.И. Соматизация и психосоматические расстройства. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. 230 с. [Sobennikov V.S., Belyalov F.I. Somatizatsiya i psichosomaticheskie rasstroistva. Irkutsk: RIO IGIUVa Publ., 2010. 230 p. (in Russ.).]
 10. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chron Dis* 1970; 23:455-469. doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8.
 11. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Синтропные гены аллергических заболеваний. *Генетика* 2010; 2:224-229. [Freidin M.B., Puzyrev V.P. Syntropic Genes of Allergic Diseases. *Genetics* 2010; 2:224-229. (in Russ.).] doi: 10.1134/S1022795410020134.
 12. Осипова В.В., Вознесенская Т.Г. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2007; 3:64-73. [Osipova V.V., Voznesenskaya T.G. Comorbidity of migraine: a literature review and approaches to studying. *Journal of neurology and psychiatry. S.S. Korsakov* 2007; 3:64-73. (in Russ.).]
 13. Kisely S., Goldberg D. Physical and psychiatric comorbidity in general practice. *Brit J Psychiatry* 1996; 169:236-242. doi: 10.1192/bjp.169.2.236/
 14. Вёрткин А.Л., Цыганков Б.Д., Москвичёв В.Г., Волохова Р.Ю., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Гендерспецифические аспекты алкогольобусловленных соматических заболеваний. *Терапевт* 2008; 7:62-68. [Vertkin A.L., Tsygankov B.D., Moskvichev V.G., Volokhova R.Yu., Aristarkhova O.Yu., Adonina E.V. et al. Gender-specific aspects of alcohol-somatic diseases. *Therapist* 2008; 7:62-68. (In Russ.).]
 15. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011. 305 с. [Belyalov F.I. *Lechenie vnutrennikh boleznei v usloviyakh komorbidnosti*. Treatment of internal diseases in the context of comorbidity. Irkutsk, RIO IGIUVa Publ., 2011. 305 p. (in Russ.).]
 16. Salisbury C., Johnson L., Purdy S. et al. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Brit J General Practice* 2011; 61(582): 12-21. doi: 10.3399/bjgp11X548929.
 17. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т. и др. Полиморбидность в гериатрии. *Практическая онкология* 2015; 3:63-90. [Arev A.L., Ovsyannikova N.A., Aрева G.T. et al. Polymorbidity in geriatrics. *Practical Oncology* 2015; 3:63-90. (in Russ.).]

18. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. *Архив внутренней медицины* 2011; 2:20-24. [Vertkin A.L., Romyancev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity in clinical practice. *Archives of internal medicine* 2011; 2:20-24. (in Russ.)].
19. Брискин Б.С. Полиморбидность пожилых и хирургические проблемы. *Клиническая геронтология* 2007; 5:3-7. [Briskin B.S. Polymorbidity of elderly people and surgical problems. *Clinical gerontology* 2007; 5:3-7. (in Russ.)].
20. Аксаментов Г.Б. Клинические и функциональные особенности пациентов гериатрического стационара. *Здравоохранение* 2002; 2:51-54. [Aksamentov G.B. Clinical and functional characteristics of patients of the geriatric hospital. *Health* 2002; 2:51-54. (in Russ.)].
21. Фесенко Э.В., Поведа А.Г., Поведа В.А. и др. Полиморбидность в пожилом возрасте и проблемы приверженности. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация* 2012; 10-1(129):15-16. [Fesenko E.H., Poveda A.G., Poveda V.A. et al. Polymorbidity in the elderly and problems of commitment. *Bulletin of Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy* 2012; 10-1(129):15-16. (in Russ.)].
22. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. *Consilium Medicum* 2007; 12:29-34. [L.B. Lazebnik, Konev Yu.V., Drozdov V.N., Efremov L.I. Polipragmasy: geriatric aspect of the problem. *Consilium Medicum* 2007; 12:29-34. (in Russ.)].
23. Самородская И.В., Никифорова М.А. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения. *Бюллетень НИЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН* 2013; 4:18-26. [Samorodskaya I.V., Nikiforova M.A. Terminology and methods of assessing the impact of comorbidity on prognosis and treatment outcomes. *Bakulev scientific center of cardiovascular surgery newsletter* 2013; 4:18-26. (in Russ.)].
24. Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 1:94-100. [Ushkalova E.A., Tkachev O.N., Runihina N.K. Pharmacotherapy specifics in elderly patients. Introduction to the problem. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2016; 1:94-100. (in Russ.)].
25. Вендер Дж.Ф., Голт Дж.А. Секреты офтальмологии. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 464 с. [Vander J.F., Gault J.A. *Sekrety oftal'mologii*. [Ophthalmology secrets.] Translation from English. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2005. 464 p. (in Russ.)].
26. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. *Глаукома* 2010; (1):62-65. [Erichiev V.P., Dugina A.E., Mazurova U.V. Fixed combinations in glaucoma treatment: particular case. *Glaucoma* 2010; (1):62-65. (in Russ.)].
27. Еричев В.П., Козлова И.В., Цзинь Д.Д., Решикова В.С., Макарова А.С. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола малеата в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):37-43. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Tszin' D.D., Reshchikova V.S., Makarova A.S. Fixed combination of latanoprost and timolol maleate in treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):37-43. (in Russ.)].
28. Козлова И.В., Акопян А.И., Решикова В.С. Эффективность комбинированной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2011; 3:25-29. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. The effectiveness of combination therapy in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; 3:25-29. (in Russ.)].
29. Козлова И.В., Акопян А.И., Решикова В.С. Опыт применения новой фиксированной формы дорзопт плюс в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2012; 2:50-54. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. Experience of application of the new fixed dorzopt plus form in treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2012; 2:50-54. (in Russ.)].
30. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Общие принципы медикаментозного лечения заболеваний глаз. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2004; 5(1):48. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. General principles of drug treatment of eye diseases. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2004; 5(1):48. (in Russ.)].
31. Астахов С.Ю., Ткаченко Н.В. Первый опыт применения бета-блокаторов без консерванта. *Офтальмологические ведомости* 2010; 3(2):66-70. [Astakhov S.Yu., Tkachenko N.V. The first experience of using preservative-free beta-blockers. *Ophthalmologic vedomosti* 2010; 3(2):66-70. (in Russ.)].
32. Астахов С.Ю., Грабовецкий В.Р., Нефедова Д.М., Ткаченко Н.В. Преимущества и недостатки гипотензивных капель без консерванта. *Офтальмологические ведомости* 2011; 4(2):95-98. [Astakhov S.Yu., Grabovetskii V.R., Nefedova D.M., Tkachenko N.V. Advantages and disadvantages of preservative-free antihypertensive eyedrops. *Ophthalmologic vedomosti* 2011; 4(2):95-98. (in Russ.)].
33. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35 [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of earlystage glaucoma: Surgery vs. Therapy (Review of literature). *Voennomeditsinskii zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (in Russ.)].
34. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330(6):40-46. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voennomeditsinskii zhurnal* 2009; 330(6):40-46. (in Russ.)].
35. Han J.A., Frishman W.H., Wu Sun S. et al. Cardiovascular and respiratory considerations with pharmacotherapy of glaucoma and ocular hypertension. *Cardiology in Review* 2008; 2:95-108. doi: 10.1097/CRD.0b013e318156ec64.
36. Bhatt R., Whittaker K.W., Appaswamy S. et al. Prospective survey of adverse reactions to topical antiglaucoma medications in a hospital population. *Eye (Lond)* 2005; 4:392-395. doi:10.1038/sj.eye.6701515.
37. Diggory P., Franks W. Glaucoma: systemic side effects of topical medical therapy — a common and under recognized problem. *J.R. Soc Med* 1994; 10:575-576.
38. Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы. *Клиническая офтальмология* 2007; 4:144-147. [Egorov E.A. Undesirable effects of hypotensive treatment. *Clinical Ophthalmology* 2007; 4:144-147. (in Russ.)].
39. Глаукома. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 824 с. [Glaucoma. National Guideline: Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013. 824 p. (in Russ.)].
40. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Consilium Medicum* 2001; 12: 3-9. [Aleksseev V.N., Martynova E.B. New approaches to antihypertensive therapy of primary open-angle glaucoma. *Consilium Medicum* 2001; 12:3-9. (in Russ.)].
41. Штейнер И.И., Алексеев И.Б. Медикаментозное лечение глаукомы у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая медицина* 2013; 1-3:89-92. [Steiner I.I., Alekseev I.B. Medical treatment of glaucoma in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Practical medicine* 2013; 1-3:89-92. (in Russ.)].
42. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О. Результаты применения ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2006; 2:43-47. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morosova N.V., Sokolov V.O. Results of Retinalamin treatment at patients with POAG. *Glaucoma* 2006; 2:43-47. (in Russ.)].
43. Якубова Л.В., Киселева О.А., Косакян С.М., Василенкова Л.В. Лекарственные взаимодействия антиглаукомных препаратов на фоне общих хронических заболеваний. *Клиническая офтальмология* 2016; 1:16-19. [Yakubov L.V., Kiseleva O., Kosakyan S.M., Vasilenkova L.V. Interactions of anti-glaucoma drugs in patients with general chronic diseases. *Clinical Ophthalmology* 2016; 1:16-19. (in Russ.)].

Поступила 30.08.2016

УДК 617.7-007.681-085

Исследование клинической эффективности дженерика латанопроста 0,005% в составе комбинированной терапии первичной открытоугольной глаукомы

ЗАХАРОВА М.А., к.м.н., врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2};

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

СЕНКЕВИЧ А.А., врач-офтальмолог высшей категории³;

ЗУБАШЕВА С.А., врач-офтальмолог высшей категории⁴;

ЯКОВЛЕВА Э.В., врач-офтальмолог высшей категории⁵.

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

² Кафедра офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ. 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А;

³ Филиал № 5 ФГКУ «ЦВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» МО РФ, 105064, Российская Федерация, Москва, Яковоапостольский пер., 8А;

⁴ ФГБУ «9 Лечебно-диагностический центр» МО РФ, 119146, Российская Федерация, Москва, Комсомольский пр., 13А;

⁵ Филиал № 1 ФГКУ «ЦВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» МО РФ, 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Поперечный просек, 17.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить гипотензивную эффективность и компонентный состав разных образцов дженерика латанопроста 0,005% Пролатан («Сентисс Рус», Индия), входящего в состав комбинированной гипотензивной инстилляционной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МЕТОДЫ. В исследование были включены пациенты с разными стадиями ПОУГ, ранее получавшие раздельную комбинированную инстилляционную терапию, включающую бета-адреноблокаторы и простагландины. После отмены препарата простагландинового ряда и последовавшего за этим 2-недельного периода «вымывания», в течение которого пациенты получали только монотерапию бета-адреноблокаторами, в дополнение к ним был назначен аналог латанопроста 0,005% Пролатан («Сентисс Рус», Индия). Уровень офтальмотонуса измеряли при базовом исследовании, после окончания периода «вымывания», через 1, 2 и 3 месяца новой инстилляционной комбинированной терапии. Исследование образцов медицинских препаратов проводили методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием прибора «Милихром А-02» с ультрафиолетовым детектором.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование были включены 25 пациентов (45 глаза). Средний возраст больных составил 65,7±9,2 года. На фоне базовой терапии, включающей нефиксированную комбинацию бета-адреноблокатора и препарата простагландинового ряда, уровень внутриглазного давления (ВГД, Рт) составил 19,47±2,08 мм рт.ст. Через 3 месяца применения комбинированной инстилляционной терапии с аналогом дженерика латанопроста 0,005% уровень офтальмотонуса составил 18,07±1,78 мм рт.ст. При сравнении исходных показателей офтальмотонуса, полученных при использовании базовой терапии, с показателями уровня ВГД на фоне инстилляции препаратов «замены» были установлены статистически значимые различия (p<0,05). Результаты хроматографии показали, что разные образцы препарата латанопроста 0,005% (Пролатан, «Сентисс Рус», Индия) совершенно одинаковы по составу и содержат по 3 пика, каждый из которых состоит из нескольких компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование дженерика латанопроста 0,005% (Пролатан, «Сентисс Рус», Индия) в комбинированной терапии у больных глаукомой с разными стадиями заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, внутриглазное давление, латанопрост, дженерики, хроматография.

Для контактов:

Куроедов Александр Владимирович, e-mail: akuroyedov@hotmail.com

Захарова Мария Андреевна, e-mail: mzacharova@rambler.ru

ENGLISH

A study of generic latanoprost 0,005% clinical efficacy in combination therapy of primary open-angle glaucoma

ZAKHAROVA M.A., Ph.D., Assistant professor^{1,2};

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

SENKEVICH A.A., M.D., Highest Category in Ophthalmology³;

ZUBASHEVA S.A., M.D., Highest Category in Ophthalmology⁴;

YAKOVLEVA E.V., M.D., Highest Category in Ophthalmology⁵.

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

² Pirogov State National Medical University, Ophthalmology Department, 8A Bolshaya Olenya st., Moscow, Russian Federation, 107014;

³ Burdenko Central Military Clinical Hospital, Affiliated branch No. 5, 8A Yakovoaпostolskyi st., Moscow, Russian Federation, 105064;

⁴ Clinical and Diagnostic Center No. 9, 13A Komsomolsky Ave., Moscow, Russian Federation, 119146;

⁵ Burdenko Central Military Clinical Hospital, Affiliated branch No. 1, 17 Poperechnyi prosek st., Moscow, Russian Federation, 107014.

Conflicts of interest and source of funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To assess hypotensive efficiency and conduct a compositional analysis of different samples of generic latanoprost 0,005% (Prolatan, "Sentiss Rus", India) in combined treatment of primary open-angle glaucoma (POAG) patients.

METHODS: The study included patients with different stages of POAG. Initially, patients received a separate combination therapy that included beta-blockers and prostaglandins. After prostaglandin discontinuation and a subsequent 2-week wash-out period, during which the patients received only beta-blockers monotherapy, latanoprost 0.005% analogue Prolatan ("Sentiss Rus", India) was added to treatment. IOP was measured at the baseline level, after the wash-out period and 1, 2 and 3 months after the beginning of the new drug administration. Different samples of generic latanoprost 0.005% (Prolatan, "Sentiss Rus", India) were analyzed in a certified laboratory by means of reverse phase highly efficient liquid chromatography using «Milichrom A-02» with an ultraviolet detector.

RESULTS: The study included 25 patients (45 eyes) with POAG. The average age of patients was 65.7±9.2 years. Baseline IOP in patients with basic therapy by non-fixed combination of beta-blockers and prostaglandin analogues was 19.47±2.08 mm Hg. After 3 months of combined therapy with latanoprost 0.005% analogue Prolatan level of IOP was 18.07±1.78 mm Hg. Comparison of baseline IOP level with post drug replacement therapy IOP level showed a statistically significant difference (p<0.05). The results of chromatography showed that different samples of generic latanoprost 0.005% (Prolatan, "Sentiss Rus", India) are identical in composition and contain three peaks, each consisting of several components.

CONCLUSION: Obtained data allows us to recommend the use of generic forms of latanoprost 0.005% in combination therapy of patients with different stages of POAG.

KEYWORDS: glaucoma, intraocular pressure, latanoprost, generic drugs, chromatography.

Современный алгоритм лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в большинстве случаев предполагает использование местной гипотензивной терапии. К основным требованиям, предъявляемым к оптимальному препарату для лечения глаукомы, относятся: эффективность и продолжительность понижения уровня внутриглазного давления (ВГД), минимум побочных явлений, удобный и простой режим дозирования. Этим требованиям в наибольшей степени отвечают аналоги простагландинов, поэтому на сегодняшний день они являются препаратами первого выбора как в моно-, так и в составе комбинированной терапии у пациентов

с ПОУГ [1-6]. Наиболее распространенный из аналогов простагландинов — латанопrost 0,005% — помимо оригинального препарата представлен широким рядом дженериков. Применение дженериков на практике подразумевает аналогичное оригинальному препарату терапевтическое воздействие. Данное суждение основано на предположении, что эффективность и безопасность дженерика будет воспроизведена при соблюдении эквивалентности с оригинальным препаратом по фармацевтическим (химическим) и фармакокинетическим (биоэквивалентным) признакам [7]. В то же время по правилам, принятым в России, допускаются достаточно большие отклонения в содержании действующего вещества — до 5%

и различия по фармакокинетике — до 20% [8]. Поэтому с практической точки зрения дженерики латанопроста требуют пристального внимания и всестороннего исследования для оценки их сопоставимости с оригинальным препаратом и между собой. В отечественной литературе представлен ряд сравнительных исследований, посвященных анализу терапевтической эквивалентности как дженериков с оригинальным препаратом, так и препаратов-аналогов между собой, а полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований [9-20].

Помимо этого, следует особенно тщательно отнестись и к клинической составляющей большинства проведенных ранее исследований. Так, ранее было установлено, что при лечении хронической глаукомы целесообразно комбинировать и варьировать лекарственные средства. Сочетание различных медикаментов не только усиливает гипотензивный эффект, но и уменьшает неблагоприятное действие лекарственных средств на гидродинамику, а теперь еще, как выяснилось, на гемодинамику и глазную поверхность. Это не только усиливает гипотензивный эффект, но и уменьшает неблагоприятное действие препаратов на гидродинамику глаза [21].

К одному из зарегистрированных аналогов латанопроста относится препарат Пролатан («Сентисс Рус», Индия), который имеет идентичный с оригинальным латанопростом состав согласно инструкции по применению. Представлены результаты анализа его эффективности и безопасности, а также частоты и выраженности побочных эффектов в сравнении с оригинальным латанопростом. Анализ полученных данных показал, что оригинальный латанопрост и его аналог являются сопоставимыми по эффективности в отношении снижения уровня ВГД и сравнимы по профилю безопасности [18]. В одной из работ сравнивалась гипотензивная эффективность 4-х дженериков латанопроста 0,005% при их применении с бета-адреноблокаторами у пациентов с ПОУГ в течение 2-месячного периода инстилляций. Пациенты были рандомизированы на 4 группы (18 глаз в каждой). Наибольшее снижение абсолютных значений офтальмотонуса было установлено в группе, получавшей Пролатан («Сентисс Рус», Индия), что составило в среднем $10,37 \pm 2,38$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Для определения качественного состава дженериков, вошедших в исследование, применяли метод хроматографии. По данным проведенного ранее анализа, качественный состав всех препаратов соответствовал заявленному в инструкции, а их содержание было аналогично оригинальному [16].

С целью оценки гипотензивной эффективности и компонентного состава разных образцов дженерика латанопроста 0,005% Пролатан («Сентисс Рус», Индия), входящего в состав комбинированной гипотензивной инстилляционной терапии у пациентов с ПОУГ, проведено выборочное аналитическое проспективное исследование.

Материалы и методы

Исследование проводилось на клинических базах ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ с привлечением специалистов других лечебно-диагностических учреждений МО РФ с августа 2015 г. по июль 2016 г. Общее количество пациентов составило 25 (45 глаз) с разными стадиями ПОУГ. Во всех случаях диагноз был верифицирован в соответствии с актуальной классификацией и подтвержден дополнительными методами обследования. В исследовании участвовало 8 (32%) женщин и 17 (68%) мужчин. Возраст пациентов на момент включения находился в интервале от 50 до 84 лет и в среднем составил $65,7 \pm 9,2$ года ($60,38 \pm 9,5$ года у женщин и $68,24 \pm 8,18$ — у мужчин). Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 12 лет (в среднем — $3,87 \pm 3,25$ года). Начальная стадия глаукомы была диагностирована в 75,56% (34 глаза) случаях, развитая — в 13,3% (6 глаз), далеко зашедшая — в 11,1% (5 глаз). Стадия глаукомы во время исследования была подтверждена данными офтальмоскопии, оптической когерентной томографии (Spectralis, «Heidelberg Engineering», Германия), гейдельбергской томографии (HRT 3, «Heidelberg Engineering», Германия), статической автоматической периметрии (Humphrey HFA 750i, «Carl Zeiss Meditec Inc.», США) с использованием программы пороговой периметрии SITA Threshold 24-2, исследованием биомеханических свойств глаза (ORA, «Reichert Inc.», США), пахиметрией (SP-100, «Tomey Corporation», Япония). Определяли остроту зрения, клиническую рефракцию, тонометрический уровень ВГД (тонометрия по Маклакову грузом 10 г).

Все пациенты до начала исследования получали одинаковую базовую гипотензивную терапию: бета-адреноблокатор (тимолол 0,5%) 2 раза в сутки и латанопрост 0,005% 1 раз в сутки на ночь. Последний был представлен как в виде оригинального, так и в виде препаратов-дженериков. Минимальный срок инстилляционной терапии на заданном режиме составлял не менее 6 месяцев. С учетом степени стабилизации глаукомного процесса в целом и компенсированного уровня офтальмотонуса в частности, препарат простагландинового ряда отменяли на 2 недели, в течение которых пациенты получали исключительно монотерапию бета-адреноблокаторами. По истечении этого срока пациентам назначался препарат простагландинового ряда Пролатан («Сентисс Рус», Индия). Измерение уровня ВГД проводилось тонометром Маклакова (грузом массой 10 г) до начала исследования (на фоне использования любого другого препарата латанопроста 0,005%), через 2 недели (после периода «вымывания» препарата простагландинового ряда), а также через 1, 2 и 3 мес. после назначения инстилляций дженерика латанопроста 0,005%.

Средние показатели офтальмотонуса пациентов до и после замены гипотензивной терапии на препарат Пролатан (латанопрост 0,005%), n=45, M±σ, мм рт.ст.

Базовый	После периода «вымывания»	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца
19,47±2,08	21,76±2,82	18,38±2,08	18,27±1,76	18,07±1,78*

Примечание: * — $p < 0,05$ между базовыми и финальными показателями офтальмотонуса.

Степень изменения уровня офтальмотонуса после периода «вымывания» и на фоне применения комбинированной терапии тимололом 0,5% и аналогом латанопроста 0,005% Пролатаном по сравнению с базовым уровнем ВГД, %

После периода «вымывания»	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца
+11,76	-5,59	-6,16	-7,19

В ходе исследования производители препарата-дженерика (Пролатан, «Сентисс Рус», Индия) сменили место производства активной субстанции препарата. С целью анализа фармацевтической эквивалентности лекарственных препаратов Пролатан (состав 1 и состав 2) были исследованы по 2 флакона каждого препарата одной серии (всего 4 флакона). Исследование образцов медицинских препаратов проводили методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) на неполярном адсорбенте ProntoSil 120-5 C18 AQ. В работе использовали хроматограф Милихром А-02 с ультрафиолетовым детектором. Для разделения компонентов использовали хроматографическую колонку размером 2×75 мм. В качестве растворителей использовали бидистиллированную воду и ацетонитрил (особо чистый, сорт «0»). Элюирование (извлечение вещества путем вымывания его растворителем) проводили в градиентном режиме с детектированием (определением веществ разделяемой смеси) в УФ-диапазоне на 8 длинах волн (от 200 до 300 нм). Скорость потока элюента составила 200 мкл/мин, пробу объемом 30 мкл отбирали непосредственно из флакона, температура колонки составила 36° (по Цельсию).

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США) с последующим обсуждением. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего значения. Распределение количественных параметров приведено в соответствии с W -критерием Шапиро-Уилка. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате Me (Q25%; Q75%), где Me — медиана, а Q25% и Q75% — квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых

групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t -критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для парного сравнения двух независимых выборок — Z -аппроксимация U -критерия Манна-Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z -аппроксимация T -критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H -критерий Краскела-Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным при значении $< 0,05$.

Результаты

Показатели статической автоматической периметрии всех обследованных пациентов (среднее отклонение (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD)) составили $-4,67 \pm 4,97$ и $2,68 \pm 2,06$ дБ соответственно. Средняя толщина слоя нервных волокон во всех случаях составила: верхний квадрант — $104,29 \pm 22,69$ мкм, нижний квадрант — $118,24 \pm 27,96$ мкм, височный квадрант — $64,24 \pm 12,21$ мкм, носовой квадрант — $79,64 \pm 18,6$ мкм. Среднее значение экскавации диска зрительного нерва было равно $0,57 \pm 0,15$. С помощью анализатора биомеханических свойств глаза были получены следующие средние показатели для всей группы исследования: роговично-компенсированное ВГД — $17,03 \pm 4,04$ мм рт.ст., ВГД по Гольдману — $16,19 \pm 4,23$ мм рт.ст., корнеальный гистерезис — $10,17 \pm 1,62$, фактор резистентности роговицы — $10,12 \pm 1,79$. Среднее значение центральной толщины роговицы составило $565,48 \pm 26,67$ мкм.

В табл. 1 приведены показатели офтальмотонуса (базовый, после периода «вымывания» и на фоне комбинированного лечения бета-адреноблокатором и аналогом простагландина 0,005%) у пациентов, включенных в исследование. Базовый средний уровень ВГД на фоне начальной комбинированной

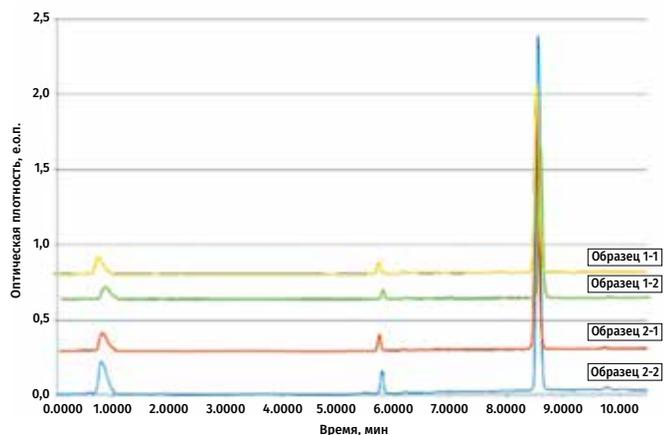


Рис. 1. Хроматограммы дженерика латанопроста 0,005% Пролатан («Сентисс Рус», Индия) с разной субстанцией, полученные с помощью жидкостного хроматографа Милихром А-02

терапии составил $19,47 \pm 2,08$ мм рт.ст. После 2-недельного периода «вымывания» препарата латанопроста 0,005% средний уровень ВГД в группе повысился и составил $21,76 \pm 2,82$ мм рт.ст. Повышение офтальмотонуса было статистически достоверным при сравнении с исходными данными ($p < 0,05$). Через 1 месяц использования препарата-дженерика Пролатан в составе комбинированной терапии уровень ВГД понизился до $18,38 \pm 2,08$ мм рт.ст. Через 2 и 3 месяца на заданном инстилляционном режиме уровень ВГД оставался стабильным и составил $18,27 \pm 1,76$ и $18,07 \pm 1,78$ мм рт.ст. соответственно. Максимальный гипотензивный эффект на фоне применения комбинированной терапии бета-адреноблокатором и аналогом простагландином 0,005% был отмечен на 3 месяце лечения, что позволяет судить о кумулятивном действии препарата. Сравнение исходных показателей офтальмотонуса, полученных при использовании базовой терапии, с показателями ВГД на фоне 3 мес. инстилляций препарата «замены» показало статистически значимую разницу ($p < 0,05$).

Уровень офтальмотонуса после 2-недельного периода «вымывания» ожидаемо повысился на 11,76% по сравнению с базовыми показателями. На фоне комбинированной инстилляционной терапии бета-адреноблокатором и аналогом латанопроста 0,005% Пролатаном уровень ВГД уменьшился на 7,19% по сравнению с базовым уровнем ВГД, достигнутым при комбинированной терапии бета-адреноблокатором и оригинальным латанопростом 0,005% или его дженериками.

С целью идентификации качественного состава препарата Пролатан с разной субстанцией было проведено сравнение спектров компонентов 4 образцов данного препарата (по 2 флакона с разной субстанцией). Исследование проводилось двойным слепым методом, а полученные хроматограммы препаратов (время выхода препарата, мин., и их оптическая плотность, отн. ед.) сравнивались между собой независимыми наблюдателями.

Максимальная интенсивность сигналов всех компонентов наблюдается на длине волны 210 нм, которая и была выбрана для сравнения образцов и определения качественного состава. Полученные результаты показали, что образцы совершенно одинаковы и содержат по 3 пика, каждый из которых состоит из нескольких компонентов. Время выхода латанопроста для «состава 1» было 0,777 и 0,7767 мин., а для образцов «состава 2» — 0,7768 и 0,7766 мин. Оптическая плотность этой составляющей составила 0,2156 и 0,1732; 0,213 и 0,1949 отн. ед. соответственно. Незначительные отличия во времени удерживания и интенсивности пиков лежат в пределах погрешности метода. Различие площадей пиков между образцами составляло не более 4%, что также допустимо в условиях данного эксперимента. Исходя из природы и свойств составляющих веществ образца, самый большой пик включает действующее вещество (латанопрост) и хлорид бензалкония. Два других пика принадлежат вспомогательным веществам — неорганическим составляющим лекарственного препарата. На рис. 1 приведены примеры хроматограмм аналога латанопроста 0,005% Пролатана с разной субстанцией.

Заключение

Анализ результатов исследования показал гипотензивную эффективность аналога латанопроста 0,005% (Пролатан, «Сентисс Рус», Индия) при его комбинированном применении с β -блокатором у пациентов с ПОУГ в течение 3-месячного периода инстилляций. Через 1, 2 и 3 месяца использования препарата Пролатан в составе комбинированной терапии уровень ВГД понизился до $18,38 \pm 2,08$, $18,27 \pm 1,76$ и $18,07 \pm 1,78$ мм рт.ст. соответственно. Исходные показатели офтальмотонуса, полученные при использовании базовой терапии, с показателями ВГД на фоне 3 мес. инстилляций препарата «замены» показали статистически значимую разницу ($p < 0,05$). Такие результаты свидетельствуют в пользу необходимости плановой замены отдельных составляющих комбинированной гипотензивной антиглаукомной терапии в случае компенсации офтальмотонуса и стабилизации зрительных функций в течении календарного года наблюдения. Компонентный состав аналога латанопроста 0,005% (Пролатан, «Сентисс Рус», Индия) с разной субстанцией соответствовал заявленному в инструкции и был идентичен во всех образцах.

Литература / References

- Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2015; 452 с. [Egorov E.A., Astakhov Y.S., Erichev V.P. Natsional'noe rukovodstvo dlya vrachei [National guidelines for glaucoma]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015. 452 p. (In Russ.).]
- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4rd edition). 2014; 195 p.

3. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. *Глаукома* 2010; (1):62-65. [Erichiev V.P., Dugina A.E., Mazurova U.V. Fixed combinations in glaucoma treatment: particular case. *Glaucoma* 2010; (1):62-65. (In Russ.)].
4. Еричев В.П., Козлова И.В., Цзинь Д.Д., Решчикова В.С., Макарова А.С. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола малеата в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):37-43. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Tszin' D.D., Reshchikova V.S., Makarova A.S. Fixed combination of latanoprost and timolol maleate in treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):37-43. (In Russ.)].
5. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35 [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of earlystage glaucoma: Surgery vs. Therapy (Review of literature). *Voенno-meditsinskiy zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.)].
6. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330(6):40-46 [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voенno-meditsinskii zhurnal* 2009; 330(6):40-46. (In Russ.)].
7. Бондарева И.Б., Жердев В.П., Кукес В.Г., Леонова М.В., Раменская Г.В., Сариев А.К. и др. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. *Клиническая фармакокинетика* 2005; 1(2):2-14. [Bondareva I.B., Zherdev V.P., Kukes V.G., Leonova M.V., Ramenskaya G.V., Sariyev A.K. et al. Conducting of a qualitative research bioequivalence of drugs. *Klinicheskaya farmakokinetika* 2005; 1(2):2-14. (In Russ.)].
8. Егоров А.Е. Оригинальные препараты и дженерики в лечении глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2015; 2(15):82-84. [Egorov A.E. Original drugs and generics in glaucoma treatment. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2015; 2(15):82-84. (In Russ.)].
9. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю., Александрова Л.А. Так ли важна проблема дженериков в глаукоматологии? Всероссийская школа офтальмологов, 11-я: Сборник научных трудов. М., 2012; 85-88. [Kuroyedov A.V., Ogorodnikova V.Yu., Aleksandrova L.A. Tak li vazhna problema dzhenerikov v glaukomatologii? [Is the problem of generics in glaucomatology so important?] All-Russian School of ophthalmologists 11th: Collection of Scientific Papers. Moscow, 2012; 85-88. (In Russ.)].
10. Ловпаче Д.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А. Опыт применения аналога простагландина препарата глаупрост 0,005% при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 1:42-45. [Lovpache D.N., Kiseleva T.N., Ramazanova K.A. The use of Glauprost 0,005%, a prostaglandin analogue in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma and its potentials for combined therapy. *Russian Ophthalmological Journal* 2012; 1:42-45. (In Russ.)].
11. Алексеев И.Б., Мельникова Н.В. Сравнительный анализ применения глаупроста 0,005% и ксалатана 0,005% у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2013; 1:44-47. [Alekseev V.N., Melnikova N.V. Comparative analysis of glauprost 0.005% and xalatan 0.005% administration in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2013; 1:44-47. (In Russ.)].
12. Ходжаев Н.С., Черных В.В., Трунов А.Н. Особенности иммунобиохимических изменений у больных с ПОУГ на фоне монотерапии аналогом простагландина F2α Глаупростом. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2013; 2:55-57. [Hodzaev N.S., Chernyh V.V., Trunov A.N. Peculiarities of immune and biochemical mechanisms in patients with POAG on the background of monotherapy with Glauprost prostaglandin analogue. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2013; 2:55-57. (In Russ.)].
13. Алексеев В.Н., Левко М.А., Калакхири М. Сравнение эффективности и безопасности применения Ксалатамакса и Ксалатана при их применении в качестве монотерапии открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 4(1):11-15. [Alekseev V.N., Levko M.A., Kalakkhiri M. Efficacy and safety of Xalatamax and Xalatan at their use as open-angle glaucoma monotherapy. *Russian Ophthalmological Journal* 2013; 4(1):11-15. (In Russ.)].
14. Страхов В.В., Алексеев В.В., Корчагин Н.В., Казанова С.Ю., Вали Б.Х. Влияние комбинации «дорзопт и глаупрост» на гидро- и гемодинамику глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 3:76-80. [Strakhov V.V., Alekseev V.V., Korchagin N.V., Kazanova S.Yu., Vali B.H. The effect of Dorzopt and Glauprost combination on eye hydrodynamics and hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal* 2013; 3:76-80. (In Russ.)].
15. Арутюнян Л.Л. Эффективность применения фиксированной комбинации Дуопрост при первичной открытоугольной глаукоме. *Российский офтальмологический журнал* 2014; 7(3):86-89. [Arutyunyan L.L. The efficiency of fixed Duoprost combination used in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal* 2014; 7(3):86-89. (In Russ.)].
16. Огородникова В.Ю., Нефедов Н.А., Александрова Л.А., Куроедов А.В. Пилотное исследование клинической эффективности различных дженериков латанопроста 0,005% при их применении у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2014; 3:139-142. [Ogorodnikova V.YU., Nefedov N.A., Alexandrova L.A., Kuroyedov A.V. A pilot study of clinical efficiency of different latanoprost 0,005% generics in patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 3:139-142. (In Russ.)].
17. Астахов Ю.С., Соколов В.О., Морозова Н.В., Новиков Д.П., Веселов А.В., Флоренцева С.С. Особенности различных методов тонометрии в диагностике и наблюдении глаукомы. VII Российский общенациональный офтальмологический форум: Сборник научных трудов. М., 2014; 1:296-299. [Astakhov Yu.S., Sokolov V.O., Morozova N.V., Novikov D.P., Veselov A.V., Florentseva S.S. Features of the various methods of tonometry in the diagnosis and monitoring of glaucoma. VII Russian national ophthalmology forum: Collection of Scientific Papers. Moscow, 2014; 1:296-299. (In Russ.)].
18. Егоров Е.А., Селезнев А.В. Пролатан® (латанопрост 0,005%) в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология* 2015; 1:11-15. [Egorov E.A., Seleznev A.V. Prolatan® (latanoprost 0,005%) in treatment of primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2015; 1:11-15. (In Russ.)].
19. Golan S., Rosenfeld E., Shemesh G., Kurtz S. Original and generic latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: are they really the same? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015; 42(2):220-224. doi: 10.1111/1440-1681.12329.
20. Digioni M., Manni G., Vetrugno M., Uva M., Milano G., Orzalesi N., Fogagnolo P., Centofanti M., Campos E., Rossetti L. An evaluation of therapeutic noninferiority of 0.005% latanoprost ophthalmic solution and xalatan in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2013; 22(9):707-712. doi: org/10.1097/jgg.0b013e318259b47.
21. Козлова И.В., Акопян А.И., Решчикова В.С. Опыт применения новой фиксированной формы дорзопт плюс в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2012; 2:50-54 [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. Experience of application of the new fixed dorzopt plus form in treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2012; 2:50-54. (In Russ.)].
22. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995; 256 с. [Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow, Meditsina Publ., 1995; 256 p. (In Russ.)].
23. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс] – Электрон. Москва: 2016. Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru>, свободный.

Поступила: 20.08.2016

УДК 617.7-085:616-005.4

Анализ результатов применения аналога простагландина F_{2α} в терапии хронического глазного ишемического синдрома

КАСЫМОВА М.С., д.м.н., доцент кафедры офтальмологии;
МАХКАМОВА Д.К., старший научный сотрудник кафедры.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, кафедра офтальмологии,
100009, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Майкурган, д. 53.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценка эффективности и безопасности латанопроста в терапии пациентов с глазным ишемическим синдромом.

МЕТОДЫ. Материалом для настоящего исследования послужили результаты комплексного обследования и лечения 27 больных с диагнозом «глазной ишемический синдром» (ГИС). Средний возраст больных (11 женщин, 16 мужчин) составил 59,3±5,61 года. В основную группу вошли 12 пациентов, они получали стандартное лечение в сочетании с местным применением латанопроста. Контрольную группу составили 15 пациентов, которые получали стандартное лечение. Пациентам основной группы латанопрост инстиллировали по 1 капле в конъюнктивальный мешок одного или обоих глаз, пораженных ишемическим процессом, один раз в сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ. После лечения в основной группе острота зрения пациентов в пораженном глазу улучшилась на 29,8%, внутриглазное давление (ВГД) находилось в пределах нормальных значений. В контрольной группе острота зрения в пораженном глазу улучшилась на 7,2%, ВГД в пределах нормальных значений. После лечения у пациентов основной группы наблюдалось значительное улучшение параметров компьютерной периметрии (КП) MD и PSD: -8,37±1,23 дБ, -3,59±0,13 дБ (p<0,05) соответственно, в то время как у пациентов контрольной группы MD и PSD составили -9,73±1,87 дБ, -5,15±0,18 дБ

(p<0,05). На оптической когерентной томографии отек диска зрительного нерва и перипапиллярной зоны в динамике уменьшился. При кинетической периметрии абсолютные скотомы в динамике уменьшились в обеих группах.

После лечения в основной группе отмечалось улучшение показателей кровообращения в глазной артерии на 36,9%, через 1 месяц — на 37,1%, через 6 месяцев — на 38,2% от исходного уровня. В контрольной группе гемодинамические показатели в глазной артерии после лечения улучшились на 9,2%, через 1 месяц — на 9,7% и через 6 месяцев — на 9,8%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение стандартной терапии в сочетании с латанопростом при лечении глазного ишемического синдрома оказывает позитивное влияние на течение данного заболевания, тем самым способствует повышению остроты зрения, увеличению суммарных границ полей зрения, уменьшению секторального выпадения в поле зрения, положительной динамике показателей оптической когерентной томографии (ОКТ), улучшению гемодинамических показателей на офтальмомодоплерографии в динамике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глазной ишемический синдром, лечение ишемических заболеваний глаза, латанопрост, гипотензивная терапия глазного ишемического синдрома, аналоги простагландина F_{2α}.

Для контактов:

Махкамова Д.К., e-mail: dilbarmk@mail.ru

СИЛА ГАНФОРТ



Каждый мм рт.ст. имеет значение

Ганфорт®

Биматопрост 0,3 мг/мл + Тимолол 5 мг/мл,
капли глазные



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ганфорт®. 2. Leske MC et al. Arch Ophthalmol 2003; 121: 48-56.



Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ САРЛ, Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный пер., д. 3, корп. 1, стр. 4, по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), по факсу: 8-800-250-98-26, по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com
Ганфорт® (биматопрост 0,3 мг/мл + тимолол 5 мг/мл), капли глазные – ЛСР-007278/10, «Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд», Ирландия.
ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2, тел.: +7 (495) 974 03 53, www.allergan.ru
Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.
RU/0739/2016

ENGLISH

Analysis of results of F2 α prostaglandin analogues use in the treatment of chronic ocular ischemic syndrome

KASYMOVA M.S., M.D., Associate Professor;
MAHKAMOVA D.K., Senior Research Associate.

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Ophthalmology Department, 53 Maykurgan st., Tashkent, the Republic of Uzbekistan, 100009.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: Evaluation of latanoprost efficacy and safety in patients with ocular ischemic syndrome.

METHODS: The material for this study comprised the results of comprehensive examination and treatment of 27 patients diagnosed with ocular ischemic syndrome (OIS). The average age of patients was 59.3 \pm 5.61 y., 11 women and 16 men. The main group included 12 patients, who received standard treatment in combination with once daily topical application of latanoprost: 1 drop into the conjunctival sac of one or both eyes affected with ischemic process. 15 patients of the control group received standard treatment.

RESULTS: After the treatment visual acuity of the affected eye improved by 29.8% in the main group and by 7.2% in the control group, while intraocular pressure in both groups remained within normal range. After the treatment the main group showed a significant improvement in standard automated perimetry (SAP) parameters: MD and PSD equaled -8.37 \pm 1.23 and -0.13 \pm 3.59 dB ($p < 0.05$) respectively, while in the control group the same parameters amounted

to 9.73 \pm 1.87 and -5.15 \pm 0.18 dB ($p < 0.05$). Optical coherence tomography showed a decrease in edema of the optic disc and peripapillary zone. Kinetic perimetry showed a decrease in absolute scotoma size in both groups.

The main group showed an improvement in blood flow parameters of the ophthalmic artery compared to baseline values: post-treatment increase by 36.9%, 37.1% at 1 month and 38.2% at 6 months. The control group hemodynamic parameters showed a post-treatment increase by 9.2%, 9.7% and 9.8% at the corresponding time points.

CONCLUSION: The use of standard therapy combined with latanoprost in the treatment of ocular ischemic syndrome has a positive effect on the course of the disease. It contributes to visual acuity increase, field of view limits expansion, reduced visual field sectoral loss, OCT parameters positive dynamics and ultrasonic Doppler examination hemodynamic parameters improvement.

KEYWORDS: ocular ischemic syndrome, treatment of ocular ischemic diseases, latanoprost, hypotensive therapy of ocular ischemic syndrome.

Глазной ишемический синдром (ГИС) вызывается нарушением внутриглазного кровообращения в результате ограничения или прекращения притока артериальной крови в орган зрения при сохранении нормального оттока венозной крови. В результате нарушения кровоснабжения оболочек глазного яблока происходит развитие местной ишемии и гипоксии. Одним из общих патогенетических факторов является нарушение ауторегуляции сосудов, что крайне важно учитывать в патогенезе заболевания [1-4]. ГИС относят к редким состояниям, являющимся результатом вторичной гипоперфузии глазного яблока в ответ на ипсилатеральный атеросклеротический стеноз сонных артерий [5-6]. Нарушение гемодинамики органа зрения приводит к снижению перфузионного давления глазного яблока, что усугубляет ишемический и гипоксический процессы зрительного нерва и сетчатки [7-11], так же как это происходит при глаукоме, что подтверждается функциональными методами исследования [12-17].

В процессе лечения ГИС для ликвидации гипоксических и ишемических процессов, а также улучшения перфузии органа зрения целесообразно проводить курсы консервативной терапии с препаратами, увеличивающими отток водянистой влаги, при этом не влияя на продукцию последней, тем самым уменьшающими гипоксические проявления в органах и тканях глаза. Таким препаратом является латанопрост, он относится к аналогам простагландинов и способствует активации увеосклерального оттока.

Простагландины (ПГ) представляют собой группу биогенных веществ, которые оказывают влияние на различные процессы в организме. К ПГ относятся активные вещества, которые в малых количествах обладают регуляторными действиями в клетках и тканях организма человека [18].

За последнее время было выделено несколько типов простагландиновых рецепторов, специфичных для разных классов ПГ. В глазном яблоке человека наиболее часто встречается FP-тип рецепторов. Рецепторы этого типа локализируются в цилиарной

мышце и эпителии, в трабекулярной ткани, в меланоцитах радужки и в эпителии капсулы хрусталика. Являясь медиаторами воспаления, в тканях глазного яблока ПГ могут усиливать экссудативные процессы и гиперемии, вызывать сокращение сфинктера зрачка. Кроме того, изменяется проницаемость гематоофтальмического барьера, что может способствовать развитию отека макулы (Харкевич Д.А., 1999; Логай И.М., Леус Н.Ф., 2000). Открытие влияния ПГ на офталмотонус позволило начать их использование в качестве терапевтических препаратов. Снижение офталмотонуса при местном применении ПГ, по данным A. Bill (1966), происходит вследствие усиления увеосклерального оттока водянистой влаги. По увеосклеральному пути оттекает около 20% внутриглазной жидкости (ВГЖ).

Усиление увеосклерального оттока обусловлено взаимодействием со специфическими рецепторами, переходом неактивных матричных протеаз ресничной мышцы в активную форму, разрушением протеазами коллагеновых фибрилл экстрацеллюлярного матрикса, снижением толщины цилиарной мышцы и сопротивления оттоку водянистой влаги (Mishima H.K. et al., 1996).

Аналоги простагландинов на сегодняшний день являются наиболее перспективным и разрабатываемым классом лекарственных препаратов [18-22]. Латанопрост является пролекарством, которое при прохождении через ткани роговицы под воздействием ферментов гидролизуется до активной кислоты. Он обладает хорошей липофильностью и поэтому проникает через роговицу. Наибольшая терапевтическая эффективность достигается при использовании раствора аналогов простагландина, содержащего 50 мкг/мл и применяемого 1 раз на ночь [19-26].

Сравнительные исследования эффективности 0,5% раствора тимолола малеата, применяемого 2 раза в день, и 0,005% раствора аналогов простагландина, используемого 1 раз в день, показали, что применение последнего приводит к увеличению оттока водянистой влаги в большей степени и у большего числа больных. Не оказывает особого влияния на продукцию водянистой влаги и не влияет также на гематоофтальмический барьер. Применение аналогов простагландина эффективно при монотерапии [27].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения латанопроста в терапии пациентов с глазным ишемическим синдромом.

Материалы и методы

Материалом для настоящего исследования послужили результаты комплексного обследования и лечения 27 больных с диагнозом ГИС. Исследование проводилось на базе Республиканской клинической офтальмологической больницы при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (г. Ташкент) с 2014 по 2016 гг. Исследование проводилось с учетом Хельсинской декларации, одобрения

национального этического комитета Республики Узбекистан при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан. Больные ознакомлены и подписали письменное информированное согласие пациента.

Средний возраст больных (11 женщин, 16 мужчин) составил $59,3 \pm 5,61$ года. В основную группу вошли 12 пациентов, получавших стандартное лечение в сочетании с местным применением латанопроста (Ксалоптик, «Польфарма»). Контрольную группу составили 15 пациентов, которые получали стандартное лечение.

Пациентам основной группы латанопрост инстиллировали по 1 капле в конъюнктивальный мешок одного или обоих глаз, пораженных ишемическим процессом, один раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта латанопрост закапывали вечером. При появлении побочных эффектов или аллергических реакций прекращали инстилляцию препарата.

Стандартное лечение состояло из применения препаратов, улучшающих микроциркуляцию, антикоагулянтов, антиагрегантов, нейропротекторов, а также препаратов, стабилизирующих содержание глюкозы в крови и кровяное давление.

Критерием для оценки эффективности терапии было сравнение остроты зрения, полей зрения, параметров ОКТ и гемодинамики в магистральных сосудах глаза между двумя группами.

Безопасность оценивалась по количеству неблагоприятных событий во время лечения. Неблагоприятных событий были разделены на две группы: угрожающие жизни события вошли в 1-ю группу, не угрожающие — во 2-ю группу. К угрожающим жизни событиям отнесли состояния, приводящие к инвалидизации пациента или смерти. К не угрожающим жизни состояниям отнесли: диспепсии, головокружения, головные боли, ощущение прилива, пульсации, «мурашек» в конечностях, а также местные аллергические реакции.

Диагноз ГИС ставился на основании клинико-инструментальных исследований и нарушения параметров гемодинамики во внутренней сонной и глазной артериях, а также клинических проявлений в виде передней ишемической нейропатии, окклюзии центральной артерии сетчатки, ишемического тромбоза центральной вены сетчатки и глаукомы. Пациенты с сопутствующими заболеваниями органа зрения, такими как аномалии рефракции, диабетическая ретинопатия, заболевания зрительного нерва и сетчатки воспалительного генеза, врожденные аномалии зрительного нерва и сетчатки, а также пациенты, прооперированные ангиохирургами на внутренней сонной артерии по поводу ГИС, не включались в данное исследование.

Общее обследование больных состояло из сбора жалоб, анамнеза заболевания, жизни, а также измерения артериального давления, частоты сердечных сокращений.

Всем больным осуществляли комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию, компьютерную статическую периметрию, гониоскопию, биомикроскопию, офтальмоскопию глазного дна. Специальные методы исследования включали ультразвуковую доплерографию сосудов органа зрения и брахицефального ствола.

Компьютерную статическую периметрию проводили с помощью периметра Humphrey Field Analyzer 740i («Carl Zeiss Meditec inc.») по программе центрального порогового теста 30-2 и периферического теста 60-4. Все результаты регистрировали с помощью цифровой маркировки с общим анализом индексов MD (среднее отклонение светочувствительности сетчатки) и PSD (паттерн стандартное отклонение). Расстояние между тестовыми точками составило 6°. Для анализа отбирали данные, соответствующие установленному международному стандарту — «золотой стандарт» автоматической периметрии.

Для оценки параметров диска зрительного нерва (ДЗН) всем пациентам проводили обследование на ОКТ Cirrus HD – OCT («Zeiss, Spectral Domain Technology»). Исследовали область диска зрительно-го нерва (протокол ONH) и область сетчатки (RNFL).

Ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием в 3D-режиме проводили контактным транспальпебральным методом при помощи многофункционального ультразвукового прибора (Voluson 730 Proge). Доплерографию экстракраниальных сегментов магистральных сосудов брахицефального ствола выполняли для анализа состояния, калибра, проходимости, хода и гемодинамики по внутренней, наружной и общей сонным артериям. С целью визуализации кровотока по глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задним коротким цилиарным артериям использовали офтальмодоплерографию.

Исследования проводились в динамике: до лечения, после лечения, через 1 мес. после проведения лечения.

Все больные были рандомизированы методом стратификационной рандомизации по диагнозу, полу, возрасту, зрительным функциям и сопутствующим заболеваниям.

Методы статистической обработки. Данные, полученные при исследовании, подвергались статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Access, включая использование встроенных функций статистической обработки.

Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F — критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты

По результатам исследования у 7 пациентов диагноз ГИС был установлен на основании окклюзии центральной артерии сетчатки в сочетании с передней ишемической оптической нейропатией. У 5 больных наблюдался псевдозксфолиативный синдром в сочетании с окклюзией центральной артерии сетчатки и катарактой. У 3 больных тромбоз центральной вены сетчатки сочетался с передней ишемической нейропатией. У 7 больных окклюзия центральной артерии сетчатки развилась одновременно с передней ишемической нейропатией и открытоугольной глаукомой. У 5 больных наблюдалась окклюзия центральной артерии сетчатки в сочетании с открытоугольной глаукомой и катарактой. Все пациенты с вышеуказанными нозологиями были равномерно разделены в основную и контрольную группы для проведения лечебных мероприятий.

В основной группе острота зрения больных до лечения была в среднем $0,08 \pm 0,0021$ ($p < 0,05$). В контрольной группе острота зрения больных до лечения была $0,08 \pm 0,0014$ ($p < 0,05$).

При офтальмоскопии на глазном дне ДЗН был округлой формы у 13 больных, овальной — у 14 больных, бледновато-розового цвета у 2 больных, бледного — у 21 больного, гиперемирован — у 4 больных. Границы были четкими у 1, нечеткими — у 21, не определялись — у 5 больных. Отек диска отмечался в 26, перипапиллярный отек — в 21 случае. Артерии сужены у 19, вены нормального калибра — у 6, сужены — у 15, расширены — у 6, извитые — у 5 больных. У 19 пациентов визуализировались очаги кровоизлияний. Ватообразные очаги отмечались у 17 пациентов. Спонтанная пульсация артерий наблюдалась у 9 больных.

У 17 пациентов на ОКТ до лечения отмечались увеличение толщины нейроретинального пояса, высокий отек ДЗН и перипапиллярной зоны.

Анализ данных компьютерной периметрии выявил абсолютные скотомы у 13, концентрическое сужение полей зрения — у 11 пациентов. В основной группе среднее отклонение светочувствительности сетчатки (MD) до лечения составило $-14,24 \pm 1,21$ дБ ($p < 0,05$), паттерн стандартное отклонение (PSD) $-6,32 \pm 0,61$ дБ ($p < 0,05$). В контрольной группе MD до лечения составило $-13,98 \pm 1,38$ дБ ($p < 0,05$), PSD $-6,53 \pm 0,27$ дБ ($p < 0,05$).

При офтальмодоплерографии выявили гемодинамически значимую асимметрию скоростных параметров кровотока по центральной артерии сетчатки у 14 больных, по задней короткой цилиарной артерии — у 18, по глазничной артерии — у 19 больных. У 17 пациентов отмечалось снижение скоростных параметров кровотока по глазничной артерии с признаками периферического артериоспазма. У данных пациентов вышеуказанные изменения сочетались с увеличением индекса резистивности по центральной артерии сетчатки и задним

коротким артериям сетчатки различной степени, что указывает на ухудшение кровоснабжения органа зрения. Коэффициент ишемии в среднем составлял $0,63 \pm 0,012$. Также было выявлено снижение скоростных параметров венозного оттока по центральной вене сетчатки у 14 пациентов.

В основной группе до лечения гемодинамические показатели в среднем составили: глазная артерия — $V_{\max} 35,9 \pm 2,14$ см/с, $V_{\min} 9,2 \pm 1,17$ см/с, $V_{\text{med}} 17,3 \pm 2,14$ см/с ($p < 0,05$), а в контрольной группе: глазная артерия — $V_{\max} 36,9 \pm 1,85$ см/с, $V_{\min} 10,3 \pm 1,19$ см/с, $V_{\text{med}} 18,4 \pm 2,21$ см/с ($p < 0,05$).

У пациентов обеих групп после лечения отмечалось уменьшение отека ДЗН и перипапиллярной зоны, участков кровоизлияний и ватообразных очагов.

После лечения в основной группе острота зрения пациентов в пораженном глазу улучшилась на 29,8%, ВГД находилось в пределах нормальных значений. В контрольной группе острота зрения в пораженном глазу улучшилась на 7,2%, ВГД в пределах нормальных значений. После лечения у пациентов основной группы наблюдалось значительное улучшение параметров КП MD и PSD: $-8,37 \pm 1,232$ дБ, $-3,59 \pm 0,128$ дБ ($p < 0,05$) соответственно, в то время как у пациентов контрольной группы MD и PSD составили $-9,73 \pm 1,869$ и $-5,15 \pm 0,183$ дБ ($p < 0,05$). На ОКТ отек ДЗН и перипапиллярной зоны в динамике уменьшился. При кинетической периметрии абсолютные скотомы в динамике уменьшились в обеих группах.

После лечения в основной группе отмечалось улучшение показателей кровообращения в глазной артерии на 36,9%, через 1 месяц — на 37,1%, через 6 месяцев — на 38,2% от исходного уровня. В контрольной группе гемодинамические показатели в глазной артерии после лечения улучшились на 9,2%, через 1 месяц — на 9,7% и через 6 месяцев — на 9,8%.

При оценке безопасности применения латанопроста в обеих группах неблагоприятных событий, угрожающих жизни пациента, не было зарегистрировано. Событий, не угрожающих жизни пациента, в основной группе было зарегистрировано 3: из них — раздражение глаза у 1 пациента, гиперемия конъюнктивы — у 2; в контрольной группе зафиксировано 3 случая, из них кожная сыпь — у 2, гиперемия конъюнктивы — у 1, что указывает на статистическую недостоверность встречаемости неблагоприятных событий.

Обсуждение

На сегодняшний день ГИС остается актуальной проблемой офтальмологии, несмотря на многочисленные работы по разработке диагностических и лечебных мероприятий, выполняемые в разных странах мира.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ГИС были сочетания передней ишемической нейропатии, окклюзии центральной артерии сетчатки, ишемического тромбоза центральной вены сетчатки и глаукомы, по сравнению с литературными данными средний возраст пациентов был ниже на 5,5 года.

Применение латанопроста в сочетании с комплексной терапией у больных основной группы привело к повышению остроты зрения на 29,8%, показателей светочувствительности сетчатки — на 37,8%, уменьшению площади скотом по сравнению с пациентами контрольной группы. Эти показатели подтверждались данными компьютерной периметрии. ОКТ регистрировала значительные изменения в динамике у пациентов основной группы — уменьшение отека и восстановление слоя нервных волокон сетчатки и ДЗН. Восстановлению зрительных функций, возможно, способствовала нейропротекторная активность латанопроста.

Было зарегистрировано улучшение гемодинамических показателей на 38,2% в магистральных сосудах органа зрения у пациентов основной группы, что соответствовало литературным данным [5, 26].

Учитывая улучшение зрительных функций и гемодинамических показателей в магистральных сосудах глаза у пациентов основной группы, а также статистически недостоверные показатели неблагоприятных событий в обеих группах, можно говорить о безопасности и эффективности применения латанопроста.

Выводы

1. Применение стандартной терапии в сочетании с латанопростом при лечении глазного ишемического синдрома оказывает позитивное влияние на течение данного заболевания, тем самым способствует повышению остроты зрения, увеличению суммарных границ полей зрения, уменьшению секторального выпадения в поле зрения, положительной динамике ОКТ-показателей, улучшению гемодинамических показателей на офтальмодоплерографии в динамике.

2. Применение латанопроста при ГИС является безопасным, так как у пациентов основной группы статистически достоверных показателей неблагоприятных событий и нарушений со стороны общего состояния пациента зарегистрировано не было.

Литература / References

1. Легеца С.Г. Диагностические возможности ультразвука, компьютерной томографии и ядерно-магнитного резонанса при патологии зрительного нерва. *Офтальмологический журнал* 2009; (3):77-79. [Legez S.G. Diagnostic abilities of the ultrasound, computed tomography and MRI in the pathology of an optic nerve. *Oftalmologicheskii zhurnal* 2009; (3):77-79. (In Russ.).]

2. Маккаева С.М., Пузин М.Н., Рамазанова Л.Ш. Клинические особенности глазного ишемического синдрома. *Клиническая неврология* 2009; (2):14-18. [Makkaeva S.M., Puzin M.N., Ramazanova L.Sh. The clinical features of ocular ischemic syndrome. *Klinicheskaya nevrologiya* 2009; (2):14-18. (In Russ.)].
3. Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л. Поражения зрительного нерва. Киев: Здоров'я 2006; 471 с. [Zhaboedov G.D., Skripnik R.L. Porazheniya zritel'nogo nerva [Impairments of an optic nerve]. Kiev, Zdorov'ya Publ., 2006; 471 p. (In Russ.)].
4. Аветисов С.Э., Харлап С.И., Маркосян А.Г., Сафонова Т.Н., Лихванцева В.Г., Насникова И.Ю. Ультразвуковой пространственный клинический анализ орбитальной части слезной железы в норме. *Вестник офтальмологии* 2006; 122(6):14-16. [Avetisov S.E., Kharlap S.I., Markosyan A.G., Safonova T.N., Likhvantseva V.G., Nasnikova I.Yu. Ultrasound spatial clinical analysis of the orbital part of the lacrimal gland in health. *Vestn Oftalmol* 2006; 122(6):14-16. (In Russ.)].
5. Власов С.К. Изменения органа зрения при патологической извитости и стенозирующем атеросклерозе сонных артерий. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(5):58-62 [Vlasov S.K. Changes of the vision organ with pathological curvature and atherosclerosis of the carotid arteries. *Vestn oftalmol* 2010; 126(5):58-62. (In Russ.)].
6. Киселева Т.Н., Тарасова Л.Н., Фокин А.А., Богданов А.Г. Кровоток в сосудах глаза при двух типах течения глазного ишемического синдрома. *Вестник офтальмологии* 2001; 117(1):22-24. [Kiseleva T.N., Tarasova L.N., Fokin A.A., Bogdanov A.G. Blood flow in the eye vessels in two types of ocular ischemic syndrome. *Vestn oftalmol* 2001; 117(1):22-24. (In Russ.)].
7. Астахов Ю.С., Джалиашвили О.А. Современные направления в изучении гемодинамики глаза при глаукоме. *Офтальмологический журнал* 1990; (3):179. [Astakhov Yu.S., Dzhaliashvili O.A. Modern trends in the study of hemodynamics of eyes with glaucoma. *Oftalmologicheskii Zhurnal* 1990; (3):179. (In Russ.)].
8. Борисова С.А., Никитин Ю.М., Еричев В.П. Ультразвуковое доплерографическое исследование кровотока в орбитальных сосудах у больных первичной глаукомой. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 1997; 2:8-12. [Borisova S.A., Nikitin Yu.M., Erichev V.P. Ultrasound doppler sonography study blood flow in vessels orbiting in patients with primary glaucoma. *Ultrasonic and functional diagnostics* 1997; 2:8-12. (In Russ.)].
9. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цзинь Д. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. *Национальный журнал глаукома* 2013; 3:20-23. [Erichev V.P., Kozlova I.V., Makarova A.S., Jin Dan. Features of systemic hemodynamics in patients with progressive primary open-angle glaucoma with compensated intraocular pressure. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 3:20-23. (In Russ.)].
10. Курышева Н.И., Винецкая М.И., Еричев В.Л., Артамонов В.Л. О проницаемости барьера кровь-водянистая влага при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 1999; 1:10. [Kuryshva N.I., Vinetskaya M.I., Erichev V.L., Artamonov V.L. About the permeability barrier of the blood-aqueous humor in primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 1999; 1:10. (In Russ.)].
11. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Шеремет Н.Л., Казарян Э.Э., Харлап С.И., Шмелева-Демир О.А., Анджелова Д.В., Татевосян А.А. Особенности глазного кровотока при ишемической оптической нейропатии и нормотензивной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4):3-9 [Mamikonian V.R., Galoian N.S., Sheremet N.L., Kazarian E.E., Kharlap S.I., Shmeleva-Demir O.A., Andzhelova D.V., Tatevosyan A.A. Peculiarities of ocular blood flow in ischemic optic neuropathy and normal tension glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2013; 129(4):3-9. (In Russ.)].
12. Егорова И.В., Шамшинова А.М., Еричев В.П. Функциональные методы исследования в диагностике глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2001; 117(6):38-40. [Egorova I.V., Shamshinova A.M., Erichev V.P. Functional methods in the glaucoma diagnostics. *Vestn Oftalmol* 2001; 117(6):38-40. (In Russ.)].
13. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(2):75-81. [Erichev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Perimetry as a functional diagnostics method. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(2):75-81. (In Russ.)].
14. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):96-101. [Erichev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 3. The role of the morphological and functional relationships in the early detection and monitoring of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):96-101. (In Russ.)].
15. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С., Козлова И.В. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(3):72-79. [Erichev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(3):72-79. (In Russ.)].
16. Малышев В.В., Чешейко Е.Ю., Щуко А.Г., Юрьева Т.Н. Структурно-функциональные изменения зрительной системы у пациентов с функциональным ангулярным блоком. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2007; 8(4):137-139 [Malyshev V.V., Chesheiko E.Yu., Shchuko A.G., Yur'eva T.N. Structural and functional changes of the visual system in patients with an angular functional blockade. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2007; 8(4):137-139. (In Russ.)].
17. Шамшинова А.М., Еричев В.П., Егорова И.В. Нарушения цветовой и контрастной чувствительности в диагностике глаукомы. *Глаукома* 2002; 1:2-7. [Shamshinova A.M., Erichev V.P., Egorova I.V. Violations of color and contrast sensitivity in the diagnosis of glaucoma. *Glaucoma* 2002; 1:2-7. (In Russ.)].
18. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathies. Springer-Verlag Berlin Publ., 2011. 456 p. doi. 10.1007/978-3-642-11852-4.
19. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Общие принципы медикаментозного лечения заболеваний глаз. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2004; 5(1):48. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. General principles of drug treatment of eye diseases. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2004; 5(1):48. (In Russ.)].
20. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. *Глаукома* 2010; (1):62-65. [Erichev V.P., Dugina A.E., Mazurova Yu.V. Fixed combinations in glaucoma treatment: particular case. *Glaucoma* 2010; (1):62-65. (In Russ.)].
21. Еричев В.П., Козлова И.В., Цзинь Д.Д., Решикова В.С., Макарова А.С. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола малеата в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):37-43. [Erichev V.P., Kozlova I.V., Tszin' D.D., Reshchikova V.S., Makarova A.S. Fixed combination of latanoprost and timolol maleate in treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):37-43. (In Russ.)].
22. Козлова И.В., Акопян А.И., Решикова В.С. Эффективность комбинированной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2011; 3:25-29. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. The effectiveness of combination therapy in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; 3:25-29. (In Russ.)].
23. Астахов С.Ю., Грабовецкий В.Р., Нефедова Д.М., Ткаченко Н.В. Преимущества и недостатки гипотензивных капель без консерванта. *Офтальмологические ведомости* 2011; 4(2):95-98. [Astakhov S.Yu., Grabovetskii V.R., Nefedova D.M., Tkachenko N.V. Advantages and disadvantages of preservative-free antihypertensive eyedrops. *Ophthalmologic vedomosti* 2011; 4(2):95-98. (In Russ.)].
24. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35 [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of earlystage glaucoma: Surgery vs. Therapy (Review of literature). *Voенно-meditsinskii zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.)].
25. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330(6):40-46. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voенно-meditsinskii zhurnal* 2009; 330(6):40-46. (In Russ.)].
26. Maurice E. Langham. Ischemia and loss of autoregulation in ocular and cerebral diseases. Springer-Verlag New York Publ., 2009. 193 p. doi. 10.1007/978-0-387-09716-9.
27. Тарасова Л.Н., Киселева Т.Н., Фокин А.А. Глазной ишемический синдром. М.: Медицина, 2003; 176 с. [Tarasova L.N., Kiseleva T.N., Fokin A.A. Glaznoi ishemicheskii sindrom [Ocular ischemic syndrome]. Moscow, Medicina Publ., 2003; 176 p. (In Russ.)].

УДК 617.7-007.681-085

Возможности стартовой терапии простой и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов при продвинутых стадиях заболевания

ЭКГАРДТ В.Ф., д.м.н., профессор кафедры глазных болезней¹;

ДОРОФЕЕВ Д.А., врач-офтальмолог офтальмологического отделения поликлиники².

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 454092, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ГБУ Минздрава «Областная клиническая больница № 3», 454021, Российская Федерация, Челябинск, пр. Победы, 287.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнить гипотензивную эффективность аналогов простагландинов при длительной гипотензивной инстилляционной терапии у пациентов с впервые выявленной простой и псевдоэксфолиативной первичной открытоугольной глаукомой, офтальмогипертензией.

МЕТОДЫ. Предметом изучения стали 98 пациентов (176 глаз) с первичной простой и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомой, офтальмогипертензией, получавшие на старте лечения аналоги простагландинов в течение длительного периода (2,4 (1,6; 2,9) года). Итоговый протокол исследования содержал данные наблюдений до и после назначения аналогов простагландинов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На фоне проводимого лечения за весь период наблюдения уровень ВГД был понижен с 24,8 (23,9; 26,1) до 21,0 (20,3; 22,0) мм рт.ст. ($V=14782$, $p<2,2 \cdot 10^{-16}$). Центральная толщина роговицы, острота зрения и рефракция были сопоставимы в исследуемых группах ($p>0,05$).

Эффективность терапии была разделена на три вида: неудача, временный успех и успех терапии. Процентное соотношение результатов терапии между группами не отличалось (точный критерий Фишера, $p=0,7177$).

На основе множественной линейной регрессии выявлена статистически значимая разница снижения среднего внутриглазного давления в группах с первичной простой и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомой, и отсутствие такой взаимосвязи для группы с офтальмогипертензией. Значимыми предикторами также стали центральная толщина роговицы, средний уровень внутриглазного давления до назначения лечения, среднее отклонение светочувствительности сетчатки и взаимодействие показателей среднего отклонения светочувствительности сетчатки и центральной толщины роговицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Длительное наблюдение за пациентами показало, что при одинаковых уровне поражения поля зрения, центральной толщине роговицы, остроте зрения и рефракции эффективность аналогов простагландинов выше при псевдоэксфолиативной глаукоме по сравнению с простой открытоугольной глаукомой (исправленный $R^2=0,3$, $p=0,0003$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, псевдоэксфолиативная глаукома, уровень внутриглазного давления, простагландины.

Для контактов:

Дорофеев Дмитрий Александрович, e-mail: dimmm.83@mail.ru

ENGLISH

Effects of prostaglandin analogues initial treatment on simple open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma in advance stages

EKGARDT V.F., Med.Sc.D., Professor of Eye Diseases Department¹;

DOROFEEV D.A., M.D.².

¹The South Ural State Medical University of The Ministry of Health of the Russian Federation, 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092;

²Chelyabinsk Public Clinical Hospital of No. 3, 287 Pobedy av., Chelyabinsk, Russian Federation, 454021.

Conflict of Interest and Source Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To compare the antihypertensive efficacy of prostaglandin analogues with prolonged hypotensive instillation therapy in subjects with newly diagnosed primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and ocular hypertension.

METHODS: 98 subjects (176 eyes) with primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and ocular hypertension were examined. All patients had a history of prolonged prostaglandins analogues treatment (2.40 (1.67; 2.9) years) by the beginning of our follow-up period. The final report of the research contains observation data collected before and after the treatment with prostaglandin analogues.

RESULTS: Due to the treatment, IOP was lowered from 24.80 (23.98; 26.13) to 21.00 (20.30; 22.00) mmHg over the course of the follow-up period ($V=14782$, $p<2.2 \times 10^{-16}$). Central corneal thickness, visual acuity and refraction in the study groups were comparable ($p>0.05$).

We recognized three types of therapy effectiveness: failure, temporary success and total therapy success. The

percentage of treatment outcomes did not differ between the groups according to Fisher's exact test ($p=0.7177$).

Multiple linear regression revealed a statistically significant difference in average IOP reduction between primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma groups. No statistically significant difference with ocular hypertension group was discovered. Significant predictors included average intraocular pressure level prior to treatment, central corneal thickness, average retina light sensitivity deviation and the interaction of two latter factors.

CONCLUSION: Long-term observation showed that with the same amount of visual field defects, central corneal thickness, visual acuity and refraction, prostaglandins analogues efficacy is higher in patients with pseudoexfoliation glaucoma compared to simple primary open-angle glaucoma (adjusted $R^2=0.3$, $p=0.0003$).

KEY WORDS: glaucoma, intraocular pressure level, PEG, pseudoexfoliation glaucoma, prostaglandins.

За последние 5 лет на страницах отечественных и зарубежных журналов представлены многочисленные исследования, посвященные терапевтической эффективности и безопасности аналогов простагландинов. Однако опубликованы многоцентровые клинико-эпидемиологические исследования, по данным которых в возрасте 58-65 лет впервые диагностируется глаукома на развитой стадии заболевания, и при этом уровень офтальмотонуса находится далеко за пределами нормальных величин в «коридоре» от 25 до 30 мм рт.ст. [1-13]. Такое положение дел свидетельствует об объективных трудностях, связанных как с диагностикой, так и с лечением данного заболевания [14-25]. Предрасполагающим фактором риска прогрессирования глаукомы принято считать повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД)

[26, 27]. В большинстве случаев понижение уровня ВГД является единственным неоспоримо подтвержденным способом замедления прогрессирования заболевания [28, 29]. Уровень ВГД может оказывать измеримое влияние на структуры диска зрительного нерва (ДЗН), возможно, он также может оказывать влияние на структурно-функциональную взаимосвязь и степень этой взаимосвязи может быть различной при разных формах глаукомы [30-48]. В свою очередь, результаты исследований, учитывающие показатели уровней ВГД у пациентов с первичной простой открытоугольной глаукомой (ПОУГ), псевдоэкзофолиативной глаукомой (ПЭГ), офтальмогипертензией (ОГ), а также функциональные показатели при динамическом наблюдении, могут стать основанием к более активным действиям, особенно на ранних стадиях заболевания.

Цель настоящего исследования — сравнить гипотензивную эффективность аналогов простагландинов (АП) при длительной гипотензивной инстилляционной терапии у пациентов с ПОУГ, ПЭГ и ОГ.

Материалы и методы

Работа выполнена в период с 2011 г. по июль 2015 г. на базе областной клинической больницы № 3 города Челябинска; проанализированы данные аналитического, наблюдательного, проспективно-исследования случай-контроль. Предметом изучения стали 98 пациентов (176 глаз) с ПОУГ, ПЭГ и ОГ, получавшие на старте лечения аналоги простагландинов. Итоговый протокол исследования содержал данные наблюдений шести измерений ВГД до назначения лечения, когда заболевание было диагностировано впервые, и результаты пяти измерений на фоне применения аналогов простагландинов до июля 2015 г.

Среди обследованных пациентов было 83 (85%) женщины и 15 (15%) мужчин. Правые глаза были представлены в 89 (50,5%) случаев, левые — в 87 (49,5%). Средний возраст всех пациентов на момент диагностирования глаукомы составил 65,7 (62,6; 72,6) года; у мужчин — 67,2±6,1 года; у женщин — 65,5 (62,7; 72,7) года ($W=570$, $p=0,6079$). ПОУГ была установлена на 81 (46%) глазу пациентов 1-й группы (средний возраст 64,8 (61,7; 70,9) года). У восьми пациентов этой группы стандартное отклонение светочувствительности сетчатки (MD) незначительно превышало границу начальной и развитой стадий глаукомы [49], у остальных пациентов диагностирована начальная стадия глаукомы: MD -3,31 (-1,93; -4,73) дБ ($n=63$). ПЭГ определена на 23 (13%) глазах 2-й группы

пациентов (средний возраст 71,2 (65,8; 74,4) года). Кроме одного мужчины (MD -7,66 дБ) и одной женщины (MD -8,40 дБ) из этой группы, у многих была установлена начальная стадия глаукомы: MD -2,51±2,59 дБ ($n=21$). ОГ диагностирована на 72 (41%) глазах в 3-й группе пациентов (средний возраст 64,7 (60,7; 69,7) года): MD -0,12 (0,88; -0,79) дБ ($n=68$) (табл. 4. $W_{1,2}=848,5$, $p_{1,2}=0,1199$; $W_{1,3}=3964,5$, $p_{1,3}=2,2e-16$; $W_{3,2}=1221$, $p_{3,2}=9,151e-06$). Возраст пациентов по группам статистически не отличался ($W_{\text{ОУГ vs ПЭГ}}=682,5$, $p_{\text{ОУГ vs ПЭГ}}=0,051561$; $W_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=1052$, $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=0,05290$; $W_{\text{ОУГ vs ОГ}}=2791,5$, $p_{\text{ОУГ vs ОГ}}=0,6503$).

Всем пациентам на старте терапии назначены аналоги простагландинов: оригинальный препарат травопрост 0,004% (Траватан, «Alcon», США) — 120 (60%) глаз и дженерики латанопроста 0,005% (Глаупрост, «К.О. Ромфарм С.Р.Л.», Румыния — 71 (35%) глаз; Ксалатамакс, «Ядран», Хорватия — 4 (2%) глаза; Латаномол, «Польфарма», Польша — 6 (3%) глаз). Пациенты, получающие латанопрост разных производителей, не разделялись на группы по двум причинам: небольшим количеством наблюдений для препаратов Ксалатамакс и Латаномол и более весомым аргументом служила сопоставимая гипотензивная эффективность разных препаратов-дженериков латанопроста 0,005% (компонентный состав всех препаратов соответствует заявленному в инструкции, а их содержание аналогично оригинальному) [50].

Исходный уровень ВГД у всех пациентов составил 24,8 (23,9; 26,1) мм рт.ст., однако стоит отметить, что минимальный 23,0 (22,0; 24,0) и максимальный 27,0 (25,0; 29,0) мм рт.ст. уровни ВГД значительно отличались как между собой ($V=14782$, $p<2,2 e-16$), так и со средним значением соответственно ($V=14782$, $p<2,2 e-16$; $V=14782$, $p<2,2 e-16$) (табл. 1).

Распределение пациентов по группам эффективности терапии, Me (Q25%; Q75%)

Таблица 1

Группы, число глаз, средний возраст	1-я группа, неудача	2-я группа, временный успех	3-я группа, успех	W-критерий Уилкоксона для независимых выборок, p-value
Среднее 65,75 (62,65; 72,62) года (n=176 глаз; 98 пациентов)	67,3±4,6 года (n=22; 12,5%)	65,7 (61,9; 73,9) года (n=78; 44,3%)	64,9 (62,2; 67,0) года (n=76; 43,2%)	
ОУГ ¹ (n=81 глаз) 64,80 (61,75; 70,90) года	n=9; 11%	n=33; 41%	n=39; 48%	$W_{1,2}=876$, $p_{1,2}=0,8842$
ПЭГ ² (n=23 глаза) 71,20 (65,80; 74,40) года	n=2; 9%	n=12; 52%	n=9; 39%	$W_{1,3}=1036$, $p_{1,3}=0,0893$
ОГ ³ (n=72 глаза) 64,70 (60,70; 69,70) года	n=11; 15%	n=33; 46%	n=28; 39%	$W_{2,3}=3443$, $p_{2,3}=0,08372$
W-критерий Уилкоксона для независимых выборок (p-value)	$W_{\text{ОУГ vs ПЭГ}}=682,5$, $p_{\text{ОУГ vs ПЭГ}}=0,051561$ $W_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=1052$, $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=0,05290$ $W_{\text{ОУГ vs ОГ}}=2791,5$, $p_{\text{ОУГ vs ОГ}}=0,6503$			критерий Фишера $p=0,7177$, распределение успеха по разным Ds не отличаются

Критерии включения и исключения. Критерии включения: регион проживания — город Челябинск; пациенты с ПОУГ, ПЭГ, ОГ* (с широким, средним или узким углами), выявленной не ранее 01.01.2011; возраст на момент включения в исследования от 45 до 89 лет (средний, пожилой и старческий возраст, по классификации Всемирной Организации Здравоохранения от 2012 г., www.who.int/ru); клиническая рефракция в диапазоне $\pm 3,0$ дптр и астигматизм $\pm 1,5$ дптр; показатель ЦТР — любой; режим местной антиглаукомной гипотензивной терапии — на момент обработки полученных данных пациенты применяли монотерапию аналогами простагландинов или их сочетание с любыми группами гипотензивных препаратов, на старте терапии — аналоги простагландинов. Критерии исключения: любая другая форма первичной глаукомы, кроме указанной выше; выраженные помутнения оптических сред, препятствующие выполнению периметрических исследований с помощью стандартной автоматической периметрии (САП); другие заболевания сетчатки (возрастная макулодистрофия — любая форма, состоящая после окклюзий, диабетическая ретинопатия и ее осложнения и др., как это принято согласно методике проведения клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov>); оперативное офтальмологическое лечение в анамнезе, травмы и заболевания органа зрения, затрудняющие проведение тонометрии по Маклакову; сахарный диабет, а также другие общие заболевания, требующие гормональной терапии.

Верификация диагнозов и методы. Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Стадия глаукомы была подтверждена данными офтальмоскопии, САП, выполненной на периметре для определения поля зрения Centerfield II («Oculus Optikgerate GmbH», Germany) с использованием программы пороговой периметрии Threshold 30-2. При анализе результатов САП определяли среднюю светочувствительность сетчатки (MD). Исследовали остроту зрения, определяли клиническую рефракцию, измеряли тонометрический уровень ВГД (тонометрия по Маклакову грузом 10 г). Показатели офтальмотонуса были документированы на момент диагностирования глаукомы и в период с 2011 по 2015 г. — всего не менее 6 тонометрий для каждого глаза до назначения лечения и не менее 5 измерений в период наблюдения. В каждом случае наблюдений до и после назначения терапии рассчитывали следующие значения уровня ВГД: среднее, минимальное и максимальное значения и колебания

*В группу офтальмогипертензии отнесены пациенты с повышенным ВГД, имеющие факторы риска развития глаукомы (глаукома у родственников, тонкая роговица, изменение переднего отрезка глаза, изменения в области головки зрительного нерва, предполагаемая длительная продолжительность жизни) и при этом нормальные поля зрения.

ВГД в процессе обследований. Терапия признавалась неэффективной в случае, если у больных с глаукомой показатели офтальмотонуса превышали верхний предел оптимальных характеристик границ офтальмотонуса, основанных на клинических рекомендациях Российского глаукомного общества от 2015 г. [51]. Измерение толщины роговицы проводилось в ее оптической зоне (ЦТР) с использованием ультразвукового метода (УЗИ) и в среднем составило 537 ± 31 мкм.

Методы статистического анализа. Обработка полученных данных проводилась R CoreTeam (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение (нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсии — с помощью теста Бартлетта), представлены в формате $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате Me (Q25%; Q75%), где Me — медиана, Q25% и Q75% — квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения 2 независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовали t-критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких выборок использовали критерий Уилкоксона. Для анализа отличий эмпирического распределения номинальных данных по сравнению с теоретическим для двумерных таблиц сопряженности использовали точный критерий Фишера. С целью анализа взаимосвязи между признаками использовали множественный линейный регрессионный анализ, а критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень офтальмотонуса до начала лечения и после назначения аналогов простагландинов представлен в табл. 2, 3. Во всех группах наблюдается статистически достоверное снижение минимального, максимального, среднего и колебаний ВГД после назначения лечения ($V_{\min} = 12682$, $p < 2,2e-16$; $V_{\max} = 14196$, $p < 2,2e-16$; $V_{\max} = 14196$, $p < 2,2e-16$; $V_{\text{dev}} = 12248$, $p < 2,2e-16$) (табл. 3), несмотря на то что эффективность терапии была разнородной во всех группах (табл. 1).

Можно выделить три группы: *неудача* — уровень ВГД не достиг целевого и в первые два месяца потребовалось усиление терапии; *временный успех* — для достижения целевого ВГД после двух месяцев терапии потребовалось усиление лечения, в большинстве случаев пациенты переводились на фиксированные комбинации АП и β -блокаторов,

Уровни офтальмотонуса до лечения, мм рт.ст., Ме (Q25%; Q75%)

Группы, число глаз	Минимальный	Средний	Максимальный	Колебания
ПОУГ ¹ (n=81 глаз)	23,0 (22,0; 24,0)	24,6 (23,8; 25,6)	26,0 (25,0; 27,0)	4,0 (3,0; 5,0)
ПЭГ ² (n=23 глаз)	23,0±1,9	26,2 (25,0; 27,0)	28,5±2,6	5,5±2,4
ОГ ³ (n=72 глаз)	23,0 (22,0; 24,1)	25,1±1,8	27,0 (26,0; 29,0)	4,7 (3,0; 6,0)
Всего (n=176)	23,0 (22,0; 24,0)	24,8 (23,9; 26,1)	27,0 (25,0; 29,0)	3,0 (4,0; 6,0)
W-критерий Уилкоксона для независимых выборок, p-value	W _{1,2} =839, p _{1,2} =0,4625 W _{1,3} =2765,5, p _{1,3} =0,5757 W _{2,3} =868,5, p _{2,3} =0,7238	W _{1,2} =572,5, p _{1,2} =0,00497 W _{1,3} =2490, p _{1,3} =0,1197 W _{2,3} =1042,5, p _{2,3} =0,06285	W _{1,2} =570, p _{1,2} =0,004336 W _{1,3} =2219, p _{1,3} =0,01012 W _{2,3} =995, p _{2,3} =0,1451	W _{1,2} =596, p _{1,2} =0,007943 W _{1,3} =2275,5, p _{1,3} =0,01812 W _{2,3} =942,5, p _{2,3} =0,3188

Таблица 3

Уровни офтальмотонуса в конце периода наблюдения, мм рт.ст., Ме (Q25%; Q75%)

Группы, число глаз	Минимальный	Средний	Максимальный	Колебания
ПОУГ ¹ (n=81 глаз)	20,0 (19,0; 21,0)	20,9 (20,1; 22,0)	22,0 (21,0; 23,0)	2,0 (1,0; 3,0)
ПЭГ ² (n=23 глаза)	19,7±1,6	20,9±1,2	22,3±1,4	2,6±1,8
ОГ ³ (n=72 глаза)	20,0 (18,0; 21,6)	21,3 (20,5; 23,0)	22,5 (21,8; 24,5)	3,0 (1,0; 4,0)
Всего (n=176)	20,0 (20,3; 21,0)	21,0 (20,3; 22,0)	22,0 (21,3; 24,0)	2,0 (1,0; 4,0)
W-критерий Уилкоксона для независимых выборок, p-value	W _{1,2} =971,5, p _{1,2} =0,7536 W _{1,3} =2779, p _{1,3} =0,6145 W _{2,3} =742, p _{2,3} =0,4522	W _{1,2} =1012, p _{1,2} =0,5305 W _{1,3} =2503, p _{1,3} =0,1314 W _{2,3} =641,5, p _{2,3} =0,059	W _{1,2} =889, p _{1,2} =0,7401 W _{1,3} =2323,5, p _{1,3} =0,02937 W _{2,3} =667,5, p _{2,3} =0,1606	W _{1,2} =596, p _{1,2} =0,007943 W _{1,3} =2275,5, p _{1,3} =0,01812 W _{2,3} =942,5, p _{2,3} =0,3188
До и после лечения V-критерий Уилкоксона для зависимых выборок, p-value	V _{min} =12682, p<2,2e-16	V _{mean} =14782, p<2,2e-16	V _{max} =14196, p<2,2e-16	V _{dev} =12248, p<2,2e-16

в некоторых случаях, при значительно высоких цифрах ВГД, к АП добавлялась фиксированная комбинация ингибиторов карбоангидразы и β-блокаторов; успех терапии — признавался при продолжающейся терапии аналогами простагландинов на момент окончания исследования в июле 2015 г. Процентное соотношение результатов терапии между группами не отличается (табл. 1, p=0,7177).

Несмотря на то что основные характеристики во всех группах: возраст (W_{ОУГ vs ПЭГ}=682,5, p_{ОУГ vs ПЭГ}=0,051561; W_{ПЭГ vs ОГ}=1052, p_{ПЭГ vs ОГ}=0,05290; W_{ОУГ vs ОГ}=2791,5, p_{ОУГ vs ОГ}=0,6503) (табл. 1); центральная толщина роговицы (W_{1,2}=541, p_{1,2}=0,9106; W_{1,3}=1778, p_{1,3}=0,5894; W_{2,3}=577, p_{2,3}=0,6688); острота зрения (W_{1,2}=944, p_{1,2}=0,9182; W_{1,3}=2637, p_{1,3}=0,2755; W_{2,3}=731, p_{2,3}=0,369) и рефракция (W_{1,2}=1016, p_{1,2}=0,5079; W_{1,3}=3361, p_{1,3}=0,0995; W_{2,3}=865, p_{2,3}=0,747) статистически не отличались, показатели MD в группах ПОУГ и ПЭГ (W_{1,2}=848, p_{1,2}=0,1199) были сопоставимы (табл. 4). Обе эти группы ожидаемо отличались от группы ОГ (W_{1,3}=3964, p_{1,3}=2,2e-16; W_{2,3}=1221, p_{2,3}=9,15e-06) (табл. 4), по-разному изменилось соотношение уровней ВГД (табл. 2).

Минимальный уровень ВГД всех групп не отличался ни до лечения (W_{1,2}=839, p_{1,2}=0,4625; W_{1,3}=2765,5, p_{1,3}=0,5757; W_{2,3}=868,5, p_{2,3}=0,7238) (табл. 2), ни в конце наблюдения (W_{1,2}=971,5, p_{1,2}=0,7536; W_{1,3}=2779, p_{1,3}=0,6145; W_{2,3}=742, p_{2,3}=0,4522) (табл. 3). Средний уровень ВГД до лечения был достоверно выше в группе ПЭГ по сравнению с ПОУГ (W_{1,2}=572,5, p_{1,2}=0,00497) (табл. 2) и отличался на уровне статистической тенденции в группе ПЭГ в сравнении с ОГ (W_{2,3}=1042,5, p_{2,3}=0,06285) (табл. 2), и был сопоставим во всех группах после назначения терапии (W_{1,2}=1012, p_{1,2}=0,5305; W_{1,3}=2503, p_{1,3}=0,1314; W_{2,3}=641,5, p_{2,3}=0,059; (табл. 3, рис. 1, mean IOP after). Как и следовало ожидать, до лечения колебания ВГД (W_{1,2}=596, p_{1,2}=0,007943; W_{1,3}=2275,5, p_{1,3}=0,01812) и максимальный уровень ВГД (W_{1,2}=570, p_{1,2}=0,004336; W_{1,3}=2219, p_{1,3}=0,010) отличались при сравнении как ПОУГ и ПЭГ, так и ПОУГ и ОГ, в то время как более высокие показатели максимального ВГД (W_{2,3}=995, p_{2,3}=0,1451) и большие колебания ВГД за период наблюдения (W_{2,3}=942,5, p_{2,3}=0,3188) при ПЭГ и ОГ были сопоставимы (табл. 2).

Распределение остроты зрения, рефракции, центральной толщины роговицы по группам, Me (Q25%; Q75%)

Группы, число глаз	ЦТР, мкм	MD (dB)	Острота зрения	Рефракция (D)
ОУГ ¹ (n=81 глаз)	537 (514; 556) (n=58)	-3,31 (-1,93; -4,73) (n=63)	0,9 (0,7; 1,0) (n=81)	+0,5 (-0,5; +1,5) (n=81)
ПЭГ ² (n=23 глаза)	538±32 (n=19)	-2,51±2,59 (n=22)	0,9 (0,8; 1,0) (n=23)	0,2±1,3 (n=81)
ОГ ³ (n=72 глаза)	536 (519; 539) (n=65)	-0,12 (0,88; -0,79) (n=68)	1,0 (0,8; 1,0) (n=81)	0,0 (-0,5; +1,0) (n=81)
Всего (n=176)	537±31 (n=142)	-1,47 (-0,15; -3,31) (n=153)	0,9 (0,8; 1,0) (n=176)	0,0 (-0,5; +1,0) (n=176)
Критерий Уилкоксона для независимых выборок, p-value	W _{1,2} =541, p _{1,2} =0,9106 W _{1,3} =1778, p _{1,3} =0,5894 W _{2,3} =577, p _{2,3} =0,6688	W _{1,2} =848, p _{1,2} =0,1199 W _{1,3} =3964, p _{1,3} =2,2e-16 W _{2,3} =1221, p _{2,3} =9,15e-06	W _{1,2} =944, p _{1,2} =0,9182 W _{1,3} =2637, p _{1,3} =0,2755 W _{2,3} =731, p _{2,3} =0,369	W _{1,2} =1016, p _{1,2} =0,5079 W _{1,3} =3361, p _{1,3} =0,0995 W _{2,3} =865, p _{2,3} =0,747

В отличие от среднего ВГД, максимальное ВГД на фоне лечения в группе ПЭГ статистически значимо не отличалось ни от ПОУГ, ни от ОГ ($W_{1,2}=889$, $p_{1,2}=0,7401$; $W_{2,3}=667,5$, $p_{2,3}=0,1606$), но отличалось в группах ПОУГ и ОГ ($W_{1,3}=2323,5$, $p_{1,3}=0,02937$ (табл. 3, рис. 1, mean IOP before). Это может быть связано с двумя причинами: первая — неучтенный гистерезис фиброзной оболочки глаза и вторая — возможное несоблюдение комплаенса пациентами без видимых признаков глаукомного процесса. В то же время более высокие цифры колебаний ВГД, статистически значимо отличающиеся в группе ПОУГ 2,0 (1,0; 3,0) как с группой ПЭГ (2,6±1,8), так и с группой ОГ 3,0 (1,0; 4,0) ($W_{1,2}=596$, $p_{1,2}=0,007943$; $W_{1,3}=2275,5$, $p_{1,3}=0,01812$), и отсутствие такой разницы при сравнении ПЭГ и ОГ ($W_{2,3}=942,5$, $p_{2,3}=0,3188$) скорее свидетельствуют в пользу второго предположения, что пациенты с видимым благополучием менее привержены лечению ввиду меньшей мотивации (табл. 3).

Анализируя успешную терапию, а именно эта группа пациентов представляет наибольший интерес, обращают на себя внимание статистически сопоставимые уровни ВГД вне зависимости от вида применяемого аналога простагландинов: травопрост 0,004% (n=102 глаза) и латанопрост 0,005% (n=74 глаза) ($W_{\min}=4323$, $p_{\min}=0,09654$; $W_{\text{mean}}=3766$, $p_{\text{mean}}=0,9821$; $W_{\max}=3210$, $p_{\max}=0,08883$). Однако стоит отметить, что при анализе эффективности терапии группы пациентов, продолжающих лечение аналогами простагландинов (n=76 глаз), выявлено хотя и статистически незначимое, но несколько более низкое ВГД у пациентов, применявших травопрост 0,004% (20,4±0,9 мм рт.ст.) (n=36), по сравнению с пациентами, получавшими латанопрост 0,005% (20,5±1,1 мм рт.ст. (n=40), $t=0,14267$, $p=0,8869$).

На основе множественной линейной регрессии выявлена статистически значимая разница снижения среднего ВГД в группах ПОУГ и ПЭГ (табл. 3)

и отсутствие такой взаимосвязи для группы ОГ. Как уже отмечалось выше, отсутствие влияния на снижения ВГД в группе ОГ, возможно, связано с несоблюдением комплаенса пациентами без явных признаков глаукомного процесса. Значимыми предикторами также стали ЦТР, средний уровень ВГД до назначения лечения, MD и взаимодействие факторов MD и ЦТР (исправленный $R^2=0,3$, $p=0,0003$). Более эффективное снижение ВГД в группе ПЭГ после назначения АП можно объяснить несколькими гипотезами. Первая гипотеза: различия обусловлены разным ремоделированием межклеточного матрикса соединительной ткани как трабекулярного аппарата, так и увеосклерального пути оттока при разных формах глаукомы. Гистологические исследования выявили более интенсивные и обширные явления эластоза при ПЭГ [52, 53]. Вторая гипотеза: в результате более высокого уровня ВГД при ПЭГ [54, 55] и большего градиента давления в области вновь формирующегося альтернативного пути оттока ВГД на старте терапии АП оказываются более эффективными при ПЭГ по сравнению с ПОУГ.

На основании полученных результатов выявлена убедительная взаимосвязь снижения ВГД и формы глаукомы. Этот факт представляет интерес и может быть связан с различиями патофизиологии процесса и клинической картины двух этих видов глаукомы, и нуждается в дальнейшем изучении.

Ограничения данного исследования, которые предстоит решать, заключаются в следующем: так как исследование является наблюдательным случай-контролем, его результаты не могут быть экстраполированы на население в целом. Однако искажение результатов минимизировано жесткими критериями включения — исключения. Кроме того, тщательный анализ разнообразных уровней ВГД (минимальный, максимальный, средний, колебания ВГД) и современный статистический анализ может быть одним из свидетельств различий

не только клинической картины ПОУГ и ПЭГ, но и эффективности лечения, которые должны быть проверены в дальнейших исследованиях. Разницу в количестве пациентов в группах можно объяснить последовательным набором групп, что можно отнести к сильным сторонам методологии исследования, в то же время это отражает распространенность ПЭГ в популяции [55].

Заключение

При одинаковом уровне поражения ПЗ, ЦТР, остроте зрения и рефракции, эффективность АП при длительном наблюдении (2,4 (1,6; 2,9) года) выше при ПЭГ, по сравнению с ПОУГ. Разница в полученных результатах обусловлена ранее сформулированной дифференциацией этих форм глаукомы друг от друга, и также указывает на разные патофизиологические механизмы ПОУГ и ПЭГ.

Литература

- Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (ч. 1). *Клиническая офтальмология* 2011; 3:97-100. [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1). *Clinical Ophthalmology* 2011; 2:97-100. (In Russ.)].
- Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (ч. 2). *Клиническая офтальмология* 2012; 1:19-22. [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2). *Clinical Ophthalmology* 2012; 1:19-22. (In Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества. *Медицинские и биологические проблемы жизнедеятельности* 2012; 8(2):57-69. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Risk factors, pathogens development and progression of the results of a multicenter study of Russian glaucoma society. *Medical and biological problems* 2012; 8(2): 57-69. (In Russ.)].
- 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 Russian Federation. *Russian Ophthalmological Journal* 2013; 6(3):4-7. (In Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулеэктомии. *Национальный журнал глаукома* 2013; 2:53-60. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 2:53-60. (In Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 6(3):9-16. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. A clinical and epidemiological study of risk factors of glaucoma development and progression. *Russian Ophthalmological Journal* 2013; 6(3):9-16. (In Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. *Офтальмологические ведомости* 2014; 1:19-27. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. A crossimpact degree and morpho-functional correlation characteristics between primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration. *Oftalmologicheskie vedomosti* 2014; 1:19-27. (In Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2014; 2:60-69. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Prediction of disease duration and age of patients with different primary open-angle glaucoma changes. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2014; 2:60-69. (In Russ.)].
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутой стадией первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости* 2015; 1:52-69. [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Oftalmologicheskie vedomosti* 2015; 1:52-69. (In Russ.)].
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению стоимости-эффективности применения местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутой стадией первичной открытоугольной глаукомы. *Болгарский форум глаукома* 2014; 4:237-250. [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study on the cost-effectiveness of medical IOP-lowering in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma. *Bulgarian Forum Glaucoma* 2014; 4:237-250. (In Russ.)].
- Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., Галоян Н.С., Мазурова Ю.В. и др. Результаты клинической оценки нового скринингового метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(2):5-7. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A., Galoyan N.S., Mazurova Yu.V. et al. The results of the clinical evaluation of a new screening method for determining an individual rate of intraocular pressure. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(2):5-7. (In Russ.)].
- Куроедов А.В., Еричев В.П., Ходыкина Н.П., Городничий В.В. и др. О корреляционных взаимоотношениях между суточными колебаниями внутриглазного давления и морфометрической структурой диска зрительного нерва. *Офтальмология* 2006; 3(1):43-49. [Kuroyedov A.V., Erichev V.P., Khodykina N.P., Gorodnichii V.V. et al. Correlation relationship between daily fluctuations in intraocular pressure and morpho-metric structure of the optic nerve. *Ophthalmology* 2006; 3(1):43-49. (In Russ.)].
- Манцева Я.Ю., Астахов С.Ю., Ананьевская П.В., Титаренко А.И. Влияние факоэмульсификации на уровень внутриглазного давления у больных с сочетанием катаракты и открытоугольной глаукомы. *Офтальмологические ведомости* 2013; 6(1):29-34. [Mantseva Ya.Yu., Astakhov S.Yu., Anan'evskaya P.V., Titarenko A.I. Influence of phacoemulsification on the level of intraocular pressure in patients with a combination of open-angle glaucoma and cataracts. *Oftalmologicheskie vedomosti* 2013; 6(1):29-34. (In Russ.)].
- Курешева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпресс-информ; 2006; 136 с. [Kuryshcheva N.I. Glaukomnaya opticheskaaya neiropatiya [Glaucomatous optic neuropathy]. Moscow: MEDpress-inform Publ.; 2006; 136 p. (In Russ.)].
- Астахов Ю.С., Джалишвили О.А. Современные направления в изучении гемодинамики глаза при глаукоме. *Офтальмологический журнал* 1990; (3):179. [Astakhov Yu.S., Dzhalishvili O.A. Modern trends in the study of hemodynamics of eyes with glaucoma. *Oftalmologicheskii Zhurnal* 1990; (3):179. (In Russ.)].
- Борисова С.А., Никитин Ю.М., Еричев В.П. Ультразвуковое доплерографическое исследование кровотока в орбитальных сосудах у больных первичной глаукомой. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 1997; 2:8-12. [Borisova S.A., Nikitin Yu.M., Erichev V.P. Ultrasound doppler sonography study

- blood flow in vessels orbiting in patients with primary glaucoma. *Ultrasonic and functional diagnostics* 1997; 2:8-12. (In Russ.).
17. Егорова И.В., Шамшинова А.М., Еричев В.П. Функциональные методы исследования в диагностике глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2001; 117(6):38-40. [Egorova I.V., Shamshinova A.M., Eriчев V.P. Functional methods in the glaucoma diagnostics. *Vestn Ophthalmol* 2001; 117(6):38-40. (In Russ.).]
 18. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цзинь Д. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. *Национальный журнал глаукома* 2013; 3:20-23. [Eriчев V.P., Kozlova I.V., Makarova A.S., Jin Dan. Features of systemic hemodynamics in patients with progressive primary open-angle glaucoma with compensated intraocular pressure. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 3:20-23. (In Russ.).]
 19. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(2):75-81. [Eriчев V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Perimetry as a functional diagnostics method. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(2):75-81. (In Russ.).]
 20. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):96-101. [Eriчев V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 3. The role of the morphological and functional relationships in the early detection and monitoring of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):96-101. (In Russ.).]
 21. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С., Козлова И.В. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(3):72-79. [Eriчев V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 2. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(3):72-79. (In Russ.).]
 22. Курьшева Н.И., Винецкая М.И., Еричев В.Л., Артамонов В.Л. О проницаемости барьера кровь-водянистая влага при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 1999; 1:10. [Kuryshcheva N.I., Vinetskaya M.I., Eriчев V.L., Artamonov V.L. About the permeability barrier of the blood-aqueous humor in primary open angle glaucoma. *Vestn Ophthalmol* 1999; 1:10. (In Russ.).]
 23. Малышев В.В., Чешейко Е.Ю., Щуко А.Г., Юрьева Т.Н. Структурно-функциональные изменения зрительной системы у пациентов с функциональным ангулярным блоком. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2007; 8(4):137-139 [Malyshhev V.V., Chesheiko E.Yu., Shchuko A.G., Yur'eva T.N. Structural and functional changes of the visual system in patients with an angular functional blockade. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2007; 8(4):137-139. (In Russ.).]
 24. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Шеремет Н.Л., Казарян Э.Э., Харлап С.И., Шмелева-Демир О.А., Анджелова Д.В., Татевосян А.А. Особенности глазного кровотока при ишемической оптической нейропатии и нормотензивной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4):3-9. [Mamikonjan V.R., Galoian N.S., Sheremet N.L., Kazarian E.E., Kharlap S.I., Shmeleva-Demir O.A., Andzhelova D.V., Tatevosyan A.A. Peculiarities of ocular blood flow in ischemic optic neuropathy and normal tension glaucoma. *Vestn Ophthalmol* 2013; 129(4):3-9. (In Russ.).]
 25. Шамшинова А.М., Еричев В.П., Егорова И.В. Нарушения цветовой и контрастной чувствительности в диагностике глаукомы. *Глаукома* 2002; 1:2-7. [Shamshinova A.M., Eriчев V.P., Egorova I.V. Violations of color and contrast sensitivity in the diagnosis of glaucoma. *Glaucoma* 2002; 1:2-7. (In Russ.).]
 26. Зайко Н.Н., Минц С.М. Внутриглазное давление и его регуляция. Киев: Здоровье, 1966; 296 с. [Zaiko N.N., Mints S.M. *Vnutriglaznoe davlenie i ego regulyatsiya* [Intraocular pressure and its regulation]. Kiev: Zdorov'e Publ., 1966; 296 p. (In Russ.).]
 27. Нестеров А.П., Егоров Е.А. О патогенезе глаукоматозной атрофии зрительного нерва. *Офтальмологический журнал* 1979; 7:419-422. [Nesterov A.P., Egorov E.A. On the pathogenesis of glaucomatous optic nerve atrophy. *Ophthalmology J* 1979; 7:419-422. (In Russ.).]
 28. Нестеров А.П. Глаукомная оптическая нейропатия. *Вестник офтальмологии* 1999; 4:3-6. [Nesterov A.P. Glaucomatous optic neuropathy. *Vestn Ophthalmol* 1999; 4:3-6. (In Russ.).]
 29. 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):36-42. doi: 10.1016/j.ajo.2007.10.002.
 30. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулдзе Н.Г. Современные тенденции развития непроникающей хирургии глауком. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(3):4-7. [Astakhov S.Iu., Astakhov Iu.S., Zumbulidze N.G. Modern trends of development of the nonpenetrating surgery in glaucoma. *Vestn Ophthalmol* 2004; 120(3):4-7. (In Russ.).]
 31. Астахов С.Ю., Грабовецкий В.Р., Нефедова Д.М., Ткаченко Н.В. Преимущества и недостатки гипотензивных капель без консерванта. *Офтальмологические ведомости* 2011; 4(2):95-98. [Astakhov S.Yu., Grabovetskii V.R., Nefedova D.M., Tkachenko N.V. Advantages and disadvantages of preservative-free antihypertensive eyedrops. *Ophthalmologic vedomosti* 2011; 4(2):95-98. (In Russ.).]
 32. Астахов С.Ю., Ткаченко Н.В. Первый опыт применения бета-блокаторов без консерванта. *Офтальмологические ведомости* 2010; 3(2):66-70. [Astakhov S.Yu., Tkachenko N.V. The first experience of using preservative-free beta-blockers. *Ophthalmologic vedomosti* 2010; 3(2):66-70. (In Russ.).]
 33. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О. Результаты применения ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2006; 2:43-47. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morosova N.V., Sokolov V.O. Results of Retinalamin treatment at patients with POAG. *Glaucoma* 2006; 2:43-47. (In Russ.).]
 34. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Общие принципы медикаментозного лечения заболеваний глаз. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2004; 5(1):48. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. General principles of drug treatment of eye diseases. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2004; 5(1):48. (In Russ.).]
 35. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. *Глаукома* 2010; (1):62-65. [Eriчев V.P., Dugina A.E., Mazurova U.V. Fixed combinations in glaucoma treatment: particular case. *Glaucoma* 2010; (1):62-65. (In Russ.).]
 36. Еричев В.П., Козлова И.В., Цзинь Д.Д., Решикова В.С., Макарова А.С. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола малеата в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):37-43. [Eriчев V.P., Kozlova I.V., Tszin' D.D., Reshchikova V.S., Makarova A.S. Fixed combination of latanoprost and timolol maleate in treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):37-43. (In Russ.).]
 37. Козлова И.В., Акопян А.И., Решикова В.С. Опыт применения новой фиксированной формы дорзопт плюс в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2012; 2:50-54. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. Experience of application of the new fixed dorzopt plus form in treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2012; 2:50-54. (In Russ.).]
 38. Козлова И.В., Акопян А.И., Решикова В.С. Эффективность комбинированной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2011; 3:25-29. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. The effectiveness of combination therapy in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; 3:25-29. (In Russ.).]

40. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of earlystage glaucoma: Surgery vs. Therapy (Review of literature). *Voенно-meditsinskii zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.)].
41. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330(6):40-46. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voенно-meditsinskii zhurnal* 2009; 330(6):40-46. (In Russ.)].
42. Мамиконян В.Р., Юсеф Наим Юсеф, Введенский А.С., Саид Наим Юсеф, Казарян Э.Э., Галоян Н.С., Татевосян А.А. Результаты комбинированного хирургического лечения открытоугольной глаукомы и катаракты. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(4):3-6. [Mamikonyan V.R., Yusef Naim Yusef, Vvedensky A.S., Said Naim Yusef, Kazaryan E.E., Galoyan N.S., Tatevosyan A.A. Results of combination surgical treatment for open-angle glaucoma and cataract. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(4):3-6. (In Russ.)].
43. Перова Н.В., Довжик И.А., Севостьянов В.И., Бессмертный А.М., Еричев В.П., Робустова О.В. Медико-биологические исследования дренажа для лечения тяжелых форм глаукомы. *Глаукома* 2003; (4):40. [Perova N.V., Dovzhik I.A., Sevost'yanov V.I., Bessmertnyi A.M., Erichev V.P., Robustova O.V. Biomedical drainage study for the treatment of severe forms of glaucoma. *Glaucoma* 2003; (4):40. (In Russ.)].
44. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В. и др. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулектomie. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(1):75-81. [Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., Vostrukhin S.V. Possibility of extension of the hypotensive effect of trabeculectomy. *Vestn Oftalmol* 2015; 131(1):75-81. (In Russ.)].
45. Хорошилова-Маслова И.Р., 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):5-8. [Khoroshilova-Maslova I.R., Gankovskaya L.V., Andreeva L.D., Erichev V.P., Vasilenkova L.V., Ilatovskaya L.V. Experimental study of the inhibitory effect of the cytokine complex wound healing after glaucoma filtering surgery. Histopathological and immunohistochemistry findings. *Vestn Oftalmol* 2000; 116(1):5-8. (In Russ.)].
46. Юрьева Т.Н., Волкова Н.В., Шуко А.Г., Малышев В.В. Алгоритм реабилитационных мероприятий на этапах формирования путей оттока после непроникающей глубокой склерэктомии. *Офтальмохирургия* 2007; 4:67-71. [Yur'eva T.N., Volkova N.V., Shchuko A.G., Malyshev V.V. Algorithm of rehabilitation actions at the stages of the outflow tract formation after penetrating deep sclerectomy. *Ophthalmosurgery* 2007; 4:67-71. (In Russ.)].
47. Boland M.V., Zhang L., Broman A.T., Jampel H.D., Quigley H.A. Comparison of optic nerve head topography and visual field in eyes with open-angle and angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 2008; 115(2):239-245. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.086.
48. Pappas T., Founti P., Yin X.J., Koskosas A., Anastasopoulos E., Salonikiou A. et al. Structure-function correlation using confocal laser ophthalmoscope in primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *J Glaucoma* 2016; 25(4):377-382. doi: 10.1097/IJG.0000000000000233.
49. Mills R.P., Budenz D.L., Lee P.P., Noecker R.J., Walt J.G., Siegarel L.R. et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(1):24-30. doi: 10.1016/j.ajo.2005.07.044.
50. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю., Нефедов Н.А., Александрова Л.А. Пилотное исследование клинической эффективности различных дженериков латанопроста 0,005% при их применении у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2014; 15(3): 139-142. [Kuroyedov A.V., Ogorodnikova V.Yu., Nefedov N.A., Aleksandrova L.A. A pilot study of clinical efficiency of different latanoprost 0,005% generics in patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 15(3): 139-142. (In Russ.)].
51. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 456 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. *Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuushchikh vrachei* [National glaucoma guidelines for medical practitioners] M.: GEOTAR-Media Publ., 2015. 454 p. (In Russ.)].
52. Netland P.A., Ye. H., Streeten B.W., Hernandez M.R. Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology* 1995; 102(6):878-86. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30939-6.
53. Pena J.D., Netland P.A., Vidal I., Dorr D.A., Rasky A., Hernandez M.R. Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy. *Exp Eye Res* 1998; 67(5):517-24. doi: 10.1006/exer.1998.0539.
54. Ritch R. Perspective on exfoliation syndrome. *J Glaucoma* 2001; 10(5 Suppl 1):33-35. doi: 10.1097/00061198-200110001-00013.
55. Topouzis F., Harris A., Wilson M.R., Koskosas A., Founti P., Yu F. et al. Increased likelihood of glaucoma at the same screening intraocular pressure in subjects with pseudoexfoliation: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(4):606-613.e1. doi: 10.1016/i.ajo.2009.03.024.

Поступила 12.10.2016

УДК 617.736-085:617.7-073.178

Изменение офтальмотонуса на фоне эндовитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза

Лоскутов И.А., д.м.н., заведующий офтальмологическим отделением;**Мельникова Л.П.**, врач-офтальмолог;**Калугина О.Н.**, врач-офтальмолог.

НКЦ ОАО РЖД, офтальмологическое отделение, 125315, Российская Федерация, Москва, ул. Часовая, д. 20.

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

Резюме

Систематическое лечение интравитреальными инъекциями неоваскулярных изменений в макуле может влиять на уровень офтальмотонуса. Повышение внутриглазного давления (ВГД) может быть не только сразу после инъекции, но и сохраняться более длительное время.

ЦЕЛЬ. Оценить изменения ВГД на глазах пациентов, получавших различное количество эндовитреальных инъекций препарата с антиVEGF- активностью по поводу макулярной патологии.

МЕТОДЫ. Ретроспективный анализ 219 пациентов (219 глаз) с влажной формой возрастной макулодистрофии (ВМД). Эндовитреальные инъекции проводились только

в один глаз. Количество инъекций варьировало от одной до восьми. Оценивались только случаи персистирующей гипертензии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 18 пациентов при последующем наблюдении имело место повышенное ВГД персистирующего характера. Связи развития гипертензии и особенностей клинических проявлений ВМД выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Ретроспективный анализ не выявил четкой зависимости количества случаев гипертензии от числа проведенных инъекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутриглазное давление, эндовитреальные инъекции, возрастная макулодистрофия, антиVEGF-терапия.

ENGLISH

Intraocular pressure after intravitreal injections of VEGF inhibitors

LOSKUTOV I.A., Med.Sc.D., Head of Ophthalmology Department;**MELNIKOVA L.P.**, M.D.;**KALUGINA O.N.**, M.D.

Russian Railways Scientific Medical Center, 20 Chasovaya St., Moscow, Russian Federation, 125315.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Neovascular macular degeneration treatment with repeated intravitreal injections may lead to both short-term and long-term elevations of intraocular pressure (IOP) level.

PURPOSE: To evaluate intraocular pressure changes in patients who received different amounts of endovitrealt antiVEGF injections for macular pathology treatment.

METHODS: A retrospective analysis of 219 patients (219 eyes) with wet macular degeneration and persistent hypertension after intravitreal injections. All patients had injections

performed only in one eye. The number of injections ranged from one to eight.

RESULTS: Follow-up showed a persistent IOP elevation in 18 patients. A relation between hypertension and AMD clinical manifestations has been revealed.

CONCLUSION: The retrospective analysis showed no significant correlation between the amount of hypertension cases and the number of injections.

KEYWORDS: intraocular pressure, intravitreal injections.

Для контактов:

Лоскутов Игорь Анатольевич, e-mail: loskoutigor@mail.ru

Поступила в печать: 05.09.2016

Received for publication: September 5, 2016

ЭФФЕКТИВНОЕ И ДОСТУПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ

ДОРЗОПТ

ДОРЗОЛАМИД 2% – 5 мл

Ингибитор
карбоангидразы



ДОРЗОПТ ПЛЮС

ДОРЗОЛАМИД 2%,
ТИМОЛОЛ 0,5% – 5 мл

Фиксированная комбинация
дорзоламида и тимолола



ГЛАУПРОСТ

ЛАТАНОПРОСТ 0,005% – 2,5 мл

Синтетический аналог
простагландина



ДУОПРОСТ

ЛАТАНОПРОСТ 0,005%,
ТИМОЛОЛ 0,5% – 2,5 мл

Фиксированная комбинация
латанопроста и тимолола



Дополнительное улучшение гемодинамики ДЗН
и сетчатки глаза^{1,2}

Дополнительная нейропротекция^{1,3}

¹ Егоров Е.А. и соавт., «Нейропротекторная терапия глаукомы», Москва, изд. Апрель, 2012

² Козлова И.В., Аюлян А.И., Рецкиова В.С.: «Глаукома» № 2-2012 г.

³ Ходжаев Н.С., Черных В.В., Трунов А. Н.: Клиническая офтальмология № 2-2013 г.

Известно, что развитие макулярной патологии с неоваскуляризацией требует регулярно-го и систематического лечения интравитреальными инъекциями, в результате которых может повышаться офтальмотонус [1].

Наиболее серьезные, но редко встречающиеся осложнения эндovitреальных введений препаратов — это эндофтальмиты, развитие катаракты, отслойки сетчатки и кровоизлияния. На фоне таких опасных осложнений развитие гипертензии не выглядит критичным, но тем не менее целый ряд исследований определяет развитие гипертензии как осложнение, требующее наблюдения после проведения инъекции [2, 3].

Очевидно, что транзиторное повышение офтальмотонуса во время эндovitреальных инъекций происходит. Более того, если после инъекции не перфузируется центральная артерия сетчатки, может потребоваться проведение парацентеза. Однако особый интерес представляет сохраняющаяся гипертензия, неизбежность коррекции которой становится очевидной в ходе наблюдения. Зависит ли это от препарата, который вводится? Есть указания на то, что антиVEGF-препараты, как мономерные антитела, агрегированные протеины или другие соединения с высоким молекулярным весом, могут приводить к воспалительной реакции в трабекулярной сети с последующим повышением внутриглазного давления (ВГД) и для его снижения могут потребоваться специальные действия [4, 5]. В ряде случаев стойкая декомпенсация офтальмотонуса будет причиной развития открытоугольной глаукомы, что потребует проведения соответствующих диагностических исследований [6-12], а также снижения ВГД медикаментозным или хирургическим методами [13-28].

Убедительнее всего анализировать персистирующую гипертензию на фоне эндovitреальных инъекций в группе пациентов с одинаковой патологией. Очевидно, что наиболее распространенной причиной проведения эндovitреальной терапии является влажная форма возрастной макулодистрофии (ВМД). Более того, на примере этой патологии легче всего отследить возможный эффект многократных введений.

Материалы и методы

Считалось, что имеет место персистирующая гипертензия, если в течение месяца ВГД на глазу, перенесшем инъекцию, было выше 27 мм рт.ст. (по Маклакову), или не менее 5 мм рт.ст. выше исходного, или (при отсутствии указаний на глаукому) выше не менее чем на 5 мм рт.ст. на парном глазу. Поэтому все инъекции антиVEGF-препарата (ранибизумаб) в наблюдаемой группе были сделаны только в один и тот же глаз. Кратковременный подъем ВГД сразу после введения препарата как случай офтальмогипертензии не учитывался.

Как пример однородной группы пациентов, получавших эндovitреальные инъекции, была выбрана группа пациентов с влажной формой ВМД, которым проводилась антиVEGF-терапия. У 18 пациентов при последующем наблюдении имело место повышенное ВГД, что обратило на себя внимание, и был проведен ретроспективный анализ случаев повышения офтальмотонуса, которые имели персистирующий характер.

Оценка изменений остроты зрения и анатомических изменений сетчатки в данной работе целью не являлась, но доказывала эффективность проводимой терапии. Таким образом, для ретроспективной оценки взяли 219 пациентов (219 глаз), эндovitреальные инъекции которым проводились только в один глаз и только по поводу влажной формы ВМД. Диагноз влажной формы ВМД был подтвержден результатами исследования макулы оптической когерентной томографией (ОКТ). Острота зрения исследовалась по стандартной методике. Тонометрия проводилась с помощью тонометра Маклакова, грузом массой 10 г. Исследовался уровень ВГД до инъекции на обоих глазах. На 46 глазах была сделана только одна инъекция и ВГД было оценено через 1 месяц после введения препарата. Во всех остальных случаях повторные исследования ВГД проводились перед следующей инъекцией. В случаях выявления гипертензии контроль ВГД проводился повторно в течение ближайших дней. Для медикаментозной коррекции гипертензии использовались местные ингибиторы карбоангидразы в качестве монотерапии по стандартной схеме.

Результаты

Анализ возрастных характеристик показал, что средний возраст 219 пациентов составлял 70 лет. Возраст самого пожилого пациента оказался 91 год. Мужчин в исследовании было 145 человек, женщины составляли всего треть от общего числа участников. Случаи гипертензии среди мужчин были чаще, чем среди женщин (8,9% против 6,7% соответственно). Пациентов со светлой радужкой было 122 человека, смешанный цвет присутствовал у 42 человек и темные радужки имели место в 55 случаях. Никакой связи с цветом радужки и случаями повышения офтальмотонуса выявлено не было (табл. 1).

Поскольку речь шла о гипертензии, представляло интерес оценить возможное влияние сопутствующей патологии (табл. 2). Среди сопутствующих заболеваний лидером выступила артериальная гипертензия, выявленная в 166 случаях. Такое наблюдение не удивительно, учитывая возраст обследованных. Так, самому молодому пациенту был 41 год. Гипертензия отсутствовала лишь у 24% наблюдаемых пациентов. Катаракта, как одно из состояний, приводящих в ряде случаев к изменениям офтальмотонуса, была выявлена в 62% случаев,

Таблица 1

Демографические характеристики

Показатели		Число пациентов, n	%	Случаи гипертензии	%
Пол	мужчин	145	66,2	13	8,9
	женщин	74	33,8	5	6,7
Цвет радужки	светлый	122	55,7	9	–
	смешанный	42	19,2	5	–
	темный	55	25,1	4	–

однако хирургическое лечение было проведено лишь в 26,5% случаев. Другое важное состояние, потенциально опасное в плане развития осложнений со стороны органа зрения, а именно сахарный диабет, был диагностировано у 24 человек, то есть в относительно небольшом проценте случаев (11%). Всего было выявлено 18 случаев гипертензии среди всех обследованных пациентов.

В небольшом проценте случаев (всего 6,4%) пациенты страдали первичной глаукомой. Гиперлипидемия наблюдалась у 78 пациентов, или в 35% случаев. Инфаркт миокарда перенесли 16 пациентов, что составило 7,3% от всех обследованных. Инсульт в анамнезе встречался еще реже (3,2%). Распределение случаев офтальмогипертензии представляется весьма равномерным среди выделенных сопутствующих состояний. Лишь при первичной глаукоме на 14 случаев приходится 3 глаза с гипертонией, что вполне объяснимо.

Связи развития гипертензии и особенностей клинических проявлений ВМД также выявлено не было. Основные клинические характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 3, из которой видно, что классическая хориоидальная неоваскуляризация имела место в 108 случаях, то есть более чем в половине случаев. У трети обследованных неоваскуляризация носила оккультный характер и всего в 18 случаях изменения имели минимально классический тип. За исключением

двух случаев все наблюдения охватывали случаи субфовеолярной или юкстафовеолярной неоваскуляризации. Кистозные интратретинальные изменения наблюдались в 127 случаях. Количество случаев офтальмогипертензии распределилось практически равномерно.

В большей части случаев (137) субретинально определялась жидкость, при этом отслойка нейроретинотели отмечалась примерно в половине случаев. Пигментный эпителий в исследованной группе пациентов был отслоен более чем в половине (63,9%) случаев.

Продолжая анализ статистических данных, любопытно отметить, что средняя острота зрения пациентов не превышала трех строчек по таблице Снеллена, а минимальные зрительные функции

Таблица 2

Сопутствующие заболевания и случаи гипертензии

Сопутствующая патология	Наличие	Число пациентов	Число пациентов с гипертонией	Всего
Артериальная гипертония	нет	53	4	219
	да	166	14	
Катаракта	нет	83	6	219
	да	136	12	
Если да, то проводилось ли хирургическое лечение катаракты?	нет	100	7	136
	да	36	1	
Сахарный диабет	нет	195	15	219
	да	24	3	
Первичная открытоугольная глаукома	нет	205	15	219
	да	14	3	
Гиперлипидемия	нет	141	11	219
	да	78	7	
Инфаркт миокарда	нет	203	16	219
	да	16	2	
Инсульт	нет	212	17	219
	да	7	1	

Характеристики клинических проявлений и гипертензия

Фактор	Результат	Число глаз	Число глаз с гипертензией	Всего
Наличие интравитреальных кист	нет	127	10	219
	да	92	8	
Наличие субретинальной жидкости	нет	82	3	219
	да	137	15	
Отслойка пигментного эпителия	нет	81	7	219
	да	138	11	

Таблица 4

Количество инъекций и случаев гипертензии

N (число инъекций)	Количество пациентов, получивших N инъекций в ходе исследования	Случаи гипертензии
1	46	4
2	54	3
3	65	6
4	10	3
5	4	1
6	2	0
7	2	1
8	1	0

Таблица 5

Развитие гипертензии на фоне инъекций Озурдекса при ретинальных венозных окклюзиях

Первый автор и год исследования	Число глаз, получивших Озурдекс	Число глаз с гипертензией ВГД > 25 мм рт.ст.
[39] Coscas (2014)	128	9
[40] Mayer (2013)	38	15
[41] Haller (2011)	1256	53
[42] Joshi (2013)	51	14
[43] Capone (2014)	289	95
[44] Querques (2013)	33	12
[45] Querques (2014)	19	5
[46] Schmitz (2014)	342	62
[47] Singer (2012)	34	6
[48] Ozkok (2015)	35	11
[49] Gado (2014)	30	6

оценивались в 0,02. Утолщение сетчатки в 192 случаях было весьма значительным и составляло в среднем 377,21 мкм. Нельзя не отметить максимальное значение утолщения сетчатки в 1250 мкм. Таким образом, анализ характеристик клинических проявлений макулярной дистрофии пациентов свидетельствует в пользу сопоставимости результатов, поскольку подобные клинические характеристики других исследований повышает ценность настоящего наблюдения в плане возможности сравнительных оценок.

Что касается количества эндовитреальных инъекций и случаев гипертензии, то распределение пациентов в зависимости от числа инъекций выглядело следующим образом (табл. 4).

Три инъекции получили 65 человек и именно в этой группе было выявлено 6 случаев гипертензии, остальные распределились в порядке, представленном в третьем столбце табл. 4.

Повышение остроты зрения после антиVEGF-терапии сопровождалось достоверным снижением средней толщины сетчатки от исходной величины в 377 мкм до 278 мкм к третьему визиту.

Обсуждение

Весьма распространено представление о том, что повышение ВГД присуще только эндовитреальным стероидам [29], однако эндовитреальная терапия вообще, в том числе и наиболее распространенными препаратами с антиVEGF-активностью, также может приводить к повышению уровня ВГД. С другой стороны, есть работы J. Chhablani, в которых эффективное лечение имплантатами дексаметазона приводило к повышению уровня ВГД всего в 7,6% случаев. Так, группой авторов проводилось лечение когорты пациентов с макулярным отеком на фоне диабетической ретинопатии. Лишь на шести глазах после введения Озурдекса потребовалась медикаментозная коррекция офтальмотонуса. Приводятся значения уровня ВГД 14,3±3,2 и 15,3±2,8 мм рт.ст. до и после лечения соответственно [30].

Соображения безопасности при выборе имплантата дексаметазона чаще всего определяются риском развития офтальмогипертензии в течение 1-2 месяцев после введения, но медикаментозной коррекции такая гипертензия поддается хорошо [31]. При этом существенно, что и ранибизумаб, и имплантат дексаметазона (Озурдекс) могут быть использованы в случаях макулярногo отека на глазах после окклюзии ветви центральной вены сетчатки, причем использование имплантата дексаметазона реже требует смены лечения, чем применение препарата с антиVEGF-активностью [32].

Несмотря на то, что эндовитреальные инъекции антиVEGF-препаратов имеют риск развития гипертензии, единодушия в выводах различных исследователей пока нет. Сходятся только лишь во мнении необходимости длительного наблюдения [33].

Эндовитреальное введение препаратов с антиVEGF-активностью может приводить как к эпизодическому, так и к продолжительному повышению уровня ВГД. Вероятность развития продолжительного и стойкого повышения офтальмотонуса может зависеть от частоты проводимых инъекций и наблюдаться почти в 6% случаев [34].

Нет единодушия по поводу факторов риска развития таких состояний. Есть наблюдения, что чаще гипертензия развивается при введении только бевацизумаба (до 9,9%), по сравнению с введением исключительно ранибизумаба [35]. Чаще гипертензия обнаруживалась на глазах с предсуществующей первичной глаукомой по сравнению со случаями, где указаний на глаукому не было. Есть мнение, что с повышением частоты эндовитреальных инъекций может возрастать и частота развития гипертензии [36].

Механизм развития стойкой гипертензии при антиVEGF-терапии до конца не ясен. Однако можно с большой долей вероятности предположить, что имеет место прямая обструкция трабекулярной сети, увеосклерального пути оттока или шлеммова канала. Сам препарат или фармакологические составляющие могут блокировать пути оттока внутриглазной жидкости. Повторные инъекции могут привести к хроническим воспалительным реакциям или так называемому «трабекулиту», который и ответственный за развитие продленной гипертензии, для коррекции которой используются и лазерная трабекулопластика, и даже фильтрационная хирургия [36].

Развитию гипертензии после эндовитреальных инъекций кортикостероидов внимание уделяется больше, однако среди предрасполагающих факторов вновь фигурирует первичная глаукома [37, 38]. Механизм развития гипертензии в этом случае связывается с увеличением резистентности оттоку. Отмечаются изменения микроструктуры трабекулярной сети, появление отложений, подавляется активность протеаз, а также фагоцитоз эндотелиальных клеток трабекулярной сети [39].

Данные по развитию офтальмогипертензии на фоне инъекций имплантата дексаметазона в однородных и вполне сравнимых группах пациентов, выделенных только по признаку наличия окклюзий ретинальных вен, приведены в *табл. 5*.

Среди исследований, суммированных в *табл. 5*, некоторые представляют особый интерес. Так, в ретроспективном анализе 342 случаев с окклюзиями вен сетчатки К. Schmitz определил процент гипертензии равный 20%, причем рост уровня ВГД на величину более 10 мм рт.ст. составил всего 9% [46]. Любопытно и то, что авторы не отметили большей частоты развития гипертензии на глазах с первичной глаукомой. Не было отмечено корреляции между количеством инъекций дексаметазона, временным интервалом между инъекциями и ростом уровня ВГД. Исследование было проведено в Европе (в Германии). Похожее исследование, проведенное А. Саропе, выявляет больше пациентов, на глазах которых развилась гипертензия [43].

Заключение

В заключение хотелось бы привести данные, представляющие собой анализ осложнений более чем двух тысяч эндовитреальных инъекций, проведенных А. Восо еще в 2008 г. Так, было показано, что повышение офтальмотонуса после эндовитреальных инъекций стероидов составило 13,78%, при этом в целом в группе пациентов, получавших эндовитреальные инъекции, повышение офтальмотонуса было в 7,69% случаев [50].

Таким образом, эндовитреальное введение депонированных стероидов хоть и чаще, чем антиVEGF-препараты, вызывает повышение ВГД, но не драматически, и этот процесс хорошо управляем и часто обратим.

Литература/References

1. Hoang Q., Tsuang A., Gelman R., Mendonca L., Kara E. Della Torre, Jesse J. Jung, K. Bailey Freund. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2013; 33:179-87. doi.org/10.1097/iae.0b013e318261a6f7.
2. Hoang Q., Mendonca L., Della Torre K., Jung J.J., Tsuang A.J., Bailey K. Freund. Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology* 2012; 119(2):321-326. doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.08.011.
3. Choi D., Ortube M., McCannel C. Sustained elevated intraocular pressures after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib. *Retina* 2011; 31:1028-1035. doi.org/10.1097/iae.0b013e318217ffde.
4. Hollands H., Wong J., Bruen R. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 2007; 42:807-811. doi.org/10.3129/107-172.
5. Sniegowski M., Mandava N., Kahook M. Sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injection of Bevacizumab and Ranibizumab associated with trabeculitis. *Open Ophthalmol J* 2016; 10:32-35 doi.org/10.2174/1874364101004010028.
6. Егорова И.В., Шамшинова А.М., Еричев В.П. Функциональные методы исследования в диагностике глаукомы. *Вестник*

- офтальмологии 2001; 117(6):38-40. [Egorova I.V., Shamshinova A.M., Erichev V.P. Functional methods in the glaucoma diagnostics. *Vestn Oftalmol* 2001; 117(6):38-40. (In Russ.).]
7. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(2):75-81. [Erichev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Perimetry as a functional diagnostics method. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(2):75-81. (In Russ.).]
 8. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):96-101. [Erichev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 3. The role of the morphological and functional relationships in the early detection and monitoring of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):96-101. (In Russ.).]
 9. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С., Козлова И.В. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(3):72-79. [Erichev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 2. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(3):72-79. (In Russ.).]
 10. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Шеремет Н.Л., Казарян Э.Э., Харлап С.И., Шмелева-Демир О.А., Анджелова Д.В., Татевосян А.А. Особенности глазного кровотока при ишемической оптической нейропатии и нормотензивной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4):3-9 [Mamikonian V.R., Galoian N.S., Sheremet N.L., Kazarian E.E., Kharlap S.I., Shmeleva-Demir O.A., Andzhelova D.V., Tatevosian A.A. Peculiarities of ocular blood flow in ischemic optic neuropathy and normal tension glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2013; 129(4):3-9. (In Russ.).]
 11. Малышев В.В., Чешейко Е.Ю., Щуко А.Г., Юрьева Т.Н. Структурно-функциональные изменения зрительной системы у пациентов с функциональным ангулярным блоком. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2007; 8(4):137-139. [Malyshov V.V., Chesheiko E.Yu., Shchuko A.G., Yur'eva T.N. Structural and functional changes of the visual system in patients with an angular functional blockade. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2007; 8(4):137-139. (In Russ.).]
 12. Шамшинова А.М., Еричев В.П., Егорова И.В. Нарушения цветовой и контрастной чувствительности в диагностике глаукомы. *Глаукома* 2002; 1:2-7. [Shamshinova A.M., Erichev V.P., Egorova I.V. Violations of color and contrast sensitivity in the diagnosis of glaucoma. *Glaucoma* 2002; 1:2-7. (In Russ.).]
 13. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулидзе Н.Г. Современные тенденции развития непроникающей хирургии глауком. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(3):4-7. [Astakhov S.Iu., Astakhov Iu.S., Zumbulidze N.G. Modern trends of development of the nonpenetrating surgery in glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2004; 120(3):4-7. (In Russ.).]
 14. Астахов С.Ю., Грабовецкий В.Р., Нefeldова Д.М., Ткаченко Н.В. Преимущества и недостатки гипотензивных капель без консерванта. *Офтальмологические ведомости* 2011; 4(2):95-98. [Astakhov S.Yu., Grabovetskii V.R., Nefeldova D.M., Tkachenko N.V. Advantages and disadvantages of preservative-free antihypertensive eyedrops. *Ophthalmologic vedomosti* 2011; 4(2):95-98. (In Russ.).]
 15. Астахов С.Ю., Ткаченко Н.В. Первый опыт применения бета-блокаторов без консерванта. *Офтальмологические ведомости* 2010; 3(2):66-70. [Astakhov S.Yu., Tkachenko N.V. The first experience of using preservative-free beta-blockers. *Ophthalmologic vedomosti* 2010; 3(2):66-70. (In Russ.).]
 16. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О. Результаты применения ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2006; 2:43-47. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morosova N.V., Sokolov V.O. Results of Retinalamin treatment at patients with POAG. *Glaucoma* 2006; 2:43-47. (In Russ.).]
 17. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Общие принципы медикаментозного лечения заболеваний глаз. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2004; 5(1):48. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. General principles of drug treatment of eye diseases. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2004; 5(1):48. (In Russ.).]
 18. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. *Глаукома* 2010; (1):62-65. [Erichev V.P., Dugina A.E., Mazurova U.V. Fixed combinations in glaucoma treatment: particular case. *Glaucoma* 2010; (1):62-65. (In Russ.).]
 19. Еричев В.П., Козлова И.В., Цзинь Д.Д., Решикова В.С., Макарова А.С. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола малеата в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):37-43. [Erichev V.P., Kozlova I.V., Tszin' D.D., Reshchikova V.S., Makarova A.S. Fixed combination of latanoprost and timolol maleate in treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):37-43. (In Russ.).]
 20. Козлова И.В., Акоюн А.И., Решикова В.С. Опыт применения новой фиксированной формы дорзопт плюс в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2012; 2:50-54. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. Experience of application of the new fixed dorzopt plus form in treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2012; 2:50-54. (In Russ.).]
 21. Козлова И.В., Акоюн А.И., Решикова В.С. Эффективность комбинированной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2011; 3:25-29. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. The effectiveness of combination therapy in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; 3:25-29. (In Russ.).]
 22. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of earlystage glaucoma: Surgery vs. Therapy (Review of literature). *Voенno-meditsinskii zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.).]
 23. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330(6):40-46. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voенno-meditsinskii zhurnal* 2009; 330(6):40-46. (In Russ.).]
 24. Мамиконян В.Р., Юсеф Наим Юсеф, Введенский А.С., Саид Наим Юсеф, Казарян Э.Э., Галоян Н.С., Татевосян А.А. Результаты комбинированного хирургического лечения открытоугольной глаукомы и катаракты. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(4):3-6. [Mamikonyan V.R., Yusef Naim Yusef, Vvedensky A.S., Said Naim Yusef, Kazaryan E.E., Galoian N.S., Tatevosian A.A. Results of combination surgical treatment for open-angle glaucoma and cataract. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(4):3-6. (In Russ.).]
 25. Перова Н.В., Довжик И.А., Севостьянов В.И., Бессмертный А.М., Еричев В.П., Робустова О.В. Медико-биологические исследования дренажа для лечения тяжелых форм глаукомы. *Глаукома* 2003; (4):40. [Perova N.V., Dovzhik I.A., Sevost'yanov V.I., Bessmertnyi A.M., Erichev V.P., Robustova O.V. Biomedical drainage study for the treatment of severe forms of glaucoma. *Glaucoma* 2003; (4):40. (In Russ.).]
 26. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В. и др. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулектomie. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(1):75-81. [Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., Vostrukhnin S.V. Possibility of extension of the hypotensive effect of trabeculectomy. *Vestn Oftalmol* 2015; 131(1):75-81. (In Russ.).]
 27. Хорошилова-Маслова И.Р., Ганковская Л.В., Андреева Л.Д., Еричев В.П., Василенкова Л.В., Илаготская 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):5-8. [Khoroshilova-Maslova I.R., Gankovskaya L.V., Andreeva L.D., Elichev V.P., Vasilenkova L.V., Ilatovskaya L.V. Experimental study of the inhibitory effect of the cytokine complex wound healing after glaucoma filtering surgery. Histopathological and immunohistochemistry findings. *Vestn Ophthalmol* 2000; 116(1):5-8. (In Russ.)].
28. Юрьева Т.Н., Волкова Н.В., Шуко А.Г., Малышев В.В. Алгоритм реабилитационных мероприятий на этапах формирования путей оттока после непроникающей глубокой склерэктомии. *Офтальмохирургия* 2007; 4:67-71. [Yur'eva T.N., Volkova N.V., Shchuko A.G., Malyshev V.V. Algorithm of rehabilitation actions at the stages of the outflow tract formation after penetrating deep sclerectomy. *Ophthalmosurgery* 2007; 4:67-71. (In Russ.)].
 29. Sampat K., Garg S. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21(3):178-183. doi.org/10.1097/icu.0b013e328338679a.
 30. Chhablani J., Bansal P., Veritti D. Dexamethasone implant in diabetic macular edema in real-life situations. *Eye* 2016; 30:426-430. doi.org/10.1038/eye.2015.246.
 31. Coscas G., Augustin A., Bandello F. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24(1):1-9. doi.org/10.5301/ejo.5000475.
 32. Nghiem-Buffet S., Fajnkuchen F., Buffet M. Intravitreal ranibizumab and/or dexamethasone implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2014; 232(4):216-222. doi.org/10.1159/000365639.
 33. Toalster N., Russell M., Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. *Retina* 2013; 33:1351-1358. doi.org/10.1097/iae.0b013e3182831265.
 34. Adelman R.A., Zheng Q., Mayer H.R. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010; 26:105-110. doi.org/10.1089/jop.2009.0076.
 35. Good T., Kimura A., Mandava N., Kahook M. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2010; 95(8):1111-1114. doi.org/10.1136/bjo.2010.180729.
 36. Tseng J., Vance S.K., Kara E. Della Torre, Mendonca L., Cooney M., Klancnik J., Sorenson J., Freund K. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *J Glaucoma* 2012; 21(4):241-247. doi.org/10.1097/ijg.0b013e31820d7d19.
 37. Smithen L., Ober M., Maranan L., Spaide R. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:740-743. doi.org/10.1016/j.ajo.2004.06.067.
 38. Kersey J., Broadway D. Corticosteroid-induced glaucoma. *Eye* 2005; 20(4): 407-416. doi.org/10.1038/sj.eye.6701895.
 39. Coscas G., Augustin A., Bandello F. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24(1):1-9. doi.org/10.5301/ejo.5000376.
 40. Mayer W., Wolf A., Kernt M., Kook D., Kampik A., Ulbig M., Hari-toglou C. Twelve-month experience with Ozurdex for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2013; 27(7):816-22. doi.org/10.1038/eye.2013.79.
 41. Haller J.A., Bandello F., Belfort R., Blumenkranz M., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y., Jiao J., Xiao-Yan Li, Whitcup S. Ozurdex GENEVA Study Group Dexamethasone Intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011; 118(12):2453-2460. doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.05.014.
 42. Joshi L., Yaganti S., Gemenetzi M., Lightman S., Lindfield D., Liolios V., Menezo V., Shao E., Taylor S.R. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(8):1040-1044. doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303207.
 43. Capone A.Jr., Singer M.A., Dodwell D.G., Dreyer R.F., Oh K.T., Roth D.B., Walt J.G., Scott L.C., Hollander D.A. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *Retina* 2014; 34(2):342-351. doi.org/10.1097/iae.0b013e318297f842.
 44. Querques L., Querques G., Lattanzio R. Repeated intravitreal dexamethasone implant for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2013; 229(1):21-25. doi.org/10.1159/000342160.
 45. Querques G., Cascavilla M., Cavallero E. Changes in macular function after ozurdex for retinal vein occlusion. *Optom Vis Sci* 2014; 91(7):760-768. doi.org/10.1097/oxp.0000000000000308.
 46. Schmitz K., Maier M., Clemens C.R., Höhn F., Wachtlin J., Lehmann F., Bertelmann T., Rüdiger K., Horn M., Bezatis A., Spital G., Meyer C.H.; German Retinal Vein Occlusion Group (GRVO). Reliability and safety of intravitreal ozurdex injections. The ZERO study. *Ophthalmologie* 2014; 111(1):44-52. doi.org/10.1007/s00347-012-2737-2.
 47. Singer M., Bell D., Woods P. Effect of combination therapy with Bevacizumab and Dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion. *Retina* 2012; 32(7):1289-1294. doi.org/10.1097/iae.0b013e318242b838.
 48. Ozkok A., Saleh O., Sigford D., Heroman J., Schaal S. The Omar study: comparison of ozurdex and triamcinolone acetonide for refractory cystoid macular edema in retinal vein occlusion. *Retina* 2015; 35(7):1393-1400. doi.org/10.1097/iae.0000000000000475.
 49. Gado A., Macky T. Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomized comparison. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014; 42(7):650-655. doi.org/10.1111/ceo.12311.
 50. Bocco A., Glacet-Bernard A., Zourhani A., Coscas G., Soubrane G. Intravitreal injection: retrospective study on 2028 injections and their side effects. *J Fr Ophthalmol* 2008; 31(7):693-698. doi.org/10.1016/s0181-5512(08)74383-3.

Поступила: 05.09.2016.



Постоянное использование



ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»;
до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии* и России**
Препарат года с 2007 по 2013 в Германии***

До 3-й степени сухости 



ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение
Высокая концентрация и высокая вязкость
При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости 

Бережный уход и восстановление



ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол

Увлажнение глаз и заживление повреждений
Дневной уход. Вместо мази в течение дня
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует
заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости 



ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление
Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая
хроническое воспаление роговицы

До 3-й степени сухости 

Защита в ночное время



ВИТА-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки
Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости 

УДК 617.735:617.732]-07

Особенности изображения структур глаза при томографических методах исследования

АЛЕКСЕЕВ В.Н., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии¹;

ЗАПОРОЖЕЦ Л.А., врач-офтальмолог²;

РИНДЖИБАЛ АЛ-МАЙСАМ, аспирант кафедры офтальмологии¹.

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

² Ленинградская областная клиническая больница, 194291, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45-49.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Анализ технических особенностей формирования изображения, полученного с помощью томографических методов исследования, и их влияние на оценку результатов исследования.

МЕТОДЫ. Проведена ретроспективная оценка качества данных оптической когерентной томографии (ОКТ) и гейдельбергской ретинальной томографии (HRT) у 50 пациентов, имеющих патологию макулярной зоны и диска зрительного нерва. Исследование проводилось на оптическом когерентном томографе Nidek и гейдельбергском ретинальном томографе HRT-II. Изучались технические особенности полученных изображений, такие как яркость, контрастность, цветность, их интерпретация и влияние на диагностический и лечебный процесс.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При анализе результатов ОКТ и HRT у всех 50 пациентов (100%) выявлены проблемы, связанные с качеством изображения. Они определяются техническими характеристиками монитора и принтера, особенностями компьютерной графики, проблемами визуализации изображения. Рекомендуемым для монитора является разрешение от 1280×800 ppi и выше. Корректная цветопередача изображения во многом зависит от выходного разрешения принтера. Визуализация трех-

мерного объекта на плоскости в настоящее время находится в стадии разработки. Механизмы трансформации 3D-объекта в 2D-графику имеют программную ошибку, связанную с преобразованием полигонов, механизмом «сглаживания» и механизмом «картирования» объекта при переводе его в плоскостную модель. Перечисленные технические проблемы не оказывают значительного влияния на изображение структур глаза при томографических исследованиях. Однако возможны неточности в оценке морфометрических параметров внутриглазных структур, что существенно при определении динамики патологических процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Врачи-офтальмологи, изучающие результаты томографических исследований структур глаза, должны иметь четкое представление о возможных технических ошибках и их причинах. Компьютерные методы исследования следует расценивать как вспомогательные. При уточнении диагноза или динамики патологического процесса рекомендуется отдавать предпочтение клиническим методам осмотра.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, оптическая когерентная томография, визуализация, разрешение монитора, цветные модели, полигоны.

ENGLISH

Specifics of eye structures imaging in tomographic research methods

ALEXEEV V.N., Med.Sc.D., Professor¹;

ZAPOROZHETS L.A., M.D.²;

RINDGIBAL AL-MAISAM, Postgraduate¹.

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015;

² Leningrad Regional Clinical Hospital, 45-49 Lunacharskogo ave., Saint-Petersburg, Russian Federation, 194291.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Алексеев Владимир Николаевич, e-mail: Vladimir.Alekseev@szgmu.ru

Поступила в печать: 26.01.2016

Received for publication: January 26, 2016

Abstract

PURPOSE: Analysis of technical characteristics of tomographic imaging methods and their impact on study results assessment.

METHODS: A retrospective evaluation of optical coherence tomography and Heidelberg retinal tomography data of 50 patients with macular area and optic disc pathology. The study was conducted using Nidek optical coherence tomography device and HRT-II retinal tomography device. Technical characteristics of obtained images, such as brightness, contrast, chromaticity, their interpretation and their impact on the diagnostic and treatment process were studied.

RESULTS: While analyzing optical coherence tomography and Heidelberg retinal tomography results for all of 50 patients (100%) we detected problems related to image quality. They are defined by specifications of the monitor and printer, characteristics of computer graphic, image visualization problems. Recommended display resolution is 1280×800 dpi or higher. Correct color reproduction of the image depends on the output resolution of the printer.

Visualization of a three-dimensional object on a plane is currently under development. The process of transforming a 3D-object into 2D-graphics is often accompanied by software errors related to polygon conversion, as well as object «smoothing» and mapping when transferring it into a planar model. These technical issues do not have a significant impact on eye structures imaging in tomography studies. However, they may lead to inaccuracies in the assessment of morphometric parameters of the intraocular structures, which is significant in determining the dynamics of pathological processes.

CONCLUSION: Ophthalmologists studying ocular tomography results should have a clear understanding of possible technical errors and their causes. Computer diagnostic methods should be regarded as auxiliary. We recommend giving preference to clinical examination methods for diagnosis specification and assessment of the pathological process dynamics.

KEYWORDS: glaucoma, optical coherence tomography, visualization, display resolution, color models, polygons.

Функциональные методы исследования с возможностью визуализации изображения играют важнейшую роль в современной диагностике офтальмопатологий [1-10]. Так, более 10 лет в России применяются компьютерные методы оценки структур глазного дна. Наибольшую распространенность получили исследования, направленные на оценку структурных изменений диска зрительного нерва (ДЗН) и центральной зоны сетчатки, получаемых с помощью различных моделей оптических когерентных томографов (ОКТ) и гейдельбергского ретинального томографа (HRT). Принципиальные схемы получения изображений проблемных зон глазного дна связаны с процессом сканирования внутриглазных структур, формированием серии оптических срезов и созданием реалистичного объемного изображения. Кульминацией исследования является вывод изображения проблемных зон на экран монитора и распечатка полученных данных. Расшифровку результатов проводят врачи-офтальмологи, оценивая изображение в соответствие с современными научно-практическими данными. Основная направленность большинства публикаций, посвященных этому вопросу, связана с изучением особенностей ДЗН и макулы при различной патологии и их вариабельности при компьютерной визуализации [11-13]. Однако, используя только знание анатомии и физиологии глаза, невозможно правильно оценить качество проведенных исследований. Нельзя забывать о наличии технических проблем, связанных с визуализацией (или рендерингом) полученного изображения и косвенно оказывающих влияние на оценку результатов исследования.

Цель исследования — анализ технических особенностей формирования изображения, полученного с помощью томографических методов исследования, и их влияние на оценку результатов.

Материалы и методы

Проведена ретроспективная оценка качества данных ОКТ и HRT у 50 пациентов, имеющих патологию макулярной зоны и ДЗН. Исследование проводилось на ОКТ Nidek и HRT-II. Все пациенты имели диагноз начальной катаракты и сопутствующий офтальмологический диагноз, вызвавший необходимость в данном виде исследования (преимущественно возрастная макулярная дегенерация и глаукома). Острота зрения у всех больных составляла не менее 0,5 (с коррекцией или без нее) на худшем глазу и не оказывала влияния на качество проводимого исследования. Изучались технические особенности полученных изображений, такие как яркость, контрастность, цветность, их интерпретация и влияние на диагностический и лечебный процесс.

Результаты и обсуждение

У всех 50 (100%) пациентов распечатки данных томографических исследований имели технические недостатки. Сочетание различных дефектов изображения на одной карте исследования не позволило определить преимущественную техническую проблему. Для оценки качества проведенных исследований необходимо представлять особенности формирования изображения структур глаза при томографических методах исследования.

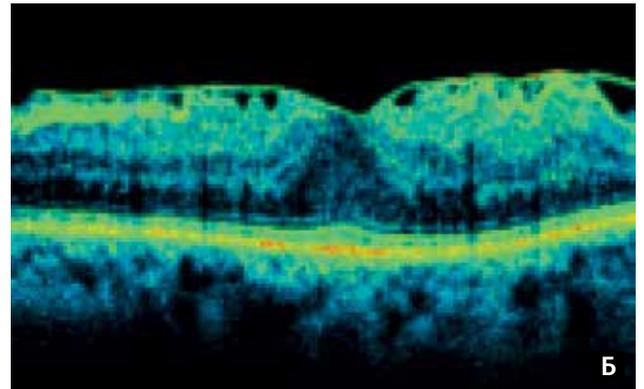
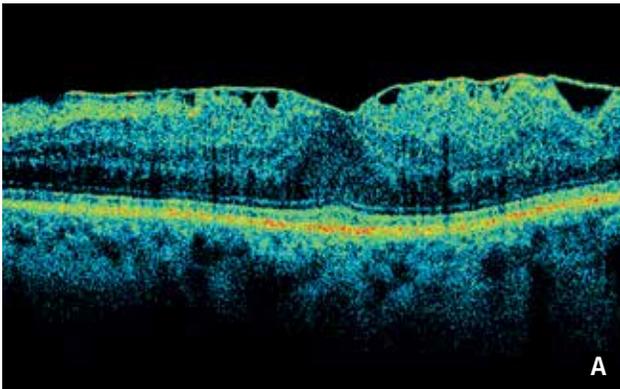


Рис. 1. Примеры изображения центральной зоны сетчатки: А — нормального; Б — «растрированного»

В процессе визуализации 3D-объект, который формируется в результате сканирования зоны ДЗН или сетчатки, трансформируется в 2D-графику. Качество конечного продукта зависит от ряда технических и социально-экономических проблем. Знание этих проблем позволит адекватно оценивать компьютерные данные. Условно их можно разделить на три группы:

- факторы, определяющие визуализацию объекта на мониторе;
- факторы, определяющие качество печати;
- комбинированные проблемы.

При проведении ОКТ или НРТ исследований изображение слоев сетчатки и ДЗН пациента первоначально визуализируется на мониторе. Любое компьютерное изображение характеризуется рядом параметров. В первую очередь это разрешение и цветопередача [14, 15]. Термин «разрешение» определяет количество пикселей (или picture element), составляющих изображение и слагающих его мельчайшие детали. По умолчанию пикселем принято считать маленький квадрат, но он может иметь полигональную форму. Число пикселей на единицу длины изображения называется разрешением изображения и обычно измеряется в пикселях на дюйм (pixels per inch – ppi). Изображение с высоким разрешением имеет больше пикселей на дюйм, чем картинка того же размера, но с более низким разрешением. Высокое разрешение изображения (от 300 ppi и выше) — залог качественной и правильной интерпретации данных исследования [14]. Монитор, позволяющий получать такое изображение, должен иметь диагональ от 21 дюйма и разрешение от 1280×800 ppi и выше. В большинстве случаев мониторы, предлагаемые в комплектации к оптическим когерентным томографам, не соответствуют этим требованиям.

Как следствие, в процессе визуального изучения данных пациентов на мониторах с низким разрешением это может вызвать пикселизацию (или «растрирование») изображения. При этом изображение на экране теряет четкость и «рассыпается» на мелкие

фрагменты — пиксели. Точность оценки деталей структур глаза (слоев сетчатки и ДЗН) соответственно снижается. Монитор ОКТ Nidek, на котором проводилось исследование, составляет всего 1024×768 пикселей, что недостаточно для оценки графического изображения.

Как представлено на рис. 1, при масштабировании исследуемой зоны сетчатки теряется четкость изображения.

Следующей технической проблемой, влияющей на визуализацию объекта на мониторе, является механизм передачи цвета изображения [15].

В настоящее время существует несколько цветовых моделей. Прототипами для них стали модели Гете и Максвелла. Иоганн Вольфганг Гете (1749-1832 гг.) создал цветовой круг, состоящий из трех основных цветов (пурпурный – желтый – голубой) и трех дополнительных, получаемых в результате смешения основных (оранжевый – зеленый – фиолетовый). Позднее Джеймс Клерк Максвелл (1831-1879) изменил соотношения основных цветов (красный – зеленый – синий) и создал систему координат для локализации каждого конкретного оттенка. Модель Гете в настоящее время известна как модель CMY (или CMYK), модель Максвелла соответствует современной модели RGB.

Принципиальная разница между этими моделями состоит в способах получения черного и белого цвета. Модель CMYK (Cyan – Magenta – Yellow – Black, key color) является субтрактивной моделью. Для того чтобы понять сущность субтрактивного синтеза, необходимо вспомнить, что цвет той или иной поверхности зависит от длины волны поглощаемого и отражаемого ею цвета. Следовательно, когда свет попадает на окрашенную поверхность, содержащиеся в ней пигменты избирательно поглощают (или «вычитают») из нее лучи с определенной длиной волны, а остальные лучи отражают, что и придает краске уникальный цвет. Субтрактивная модель CMYK является полиграфической и применяется везде, где цвет создается с помощью пигментов. Основной цвет, получаемый при «вычитании» — черный.

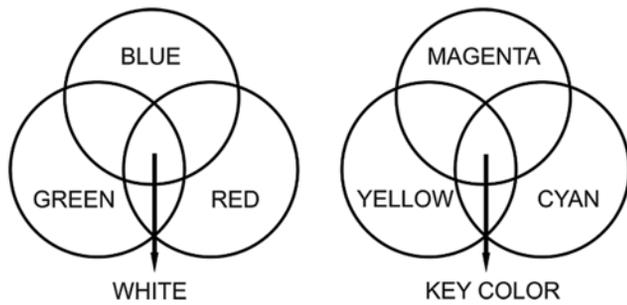


Рис. 2. Цветовые модели RGB и CMYK

Модель RGB (Red – Green – Blue) является аддитивной. Аддитивный синтез предполагает, что в результате воздействия на зрительную систему световых лучей с разной длиной волны происходит их наложение друг на друга. При смешении всех трех компонентов модели RGB получается белый цвет. Цветовая модель RGB используется при воспроизведении изображения на мониторе (рис. 2).

Другие существующие цветовые модели используются как переходные (технические) в специальных графических редакторах. Это модели HSB (Hue – Saturation – Brightness), HLS (Hue – Lightness – Saturation), LAB (Luminosity – цветовые параметры A и B). Они основаны на сочетании яркости, насыщенности и цвета.

Практический интерес для офтальмологов, оценивающих изображение структур глаза на мониторе, представляет модель RGB. Цвета, в которые окрашены структуры глаза в ОКТ и HRT-программах, условны и соответствуют основным цветам модели RGB — красному, зеленому и синему. Правильно отрегулированный монитор с высокой достоверностью передает основные цвета. Однако процесс настройки монитора достаточно сложен. Он ориентирован на установку идеального черного цвета, заключается в подборе оптимальных отношений между монитором и принтером, зависит от моделей аппаратуры, качества картриджей, бумаги и строгого соблюдения всех созданных условий при дальнейшем использовании. Временной промежуток подобной тонкой настройки может занять от 5 до 7 дней. В силу имеющихся социально-экономических условий этот процесс является нецелесообразным.

Соответственно, при оценке результатов исследования определенное значение имеет механизм стереотипов поведения врача. Специалист, постоянно работающий с одной и той же моделью аппарата, строит свое заключение на стереотипе восприятия цветов имеющегося монитора, несмотря на то, что они часто являются близкими к основным цветам RGB.

Подобные проблемы имеют место при распечатывании изображения. Количество краски на дюйм (dpi), которое наносит на бумагу копировальное устройство или лазерный принтер, называется

разрешением принтера (или выходным разрешением). Используемая цветовая модель CMYK является даже более аппаратно-зависимой, чем модель RGB. Отношение к выбору и настройке принтера должно быть не менее ответственным, чем к техническим параметрам и регулировке монитора. В силу экономических причин большинство медицинских учреждений закупает принтеры с низким разрешением, что снижает качество распечатанного изображения. Дороговизна картриджей также не позволяет менять их по мере расходования краски. Поэтому, кроме проблемы растривания, при печати очень часто имеет место недостоверная цветопередача изображения, связанная с не соответствующим стандартам печати количеством краски в картридже. Низкое качество распечаток карт исследования создает предпосылки для недостоверной оценки состояния структур глаза (рис. 3).

По представленным на рис. 3 результатам ОКТ невозможно оценить локализацию проблемной зоны глазного дна и дать адекватное клиническое заключение.

Если в комплекте оптического когерентного или гейдербургского ретинального томографов имеются соответствующие техническим стандартам монитор и принтер, то получаемые качественные экранное и печатное изображения также требуется оценивать с учетом некоторых технических понятий.

На бланке исследования имеются два вида картинок — это растровое изображение (аналог фотографии) и векторная картинка (графики, диаграммы) (рис. 4).

Вывод растрового изображения на монитор и в печать может иметь недостатки, перечисленные ранее: пикселизацию и неправильную цветопередачу.

Векторное изображение (графики и диаграммы) состоит из линий и кривых, определяемых математическими объектами (формулами), которые называются векторами. Такие изображения не меняют своей четкости, яркости и контрастности при любых изменениях масштаба [14, 15].

Таким образом, наиболее достоверным результатом при томографических исследованиях могут считаться графики с указанными на них метрическими данными структур сетчатки и ДЗН.

При оценке растрового и векторного изображений возникают технические проблемы, которые могут быть отнесены к комбинированным.

Следует помнить, что показатели толщины сетчатки и ее отдельных структур определяются установкой курсора, который подводится врачом-оператором к интересующим структурам глаза. При несоблюдении рекомендуемого разрешения монитора возможны ошибки при выборе точек привязки курсора и, как следствие, векторные графики и статистические данные, вытекающие из оценки

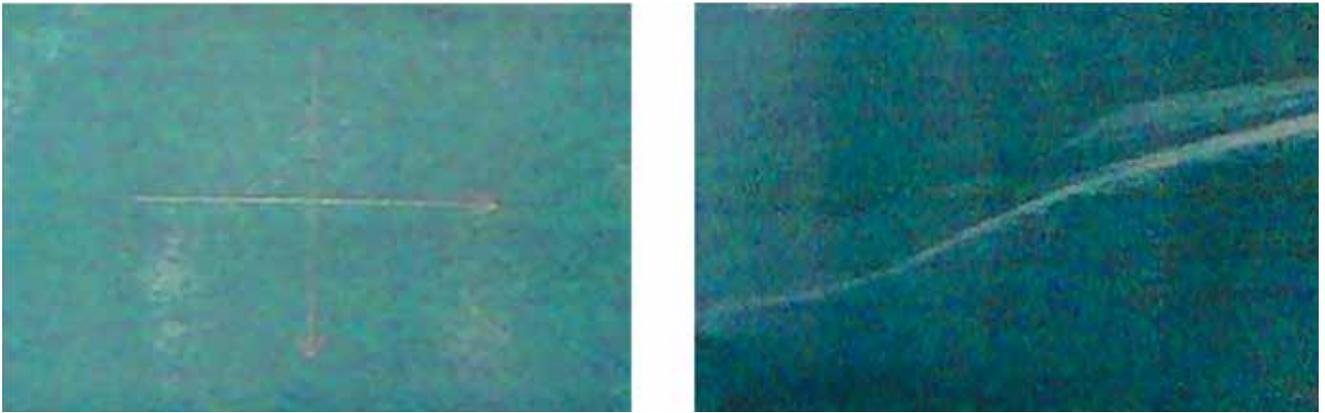


Рис. 3. Нарушения цветопередачи при выводе результатов OCT на бумажный носитель

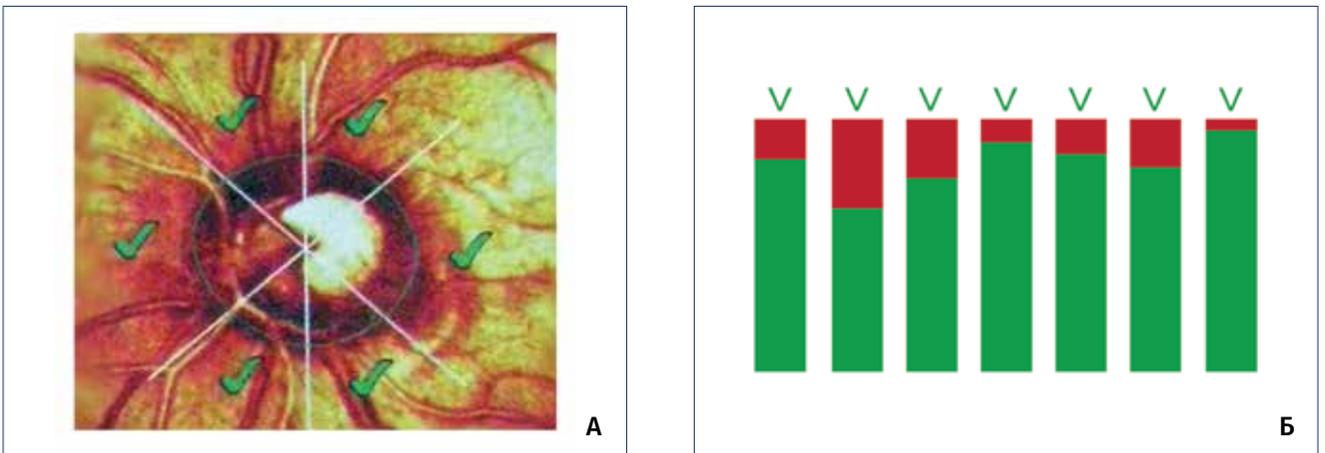


Рис. 4. Примеры графики на бланке результатов HRT: А — растровая; Б — векторная

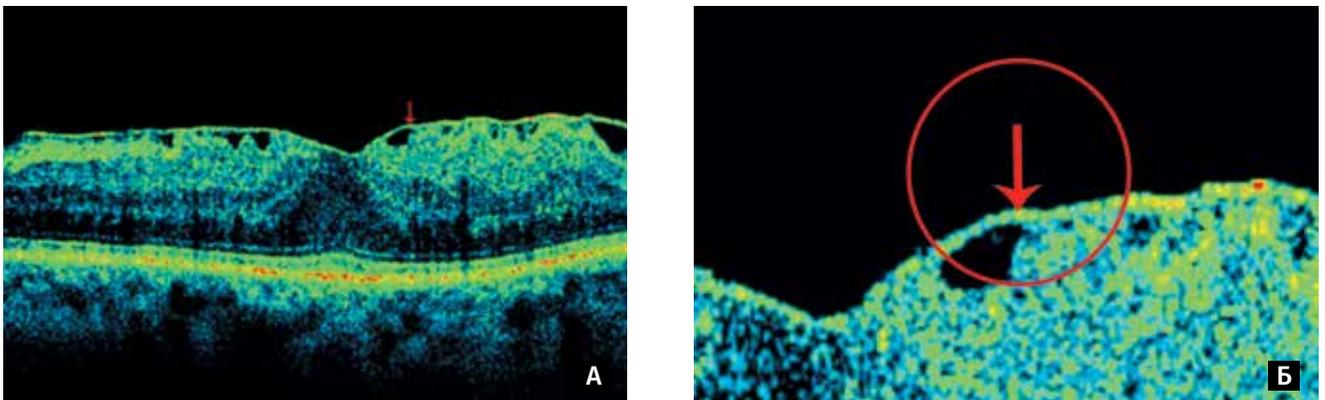


Рис. 5. Положение курсора при различных увеличениях: А — малое; Б — большое

параметров растрового изображения, также могут иметь сомнительную достоверность: как показано на рис. 5, при большом увеличении (рис. 5Б) определяется наложение курсора на внутреннюю поверхность сетчатки.

Следующей комбинированной технической проблемой при томографических методах исследований является воспроизведение 3D-пространства.

Очевидно для всех то, что структуры человеческого организма и все пространство вокруг нас является трехмерным, то есть оцениваемым по системе координат X-Y-Z. Плоскость монитора и поверхность бумаги не являются трехмерными, т. к. содержат только 2 оси: X-Y. В настоящее время передача объема на плоскости невозможна и схемы ОКТ и HRT-исследований являются хорошо смоделированной

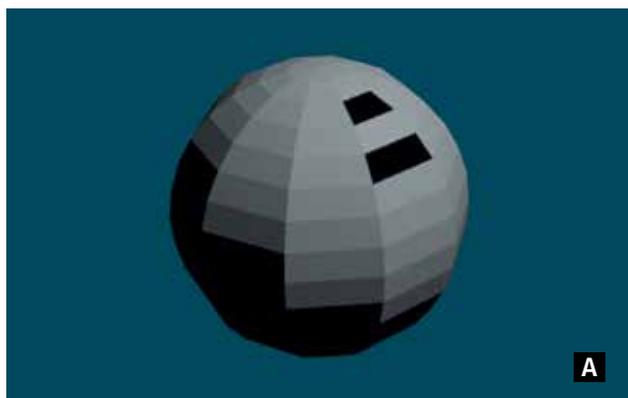


Рис. 6. Построение шара из различного числа полигонов, обозначенных черным цветом: А — из малого; Б — большого количества

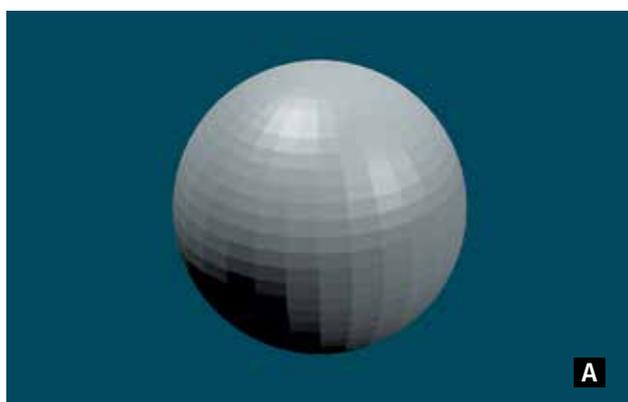


Рис. 7. Построение шара: А — из малого количества полигонов; Б — с применением механизма «сглаживания»

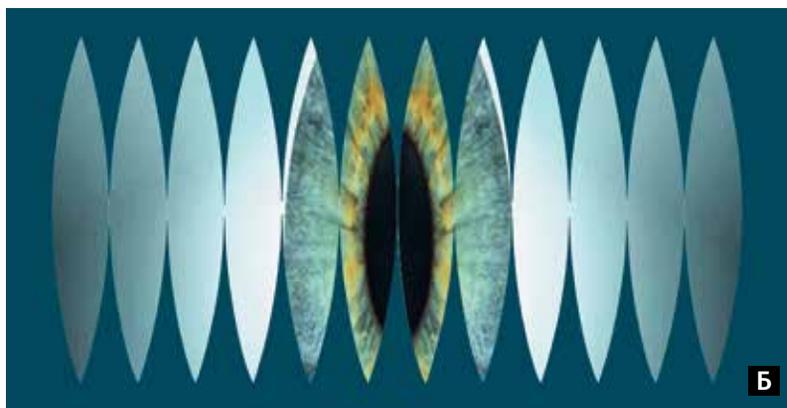
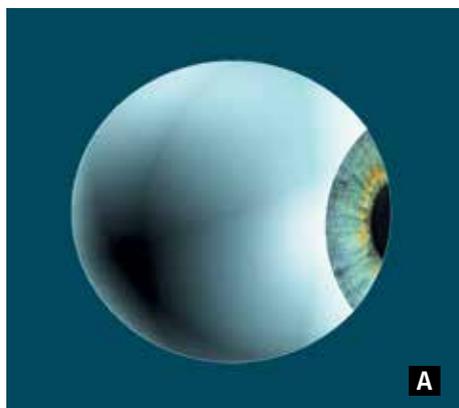


Рис. 8. Пример трансформации поверхности: А — объемное изображение; Б — перевод на плоскость

иллюзией. Принципы формирования изображения структур глаза при проведении томографических исследований учитывают трехмерную модель мироздания. Однако практические врачи часто не замечают разницы между получением изображения и его рендерингом (или визуализацией).

Визуализация фотореалистичного 3D-изображения в медицине и прочих дисциплинах в настоящее время затруднена. Существуют проблемы

преобразования геометрических форм (полигонов), преобразования пикселей, включающие изменение их глубины, прозрачности (альфа-канала), показателя отражения/преломления и многое другое [16-19]. Преодоление иллюзорности передачи перспективы на плоскости сопровождается определенными искажениями, каждое из которых в некоторой степени увеличивает недостоверность конечного результата.

Формирование 3D-объекта происходит с помощью отдельных структур, получивших название полигонов. Объект, содержащий малое количество полигонов, визуализируется как плоский многоугольник. Большое количество полигонов, наоборот, придает объекту сглаженность и при отображении на экране и/или распечатке объект приобретает округлый контур (рис. 6).

Одновременно с этим возникает проблема скорости воспроизведения изображения на мониторе. Большое количество полигонов задерживает процесс вывода картинки на экран, что не является оптимальным для врача функциональной диагностики и задерживает процесс исследования. Вспомогательным механизмом для преодоления этого является система «сглаживания» изображения, заключающаяся в искусственном устранении лишних пикселей (рис. 7).

Радиус кривизны отдельных участков внутренних поверхностей глазного яблока небольшой, и коэффициент «сглаживания» невелик. Но нельзя забывать о микроразмерах внутриглазных структур. Основной единицей их измерения является микрон ($0,000001$ или 10^{-6} м), длина 1 пикселя составляет $0,000264$ м.

Еще одним механизмом, автоматически происходящим при переводе объемного изображения в плоскостное, является механизм «проецирования». С помощью специальных программных алгоритмов рассчитываются трансформации между поверхностями 3D-объекта и строится соответствующая ему плоскостная развертка с минимальными потерями на искажения и швы-разрезы (рис. 8).

Пиксель как основной элемент, который формирует изображение объекта, обладает рядом параметров, самыми важными из которых являются глубина и прозрачность (альфа-канал). Глубина пикселя показывает, сколько разных цветов может содержать один пиксель поверхности. Альфа-канал используется для задания прозрачности пикселя. Визуальный эффект объема изображения достигается за счет комбинации этих параметров, но этот объем остается иллюзорным. В настоящее время в мире проводятся исследования, направленные на создание 3D-монитора, позволяющего видеть и оценивать трехмерное пространство на двухмерном экране. Подобные разработки связаны с преобразованием двухмерного пикселя в трехмерный воксель. Существуют экспериментальные разработки так называемой «виртуальной комнаты» («virtual cave»), позволяющей исследователю находиться внутри изучаемого объекта. Но, по-видимому, в ближайшее десятилетие в России актуальными останутся плоскостные изображения исследуемых структур глаза.

Перечисленные технические проблемы не оказывают значительного влияния на оценку структур глаза при томографических исследованиях. Как правило, стандартное описание врачом функциональной

диагностики результатов исследования совпадает с клиническим диагнозом. Однако возможны неточности при оценке морфометрических параметров внутриглазных структур, что существенно при определении динамики патологических процессов.

Анализ технических особенностей формирования изображения при томографических методах исследования, представленный в данной работе, информирует врачей-офтальмологов о существующих технических проблемах при визуализации изображений структур глаза.

Заключение

1. Результаты ОКТ и HRT-исследований в некоторой степени зависят от технических параметров аппаратуры.
2. Врачи-офтальмологи, изучающие результаты исследований, должны иметь четкое представление о возможных ошибках и их причинах.
3. Наиболее высокую достоверность в данных видах исследований имеют изображения, построенные на принципах векторной графики.
4. Компьютерные методы исследования структур глаза следует расценивать как вспомогательные и при уточнении диагноза отдавать предпочтение клиническим методам осмотра.

Литература/References

1. Аветисов С.Э., Харлап С.И., Маркосян А.Г., Сафонова Т.Н., Лихванцева В.Г., Насникова И.Ю. Ультразвуковой пространственный клинический анализ орбитальной части слезной железы в норме. *Вестник офтальмологии* 2006; 122(6):14-16. [Avetisov S.E., Kharlap S.I., Markosyan A.G., Safonova T.N., Likhvantseva V.G., Nasnikova I.Yu. Ultrasound spatial clinical analysis of the orbital part of the lacrimal gland in health. *Vestn Oftalmol* 2006; 122(6):14-16. (In Russ.)].
2. Аветисов С.Э., Липатов Д.В. Функциональные результаты различных методов коррекции афакии. *Вестник офтальмологии* 2000; 116(4):12-15. [Avetisov S.E., Lipatov D.V. Functional results of various methods of correcting aphakia. *Vestn Oftalmol* 2000; 116(4):12-15. (In Russ.)].
3. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Касьянов А.А., Ширшиков Ю.К., Рыжкова Е.Г. Ретроспективный анализ точности различных формул расчета оптической силы ИОЛ, оценка эффективности расчета персонализированной константы. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2003; 3(4):21-28. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kas'yanov A.A., Shirshikov Yu.K., Ryzhkova E.G. Retrospective analysis of the accuracy of various formulas for calculating IOL power, efficacy evaluation of calculation personalized constants. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya* 2003; 3(4):21-28. (In Russ.)].
4. Аветисов С.Э., Полуни Г.С., Шермет Н.Л., Муранов К.О., Макаров И.А., Федоров А.А. и др. Поиск шапероноподобных антикатарактальных препаратов — антиагрегантов кристаллинов хрусталика глаза. Сообщение 3. Возможности динамического наблюдения за процессами катарактогенеза на «продолженной» модели УФ-индуцированной катаракты у крыс. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(2):8-12. [Avetisov S.E., Polunin G.S., Sheremet N.L., Muranov K.O., Makarov I.A., Fedorov A.A. et al. Search chaperone similar anti cataract drugs — antiplatelet agents lens crystallins. 3. Post the ability to dynamically monitor processes cataractogenesis on «prolonged» model of UV-induced cataract in rats. *Vestn Oftalmol* 2008; 124(2):8-12. (In Russ.)].

5. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цзинь Д. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. *Национальный журнал глаукома* 2013; 3:20-23. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Makarova A.S., Jin Dan. Features of systemic hemodynamics in patients with progressive primary open-angle glaucoma with compensated intraocular pressure. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 3:20-23. (In Russ.)].
6. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):96-101. [Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 3. The role of the morphological and functional relationships in the early detection and monitoring of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):96-101. (In Russ.)].
7. Курышева Н.И. Офтальмоскопическая характеристика диска зрительного нерва и ретинального слоя нервных волокон сетчатки при глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2005; 121(4): 46-49. [Kuryshcheva N.I. Ophthalmoscopic characteristic of the optic nerve and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2005; 121(4):46-49. (In Russ.)].
8. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Рыжков П.К., Фомин А.В., Ходак Н.А., Арджевнишвили Т.Д. Влияние венозного кровотока глаза на состояние комплекса ганглиозных клеток сетчатки у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология* 2013; 10(1):26-31. [Kuryshcheva N.I., Kiseleva T.N., Ryzhkov P.K., Fomin A.V., Khodak N.A., Ardzhvishvili T.D. Influence of venous blood flow in the eyes of the state complex of retinal ganglion cells in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2013; 10(1):26-31. (In Russ.)].
9. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Шеремет Н.Л., Казарян Э.Э., Харлап С.И., Шмелева-Демир О.А., Анджелова Д.В., Татевосян А.А. Особенности глазного кровотока при ишемической оптической нейропатии и нормотензивной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4):3-9. [Mamikonian V.R., Galoian N.S., Sheremet N.L., Kazarian E.E., Kharlap S.I., Shmeleva-Demir O.A., Andzhelova D.V., Tatevosian A.A. Peculiarities of ocular blood flow in ischemic optic neuropathy and normal tension glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2013; 129(4):3-9. (In Russ.)].
10. Шамшинова А.М., Еричев В.П., Егорова И.В. Нарушения цветовой и контрастной чувствительности в диагностике глаукомы. *Глаукома* 2002; 1:2-7. [Shamshinova A.M., Erichiev V.P., Egorova I.V. Violations of color and contrast sensitivity in the diagnosis of glaucoma. *Glaucoma* 2002; 1:2-7. (In Russ.)].
11. Азнабаев Б.М. Лазерная сканирующая томография глаза: передний и задний сегмент. М.: Август Борг, 2008; 221 с. [Aznabaev B.M. Lazernaya skaniruyushchaya tomografiya glaza: perednii i zadnii segment. [Ocular laser scanning tomography: anterior and posterior segment] Moscow: Avgust Borg 2008; 221 p. (In Russ.)].
12. Куроедов А.В., Городничий В.В., Александров А.С. Конфокальная офтальмоскопия. Пособие для врачей, интернов, клинических ординаторов. М., 2009; 45 с. [Kuroedov A.V., Gorodnichii V.V. Aleksandrov A.S. Konfokal'naya oftalmoskopiya. [Confocal ophthalmoscopy]. Moscow, 2009; 45 p. (In Russ.)].
13. Страхов В.В., Ермакова А.В. Межокулярная асимметрия тонометрических и биометрических параметров в ранней диагностике первичной глаукомы. М.: Апрель, 2012; 34 с. [Strahov V.V., Ermakova A.V. Mezhokuljarnaja asimmetrija tonometricheskikh i biometricheskikh parametrov v rannej diagnostike pervichnoj glaukomy. Posobie dlja vrachej, internov, klinicheskikh ordinatov. [Interoocular asymmetry of tonometric and biometric parameters in the early diagnosis of primary glaucoma.] Moscow: April, 2012; 34 p. (In Russ.)].
14. Adobe photoshop CC. Официальный учебный курс. М.: Эксмо, 2014; 456 с. [Officialnyj uchebnyj kurs; (per. s angl. M. A. Rajtmana). [Adobe photoshop CC] Moscow: Jeksmo, 2014; 456 p. (In Russ.)].
15. Залогова Л.А. Компьютерная графика. М.: БИНОМ Лаборатория знаний, 2007; 245 с. [Zalogova L.A. Kompjuternaja grafika [Computer graphics]. Moscow: BINOM Laboratorija znanij, 2007; 245 p. (In Russ.)].
16. Егорова И.Н., Гайдамачук А.В. Исследование программных сред 3D-моделирования. *Технологический аудит и резервы производства* 2013; 6/1(14):11-14. [Egorova I.N., Gaidamachuk A.V. The study of software environments in 3D-modeling. *Technology audit and production reserves* 2013; 6/1(14):11-14. (In Russ.)].
17. Ковалев А.С., Шалимова О.А., Польшакова Н.В. Новые технологии компьютерной графики объемного 3D-моделирования и их практическая реализация. *Успехи современного естествознания* 2010; 10:85-88. [Kovalev A.S., Chalimova O.A., Polchakova N.V. New technologies in computer graphics 3D modeling and their practical implementation. *The success of modern science* 2010; 10:85-88. (In Russ.)].
18. Sobota B. Parallel hierarchical model of visualisation computing. *J Information, Control and Management Systems* 2007; 5(2): 345-350.
19. Sobota B. Some problems of virtual object modeling for virtual reality applications. *J Information, Control and Management Systems* 2008; 6(1): 105-112.

Поступила: 26.01.2016

УДК 617.7-007.681-036.2

Анализ заболеваемости глаукомой населения Республики Башкортостан

Азнабаев Б.М., д.м.н., профессор^{1,2};

Загидуллина А.Ш., к.м.н., доцент¹;

Рашитова Д.Р., ординатор¹.

¹ ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, 450000, Российская Федерация, Уфа, ул. Ленина, 3;

² ЗАО «Оптимедсервис», 450059, Российская Федерация, Уфа, ул. 50 лет СССР, 8.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить показатели заболеваемости глаукомой в Республике Башкортостан (РБ) за период 2010-2015 гг.

МЕТОДЫ. Проведен анализ данных «Медицинского информационно-аналитического центра Минздрава Республики Башкортостан» за 2010-2015 гг. В работе рассчитаны уровни общей и первичной заболеваемости на 100 тыс. населения; темпы их прироста; удельный вес глаукомы в структуре глазной заболеваемости, показатель диспансеризации. Проведена оценка динамики показателей общей и первичной заболеваемости населения РБ по сравнению с аналогичными показателями в Российской Федерации (РФ) в 2010-2015 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анализ заболеваемости глаукомой показал увеличение ее доли в структуре общей и первичной заболеваемости среди различных групп населения за 2010-2015 гг. Выявлен рост общей заболеваемости глаукомой среди всего и взрослого населения на 12,1 и 13,4% по сравнению с 2010 г. Показатель общей заболеваемости среди населения старше трудоспособного возраста снизился на 5,0%. Отмечено увеличение первичной заболеваемости, а также показателей диспансеризации по сравнению с 2010 г. Установлено увеличение

показателя первичной заболеваемости во всех группах населения: среди всего населения — на 48,6%, взрослого населения — на 48,5% и старше трудоспособного возраста — на 23,5%. Показатели общей и первичной заболеваемости в РБ оказались выше среднероссийских показателей.

В 2015 г. в РБ на диспансерном учете по поводу глаукомы состояло 7,3 человека среди всего населения, 9,3 — среди взрослого населения и 25,0 — среди лиц старше трудоспособного возраста (на 1000 населения), что выше показателей за 2010 г. на 21,7, 22,4 и 5,5% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ходе проведенного исследования наблюдалось ухудшение эпидемиологической ситуации по глаукоме в РБ. Анализ динамики общей и первичной заболеваемости свидетельствует о негативных тенденциях к неуклонному росту в различных демографических группах данного заболевания, имеющего высокую медико-социальную значимость.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, общая заболеваемость, первичная заболеваемость, анализ заболеваемости, структура, Республика Башкортостан, диспансеризация населения.

ENGLISH

Analysis of glaucoma incidence in the Republic of Bashkortostan

AZNABAEV B.M., Med.Sc.D., Professor^{1,2};

ZAGIDULLINA A.SH., Ph.D., Associate professor¹;

RASHITOVA D.R., Resident¹.

¹ Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Lenin Street, Ufa, Russian Federation, 450000;

² CJSC «Optimedservis», 8 50 let SSSR Street, Ufa, Russian Federation, 450059.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Загидуллина Айгуль Шамилевна, e-mail: aigul.zagidullina@gmail.com

Поступила в печать: 11.07.2016

Received for publication: July 11, 2016

Abstract

PURPOSE: Examine glaucoma incidence in the Republic of Bashkortostan (RB) over the 2010-2015 period.

METHODS: The data of «Medical Information and Analytical Centre of the Ministry of Health of Bashkortostan Republic» for 2010-2015 was analyzed during the research. We calculated the level of general and primary incidence per 100 thousand population, growth rate, share of glaucoma in the structure of the eye diseases and preventive medical examination rate. Indicators of general and primary disease incidence in Bashkortostan in comparison with similar indicators in the Russian Federation (RF) in 2010-2015 were analyzed.

RESULTS: Glaucoma incidence analysis showed an increase of its share in the structure of general and primary incidence among different population groups for 2010-2015. The study revealed general glaucoma incidence growth among general and adult population by 12.1% and 13.4% correspondingly compared to 2010. General incidence indicator decreased by 5.0% among the elderly population. Both primary incidence and preventive medical

examination rate also increased in comparison with 2010. An increased primary disease incidence was marked in all age groups: among the entire population — by 48.6%, among the adult population — by 48.5% and among the elderly population — by 23.5%. Indicators of general and primary incidence in Bashkortostan were higher than national average.

In 2015, in the Republic of Bashkortostan 7.3 patients per 1,000 general population, 9.3 patients among the adult population and 25.0 patients among older working age population were subjects to regular glaucoma check-up, which was higher than in 2010 by 21.7, 22.4 and 5.5% respectively.

CONCLUSIONS: The research revealed an aggravating epidemiological situation with glaucoma in the Republic of Bashkortostan. General and primary incidence rates analysis showed negative trends in various demographic groups of this disease.

KEYWORDS: glaucoma, general incidence, primary incidence, incidence analysis, structure, Republic of Bashkortostan, preventive medical examination.

Глаукома является одним из наиболее распространенных заболеваний органа зрения, имеет высокую медико-социальную значимость, нередко приводит к слепоте, слабовидению и лидирует среди причин инвалидности вследствие офтальмопатологии [1, 2].

Бессимптомное течение, сложности диагностики на начальной стадии, хроническое прогрессирующее течение, приводящее к потере трудоспособности и инвалидизации, а также значительные затраты индивидуума и государства в целом позволяют говорить о глаукоме как о социально-экономической болезни [3].

По информации исследователей ВОЗ, глаукома занимает второе после катаракты место в нозологической структуре слепоты. Следует отметить, что в развитых странах в связи с развитием технологий хирургического лечения катаракты, а также с ростом продолжительности жизни населения происходит перераспределение в структуре инвалидности, и глаукома выходит на первое место среди причин слабовидения и слепоты у взрослого населения [4-6].

В мире этой патологией страдают от 66 до 105 млн человек, а в структуре слепоты и слабовидения доля глаукомы составляет 29,0% [7]. По данным зарубежных авторов, численность заболевших глаукомой в 2020 г. составит около 80 млн человек, а количество ослепших от этой патологии — около 11 млн человек [7, 8]. В настоящее время в России зарегистрировано 1,025 млн больных, более 150 тысяч являются инвалидами по зрению, из них около 70 тысяч ослепли от глаукомы. Общая заболеваемость увеличивается с возрастом: глаукома встречается у 0,1% больных в возрасте 40-49 лет, 2,8% — 60-69 лет, 14,3% — старше 80 лет [9].

Для дальнейшей разработки программ, направленных на повышение эффективности профилактики и лечения глаукомы, реабилитации данного контингента лиц, предупреждения слепоты и слабовидения, необходимо изучение показателей заболеваемости вследствие указанной патологии [10].

Цель настоящей работы — изучить показатели заболеваемости глаукомы в Республике Башкортостан (РБ) за 2010-2015 гг.

Материалы и методы

Проанализированы показатели деятельности «Медицинского информационно-аналитического центра Минздрава РБ» за 2010-2015 гг. В работе были рассчитаны общая и первичная заболеваемость глаукомой на 100 тыс. населения, показатели диспансеризации на 1000 населения, удельный вес глаукомы в структуре глазной заболеваемости.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью программы Statistica (версия 6.0).

Результаты и обсуждение

Численность населения Республики Башкортостан на 01.01.16 г. составила 4 071 987 человек. Городское население составило 2 511 893 (61,7%) человека, сельское население — 1 560 094 (38,3%). Женское население преобладает над численностью мужского, соответственно 2 163 319 (53,1%) и 1 908 668 (46,9%) человек.

Нами была определена динамика удельного веса глаукомы в структуре общей и первичной заболеваемости глаза и его придаточного аппарата в РБ среди всего населения, взрослого (18 лет и старше)



Рис. 1. Удельный вес глаукомы в структуре общей заболеваемости глаза и его придаточного аппарата среди населения РБ по обращаемости (в %)



Рис. 2. Удельный вес глаукомы в структуре первичной заболеваемости глаза и его придаточного аппарата среди населения РБ по обращаемости (в %)

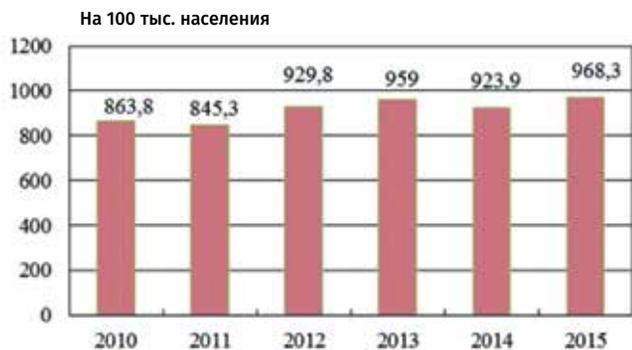


Рис. 3. Динамика общей заболеваемости глаукомой всего населения РБ за период 2010-2015 гг. (на 100 тысяч населения)

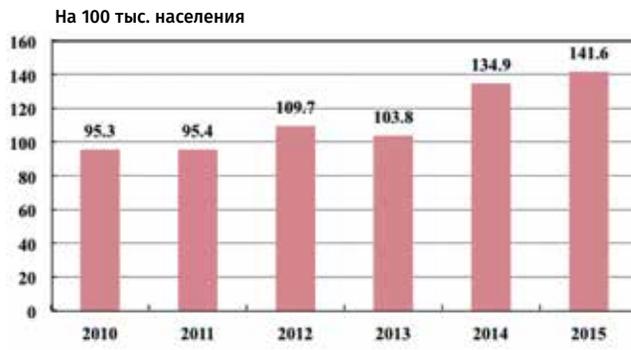


Рис. 4. Динамика первичной заболеваемости глаукомой всего населения РБ за период 2010-2015 гг. (на 100 тысяч населения)

и старше трудоспособного возраста (мужчины — старше 59 лет, женщины — 54 лет).

В республике за последние шесть лет доля глаукомы в структуре общей заболеваемости по обращаемости всего населения увеличилась и составила в 2015 г. — 8,1%, взрослого населения — 11,1%, старше трудоспособного возраста — 16,5% (в 2010 г. удельный вес глаукомы в структуре глазной заболеваемости составлял 6,3, 8,2 и 13,8% соответственно) (рис. 1).

В 2015 г. в структуре первичной заболеваемости глазной патологии среди всего населения глаукома составила — 3,8% (2010 г. — 2,5%), среди взрослого населения — 5,6% (2010 г. — 3,7%), старше трудоспособного возраста — 9,5% (2010 г. — 8,3%) (рис. 2).

Нами прослежена динамика общей и первичной заболеваемости глаукомой среди всего населения РБ с 2010 по 2015 гг. При изучении общей заболеваемости установлено, что на протяжении всего изучаемого периода был отмечен ее рост, динамика которого за пять лет составила 12,1%. Так, в 2010 г. заболеваемость глаукомой составляла 863,8 на 100 тыс. населения, а в 2015 г. — 968,3 на 100 тыс. ($p < 0,001$). Динамика заболеваемости глаукомой за последние 6 лет представлена на рис. 3.

Наиболее остро на сегодняшний день стоит вопрос раннего выявления глаукомы. При анализе первичной заболеваемости в РБ выявлен значительный рост: в 2010 г. показатель составил 95,3 на 100 тыс. населения, в 2015 — 141,6, что на 48,6% больше ($p < 0,001$) (рис. 4).

Динамика общей заболеваемости глаукомой всего населения РФ и РБ в 2010-2015 гг. (на 100 тыс. населения)

Таблица 1

Субъект	2010	2011	2012	2013	2014	2015
РФ	–	–	798,9	824,7	850,6	–
РБ	863,8	845,3	929,8	959,0	923,9	968,3

Динамика первичной заболеваемости глаукомой всего населения РФ и РБ в 2010-2015 гг. (на 100 тыс. населения)

Таблица 2

Субъект	2010	2011	2012	2013	2014	2015
РФ	–	–	89,1	92,5	94,3	–
РБ	95,3	95,4	109,7	103,8	134,9	141,6

Общая заболеваемость глаукомой всего населения в субъектах ПФО в 2013-2014 гг. (в абсолютных числах и на 100 тыс. населения)

Таблица 3

Субъекты Федерации	Зарегистрировано больных всего			
	абсолютные числа		на 100 000 населения	
	2013 г.	2014 г.	2013 г.	2014 г.
Приволжский федеральный округ	257 639	269 142	865,9	905,7
Республика Башкортостан	38 943	37 424	957,9	919,1
Республика Марий Эл	5 271	6 033	764,4	877,6
Республика Мордовия	5 091	5 206	624,4	643,6
Республика Татарстан	28 649	3 0680	748,0	795,8
Удмуртская Республика	11 712	12 762	771,9	841,0
Чувашская Республика	6 239	6 753	502,5	545,4
Пермский край	25 364	26 751	962,5	1014,4
Кировская область	18 494	18 436	1406,4	1413,4
Нижегородская область	29 903	30 479	910,1	932,0
Оренбургская область	14 444	22 847	717,8	1141,7
Пензенская область	9 280	8 630	680,0	636,6
Самарская область	33 693	34 877	1048,9	1085,6
Саратовская область	19 329	16 797	773,2	673,8
Ульяновская область	11 227	11 467	883,3	908,2

Динамика показателей общей и первичной заболеваемости населения РБ по сравнению с аналогичными показателями в Российской Федерации (РФ) в 2010-2015 гг. представлена в табл. 1, 2. Показатели общей и первичной заболеваемости в РБ за наблюдаемый период были выше среднероссийских показателей [11-15]. Отмечающийся неуклонный и стабильный рост заболеваемости в РБ согласуется с подобной тенденцией в целом по РФ, что свидетельствует об общих процессах и проблемах как в отдельно рассматриваемом субъекте, так и в стране в целом.

Согласно статистическим данным по общей заболеваемости глаукомой всего населения среди субъектов Поволжского федерального округа (ПФО) в 2013-2014 гг. Башкортостан занимал 1 ранговое место по абсолютному числу больных глаукомой [15]. Среди субъектов ПФО по общей заболеваемости глаукомой всего населения на 100 тыс. населения в 2013 г. республика была на четвертом ранговом месте, в 2014 г. — на втором (на первом месте — Кировская область), что отражено в табл. 3.

Первичная заболеваемость глаукомой всего населения в субъектах ПФО в 2013-2014 гг.
(в абсолютных числах и на 100 тыс. населения)

Субъекты Федерации	Зарегистрировано больных: всего (с диагнозом, установленным впервые в жизни)			
	абсолютные числа		на 100 000 населения	
	2013 г.	2014 г.	2013 г.	2014 г.
Приволжский федеральный округ	28 924	29 880	97,2	100,6
Республика Башкортостан	4 214	5 364	103,7	131,7
Республика Марий Эл	718	693	104,1	100,8
Республика Мордовия	459	535	56,3	66,1
Республика Татарстан	2 873	3 429	75,0	88,9
Удмуртская Республика	1 333	1 662	87,8	109,5
Чувашская Республика	1 072	1 113	86,3	89,9
Пермский край	2 733	2 708	103,7	102,7
Кировская область	1 619	1 475	123,1	113,1
Нижегородская область	3 346	3 161	101,8	96,7
Оренбургская область	2 352	1 674	116,9	83,7
Пензенская область	1 055	935	77,3	69,0
Самарская область	3 991	4 292	124,2	133,6
Саратовская область	1 902	1 744	76,1	70,0
Ульяновская область	1 257	1 095	98,9	86,7

По первичной заболеваемости глаукомой в 2013-2014 гг. Башкортостан занимал первое ранговое по абсолютному числу больных глаукомой. Среди субъектов ПФО по первичной заболеваемости глаукомой всего населения на 100 тыс. населения в 2013 г. республика была на пятом ранговом месте, в 2014 г. — на втором (на первом месте — Самарская область) (табл. 4).

С одной стороны, на рост показателей заболеваемости глаукомой несомненно влияют общие демографические процессы, связанные со старением населения в целом, с другой — данная тенденция может свидетельствовать об улучшении выявляемости заболевания. Наряду с вышеуказанным, дефицит в структуре системы здравоохранения врачей-офтальмологов может стать причиной ухудшения диагностики и качества оказания помощи при данном заболевании.

Обеспеченность населения республики Башкортостан врачами-офтальмологами составила 0,7 на 10 тыс. населения как в 2010, так и в 2015 гг. (в 2012 и 2013 гг. этот показатель равнялся 0,8).

Отмечен рост числа больных глаукомой, состоящих на диспансерном учете. Так, в 2010 г. под диспансерным наблюдением состояло 6,0 пациентов на 1000 населения, в 2015 г. этот показатель увеличился на 21,7% и составил 7,3 на 1000 населения (рис. 5).

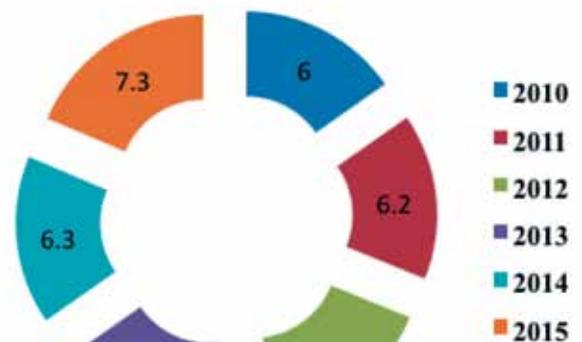


Рис. 5. Количество пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением (на 1000 населения)

Подобная тенденция может быть связана с выполнением на местах, в ЛПУ амбулаторно-поликлинического уровня, приказа от 03.12.12 № 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», точкой приложения которого является регуляция вопросов, связанных с проведением в медицинских организациях диспансеризации определенных групп населения.

Таблица 5

**Динамика общей заболеваемости глаукомой взрослого населения РФ и РБ в 2010-2015 гг.
(на 100 тыс. населения)**

Субъект	2010	2011	2012	2013	2014	2015
РФ	932,4	955,2	980,4	1014,1	1053,4	–
РБ	1085,6	1065,4	1174,3	1214,2	1173,2	1230,8

Таблица 6

**Динамика первичной заболеваемости глаукомой взрослого населения РФ и РБ в 2010-2015 гг.
(на 100 тыс. населения)**

Субъект	2010	2011	2012	2013	2014	2015
РФ	106,7	109,1	109,2	113,6	116,6	–
РБ	119,7	120,3	138,3	131,4	171,2	177,7

Таблица 7

**Динамика общей заболеваемости глаукомой населения старше трудоспособного возраста
РФ и РБ в 2010-2015 гг. (на 100 тыс. населения)**

Субъект	2010	2011	2012	2013	2014	2015
РФ	–	2 810,7	2 878,6	2 885,2	2 841,4	–
РБ	3 390,7	3 199,2	3 328,5	3 160,3	2 958,6	3 221,2

Таблица 8

**Динамика первичной заболеваемости глаукомой населения старше трудоспособного возраста
РФ и Республики Башкортостан в 2010-2015 гг. (на 100 тыс. населения)**

Субъект	2010	2011	2012	2013	2014	2015
РФ	–	276,2	282,4	286,3	281,6	–
РБ	359,4	306,9	324,8	321,7	369,7	444,0

В 2015 г. в структуре заболеваемости болезнями глаз и его придаточного аппарата среди диспансерных групп всего населения доля глаукомы составила — 30,0% (в 2010 г. — 21,1%, темп прироста 42,2%).

Интересны результаты, полученные при анализе данных распределения пациентов по группам в зависимости от возраста. Известно, что заболеваемость глаукомой возрастает среди населения старше 40 лет и достигает максимума в возрастной группе старше 60 лет.

Анализ показателя общей заболеваемости глаукомой взрослого населения РБ указывает на тенденцию к росту с 1 085,6 в 2010 г. до 1 230,8 на 100 тыс. взрослого населения в 2015 г. ($p < 0,001$). Темп прироста показателя по РБ составил 13,4%. С 2010 по 2014 гг. этот показатель был выше среднероссийского показателя (табл. 5). В целом по РФ показатель общей заболеваемости за период 2010-2014 гг. увеличился несколько меньше, чем по РБ — на 13% (с 932,4 до 1053,4 на 100 тыс. населения).

Одновременно выросла впервые зарегистрированная заболеваемость среди взрослого населения

РБ на 48,5% (с 119,7 в 2010 г. до 177,7 в 2015 г.) ($p < 0,001$) (рис. 6). Рост показателя первичной заболеваемости по РФ составил 9,3% (с 106,7 до 116,6 на 100 тыс. населения) (табл. 4).

На диспансерном учете по РБ в 2010 г. состояло 7,6 пациента на 1000 населения. В 2015 г. показатель диспансеризации взрослого населения увеличился на 22,4% по сравнению с 2010 г. до 9,3 пациента на 1000 населения.

В 2015 г. в структуре заболеваемости болезнями глаз и его придаточного аппарата среди диспансерных групп взрослого населения доля глаукомы составила — 42,7% (в 2010 г. — 41,0%, темп прироста 4,2%).

Так, общая заболеваемость глаукомой в РБ среди лиц старше трудоспособного возраста за 2015 г. составила 3 221,2 на 100 тыс. населения, причем в динамике наблюдалось снижение данного показателя на 5% в сравнении с 2010 г. — 3 390,7 ($p < 0,001$), что может быть связано со старением населения. Так, в 2010 г. численность населения старше трудоспособного возраста в РБ составила 796 402 человека, в 2015 г. — 902 891 человек.

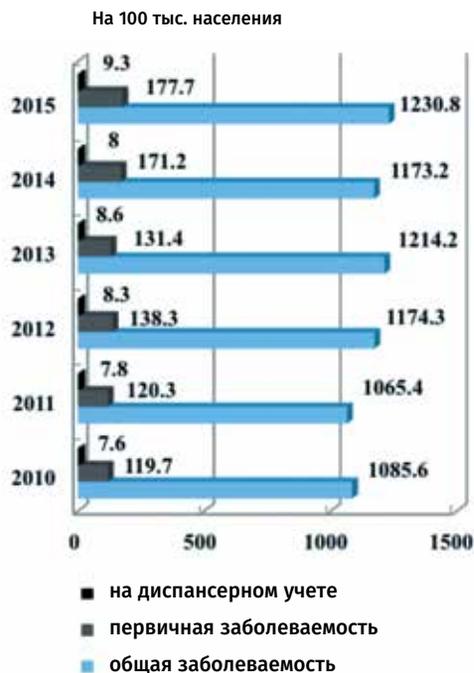


Рис. 6. Динамика заболеваемости глаукомой среди взрослого населения в РБ за 2010-2015 гг. (на 100 тысяч населения)

Анализ показателя первичной заболеваемости глаукомой указывает на тенденцию к его росту с 359,4 в 2010 г. до 444,0 на 100 тыс. населения старше трудоспособного возраста в 2015 г. ($p < 0,001$). Темп прироста составил 23,5%. Это, безусловно, свидетельствует о плодотворной работе по выявляемости глаукомы в республике за последние годы. Отмечен рост числа больных глаукомой, состоящих на диспансерном учете. В 2010 г. состояли 23,7 пациента на 1000 населения, в 2015 г. — 25,0 (на 5,5%) (рис. 7).

В целом по РФ показатель общей заболеваемости среди населения старше трудоспособного возраста за период 2011-2014 гг. увеличился на 1,1% (с 2 810,7 до 2 841,4 на 100 тыс. населения); показатель первичной заболеваемости — на 2,0% (табл. 7 и 8).

В 2015 г. по РБ в структуре заболеваемости болезнью глаз и его придаточного аппарата среди диспансерных групп населения старше трудоспособного возраста доля глаукомы составила — 49,0% (в 2010 г. — 47,0%, темп прироста 4,3%).

С 2010 по 2015 гг. наблюдалось снижение количества операций по поводу глаукомы в стационарах РБ. В 2015 г. было проведено 724 операции, что составило 5,5% от общего числа на органе зрения в структуре операционной активности (по сравнению с 2010 г. — 7,2%) (табл. 9).

В ситуации с оказанием стационарной офтальмологической помощи прослеживаются определенные тенденции: темпы хирургии постоянно

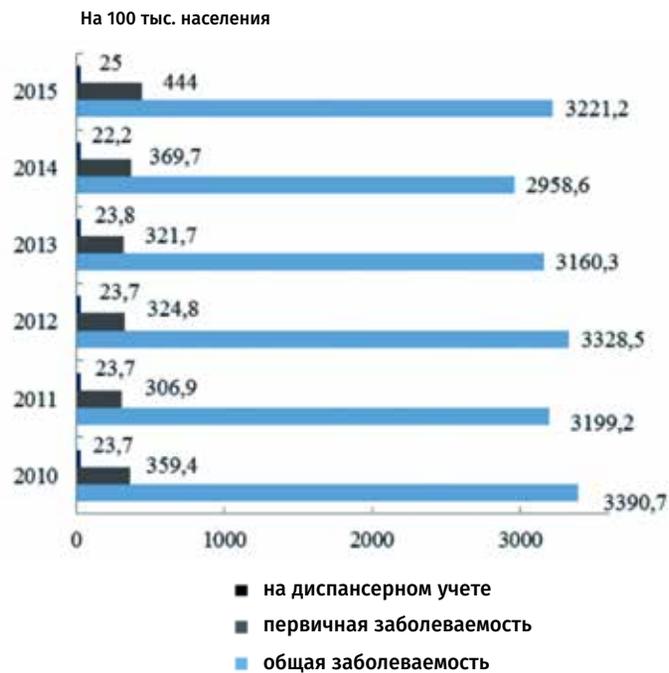


Рис. 7. Динамика заболеваемости глаукомой среди взрослого населения старше трудоспособного возраста в 2010-2015 гг. (на 100 тысяч населения)

Таблица 9

Удельный вес операций по поводу глаукомы из числа хирургической работы на органе зрения в стационарах РБ за 2010-2014 гг.

Годы		Всего операций на органе зрения	По поводу глаукомы
2010	абс. ч.	15 529	1 118
	%	100,0	7,2
2011	абс. ч.	16 479	785
	%	100,0	4,8
2012	абс. ч.	15 209	811
	%	100,0	5,3
2013	абс. ч.	16 070	1099
	%	100,0	6,8
2014	абс. ч.	15 508	572
	%	100,0	3,7
2015	абс. ч.	13 145	724
	%	100,0	5,5

наращиваются, внедрение новых методик лечения и стационарзамещающих технологий позволяет увеличивать оборот пролеченных больных, сокращая при этом длительность пребывания больного на койке [16].

В 2010 г. средняя длительность лечения больного (взрослые) в РБ по поводу глаукомы составила 9,5 дня (2011 г. — 9,9; 2012 г. — 9,6; 2013 г. — 10,3). В 2014 и 2015 гг. этот показатель снизился до 8,3 и 8,5 дня соответственно.

Заключение

В ходе проведенного исследования наблюдалось ухудшение эпидемиологической ситуации по глаукоме в РБ. Глаукома в структуре общей заболеваемости среди всего населения, взрослого и старше трудоспособного возраста составила 8,1; 11,1 и 16,5% из общего числа болезней глаза и его придаточного аппарата, зарегистрированных в течение календарного года (2010 г. — 6,3; 8,2 и 13,8% соответственно); первичной заболеваемости — 3,8; 5,6 и 9,5% (2010 г. — 2,5; 3,7 и 8,3% соответственно).

Выявлен рост общей заболеваемости глаукомой среди всего и взрослого населения на 12,1 и 13,4% по сравнению с 2010 г. Показатель общей заболеваемости среди населения старше трудоспособного возраста снизился на 5,0%. Так, в 2010 г. численность населения старше трудоспособного возраста по РБ составила 796 402 человека, в 2015 г. — 902 891 человек.

Отмечено увеличение показателя первичной заболеваемости во всех группах населения: среди всего населения — на 48,6%, взрослого населения — на 48,5% и старше трудоспособного возраста — на 23,5%. Показатели общей и первичной заболеваемости в РБ оказались выше среднероссийских показателей.

В 2015 г. в РБ на диспансерном учете по поводу глаукомы состояло 7,3 человека среди всего населения, 9,3 — среди взрослого населения и 25,0 — среди лиц старше трудоспособного возраста (на 1000 населения), что выше показателей за 2010 г. на 21,7; 22,4 и 5,5% соответственно.

С 2010 по 2015 гг. наблюдалось снижение количества операций по поводу глаукомы в стационарах РБ (2015 г. — 5,5% от общего числа операций на органе зрения, 2010 г. — 7,2%). Также снизилась средняя длительность лечения в стационаре по поводу глаукомы (с 9,5 до 8,5 дней).

Выявленная отрицательная динамика показателей заболеваемости по РБ свидетельствует о необходимости усиления мер по раннему выявлению и диспансеризации больных с глаукомой с проведением организационных мероприятий, направленных на создание узкопрофильных кабинетов и центров, оснащение кабинетов поликлиник и стационаров соответствующим медицинским оборудованием, решение кадровых вопросов, вопросов льготного обеспечения пациентов эффективными гипотензивными средствами и др. Наряду с этим, необходима профилактическая работа среди населения. Важно использовать средства массовой

информации для привлечения внимания к проблеме раннего выявления глаукомы, разъяснения пациенту сути заболевания, принципов его лечения и исходов. Профилактика слепоты и слабовидения от глаукомы должна вестись по нескольким направлениям и на государственном и региональных уровнях.

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, исправленное и дополненное. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 457 с. [Nesterov A.P., Alekseev V.N., Alekseev I.B., Amirov A.N., Astakhov Yu.S., Balalin S.V. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachei [National guidance for glaucoma: for medical practitioners]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015. 457 p. (In Russ.)].
2. Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Рашитова Д.Р., Саттарова Р.Р. Основные показатели деятельности офтальмологической службы в республике Башкортостан за 2010-2013 гг. Современные проблемы науки и образования 2014; 6. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17019> [Aznabaev B.M., A.Sh. Zagidullina, D.R. Rashitova, Sattarova R.R. Main indicators of ophthalmic services in the Republic of Bashkortostan for 2010-2013. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2014; 6. Available from: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17019>. (In Russ.)].
3. Глаукома. Национальное руководство под ред. Е.А. Егорова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 824 с. [Egorov E.A. Glaucoma. Natsional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013. 824 p. (In Russ.)].
4. Заболеваемость населения России в 2010 году. Статистические материалы Министерства здравоохранения и социального развития. М.; 2012. — Часть III. <http://www.minzdravsoc.ru> (дата доступа 05.04.2012). [Morbidity of population of Russia in 2010. The Statistics of the Ministry of health and social development. M.; 2012. Part III. <http://www.minzdravsoc.ru> (date of access 05.04.2012). (In Russ.)].
5. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Макарова А.С. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения. Глаукома 2010; 2:43-49. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Makarova A.S. Causes of long-term decrease of glaucoma surgery hypotensive effect and possibilities of its enhancement. *Glaucoma* 2010; 2:43-49. (In Russ.)].
6. Primary open-angle glaucoma, preferred practice pattern. *Am Acad Ophthalmology*. <http://www.aao.org/ppp>
7. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Brit J Ophthalmol* 2006; 90(3): 262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
8. Resnikoff S., Pascolini D., Mariotti S.P., Pokharel G.P. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86(1):63-70. doi: 10.2471/BLT.07.041210.
9. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121:2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
10. Макогон С.И. Состояние и прогноз заболеваемости глаукомой взрослого населения Алтайского края. *Национальный журнал глаукома* 2014; 4:66-71. [Makogon S.I. Status and forecast of glaucoma incidence among the adult population of the Altai Territory. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2014; 4:66-71. (In Russ.)].
11. Статистическая информация. Статистика, Минздрав России. Заболеваемость населения России в 2010 году. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6995-statisticheskaya-informatsiya>

- (дата доступа 15.05.2016) [Statisticheskaya informatsiya. Statistika, Minzdrav Rossii. Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2010 godu. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6995-statisticheskaya-informatsiya> (accessed 15.05.2016). (In Russ.)].
12. Статистическая информация. Статистика, Минздрав России. Заболеваемость населения России в 2011 году. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya> (дата доступа 15.05.2016) [Statisticheskaya informatsiya. Statistika, Minzdrav Rossii. Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2011 godu. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya> (accessed 15.05.2016). (In Russ.)].
 13. Статистическая информация. Статистика, Минздрав России. Заболеваемость населения России в 2012 году. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012> (дата доступа 15.05.2016) [Statisticheskaya informatsiya. Statistika, Minzdrav Rossii. Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2012 godu. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012> (accessed 15.05.2016). (In Russ.)].
 14. Статистическая информация. Статистика, Минздрав России. Заболеваемость населения России в 2013 году. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2013> (дата доступа 15.05.2016) [Statisticheskaya informatsiya. Statistika, Minzdrav Rossii. Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2013 godu. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2013> (accessed 15.05.2016). (In Russ.)].
 15. Статистическая информация. Статистика, Минздрав России. Заболеваемость населения России в 2014 году. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014> (дата доступа 15.05.2016) [Statisticheskaya informatsiya. Statistika, Minzdrav Rossii. Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2014 godu. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014> (accessed 15.05.2016). (In Russ.)].
 16. Никифорова Е.Б. Клинико-эпидемиологический анализ глазной заболеваемости, инвалидности и стационарной офтальмологической помощи населению Самарской области за период 2010-2014 гг. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2015; 12(187):160-166. [Nikiforova E.B. Clinical and epidemiological analysis of ocular morbidity, disability and hospital eye care among the population of the Samara region for 2010-2014. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* 2015; 187(12):160-166. (In Russ.)].

Поступила 11.07.2016



Stormoff®
group of companies
+7 (495) 780 07 92

OCTOPUS 600 PULSAR периметрия

Информативный и быстрый метод для ранней диагностики глаукомы
Топография пространственной контрастной чувствительности
Чередование черно-белых стимулов с переменным контрастом и разрешением

HAAG-STREIT
DIAGNOSTICS

УДК 617.7-007.681-089

Влияние типа конъюнктивального разреза при первичной синустрабекулэктомии на метаболизм кислорода в зоне операции и ее гипотензивную эффективность

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы¹;

АНТОНОВ А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы¹;

МАКАРОВА А.С., к.м.н., научный сотрудник отдела глаукомы¹;

САВЕЛЬЕВА Т.А., к.ф.-м.н., научный сотрудник², доцент³;

ЛОЩЕНОВ В.Б., д.ф.-м.н., профессор, зав. лабораторией², профессор³.

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, Росолимо, 11А,Б;

² Лаборатория лазерной биоспектроскопии, Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, 117312, Российская Федерация, Москва, ул. Вавилова, 38;

³ Кафедра № 87 лазерных микро- и нанотехнологий, Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт», 115409, Российская Федерация, Москва, Каширское ш., 31.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить влияние вида конъюнктивального разреза при первичной синустрабекулэктомии (СТЭ) на уровень метаболизма кислорода в зоне операции, уровень осложнений и отдаленный гипотензивный эффект.

МЕТОДЫ. 162 пациента (200 глаз) с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) были рандомизированы в 2 группы по 100 глаз для проведения первичной СТЭ с выполнением лимбального (1-я группа) и дистального (2-я группа) разрезов конъюнктивы. Исследование степени оксигенации гемоглобина (SO₂), гиперемии области фильтрационной подушки (Н) и внутриглазного давления (ВГД) проводили на 1 сутки, через 1 неделю, 1, 3, 6 и 12 месяцев после СТЭ. ВГД считалось компенсированным при его соответствии усредненным значениям офтальмотонуса для развитой стадии — менее 17, для далеко зашедшей — менее 14 мм рт.ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Измерение SO₂ в конъюнктивальных венах в области фильтрационной подушки на первые сутки после вмешательства продемонстрировало существенное снижение уровня оксигенации на 17-18% без значимой разницы между группами с лимбальным и дистальными разрезами. Спустя неделю в обеих группах отмечена тенденция к восстановлению показателя сатурации венозной крови со значимой разницей в пользу 1-й группы на 9,3%: 46,1±3,4% и 36,8±3,6%. В дальнейшем

сохраняется тенденция к постепенному возвращению показателя SO₂ к предоперационным значениям, что окончательно происходит к 6 месяцам после операции: 55,6±2,2% и 54,8±2,3%. Разница в уровне гиперемии в первые сутки после операции оказалась незначительна, составив ΔН в -2,2%. Спустя 1 неделю гиперемия в группе с лимбальным разрезом снизилась в среднем на 3,6%, в то время как при выполнении дистального — только на 0,8% со значимой разницей между группами в 5%. Постепенное снижение гиперемии до нормы к 3-6 месяцу оказалось характерно для обеих групп, однако вплоть до 3 месяца сохранялась разница в 2-3%.

Уровень предоперационного значения офтальмотонуса в группах отличался незначимо, составив в 1-й и 2-й группах соответственно 28,4±5,6 и 28,7±5,8 мм рт.ст. На первые сутки после операции ВГД снизилось до 9,2±1,9 и 8,4±2,3 мм рт.ст. соответственно без значимой разницы, схожие показатели тонометрии были отмечены и в конце 1 недели. К месяцу после вмешательства ВГД во 2-й группе было выше на 1,5 мм без значимой разницы, однако эта тенденция продолжилась до 1 года, но уже с достоверным различием к 3 и 12 месяцам: 3,6 мм рт.ст. к 3 месяцу, 1,5 мм рт.ст. к 6 и 4 мм рт.ст. — к 1 году.

К концу наблюдения полный успех вмешательства составил 69% в группе с лимбальным и 54% — с дистальным разрезами конъюнктивы с незначительной разницей.

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: post@glaucomajournal.ru

Окувайт® Форте

СИЛЬНЕЕ ВРЕМЕНИ

- 👁 Более **10 лет** рекомендация офтальмологов №1 для пациентов с ВМД*
- 👁 Доказательная база, **не имеющая аналогов****



СГР № RU.77.99.11.003.E.005344.11.16 от 15.11.2016

- 👁 Окувайт® Форте – сбалансированная формула лютеина и зеаксантина, витаминов и минералов, в основе которой лежат несколько международных мультицентровых исследований**
- 👁 Рекомендуются для снижения риска возникновения и развития возрастных дегенеративных изменений сетчатки
- 👁 Способствует укреплению сосудов глазного дна
- 👁 Имеет удобный режим приема: по 1 таблетке 1 раз в день

* Отчеты компании Comcon, PrIndex осень 2005 – Prindex весна 2016, данные по Окувайт Лютеин и Окувайт Лютеин Форте, среди нутрицевтиков для здоровья глаз на рынке РФ, рекомендуемых при дегенерации макулы и заднего полюса (НЗ5.3)

** AREDS I (2001), AREDS II (2012), SARMA (2009), LUNA (2007) – международные мультицентровые рандомизированные исследования, субстанция для которых была предоставлена компанией Bausch+Lomb в рамках программы R&D

*** С апреля 2017 г. витаминно-минеральный комплекс «Окувайт® Лютеин форте» поставляется в РФ в новой упаковке под новым торговым названием «Окувайт® Форте» без изменения основного состава, формы выпуска, режима приема

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр.5. Тел.: +7 (495) 510 28 79 www.valeant.com

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

VALEANT

BAUSCH+LOMB

Нидлинг фильтрационной подушки потребовался соответственно в 26 и 37% случаев, дополнительная гипотензивная терапия — в 18 и 25%, таким образом, отмечалось некоторое различие в уровне признанного успеха (95 и 91%). Полная неудача зафиксирована в 5 и 9% случаев.

При выполнении лимбального разреза перфорацию конъюнктивального лоскута не отмечали ни в одном случае, в то время как при дистальном разрезе конъюнктивала оказалась перфорирована в паралимбальной зоне в 4 случаях. Интраоперационное обмельчание передней камеры отмечали в 18 и 23%. При герметизации лимбального разреза в 9% был наложен либо дополнительный шов, либо переложены ранее наложенные. При дистальном разрезе данной необходимости не наблюдалось. В послеоперационном периоде гифема отмечалась в 7 и 11%. Визуальная дезадаптация конъюнктивального разреза отмечалась в 1-й группе в 14%, во 2-й — в 2%, наружная фильтрация — в 8 и 2% соответственно. Развитие цилиохориоидальной отслойки отмечали в 7 и 11%, хирургическое лечение потребовалось в 4 и 5% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выполнение СТЭ с помощью лимбального и дистального разрезов конъюнктивы сопровождается существенным нарушением метаболизма зоны вмешательства со значимым увеличением потребления кислорода из кровеносного русла и гиперемией зоны операции, при этом по обоим показателям выявлено преимущество лимбального разреза. Лимбальный разрез является менее травматичным методом формирования конъюнктивального лоскута, сопровождающимся отсутствием перфораций конъюнктивы и меньшей частотой цилиохориоидальных отслоек. По количеству дополнительных швов, случаев дезадаптации разреза и наружной фильтрации дистальный разрез зарекомендовал себя как более надежный для герметизации конъюнктивальной раны. Операции с использованием обоих типов разрезов сопоставимы по общему признанному гипотензивному успеху со значимо большей необходимостью назначения гипотензивной терапии и проведению нидлинга при дистальном разрезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, синусотрабекулэктомия, лимбальный разрез, дистальный разрез, сатурация.

ENGLISH

The effect of conjunctival flap type in primary trabeculectomy on surgical site oxygen metabolism and the hypotensive effect of the operation

PETROV S.YU., Ph.D., Leading Research Associate of the Glaucoma Department¹;

ANTONOV A.A., Ph.D., Leading Research Associate of the Glaucoma Department¹;

MAKAROVA A.S., Ph.D., Research Associate of the Glaucoma Department¹;

SAVEL'eva T.A., Ph.D., Research Associate², Associate Professor³;

LOSHCHENOV V.B., Sc.D., Professor, Head of the laboratory², Professor³.

¹The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

²Laboratory of Laser Biospectroscopy, Institute of General Physics of RAS, 38 Vavilova str., Moscow, Russian Federation, 117312;

³Department No. 87 Laser Micro- and Nanotechnology, National Research Nuclear University «Moscow Engineering Physics Institute», 31, Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115409.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To study the effect of conjunctival incision type in primary trabeculectomy on surgical site oxygen metabolism, complication rate and the hypotensive effect of the operation.

METHODS: 162 patients (200 eyes) with moderate and advanced primary open-angle glaucoma were randomized into two groups, 100 eyes each. All patients underwent primary trabeculectomy, Group 1 — with a fornix-based conjunctival flap, Group 2 — with a limbus-based conjunctival flap. Hemoglobin oxygen saturation (SO₂), bleb hyperemia (H) and tonometry (IOP) were monitored on 1 day, 1 week, 1, 3, 6 and 12 months after the surgery. IOP compensation

was assessed according to the Glaucoma guidelines average values: 17 mmHg for moderate glaucoma and 14 mmHg for advanced glaucoma.

RESULTS: Assessment of SO₂ rates in conjunctival veins in the bleb zone on day 1 after the surgery showed a significant 17-18% decrease of oxygen saturation with no statistically significant difference between the groups. One week after trabeculectomy patients in both groups exhibited a tendency toward normalization of venous blood saturation rates with a statistically significant advantage of the first group: 46.1±3.4% and 36.8±3.6%. The tendency remains throughout the early postoperative period, reaching preoperative rates

by 6 month after trabeculectomy: $55.6 \pm 2.2\%$ and $54.8 \pm 2.3\%$. Difference between hyperemia rates was insignificant with $\Delta H = -2.2\%$. 1 week after the surgery hyperemia in the fornix-based conjunctival flap group decreased by 3.6%, while limbus-based conjunctival flap showed a decrease of only 0.8% (statistically significant difference). This index gradually lowered to normal values up to 3-6 months after trabeculectomy in both groups; however a difference of 2-3% remained until the 3d month.

There was no significant difference in preoperative IOP rates: 28.4 ± 5.6 and 28.7 ± 5.8 mmHg. On day 1 after surgery IOP lowered to 9.2 ± 1.9 и 8.4 ± 2.3 mmHg correspondingly. Similar values were noted on 1 week timepoint (insignificant difference). 1 month after the operation IOP rate in Group 2 exceeded those in Group 1 by 1.5 mmHg with no evident reason. This tendency continued up till 1 year, reaching a statistically significant difference at 3 months and 1 year after trabeculectomy (3.6, 1.5 and 4 mmHg at 3, 6, 12 months correspondingly).

At the end of the follow-up period absolute surgical success equaled 69 and 54% in Groups I and II correspondingly (insignificant difference). Bleb needling was required in 26 and 37% of cases, postoperative hypotensive therapy — in 18 and 25%. Relative surgical success showed a moderate difference, equaling 95 and 91%.

No conjunctival perforation during fornix-based conjunctival flap incision was noted. In limbus-based conjunctival

flap group there were 4 cases of perforations in the paralimbal zone. Shallow anterior chamber was noted intraoperatively in 18 and 23% of cases. Fornix-based conjunctival flap required additional sutures in 9% of cases. No such necessity was noted in the limbus-based conjunctival flap group. Postoperative hyphema was registered in 7 and 11% of cases, disadaptation of the edges of the conjunctival incision was visualized in 14 and 2% of cases, external filtration — in 8 and 2%. Choroidal detachment developed in 7 and 11% of cases, with 4 and 5% requiring surgical treatment.

CONCLUSION: Trabeculectomy with both fornix-based and limbus-based conjunctival flap incision leads to a substantial metabolic disturbance at the operation site, leading to a significant increase in oxygen consumption and surgical site hyperemia — with a significant advantage on the part of the fornix-based conjunctival flap. It is a less traumatic method of forming a conjunctival flap, associated with lower perforation and choroidal detachment incidence.

Limbus-based conjunctival flap showed better results in terms of conjunctival incision disadaptation and additional suture necessity. Both methods showed comparable qualified surgical success rates with a significant difference in postoperative hypotensive measures.

KEYWORDS: glaucoma, trabeculectomy, fornix-based conjunctival flap, limbus-based conjunctival flap, oxygen saturation.

Классическим конъюнктивальным доступом для выполнения предложенной J. Cairns трабекулэктомии являлся разрез основанием к лимбу (от англ. limbus-based), или т. н. дистальный разрез конъюнктивы (ДР) [1]. В 1979 г. J. Cairns описал результаты операции при выполнении конъюнктивального разреза основанием к своду (от англ. fornix-based), или т. н. лимбального разреза (ЛР) [2]. Согласно другим данным, информация о ЛР могла быть впервые представлена N. Odeh на конгрессе в Амстердаме в 1978 г. В 1980 г. преимущества лимбального разреза длиной 7 мм по результатам 83 операций описал M. Luntz, указав визуализацию склеральной зоны, простоту выполнения, низкий риск перфорации конъюнктивы, возможность уверенного контроля толщины склерального лоскута, формирование более разлитой фильтрационной подушки (ФП) за счет формирования лимбального рубца [3]. J. Shuster (1984) также отдавал предпочтение лимбальному разрезу по схожим причинам: хорошая визуализация склеральной зоны, простота выполнения и герметизации разреза [4]. По данным сравнительного исследования 100 трабекулэктомий с двумя видами разрезов, A. Khan (1992) отметил преимущества ЛР по простоте выполнения [5]. Последующие исследования проводили сравнительный анализ по уровню осложнений, характеристикам ФП и гипотензивной эффективности вмешательств.

Уровень осложнений

В подтверждение наблюдений M. Luntz о низком риске интраоперационной перфорации конъюнктивы при выполнении ЛР [3], A. Khan также отметил следующий факт: 5 перфораций при дистальном разрезе и ни одной — при лимбальном в группах по 50 глаз [5]. Однако, по данным J. Shuster, последующая герметизация тонкой конъюнктивы в зоне лимба повысила риск наружной фильтрации в раннем послеоперационном периоде [4]. С.Е. Traverso (1987) провел трабекулэктомию у 20 пациентов на обоих глазах, полностью сопоставимых по стадиям, гипотензивной терапии и лазерному лечению, выполнив на одном глазу ДР, а на парном — ЛР. При средней продолжительности наблюдения в 8 месяцев автор не отметил различий в глубине передней камеры, частоте развития цилиохориоидальной отслойки (ЦХО) и гифемы [6]. N. Kaushik прокомментировал работу Traverso, сообщив, что ЛР может осложнять проведение последующей экстракапсулярной экстракции катаракты, выполнявшейся в те годы широким разрезом в зоне лимба [7].

A. Khan зафиксировал развитие синдрома мелкой передней камеры в 10 случаях при ДР и только в 3 — при ЛР [5]. По результатам выполнения 37 вмешательств с интраоперационным применением митомицина у пациентов моложе 30 лет A. Wells (2003) отметил частое развитие гипотонии и вторичной инфекции при выполнении дистального

размера. Так, блебиты были отмечены только в группе с дистальным разрезом в 4 случаях с последующим развитием эндофтальмита в 3 случаях [8]. A. Alwitry (2005) отметил 4 случая гиперфильтрации внутриглазной жидкости (ВГЖ) и развития мелкой камеры только в группе с дистальным разрезом (35 глаз) [9]. W. Stewart, выполнявший комбинированную факоэмульсификацию с трабекулэктомией лимбальным и дистальным разрезами, не отметил разницы в количестве осложнений [10].

Особенности фильтрационной подушки

ФП, развивающиеся после ЛР, M. Luntz характеризовал как более разлитые вследствие отсутствия дистального рубца как ограничивающего фактора для оттока ВГЖ [3]. A. Khan отметил развитие ограниченной «гипертрофированной» ФП в 3 случаях при ДР и ни в одном — при ЛР в группах по 50 глаз [5]. Преимущественное развитие кистозных подушек при выполнении ДР также было отмечено F. el Sayuad (1999) [11].

По данным A. Wells, при выполнении трабекулэктомии с интраоперационным применением митомицина у пациентов моложе 30 лет развитие кистозной подушки отмечали в 90% с ДР и в 29% — с ЛР [8]. Спустя 4 года наблюдения J. Solus (2012) охарактеризовал подушки при ДР как преимущественно высокие, аваскулярные, с повышенным риском инфицирования [12].

По результатам морфологического исследования K. Morita (2012) отметил, что в случаях нормализованного внутриглазного давления (ВГД) фильтрационные подушки при ДР отличаются большим количеством конъюнктивальных микрокист, меньшей плотностью субконъюнктивальной соединительной ткани, большим уровнем аваскулярности и большим объемом самих подушек [13]. Подушки при декомпенсации офтальмотонуса в группах с ДР и ЛР морфологически не отличались.

Впрочем, по данным С.Е. Traverso, ФП в группах с лимбальным и дистальным разрезами не отличались ни по размеру, ни по форме [6]. W. Stewart, выполнявший комбинированную факоэмульсификацию с трабекулэктомией лимбальным и дистальным разрезами, также не выявил различий в характеристиках ФП [10].

Влияние на гипотензивный эффект вмешательства

A. Khan свидетельствовал о положительном влиянии лимбального разреза на гипотензивный эффект в сроки до 6 месяцев. По его данным, назначение местной гипотензивной терапии потребовалось 24% больным после ЛР против 6% после ДР [5]. Согласно R. Reichart, 90% пациентов в группе с ЛР и ДР достигли удовлетворительного уровня ВГД в послеоперационном периоде, однако в группе с ЛР среднее значение офтальмотонуса было ниже

[14]. Схожие результаты также были получены A. Alwitry. Так, в группе с ДР уровень P_0 в 18 мм рт.ст. был достигнут только в 83% случаев против 94% при ЛР [9].

Уровень офтальмотонуса, согласно J. Shuster, оказался сопоставим в группах с дистальным и лимбальным разрезами [4]. По данным С.Е. Traverso, к концу срока наблюдения в 8 месяцев не было отмечено различий в уровне офтальмотонуса [6]. W. Stewart, выполнявший комбинированную факоэмульсификацию с трабекулэктомией лимбальным и дистальным разрезами, также не отметил разницы в уровне ВГД в сроки до 6 месяцев [10]. F. el Sayuad не зафиксировал различий в уровне офтальмотонуса после трабекулэктомии с применением различных разрезов [11].

По данным 82 трабекулэктомий с применением митомицина (Fukuchi T., Япония, 2006), снижение ВГД в сроки 12 месяцев при лимбальном разрезе отмечено с 21,6 до 9,75 мм рт.ст. и с 21,3 до 9,3 мм рт.ст. при дистальном, что вполне сопоставимо [15]. Также сопоставимые данные были получены Y. Lee (2007) [15], W. Wang (2013) [16], U. Kuroda (2014) [17].

Несмотря на различие в морфологии ФП, J. Solus не отметил существенной разницы в уровне офтальмотонуса у пациентов с лимбальным и дистальным разрезами спустя 4 года наблюдения [12].

K. Morita отметил нормализацию офтальмотонуса в 79% случаев (30 из 38) при ДР и в 70% (26 из 37 глаз) при ЛР [13].

В 2015 г. были опубликованы результаты сравнительного исследования гипотензивной эффективности трабекулэктомии на глазах с ранее выполненными различными вмешательствами в сроки наблюдения до 3 лет, продемонстрировавшие более высокий процент успеха при выполнении ДР конъюнктивы [18].

Официальный обзор Кохрановской библиотеки по данной теме был опубликован в 2015 г. с заключением о недостаточном уровне доказательности проведенных исследований, включающем небольшое количество пациентов, низкую достоверность статистических результатов и необходимость дальнейших исследований [19].

Цель настоящего исследования — изучить влияние вида конъюнктивального разреза при первичной синустрабекулэктомии на уровень метаболизма кислорода в зоне операции, уровень осложнений и отдаленный гипотензивный эффект.

Материалы и методы

В 2010-2013 гг. на базе отдела глаукомы ФГБНУ «НИИ глазных болезней» было набрано 162 пациента (200 глаз) для проведения первичной синустрабекулэктомии (СТЭ). Все больные имели диагноз первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и находились на гипотензивной терапии минимум 6 месяцев.

Предоперационные показатели в исследуемых группах

Показатели	Группы	Группа 1 (n=100)	Группа 2 (n=100)
Возраст (годы)		68,3±11,1	68,4±10,8
Пол (муж./жен.)		29/71	35/65
Стадия нейропатии (II/III)		29/71	26/74
Степень декомпенсации ВГД (В/С, мм рт.ст.)		32/68	37/63
Острота зрения		0,6±0,4	0,6±0,4
Статическая периметрия			
стандартное отклонение, MD (дБ)		-9,7±2,3	-10,0±2,1
паттерн станд. отклонения, PSD (дБ)		10,2±2,2	11,0±2,7
Гейдельбергская ретинальная томография, HRT			
площадь НПП, rim area (мм ²)		1,1±0,1	1,1±0,1
объем НПП, rim volume (мм ³)		0,1±0,1	0,1±0,1
Пневмотонометрия (мм рт.ст.)		28,4±9,8	28,7±10,3

Критериями исключения стали:

- вторичная глаукома;
- наличие в анамнезе офтальмологических операций.

Средний возраст больных составил 68,1±11,2 года. Среднее исходное ВГД составило 28,6±10,2 мм рт.ст., а число применяемых препаратов до операции — 2,8±0,9 (включая фиксированные комбинации). Распределение по полу: 64 (32%) мужчин и 136 (68%) женщин (табл. 1).

Визометрию проводили после авторефрактометрии (R-F10, «Canon», Япония) с максимальной коррекцией (проектор оптометров «Reichert», США и набор корректирующих стекол (MSD, Италия)) в стандартизированных условиях.

Оценку полей зрения проводили методом статической периметрии на приборах Humphrey Field Analyzer II 750 и Humphrey Field Analyzer II 750i («Zeiss», Германия). Стратегия зависела от исходного состояния зрительных функций и проводилась двумя методами: скрининговая программа (FF-120) с использованием трехзонной стратегии по 120 точкам и пороговое исследование центрального поля зрения в пределах 30° от точки фиксации взгляда с использованием программы 30-2 SITA-Standard и периферического поля зрения от 30 до 60° с использованием программы 60-4 SITA-Standard. При оценке полученных результатов анализировали индексы среднего отклонения (mean deviation — MD) и среднеквадратичного отклонения (pattern standart deviation — PSD), рассчитываемые прибором автоматически с учетом собственной базы данных. Оценку стадии глаукомы осуществляли

на основании классификации первичной глаукомы по данным статической автоматической периметрии по рекомендациям «Глаукома. Национальное руководство» (2013) [20].

Оценку состояния диска зрительного нерва (ДЗН) осуществляли с помощью конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии на приборах Heidelberg Retina Tomograph II и III («Heidelberg Engineering», Германия). В качестве основных морфометрических параметров ДЗН использовали площадь нейроретинального пояса (rim area, мм²) и его объем (rim volume, мм³). Показатели пациентов сравнивались с нормативной базой прибора.

Исследование ВГД проводили с помощью бесконтактного пневмотонометра Reichart 7 (США) с определением показателя тонометрии по Гольдману (IOPg) и показателя роговично-компенсированного офтальмотонуса (IOPcc).

ВГД считалось компенсированным при его соответствии усредненным значениям офтальмотонуса согласно «Национальному руководству по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание»: развитая — менее 17, далеко зашедшая — менее 14 мм рт.ст. [21].

Оценку эффективности хирургического вмешательства проводили согласно стандартам «Руководства по проведению глаукомных хирургических исследований» (Всемирная глаукомная ассоциация) с определением успеха и неудач.

1. Полный успех: достижение ВГДц без дополнительной гипотензивной терапии.

2. Признанный успех: достижение ВГДц на фоне дополнительной гипотензивной терапии.

3. Неудача: превышение ВГДц, зафиксированное на двух различных визитах.

4. Полная неудача: превышение ВГДц, с учетом гипотензивной терапии, требующее реоперации.

При повышении офтальмотонуса в послеоперационном периоде выше целевого (соответственно стадии нейропатии) предпринимали ряд мер по его нормализации: наличие отграничения ФП было показанием для проведения субконъюнктивального нидлинга, при неэффективности или невозможности проведения которого возобновляли местную гипотензивную терапию.

После включения пациенты были рандомизированы для получения сопоставимых групп по стадии нейропатии и уровню предоперационного офтальмотонуса.

Группа 1 — пациентам выполняли СТЭ, используя лимбальный конъюнктивальный разрез (ЛР).

Группа 2 — пациентам выполняли СТЭ, используя дистальный конъюнктивальный разрез (ДР).

Тип исследования: проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование.

При определении показаний к хирургическому лечению глаукомы руководствовались принципами «Глаукома. Национальное руководство» (2013): отсутствие компенсации ВГД или невозможность достижения ВГДц гипотензивными препаратами, невозможность выполнения методов лечения (несоблюдение рекомендаций, побочные эффекты, недоступность терапии).

При выполнении операций использовали технику СТЭ. Все операции были выполнены одним хирургом. Под местной инстилляционной анестезией раствором проксиметакаина 0,5% (Алкаин, «Alcon») накладывали тракционный роговичный шов (шелк 8-0). В случае формирования конъюнктивального лоскута основанием к своду выполняли ЛР конъюнктивы. При формировании конъюнктивального лоскута основанием к лимбу конъюнктиву разрезали в области верхнего свода (ДР). Для гемостаза применяли термокоагуляцию. Формировали трапециевидный склеральный лоскут с боковыми разрезами от 4 до 5 мм до половины толщины склеры. Предварительно накладывали один диагональный склеральный шов (полипропилен 8-0). Формировали темпоральный парацентез роговицы. В основании склерального лоскута выполняли трабекулярный разрез. Формирование трабекулярной фистулы выполняли панчем (Kelly Membrane Descemet Punch, 0,75 мм) с последующей иридэктомией. В случае с ЛР конъюнктиву фиксировали двумя лимбальными швами (полипропилен 8-0), при ДР — конъюнктивальный разрез ушивали с захватом субконъюнктивы сплошным обвивным швом (полипропилен 8-0). В конце операции инстиллировали фиксированную комбинацию дексаметазона и тобрамицина (Тобрадекс, «Alcon»).

В послеоперационном периоде инстиллировали фиксированную комбинацию дексаметазона и тобрамицина (Тобрадекс, «Alcon») и раствор непафенака (Неванак, «Alcon») по 4 раза в день в течение месяца.

Для измерения степени оксигенации гемоглобина (SO₂) применяли оборудование и методику, описанные ранее [22]. Пациент находился в положении сидя за щелевой лампой в темной комнате. Микродатчик, состоящий из окончаний передающего (кварцевое моноволокно Ø 600 мкм) и воспринимающего отраженный свет (кварцевое моноволокно Ø 200 мкм) световодов, вручную фиксировали в непосредственном контакте с поверхностью конъюнктивы или на небольшом расстоянии (до 1 мм) от нее с тем, чтобы избежать влияния надавливания на ее оптические свойства, а также расположить на необходимом расстоянии от датчика исследуемый венозный сосуд. Через воспринимающий световод свет поступал в спектрометр, управляемый персональным компьютером с помощью специального программного обеспечения, рассчитывающего исследуемые параметры. Для каждого участка производили 5 измерений с последующим расчетом средних значений SO₂ для данной зоны в программной среде Microsoft Office Excel. Для исследования метаболизма бульбарной конъюнктивы были выбраны конъюнктивальные вены в области ФП.

Степень гиперемии ФП оценивали с помощью разработанной в ФГБНУ «НИИ Глазных болезней» компьютерной программы «Гиперемия-3» (номер государственной регистрации 2010610642, зарегистрирована 18.01.2010), позволяющей вычислять гиперемию как процент яркости красного канала трехканального цифрового изображения от суммарной яркости каналов.

Тонометрию, согласно стандартам «Руководства по проведению глаукомных хирургических исследований» (Всемирная глаукомная ассоциация), проводили в следующие сроки: 1 сутки, 1 неделя, 1, 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. Исследование оксигенации и гиперемии ФП проводили в те же сроки.

Комплексное обследование, включающее визиометрию, периметрию и ретинальную томографию, проводили до операции, спустя 6 и 12 месяцев.

Так как большинство выборочных данных согласовано с нормальным распределением (по критерию Шапиро — Уилка), то для описания количественных данных выборок использованы среднее и стандартное отклонение. Для порангового сравнения независимых групп использовался t-критерий Стьюдента с поправкой Бон-Феррони. Значимыми различия в выборочных данных считались при уровне значимости меньше 5% (p < 0,05). Статистический анализ выполнен в программах MS Excel 2010 и Statistica 8.0.

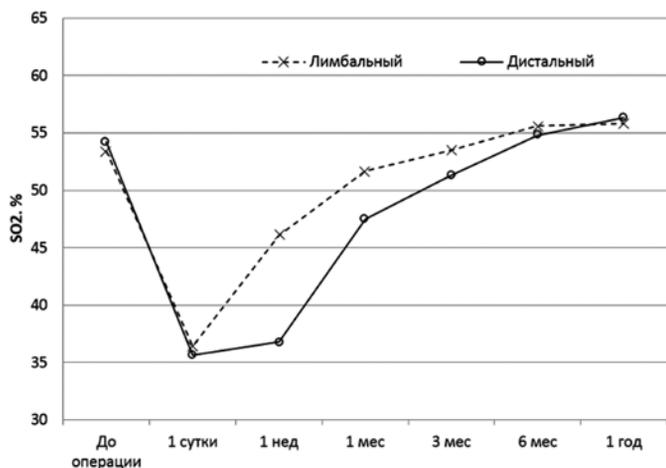


Рис. 1. Сравнительная динамика уровня оксигенации гемоглобина (SO₂) после СТЭ с лимбальным и дистальным разрезами конъюнктивы

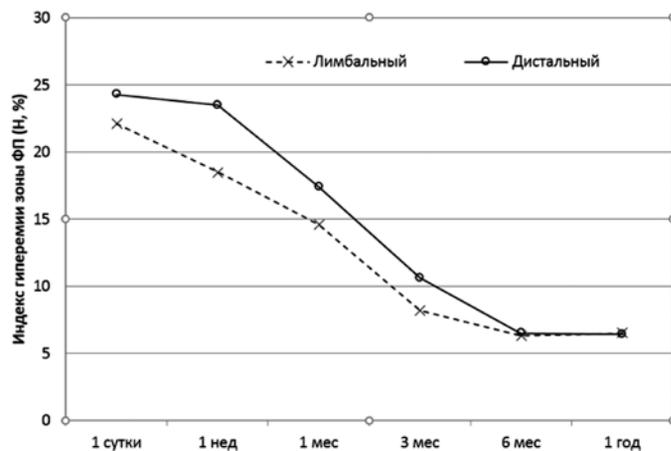


Рис. 2. Динамическая оценка состояния индекса гиперемии зоны ФП, %

Таблица 2

Динамика уровня оксигенации гемоглобина (SO₂) после СТЭ с лимбальным и дистальным разрезами конъюнктивы

Группы \ Сроки	До опер.	1 сут.	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год
1-я группа (ЛР)	53,4±3,1	36,4±3,9	46,1±3,4	51,7±2,8	53,5±2,5	55,6±2,2	55,8±2,3
2-я группа (ДР)	54,2±2,8	35,6±3,7	36,8±3,6	47,5±3,3	51,3±1,9	54,8±2,3	56,3±2,4
ΔSO ₂ , %	-0,8	0,8	9,3	4,2	2,2	0,8	-0,5
p, уровень значимости	0,0569	0,1387	0,0001	0,0001	0,0001	0,0127	0,1341

Таблица 3

Динамика уровня гиперемии области ФП после СТЭ с лимбальным и дистальным разрезами конъюнктивы (H, %)

Группы \ Сроки	1 сут.	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год
1-я группа (ЛР)	22,1±2,4	18,5±4,8	14,6±3,4	8,2±2,3	6,3±1,9	6,5±1,8
2-я группа (ДР)	24,3±3,5	25,5±4,6	17,4±4,2	10,6±3,3	6,5±1,7	6,4±1,7
ΔH, %	-2,2	-5	-2,8	-2,4	0,2	0,1
p, уровень значимости	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,4337	0,6867

Результаты

Показатель степени оксигенации гемоглобина

Уровень оксигенации гемоглобина в глубоких венах до операции значимо не отличался, ΔSO₂ составила 0,8%. Измерение SO₂ в конъюнктивальных венах в области ФП на первые сутки после вмешательства продемонстрировало существенное снижение уровня оксигенации на 17-18%, однако вновь без значимой разницы между группами

с лимбальным и дистальным разрезами. Спустя неделю в обеих группах отмечена тенденция к восстановлению показателя сатурации венозной крови со значимой разницей в пользу группы с ЛР на 9,3%.

В дальнейшем сохраняется тенденция к постепенному возвращению показателя оксигенации к предоперационным значениям, что окончательно происходит к 6 месяцам после операции. Также с 1 недели отмечается тенденция к уменьшению между группами разницы SO₂, окончательно исчезающей также к 6-месячному сроку (табл. 2, рис. 1).

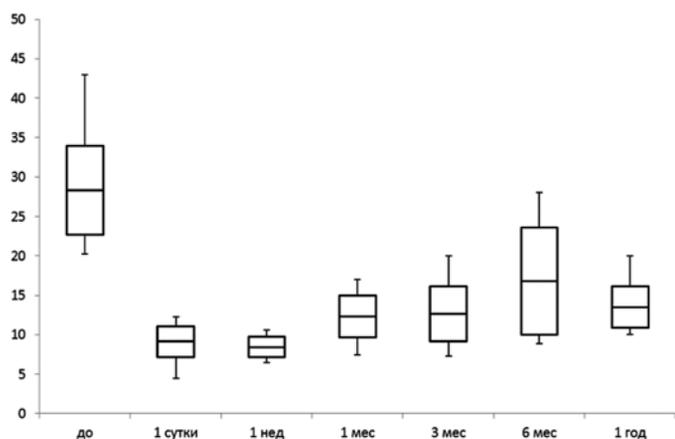


Рис. 3. Динамика уровня офтальмотонуса от дооперационного значения до конца периода наблюдения (1 год) в группе с лимбальным разрезом (группа 1). На диаграмме изображены основные характеристики выборочных данных по разным точкам/группам наблюдений (на концах усов — минимальное и максимальное выборочные значения, в центре — среднее значение, по границе «ящика» — стандартные отклонения от среднего показателя для конкретной группы)

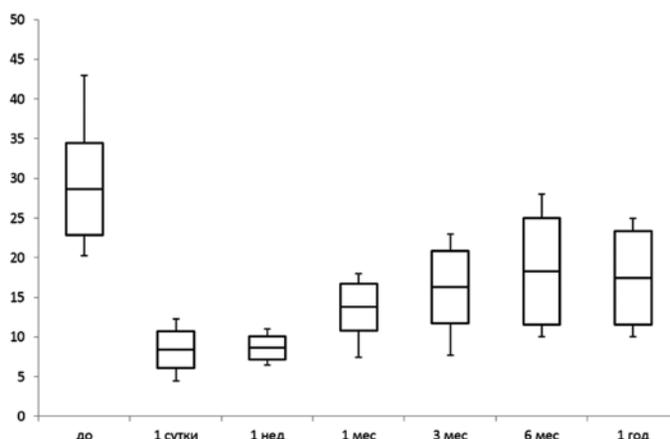


Рис. 4. Динамика уровня офтальмотонуса от дооперационного значения до конца периода наблюдения (1 год) в группе с дистальным разрезом (группа 2). На диаграмме изображены основные характеристики выборочных данных по разным точкам/группам наблюдений (на концах усов — минимальное и максимальное выборочные значения, в центре — среднее значение, по границе «ящика» — стандартные отклонения от среднего показателя для конкретной группы)

Таблица 4

Средние значения ВГД для исследуемых групп в разные сроки наблюдения, мм рт.ст.

Группы \ Сроки	До опер.	1 сут.	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год
1-я группа (ЛР)	28,4±5,6	9,2±1,9	8,4±1,3	12,3±2,6	12,7±3,5	16,8±6,8	13,5±2,6
2-я группа (ДР)	28,7±5,8	8,4±2,3	8,6±1,4	13,8±3,0	16,3±4,6	18,3±6,7	17,5±5,9
р, уровень значимости	0,8331	0,0116	0,5735	0,0170	0,0001	0,0653	0,0001

Степень гиперемии фильтрационных подушек

Разница в уровне гиперемии зоны ФП в первые сутки после операции оказалась незначительна, составив ΔN в 2,2%. Спустя 1 неделю гиперемия в группе с ЛР снизилась в среднем на 3,6%, в то время как при выполнении ДР — только на 0,8% со значимой разницей между группами в 5%.

Постепенное снижение гиперемии до нормы к 3-6 месяцам оказалось характерно для обеих групп, однако вплоть до 3 месяца сохранялась разница в 2-3% (табл. 3, рис. 2).

Внутриглазное давление

Уровень предоперационного значения офтальмотонуса в группах отличался незначимо, составив в 1-й и 2-й группах соответственно 28,4±5,6 и 28,7±5,8 мм рт.ст. На первые сутки после операции ВГД снизилось до 9,2±1,9 и 8,4±2,3 мм рт.ст. соответственно без значимой разницы, схожие показатели тонометрии были отмечены и в конце первой недели.

К месяцу после вмешательства ВГД во 2-й группе было выше на 1,5 мм (разница незначима), однако эта тенденция продолжилась до 1 года, но уже с достоверным различием к 3 и 12 месяцу: 3,6 мм рт.ст. к 3 месяцу, 1,5 мм рт.ст. к 6 и 4 мм рт.ст. — к 1 году (табл. 4, рис. 3 и 4).

Частота хирургического успеха

К концу наблюдения полный успех вмешательства (достижение ВГДц без терапии) составил 69% в группе с ЛР и 54% — с ДР конъюнктивы с достоверной разницей. Нидлинг ФП потребовался соответственно в 26 и 37% случаев, дополнительная гипотензивная терапия — в 18 и 25%, таким образом, отмечалось некоторое различие в уровне признанного успеха (95 и 91%). Полная неудача зафиксирована в 5 и 9% случаев (табл. 5).

Частота осложнений

При выполнении ЛР перфорацию конъюнктивального локуса не отмечали ни в одном случае, в то время как при ДР конъюнктура оказалась

Гипотензивная эффективность СТЭ с различными типами конъюнктивальных разрезов, число глаз, %

Сроки Группы	Полный успех	Признанный успех			Неудача	Полная неудача
		терапия	нидлинг	общий		
1-я группа (ЛР)	69 (69%)	18 (18%)	21 (21%)	95 (95%)	7 (7%)	5 (5%)
2-я группа (ДР)	54 (54%)	25 (25%)	35 (35%)	91 (91%)	11 (11%)	9 (9%)

Интра- и послеоперационные осложнения при выполнении лимбального и дистального разрезов конъюнктивы

Осложнения	Группы	1-я группа (ЛР)	2-я группа (ДР)
<i>интраоперационные</i>			
Перфорации конъюнктивы		–	4 (4%)
Обмельчание передней камеры		18 (18%)	23 (23%)
Необходимость в дополнительных конъюнктивальных швах (переложение наложенных ранее)		9 (9%)	–
<i>послеоперационные</i>			
Гифема		7 (7%)	11 (11%)
Деадаптация конъюнктивального разреза		14 (14%)	2 (2%)
Нарушение герметичности разреза конъюнктивы при выполнении массажа или нидлинга		8 (8%)	2 (2%)
Наружная фильтрация		8 (8%)	2 (2%)
Цилиохориоидальная отслойка		7 (7%)	11 (11%)
Цилиохориоидальная отслойка, потребовавшая хирургического лечения		4 (4%)	5 (5%)

перфорирована в паралимбальной зоне в 4 случаях. Интраоперационное обмельчание передней камеры отмечали в 18 и 23% по группам соответственно. При герметизации ЛР в 9% был наложен либо дополнительный шов, либо переложены ранее наложенные. При ДР данной необходимости не наблюдалось.

В послеоперационном периоде гифема отмечалась в 7 и 11%. Визуальная дезадаптация конъюнктивального разреза отмечалась в 1-й группе в 14%, во 2-й — в 2%, наружная фильтрация — в 8 и 2%. Развитие цилиохориоидальной отслойки отмечали в 7 и 11% случаев, хирургическое лечение потребовалось в 4 и 5% (табл. 6).

Обсуждение

Проведение любого хирургического вмешательства является травматическим воздействием на ткани и орган в целом, активно воздействующим на метаболизм поврежденной области

и усиливающим поглощение кислорода из артериальной крови. При выполнении СТЭ это подтверждается существенным снижением сатурации кислорода в конъюнктивальных венах — на 17-18% от дооперационных показателей сразу на первые сутки после вмешательства. Уже к первой неделе отмечается тенденция к восстановлению оксигенации, полностью нормализующейся к 6 месяцу. Однако в сроки с 1 недели по 3 месяц выявлено значимое различие в ее показателях с преимуществом в группе в ЛР. Вероятно, данный вид разреза является менее травматичным для тканей в зоне вмешательства, поскольку в отличие от дистального он меньше по протяженности и пересекает меньшее количество нервно-сосудистых стволов, что также может сопровождаться меньшим объемом избыточного рубцевания.

Степень гиперемии в послеоперационном периоде также коррелирует с типом разреза: нормализация показателя Н заканчивается к 6 месяцу в обеих группах, однако со значимо меньшей

выраженностью гиперемии в группе с лимбальным разрезом, что также косвенно подтверждает его более низкую травматичность.

В течение 3 месяцев после операции значимой разницы в гипотензивной эффективности между группами получено не было. К шестому месяцу уровень офтальмотонуса составил для 1 и 2-й групп $16,8 \pm 6,8$ и $18,3 \pm 6,7$ мм рт.ст. соответственно, что потребовало назначения дополнительной местной гипотензивной терапии и проведения субконъюнктивального нидлинга. К 1 году ВГД составило $13,5 \pm 2,6$ и $17,5 \pm 5,9$ мм рт.ст. с достоверным различием.

Полный успех по группам составил 69 и 54%, признанный — 95 и 91% соответственно, с назначением терапии в 18 и 25% случаев и проведением нидлинга в 21 и 35%. Незначительная разница в общем признанном успехе в целом позволяет считать операции с лимбальным и дистальным разрезами сопоставимыми по гипотензивной эффективности, однако следует учитывать, что при выполнении более травматичного ДР потребуются значимо больший процент назначений гипотензивной терапии и процедур нидлинга.

При отсепаровки конъюнктивального лоскута от склеры при ДР в 4 случаях была допущена перфорация, при ЛР этого не наблюдали. Вероятно, причина может заключаться в особенностях манипуляций с конъюнктивальным лоскутом: после разреза по лимбу конъюнктивы отодвигается дистально и более не подвергается никаким манипуляциям. Отсепаровка конъюнктивы после выполнения ДР сопровождается постоянным контактом с лоскутом, а также с отсутствием постоянной визуализации конъюнктивы с обеих сторон. Это повышает риск перфораций, чаще всего ближе к зоне лимба.

Большой процент интраоперационного обмеления передней камеры отмечен при выполнении дистального разреза, однако разница оказалась незначимой.

Ушивание ДР непрерывным обвивным швом позволило обеспечить надежную герметизацию конъюнктивы: дезадаптация шва была отмечена только в 2 случаях, что было устранено его подтягиванием и завязыванием дополнительного узла. Ушивание ЛР двумя узловыми швами, с одной стороны, проводится с меньшими временными затратами, с другой — потребовало наложения дополнительного или перекладыванию выполненного шва в 9%, привело к дезадаптации разреза, вероятно, вследствие смещения конъюнктивы при подъеме века, к наружной фильтрации в 8%, а также к дезадаптации разреза при массаже глазного яблока и выполнении нидлинга в раннем периоде в 8% случаев.

Ушивание ЛР сопровождается некоторой компрессией края конъюнктивы к зоне лимба. Это может являться сдерживающим фактором для

наружной фильтрации при визуальной дезадаптации разреза, а также профилактикой избыточной фильтрации из-под склерального лоскута. Косвенно это подтверждается меньшим процентом ЦХО в 1-й группе — 4 случая против 11, впрочем, количество требуемых склеротомий практически не различалось — 4 и 5 случаев.

Заключение

Выполнение СТЭ с помощью лимбального и дистального разрезов конъюнктивы сопровождается существенным нарушением метаболизма зоны вмешательства со значимым увеличением потребления кислорода из кровеносного русла и гиперемией зоны операции со значимым преимуществом ЛР по обоим показателям. ЛР является менее травматичным методом формирования конъюнктивального лоскута, сопровождающимся отсутствием перфораций конъюнктивы и меньшей частотой цилиохориоидальных отслоек. По количеству дополнительных швов, случаев дезадаптации разреза и наружной фильтрации ДР зарекомендовал себя как более надежный для герметизации конъюнктивальной раны. Операции с использованием обоих типов разрезов сопоставимы по общему признанному гипотензивному успеху со значимо большей необходимостью назначения гипотензивной терапии и проведения нидлинга.

Литература/References

1. Cairns J.E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968; 66(4):673-679.
2. Bellows J.G. Glaucoma contemporary international concepts. New York: Masson Publishing USA; 1979.
3. Luntz M.H. Trabeculectomy using a fornix-based conjunctival flap and tightly sutured scleral flap. *Ophthalmology* 1980; 87(10):985-989.
4. Shuster J.N., Krupin T., Kolker A.E., Becker B. Limbus- v fornix-based conjunctival flap in trabeculectomy. A long-term randomized study. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(3):361-362.
5. Khan A.M., Jilani F.A. Comparative results of limbal based versus fornix based conjunctival flaps for trabeculectomy. *Indian J Ophthalmol* 1992; 40(2):41-43.
6. Traverso C.E., Tomey K.F., Antonios S. Limbal- vs fornix-based conjunctival trabeculectomy flaps. *Am J Ophthalmol* 1987; 104(1): 28-32.
7. Kaushik N.C. Limbal- vs fornix-based conjunctival trabeculectomy flaps. *Am J Ophthalmol* 1988; 105(2):219-220.
8. Wells A.P., Cordeiro M.F., Bunce C., Khaw P.T. Cystic bleb formation and related complications in limbus- versus fornix-based conjunctival flaps in pediatric and young adult trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 2003; 110(11):2192-2197. doi:10.1016/S0161-6420(03)00800-5.
9. Alwitry A., Patel V., King A.W. Fornix vs limbal-based trabeculectomy with mitomycin C. *Eye* 2005; 19(6):631-636. doi:10.1038/sj.eye.6701587.
10. Stewart W.C., Crinkley C.M., Carlson A.N. Fornix- vs. limbus-based flaps in combined phacoemulsification and trabeculectomy. *Documenta Ophthalmologica Advances in Ophthalmology* 1994; 88(2):141-151.

11. El Sayyad F., el-Rashood A., Helal M., Hisham M., el-Maghraby A. Fornix-based versus limbal-based conjunctival flaps in initial trabeculectomy with postoperative 5-fluorouracil: four-year follow-up findings. *J Glaucoma* 1999; 8(2):124-128.
12. Solus J.F., Jampel H.D., Tracey P.A., Gilbert D.L., Loyd T.L., Jefferys J.L., et al. Comparison of limbus-based and fornix-based trabeculectomy: success, bleb-related complications, and bleb morphology. *Ophthalmology* 2012; 119(4):703-711. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.046.
13. Morita K., Gao Y., Saito Y., Higashide T., Kobayashi A., Ohkubo S., et al. In vivo confocal microscopy and ultrasound biomicroscopy study of filtering blebs after trabeculectomy: limbus-based versus fornix-based conjunctival flaps. *J Glaucoma* 2012; 21(6):383-391. doi:10.1097/IJG.0b013e3182120a08.
14. Reichert R., Stewart W., Shields M.B. Limbus-based versus fornix-based conjunctival flaps in trabeculectomy. *Ophthalmic Surg* 1987; 18(9):672-676.
15. Lin Y.P., Zurakowski D., Ayyala R.S. Surgical outcomes of traditional limbal-based versus fornix-based trabeculectomy with corneal valve. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging: the Official Journal of the International Society for Imaging in the Eye* 2007; 38(6):471-477.
16. Wang W., He M., Zhou M., Zhang X. Fornix-based versus limbus-based conjunctival flap in trabeculectomy: a quantitative evaluation of the evidence. *PloS one* 2013; 8(12):e83656. doi:10.1371/journal.pone.0083656.
17. Kuroda U., Inoue T., Awai-Kasaoka N., Shobayashi K., Kojima S., Tanihara H. Fornix-based versus limbal-based conjunctival flaps in trabeculectomy with mitomycin C in high-risk patients. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:949-954. doi:10.2147/OPHT.S61342.
18. Yokota S., Takihara Y., Inatani M. Limbus-versus fornix-based trabeculectomy for open-angle glaucoma eyes with prior ocular surgery: the Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study. *Scientific Reports* 2015; 5:9290. doi:10.1038/srep09290.
19. Al-Haddad C., Abdulaal M., Al-Moujahed A., Ervin A.M. Fornix-based versus limbal-based conjunctival trabeculectomy flaps for glaucoma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; 11:CD009380. doi:10.1002/14651858.CD009380.pub2.
20. Глаукома. Национальное руководство. Егоров Е.А., editor. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 824 с. [Glaucoma. Nacional'noe rukovodstvo. [Glaucoma. National leadership]. Egorov E. A., editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 824 p. (In Russ.)].
21. 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, исправленное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2015. 457 с. [Nesterov A.P., Alekseev V.N., Alekseev I.B., Amirov A.N., Astakhov Yu. S., Balalin S.V. Nacional'noe rukovodstvo po glaukome dlja praktikujushhih vrachej. [National guidance on glaucoma for practitioners], 3rd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media 2015. 457 p. (In Russ.)].
22. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В., Урываев Ю.В. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 3:3-10. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Stratonnikov A.A., Savel'eva T.A., Shevchik S.A., Ryabova A.V., Uryvaev Yu.V. The study of the metabolism of the tissues in the anterior segment of the eye in relation to hemoglobin oxygenation in venous system at primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2008; 3:3-10. (In Russ.)].

Поступила 09.10.2016

ВАШ НОВЫЙ ПАРТНЕР В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

УДК 617.7-007.681-085:617.736:617.741-089.87

Влияние аналогов простагландинов на морфофункциональные характеристики сетчатки у пациентов с глаукомой после факоэмульсификации

АВETISOV С.Э., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель;
ЕРИЧЕВ В.П., доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по инновационной деятельности;
КОЗЛОВА И.В., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы;
КОСОВА ДЖ.В., аспирант отдела глаукомы.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

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

Резюме

Катаракта и глаукома являются основными причинами снижения остроты зрения среди заболеваний глаз у людей старше 50 лет. Более 50% больных первичной открытоугольной глаукомой постоянно используют местные гипотензивные средства. В последние годы препаратами выбора для лечения глаукомы являются аналоги простагландинов, которые улучшают увеосклеральный отток водянистой влаги и обладают высокой гипотензивной эффективностью. С другой стороны, имея общие свойства с медиаторами воспаления, они могут в некоторых случаях вызывать вазодилатацию, усиливать проницаемость сосудов и способствовать развитию экссудативных процессов. Под влиянием пре-

паратов этой группы возможно нарушение гематофтальмического и гематоретинального барьеров, что может провоцировать развитие кистозного макулярно-го отека, в том числе и в раннем послеоперационном периоде после экстракции катаракты. В работе приведены сведения о некоторых исследованиях, касающихся влияния производных простагландинов на течение послеоперационного периода после факоэмульсификации. В настоящее время однозначного мнения по этому вопросу не существует.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, катаракта, аналоги простагландинов, кистозный макулярный отек.

ENGLISH

Effect of prostaglandin analogues on the morphofunctional characteristics of the retina in patients with glaucoma after phacoemulsification

AVETISOV S.E., Academician of RAN, Scientific Director;
ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Deputy Director for Innovative Studies;
KOZLOVA I.V., Ph.D., Senior Research Associate of the Glaucoma Department;
KOSOVA J.V., Post-graduate student of the Glaucoma Department.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, e-mail: postmaster@glaucomajournal.ru
Косова Джамиля Виталиевна, e-mail: k_jama@mail.ru

Поступила в печать: 10.09.2016

Received for publication: September 10, 2016

Резюме

Cataracts and glaucoma are the main reasons for visual acuity decrease among the eye diseases in people older than 50 years. Over 50% of patients with primary open-angle glaucoma use local antihypertensives on a constant basis. In recent years, prostaglandin analogues (PA) have served as the drugs of choice for treating glaucoma. They improve the uveoscleral outflow of aqueous humor and have a high antihypertensive efficacy. On the other hand, since PA exhibit general properties of mediators of inflammation, they may induce vasodilation, increase vascular permeability

and enhance promotion of exudative processes. In some cases this group of drugs may lead to blood-ocular and blood-retinal barriers breach that in turn may provoke the development of cystoid macular edema including early postoperative period after cataract extraction. The paper provides information on some studies relating to the impact of PA on the postoperative period after phacoemulsification. At present, there is no unequivocal opinion on this question.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, cataracts, prostaglandin analogues, cystoid macular edema.

Глаукома объединяет большую группу заболеваний с преимущественно хроническим течением и представляет собой специфическую оптическую нейропатию, сопровождающуюся возникновением экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) и развитием его атрофии, а также характерными изменениями полей зрения [1, 2].

Заболевание занимает одно из ранговых мест среди причин необратимой слепоты и слабослышания [3]. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является одной из наиболее важных медико-социальных проблем современной офтальмологии. Исследования последних лет, проведенные во многих странах, свидетельствуют о росте выявления этого заболевания. Согласно мировым данным, отмечается высокая инвалидизация пациентов с глаукомой, которая составляет 15-20% от всех глазных заболеваний [4, 5]. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в последние несколько десятилетий в разных странах, также свидетельствуют о значительном росте заболеваемости глаукомой как в мире, так и в большинстве регионов Российской Федерации (РФ) [6]. В России ежегодно вновь заболевает 1 человек из 1000, число больных с возрастом увеличивается и достигает 14% в группе старше 80 лет. Общая пораженность населения РФ в возрастной группе старше 40 лет составляет 1,5% [6]. Популяционные исследования документально подтвердили преобладание в мире ПОУГ, составляющей от 75 до 90% [7].

В развитии глаукомы могут принимать участие локальные факторы: миопия средней и высокой степеней, раннее развитие пресбиопии, изменение вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза, наличие выраженной пигментации трабекулярного аппарата, псевдоэкзофолиативного синдрома, перипапиллярной хориоретинальной атрофии, нарушение ауторегуляции гемодинамики в ДЗН, воспалительные заболевания глаз в анамнезе, длительное применение стероидных препаратов, пониженное давление цереброспинальной жидкости и др. [8-20].

По мнению А. Heijl [21] и М.А. Kass [22], у пациентов с уже имеющейся глаукомой возрастает

риск развития катаракты. Многочисленными исследованиями доказано, что катаракта у пациентов с глаукомой развивается на фоне нарушений гидро- и гемодинамики, микроциркуляции, дистрофических изменений органа зрения, присущих глаукомному процессу [23-25]. Прогрессирование глаукомы приводит к изменению состава камерной влаги, за счет чего меняется метаболизм зависимых от нее структур глаза, в том числе хрусталика [26-30]. Катаракта и ПОУГ являются заболеваниями, чаще всего встречающимися в пожилом возрасте. Сочетание этих состояний наблюдается приблизительно в 76% случаев, а при наличии у больного псевдоэкзофолиативного синдрома — частота увеличивается до 85%.

Первоочередной задачей после диагностических процедур [31-35] является снижение и стабилизация внутриглазного давления (ВГД) с целью сохранения зрительных функций. Согласно статистическим данным, более 50% всех пациентов с ПОУГ получают медикаментозную гипотензивную терапию. В настоящее время существует широкий арсенал гипотензивных препаратов разного механизма действия [36-45].

Медикаментозное лечение глаукомы подразумевает применение местных гипотензивных препаратов в течение длительного времени. Безопасность и хорошая переносимость лекарственных средств имеют основное значение для соблюдения пациентами режима их использования [46]. Выбор препаратов для медикаментозного лечения зависит от вида глаукомы, сопутствующих заболеваний глаза и общего соматического статуса. Необходимо учитывать особенности механизма действия, фармакодинамику и фармакологическую композицию назначаемых лекарственных средств. Офтальмологические препараты могут вызывать не только местные, но и системные побочные реакции в результате абсорбции в кровяное русло [47].

В настоящее время основными группами, используемыми в терапии глаукомы, являются аналоги простагландинов, бета-адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, холиномиметики и α_2 -адреномиметики [46].

После открытия в 1981 г. гипотензивного эффекта простагландинов, часть их производных стала активно использоваться в качестве антиглаукомных средств [48]. В последние годы, согласно рекомендациям Европейского глаукомного общества, аналоги простагландинов являются препаратами первого выбора в терапии ПОУГ [49].

Механизм их гипотензивного действия заключается в увеличении оттока водянистой влаги через увеосклеральный путь за счет разряжения экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) ресничной мышцы [50]. Аналоги простагландина F_{2α} увеличивают содержание матричных металлопротеиназ (ММП) в тканях ресничной мышцы. ММП представляют собой семейство энзимов, обладающих специфичностью по отношению к компонентам ЭЦМ, таким как коллаген, фибронектин и др. ММП секретируются как неактивные проэнзимы, но после экстрацеллюлярной активации могут разлагать фибриллы коллагена, в результате чего происходит разрежение ЭЦМ [54]. Аналоги простагландина F_{2α} не оказывают влияния на ширину зрачка, аккомодацию и на продукцию внутриглазной жидкости [55]. ВГД при использовании аналогов простагландинов начинает снижаться примерно через 2-4 часа после первого применения препарата, а максимальный эффект достигается примерно через 8-12 часов [46].

Широкое применение этой группы препаратов связано с их значительным и стойким гипотензивным эффектом, удобным режимом закапывания, небольшим количеством противопоказаний, малым числом системных побочных реакций, а также отсутствием привыкания [46].

Несмотря на хороший гипотензивный эффект, простагландины при долгосрочном местном применении могут вызывать нежелательные побочные явления: гиперемию конъюнктивы, гиперпигментацию радужки, формирование кист радужки, увеличение роста ресниц, усиление пигментации кожи век [54, 55].

Наряду с этим установлено, что, обладая общими свойствами с медиаторами воспаления, они способны в некоторых случаях вызывать вазодилатацию, усиливать проницаемость сосудов и способствовать развитию экссудативных процессов. Под влиянием препаратов этой группы возможно нарушение гематофтальмического и гематоретинального барьеров [53], что может провоцировать развитие кистозного макулярного отека, в том числе и в раннем послеоперационном периоде после экстракции катаракты [55-57].

Хирургическое лечение катаракты, протекающей на фоне глаукомы, является непростой задачей и требует дифференцированного подхода в зависимости от множества факторов. Важным моментом в хирургии катаракты является нормализация ВГД в предоперационном периоде [58-64].

В настоящее время существуют следующие основные подходы к выбору метода хирургического лечения катаракты у пациентов с глаукомой.

1. Экстракция катаракты (ЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ), позиционируемая рядом авторов [65, 66] как гипотензивное хирургическое вмешательство, возможна лишь при наличии у пациента нормализованного ВГД.

2. Одномоментное комбинированное вмешательство, сочетающее экстракцию катаракты с имплантацией ИОЛ и антиглаукомную операцию, нередко применяют у пациентов с субкомпенсированной глаукомой. При этом одни авторы в качестве антиглаукомного компонента предпочитают выполнять трабекулэктомию (и эта методика в настоящее время является приоритетной) [67-69], другие — непроникающую глубокую склерэктомию, трабекулэктомию с интрасклеральным микродренированием [70], вискоканалостомию [71], трабекулотомию *ab interno* [72].

3. Двухэтапный подход заключается в первоочередном выполнении антиглаукомной операции с последующим (спустя некоторое время) проведением экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ. Такой подход имеет существенные недостатки, в частности: необходимость проведения двух операций, увеличение сроков реабилитации и нетрудоспособности, двойная психологическая травма для пациента, более высокие экономические затраты.

Исследуя возможное влияние аналогов простагландинов на течение послеоперационного периода после факоэмульсификации (ФЭ) с имплантацией ИОЛ у больных глаукомой, в разные годы L. Sponagel [76], а затем A. Merkur [74] выявляли снижение потребности в объеме гипотензивной терапии у многих пациентов с псевдоэкзофиативным синдромом. Продолжая изучать этот феномен, M. Diestelhorst et al. [75] предположили, что причина снижения ВГД в результате экстракции катаракты заключается в выбросе простагландинов в ответ на хирургическую травму, ведущем к временному увеличению оттока водянистой влаги.

C.B. Toris et al. [76] в экспериментальном исследовании выявили положительное влияние простагландинов на увеосклеральный путь оттока вследствие повышения биосинтеза некоторых активных металлопротеиназ. Последние в свою очередь приводят к снижению компонентов ЭЦМ в цилиарном теле, корне радужки и склеры. В научных работах Z. Vigo [77] указывается на отсутствие осложнений после экстракции катаракты у больных с ПОУГ, получавших местно аналоги простагландинов. При этом авторы ссылаются на фармакокинетические данные, свидетельствующие о том, что концентрация простагландинов, достигающих заднего отрезка глаза, слишком низкая, чтобы индуцировать заметные изменения на сетчатке [78].

В случае выраженного помутнения хрусталика окончательные послеоперационные зрительные функции остаются неясными. Только после восстановления прозрачности оптических сред глаза становится возможным получить полную информацию о состоянии сетчатки, в том числе с помощью специальных диагностических методов. Довольно часто на практике встречаются патологические изменения сетчатки, связанные с хирургическим лечением.

Макулярный отек (МО) считается одним из поздних послеоперационных осложнений после факоэмульсификации. Данное состояние после экстракции катаракты впервые было описано S.R. Irvine в 1953 г. [79] и в дальнейшем поддержано E.W. Norton, который при проведении флюоресцентной ангиографии глазного дна у больных с МО после экстракции катаракты выявил фильтрацию флюоресцеина в перифовеолярной зоне [80]. На сегодняшний день вышеописанное послеоперационное осложнение формулируется как синдром Ирвина – Гасса. Несмотря на многочисленные клинические и лабораторные исследования, уже более полувека причина и патогенез этого синдрома остаются неясными. Вид оперативного вмешательства влияет на частоту появления кистозного макулярного отека. N.S. Jaffe, H.M. Daumen [81] показали, что экстракапсулярная экстракция катаракты гораздо реже, чем интракапсулярная, вызывает развитие МО. После экстракапсулярной экстракции катаракты частота его появления составляет от 2 до 6,7% [82].

За последние годы кардинально изменилась техника удаления хрусталика. В настоящее время факоэмульсификация является основным методом экстракции катаракты в большинстве офтальмологических стационаров. Объективным преимуществом этого метода перед традиционной экстракапсулярной экстракцией катаракты считается малый (1,8-3,0 мм) клапанный самогерметизирующий разрез, позволяющий свести к минимуму количество послеоперационных осложнений и добиться тем самым высокой остроты зрения уже в первые сутки после вмешательства.

Несмотря на постоянное усовершенствование хирургической техники удаления катаракты, эта операция неизбежно сопровождается воспалительной реакцией [83]. Хирургическая травма радужки и цилиарного тела или эпителиальных клеток хрусталика индуцирует синтез простагландинов, а также повышает интенсивность окислительных реакций. Свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов являются одними из главных повреждающих факторов, вызывающих деструкцию тканей глаза при воспалении [84]. Их количество, возможно, зависит от мощности и длительности воздействия ультразвука во время факоэмульсификации [85]. Таким образом,

в результате хирургической травмы происходит не только послеоперационный стресс органа зрения, но и травма увеального тракта, которые приводят к нарушению микроциркуляции и усилению гликолиза с последующим развитием гипоксии в тканях. В свою очередь гипоксия способствует нарушению проницаемости клеточных мембран. Тяжесть течения послеоперационного воспаления зависит от вида оперативного вмешательства и наиболее выражена после экстракапсулярной экстракции катаракты. Однако, несмотря на огромный опыт применения факоэмульсификации в клинической практике, остается актуальной проблема изучения функциональных результатов хирургического вмешательства в раннем и позднем послеоперационном периоде, связанных с воздействием ультразвука на внутриглазные структуры, в частности, на элементы наружных слоев сетчатки и пигментный эпителий. Известно, что ультразвук оказывает повреждающее действие на роговицу (развитие отека вследствие потери эндотелиальных клеток), причем степень ее изменений зависит от мощности и времени воздействия ультразвука на ткани глаза.

В настоящее время вопрос о возможном влиянии ультразвука на сетчатку при факоэмульсификации до сих пор остается неразрешенным. При проведении операции отмечается прогрессирующее деструкции стекловидного тела. Имеются данные о том, что высокая подвижность стекловидного тела, обусловленная витреальной деструкцией, усиливает контузионно-тракционные воздействия на витреоретинальный интерфейс и способствует возникновению ретинальной патологии [86]. R. Grewing, B. Rao считают, что факоэмульсификация не влияет на изменение толщины сетчатки после операции при отсутствии сопутствующей глазной патологии. В 2004 г. Н.С. Галоян доказала, что применение УЗ-факоэмульсификации приводит к изменениям морфологического состояния центральной зоны сетчатки в глазах без сопутствующей глазной патологии. Изменения после факоэмульсификации обратимы и полностью исчезают через месяц после операции.

Послеоперационный отек макулярной области сетчатки, выраженный в разной степени, не всегда визуализируется при офтальмоскопии. На сегодняшний день существуют современные методы исследования, которые позволяют выявить даже минимальные изменения в морфологии сетчатки и провести объективное динамическое наблюдение за патологическим состоянием. Методы, оценивающие толщину сетчатки, можно разделить на субъективные и объективные. В настоящее время наиболее применяемыми методиками, позволяющими субъективно оценивать изменения сетчатки, являются биомикроскопия, а также стереофотографирование стандартных полей сетчатки, которое больше распространено в европейских странах и США.

Из объективных методик, позволяющих оценить толщину сетчатки, можно выделить несколько: ретинальная конфокальная томография (НРТ), флюоресцентная ангиография (ФАГ) и оптическая когерентная томография (ОКТ).

Из вышеперечисленных методов диагностики МО самым безопасным и информативным считается ОКТ. Главное преимущество этого метода — количественная оценка толщины сетчатки, с помощью которой возможно объективно, быстро и точно диагностировать патологические изменения в центральной зоне глазного дна. ОКТ занимает первое место по эффективности в ранней диагностике МО. Метод основан на определении степени отражения излучения в зависимости от времени его распространения в среде. На ОКТ-изображении контраст между различными микроструктурами ткани возникает из-за различных рассеивающих свойств ее элементов. Таким образом, вышеуказанное исследование является универсальным методом оценки структуры тканей, имеющих слоистое строение, однако его целесообразно использовать только в тех случаях, когда интересующая глубина исследования составляет не более 2 мм. Оно демонстрирует изображение структуры ткани в той же ориентации, что и гистологический образец, разрезанный перпендикулярно поверхности ткани. Наиболее широко разработаны диагностические возможности метода при патологии сетчатки, в частности макулярной зоны. На томограмме визуализируются все слои сетчатки (от пигментного эпителия до внутренней пограничной мембраны), часть хориоидеи и стекловидного тела. При картировании сетчатки здорового человека область макулы, средняя толщина которой составляет 200-250 мкм, обозначена зеленым цветом, с естественным истончением в зоне фовеолы (голубой цвет, средняя толщина 170 мкм).

Последние данные о частоте МО после неосложненной факоемульсификации свидетельствуют о том, что частота субклинических форм последнего, выявляемого с помощью ОКТ, достигает 41% [87]. По данным исследования I. Parente [88] было установлено увеличение толщины сетчатки к концу первого месяца после операции, а к третьему месяцу отмечается ее обратное возвращение к исходной норме [89]. Многие авторы в своих работах указывают на то, что увеличение толщины сетчатки в центральных отделах (по данным ОКТ) является проявлением субклинического МО и может в дальнейшем приводить к развитию клинического МО (КМО) [89]. Исходное утолщение сетчатки в центре на 80 мкм и более может считаться прогностическим фактором развития МО. Для стандартизации подхода к диагностике данной патологии лучше ориентироваться на процентное изменение исходной толщины сетчатки в центре. Результаты исследования S.J. Kim [90] свидетельствуют о том,

что исходное утолщение сетчатки в центре на 40% по данным ОКТ является достоверным и значимым критерием развития МО после хирургического лечения. Риск развития МО повышается при наличии в прошлом травмы глаза, а также у пациентов с глаукомой, сахарным диабетом, миопией, дистрофией сетчатки и стекловидного тела, воспалением сосудистой оболочки глаза. Данного вида изменения обуславливаются наличием патологических изменений в иммунной и сосудистой системах, нарушением обменных процессов в организме.

При сахарном диабете диффузный отек сетчатки связан с нарушением проницаемости капиллярной сети. Эти патологические изменения связаны с агрессивным воздействием на макулярную зону сетчатки факторов хирургического стресса. Своевременное выявление и лечение стресс-индуцированных макулярных изменений, когда сетчатка еще сохраняет адаптивные резервы восстановления метаболических нарушений, является оптимальным для получения высокой остроты зрения в исходе операции [91]. Нередко диагностируется МО, вызванный витреоретинальной тракцией. Эпиретинальная мембрана (ЭМ) образуется в полости стекловидного тела. Ее развитие связывают с возрастными изменениями на глазном дне, а также наличием сосудистых, воспалительных заболеваний и травм органа зрения. По мере прогрессирования ЭМ начинает оттягивать на себя сетчатку в центральной области, что вызывает отек и далее — разрыв сетчатки. При выявлении определенных факторов риска в прогнозировании развития различных типов макулярного ответа на хирургический стресс необходимо проводить их профилактику.

Несмотря на то что в настоящее время существуют различные мнения относительно роли витреальных тракций и медиаторов воспаления в патогенезе МО, большинство исследователей считают, что воспаление — наиболее важный фактор, обуславливающий развитие этого состояния [92].

Хирургическая травма радужки и цилиарного тела или эпителиальных клеток хрусталика индуцирует синтез простагландинов, провоспалительных цитокинов, свободных радикалов, нарушая микроциркуляцию в сетчатке и хориоидеи и способствуя ретинальной гипоксии с развитием ее экссудативного воспаления [93-95]. Опасность возникновения отека макулы повышают сопутствующие общие заболевания.

Разработка аналогов простагландинов как гипотензивных препаратов для лечения глаукомы включала не только применение низких концентраций, но и изменение химических соединений для достижения приемлемого профиля побочных эффектов с сохранением эффективного гипотензивного действия. Тем не менее было установлено, что простагландины вызывают нарушение гематофтальмического барьера после операций по поводу катаракты,

что приводит к увеличению поступления клеток воспаления и цитокинов. Наряду с этим в глазах после офтальмологических операций или предшествующего воспаления внутриглазных структур возможно нарушение механизмов выведения простагландинов. Такие ультраструктурные и биохимические изменения приводят к увеличению концентрации этих веществ, что в свою очередь может способствовать возникновению МО, особенно при афакии и артрафакии, так как естественный барьер, препятствующий попаданию медиаторов воспаления в задний отрезок глаза, при этом отсутствует.

Согласно результатам исследований С. Samras [96, 97] и S. Yousufazi [92], после поступления в переднюю камеру простагландины могут вызывать еще большую декомпенсацию уже нарушенного барьера между кровью и водянистой влагой (особенно в глазах с афакией и артрафакией). Наряду с этим аналоги простагландинов могут увеличивать интенсивность воспаления внутриглазных структур в результате дальнейшего разрушения гематоофтальмического барьера. Это сопровождается поступлением еще большего количества воспалительных клеток и других активных веществ. В результате формируется порочный круг нарастания воспаления внутриглазных структур, что может привести к развитию кистозного МО.

В литературе описаны наблюдения ряда авторов, регистрировавших КМО у пациентов на фоне лечения аналогами простагландинов. В 1997 г. J.A. Rowe [98] и в 1998 г. R.E. Warwar [99] описали 3 случая появления КМО у пациентов с артрафакией, перенесших в анамнезе увеит.

D. Callanan [100] с помощью флюоресцентной ангиографии диагностировали КМО у 2 пациентов с артрафакией и впервые выявленной глаукомой через неделю после назначения им аналогов простагландинов. Спустя 3 месяца на фоне отмены данного препарата КМО полностью регрессировал. Таким образом, частота возникновения кистозного МО, по данным проведенных клинических исследований, невысока.

В работах R.S. Ayyala [101] описано несколько случаев формирования кистозного МО у пациентов с афакией и артрафакией. Авторы выявили, что частота встречаемости КМО при артрафакии ниже, чем при афакии.

С.В. Samras [102] на основе своих клинических и экспериментальных исследований не обнаружили признаков того, что аналоги простагландинов вызывают клинический кистозный МО. Фармакологические данные свидетельствуют о том, что предполагаемая концентрация аналогов простагландинов в заднем отрезке глаза незначительна, чтобы вызвать какие-либо воспалительные реакции, способствующие возникновению кистозного МО. Кроме того, теоретически из системного кровотока, метаболизм и клиренс аналогов простагландинов

происходит слишком быстро. По мнению ряда авторов [53, 103], использование аналогов простагландинов у пациентов с нормально функционирующим гематоретинальным барьером не вызывает патологических изменений в макулярной области.

Таким образом, вопрос о патогенезе развития КМО на фоне применения пациентами аналогов простагландинов F2 α , описанного в офтальмологической литературе, остается открытым и сохраняет свою актуальность.

В настоящее время однозначного мнения по этому вопросу не существует.

Литература / References

1. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. и др. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М.: Медицина, 2001; 119 с. [Egorov E.A., Alekseev V.N., Martynova, E.B. et al. Patogeneticheskie aspekty lecheniya pervichnoi otkrytougol'noi glaukomy [Pathogenic aspects of primary open-angle glaucoma treatment]. Moscow, Medicina Publ.; 2001: 119 p. (In Russ.)].
2. Волков В.В. Глаукома открытоугольная: МИА, 2008; 348 с. [Volkov V.V. Glaukoma otkrytougol'naya [Open-angle glaucoma]: MIA Publ.; 2008; 348 p. (In Russ.)].
3. Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения. *Клиническая офтальмология* 2000; 1(1):4-5. [Nesterov A.P. Primary open-angle glaucoma: pathogenesis and treatment guidelines. *Clinical ophthalmology* 2000; 1(1):4-5. (In Russ.)].
4. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Шуко А.Г. Диагностика и мониторинг глаукомы. Национальное руководство по глаукоме. М., 2011:45-80. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Shuko A.G. Diagnosis and monitoring of glaucoma. *Natsional'noe rukovodstvo po glaukome [National glaucoma guidelines]*. Moscow, 2011: 45-80. (In Russ.)].
5. Егорова И.В., Шамшинова А.М., Еричев В.П. Функциональные методы исследования в диагностике глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2001; 117(6):38-40. [Egorova I.V., Shamshinova A.M., Erichev V.P. Functional methods in the glaucoma diagnostics. *Vestn Oftalmol* 2001; 117(6):38-40. (In Russ.)].
6. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М. и др. Распространенность первичной открытоугольной глаукомы разных рас и этнических групп в России и странах СНГ. *Офтальмология* 2013; 10(4):11-15. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertnii A.M. et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma of different races and ethnic groups in Russia and CIS countries. *Ophthalmology* 2013; 10(4):11-15. (In Russ.)].
7. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Consilium Medicum (прил.)* 2001; 3-9. [Alekseev V.N., Martynova E.B. New approaches to antihypertensive therapy of primary open-angle glaucoma. *Consilium Medicum (an application)* 2001; 3-9. (In Russ.)].
8. Blumberg D., Skaat A., Liebmann J.M. Emerging risk factors for glaucoma onset and progression. *Prog Brain Res* 2015; 221: 81-101. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.04.007.
9. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. ГЭОТАР-Медиа, 2015; 820-824. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. *Natsional'noe rukovodstvo po glaukome [National glaucoma guidelines]*. GEOTAR-Media Publ., 2015: 820-824. (In Russ.)].
10. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Завалишин Н.Н., Ненюков А.К. Экспериментальное исследование механических характеристик роговицы и прилегающих участков склеры. *Офтальмологический журнал* 1988; 4:233-237. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Zavalishin N.N., Nenyukov A.K. Experimental study of mechanical properties of the cornea and sclera adjacent areas. *Oftalmologicheskii Zhurnal* 1988; 4:233-237. (In Russ.)].

11. Арутюнян Л.Л., Еричев В.П., Филиппова О.М., Акопян А.И. Вязкоэластические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2007; 2:14-19. [Arutyunyan L.L., Eriчев V.P., Filippova O.M., Akopyan A.I. Viscoelastic properties of the cornea in primary open angle glaucoma. *Glaucoma* 2007; 2:14-19. (In Russ.)].
12. Куроедов А.В., Городничий В.В. Центральная толщина роговицы как фактор риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2008; 4:20-29 [Kuroyedov A.V., Gorodnichiy V.V. Central corneal thickness as risk factor of primary open-angle glaucoma progression. *Glaucoma* 2008; 4:20-29 (In Russ.)].
13. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., Галоян Н.С., Мазурова Ю.В. и др. Результаты клинической оценки нового скринингового метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(2):5-7. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A., Galoyan N.S., Mazurova Yu.V. et al. The results of the clinical evaluation of a new screening method for determining an individual rate of intraocular pressure. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(2):5-7. (In Russ.)].
14. Куроедов А.В., Еричев В.П., Ходыкина Н.П., Городничий В.В. и др. О корреляционных взаимоотношениях между суточными колебаниями внутриглазного давления и морфометрической структурой диска зрительного нерва. *Офтальмология* 2006; 3(1):43-49. [Kuroyedov A.V., Eriчев V.P., Khodykina N.P., Gorodnichiy V.V. et al. Correlation relationship between daily fluctuations in intraocular pressure and morpho-metric structure of the optic nerve. *Ophthalmology* 2006; 3(1):43-49. (In Russ.)].
15. Манцева Я.Ю., Астахов С.Ю., Аняньевская П.В., Титаренко А.И. Влияние факоэмульсификации на уровень внутриглазного давления у больных с сочетанием катаракты и открытоугольной глаукомы. *Офтальмологические ведомости* 2013; 6(1):29-34. [Mantseva Ya.Yu., Astakhov S.Yu., Anan'evskaya P.V., Titarenko A.I. Influence of phacoemulsification on the level of intraocular pressure in patients with a combination of open-angle glaucoma and cataracts. *Ophthalmologic vedomosti* 2013; 6(1):29-34. (In Russ.)].
16. Астахов Ю.С., Джалишвили О.А. Современные направления в изучении гемодинамики глаза при глаукоме. *Офтальмологический журнал* 1990; (3):179. [Astakhov Yu.S., Dzhaliashvili O.A. Modern trends in the study of hemodynamics of eyes with glaucoma. *Oftalmologicheskii Zhurnal* 1990; (3):179. (In Russ.)].
17. Борисова С.А., Никитин Ю.М., Еричев В.П. Ультразвуковое доплерографическое исследование кровотока в орбитальных сосудах у больных первичной глаукомой. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 1997; 2:8-12. [Borisova S.A., Nikitin Yu.M., Eriчев V.P. Ultrasound doppler sonography study blood flow in vessels orbiting in patients with primary glaucoma. *Ultrasonic and functional diagnostics* 1997; 2:8-12. (In Russ.)].
18. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цзинь Д. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированной внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. *Национальный журнал глаукома* 2013; 3:20-23. [Eriчев V.P., Kozlova I.V., Makarova A.S., Jin Dan. Features of systemic hemodynamics in patients with progressive primary open-angle glaucoma with compensated intraocular pressure. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 3:20-23. (In Russ.)].
19. Курышева Н.И., Винецкая М.И., Еричев В.Л., Артамонов В.Л. О проницаемости барьера кровь-водянистая влага при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 1999; 1:10. [Kuryшева N.I., Vinetskaya M.I., Eriчев V.L., Artamonov V.L. About the permeability barrier of the blood-aqueous humor in primary open angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 1999; 1:10. (In Russ.)].
20. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Шеремет Н.Л., Казарян Э.Э., Харлап С.И., Шмелева-Демир О.А., Анджелова Д.В., Татевосян А.А. Особенности глазного кровотока при ишемической оптической нейропатии и нормотензивной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4):3-9 [Mamikonyan V.R., Galoyan N.S., Sheremet N.L., Kazarian E.E., Kharlap S.I., Shmeleva-Demir O.A., Andzhelova D.V., Tatevosian A.A. Peculiarities of ocular blood flow in ischemic optic neuropathy and normal tension glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2013; 129(4):3-9 (In Russ.)].
21. Heijl A. et al. Time changes of contrast thresholds during automatic perimetry. *Acta Ophthalmol* 1977; 55:696-708 doi:10.1001/archophth.1986.01050150098036.
22. Kass M.A., Podos S.M., R.A. Moses et al. Prostaglandin F2 and aqueous humour dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1972; 11:1022-1027.
23. Волков В.В., Сухинина Л.Б., Устинова Е.И. Глаукома, преглаукома, гипертензия. М.: Медицина, 1985: 213-220. [Volkov V.V., Suhinina L.B., Ustinova E.I. Glaukoma, preglaukoma, gipertenzija [Glaucoma, preglaucoma, hypertension]. *Medicina Publ.*, 1985: 213-220. (In Russ.)].
24. Егоров Е.А., Румянцев А.Д., Румянцева О.А., Новодерёжкин В.В., Олейник А.И. Гидродинамическая активация оттока в сочетании с экстракцией катаракты в лечении больных открытоугольной глаукомой. *Клиническая офтальмология* 2009; 3:84. [Egorov E.A., Rumyantsev A.D., Rumyantsev O.A., Novoderezhkin V.V., Oleinik A.I. Hydrodynamic activation outflow in conjunction with cataract surgery in the treatment of open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology* 2009; 3:84. (In Russ.)].
25. Астахов С.Ю., Манцева Я.Ю. Современные методы хирургической реабилитации больных катарактой и глаукомой. *Современные технологии в медицине* 2014; 6(1):47-53. [Astakhov S.Y., Mantseva Y.Y. Modern methods of surgical rehabilitation of patients with cataract and glaucoma. *Sovremennye tekhnologii v medicine* 2014; 6(1):47-53. (In Russ.)].
26. Курышева Н.И., Федоров А.А., Еричев В.П. Патоморфологические особенности катарактального хрусталика у больных глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2000; 116(2):13-15. [Kuryшева N.I., Fedorov A.A., Eriчев V.P. Pathological features of cataract in patients with glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2000; 116(2):13-15. (In Russ.)].
27. Аветисов С.Э., Полуниин Г.С., Шеремет Н.Л., Муранов К.О., Макаров И.А., Федоров А.А. и др. Поиск шапероноподобных антикатарактальных препаратов — антиагрегантов кристаллинов хрусталика глаза. Сообщение 3. Возможности динамического наблюдения за процессами катарактогенеза на «продолженной» модели УФ-индуцированной катаракты у крыс. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(2):8-12. [Avetisov S.E., Polunin G.S., Sheremet N.L., Muranov K.O., Makarov I.A., Fedorov A.A. et al. Search chaperone similar anti cataract drugs — antiplatelet agents lens crystallins. 3. Post the ability to dynamically monitor processes cataractogenesis on «prolonged» model of UV-induced cataract in rats. *Vestn Oftalmol* 2008; 124(2):8-12. (In Russ.)].
28. Аветисов С.Э., Липатов Д.В. Функциональные результаты различных методов коррекции афакии. *Вестник офтальмологии* 2000; 116(4):12-15. [Avetisov S.E., Lipatov D.V. Functional results of various methods of correcting aphakia. *Vestn Oftalmol* 2000; 116(4):12-15. (In Russ.)].
29. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Касьянов А.А., Ширшиков Ю.К., Рыжкова Е.Г. Ретроспективный анализ точности различных формул расчета оптической силы иол, оценка эффективности расчета персонализированной константы. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2003; 3(4):21-28. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kas'yanov A.A., Shirshikov Yu.K., Ryzhkova E.G. Retrospective analysis of the accuracy of various formulas for calculating IOL power, efficacy evaluation of calculation personalized constants. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya* 2003; 3(4):21-28. (In Russ.)].
30. Казарян Э.Э., Мамиконян В.Р. Причины и профилактика утомляемости зрительного анализатора у пользователей компьютерных видеодисплеев. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(3):50-53. [Kazaryan E.E., Mamikonyan V.R. Causes and prevention of the visual analyzer fatigue in users of computer video displays. *Vestn Oftalmol* 2003; 119(3):50-53. (In Russ.)].

31. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(2):75-81. [Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Perimetry as a functional diagnostics method. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(2):75-81. (In Russ.)].
32. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):96-101. [Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 3. The role of the morphological and functional relationships in the early detection and monitoring of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):96-101. (In Russ.)].
33. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С., Козлова И.В. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(3):72-79. [Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 2. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(3):72-79. (In Russ.)].
34. Малышев В.В., Чешейко Е.Ю., Щуко А.Г., Юрьева Т.Н. Структурно-функциональные изменения зрительной системы у пациентов с функциональным ангулярным блоком. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2007; 8(4):137-139. [Malyshev V.V., Chesheiko E.Yu., Shchuko A.G., Yur'eva T.N. Structural and functional changes of the visual system in patients with an angular functional blockade. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2007; 8(4):137-139. (In Russ.)].
35. Шамшинова А.М., Еричев В.П., Егорова И.В. Нарушения цветовой и контрастной чувствительности в диагностике глаукомы. *Глаукома* 2002; 1:2-7. [Shamshinova A.M., Erichiev V.P., Egorova I.V. Violations of color and contrast sensitivity in the diagnosis of glaucoma. *Glaucoma* 2002; 1:2-7. (In Russ.)].
36. Астахов С.Ю., Грабовецкий В.Р., Нефедова Д.М., Ткаченко Н.В. Преимущества и недостатки гипотензивных капель без консерванта. *Офтальмологические ведомости* 2011; 4(2):95-98. [Astakhov S.Yu., Grabovetskii V.R., Nefedova D.M., Tkachenko N.V. Advantages and disadvantages of preservative-free antihypertensive eyedrops. *Ophthalmologic vedomosti* 2011; 4(2):95-98. (In Russ.)].
37. Астахов С.Ю., Ткаченко Н.В. Первый опыт применения бета-блокаторов без консерванта. *Офтальмологические ведомости* 2010; 3(2):66-70. [Astakhov S.Yu., Tkachenko N.V. The first experience of using preservative-free beta-blockers. *Ophthalmologic vedomosti* 2010; 3(2):66-70. (In Russ.)].
38. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О. Результаты применения ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2006; 2:43-47. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morosova N.V., Sokolov V.O. Results of Retinalamin treatment at patients with POAG. *Glaucoma* 2006; 2:43-47. (In Russ.)].
39. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Общие принципы медикаментозного лечения заболеваний глаз. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2004; 5(1):48. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. General principles of drug treatment of eye diseases. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2004; 5(1):48. (In Russ.)].
40. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. *Глаукома* 2010; (1):62-65. [Erichiev V.P., Dugina A.E., Mazurova U.V. Fixed combinations in glaucoma treatment: particular case. *Glaucoma* 2010; (1):62-65. (In Russ.)].
41. Еричев В.П., Козлова И.В., Цзинь Д.Д., Решикова В.С., Макарова А.С. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола малеата в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):37-43. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Tszin' D.D., Reshchikova V.S., Makarova A.S. Fixed combination of latanoprost and timolol maleate in treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):37-43. (In Russ.)].
42. Козлова И.В., Акоюн А.И., Решикова В.С. Опыт применения новой фиксированной формы дорзопт плюс в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2012; 2:50-54. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. Experience of application of the new fixed dorzopt plus form in treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2012; 2:50-54. (In Russ.)].
43. Козлова И.В., Акоюн А.И., Решикова В.С. Эффективность комбинированной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2011; 3:25-29. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. The effectiveness of combination therapy in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; 3:25-29. (In Russ.)].
44. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35 [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of earlystage glaucoma: Surgery vs. Therapy (Review of literature). *Voenno-meditsinskii zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.)].
45. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330(6):40-46. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voenno-meditsinskii zhurnal* 2009; 330(6):40-46. (In Russ.)].
46. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме. Москва; 2008: 190-192. [Egorov E.A., Astakhov Y.S., Shuko A.G. Glaucoma national guidelines. Moscow; 2008: 190-192. (In Russ.)].
47. Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы. *Клиническая офтальмология* 2007; 4:144. [Egorov E.A. Adverse effects of antihypertensive therapy of glaucoma. *Clinical ophthalmology* 2007; 4:144. (In Russ.)].
48. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Тафлупрост — первый аналог простагландинов без консерванта. *Клиническая офтальмология* 2014; 3:166-171. [Petrov S.Y., Safonova D.M. Tafluprost — the first prostaglandin analogue without preservative. *Clinical ophthalmology* 2014; 3:166-171. (In Russ.)].
49. Петров С.Ю. Ставка на эффективность комбинированной терапии глаукомы. *Клиническая офтальмология* 2015; 2: 95-96. [Petrov S.Y. Bet on the effectiveness of the combination therapy of glaucoma. *Clinical ophthalmology* 2015; 2:95-96. (In Russ.)].
50. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Николаева Г.А. Роль трабекулярного аппарата в осуществлении увеосклерального оттока. *Клиническая офтальмология* 2006; 2:67-69. [Zolotarev A.V., Karlova E.V., Nikolaeva G.A. The role of trabecular apparatus in implementation of uveoscleral outflow. *Clinical ophthalmology* 2006; 2:67-69. (In Russ.)].
51. Егорова Т.Е. Простагландины в лечении глаукомы. *Клиническая офтальмология* 2004; 3:127-128. [Egorova T.E. Prostaglandins in the treatment of glaucoma. *Clinical ophthalmology* 2004; 3:127-128. (In Russ.)].
52. Егоров Е.А., Набиев А.М., Захидов У.Б. Эффективность применения простагландинов и бета-адреноблокаторов в качестве монотерапии при ювенильной глаукоме. *Клиническая офтальмология* 2013; 3:96. [Egorov E.A., Nabiev A.M.,

- Zakhidov W.B. Efficacy of prostaglandins and beta-blockers as monotherapy in juvenile glaucoma. *Clinical ophthalmology* 2013; 3:96. (In Russ.).
53. Еричев В.П., Якубова Л.В. Клиническая оценка безопасности долгосрочного применения ксалатана. *Глаукома* 2004; 1:74-80. [Erichiev V.P., Yakubova L.V. Clinical evaluation of the safety of long-term use of Xalatan. *Glaucoma* 2004; 1:74-80. (In Russ.).]
 54. Alm A., Grierson I., Shields M.B. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol* 2008; 53(1): 93-105. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.004.
 55. Григорьева Н.Н., Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б. К вопросу о влиянии латанопроста на риск развития макулярного отека у больных сахарным диабетом 2 типа. *Офтальмологические ведомости* 2009; 2(4):70-73. [Grigoryeva N.N., Shadrachev F.E., Shklyarov E.B. On the effect of latanoprost on the risk of macular edema development in patients with type 2 diabetes. *Oftal'mologicheskiye vedomosti* 2009; 2(4):70-73. (In Russ.).]
 56. Wand M., Gaudio A.R. Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(3): 403-405.
 57. Zarzuelo Del H., Martinez de la C.J.M., Garcia Feijoo J. et al. Cystoid macular edema induced by travoprost. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79(6):295-297.
 58. Абрамов В.Г., Жердецкий А.С., Курышева Н.И., Стрижова Е.В. К тактике хирургического лечения больных открытоугольной глаукомой и катарактой. *Офтальмологический журнал* 1993; (2):77-80. [Abramov V.G., Zherdetsky A.S., Kuryшева N.I., Strizhova E.V. On surgical treatment of patients with open-angle glaucoma and cataracts. *Oftal'mologicheskiy zhurnal* 1993; (2): 77-80. (In Russ.).]
 59. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулдзе Н.Г. Современные тенденции развития непроникающей хирургии глауком. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(3):4-7. [Astakhov S.Iu., Astakhov Iu.S., Zumbulidze N.G. Modern trends of development of the nonpenetrating surgery in glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2004; 120(3):4-7. (In Russ.).]
 60. Мамиконян В.Р., Юсеф Наим Юсеф, Введенский А.С., Саид Наим Юсеф, Казарян Э.Э., Галоян Н.С., Татевосян А.А. Результаты комбинированного хирургического лечения открытоугольной глаукомы и катаракты. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(4):3-6. [Mamikonyan V.R., Yusef Naim Yusef, Vvedenskiy A.S., Said Naim Yusef, Kazaryan E.E., Galoyan N.S., Tatevosyan A.A. Results of combination surgical treatment for open-angle glaucoma and cataract. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(4): 3-6. (In Russ.).]
 61. Перова Н.В., Довжик И.А., Севостьянов В.И., Бессмертный А.М., Еричев В.П., Робустова О.В. Медико-биологические исследования дренажа для лечения тяжелых форм глаукомы. *Глаукома* 2003; (4):40. [Perova N.V., Dovzhik I.A., Sevost'yanov V.I., Bessmertnyi A.M., Erichiev V.P., Robustova O.V. Biomedical drainage study for the treatment of severe forms of glaucoma. *Glaucoma* 2003; (4):40. (In Russ.).]
 62. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В. и др. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулэктомии. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(1):75-81. [Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., Vostrukhin S.V. Possibility of extension of the hypotensive effect of trabeculectomy. *Vestn Oftalmol* 2015; 131(1):75-81. (In Russ.).]
 63. 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):5-8. [Khoroshilova-Maslova I.P., Gankovskaya L.V., Andreeva L.D., Erichiev V.P., Vasilenkova L.V., Ilatovskaya L.V. Experimental study of the inhibitory effect of the cytokine complex wound healing after glaucoma filtering surgery. Histopathological and immunohistochemistry findings. *Vestn Oftalmol* 2000; 116(1):5-8. (In Russ.).]
 64. Юрьева Т.Н., Волкова Н.В., Шуко А.Г., Малышев В.В. Алгоритм реабилитационных мероприятий на этапах формирования путей оттока после непроникающей глубокой склерэктомии. *Офтальмохирургия* 2007; 4:67-71. [Yur'eva T.N., Volkova N.V., Shchuko A.G., Malyshev V.V. Algorithm of rehabilitation actions at the stages of the outflow tract formation after penetrating deep sclerectomy. *Ophthalmosurgery* 2007; 4:67-71. (In Russ.).]
 65. Onali T., Raitta C. Extracapsular cataract extraction and posterior chamber lens implantation in controlled open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1991; 22(7):381-384.
 66. Gunning, F.P., Greve E.L. Intracapsular cataract extraction with implantation of the Galand disc lens: a retrospective analysis in patients with and without glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1991; 22(9): 531-538.
 67. Wedrich A., Menapace R., Radax U. et al. Long term results of combined trabeculectomy and small incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1995; 21:49-54.
 68. Mamalis N., Lohner S., Rand A.N., Crandall A.S. Combined phacoemulsification, intraocular lens implantation, and trabeculectomy. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22(4):467-473.
 69. Wyse T., Meyer M., Ruderman J.M., Krpin T., Talluto D., Hernandez R., Rosenberg L.F. Combined trabeculectomy and phacoemulsification: a one-site versus a two-site approach. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(3):334-339.
 70. Куглеев А.А., Лебехов П.И., Астахов С.Ю. Способ лечения открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1991; 6:6-8. [Kugleyev A.A., Lebekhov P.I., Astakhov S.Yu. A method of treating open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 1991; 6:6-8. (In Russ.).]
 71. Tetz M., Kearney J.R. Canaloplasty procedure offers fresh hope for glaucoma patients. *Eurotimes* 2006; 11(11): 43-47.
 72. Алексеев Б.Н., Ермолаев А.П. Трабекулотомия ab interno в комбинации с одномоментной экстракцией катаракты. *Вестник офтальмологии* 2003; 4:7-10. [Aleksseev B.N., Ermolaev A.P. Trabeculectomy ab interno in combination with simultaneous cataract extraction. *Vestn oftalmol* 2003; 4:7-10. (In Russ.).]
 73. Sponagel L., Gasser P. et al. Effect of implants for draining neovascular glaucoma. *Br J Ophthalmology* 1977; 387-390.
 74. Merkur A., Damji K.F., Mintsoulis G., Hodge W.G. Intraocular pressure decrease after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27(4): 528-532.
 75. Diestelhorst M., Aspacher F., Konen W., Krieglstein G.K. The effect of the flurbiprofen 0.03% eye drops on the blood-aqueous barrier in extracapsular cataract extraction with IOL implantation. *Int Ophthalmol* 1991; 15:69-73.
 76. Toris C.B., Camras C.B., Yablonski M.E., Brubaker R.F. Effects of exogenous prostaglandins on aqueous humor dynamics and blood-aqueous barrier function. *Surv Ophthalmol* 1997; 41(Suppl 2):69-75.
 77. Biro Z., Balla Z., Kovacs B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye* 2008; 22: 8-12. doi:10.1038/sj.eye.6702460.
 78. Астахов С.Ю., Гобеджишвили М.В. Влияние лечения аналогами простагландинов на толщину сетчатки после факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмологические ведомости* 2014; 7(3):73-76. [Astakhov S.Yu., Gobejishvili M.V. Effect of prostaglandin analogues on the treatment of retinal thickness after phacoemulsification with intraocular lens implantation in patients with primary open-angle glaucoma. *Oftalmologicheskie vedomosti* 2014; 7(3):73-76. (In Russ.).]
 79. Irvine S.R. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1953; 36:599-619.
 80. Gass J.D., Norton E.W. Follow-up study of cystoid macular edema following cataract extraction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1969; 73:665-682.
 81. Jaffe N.S., Daymen H.M. Cataract surgery and its complications. 1984: 495-497.

82. Menten J., Erakgun T., Afrashi F., Kerci G. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica* 2003; 217(6):408-412. doi: 73070.
83. Адабашьян С.А. Роль перекисного окисления липидов в возникновении воспалительной реакции после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ. *Офтальмологический журнал* 2000; 3:53-56. [Adabashian S.A. The role of lipid peroxidation in the inflammatory reaction after cataract extraction with IOL implantation. *Oftalmologicheskij zhurnal* 2000; 3:53-56. (In Russ.)].
84. Пикуза А.Х., Кузнецова М.В., Зиганшина Л.Е., Валева И.Х. Клиническое значение местных показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных после экстракции катаракты. *Вестник офтальмологии* 2008; 1:19-22. [Pikuza A.H., Kuznetsova M.V., Ziganshina L.E., Valeeva I.H. The clinical significance of local indicators of lipid peroxidation and antioxidant defense in patients after cataract extraction. *Vestn oftalmol* 2008; 1:19-22. (In Russ.)].
85. Hyung Cho, Kenneth J., Wolf E., Wolf J. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. *Clin Ophthalmol* 2009; 3:199-210.
86. Махачева З.А. Анатомия стекловидного тела. *Офтальмохирургия* 1994; 2: 38-42. [Makhacheva Z.A. Vitreous body anatomy. *Ophthalmosurgery* 1994; 2: 38-42. (In Russ.)].
87. Lobo C.L., Faria P.M., Soares M.A., Bernardes R.C., Cunda-Vaz J.G. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:752-760. doi:10.1016/S0886-3350(03)00582-0.
88. Parente I., Ozturker C. et al. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical tomography. *Curr Eye Res* 2007; 32 (3):241-243. doi:10.1080/02713680601160610.
89. Biro Z., Balla Z., Kovach B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implant. *Eye* 2006; 22:8-12. doi:10.1038/sj.eye.6702460.
90. Kim S.J., Belair M.L., Bressler N.M., Dunn J.P., Thorne J.E., Kedhar S.R., Jabs D.A. A method of reporting macular edema after cataract surgery using optical coherence tomography. *Retina* 2008; 28(6):870-876. doi: 10.1097/IAE.0b013e318169d04e.
91. Егоров В.В., Егорова А.В., Смолякова Г.П. Клинико-прогностическая оценка факторов риска развития макулярного отека у больных сахарным диабетом после факэмульсификации катаракты. *Офтальмология* 2008; 1:51-58. [Egorov V.V., Egorova A.V., Smolyakova G.P. Clinical and prognostic evaluation of risk factors for macular edema in diabetic patients after phacoemulsification. *Ophthalmology* 2008; 1:51-58. (In Russ.)].
92. Yousufazi S.Y., Abdel-Latif A.A. Prostaglandin F_{2a} and its analogs induce release of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species. *Exp Eye Res* 1996; 63:305-310.
93. Гобеджишвили М.В., Астахов С.Ю., Куглеев А.А. Макулярный отек при псевдофакии. *Офтальмологические ведомости* 2011; 4(4):57-59. [Gobejishvili M.V., Astakhov S.Y., Kugleev A.A. Macular edema in patients with pseudophakia. *Oftal'mologicheskiye vedomosti* 2011; 4(4):57-59. (In Russ.)].
94. Елисеева Э.Г., Малахова А.А., Грязнова Н.Н. Синдром послеоперационной макулопатии Irvine-Gass. *Вестник офтальмологии* 1983; 1:35-38. [Eliseeva E.G., Malakhova A.A., Graznova N.N. Postoperative Irvine-Gass syndrome maculopathy. *Vestn oftalmol* 1983; 1:35-38. (In Russ.)].
95. Miyake K. The significance of inflammatory reactions following cataract extraction and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:759-763.
96. Camras C.B., Alm A., Watson P., Stjernschantz J. Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. *Ophthalmology* 1996; 103(11):1916-1924.
97. Alm A., Camras C.B., Watson P.G. Phase III latanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. *Surv Ophthalmol* 1997; 41(2):105-110.
98. Rowe J.A., Hattenhauer M.G., Herman D.C. Adverse side effects associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:683-685.
99. Warwar R.E., Bullock J.D., Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology* 1998; 105(2):263-268.
100. Callanan D., Fellman R.L., Savage J.A. Latanoprost-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(1):134-135.
101. Ayyala R.S., Cruz D.A., Margo C.E. et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:602-604.
102. Schumer R.A., Camras C.B., Mandahl A.K. Latanoprost and cystoid macular edema: is there a causal relation? *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11(2):94-100.
103. Furuichi M., Chiba T., Abe K. Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier. *J Glaucoma* 2001; 10(3):233-236.

Поступила 10.09.2016

УДК 617.7:577.1

Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней

ЕРИЧЕВ В.П., д.м.н., профессор, зам. директора по инновационной деятельности¹;

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы¹;

СУББОТ А.М., к.м.н., старший научный сотрудник группы клеточных технологий¹;

ВОЛЖАНИН А.В., ординатор¹;

ГЕРМАНОВА В.Н., клинический ординатор²;

КАРЛОВА Е.В., к.м.н., заведующая отделением³.

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра офтальмологии, 443068, Российская Федерация, Самара, ул. Ново-Садовая, 158.

³ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского», глаукомное отделение, 443068, Российская Федерация, Самара, ул. Ново-Садовая, 158.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

Цитокины — группа белковых медиаторов, выполняющих регуляторную функцию. Они играют ключевую роль в развитии и регулировании защитной воспалительной реакции, а также пластических и репаративных процессов. Цитокины синтезируются множеством клеток и являются важным звеном гуморального иммунитета. На уровне организма цитокины представлены сложной саморегулирующейся системой, которую объединяют под понятием цитокиновой сети. В обзоре представлена краткая история развития исследований цитокинов от первых опытов W. Coley до введения современной классификации. Описаны наиболее часто исследуемые в офтальмологии семейства цитокинов, дан обзор научных работ, посвященных изменению системного и локального цитокинового профиля при глазных заболеваниях. Описано влияние различных групп цитокинов на механизмы внутриглазного воспаления при различных видах увеита. Дан обзор клинических и лабораторных

исследований роли цитокинов при развитии глаукомной оптической нейропатии и ряда других офтальмопатологий. Благодаря исследованиям такого рода стало возможным понимание механизмов иммунной привилегированности органа зрения и изучение патогенеза большинства известных глазных заболеваний на молекулярном уровне. Так, во многом благодаря исследованиям цитокинов был обнаружен хронический воспалительный компонент при первичной открытоугольной глаукоме и кератоконусе, объяснены различные варианты течения воспаления при вторичных увеитах, открыты новые прогностические методики. Развитие области знаний о роли цитокинов при офтальмопатологии сделало возможным появление новых направлений патогенетически ориентированной терапии глазных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитокины, интерлейкины, трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухолей, увеит, глаукома.

Для контактов:

Волжанин Андрей Вячеславович, e-mail: avolzhanin@mail.ru

ENGLISH

Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Deputy Director for Innovation¹;

PETROV S.YU., Ph.D., Leading Research Associate¹;

SUBBOT A.M., Ph.D., Research Associate of Cell Technology Group¹;

VOLZHANIN A.V., Resident¹;

GERMANOVA V.N., Resident²;

KARLOVA E.V., Ph.D., Head of Department³.

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

²Samara State Medical University, Ophthalmology Department, 158 Novo-Sadovaya str., Samara, Russian Federation, 443068;

³T.I. Eroshevsky Samara Regional Clinical Ophthalmologic Hospital, Glaucoma Department, 158 Novo-Sadovaya str., Samara, Russian Federation, 443068.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

Cytokines are a group of regulatory protein mediators. They perform a key role in the development and regulation of inflammatory response, reparative and plastic processes. Cytokines are an important part of humoral immunity and can be synthesized by a variety of cells. On the organism level cytokines create a complex self-regulating system, collectively referred to as the cytokine network. This review provides a brief history of cytokines development, from the first experiments of Coley W. to the introduction of modern classification. The review describes cytokine families that are most frequently studied in the ophthalmologic researches; studies of local and system cytokine profile changes in patients with eye diseases are summed up. Reviewed clinical and laboratory studies relate the influence of different cytokine groups

on the inflammation process in patients with various forms of uveitis, effect of cytokines on the development of glaucomatous optic neuropathy and cytokines' role in other ophthalmic diseases. These researches allow a better understanding of the mechanism of ocular immune privilege and study of ocular diseases pathogenesis on the molecular level. Cytokine research also helped discover the chronic inflammatory component of primary open-angle glaucoma and keratoconus, explain different kinds of inflammatory response in secondary uveitis, and discover new prognostic methods. This new data enables the development of new methods of pathogenetically oriented eye diseases therapy.

KEYWORDS: cytokines, interleukins, transforming growth factor, tumor necrosis factor, uveitis, glaucoma.

Цитокины — группа медиаторов межклеточного взаимодействия белковой природы с молекулярной массой до 30 килодальтон. Цитокины являются основным неспецифическим гуморальным фактором иммунитета, обеспечивающим инициацию и развитие воспалительного ответа при появлении защитной иммунной реакции.

Продуцентами цитокинов являются множество типов клеток. Функции этих веществ также разнообразны и включают регуляцию течения воспалительной реакции, участие в иммунном ответе, пластических и регенераторных процессах на том или ином уровне интенсивности.

Для цитокинов характерны очень низкая концентрация, при которой происходит ответ, кратко-

временная секреция и преимущественно паракринное действие — через рецепторы соседних клеток.

В организме наблюдаются сложные взаимодействия между различными представителями этого класса медиаторов. Такая саморегулирующаяся система часто называется цитокиновой сетью. В ней, наряду с взаимозаменяемостью некоторых элементов, наблюдается как синергизм, так и антагонизм представителей, присутствуют растворимые рецепторы, ингибиторы, работают положительные и отрицательные обратные связи [1-5].

Результат действия стимулирующего фактора зачастую может быть диаметрально противоположным и зависеть от общего «цитокинового фона» организма.

История и классификация

Первые вещества из группы цитокинов были описаны задолго до появления этого классификационного понятия. К концу XIX века было опубликовано около 50 заметок о том, что инфекционные заболевания благотворно влияли на лечение сопутствующей онкопатологии. Так, P. Bruns (1888) ввел пациенту с онкопатологией стрептококк, что привело к регрессу опухоли [6]. Это произошло благодаря секреции во время острого инфекционного процесса вещества, известного сейчас как фактор некроза опухоли и являющегося одним из основных провоспалительных цитокинов. Основываясь на этих работах, W. Coley впервые применил этот метод в клинической практике на трех пациентах с саркомой и опубликовал свои наблюдения в 1891 г. [7]. В дальнейшем цитокины часто оказывались случайными находками, так, интерлейкин-1 был впервые выделен в 1943-1948 гг. E. Menkin и P. Veeson при изучении перитонеального экссудата у кроликов в ходе исследования, посвященного патогенезу лихорадки. Не имея в то время собственного названия, полученное вещество было описано как «субстанция, полученная из полиморфнонуклеарных лейкоцитов» [8]. Позже это же вещество было выделено в других экспериментах как фактор митоза тимоцитов, резорбции хрящевой и мышечной ткани и стимулятор острофазного воспалительного ответа [9, 10]. Таким же случайным оказалось открытие интерферона I типа (1957). За ним последовало открытие ингибитора миграции макрофагов (1966). D. Dumonde (1969) сделал первую попытку классифицировать эти вещества — он предложил разделить их на лимфокины и монокины, в зависимости от продуцирующей клетки — лимфоцита или моноцита. Однако позже эта классификация показала свою несостоятельность, и в 1974 г. S. Cohen предложил новый термин для веществ этого класса — цитокины [11].

Наибольшее распространение получила классификация цитокинов, предложенная в 1979 г. на Втором международном лимфокиновом симпозиуме, уже во время широкого их применения в иммунологии. На симпозиуме были приняты правила идентификации — цитокины, открытые после 1979 г., получали название «интерлейкины» (ИЛ) и порядковый номер [12]. Новое название отражало свойство молекул опосредовать межлейкоцитарные взаимодействия, а также являлось отсылкой к месту проведения симпозиума — швейцарскому городу Интерлакену. Новое правило не распространялось на уже открытые вещества, имеющие собственное название — интерфероны, колониестимулирующий фактор и фактор некроза опухолей (ФНО).

Несмотря на то что классификация цитокинов по их функциям в чистом виде мало применима из-за того, что каждый цитокин часто имеет

более одной функции и может продуцироваться разными клетками, биологические функции легли в основу объединения цитокинов в семейства. Так, названия цитокинов со временем стали названиями семейств, когда были открыты разные их подтипы. Помимо интерлейкинов выделяют семейства интерферона, фактора некроза опухоли, фактора роста, лимфокины и хемокины. Основные цитокины, их свойства, продуценты и концентрации во влаге передней камеры глаза представлены в табл. 1.

После успешного клонирования генов человеческого и мышинного интерферона в 80-х годах появилось новое направление — синтез рекомбинантных молекул цитокинов и применение их в терапии различных заболеваний. Так, с созданием рекомбинантного интерферона и терапии онкозаболеваний искусственно полученным ИЛ-2 появилось направление цитокиновой и антицитокиновой терапии. Есть несколько основных направлений цитокино-терапии: иммуномодуляция и активация защитных механизмов, иммуносупрессивная терапия и цитокиновая генотерапия, направленная на усиление противоопухолевого иммунитета [2-4]. Также препараты цитокинов могут быть применены как иммуноадъюванты при вакцинации [13].

Основные семейства цитокинов и их свойства

Первоочередной функцией цитокинов является обеспечение местной защитной реакции путем инициации и регуляции воспалительного процесса. К основным провоспалительным цитокинам относят ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, основной хемокин воспаления ИЛ-8. При активации системы распознавания патогенов также запускается синтез интерферонов I типа (ИФН- α и ИФН- β). Наиболее значимыми и наиболее часто изучаемыми из них являются ИЛ-1 и ФНО.

Надсемейство интерлейкина-1 (ИЛ-1) включает в себя 11 цитокинов, обозначаемых индексами от F1 до F11, из которых наиболее активной провоспалительной активностью обладают F1 и F2 (классические названия: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β). Их активность регулируется цитокином F3 (ИЛ1-Ra — рецептор antagonist), который выступает их естественным антагонистом. Эта изоформа используется для угнетения воспаления в лечении ревматоидного артрита [14]. Провоспалительные цитокины семейства ИЛ-1 секретируются в виде белков-предшественников и активируются ферментом каспазой-1 (ИЛ1-конвертазой) или матриксными металлопротеиназами.

ИЛ-1 является медиатором острого и хронического воспаления и является одним из первых цитокинов, выделяющихся в ответ на повреждение или проникновение патогена.

Основные цитокины, их свойства и концентрация во влаге передней камеры

Таблица 1

Цитокин	Продуценты в тканях глаза	Основные эффекты	Концентрация в водянистой влаге, пг/мл
ИЛ-1	Клетки Лангерганса, макрофаги, клетки конъюнктивы, эпителий и строма роговицы, В-лимфоциты	Дифференциация лимфоцитов, хемоаттракция; рост адгезивности сосудистого эндотелия, прокоагулянтной активности, дегрануляция базофилов, секреция провоспалительных цитокинов, простагландинов, коллагена, фибронектина	ИЛ-1 α 0,5-5 ИЛ-1 β 0,7-24
ИЛ-2	Активированные Т-лимфоциты и NK-клетки	Дифференциация Т- и В-лимфоцитов, активация моноцитов и макрофагов, секреция провоспалительных цитокинов	1,42-24
ИЛ-4	Базофилы, Th2-клетки	Пролиферация и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов, снижение секреции ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6; рост цитотоксической активности и миграции макрофагов, стимуляция секреции колониестимулирующих факторов	1,85-10
ИЛ-6	Базофилы, макрофаги, эпителий роговицы и конъюнктивы, строма роговицы, сосудистый эндотелий, Th2-клетки	Регуляция уровня воспаления, регуляция кроветворения, секреция плазматических клеток, ингибирование синтеза ИЛ-1 и ФНО	5,8-438
ИЛ-8	Строма роговицы, макрофаги, эндотелий сосудов	Хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, стимуляция ангиогенеза	4,94-64
ИЛ-10	Эпителий конъюнктивы и роговицы, Th2-клетки, моноциты, макрофаги	Снижение продукции провоспалительных цитокинов, секреция антагониста рецепторов к ИЛ-1, снижение адгезивности лейкоцитов	0,7-7
ФНО	Макрофаги, Т- и В-клетки, эндотелий роговицы и конъюнктивы, трабекулярная сеть, базофилы	Провоспалительная активность, схожая с ИЛ-1 и ИЛ-6	0,88-3,1
ИФН- γ	Строма роговицы, активированные Т-лимфоциты, NK-клетки	Рост секреции макрофагов, ингибирование секреторной активности Th2-клеток	1,49-5,1
ИФН- α , ИФН- β	Эпителий роговицы; ИФН- α — моноциты, макрофаги, фибробласты, В-лимфоциты; ИФН- β — фибробласты, макрофаги	Стимуляция синтеза ИЛ-1 и ИЛ-2. В высоких концентрациях ингибируют гуморальный и клеточный иммунитет, в умеренных осуществляют иммунорегуляцию	–
ТФР- β	Макрофаги, клетки цилиарного тела и трабекулярной сети	Ингибирование воспаления, роста эндотелия, ангиогенеза, пролиферации клеток цилиарного тела; синтез внеклеточного матрикса, активация фибробластов	ТФР- β 1 — остаточное количество ТФР- β 2 39,9-1680
Тромбоцитарный фактор роста	Эпителий роговицы, тромбоциты	Пролиферация роговичного эпителия, стимуляция миграции фибробластов и эпителия, хемоаттракция, синергизм действия ТФР- β на фибробласты	Остаточное количество
Фактор роста фибробластов	Эндотелий роговицы и сосудов	Стимуляция митоза клеток эпителия и стромы роговицы, снижение синтеза ТФР- β	1,07-20,66
Сосудистый эндотелиальный фактор роста	Кератоциты, эпителий роговицы, тромбоциты, макрофаги	Ангиогенез, ингибирование апоптоза, АПК, индуцирование протеиназ	7,8 \pm 5,9

Основными его эффектами являются стимуляция созревания лимфоцитов, выброс простагландинов и белков острой фазы, дегрануляция тучных клеток, местная и общая гипертермия.

Цитокины этой группы могут секретироваться многими клетками — фагоцитирующими мононуклеарами, которые есть почти во всех тканях организма, Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, кератиноцитами, эндотелиоцитами. Именно наличие ИЛ-1 в виде белка-предшественника в цитоплазме клеток эпителия кожи, альвеол, пищеварительного тракта позволяет этим структурам обеспечивать первую линию неспецифической защиты, проявляющуюся в виде воспаления [15].

В ходе воспалительной реакции цитокины семейства ИЛ-1 могут инициировать синтез других цитокинов. Так, ИЛ1-F4 (традиционное название — ИЛ-18) регулирует созревание Th1-клеток, являясь, таким образом, ключевым элементом в продукции ими гамма-интерферона [16]. Инициация дифференцировки Th2-клеток при этом определяется наличием в системе ИЛ1-F11 (традиционное название — ИЛ-33) [17]. ИЛ-1 обеспечивает хемотаксис макрофагов и лимфоцитов, что вкупе с его действием на увеличение проницаемости сосудистой стенки обеспечивает клеточную инфильтрацию в очаге воспаления [18]. Путем активации фибробластов ИЛ-1 участвует в пролиферативных процессах [19]. Была предложена экспериментальная модель пролиферативной витреоретинопатии у кроликов, индуцируемая рекомбинантным ИЛ-1 [20].

Также ИЛ-1 может инициировать катаболические процессы в тканях, в частности, протеолиз мышечных волокон и резорбцию хрящевой и костной ткани [21]. Было подтверждено цитотоксическое действие ИЛ-1 β на островки Лангерганса, что обозначило новое направление в патогенезе и лечении сахарного диабета II типа [22, 23].

Нарушение продукции ИЛ-1 является ключевым звеном патогенеза в развитии аутоиммунных воспалений, таких как болезнь Бехчета, пиодермия, ревматоидный артрит [24]. В настоящее время существует группа препаратов ингибиторов ИЛ-1, предназначенных для коррекции таких состояний.

Фактор некроза опухоли (ФНО) составляет семейство из 18 цитокинов, основным свойством которых является инициация апоптоза поврежденных клеток и защита от внутриклеточных паразитов. Они обозначаются индексами SF1-18. Первые два представителя этого семейства, ранее известные как ФНО- α и ФНО- β , сейчас носят названия собственно фактора некроза опухоли и лимфотоксина- α [25]. ФНО синтезируется в виде мембранного белка-предшественника, который активируется с помощью ФНО-конвертирующего фермента. Естественным антагонистом цитокинов этого семейства является противовоспалительный ИЛ-10.

ФНО секретируется преимущественно макрофагами, однако может выделяться и множеством других клеток — эндотелиоцитами, кардиомиоцитами, фибробластами, клетками эндотелия и нейронами.

ФНО способен вызывать геморрагический некроз опухолевой ткани, причем это действие потенцируется интерферонами и химиотерапией [26]. Он также активизирует катаболические процессы в организме, что обуславливает участие ФНО в патогенезе кахексии и анемии при онкозаболеваниях (что обосновало раннее название этого цитокина — кахексин) [27].

По своему биологическому действию при воспалении ФНО является синергистом цитокинов семейства ИЛ-1: при системном воспалительном ответе он воздействует на температурный центр гипоталамуса, инициируя гипертермию и стимулируя выброс печенью белков острой фазы воспаления; при формировании локального очага он действует как хемоаттрактант, привлекая нейтрофилы и усиливая проявления воспаления [28].

ФНО участвует в патогенезе защитной реакции организма при инфекциях. Он угнетает репликацию вирусов, действуя совместно с интерферонами [29], и участвует в системном воспалительном ответе при бактериемии и паразитарной инфекции [30, 31]. Антагонисты ФНО широко применяются в лечении псориаза, несмотря на риск развития онко- и инфекционных осложнений.

Важным элементом воспаления как защитной реакции является восстановление целостности поврежденных тканей. Этот процесс реализуется, как правило, с помощью активации фибробластов и синтеза коллагена. Регуляция этого процесса также является одной из функций системы цитокинов. Белковые вещества, контролирующие этот процесс, относят к ростовым факторам — известны сосудистый, фибробластный, эпидермальный, фактор роста нервов и т.д. К ним же относят колониестимулирующий фактор и фактор стволовых клеток [5]. Из них наиболее распространенным и изучаемым благодаря своей полифункциональности является трансформирующий фактор роста β (ТФР- β).

Трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) существует в виде трех изоформ: ТФР- β 1, ТФР- β 2, ТФР- β 3 и может иметь латентную и активную форму. Он играет важную роль в репаративных процессах, контролируя клеточную пролиферацию и дифференцировку путем влияния на фибробласты. Он угнетает секрецию матриксных металлопротеиназ, усиливает секрецию их ингибиторов и стимулирует синтез белков внеклеточного матрикса. Также одним из основных свойств ТФР- β является контроль клеточного роста при гемопоэзе, дифференцировке мезенхимальных и эпителиальных клеток. Это обеспечивается влиянием ТФР- β на стадию клеточного цикла G1 и процесс перехода

к митозу. Ряд исследований показывает роль нарушения этого механизма при малигнизации пластических процессов [32, 33].

Установлено, что ТФР- β участвует в патогенезе соматических заболеваний, сопровождающихся повышенным фиброзированием (ревматические заболевания, цирроз, гломерулонефрит, рубцовые процессы) [34]. В эксперименте на крысах ТФР- β стимулировал процессы ранозаживления и улучшал прочность рубца [35, 36]. При этом в недавнем исследовании было показано, что нормальный репаративный процесс после ожогов кожи сопровождается заметным повышением ТФР- β в плазме крови, однако при развитии гипертрофического рубца не наблюдается избыточного повышения ТФР- β [37].

Интересно, что действие ТФР- β является бимодальным — было выявлено, что умеренная концентрация ТФР- β стимулирует процесс заживления, а высокая — ингибирует [4].

Данные цитокины обеспечивают защитный воспалительный процесс на местном уровне. При его недостаточности они попадают в системный кровоток, инициируя системный воспалительный ответ. В ходе системного воспаления они инициируют секрецию белков острой фазы и компонентов системы комплемента, принимают участие в локальной и общей гипертермии путем изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера и инициации секреции простагландина E₂, стимулируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-клеток и лейкопоэз и т.д. Естественным механизмом отрицательной обратной связи, угнетающим синтез цитокинов, является секреция стероидных гормонов, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием. При недостаточности этого механизма неконтролируемая гиперпродукция цитокинов может привести к развитию патологических состояний, в частности, септического шока [38].

Особенности воспалительного процесса в глазу

Особенность воспалительных процессов в глазном яблоке заключается в участии эволюционно сложившихся противовоспалительных механизмов, которые обеспечивают привилегированный статус глаза для иммунной системы. Впервые это было обнаружено Р. Медавар, который заметил, что искусственные трансплантаты, помещенные в переднюю камеру, не вызывают реакции отторжения [39]. В норме гематофтальмический барьер ограничивает прохождение крупных молекул, миграция антигенов ограничена слабо выраженной лимфатической системой (лимфатические сосуды обнаружены только в субконъюнктиве), а цитокиновый баланс влаги передней камеры представлен противовоспалительными цитокинами — фактором

угнетения миграции макрофагов, нейропептидами (α -меланин-стимулирующим гормоном, вазоактивными пептидами, соматостатином), ТФР- β , ИЛ-10, рецепторным антагонистом ИЛ-1 [40, 41]. В норме на клетках роговицы не происходит экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости — механизма, обеспечивающего распознавание чужеродного материала. В иммунной системе существует особенность восприятия интраокулярных антигенов (anterior chamber associated immune deviation, ACAID). Она заключается в том, что антигены, попавшие в переднюю камеру глаза, не активируют Т-хелперы 1 и 2 типа, а В-клетки не секретируют антитела, способные к связыванию комплемента. Таким образом, иммунная реакция на такие антитела осуществляется только активированными CD8+ Т-цитотоксическими лимфоцитами [42]. Также на поверхности интраокулярных клеток экспрессируются регуляторные молекулы, препятствующие активации Т-клеток (CD86), индуцирующие апоптоз в активированных Т-клетках и активирующие нейтрофилы (Fas-лиганда, CD95) и ингибирующие компоненты активации комплемента (CD46, 55, 59, Crry).

При воспалении же изменяется проницаемость гематофтальмического барьера, при этом белки плазмы крови переходят в переднюю камеру, ингибируя ее иммуносупрессивные свойства и запуская воспалительный процесс. L. Claudio в эксперименте инициировал дисфункцию гематофтальмического барьера с помощью интравитреальной инъекции ИЛ-1 и ФНО, после чего меченые пероксидазой сывороточные белки были обнаружены в перипитах, мюллеровских клетках и периваскулярных микроглиальных клетках [43]. При таком нарушении нормального функционирования иммуносупрессивного окружения воспалительные цитокины в первую очередь локально синтезируются активированными моноцитами и макрофагами, затем, в ходе нарастания количества лейкоцитов в очаге воспаления, инициируется местный синтез провоспалительных цитокинов, и количество продуцирующих цитокинов клеток растет. Так, Cubitt (1993) установил, что ИЛ-1 и ФНО могут инициировать синтез ИЛ-8 эпителием роговицы, при этом ИЛ-1 может способствовать углублению воспалительного процесса в строму роговицы [44].

Цитокины в изучении офтальмопатологии

В ходе исследований, посвященных заболеваниям глазного яблока, часто встает задача измерения и оценки уровня воспалительных медиаторов. Существует несколько принципиально различных подходов, позволяющих решить эту задачу. Так, применяется неинвазивный метод измерения концентрации общего белка и форменных элементов крови во влаге передней камеры с помощью

оригинального фотометра [45, 46]. Однако такое исследование не дает информации о том, какие именно белки участвуют в процессе. Принципиально другой подход основан на измерении концентрации провоспалительных цитокинов в тканях и жидкостях глаза иммунохимическими методами. Преимущественно в качестве субстрата для исследования применяют слезу, влагу передней камеры, стекловидное тело. Как правило, проводят измерение наиболее активных провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО [47, 48]. Для исследования внутриглазных жидкостей методом иммуноферментного анализа (ИФА) актуальна проблема малого объема биоматериала, доступного для анализа, однако с развитием технологий мультиплексного анализа и капиллярного электрофореза эта проблема отходит на второй план [49, 50].

Цитокины в исследовании увеитов

Впервые об интраокулярной секреции интерлейкинов сообщил Р. Murray (1990) в своей работе по определению ИЛ-6 во влаге передней камеры в группе из 24 пациентов с гетерохромным циклитом Фукса и токсоплазмозным увеитом. Полученные концентрации ИЛ-6 многократно превышали таковые в контрольной группе, состоящей из пациентов с возрастной катарактой [51]. За ним последовали работы De Voer, в которых он изучал интерлейкины, взятые из стекловидного тела и влаги передней камеры у 75 пациентов с увеитом и 14 пациентов с витреоретинальной патологией. Он показал, что ИЛ-6 является неспецифическим маркером внутриглазного воспаления, обнаружив его в стекловидном теле при пролиферативных витреоретинальных заболеваниях, увеите и остром некрозе сетчатки. В последнем случае концентрация ИЛ-6 оказалась максимальной (1992) [52]. В следующей своей работе он показал, что ИЛ-8 также активно участвует в воспалении, обеспечивая аттракцию и дегрануляцию нейтрофилов при увеите. ИЛ-8 был обнаружен в стекловидном теле почти в половине всех исследуемых случаев в группе из 69 пациентов с увеитом и в четверти случаев в контрольной группе. Также был определен пороговый уровень ИЛ-8 в стекловидном теле, составивший 100 пг/мл, при котором он начинает выполнять хемотаксическую функцию (1993) [53]. V. Perez (2004) показал, что ИЛ-6 является основным провоспалительным цитокином при парспланите и заднем увеите, не обнаружив при этих патологиях в стекловидном теле других маркеров воспаления — ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО [54]. Позже N. Tugun (2005) получил иные результаты — при неинфекционном заднем или периферическом увеите он обнаружил рост концентрации ИЛ-2 и ФНО [55]. Последние исследования подтвердили повышение уровня цитокинов практически всех семейств при остром переднем увеите (Chen, 2015) [56].

О.С. Слепова с соавт. показала, что повышение концентраций ФНО и ИЛ-1 в слезной жидкости более выражено при двустороннем увеите, чем при одностороннем. Определение уровня этих цитокинов было предложено как прогностический метод определения риска заболевания второго глаза [57].

W. Franks (1992) изучал концентрацию провоспалительных цитокинов в стекловидном теле и водянистой влаге у пациентов с интраокулярным воспалением, которым предстояла витрэктомия, и сравнивал их с контрольной группой, состоящей из 10 кадаверных глаз. Он сообщил об обнаружении ИЛ-1 в 80% исследуемого материала, однако концентрация этого цитокина лишь эпизодически превышала 3 пг/мл. ФНО был обнаружен при увеите и диабетической ретинопатии, а ИЛ-2 — при увеите, отслойке сетчатки и диабетической ретинопатии [58]. Н. Xiaoli и Y. Changxian (2016) описали изменения цитокинового профиля стекловидного тела при эндофтальмите на основании материала, взятого у 30 пациентов. Было обнаружено повышение ИЛ-1, ИЛ-6 и воспалительного белка макрофагов (macrophage inflammatory protein, MIP) и снижение ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-21 и ТФР- β [59].

Было установлено, что ревматоидные увеиты, увеиты при болезни Бехчета и увеиты при синдроме Рейтера также сопровождаются повышением большинства групп провоспалительных цитокинов [2, 60]. Считается, что при болезни Бехчета ключевое значение имеет ИЛ-8, ответственный за миграцию нейтрофилов. При болезни Бехчета и при симпатической офтальмии было выявлено также повышение ФНО во влаге передней камеры и в сыворотке крови. При этом при симпатической офтальмии концентрация ФНО коррелировала с тяжестью заболевания (Архипова Л.Т., 2000) [61]. Однако в другом исследовании было выявлено, что для достижения и сохранения ремиссии воспалительного процесса оптимальным является не полное подавление ФНО, а поддержание его минимальной концентрации в сыворотке крови (Катаргина Л.А. с соавт., 2012) [62]. Позже этими же авторами было установлено опосредованное влияние антиФНО-терапии на местный и системный цитокиновый статус, в частности, угнетение продукции провоспалительных цитокинов [63]. В другом исследовании установлено, что увеиты, вызванные системными заболеваниями в целом, сопровождаются повышением ИЛ-1 и ИЛ-6 и в слезной жидкости (Дроздова Е.А. с соавт., 2004) [64].

N. Cassoux (2007) была показана корреляционная зависимость значительного повышения противовоспалительного ИЛ-10 с наличием интраокулярной лимфомы, на основании чего было предложено использовать этот показатель как скрининговый метод при риске развития этой патологии [65].

Цитокины при изучении глаукомы

Изучение цитокинового профиля влаги передней камеры позволило установить роль воспаления в патогенезе глаукомы. Так, J. Chua (2012) обнаружил наличие хронического внутриглазного воспаления у пациентов с глаукомой. В водянистой влаге у группы пациентов с глаукомой по сравнению с контрольной было выявлено повышение ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- α и ИФН- γ . Некоторые авторы пошли дальше и попытались понять механизмы появления этих цитокинов, так, N. Wang показал, что интраокулярная секреция ИЛ-1 при глаукоме может происходить в ходе реакции трабекулярной сети на оксидативный стресс [66]. Другими авторами была выявлена разница в цитокиновом профиле водянистой влаги при разных формах заболевания, так, при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) был обнаружен повышенный уровень ИЛ-12, интерферона-гамма и индуцированного им монокина — CXCL9. При первичной закрытоугольной глаукоме (ПЗУГ) было обнаружено повышение CXCL9, а также ИЛ-8. Этими авторами не было выявлено зависимости между длительностью заболевания, внутриглазным давлением и цитокиновым профилем водянистой влаги, однако длительность применения бримонидина или тимолола имела отрицательную корреляцию с концентрацией ИЛ-8 [67]. W. Sawada (2010) обнаружил повышенный уровень другого провоспалительного цитокина — ФНО во влаге передней камеры у пациентов с глаукомой [68].

Многие исследования говорят о роли провоспалительных цитокинов как медиаторов нейродегенерации при глаукоме [69]. Выявленный при глаукоме дисбаланс ФНО и рецепторов к нему свидетельствует о роли этого фактора в развитии глаукомной оптиконеуропатии [70]. Интравитреальное введение ФНО индуцировало процесс дегенерации нервных волокон в эксперименте [71]. И наоборот, блокирование ФНО в области диска зрительного нерва (ДЗН) у мышей при индуцированной глаукоме приводило к нейропротекторному эффекту [72, 73]. В эксперименте *in vitro* показано негативное влияние ФНО на глиальные клетки, что также позволяет обозначить ингибирование ФНО как перспективное направление антиглаукомной терапии [74]. Повышение уровня ИЛ-1 также способствует развитию оптической нейропатии — в эксперименте на мышах было установлено, что это происходит путем увеличения синтеза матриксной металлопротеиназы-9 [75]. Позже было установлено, что ИЛ-1 влияет на метаболизм и выживаемость линий ганглионарных клеток сетчатки *in vitro* [76].

В свою очередь, противовоспалительные цитокины оказывали положительный эффект на поврежденные нервные волокна, так, ИЛ-4 и ИЛ-10 обеспечивали выживание ганглиозных клеток сетчатки

после аксонотомии в течение 14 дней [77]. ИЛ-6, будучи регуляторным цитокином и обладая как про-, так и противовоспалительной функцией, снижал потери ганглиозных клеток сетчатки после экспериментальной ишемии и реперфузии [78].

В ряде исследований был обнаружен увеличенный уровень ТФР- β во влаге передней камеры у пациентов с глаукомой, так, впервые об этом сообщил R. Tripathi (1994). Помимо исследований влаги передней камеры у пациентов с глаукомой, были проведены эксперименты на свинных глазах, в результате которых было установлено, что ТФР- β в латентной форме может синтезироваться клетками трабекулярной сети. Было сделано предположение, что нарушения в этом процессе могут приводить к аккумуляции компонентов экстрацеллюлярного матрикса в путях оттока, что может обосновывать развитие ПОУГ [79]. G. Picht (2001) показал, что уровень ТФР- β повышен у пациентов с ПОУГ и с ювенильной глаукомой, однако может находиться в пределах нормальных значений при псевдоэксфолиативной глаукоме и при благоприятном варианте развития фильтрационной подушки после синусотрабекулэктомии (СТЭ) [80]. В то же время M. Inatani (2001) показал, что уровень активной формы ТФР- β выше у пациентов с ПОУГ, чем у пациентов с ПЗУГ, псевдоэксфолиативной и вторичной глаукомой. При этом общая концентрация ТФР- β оставалась примерно одинаковой во всех группах [81]. H. Seong (2006) обнаружил повышенный уровень ТФР- β как при ПОУГ, так и при вторичной глаукоме при увеите и сахарном диабете. При этом уровень активного ТФР- β не был повышен при постувеальной глаукоме [82]. Y. Ochiai (2002) установил, что ТФР- β повышен при глаукоме и диабетических поражениях глаз [83].

M. Zenkel (2010) в своей работе выявил повышение ИЛ-6 в передней камере при псевдоэксфолиативной глаукоме и предположил, что этот цитокин играет одну из ключевых ролей в патогенезе псевдоэксфолиативного синдрома — индуцирование экспрессии ТФР- β , что, в свою очередь, приводит к началу фибротического процесса [84]. Похожие результаты позже получил Y. Takai (2012) [79]. D. Esson показал повышенное содержание ТФР- β в тканях фильтрационной подушки в послеоперационном периоде после антиглаукомных операций и предположил, что этот цитокин играет ключевую роль в процессе рубцевания созданных путей оттока [85].

Н.И. Курышева с соавт. (2001) применяли комплекс естественных цитокинов «Суперлимф» у пациентов, перенесших антиглаукомную операцию, чем снижали постоперационное рубцевание [86].

О.С. Слеповой (1998) установлено, что уровень ФНО в слезной пленке у пациентов с ПОУГ в три раза превышает уровень у здоровых людей и резко повышается в раннем послеоперационном периоде

[87]. А.В. Кириенко выявила повышение ИЛ-4, ИЛ-17 и растворимого рецептора ИЛ-2 в слезной пленке у больных глаукомой [88].

В.П. Еричев с соавт. (2009) установил, что риск развития рубцевания может быть связан со скоростью стабилизации уровня сильного провоспалительного цитокина ИЛ-17 после антиглаукомной операции, однако при этом концентрация ИЛ-17 сама по себе не оказывает существенного влияния на рубцевание [89].

Медикаментозная терапия также может иметь влияние на цитокиновый профиль глаза. L. Malvitte (2007) показал повышение уровня провоспалительных цитокинов в слезной пленке у пациентов, получающих длительную гипотензивную терапию. У 21 пациента с глаукомой, принимавших антиглаукомные капли в течение как минимум полугода, в слезе обнаружилось значительное повышение ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО по сравнению с группой контроля. Вероятнее всего, это обусловлено наличием консервантов, в частности бензалкония хлорида, в антиглаукомных препаратах [90].

Существует группа исследований, в которой изучался уровень цитокинов при глаукоме не только в слезе или влаге передней камеры, но и в сыворотке крови (СК). Благодаря этим исследованиям был сделан новый шаг в патогенезе глаукомы, позволяющий рассматривать ее как системное заболевание. Так, В.П. Еричев (2001) показал изменения в динамике концентрации ТФР- β в СК и слезной жидкости (СЖ) после антиглаукомных операций. У пациентов с ПОУГ при благоприятном течении концентрация активной формы ТФР- β снижалась как в СЖ, так и в СК, однако при развитии патологического рубцевания снижение ТФР- β в СК было более значимым, а в СЖ при этом его концентрация многократно возрастала. У пациентов с постувеальной глаукомой также наблюдалось снижение ТФР- β , однако при неблагоприятном течении выраженное повышение ТФР- β как в СЖ, так и в СК происходило за счет латентной формы. Было также обнаружено, что местная и системная концентрации ИФН- α , ИЛ-1 и ФНО не повышены и не изменяются при разных исходах операции, что позволило авторам сделать вывод об отсутствии воспалительного компонента в патогенезе глаукомы. У пациентов с постувеальной глаукомой при этом наблюдались эпизодические колебания концентраций ИЛ-4 и ИЛ-6 [91].

Позже Е.В. Маркелова (2014) получила другие результаты — было обнаружено повышение ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17) в СК у больных глаукомой. При этом у пациентов с ПОУГ их концентрация повышалась со стадией заболевания, а у пациентов с ПЗУГ концентрация повышалась скачкообразно к третьей стадии заболевания. Было выявлено, что при ПОУГ преобладает фракция β -2 ТФР, а при ПЗУГ — β -1, при

этом при ПОУГ более выражено снижение противовоспалительных цитокинов [92]. В.А. Соколов (2011) также обнаружил, что при глаукоме повышен уровень ФНО в СК, однако по его данным, в отличие от исследования Е.В. Маркеловой, уровень ИЛ-1 в СК больных глаукомой статистически не отличался от контрольной группы [93]. Был выявлен также повышенный уровень ИФН- γ и ИЛ-17 при глаукоме [94, 95].

Цитокины при других офтальмопатологиях

Исследование уровня цитокинов в слезе активно используется при изучении патогенеза заболеваний переднего отрезка глаза. Так, V. Galvis (2015) опубликовал обзор 166 публикаций о кератоконусе, в которых было показано увеличение ИЛ-6, ФНО и матричных металлопротеиназ в слезе у пациентов с кератоконусом [47].

В тканях хрусталика до и во время экстракции катаракты иммуногистохимически обнаружен ряд цитокинов, включающих ТФР- β , ФНО, фактор роста фибробластов, ИЛ-6 (Shigemitsu T., 1999) [96]. В исследованиях В.Е. Klein (2006) установлено значение ИЛ-6 в развитии ядерной катаракты [97]. В эксперименте на культуре клеток эпителия хрусталика было показано влияние ИФН- γ на свободнорадикальное повреждение клеток [98]. ТФР- β и фактор роста фибробластов также вовлечены в процесс помутнения хрусталика [99]. Э.В. Егорова показала, что концентрация ФНО в слезной пленке при вторичной катаракте, индуцированной сопутствующей патологией, выше, чем при сенильной катаракте [100]. Техника выполнения операции также накладывает отпечаток на цитокиновый спектр — установлено, что при фемтосекундном сопровождении операции удаления катаракты уровни ИЛ-1, ИЛ-6 и простагландина E2 во влаге передней камеры были значительно повышены, что свидетельствует о сравнительно большей выраженности воспалительной реакции [48].

В.А. Шаимова (2004) изучила динамику концентрации ИЛ-1 в слезе при различных вариантах течения бактериального кератита. Так, его гиперпродукция соответствовала присоединению осложнений, а снижение характеризовало длительное течение с развитием деструктивных изменений [101]. Установлено, что усиление локальной секреции ФНО способствует формированию стромальных кератитов [87, 102].

Было установлено, что значительную роль в развитии рубцов роговицы играет ТФР- β [103].

М.М. Бикбов с соавт. в ряде своих исследований показали динамику концентрации провоспалительных цитокинов при герпетическом поражении глаз, что вкупе с уже имеющимися исследованиями позволило сделать вывод о важности интерфероновой системы в противовирусной защите [2].

В ряде исследований также было показано, что герпетический кератит сопровождается резким повышением провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- γ и ТФР- β [104, 105]. Установлено, что источником ИЛ-12 при этом становятся воспалительные клетки, инфильтрирующие роговицу (Kanangat S., 1996) [106]. Концентрация ИФН- γ при этом изменяется в зависимости от стадии заболевания, достигая максимума непосредственно перед рецидивом (Пичугина Л.В. с соавт., 2005) [107]. Е.С. Вахова с соавт. обнаружили, что для вирусных кератоувеитов в целом характерно ослабление способности к системной секреции ИФН- α и ИФН- γ [108]. Эти данные подтверждаются исследованиями, проведенными в НИИ ГБ РАН, в ходе которых обнаружено снижение сывороточной концентрации интерферона у больных герпетическим кератитом [109]. Терапевтически эффективным в этих случаях оказалось и применение персонализированной клеточной терапии. Основу механизма действия при этом составляет сдвиг «цитокиновой доминанты» в сторону противовирусной защиты. Однако такое пролонгированное действие цитокинов оказалось высокоэффективно не только при герпетическом поражении глаз, но и при ряде дистрофических поражений роговицы невирусной этиологии. Так, при введении клеток в процессированной сыворотке, богатой цитокинами и факторами роста, в переднюю камеру пациента с послеоперационной буллезной кератопатией достигался положительный эффект в 56% случаев [110-112].

Установлено влияние цитокинов на воспалительный процесс при конъюнктивитах. Так, Tsubota отмечает рост концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в тканях роговицы и конъюнктивы при аденовирусном конъюнктивите [113]. Предполагается, что при этом ИЛ-8 отвечает за формирование субэпителиального инфильтрата (Chodosh J., 2000) [114]. М.М. Бикбов обнаружил повышение концентрации ИЛ-6 при эпидемическом кератоконъюнктивите, без значимых изменений концентрации других провоспалительных цитокинов [2]. Выраженная секреция ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИФН- γ и ФНО оказалась характерна для хламидийного конъюнктивита [2, 115].

Установлено, что при дакриоцистите, помимо секреции ряда медиаторов острого воспаления, в слезной жидкости увеличивается содержание ИЛ-8 и ФНО, что типично для заболеваний микробной этиологии. При этом концентрация этих цитокинов, как правило, коррелирует с тяжестью заболевания и риском развития рецидива [2].

Проведен ряд исследований цитокинов при увеальной меланоме. Несмотря на то что в целом результаты соответствовали концепции о продукции цитокинов при онкозаболеваниях, были обнаружены характерные особенности. При далеко зашедшей стадии не выявлялось повышения концентрации ФНО, однако при этом наблюдался

выброс ИФН- α и ИФН- γ . Выявлено снижение продукции ИЛ-2 и растворимого рецептора к этому цитокину, что трактуется авторами как дефицит клеточного иммунитета и показание к терапии рекомбинантным ИЛ-2. Также выявлена гиперпродукция ИЛ-10 на поздних стадиях процесса, сочетающаяся с выраженным подавлением местного и системного противоопухолевого иммунитета. На основании этого авторами предлагается измерение концентрации ИЛ-10 с целью определения прогноза заболевания (Лихванцева В.Г. с соавт.) [116-118].

Ряд недавних исследований показал изменение цитокинового профиля при регматогенных отслойках сетчатки. Т. Nakazawa (2006) в эксперименте на крысах показал увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в тканях сетчатки, в том числе и в интактной ее части. При этом ФНО преобладал в наружном и внутреннем ядерных слоях, а ИЛ-1 — в слое ганглионарных клеток [119]. Установлено, что в сыворотке крови у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки повышены ИЛ-1 и ИЛ-6 и наблюдается тенденция к повышению ИЛ-2. При этом также отмечается тенденция к повышению противовоспалительного ИЛ-4. При этом провоспалительные цитокины преобладают при тотальной отслойке, а противовоспалительный ИЛ-4 — при локальной. В субретинальной жидкости (СРЖ) практически у всех пациентов выявлено повышение ряда провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, ИЛ-2. Соотношение этих цитокинов может варьировать в зависимости от этиологии отслойки сетчатки (Герасименко В.А., 1999; Азнабаев М.Т., 2006; Бикбов М.М., 2008) [2, 120, 121]. Обнаружено, что повышению концентрации провоспалительных цитокинов в СРЖ предшествует повышение их системной продукции на ранних стадиях пролиферативного процесса. При этом высокая концентрация ФНО в СРЖ является фактором риска рецидива отслойки сетчатки [102]. Также выявлена тенденция к повышению VEGF и снижению PEDF (Pigment epithelium-derived factor, ростовой фактор пигментного эпителия) в слезной жидкости (СЖ). После оперативного лечения отслойки сетчатки при благоприятном течении в СРЖ и СЖ снижается концентрация VEGF, а в СРЖ повышается уровень PEDF. Высокое содержание VEGF ассоциируется с неблагоприятным течением послеоперационного периода и развитием пролиферативной витреоретинопатии (Нероев В.В. с соавт., 2012) [122].

Исследование роли цитокинов при различных заболеваниях органа зрения позволяет взглянуть на протекающие патологические процессы уже не на тканевом, а на клеточном и молекулярном уровнях. Обладая знаниями о механизме развития «порочного круга» заболевания, можно подходить к вопросу прогнозирования болезни и подбора патогенетически ориентированной терапии.

Литература/References

1. Шаимова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболевании глаз. *Цитокины и воспаление* 2005; 2(4):13-15. [Shaimova V.A. The role of pro-inflammatory cytokines in the eye diseases. *Tsitokiny i vospalenie* 2005; 2(4):13-15. (In Russ.)].
2. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа: ГУ Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней АН РБ, 2008; 152 с. [Bikbov M.M., Shevchuk N.E., Mal'khanov V.B. *Tsitokiny v klinicheskoi oftal'mologii* [Cytokines in clinical ophthalmology]. Ufa: GU Ufimskii nauchno-issledovatel'skii institut glaznykh boleznei AN RB Publ., 2008. 150 p. (In Russ.)].
3. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление* 2002; 1:9-16. [Simbirtsev A.S. Cytokines — the new system of regulation of the organism protective reaction. *Tsitokiny i vospalenie* 2002; 1:9-16. (In Russ.)].
4. Каспарова Е.А. О применении цитокинов и их комплексов в офтальмологии. *Вестник офтальмологии* 2002; 4:47-49. [Kasparova E.A. On the use of cytokines and their complexes in ophthalmology. *Vestn oftalmol* 2002; 4:47-49. (In Russ.)].
5. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010; 752 с. [Yarilin A.A. *Immunologiya: uchebnik* [Immunology: the textbook]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010. 752 p. (In Russ.)].
6. Bruns P. Die Heilwirkung des Erysipelas auf Geschwülste. *Beitr Klin Chir* 1888; 3:433.
7. Coley W.B. II. Contribution to the Knowledge of Sarcoma. *Annals of Surgery* 1891; 14(3):199-220.
8. Beeson P.B. Temperature-elevating effect of a substance obtained from polymorphonuclear leucocytes. *J Clin Invest* 1948; 27(4):524.
9. Gery I., Waksman B.H. Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. II. The cellular source of potentiating mediator(s). *J Exper Medicine* 1972; 136(1):143-155.
10. Jasin H.E., Dingle J.T. Human mononuclear cell factors mediate cartilage matrix degradation through chondrocyte activation. *J Clin Invest* 1981; 68(3):571-581.
11. Cohen S., Bigazzi P.E., Yoshida T. Commentary. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. *Cell Immunology* 1974; 12(1):150-159.
12. Mizel S.B., Farrar J.J. Revised nomenclature for antigen-non-specific T-cell proliferation and helper factors. *Cell Immunology* 1979; 48(2):433-436.
13. Авдеева Ж.И., Алпатова И.А., Медуницын Н.В. Препараты системы цитокинов. *Цитокины и воспаление* 2002; 2:33. [Avdeeva Zh.I., Alpatova I.A., Medunitsyn N.V. The medications of the cytokine system. *Tsitokiny i vospalenie* 2002; 2:33. (In Russ.)].
14. Cunnane G., Madigan A., Murphy E., FitzGerald O., Bresnihan B. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40(1):62-69.
15. William E.P. *Fundamental Immunology*, 7th edition. 2013:1283 p.
16. Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Ann Rev Immunology* 2001; 19:423-474. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.423.
17. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23(5):479-490. doi:10.1016/j.immuni.2005.09.015.
18. Durum S.K., Schmidt J.A., Oppenheim J.J. Interleukin 1: an immunological perspective. *Ann Rev Immunology* 1985; 3:263-287. doi:10.1146/annurev.iy.03.040185.001403.
19. Postlethwaite A.E., Lachman L.B., Kang A.H. Induction of fibroblast proliferation by interleukin-1 derived from human monocytic leukemia cells. *Arthritis and Rheumatism* 1984; 27(9):995-1001.
20. Хорошилова-Маслова И.П., Лепарская Н.Л., Набиева М.К., Андреева Л.Д. Разработка патогенетически обоснованной стандартной экспериментальной модели пролиферативной витреоретинопатии, индуцированной цитокинами. *Российская педиатрическая иммунология* 2013; 6(1):78-80. [Khoroshilova-Maslova I.P., Leparskaya N.L., Nabieva M.K., Andreeva L.D. Development of the pathogenetically oriented standard experimental model of the cytokine-induced proliferative vitreoretinopathy. *Rossiyskaya pediatricheskaya immunologia* 2013; 6(1):78-80. (In Russ.)].
21. Baracos V., Rodemann H.P., Dinarello C.A., Goldberg A.L. Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E2 release by leukocytic pyrogen (interleukin-1). A mechanism for the increased degradation of muscle proteins during fever. *New England J Medicine* 1983; 308(10):553-558. doi:10.1056/NEJM198303103081002.
22. Mandrup-Poulsen T., Bendtzen K., Nerup J., Dinarello C.A., Svensson M., Nielsen J.H. Affinity-purified human interleukin I is cytotoxic to isolated islets of Langerhans. *Diabetologia* 1986; 29(1):63-67.
23. Katra P., Dereke J., Nilsson C., Hillman M. Plasma levels of the interleukin-1-receptor antagonist are lower in women with gestational diabetes mellitus and are particularly associated with postpartum development of type 2 diabetes. *PLoS one* 2016; 11(5):e0155701. doi:10.1371/journal.pone.0155701.
24. Contassot E., Beer H.D., French L.E. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss Medical Weekly* 2012; 142:w13590. doi:10.4414/smw.2012.13590.
25. Tartaglia L.A., Goeddel D.V. Two TNF receptors. *Immunology Today* 1992; 13(5):151-153. doi:10.1016/0167-5699(92)90116-O.
26. Marquet R.L., Eggermont A.M., de Bruin R.W., Fiers W., Jeekel J. Combined treatment of colon adenocarcinoma in rats with tumor necrosis factor and the interferon inducer ABPP. *J Interferon Res* 1988; 8(3):319-323.
27. Tracey K.J., Wei H., Manogue K.R., Fong Y. et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Experimental Medicine* 1988; 167(3):1211-1227.
28. Cerami A., Beutler B. The role of cachectin/TNF in endotoxin shock and cachexia. *Immunology Today* 1988; 9(1):28-31.
29. Wong G.H., Goeddel D.V. Tumour necrosis factors alpha and beta inhibit virus replication and synergize with interferons. *Nature* 1986; 323(6091):819-822. doi:10.1038/323819a0.
30. Tracey K.J., Cerami A. Studies of cachexia in parasitic infection. *Ann New York Academy Sci* 1989; 569:211-218.
31. Waage A., Halstensen A., Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; 1(8529):355-357.
32. Massague J., Blain S.W., Lo R.S. TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell* 2000; 103(2):295-309.
33. Reiss M. Transforming growth factor-beta and cancer: a love-hate relationship? *Oncology Res* 1997; 9(9):447-457.
34. Penn J.W., Grobelaar A.O., Rolfe K.J. The role of the TGF-beta family in wound healing, burns and scarring: a review. *International J Burns And Trauma* 2012; 2(1):18-28.
35. Shah M., Foreman D.M., Ferguson M.W. Neutralising antibody to TGF-beta 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Sci* 1994; 107 (Pt 5):1137-1157.
36. Curtsinger L.J., Pietsch J.D., Brown G.L., von Fraunhofer A. et al. Reversal of Adriamycin-impaired wound healing by transforming growth factor-beta. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1989; 168(6):517-522.

37. Rorison P., Thomlinson A., Hassan Z., Roberts S.A., Ferguson M.W., Shah M. Longitudinal changes in plasma Transforming growth factor beta-1 and post-burn scarring in children. *Burns: J International Society For Burn Injuries* 2010; 36(1):89-96. doi:10.1016/j.burns.2009.03.008.
38. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление* 2004; 2:16-21. [Simbirsev A.S. Cytokines: classification and biologic functions. *Tsitokiny i vospalenie* 2004; 2:16-21. (In Russ.)].
39. Medawar P.B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Brit J Experimental Pathology* 1948; 29(1):58-69.
40. Niederkorn J.Y. K.H.J. Immune response and the eye, 2nd edition. 2007. doi:10.1159/isbn.978-3-318-01404-4.
41. Taylor A. A review of the influence of aqueous humor on immunity. *Ocular Immunology And Inflammation* 2003; 11(4):231-241.
42. Ashour H.M., Niederkorn J.Y. Peripheral tolerance via the anterior chamber of the eye: role of B cells in MHC class I and II antigen presentation. *J Immunology* 2006; 176(10):5950-5957.
43. Claudio L., Martiney J.A., Brosnan C.F. Ultrastructural studies of the blood-retina barrier after exposure to interleukin-1 beta or tumor necrosis factor-alpha. Laboratory Investigation. *J Technical Methods And Pathology* 1994; 70(6):850-861.
44. Cubitt C.L., Tang Q., Monteiro C.A., Lausch R.N., Oakes J.E. IL-8 gene expression in cultures of human corneal epithelial cells and keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(11):3199-3206.
45. Гринев А.Г. Послеоперационное воспаление в хирургии катаракты с интраокулярной коррекцией. *Вестник офтальмологии* 2003; 2:47-50. [Grinev A.G. Postoperative inflammation in cataract surgery with intraocular correction. *Vestn oftalmol* 2003; 2:47-50. (In Russ.)].
46. Lam D.L., Axtelle J., Rath S., Dyer A. et al. A rayleigh scatter-based ocular flare analysis meter for flare photometry of the anterior chamber. *Translational Vis Sci Technology* 2015; 4(6):7. doi:10.1167/tvst.4.6.7.
47. Galvis V., Sherwin T., Tello A., Merayo J., Barrera R., Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye* 2015; 29(7): 843-859. doi:10.1038/eye.2015.63.
48. Wang L., Zhang Z., Koch D.D., Jia Y., Cao W., Zhang S. Anterior chamber interleukin 1beta, interleukin 6 and prostaglandin E2 in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Brit J Ophthalmol* 2016; 100(4):579-582. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307586.
49. Sharma R.K., Rogojina A.T., Chalam K.V. Multiplex immunoassay analysis of biomarkers in clinically accessible quantities of human aqueous humor. *Molecular Vis* 2009; 15:60-69.
50. Tzovolou D.N., Lamari F., Mela E.K., Gartaganis S.P., Karamanos N.K. Capillary electrophoretic analysis of brimonidine in aqueous humor of the eye and blood sera and relation of its levels with intraocular pressure. *Biomedical chromatography: BMC* 2000; 14(5):301-305. doi:10.1002/1099-0801(200008)14:5<301::AID-BMC4>3.0.CO;2-Q.
51. Murray P.I., Hoekzema R., van Haren M.A., de Hon F.D., Kijlstra A. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(5):917-920.
52. de Boer J.H., van Haren M.A., de Vries-Knoppert W.A., Baarsma G.S. et al. Analysis of IL-6 levels in human vitreous fluid obtained from uveitis patients, patients with proliferative intraocular disorders and eye bank eyes. *Curr Eye Res* 1992; 11 Suppl:181-186.
53. de Boer J.H., Hack C.E., Verhoeven A.J., Baarsma G.S. et al. Chemoattractant and neutrophil degranulation activities related to interleukin-8 in vitreous fluid in uveitis and vitreoretinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(12):3376-3385.
54. Perez V.L., Papaliodis G.N., Chu D., Anzaar F., Christen W., Foster C.S. Elevated levels of interleukin 6 in the vitreous fluid of patients with pars planitis and posterior uveitis: the Massachusetts eye & ear experience and review of previous studies. *Ocular Immunology And Inflammation* 2004; 12(3):193-201. doi:10.1080/092739490500282.
55. Torun N., Callizo J., Orlic N., Scherer M., Hartmann C., Pleyer U. Serum cytokine receptor levels in noninfectious uveitis. *Ophthalmic Res* 2005; 37(2):112-116. doi:10.1159/000084271.
56. Chen W., Zhao B., Jiang R., Zhang R. et al. Cytokine expression profile in aqueous humor and sera of patients with acute anterior uveitis. *Current Molecular Medicine* 2015; 15(6):543-549.
57. Слепова О.С., Быковская Г.Н., Катаргина Л.А., Кушнир В.Н., Кордуняну А.В. Клинико-иммунологические факторы риска и подходы к профилактике заболевания парного глаза у больных с односторонними увеитами. *Офтальмохирургия и терапия* 2002; 2(1):49-53. [Slepova O.S., Bykovskaya G.N., Katargina L.A., Kushnir V.N., Kordunyanu A.V. Clinical and immunologic risk factors and approaches to prevention of the paired eye impairment in the patients with monolateral uveitis. *Ophthal'mohirurgiya i terapiya* 2002; 2(1):49-53. (In Russ.)].
58. Franks W.A., Limb G.A., Stanford M.R., Ogilvie J. et al. Cytokines in human intraocular inflammation. *Curr Eye Res* 1992; 11 Suppl:187-191.
59. Hao X., Yi C., Wang Y., Li J. et al. Identification of intraocular inflammatory mediators in patients with endophthalmitis. *Molecular Vision* 2016; 22:563-574.
60. Прокаева Т.Б. Циклоспорин А в терапии увеита при болезни Бехчета. *Клиническая офтальмология* 2001; 3:123. [Prokayeva T.B. Cyclosporine A in Behçet's disease-associated uveitis treatment. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2001; 3:123. (In Russ.)].
61. Архипова Л.Т. Симпатическая офтальмия как аутоиммунное заболевание. *Вестник офтальмологии* 2000; 5:37-39. [Arkhipova L.T. Sympathetic ophthalmia as an autoimmune disease. *Vestn oftalmol* 2000; 5:37-39. (In Russ.)].
62. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Слепова О.С., Любимова Н.В. и др. Влияние ингибиторов фактора некроза опухоли альфа на течение ревматоидных увеитов и динамику иммунологических показателей. *Российская педиатрическая иммунология* 2012; 2:11-14. [Katargina L.A., Denisova E.V., Slepova O.S., Lyubimova N.V. et al. The influence of anti-TNF α drugs on the rheumatoid uveitis progress and the dynamics of the immunologic markers. *Rossiiskaya pediatricheskaya immunologiya* 2012; 2:11-14. (In Russ.)].
63. Катаргина Л.А., Слепова О.С., Денисова Е.В., Старикова А.В. и др. Влияние ингибиторов фактора некроза опухоли альфа на показатели общего цитокинового статуса у детей с неинфекционными увеитами. *Российский офтальмологический журнал* 2014; 7(4):25-30. [Katargina L.A., Slepova O.S., Denisova E.V., Starikova A.V. et al. The influence of anti-TNF α drugs on the systemic cytokine status in children with non-infectious uveitis. *Russian Ophthalmological J* 2014; 7(4):25-30 (In Russ.)].
64. Дроздова Е.А., Тарасова Л.Н., Теплова С.Н., Алехина Т.В. Иммунологические особенности увеитов при системных заболеваниях. *Вестник офтальмологии* 2004; 4:24-26. [Drozdova E.A., Tarasova L.N., Teplova S.N., Alekhina T.V. Immunologic features of the uveitis associated with systemic diseases. *Vestn oftalmol* 2004; 4:24-26. (In Russ.)].
65. Cassoux N., Giron A., Bodaghi B., Tran T.H. et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(7):3253-3259. doi:10.1167/iovs.06-0031.

66. Wang N., Chintala S.K., Fini M.E., Schuman J.S. Activation of a tissue-specific stress response in the aqueous outflow pathway of the eye defines the glaucoma disease phenotype. *Nature Medicine* 2001; 7(3):304-309. doi:10.1038/85446.
67. Chua J., Vania M., Cheung C.M., Ang M. et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Molecular Vision* 2012; 18:431-438.
68. Sawada H., Fukuchi T., Tanaka T., Abe H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(2):903-906. doi:10.1167/iov.09-4247.
69. Alexandrescu C., Dascalu A.M., Mitulescu C., Panca A. et al. Evidence-based pathophysiology of glaucoma. *Maedica* 2010; 5(3):207-213.
70. Tezel G., Li L.Y., Patil R.V., Wax M.B. TNF-alpha and TNF-alpha receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(8):1787-1794.
71. Kitaoka Y., Kitaoka Y., Kwong J.M., Ross-Cisneros F.N. et al. TNF-alpha-induced optic nerve degeneration and nuclear factor-kappaB p65. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(4):1448-1457. doi:10.1167/iov.05-0299.
72. Fei F., Krishnan A., Rothstein A.M., Rsander B.R., Gregory-Ksander M.S. Preventing glaucoma by blocking activation of the NLRP3 inflammasome in the optic nerve head. *ARVO 2015 Annual Meeting Abstracts* 2015; 2-3.
73. Nakazawa T., Nakazawa C., Matsubara A., Noda K. et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. *J Neuroscience: Official J Society For Neuroscience* 2006; 26(49):12633-12641. doi:10.1523/JNEUROSCI.2801-06.2006.
74. Tezel G., Wax M.B. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. *J Neuroscience: Official J Society For Neuroscience* 2000; 20(23):8693-8700.
75. Zhang X., Chintala S.K. Influence of interleukin-1 beta induction and mitogen-activated protein kinase phosphorylation on optic nerve ligation-induced matrix metalloproteinase-9 activation in the retina. *Exper Eye Res* 2004; 78(4):849-860. doi:10.1016/j.exer.2003.10.018.
76. Abcouwer S.F., Shanmugam S., Gomez P.F., Shushanov S. et al. Effect of IL-1beta on survival and energy metabolism of R28 and RGC-5 retinal neurons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(12):5581-5592. doi:10.1167/iov.07-1032.
77. Koeberle P.D., Gaudie J., Ball A.K. Effects of adenoviral-mediated gene transfer of interleukin-10, interleukin-4, and transforming growth factor-beta on the survival of axotomized retinal ganglion cells. *Neuroscience* 2004; 125(4):903-920. doi:10.1016/S0306-4522(03)00398-1.
78. Sanchez R.N., Chan C.K., Garg S., Kwong J.M. et al. Interleukin-6 in retinal ischemia reperfusion injury in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(9):4006-4011.
79. Takai Y., Tanito M., Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(1):241-247. doi:10.1167/iov.11-8434.
80. Picht G., Welge-Luessen U., Grehn F., Lutjen-Drecoll E. Transforming growth factor beta 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie* 2001; 239(3):199-207.
81. Inatani M., Tanihara H., Katsuta H., Honjo M., Kido N., Honda Y. Transforming growth factor-beta 2 levels in aqueous humor of glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2001; 239(2):109-113.
82. Min S.H., Lee T.I., Chung Y.S., Kim H.K. Transforming growth factor-beta levels in human aqueous humor of glaucomatous, diabetic and uveitic eyes. *Korean J ophthalmology: KJO* 2006; 20(3):162-165. doi:10.3341/kjo.2006.20.3.162.
83. Ochiai Y., Ochiai H. Higher concentration of transforming growth factor-beta in aqueous humor of glaucomatous eyes and diabetic eyes. *Japanese J Ophthalmol* 2002; 46(3):249-253.
84. Zenkel M., Lewczuk P., Junemann A., Kruse F.E., Naumann G.O., Schlotzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am J Pathology* 2010; 176(6):2868-2879. doi:10.2353/ajpath.2010.090914.
85. Esson D.W., Popp M.P., Liu L., Schultz G.S., Sherwood M.B. Microarray analysis of the failure of filtering blebs in a rat model of glaucoma filtering surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(12):4450-4462. doi:10.1167/iov.04-0375.
86. Курьшева Н.И., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Шилкин Г.А. Применение комплекса цитокинов для предупреждения избыточного рубцевания при антиглаукомных операциях непроницающего типа. *Офтальмохирургия* 2001; 3:30-37. [Kuryshva N.I., Gankovskaya L.V., Koval'chuk L.V., Shilkin G.A. Use of cytokine complex for preventing excessive scarring after non-penetrating glaucoma surgery. *Ophthalmosurgery* 2001; 3:30-37. (In Russ.)].
87. Слепова О.С., Герасименко В.А., Макаров В.П., Кушнир В.Н. и др. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 1. Фактор некроза опухоли-альфа. *Вестник офтальмологии* 1998; 114(3): 28-32. [Slepova O.S., Gerasimenko V.A., Makarov V.P., Kushnir V.N. et al. Comparative trial of cytokines' role in different eye diseases. Message 1. Tumor necrosis factor alpha. *Vestn oftalmol* 1998; 114(3):28-32. (In Russ.)].
88. Кириенко А.В., Маркелова Е.В. Оценка локального уровня цитокинов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник уральской медицинской академической науки* 2012; 4:121. [Kirienko A.V., Markelova E.V. Evaluation of local cytokine level in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* 2012; 4:121. (In Russ.)].
89. 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; 1:23-25. [Erichiev V.P., Gankovskaya L.V., Koval'chuk L.V., Gankovskaya O.A., Dugina A.E. Interleukin-17 and its possible involvement in reparative process in glaucoma. *Glaucoma* 2009; 1:23-25. (In Russ.)].
90. Malvitte L., Montange T., Vejux A., Baudouin C. et al. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs. *Brit J Ophthalmol* 2007; 91(1):29-32. doi:10.1136/bjo.2006.101485.
91. Еричев В.П., Слепова О.С., Ловпаче Д.Н. Цитокиновый скрининг при первичной открытоугольной и вторичной постувеальной глаукоме как иммунологическое прогнозирование избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций. *Глаукома* 2001; 1:11-16. [Erichiev V.P., Slepova O.S., Lovpache D.N. Cytokine screening in primary open-angle glaucoma and secondary postuveal glaucoma as an immune prediction of excessive scarring after anti-glaucoma surgery. *Glaucoma* 2001; 1:11-16. (In Russ.)].

92. Маркелова Е.В., Кириенко А.В., Чикаловец И.В., Догадова Л.П. Характеристика системы цитокинов и ее роль в патогенезе первичных глауком. *Фундаментальные исследования* 2014; 2:110-116. [Markelova E.V., Kirienko A.V., Chikalovets I.V., Dogadova L.P. The cytokine system characteristics and its role in pathogenesis of primary glaucoma. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 2:110-116. (In Russ.)].
93. Соколов В.А., Науфель М., Никифоров А.А., Никифорова Л.В. Цитокины при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2011; 3:17-19. [Sokolov V.A., Naufel' M., Nikiforov A.A., Nikiforova L.V. Cytokines in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; 3:17-19. (In Russ.)].
94. Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е.В., Абдуллин Е.А., Осыховский А.Л., Хохлова А.С. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология* 2011; 12(4):162-165. [Rukina D.A., Dogadova L.P., Markelova E.V., Abdullin E.A., Osykhovskii A.L., Khokhlova A.S. Immunologic aspects of primary open-angle glaucoma pathogenesis. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2011; 12(4):162-165. (In Russ.)].
95. Рукина Д.А. Исследование содержания интерлейкина-17 у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Фундаментальные исследования* 2011; 9:118-120. [Rukina D.A. Interleukin-17 concentration study in patients with primary open-angle glaucoma. *Fundamental'nye issledovaniya* 2011; 9:118-120. (In Russ.)].
96. Shigemitsu T., Ishiguro K., Shimizu Y., Horiguchi M., Kasahara M., Arakaki S. Immunocytochemical features of lens after cataract tissue--signalling molecules (growth factors, cytokines, other signalling molecules), cytoskeleton proteins, cellular and extracellular matrix proteins. *International Ophthalmology* 1999; 23(3):137-144.
97. Klein B.E., Klein R., Lee K.E., Knudtson M.D., Tsai M.Y. Markers of inflammation, vascular endothelial dysfunction, and age-related cataract. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(1):116-122. doi:10.1016/j.ajo.2005.08.021.
98. Nagai N., Liu Y., Fukuhata T., Ito Y. Inhibitors of inducible nitric oxide synthase prevent damage to human lens epithelial cells induced by interferon-gamma and lipopolysaccharide. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2006; 29(10):2077-2081.
99. Shirai K., Saika S., Tanaka T., Okada Y. et al. A new model of anterior subcapsular cataract: involvement of TGFbeta/Smad signaling. *Molecular Vis* 2006; 12:681-691.
100. Егорова Э.В., Иошин И.Э., Толчинская А.И., Власова Т.И. Иммунологические методы прогноза в хирургии осложненных катаракт. *Офтальмохирургия* 1997; 3:25-32. [Egorova E.V., Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Vlasova T.I. Immunologic methods of prediction in complicated cataract surgery. *Ophthalmosurgery* 1997; 3:25-32. (In Russ.)].
101. Шаимова В.А., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Роль интерлейкина 1 в патогенезе различных форм бактериальных кератитов. *Цитокины и воспаление* 2004; 3(3):30-32. [Shaimova V.A., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Interleukin-1 role in pathogenesis of different forms of bacterial keratitis. *Tsitokiny i vospalenie* 2004; 3(3):30-32. (In Russ.)].
102. Слепова О.С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выбора тактики иммунокорректирующего лечения. *Российский офтальмологический журнал* 2008; 1(3):36-42. [Slepova O.S. Pathogenetic role of cytokines in different eye diseases as a basis for prediction and choosing a tactics of immunocorrecting treatment. *Russian Ophthalmological J* 2008; 1(3):36-42. (In Russ.)].
103. Yamashita H., Tobari I., Sawa M., Hori S. et al. [Functions of the transforming growth factor-beta superfamily in eyes]. *Nippon Ganka Gakkai zasshi* 1997; 101(12):927-947.
104. Черешнева М.В., Бахметьев Б.А., Сидоров Д.В., Дианова Д.Г. Исследование цитокинов в сыворотке крови больных с воспалительными заболеваниями глаз. *Цитокины и воспаление* 2002; 2:135. [Chereshneva M.V., Bakhmet'ev B.A., Sidorov D.V., Dianova D.G. Research of blood serum cytokines in patients with inflammatory eye diseases. *Tsitokiny i Vospalenie* 2002; 2:135. (In Russ.)].
105. Ghanekar S., Zheng L., Logar A., Navratil J. et al. Cytokine expression by human peripheral blood dendritic cells stimulated in vitro with HIV-1 and herpes simplex virus. *J Immunology* 1996; 157(9):4028-4036.
106. Kanangat S., Thomas J., Gangappa S., Babu J.S., Rouse V.T. Herpes simplex virus type 1-mediated up-regulation of IL-12 (p40) mRNA expression. Implications in immunopathogenesis and protection. *J Immunology* 1996; 156(3):1110-1116.
107. Пичугина Л.В., Черноусов А.Д., Пинегин Б.В. Особенности системы IFN γ у пациента с высоким рецидивированием простого герпеса. *Цитокины и воспаление* 2005; 3:28-30. [Pichugina L.V., Chernousov A.D., Pinegin B.V. Features of IFN γ system in patients with severe recurrence of herpes simplex. *Tsitokiny i Vospalenie* 2005; 3:28-30. (In Russ.)].
108. Вахова Е.С., Слепова О.С., Миронкова Е.А. Особенности интерферонового статуса у больных с передними увеитами и кератоевитами различной степени тяжести. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 5(3):81-85. [Vakhova E.S., Slepova O.S., Mironkova E.A. Interferone status specifics in patients with anterior uveitis and keratouveitis with different severity levels. *Russian Ophthalmological J* 2012; 5(3):81-85. (In Russ.)].
109. Попкова А.М., Скрипкин К.М. Влияние на иммуноцитокинный спектр Th через стимуляцию Toll-подобных рецепторов. *Вестник российского государственного медицинского университета* 2006; 2:414. [Popkova A.M., Skripkin K.M. Influence on the immune cytokine profile via stimulating the Toll-like receptors. *Vestnik rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2006; 2:414. (In Russ.)].
110. Каспаров А.А., Каспарова Евг.А., Фадеева Л.Л., Суббот А.М. и др. Персонализированная клеточная терапия ранней буллезной кератопатии (экспериментальное обоснование и клинические результаты). *Вестник офтальмологии* 2013; 5:53-61. [Kasparov A.A., Kasparova Evg.A., Fadeeva L.L., Subbot A.M. et al. Personalized cell therapy of an early bullous keratopathy (an experimental rationale and clinical results). *Vestn oftalmol* 2013; 5:53-61. (In Russ.)].
111. Каспарова Евг.А., Суббот А.М., Антохин А.И., Павлюк А.С. Клиническая эффективность персонализированной клеточной терапии заболеваний эндотелия роговицы. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2011; 11(2):45-49. [Kasparova Evg.A., Subbot A.M., Antokhin A.I., Pavlyuk A.S. Clinical efficacy of personalized cell therapy of corneal endothelium diseases. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya* 2011; 11(2):45-49. (In Russ.)].
112. Каспаров А.А., Каспарова Евг.А., Павлюк А.С. Локальная экспресс-аутоцитокинотерапия (комплекс цитокинов) в лечении вирусных и невирусных поражений глаз. *Вестник офтальмологии* 2004; 1:29-32. [Kasparov A.A., Kasparova Evg.A., Pavlyuk A.S. Local express-autocytokine therapy (cytokine complex) in viral and non-viral eye diseases treatment. *Vestn oftalmol* 2004; 1:29-32. (In Russ.)].
113. Tsubota K., Inoue H., Ando K., Ono M., Yoshino K., Saito I. Adenovirus-mediated gene transfer to the ocular surface epithelium. *Exper Eye Res* 1998; 67(5):531-538. doi:10.1006/exer.1998.0557.

114. Chodosh J., Astley R.A., Butler M.G., Kennedy R.C. Adenovirus keratitis: a role for interleukin-8. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(3):783-789.
115. Глазкова Л.К., Акилов О.Е. Практические аспекты персистирующей хламидийной инфекции. ИППП 1999; 4:29-34. [Glazkova L.K., Akilov O.E. Practical aspects of persisting chlamydia infection. IPPP 1999; 4:29-34. (In Russ.)].
116. Лихванцева В.Г., Слепова О.С., Славина Е.Г. Интерлейкин-2 и растворимый рецептор интерлейкина-2 у пациентов с увеальной меланомой. *Медицинская иммунология* 2002; 4(4-5): 553-558. [Likhvantseva V.G., Slepova O.S., Slavina E.G. Interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor in patients with uveal melanoma. *Meditinskaya immunologiya* 2002; 4(4-5): 553-558. (In Russ.)].
117. Лихванцева В.Г., Слепова О.С. Особенности продукции интерлейкина-10 на различных стадиях увеальной глаукомы. *Медицинская иммунология* 1999; 1(5):61-65. [Likhvantseva V.G., Slepova O.S. Features of interleukin-10 production in different stages of uveal melanoma. *Meditinskaya immunologiya* 1999; 1(5):61-65. (In Russ.)].
118. Лихванцева В.Г., Слепова О.С., Бровкина А.Ф. Кинетика продукции иммунорегуляторных пептидов цитокинового ряда у больных с различными стадиями увеальной меланомы. *Медицинская иммунология* 1999; 1(3-4):39-40. [Likhvantseva V.G., Slepova O.S., Brovkina A.F. Kinetics of cytokine series immunoregulative peptids production in patients with different stages of uveal melanoma. *Meditinskaya immunologiya* 1999; 1(3-4):39-40. (In Russ.)].
119. Nakazawa T., Matsubara A., Noda K., Hisatomi T. et al. Characterization of cytokine responses to retinal detachment in rats. *Molecular vision* 2006; 12:867-878.
120. Азнабаев М.Т., Суркова В.К., Мальханов В.Б., Вавилова О.В., Шевчук Н.Е. Уровни цитокинов в сыворотке крови и субретинальной жидкости при регматогенной отслойке сетчатки. *Вестник офтальмологии* 2006; 122(3):25-27. [Aznabaev M.T., Surkova V.K., Mal'khanov V.B., Vavilova O.V., Shevchuk N.E. Cytokine levels in blood serum and subretinal fluid in rheumatogenous retinal detachment. *Vestn oftalmol* 2006; 122(3):25-27. (In Russ.)].
121. Герасименко В.А., Слепова О.С., Захарова П.О. Исследование цитокинов во внутриглазных жидкостях у больных пролиферативной диабетической ретинопатией при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД). *Медицинская иммунология* 1999; 1(3-4):36. [Gerasimenko V.A., Slepova O.S., Zakharova P.O. Research of cytokines in intraocular fluids in patients with proliferative diabetic retinopathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Meditinskaya immunologiya* 1999; 1(3-4):36. (In Russ.)].
122. Нероев В.В., Слепова О.С., Зайцева О.В., Кузнецова И.С. Значение факторов роста (VEGF и PEDF) в патогенезе пролиферативной витреоретинопатии до и после операции по поводу первичной регматогенной отслойки сетчатки. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 5(1):57-61. [Neroev V.V., Slepova O.S., Zaitseva O.V., Kuznetsova I.S. The role of growth factors (VEGF and PEDF) in pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy before and after the operation of primary rheumatogenous retinal detachment. *Russian Ophthalmological J* 2012; 5(1):57-61. (In Russ.)].

Поступила 11.12.2016



Уважаемые читатели!
Вы можете оформить подписку на журнал
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»
по каталогу «Газеты и журналы» агентства
Роспечать в любом отделении связи.

Подписной индекс:

37353

УДК 617.7-007.681-07

Электрофизиологические исследования в диагностике глаукомы

КУРЫШЕВА Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела;
МАСЛОВА Е.В., врач-офтальмолог консультативно-диагностического отдела.

Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, 123098, Российская Федерация,
Москва, ул. Гамалеи, 15.

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

Резюме

В обзоре рассматриваются различные электрофизиологические методы обследования (ЭФИ) и их место в диагностике глаукомы.

ЭФИ позволяют регистрировать биоэлектрические потенциалы, генерируемые нейронами зрительной системы в ответ на вспышку или паттерн-стимул. В сравнении с визуализирующими технологиями в офтальмологии (оптической когерентной томографией, флюоресцентной ангиографией, ультразвуковым В-сканированием глаза), ЭФИ являются функциональными тестами, так как вызванные биоэлектрические потенциалы представляют собой результат проведения сигналов по зрительному пути. В отличие от психофизических методов исследования (периметрия, визометрия, определение цветового зрения), ЭФИ позволяют получить

объективную информацию о локализации функциональных нарушений, давая возможность оценить вклад определенных нейронов зрительного пути (фоторецепторов, биполярных клеток, ганглиозных клеток или зрительного нерва). За последние десятилетия совершен прорыв в отношении ЭФИ различных нейрональных структур зрительного пути. Многие из них играют важную роль в дифференциальной диагностике глаукомы с другими заболеваниями зрительной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электроретинография, ЭРГ на длительный стимул, синеколбочковая ЭРГ, осцилляторные потенциалы, паттерн ЭРГ, ПЭРГ «Фрайбурга», фотопический негативный ответ, мультифокальная ЭРГ, зрительные вызванные корковые потенциалы, синеколбочковые ЗВКП, мультифокальные ЗВКП, электроокулография.

ENGLISH

Electrophysiology in glaucoma diagnostics

KURYSHEVA N.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Diagnostic Department;
MASLOVA E.V., M.D.

Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86,
15 Gamalei St., Moscow, Russian Federation, 123098.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Маслова Екатерина Владимировна, e-mail: katerina-mas13@yandex.ru

Abstract

The review discusses different electrophysiological methods of examination and their role in glaucoma diagnostics. Electrophysiological methods allow a recording of bioelectrical potentials that are generated by the neurons of the visual system in response to flash and pattern stimulation. Compared to imaging techniques in ophthalmology (optical coherence tomography, fluorescein angiography or ultrasound sonography), the electrophysiological methods are functional tests, as the evoked bioelectrical potentials are by-products of signal processing within the visual pathway. Compared to psychophysical procedures in ophthalmology (perimetry, visual acuity, color vision testing) the electrophysiological methods allow to reveal an objective

localization of functional deficits, as the type of the recording enhances the contribution of specific neurons along the visual pathway (photoreceptors, bipolar cells, ganglion cells, or optic nerve). Different electrophysiological examination methods of various neuronal structures of the visual pathway have been improved during the past decades. Most of them play an important role in distinguishing glaucoma from other diseases of the visual system.

KEY WORDS: electroretinogram (ERG), flash-ERG, on/off ERG, S-cone ERG, oscillatory potentials, pattern ERG (PERG), Freiburg PERG-paradigm, photopic negative response (PhNR), multifocal ERG, visual evoked potential (VEP), S-cone VEP, multifocal VEP, electrooculogram.

Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) в традиционном представлении характеризуется прогрессирующей оптической нейропатией со специфическими изменениями диска зрительного нерва (ДЗН) и поля зрения. Экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о существовании различных факторов риска развития ПОУГ. Среди них повышенное внутриглазное давление (ВГД) вследствие изменений дренажной системы глаза признается ведущим [1], однако не единственным [2-5]. Важную роль в апоптозе нейронов сетчатки при глаукоме играет ишемия/реперфузия [5]. Недостаточно изученный патогенез ПОУГ обуславливает необходимость дифференциальной диагностики данного заболевания с другими оптиконеуропатиями. Несмотря на прогресс исследования структурных изменений в ДЗН и перипапиллярной сетчатке методом оптической когерентной томографии (ОКТ), ранняя функциональная диагностика данного заболевания все еще проблематична [6].

За последние десятилетия совершен прорыв в отношении отдельных электрофизиологических методов исследования (ЭФИ) различных нейронных структур зрительного пути, из которых складывается усовершенствованная система электрофизиологической диагностики (табл. 1). Сами по себе эти методы не дают достаточной информации для выявления глаукомных изменений, однако они играют важную роль в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями зрительной системы.

ЭФИ информативны для оценки зрительных функций у пациентов с ПОУГ, позволяя регистрировать биоэлектрические потенциалы, генерируемые нейронами зрительной системы в ответ на вспышку или паттерн-стимул. В сравнении с визуализирующими технологиями в офтальмологии (ОКТ, флюоресцентная ангиография, ультразвуковое В-сканирование глаза) ЭФИ являются функциональными тестами, так как вызванные биоэлектри-

ческие потенциалы представляют собой результат проведения сигналов внутри зрительного пути. В сравнении с психофизическими методами исследования в офтальмологии (периметрия, визометрия, исследование цветового зрения) ЭФИ позволяют получить объективную информацию о локализации функциональных нарушений, так как каждый метод ЭФИ позволяет оценить вклад определенных нейронов зрительного пути (фоторецепторов, биполярных клеток, ганглиозных клеток или зрительного нерва).

По мнению большинства исследователей, при ПОУГ первично и в большей степени поражаются ганглиозные клетки (ГК), апоптоз которых генетически детерминирован, так как ГК наиболее чувствительны к ишемии и реперфузии [2, 7, 8]. ЭФИ, в частности электроретинография (ЭРГ), являются весьма перспективными для оценки состояния нейронов сетчатки. Исследования, проведенные у больных с ПОУГ, свидетельствуют о том, что уже на ранних стадиях заболевания в патологический процесс вовлекается сетчатка, в том числе и ее наружные слои [9].

Стандартная электроретинограмма

Стандартная или ганцфельд ЭРГ на одиночные вспышки — метод, позволяющий получить информацию о функции фоторецепторов и биполярных клеток. Глаукома, как и другие виды патологии зрительного нерва, характеризуется прежде всего поражением ганглиозных клеток и их аксонов. Эти структуры не участвуют в генерации а- и b-волн ЭРГ, поэтому при глаукоме ЭРГ, как правило, остается почти нормальной или слегка редуцированной [10]. Однако было показано, что острое повышение ВГД в эксперименте у обезьян вызывало резкое угнетение амплитуд а- и b-волн [11]. Патологические процессы во внутренних слоях сетчатки могут снижать амплитуду b-волны ЭРГ, в то время как а-волна, генерируемая фоторецепторами, питающимися от хориоидеи, остается интактной к происходящим во внутренних слоях

Электрофизиологические методы, применяемые при глаукоме

Таблица 1

Метод	Аббревиатура	Применение для диагностики глаукомы
Электроретинография	S-колбочковая ЭРГ ФНО ОП	Ранний индикатор глаукомного поражения
Паттерн ЭРГ	ПЭРГ	Ранний индикатор глаукомного поражения
Мультифокальная ЭРГ	мфЭРГ	Мониторинг эффективности лечения
Зрительные вызванные потенциалы	S-колбочковые ЗВП	Ранний индикатор глаукомного поражения
Мультифокальные ЗВП	мфЗВП	Обеспечивает «объективную» периметрию
Электроокулография	ЭОГ	Дает низкую информативность при глаукоме

Примечание: ФНО — фотопический негативный ответ; ОП — осцилляторные потенциалы.

сетчатки биохимическим нарушениям. Для поражения а- и b-волн необходима большая площадь повреждения. Патология макулярной области величиной с диаметр или 3 диаметра ДЗН не изменяет общей ЭРГ [12, 13]. Однако селективное вовлечение фоторецепторов и биполярных клеток при развитой ПОУГ может быть выявлено ритмической ЭРГ (РЭРГ) широкого спектра частот. Учитывая, что в РЭРГ низкой и высокой частоты доминирует ответ разных нейронов сетчатки, выявленные изменения на частотах 8,3-10 Гц в глазах с развитой глаукомой доказывают, что в патологический процесс вовлекаются не только ГК, но и фоторецепторы, причем в большей степени — палочковые. Страдают также колбочковые биполярные клетки сетчатки [14].

ЭРГ на длительный стимул

ЭРГ на длительный стимул (200 мс) характеризуется ответом фоторецепторов, а также оп-и off-биполярных клеток. При глаукоме наблюдается снижение амплитуды off-компонента ЭРГ задолго до появления клинически видимой оптической нейропатии. По мере прогрессирования заболевания происходит дальнейшее снижение амплитуды указанной ЭРГ, что свидетельствует о нарушении синаптической передачи от фоторецепторов к off-биполярам. В патологический процесс также вовлекаются оп-биполярные клетки [15].

Полагают, что наиболее чувствительным тестом, который может играть роль в диагностике глаукомы на ранних стадиях, является регистрация S-колбочкового негативного компонента*.

* По чувствительности к свету с различными длинами волн различают три вида колбочек: S-типа чувствительны в фиолетово-синей (S от англ. Short — коротковолновый спектр); M-типа — в зелено-желтой (M от англ. Medium — средневолновый); L-типа — в желто-красной (L от англ. Long — длинноволновый) частях спектра (примечание авторов).

Однако роль других типов колбочковых ответов также важна. Например, регистрация L- и M-колбочковых негативных компонентов фотопической ЭРГ полезна в наблюдении за больными с уже установленным диагнозом глаукомы [16]. Особую роль при глаукоме играет исследование S-колбочковой системы сетчатки методом синеколбочковой электроретинографии (S-cone ЭРГ) [17].

Синеколбочковая ЭРГ

S-колбочковая (кониоцеллюлярная система) — это отдельный класс ГК сетчатки, являющийся единственным исключительно цветовым каналом. Уникальность этого канала заключается в том, что каждая S-колбочка контактирует непосредственно с биполярной клеткой, которая соединяется с собственной синеколбочковой ганглиозной клеткой сетчатки.

Известно, что ведущим звеном патогенеза формирования латентной стадии глаукомы высокого давления является повреждение аксонов (S) ганглиозных клеток сетчатки, сопровождающееся нарушением процессов межрецепторного взаимодействия нейронов при возбуждении их сине-желтыми стимулами. Это сопровождается появлением дефектов в парацентральных отделах поля зрения и свидетельствует об изменении активности хроматических каналов кониоцеллюлярной зрительной системы [18].

S-колбочковая ЭРГ проводится в фотопических условиях. В качестве стимула подаются единичные синие вспышки на желтом фоне. Полагают, что увеличение латентности и уменьшение амплитуд S-колбочковой ЭРГ у пациентов с подозрением на глаукому свидетельствуют о наличии патологических изменений на уровне ганглиозных клеток сетчатки в результате развития феномена эксайто-токсичности [17].

Осцилляторные потенциалы

Высокочувствительными, но слабо специфичными для диагностики глаукомы критериями являются осцилляторные потенциалы (ОП) [19]. ОП представляют собой высокочастотные быстрые ритмические микроволны низкой амплитуды на восходящей части b-волны ЭРГ. Количество ОП в норме от 4 до 7. Для выделения ОП необходимы специальные условия регистрации (стимулы, адаптация), а также использование математических фильтров, снижающих низкочастотные компоненты ЭРГ и проявляющих высокочастотные компоненты (90-120 Гц). Наилучшими условиями для выделения ОП являются мезопические, при которых функционируют как палочковая, так и колбочковая системы [20].

ОП характеризуют активность внутренней сетчатки, в частности ее амакриновых клеток, которые высокочувствительны к ишемии. Ранние ОП отражают функцию оп-системы палочек и колбочек, а поздние ОП связаны с активностью нейронов колбочковой off-системы*. В целом полагают, что снижение амплитуды ОП характеризует степень ишемии внутренних слоев сетчатки [21].

Сумма амплитуд первых трех пиков от изоляции представляет осцилляторный индекс, который зависит от ретинального кровотока и снижается у пациентов с офтальмогипертензией еще до того, как начинают выявляться значительные альтерации на глазном дне. Экспериментальная глаукома редуцирует быстрые ОП во всех локализациях, даже когда дефекты поля зрения умеренные [22].

Паттерн ЭРГ

Наибольшей специфичностью и чувствительностью при глаукоме обладают паттерн ЭРГ (ПЭРГ), отражающая активность самих ГК, и фотопический негативный ответ (ФНО) [14], о котором речь пойдет ниже.

Впервые о результатах ПЭРГ у пациента с глаукомой сообщили J.G. May et al. в 1982 г. [26]. В 1983 г. появились еще две работы [27, 28], причем исследование, выполненное Р. Wanger, Н.Е. Persson, стало основополагающим трудом в понимании данной проблемы [28]. Это была отправная точка для большого потока работ об изменениях ПЭРГ при глаукоме и офтальмогипертензии [10, 26-39]. Все эти исследования указывают на снижение амплитуды ПЭРГ при глаукоме без значительного изменения ее латентности. Единственным исключением является научная работа Т. J. Van den Berg et al. [43], которые не обнаружили корреляции между выпадениями поля зрения и амплитудой ПЭРГ. Это можно

объяснить неверным дизайном данного исследования: чтобы уменьшить межличностную вариабельность, авторы использовали парный глаз как контрольный. Однако вероятность поражения глаукомой парного глаза очень высокая, а снижение ПЭРГ может предшествовать появлению очевидных скотом в поле зрения.

ПЭРГ представляет собой ретинальный биопотенциал, который является ответом на паттерн стимул в виде шахматного поля при временном его изменении и постоянной общей освещенности [41]. Ретинальные биопотенциалы записываются с помощью роговичных электродов. Применяются различные их типы, например, из золотой фольги [42] или DTL-электроды* [43]. Важно, что электрод не ухудшает зрительное изображение на сетчатке, в противном случае это приводило бы к заметному уменьшению амплитуды ПЭРГ [44, 45]. С соответствующей техникой можно добиться высокой стабильности и воспроизводимости ПЭРГ с коэффициентом вариабельности между сеансами ниже 10% [46]. Более детальное описание исследования ПЭРГ можно найти в стандарте ISCEV [47].

ПЭРГ рекомендована ISCEV для оценки функции внутренней сетчатки [10, 48, 49]. При глаукоме изменения ПЭРГ отмечаются до появления аномалий в ДЗН или перипапиллярной сетчатке. Таким образом, ПЭРГ позволяет корректно выявлять глаза с риском глаукомы до проявления ее классических признаков [14].

Для регистрации ПЭРГ в качестве стимула используют реверсивный шахматный паттерн, частота инверсий черных и белых ячеек в котором определяет, является ли ответ переменным (transient: 0,8-4 рев/с или 0,4-2 Гц, 1-3 Гц) или устойчивым (ответ устойчивого состояния, steady-state: более 6 рев/с, 3,5 Гц).

Согласно рекомендациям ISCEV, стимул для регистрации ПЭРГ должен быть высококонтрастным, с общим размером поля стимуляции 10-16° и размером каждого квадрата около 40'. Контраст между черными и белыми квадратами должен быть максимальным (не менее 80%). Яркость белых ячеек должна составлять порядка 80 кд/м², а фоновое освещение — слабым или обычным комнатным [41]. Транзиентная (transient) ПЭРГ характеризуется небольшим негативным компонентом: приблизительно 35 мс (N35), с последующим высоким позитивным компонентом 46-60 мс (P50) и более высокоамплитудным негативным компонентом (N95), как показано на рис. 1 [48].

Компонент ПЭРГ P50 используется для оценки функционального состояния макулярной зоны, а N95 — зрительного нерва. ПЭРГ устойчивого

* Существуют три основных типа ганглиозных клеток: отвечающие на включение света (оп-реакция), его выключение (off-реакция) и на то, и на другое (оп-off — реакция) (примечание авторов).

* DTL (Dawson-Trick-Litzkow) электроды представляют собой тонкие хлорсеребряные нити, закладываемые в нижний свод конъюнктивы (примечание авторов).

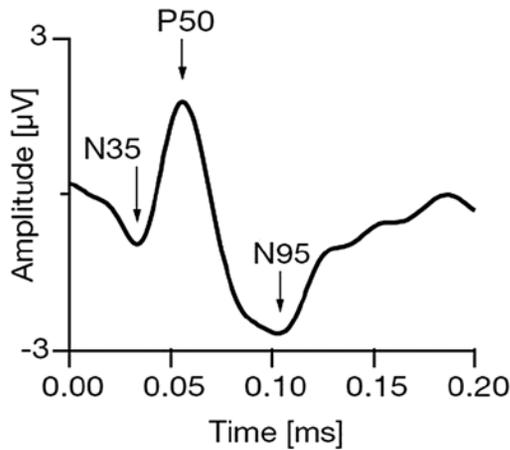


Рис. 1. Транзистентная (transient) паттерн ЭРГ (цит. по Bach M. et al. [29])

состояния (steady-state), имеющая синусоидальный вид (содержит только компонент N95), наиболее эффективна в определении скрытых глаукомных повреждений. Для ранней диагностики глаукомы наиболее подходящей является ПЭРГ на небольшие размеры клеток паттерна (рис. 2).

Особенно рано при глаукоме изменяется ПЭРГ на паттерн с малыми размерами клеток [26, 49]. Впрочем, в литературе есть наблюдения, что с дальнейшим уменьшением размеров клеток паттерна (<0,5°) глаукомные изменения ПЭРГ становятся менее выраженными [37]. Такое влияние размера паттерна помогает сделать полезные выводы о применении ПЭРГ в ранней диагностике глаукомы.

ПЭРГ может быть снижена вследствие дисфункции фоторецепторов или биполярных клеток, когда ганглиозные клетки не получают адекватного сигнала. Таким образом, сохранность ранних этапов процесса передачи сигнала должна быть подтверждена, например, с помощью макулярной или

мультифокальной ЭРГ, перед тем как принимать измененный ответ ПЭРГ за специфическую дисфункцию ГК.

ПЭРГ «Фрайбурга»

Высокая вариабельность ответов и низкое отношение «сигнал/шум» не позволяют надежно диагностировать начальную глаукому по анализу абсолютных значений ПЭРГ. Поэтому разработаны специальные методы усовершенствования ПЭРГ (парадигмы), помогающие идентифицировать пациентов еще до манифестации дефектов ПЗ. Наиболее известен «индекс ПЭРГ» или «Фрайбургская парадигма» [50]. Для решения проблемы высокой внутри- и межиндивидуальной вариабельности группа исследователей из города Фрайбург пришла к определенным принципам проведения ПЭРГ.

Во-первых, используется стационарная стимуляция 16 реВ/с. Эта частота считается оптимальной, так как при более низкой (например, 8 реВ/с) и более высокой (например, 18 реВ/с) чувствительность к выявлению глаукомы снижается [26, 51].

Во-вторых, используются два размера квадратов: 0,8° и 16°, что уменьшает эффект межиндивидуальной вариабельности. ПЭРГ на квадраты 0,8° сильно видоизменяется при глаукоме, тогда как ПЭРГ на квадраты 16° — в меньшей степени и позднее [52]. Поэтому рассчитывают специальный индекс ПЭРГ K_{PERG} :

$$K_{PERG} = \frac{\text{амплитуда ПЭРГ на квадраты } 0,8^\circ}{\text{амплитуда ПЭРГ на квадраты } 16^\circ}$$

В современных электрофизиологических системах, например, системе RETI-contrast PS компании «Roland Consult», расчет индекса ПЭРГ осуществляется автоматически после регистрации сигналов, поэтому проведение исследований в рамках данной парадигмы не вызывает трудностей.

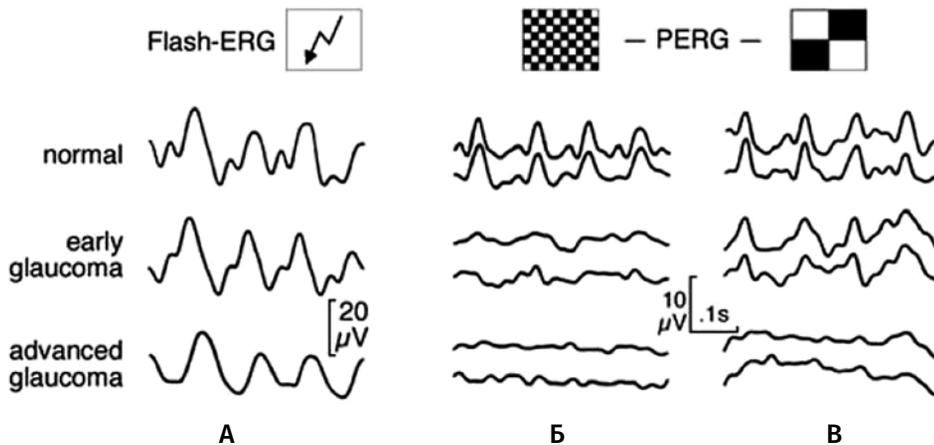


Рис. 2. ЭРГ и ПЭРГ при глаукоме: А — результаты стандартной ЭРГ (Flash-ERG), практически не измененные при начальной глаукоме (early glaucoma); Б — результаты ПЭРГ (PERG) на стимул размером 0,8°, заметно существенное снижение амплитуды при начальной и особенно развитой (advanced) глаукоме; В — результаты ПЭРГ на стимул 16°, снижение амплитуды заметно только в развитую стадию (цит. по Bach M. et al. [29])

Другая известная парадигма получила название «ПЭРГЛА» (PERGLA — «ПЭРГ для выявления глаукомы») [34, 53]. При этом методе используют кожные электроды и паттерны-решетки. Использование кожных электродов более комфортно для пациента, однако амплитуда ответа существенно снижается — в 3 и более раз. По результатам исследования парадигмы ПЭРГЛА и индекс ПЭРГ существенно не различаются и могут комбинироваться в одном исследовании.

Фотопический негативный ответ

В 1999 г. Viswanathan et al. в эксперименте впервые показали, что если блокировать потенциалы от ганглиозных и амакриновых клеток сетчатки, то можно получить так называемый фотопический негативный ответ (ФНО), который генерируется внутренним отделом сетчатки [54]. ФНО — негативный потенциал, который следует за b-волной в фотопической ЭРГ на вспышку, а также за b- и d-волнами в on-off-ЭРГ на длительный стимул [55]. Исследование проводится бинокулярно при помощи DTL-электродов, при этом зрачок должен быть не менее 8 мм в диаметре, после темновой адаптации в течение 10 мин. Условия стимуляции: короткий стимул 4 мс на красные вспышки (640 нм, 400 кд/м²) при интенсивности 1,6 кд с/м² на синем фоне (450 нм) от 25 кд/м². Полагают, что ФНО зависит от активности так называемых спайковых нейронов сетчатки*, к которым относятся ГК и некоторые амакриновые клетки, которые также обладают импульсной активностью [56-58]. Кроме того, на генерацию ФНО оказывает влияние активность ионов калия в глиальных клетках сетчатки [54]. При глаукоме, как и при поражениях зрительного нерва другой этиологии, отмечается резкое угнетение ФНО [59, 60]. Результаты немногочисленных исследований показали, что при ПОУГ происходит снижение амплитуды ФНО, которое коррелирует со степенью повреждения зрительного нерва, определяемого дефектами поля зрения [61-65]. S. Machida et al. в своих исследованиях показали, что истончение комплекса ганглиозных клеток сетчатки сопровождается снижением их функции, при этом ФНО изменяется наиболее в центральной области сетчатки [66].

Исследование М. Kirkiewicz et al. показало, что уже при начальной стадии глаукомы происходит снижение амплитуды ФНО на 38% по сравнению с нормой. По данным этих авторов, метод обладает достаточно высокой чувствительностью

* Некоторые нейроны сетчатки способны генерировать нервные импульсы спонтанно, без дополнительной активации. Они «взрываются» отдельными «спайками» с регулярной частотой или залпами «спайков», перемежающимися периодами «молчания» (примечание авторов).



Рис. 3. Стимул, представленный матрицей, состоящей из 61 гексагонального элемента, в каждом из них происходит смена светлых и темных гексагонов в соответствии с m-последовательностью* (цит. по Зольниковой И.В. [73])

и специфичностью на всех стадиях глаукомного процесса, а потому может быть аналогом других диагностических тестов, используемых при этом заболевании [67].

Мультифокальная ЭРГ

Мультифокальная ЭРГ (мфЭРГ) была создана для топографического анализа электрической активности сетчатки и представляет собой запись локальных ответов колбочковой системы при световой адаптации во множестве точек [68]. МфЭРГ позволяет записать пространственное распределение локальной ЭРГ в короткий промежуток времени, используя одновременно множественное предъявление стимулов, т. е. визуальных сигналов [69]. Регистрируется ответ на стимулы гексагональной формы, входящие в матрицу, составленную из черных и белых гексагонов и предъявляемую псевдослучайным образом (рис. 3).

Пример кривых биоэлектрического ответа в каждом из 61 гексагональных участков представлен на рис. 4.

МфЭРГ может состоять из множества ступеней. Так, FOK (First Order Kernels) соответствует линейной части ответа и идентичен записи реакции после единичной вспышки (классический ЭРГ-сигнал). SOK (Second Order Kernels) характеризует реакцию на второй стимул, которая зависит от интервала между стимулами [71].

МфЭРГ FOK не информативна для оценки функции нейронов внутренней сетчатки при глаукоме, поскольку основным источником генерации её N1 и P1 компонентов являются биполярные клетки [71].

* M-последовательность, или последовательность максимальной длины (англ. Maximum length sequence, MLS) — псевдослучайная двоичная последовательность (примечание авторов).

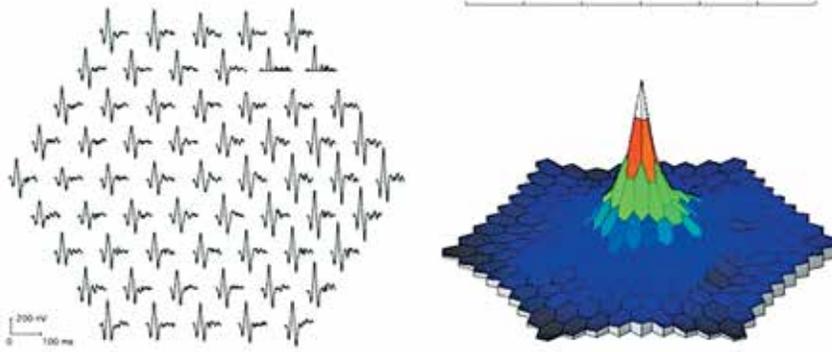


Рис. 4. Кривые биоэлектрического ответа в каждом из 61 гексагональных участков; представлено трехмерное отображение топографии плотности биоэлектрической активности мфЭРГ (цит. по Зольниковой И.В. [73])

Особый интерес для диагностики глаукомы представляет мфЭРГ SOK, так как она дает ценную информацию о повреждении внутренних слоев сетчатки, которая может быть полезна для определения потери центрального поля зрения и прогноза заболевания [72].

Несмотря на низкую специфичность метода, в отечественных и зарубежных исследованиях было показано, что мфЭРГ рано изменяется при глаукоме и, не являясь методом ранней диагностики, может использоваться для мониторинга эффективности лечения [73, 74].

Зрительные вызванные корковые потенциалы

Определение зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП) — известный метод диагностики заболеваний зрительных путей, широко применяющийся в офтальмологии, неврологии и нейрохирургии. ЗВКП представляют собой биопотенциалы главным образом зрительной коры головного мозга с вкладом подкорковых образований, возникающие в ответ на световое возбуждение сетчатки [75]. ЗВКП записываются с затылочной области головы и применяются для исследования функционального состояния зрительного нерва, а также для оценки зрительной коры головного мозга [76]. Любой нервный сигнал, достигающий зрительной коры головного мозга, должен проходить через слой ганглиозных клеток сетчатки. Таким образом, регистрация кортикальных ЗВКП также представляет способ электрофизиологического исследования функций ганглиозных клеток. В различных исследованиях было выявлено, что при глаукоме происходит увеличение латентности и/или снижение амплитуды в основном положительного компонента ЗВКП — P100 [24, 77, 78]. Parisi представил одновременную запись ПЭРГ и ЗВКП у здоровых пациентов, у пациентов с ПОУГ и с офтальмогипертензией [33]. При ПОУГ,

помимо изменений амплитуды ПЭРГ, была существенно снижена амплитуда ЗВП, тогда как при офтальмогипертензии полученные данные совпадали с таковыми в контроле. Более того, время передачи ретинокортикального сигнала, которое оценивали по разнице между латентностью ЗВП и ПЭРГ, было более длительным у пациентов с ПОУГ и обратно пропорционально по отношению к амплитуде ПЭРГ. Таким образом, дегенерация ганглиозных клеток сопровождается замедлением передачи сигнала по зрительному тракту, о чем можно судить при исследовании ЗВП.

Т.Г. Каменских и И.О. Колбнев предполагают, что стойкое снижение амплитуды пика P100 ЗВП при ПОУГ с нормализованным ВГД является неблагоприятным прогностическим признаком дальнейших необратимых структурных изменений головки зрительного нерва [79]. Наши исследования показали, что снижение амплитуды пика P100 ЗВП при ПОУГ тесно связано с нарушением венозного кровотока [80, 81].

ЗВП зависят от активности сетчатки и нервной проводимости по постретиальному зрительному пути. Таким образом, результаты измерения амплитуды и латентности ЗВКП могут быть изменены из-за факторов, независимых от глаукомного поражения ганглиозных клеток. Parisi сравнил данные ПЭРГ и ЗВКП с толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), измеренной методом ОКТ, у пациентов с глаукомой. При аномальных амплитуде и латентности ПЭРГ и ЗВП только данные ПЭРГ коррелировали с изменениями СНВС, тогда как корреляции между толщиной СНВС и параметрами ЗВКП не было обнаружено [33].

Синеколбочковые ЗВКП

Перспективной считают технику регистрации ЗВКП на движение, поскольку его восприятие передается чувствительными к глаукомному поражению клетками магноцеллюлярного пути. Применяют

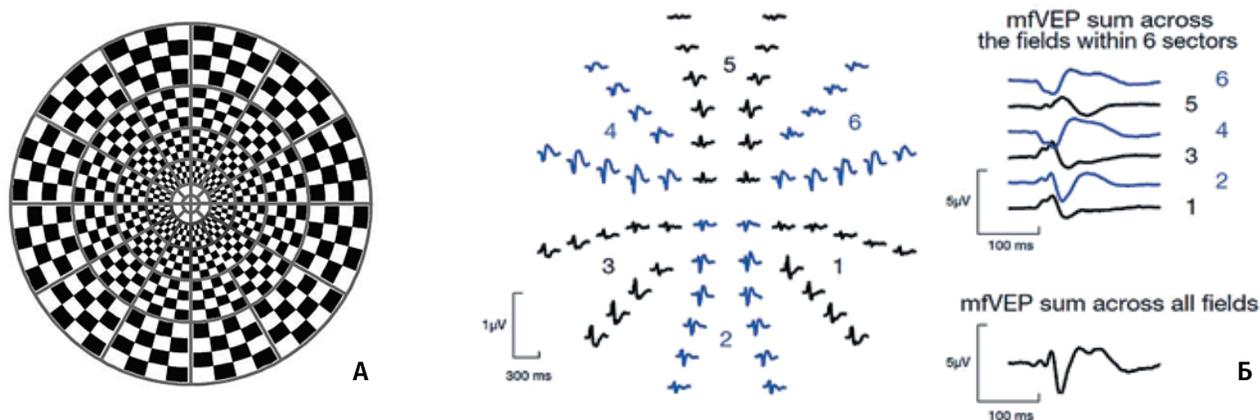


Рис. 5. Стимул (А) и протокол исследования (Б) с применением мультифокальных ЗВП. Сигнал в каждой из зон стимулируемого поля зрения, суммированный по 6 секторам поля зрения (цит. по Bach M. [98])

также синеконбочковые S-ЗВП, так как S-колбочковый кониоцеллюлярный путь поражается раньше, чем появляются дефекты полей зрения [10].

M.J. Korth et al. предложили метод ЗВП «голубой на желтом» как функциональный тест синечувствительного S-колбочкового пути [82], который можно применять для раннего выявления глаукомы. Этот S-колбочковый путь, как показали психофизические исследования [83-85], поражается при глаукоме до появления изменений по стандартной периметрии. Horn et al. [85], применив «синие на желтом» ЗВП в группе пациентов с препериметрической глаукомой, показали, что значительное удлинение латентности ЗВП происходит за 2 года до появления очевидных морфологических изменений в зрительном нерве.

Также существует технология ЗВП (SD-tVEP), основанная на предоставлении набора определенных стимулов, состоящих из низкоконтрастных и высококонтрастных квадратов шахматного поля. Данный вид ЗВП используется для получения ответов от магно- и парвоцеллюлярных проводящих путей зрительной системы [86-88], поскольку М-путь реагирует на слабоконтрастную стимуляцию, а П-путь отвечает на высококонтрастную стимуляцию [89, 90]. С. Pillai et al. определили, какой именно уровень контрастности является наилучшим для ранней диагностики глаукомы. Оказалось, что низкоконтрастная стимуляция позволяла наилучшим образом отличить начальную глаукому от нормы [91].

T.S. Prata et al. в своих исследованиях показали, что в случаях асимметричного глаукомного поражения результаты SD-tVEP значимо коррелируют с уровнем изменения поля зрения, оцениваемого по индексу MD. В глазах с более грубым выпадением поля зрения снижение амплитуды SD-tVEP было связано со снижением толщины сетчатки по данным ОКТ. Эти результаты показывают, что SD-tVEP может быть быстрым и объективным методом диагностики глаукомы, включая скрининг [92].

Мультифокальные ЗВП

Baseler et al. [93] были первыми, кто записал мультифокальные ЗВП (мфЗВП). Стимул МФЗВП представляет собой матрицу, напоминающую мишень для игры в дарты и состоящую из элементов шахматного паттерна (рис. 5). Стимул, предъявляемый на экране монитора, имеет угловые размеры, определяемые расстоянием между монитором и глазом, и составляет от 40 до 60° зрительного угла. Каждый элемент состоит из нескольких белых и черных клеток. Согласно рекомендациям ISCEV, усредненная яркость стимула составляет 100 кд/м², а яркость черных и белых клеток — 2 и 200 кд/м² соответственно. Исследование проводится монокулярно, пациент фиксирует взор на центре фиксационной фигуры (например, креста); аномалии рефракции корректируются для близости. Исследование проводится при стандартном комнатном освещении. Каждый элемент матрицы МФЗВП задается бинарной m-последовательностью, т. е. их предъявление является псевдослучайным, как и при исследовании мфЭРГ [94, 95].

С появлением мультифокальной техники ЗВП, по аналогии с мультифокальной электроретинограммой (мфЭРГ) [94], возможна регистрация множества зон поля зрения в течение всего нескольких минут. Такие потенциалы носят название мультифокальных зрительных потенциалов (мфЗВП) [96-111]. В последние годы эта методика вызывает значительный интерес, поскольку отличается от стандартной ЗВП [111].

При проведении пилотных исследований МФЗВП при развитой стадии ПОУГ на фоне сохранной остроты зрения и компенсированного офтальмотонуса было выявлено удлинение латентности основного позитивного компонента МФЗВП в центре и в кольцах 3, 4, что указывало на нарушение проведения возбуждения от сетчатки к зрительной коре в проекции соответствующих топографических зон [75]. В клинических и фундаментальных

работах, базирующихся на обследованиях значительного числа пациентов, также описаны изменения латентности мфЗВП при глаукоме. Это в равной степени касается как глаукомы нормального давления, так и высокого давления [94-100]. Более выраженной стадии глаукомного процесса соответствовало большее удлинение латентности мфЗВП.

МфЗВП оптимизированы для ранней диагностики глаукомы путем использования слабоконтрастных ахроматических стимулов [94, 112, 113]. При данном заболевании исследователи рекомендуют использовать черно-белый паттерн со 40% контрастностью, поскольку предъявление стимула пониженной контрастности раньше выявляет дисфункцию магноцеллюлярных ганглиозных клеток сетчатки, характерную для глаукомы: их апоптоз возникает раньше, чем парвоцеллюлярных ганглиозных клеток [113]. Другой вариант стимуляции мфЗВП заключается в предъявлении паттерна «голубой на желтом». Такой метод более чувствителен, чем классический высококонтрастный [112]. Хорошо известно, что сине-желтая периметрия также более чувствительна для ранней диагностики глаукомы, чем классические пороговые методы оценки поля зрения. Это обусловлено повышенной чувствительностью механизмов, обеспечивающих восприятие коротковолнового спектра излучения, иначе говоря, ранним поражением синих колбочковых путей [114].

Hood et al. [99] продемонстрировали, что исследование поля зрения на периметре Humphrey и монокулярные мфЗВП выявляют сравнительно одинаковое количество дефектов у пациентов с ранними и умеренными глаукомными изменениями. При межочулярном сравнении мфЗВП выявляют больше аномалий по сравнению с периметрией; однако, хотя аномалии, зафиксированные с помощью мфЗВП, и были пропущены при периметрии, обратная ситуация также имела место. Goldberg et al. [115] сообщили, что исследование методом мфЗВП выявляло дефекты при глаукоме практически во всех случаях, когда имелись дефекты поля зрения, зафиксированные периметрией. Также они обнаружили, что примерно у 60% пациентов с глаукомой в парном глазу были выявлены аномальные результаты мфЗВП, что позволяло предположить у них препериметрическую стадию глаукомы. В то же время мфЗВП пока рассматриваются более как метод мониторинга глаукомы в качестве дополнения к стандартной автоматической периметрии (САП).

Электроокулография

Электроокулография (ЭОГ) регистрирует изменения постоянного потенциала глаза при последовательном изменении периодов темновой и световой адаптации. ЭОГ используется для оценки функционального состояния пигментного эпителия сетчатки, например, при макулярной дистрофии Беста [116, 117]. Для диагностики ПОУГ метод не применяется.

Заключение

В настоящее время среди электрофизиологических исследований в офтальмологии паттерн ЭРГ является наиболее распространенным и эффективным методом для раннего выявления глаукомы. Наряду с этим большой интерес для ранней диагностики и динамического наблюдения пациентов с глаукомой представляют ЗВКП, которые отражают функцию зрительной коры головного мозга и зрительного нерва. И хотя оба метода не имеют большого самостоятельного значения в диагностике глаукомы, они, несомненно, могут быть использованы в качестве важных дополнительных тестов в диагностическом процессе.

Литература/References

1. Нестеров А.П. Глаукома — дискуссионные проблемы. РМЖ. Клиническая офтальмология 2004; 5(2):49-51. [Nesterov A.P. Glaucoma — discussion problems. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2004; 5(2):49-51. (In Russ.)].
2. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М.: Медицина, 2001; 350 с. [Volkov V.V. Glaucoma pri psevdonormal'nom davlenii. [Glaucoma with pseudonormal pressure.]. M.: Meditsina, 2001; 350 p. (In Russ.)].
3. Николлс Дж. Г., Мартин А.Р., Валлас Б. Дж. и др. От нейрона к мозгу. М.: Едиториал УРСС, 2003; 672 с. [Nikolls Dzh. G., Martin A.R., Vallas B. Dzh. et. al. Ot neyrona k mozgu. [From neuron to brain.]. M.: Editorial URSS, 2003; 672 p. (In Russ.)].
4. Dreyer E.B., Zurakowski D., Schumer R.A., Podos S.M., Lipton S.A. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(3):299-305. doi:10.1001/archophth.1996.01100130295012.
5. Курышева Н.И., Иртегова Е.Ю., Паршунина О.А., Киселева Т.Н. Поиск новых маркеров в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2015; 3:23-29. [Kuryshева N.I., Irtegovaya E.Yu., Parshunina O.A., Kiseleva T.N. The search for new markers in the early diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2015; 3:23-29. (In Russ.)].
6. Курышева Н.И., Паршунина О.А. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 14(2):22-31. [Kuryshева N.I., Parshunina O.A. Optical coherence tomography in glaucoma diagnosis. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 14(2):22-31. (In Russ.)].
7. Osborne N.N., Melena J. et al. A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(10):1252-1259. doi:10.1136/bjo.85.10.1252.
8. Kaur C., Foulds W.S., Ling E.A. Blood retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Progr Retinal Eye Res* 2008; 27(6):622-647. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.09.003.
9. Шамшинова А.М., Казарян А.А., Куроедов А.В. Электроретинограмма при глаукоме. *Глаукома* 2006; 2:3-8. [Shamshinova A.M., Kazaryan A.A., Kuroedov A.V. Elektroretinogramma pri glaukome. [Electroretinogram pri glaucoma]. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2006; 2:3-8. (In Russ.)].
10. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11(2):41-49.
11. Grozdanic S.D., Betts D.M., Sakaguchi D.S., Kwon Y.H., Kardon R.H., Sonea I.M. Temporary elevation of the intraocular pressure by cauterization of vortex and episcleral veins in rats causes functional deficits in the retina and optic nerve. *Exp Eye Res* 2003; 77(1):27-33. doi:10.1016/s0014-4835(03)00089-7.
12. Newman E.A., Frishman L.J. The b-wave. In: Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. J.R. Heckenlively, G.B. Arden (eds.), Mosby Year Book, 1991; 11:101-111.

13. Haugh L.M., Griff E.R., Linsenmeier R.A. Light-evoked oxygen responses in the isolated toad retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32(4):671. doi:10.1016/s0014-4835(95)80060-3.
14. Зуева М.В., Цапенко И.В., Резвых С.В. Электрофизиология в ранней диагностике глаукомы. [Электронный ресурс]. 2011-2016. URL: http://www.stormoff.ru/articles_565_40.html Дата обращения: 4.05.2016. [Zueva M.V., Tsapenko I.V., Rezvykh S.V. Elektrofizyologiya v ranney diagnostike glaukomy. [Electronic resource]. 2011-2016. URL: http://www.stormoff.ru/articles_565_40.html (accessed: 4.05.2016). (In Russ.)].
15. Казарян А.А., Шамшинова А.М. Колбочковая система сетчатки и глаукома. *Офтальмология* 2006; 3(2):24-28. [Kazaryan A.A., Shamshinova A.M. Cone system of the retina and glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 3(2):24-28. (In Russ.)].
16. Drasdo N., Aldebasi Y.H., Chiti Z., Mortlock K.E., Morgan J.E., North R.V. The S-Cone PhNR and pattern ERG in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(6):1266-1272.
17. Юрьева Т.Н., Худогов А.А. Эффективность электрофизиологических методов диагностики допериметрической стадии глаукомы. *Вестник ОГУ* 2010; 12:247-249. [Yur'eva T.N., Khudonogov A.A. The efficiency of electrophysiological diagnostic methods of preperimetric glaucoma. *Vestnik OGU* 2010; 12:247-249. (In Russ.)].
18. Зуева М.В., Цапенко И.В. Современные представления о параллельности зрительных путей. В кн.: Клиническая физиология зрения. Под ред. А.М. Шамшиновой, А.А. Яковлева, Е.В. Романовой. М.: ПБОЮЛ «Т.М. Андреева», 2002; 70-91. [Zueva M.V., Tsapenko I.V. Modern concepts of parallel visual pathways. In: Clinical physiology of vision. Eds. A.M. Shamshinova, A.A. Yakovleva, E.V. Romanovoi. M.: PBOYuL «T.M. Andreeva», 2002; 70-91. (In Russ.)].
19. Dong C.J., Agey P., Hare W.A. Origins of the electroretinogram oscillatory potentials in the rabbit retina. *Vis Neurosci* 2004; 21(4):533-543. doi:10.1017/s0952523804214043.
20. Казарян А.А., Шамшинова А.М. Осцилляторные потенциалы и ишемические процессы при глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2006; 4:28-30. [Kazaryan A.A., Shamshinova A.M. Oscillatory potentials and ischemic processes in glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2006; 4:28-30. (In Russ.)].
21. Moskowitz A., Hansen R.M., Fulton A.B. ERG oscillatory potentials in infants. *Doc Ophthalmol* 2005; 110(2-3):265-270. doi:10.1007/s10633-005-1983-x.
22. Rangaswamy N.V., Zhou W., Harwerth R.S., Frishman L.J. Effect of experimental glaucoma in primates on oscillatory potentials of the slow-sequence mfERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(2):753-767.
23. May J.G., Ralston J.V., Reed J.L. et al. Loss in pattern-elicited electroretinograms in optic nerve dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:418-422. doi:10.1016/0002-9394(82)90131-3.
24. Bobak P., Bodis Wollner I., Harnois C. et al. Pattern electroretinograms and visual-evoked potentials in glaucoma and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:72-83. doi:10.1016/0002-9394(83)90457-9.
25. Wanger P., Persson H.E. Pattern-reversal electroretinograms in unilateral glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:749-753. doi:10.1007/978-94-009-7275-9_41.
26. Bach M., Hiss P., R ver J. Check-size specific changes of pattern electroretinogram in patients with early open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1988; 69:315-322. doi:10.1007/bf00154412.
27. Bach M., Speidel Fiaux A. Pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 1989; 73:173-181. doi:10.1007/bf00155035.
28. Bayer A.U., Maag K.P., Erb C. Detection of optic neuropathy in glaucomatous eyes with normal standard visual fields using a test battery of short-wavelength automated perimetry and pattern electroretinography. *Ophthalmology* 2002; 109:1350-1361. doi:10.1016/s0161-6420(02)01100-4.
29. Garway Heath D.F., Holder G.E., Fitzke F.W. et al. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:2213-2220.
30. Korth M., Horn F., Storck B. et al. The pattern-evoked electroretinogram (PERG): age-related alterations and changes in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227:123-130. doi:10.1007/bf02169783.
31. Maddess T., James A.C., Goldberg I. et al. Comparing a parallel PERG, automated perimetry, and frequency-doubling thresholds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:3827-3832.
32. Papst N., Bopp M., Schnaudigel O.E. The pattern evoked electroretinogram associated with elevated intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1984; 222:34-37. doi:10.1007/bf02133775.
33. Parisi V., Manni G., Centofanti M. et al. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 2001; 108:905-912. doi:10.1016/s0161-6420(00)00644-8.
34. Pfeiffer N., Tillmon B., Bach M. Predictive value of the pattern electroretinogram in high-risk ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:1710-1715.
35. Porciatti V., Falsini B., Brunori S. et al. Pattern electroretinogram as a function of spatial frequency in ocular hypertension and early glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1987; 65:349-355. doi:10.1007/bf00149941.
36. Price M.J., Drance S.M., Price M. et al. The pattern electroretinogram and visual-evoked potential in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226:542-547. doi:10.1007/bf02169202.
37. Trick G.L., Bickler Bluth M., Cooper D.G. et al. Pattern reversal electroretinogram (PRERG) abnormalities in ocular hypertension: correlation with glaucoma risk factors. *Curr Eye Res* 1988; 7:201-206. doi:10.3109/02713688808995749.
38. Wanger P., Persson H.E. Pattern-reversal electroretinograms in ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 1985; 61:27-31. doi:10.1007/bf00143212.
39. Weinstein G.W., Arden G.B., Hitchings R.A. et al. The pattern electroretinogram (PERG) in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:923-928. doi:10.1001/archophth.1988.01060140069027.
40. Van den Berg T.J., Riemsdag F.C., de Vos G.W. et al. Pattern ERG and glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol* 1986; 61:335-341. doi:10.1007/bf00142361.
41. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999; 415 с. [Shamshinova A.M., Volkov V.V. Funktsional'nye metody issledovaniya v oftalmologii. [Functional methods of research in ophthalmology.] M.: GEOTAR-Media, 1999; 415 p. (In Russ.)].
42. Arden G.B., Hogg C.R., Holder G.E. Gold foil electrodes: a two-center study of electrode reliability. *Doc Ophthalmol* 1994; 86:275-284. doi:10.1007/bf01203551.
43. Dawson W.W., Trick G.L., Litzkow C.A. Improved electrode for electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18:988-991.
44. Hess R.F., Baker C.L. Jr. Human pattern evoked electroretinogram. *J Neurophysiol* 1984; 51:939-951.
45. Zapf H.R., Bach M. The contrast characteristic of the pattern electroretinogram depends on temporal frequency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237:93-99. doi:10.1007/s004170050201.
46. Otto T., Bach M. Retest variability and diurnal effects in the pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 1996; 92:311-323. doi:10.1007/bf02584085.
47. Bach M., Hawlina M., Holder G.E. et al. Standard for pattern electroretinography. *International Society for Clinical Electrophysiology of Vis Doc Ophthalmol* 2000; 101:11-18.
48. Holder G.E. Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol* 1987; 71:166-171. doi:10.1136/bjo.71.3.166.
49. Johnson M.A., Drum B.A., Quigley H.A. et al. Pattern-evoked potentials and optic nerve fiber loss in monocular laser-induced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:897-907.
50. Bach M., Hoffman M.B. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *Optom Vis Sci* 2008; 85(6):386-395. doi:10.1097/OPX.0b013e318177ebf3.
51. Hiss P., Fahl G. Veränderungen im Muster-Elektroretinogramm bei Glaukom und okulärer Hypertension sind reizfrequenzabhängig. *Fortschr Ophthalmol* 1991; 88:562-565.

52. Bach M., Gerling J., Geiger K. Optic atrophy reduces the pattern electroretinogram for both fine and coarse stimulus patterns. *Clin Vis Sci* 1992; 7:327-333.
53. Ventura L.M., Porciatti V. Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reduction: a pilot study. *Ophthalmology* 2005; 112(1):20-27.
54. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G. et al. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1124-1136.
55. Rangaswamy N.V. et al. Effects of spectral characteristics of Ganzfeld stimuli on the photopic negative response (PhNR) of the ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(10):4818-4828. doi:10.1167/iovs.07-0218.
56. Machida S. et al. Photopic ERG negative response from amacrine cell signaling in RCS rat retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(1):442-452. doi:10.1167/iovs.07-0291.
57. Machida S. et al. Photopic negative response of focal electroretinograms in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(12):5636-5644. doi:10.1167/iovs.08-1946.
58. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest Ophthalmol* 2000; 41:2797-2810.
59. Viswanathan S., Viswanathan S., Frishman L.J., Van Alstine A.W., Lou X., Swanson W.H. Multifocal photopic negative responses (mfPhNR) of macaques and humans. *Invest Ophthalmol* 2009; 50:4758.
60. Chen H., Zhang M., Huang S., Wu D. The photopic negative response of flash ERG in nonproliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2008; 117(2):129-135. doi:10.1007/s10633-008-9114-0.
61. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Walters J.W. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:514-522.
62. Rangaswamy N.V., Frishman L.J., Dorontheo E.U., Schiffman J.S., Bahrani H.M., Tang R.A. Photopic ERGs in patients with optic neuropathies: comparison with Primate ERGs after pharmacologic blockade of inner retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3827-3837.
63. Drasdo N., Aldebasi Y.H., Chiti Z., Mortlock K.E., Morgan J.E., North R.V. The s-cone PHNR and pattern ERG in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:1266-1272.
64. Machida S., Gotoh Y., Toba Y., Ohtaki A., Kaneko M., Kurosaka D. Correlation between photopic negative response and retinal layer thickness and optic disc topography in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:2201-2207. doi:10.1167/iovs.07-0887.
65. North R.V., Jones A.L., Drasdo N., Wild J.M., Morgan J.E. Electrophysiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 1212-1216. doi: 10.1167/iovs.09-3409.
66. Machida S., Kaneko M., Kurosaka D. Regional variations in correlation between photopic negative response of focal electroretinograms and ganglion cell complex in glaucoma. *Curr Eye Res* 2015; 40(4):439-449. doi:10.3109/02713683.2014.922196.
67. Kirkiewicz M., Lubiński W., Penkala K. Photopic negative response of full-field electroretinography in patients with different stages of glaucomatous optic neuropathy. *Doc Ophthalmol* 2016; 132(1): 57-65. doi:10.1007/s10633-016-9528-z.
68. Marmor M.F., Hood D., Keating D. et al. Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol* 2003; 106:105-115.
69. Nagatomo A., Nao-i N., Maruiwa F., Arai M., Sawada A. Multifocal electroretinograms in normal subjects. *Jpn J Optalmol* 1998; 42(2):129-135.
70. Зольникова И.В. Мультифокальная электроретинография в норме. *Офтальмология* 2006; 3(3):60-66. [Zol'nikova I.V. Multifocal electroretinography in norm. *Ophthalmology* 2006; 3(3):60-66. (In Russ.)].
71. Шелудченко В.М. Введение в мультифокальный анализ электрического биопотенциала сетчатки. *Вестник офтальмологии* 2009; 1:8-13. [Sheludchenko V.M. Introduction to multifocal analysis of the electrical action potential of the retina. *Vestn Ophthalmol* 2009; 1:8-13. (In Russ.)].
72. Glybina I.V. Quantitative characteristics of second-order kernel (sok) of multifocal electroretinogram (mfERG) in different retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(13):5345.
73. Hasegawa S., Takagi M., Usui T., Takada R., Abe H. Waveform changes of the first-order multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(6):1597-1603.
74. Зуева М.В. Фундаментальная офтальмология: роль электрофизиологических исследований. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(6):28-36. [Zueva M.V. Fundamental ophthalmology: the role of electrophysiological studies. *Vestn Ophthalmol* 2014; 130(6):28-36. (In Russ.)].
75. Зольникова И.В., Чудин А.В., Егорова И.В. Мультифокальные зрительные вызванные потенциалы в диагностической практике. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 3:99-105. [Zol'nikova I.V., Chudin A.V., Egorova I.V. Multifocal visual evoked potentials in diagnostic practice. *Russian Ophthalmological J* 2013; 3:99-105. (In Russ.)].
76. Odom J.V., Bach M., Barber C. et al. Visual evoked potentials standard. *Doc Ophthalmol* 2004; 108:115-123. doi:10.1023/b:doop.0000036790.67234.22.
77. Marx M.S., Bodis Wollner I., Lustgarten J.S. et al. Electrophysiological evidence that early glaucoma affects foveal vision. *Doc Ophthalmol* 1987; 67:281-301. doi:10.1007/bf00144282.
78. Parisi V. Neural conduction in the visual pathways in ocular hypertension and glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:136-142. doi:10.1007/bf00941720.
79. Каменских Т.Г., Колбнев И.О. Роль лазерной ретинометрии и зрительных вызванных потенциалов в повышении информативности мониторинга первичной открытоугольной глаукомы при нормализованном внутриглазном давлении. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2006; 7(1):20-22. [Kamenskikh T.G., Kolbenev I.O. The role of laser retinal tomography and visual evoked potentials in enhancing the informative value of monitoring of primary open-angle glaucoma with normalized intraocular pressure. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2006; 7(1):20-22. (In Russ.)].
80. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Ходак Н.А., Иртегова Е.Ю. Исследование биоэлектрической активности и регионарной гемодинамики при глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2012; 3:91-94. [Kuryшева N.I., Kiseleva T.N., Khodak N.A., Irtegovaya E.Yu. Study of bioelectric activity and regional hemodynamics in glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2012; 3: 91-94. (In Russ.)].
81. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Ходак Н.А., Иртегова Е.Ю. Исследование взаимосвязи показателей электроретинографии и регионарной гемодинамики глаза при глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2013; 2:5-9. [Kuryшева N.I., Kiseleva T.N., Khodak N.A., Irtegovaya E.Yu. Study of interrelation between electroretinography and regional hemodynamics of the eye in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 2:5-9. (In Russ.)].
82. Korth M.J., Jünemann A.M., Horn F.K. et al. Synopsis verschiedener sinnesphysiologischer Untersuchungen in der Glaukom-Fruhdiagnose- Zeitliche und örtliche Kontrastempfindlichkeit, Helligkeits- und Farbkontrast-Muster-ERG, Blau-auf-gelb-VEP. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 216:360-368. doi:10.1055/s-2000-10582.
83. Johnson C.A., Spry P.G.D., Cioffi G.A. et al. Evaluation of a variety of visual function tests in ocular hypertension and early glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:104.
84. Spry P.G., Johnson C.A., Mansberger S.L. et al. Psychophysical investigation of ganglion cell loss in early glaucoma. *J Glaucoma* 2005; 14:11-19. doi:10.1097/01.jgg.0000145813.46848.b8.
85. Horn F.K., Jonas J.B., Budde W.M. et al. Monitoring glaucoma progression with visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1828-1834.
86. Tello C., De Moraes C.G.V., Prata T.S. et al. Repeatability of shortduration transient visual evoked potentials in normal subjects. *Doc Ophthalmol* 2010; 120:219-228. doi: 10.1007/s10633-010-9216-3.
87. Prata T.S., Lima V.C., De Moraes C.G.V. et al. Short duration transient visual evoked potentials in glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2012; 21:415-419. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182182551.

88. Odom J.V., Bach M., Barber C. et al. Visual evoked potential standard. *Doc Ophthalmol* 2004; 108:115-123.
89. Souza G.S., Gomes B.D., Saito C.A., da Silva Filho M., Silveira L.C. Spatial luminance contrast sensitivity measured with transient VEP: comparison with psychophysics and evidence of multiple mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3396-3404.
90. Morgan J.E. Selective cell death in glaucoma: does it really occur? *Br J Ophthalmol* 1994; 78:875-880.
91. Pillai C., Ritch R., Derr P., Gonzalez A., Kopko Cox L. et al. Sensitivity and specificity of short-duration transient visual evoked potentials (SD-tVEP) in discriminating normal from glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(4):2847-2852. doi:10.1167/iovs.12-10097.
92. Prata T.S., Lima V.C., De Moraes C.G., Trubnik V., Derr P. et al. Short duration transient visual evoked potentials in glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2012; 21(6):415-420. doi:10.1097/IJG.0b013e3182182551.
93. Baseler H.A., Sutter E.E., Klein S.A. et al. The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90:65-81.
94. Зольникова И.В., Шамшинова А.М. Мультифокальная электро-ретинография: происхождение и диагностическое значение. *Вестник офтальмологии* 2005; 121(3):47-50. [Zol'nikova I.V., Shamshinova A.M. Multifocal electroretinography: the origin and diagnostic value. *Vestn Ophthalmol* 2005; 121(3):47-50. (In Russ.)].
95. Meigen T., Bach M. Electrophysiology in the diagnosis of glaucoma. In: *Glaucoma*. Eds. F. Grehn, R. Stamper. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2006; 73-90.
96. Chen C.S., Hood D.C., Zhang X. et al. Repeat reliability of the multifocal visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2003; 12(5):399-408. doi:10.1097/00061198-200310000-00002.
97. Hood D.C., Ghadiali Q., Zhang J.C. et al. Contrast-response functions for multifocal visual evoked potentials: a test of a model relating V1 activity to multifocal visual evoked potentials activity. *J Vis* 2006; 24(5):580-593. doi:10.1167/6.5.4.
98. Hood D.C., Greenstein V.C. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(2):201-251. doi:10.1016/s1350-9462(02)00061-7.
99. Hood D.C., Thienprasiddhi P., Greenstein V.C. et al. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(2):492-498. doi:10.1167/iovs.03-0602.
100. Ketner S., De Moraes C.G., Teng C.C. et al. Beta-zone parapapillary atrophy and multifocal visual evoked potentials in eyes with glaucomatous optic neuropathy. *Doc Ophthalmol* 2011; 123(1):43-50. doi:10.1007/s10633-011-9280-3.
101. Klistorner A., Garrick R., Paine M. et al. Relationship between chronic demyelination of the optic nerve and short term axonal loss. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(3):311-314. doi:10.1136/jnnp-2011-300928.
102. Kolbe S., Bajraszewski C., Chapman C. et al. Diffusion tensor imaging of the optic radiations after optic neuritis. *Hum Brain Mapp* 2012; 33(9):2047-2061. doi:10.1002/hbm.21343.
103. Kolbe S., Chapman C., Nguyen T. et al. Optic nerve diffusion changes and atrophy jointly predict visual dysfunction after optic neuritis. *Neuroimage* 2009; 45(3):679-686. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.12.047.
104. Laron M., Cheng H., Zhang B. et al. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2010; 16(4):412-426. doi:10.1177/1352458509359782.
105. Martins A., Balachandran C., Klistorner A.I. et al. Effect of pupil size on multifocal pattern visual evoked potentials. *Clin Exp Ophthalmol* 2003; 31(4):354-356. doi:10.1046/j.1442-9071.2003.00669.x.
106. Nakamura M., Ishikawa K., Nagai T., Negi A. Receiver-operating characteristic analysis of multifocal VEPs to diagnose and quantify glaucomatous functional damage. *Doc Ophthalmol* 2011; 123(2):93-108. doi:10.1007/s10633-011-9285-y.
107. Punjabi O.S., Stamper R.L., Bostrom A.G. et al. Topographic comparison of the visual function on multifocal visual evoked potentials with optic nerve structure on Heidelberg retinal tomography. *Ophthalmology* 2008; 115(3):440-446. doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.025.
108. Rodarte C., Hood D.C., Yang E.B. et al. The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(9):1132-1136. doi:10.1136/bjo.2006.095158.
109. Xin D., Greenstein V.C., Ritch R. et al. A comparison of functional and structural measures for identifying progression of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(1):519-526. doi:10.1167/iovs.10-5174.
110. Weizer J.S., Musch D.C., Niziol L.M., Khan N.W. Multifocal visual evoked potentials for early glaucoma detection. *Ophthalmic Surg Lasr Imag* 2012; 43(4):335-340. doi:10.3928/15428877-20120618-07.
111. Odom J.V., Bach M., Brigell M. et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials — (2009 update). *Doc Ophthalmol* 2010; 120(1):111-119. doi:10.1007/s10633-009-9195-4.
112. Arvind H., Graham S., Leaney J. et al. Identifying preperimetric functional loss in glaucoma: a blue-on-yellow multifocal visual evoked potentials study. *Ophthalmology* 2009; 116(6):1134-1141. doi:10.1016/j.ophtha.2008.12.041.
113. Arvind H., Klistorner A., Grigg J., Graham S.L. Low-luminance contrast stimulation is optimal for early detection of glaucoma using multifocal visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(6):3744-3750. doi:10.1167/iovs.10-6057.
114. Sample P.A., Weinreb R.N., Boynton R.M. Blue-on-yellow color perimetry. *ARVO Abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27:159.
115. Goldberg I., Graham S.L., Klistorner A.I. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:29-39. doi:10.1016/s0002-9394(01)01294-6.
116. Marmor M.F. Standard for clinical electro-oculography. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:601-604. doi:10.1001/archophth.1993.01090050035023.
117. Зольникова И.В., Рогатина Е.В., Орловская Л.С., Пономарева Е.Н. Мультифокальная, макулярная и паттерн-ЭРГ при вителлиформной макулодистрофии Беста. *Офтальмология* 2006; 3(2):29-36. [Zol'nikova I.V., Rogatina E.V., Orlovskaya L.S., Ponomareva E.N. Multifocal, macular and pattern ERG in Best vitelliform macular degeneration.] *Ophthalmology* 2006; 3(2):29-36. (In Russ.)].

Поступила 25.05.2016

Правила подачи статей в «Национальный журнал глаукома»

Статья направляется в редакцию в 2-х печатных и одном электронном экземпляре на CD-R на адрес редакции. Последний лист подписывается всеми авторами и руководителем учреждения, заверяется печатью. Статьи также принимаются по E-mail.

Форматирование

Формат страницы А4, поля – по 2,5 см, шрифт Times New Roman, 14 размер, полуторный межстрочный интервал, отступ первой строки 0,5 см, выравнивание по ширине.

Титульный лист

- 1) Название;
 - 2) Фамилии И.О. авторов, их ученая степень и основная должность;
 - 3) Название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории) и почтовый адрес с индексом;
 - 4) Фамилия И.О., контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.
- Далее вышеуказанная информация дублируется на английском языке;
- 5) Источники финансирования (гранты и пр.), а также сообщение о возможном конфликте интересов;
 - 6) Сокращенный заголовок (4-6 слов).

Резюме

Структура: ЦЕЛЬ, МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ, ЗАКЛЮЧЕНИЕ, КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА.

Объем: не менее 250 слов оригинальных статей, не менее 150 слов для обзоров. Фамилии И.О. авторов, название статьи, резюме и ключевые слова полностью на английском языке.

Текст статьи

Объем оригинальных статей (без титульных листов, резюме и литературы) – не менее 15 страниц. Структура оригинальных статей: цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение.

Иллюстративный материал

Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными. На каждый рисунок должна быть сделана ссылка в статье. Каждый рисунок следует представлять отдельным файлом в формате JPG или TIFF, с разрешением не менее 300 dpi. Электронные файлы рисунков должны позволять воспроизвести высокое качество изображения в электронной версии журнала.

Диаграммы выполняются в MS Excel и вставляются в текст, отдельными файлами не присылаются.

Таблицы размещаются в тексте статьи. Все разъяснения даются в сносках.

Список литературы

Единый список литературы начинают с нового листа, озаглавливая его «Литература/References».

Все русскоязычные источники приводят на русском и английском языках (см. примеры ниже).

Нумерация в списке литературы осуществляется по порядку цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

В оригинальной статье желательно упоминание не менее 30 источников, в обзоре – не менее 100.

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ тезисы, статьи из сборников трудов, материалы конференций, диссертации.

Оформление литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI доступен на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Журнальная статья

1. Alm A., Nilsson S.F. Uveoscleral outflow – a review. *Exper Eye Res* 2009; 88(4):760-768. doi 10.1016/j.exer.2008.12.012.

2. Волков В.П. Функциональная морфология гонад при антипсихотической терапии. *Проблемы эндокринологии* 2014; 60(4):30-34. [Volkov V.P. Functional morphology of gonads under conditions of antipsychotic therapy. *Problemy endokrinologii* 2014; 60(4):30-34. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460430-34.

Книга

1. Anand-Apte B., Hollyfield J.G. Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature. Cleveland: Elsevier; 2010.

2. Бызов А.Л. Электрофизиологические исследования сетчатки. М.: Наука; 1966. [Byzov A.L. Elektro-fiziologicheskie issledovaniya setchatki [Electrophysiological studies of the retina]. Moscow, Nauka Publ.; 1966. (In Russ.)].

Рецензирование

Все научные статьи подлежат рецензированию. Рецензирование проводится конфиденциально двойным слепым методом: авторы статьи и рецензенты не знают имен друг друга.

Авторские экземпляры не предусмотрены. Журнал можно получить только по подписке.

Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных работ.



ПРОЛАТАН®

латанопрост 0,005%

Эффективное, безопасное
и комфортное лечение глаукомы

- 💧 Эффективно снижает внутриглазное давление¹
- 💧 Действует 24 часа, не допуская колебаний ВГД в течение суток¹
- 💧 Обладает хорошей переносимостью и безопасностью¹
- 💧 Используется 1 раз в сутки²



ЛП-002748 от 10.12.2014

1. Camras CB et al. Latanoprost, a prostaglandin analog for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. Ophthalmology. 1996 Nov; 103 (11): 1026-24. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Пролатан



000 «Сентисс Рус» 111033, г. Москва, Золоторожский вал, д. 11, стр. 21.
Тел.: +7 (495) 229-76-63, факс: +7 (495) 229-76-64
e-mail: sentiss@sentisspharma.com

Реклама

ПОЛНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЙ

ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ СЕТЧАТКИ



РЕТИНАЛАМИН®

- Тканеспецифичный биорегулятор с уникальным полипептидным составом^{1,2}
- Обладает интегративным ретинопротекторным и ангиопротекторным действием^{1,2}
- Имеет расширенный комплекс офтальмологических показаний¹

GEROPHARM.RU



ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РЕТИНАЛАМИН®. Рег. уд. ЛС-000684 от 05.02.2016.
2. Трофимова С.В. Возрастные особенности регуляторного действия пептидов при пигментной дегенерации сетчатки (экспериментально-клиническое исследование // дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.53; 14.00.08. – СПб, 2003. – 212 с.