

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

2
Том 16/2017



В НОМЕРЕ:

**Состояние офтальмотонуса у пациентов с глаукомой
после факоэмульсификации**

Частота гериатрических синдромов у пациентов с глаукомой

**15-летний опыт комбинированной хирургии катаракты
и глаукомы**

**Заболевания щитовидной железы и первичная
открытоугольная глаукома**

**Ганглиозные клетки сетчатки: возможности
нейропротекции при глаукоме**



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 применения глазных капель, не содержащих консервантов. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тафлупросту, тимололу или любому из 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 синоatriальную 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, появлением 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

Подготовлено: январь 2016

Оригинальные статьи

- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Козлова И.В., Косова Дж.В.А.
Состояние офтальмотонуса у пациентов с глаукомой после фактоэмульсификации. 3
- Макогон А.С., Макогон С.И.
Частота гериатрических синдромов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. 8
- Лебедев О.И., Четвергова А.Е., Суров А.В., Печкурова Т.А., Калижникова Е.А.
Патогенетические механизмы гипотензивного действия α_2 -адреномиметиков. 19
- Петров С.Ю., Макарова А.С., Волжанин А.В.
Эффективность и безопасность дженериковых препаратов гипотензивного действия. 27
- Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Соловьева Г.М., Баталина Л.В.
15-летний опыт комбинированной хирургии катаракты и глаукомы. 38
- Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Рашитова Д.Р.
Инвалидность вследствие глаукомы в Республике Башкортостан. 48
- Сидорова А.В., Ходжаев Н.С., Старостина А.В.
Возможности применения ExPRESS-шунта в лечении вторичной глаукомы, вызванной эмульгированием силиконового масла у пациентов после витреоретинальных вмешательств. 57
- Алексеев И.Б., Иомдина Е.Н., Аливердиева М.А., Стулова А.Н., Непесова О.М.
Заболевания щитовидной железы и первичная открытоугольная глаукома: есть ли связь? 63
- Камилов Х.М., Максудова Л.М.
Характер клинических проявлений ожогов глаз у пациентов с различным фенотипом ацетилирования при нормализованном внутриглазном давлении. 69

Обзор литературы

- Габашвили А.Н., Еричев В.П., Нестерова Т.В., Суббот А.М.
Ганглиозные клетки сетчатки: возможности нейропротекции при глаукоме. 74
- Петров С.Ю., Волжанин А.В.
Синустратекулектomia: история, терминология, техника. 82
- Германова В.Н., Волжанин А.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В., Петров С.Ю.
Циклоспорин А в хирургическом лечении глаукомы: перспективы и возможности. 92

Фото на обложке:

- Интерфейс фемтосекундной лазерной установки FEMTEC, используемый для исследования увеосклерального оттока.
- Биомикроскопия переднего отрезка глаза пациента после витреоретинального вмешательства через 12 месяцев после имплантации ExPRESS-шунта. Афакия, авитрия.

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)

Mamikonian 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 (Denmark)

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 June 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:

107023 Moscow, Zhuravleva square, build. 10, office 202.

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

E-mail: aprilpublish@mail.ru

Printed by «Buki Vedi».

Original articles

Avetisov S.E., Erichiev V.P., Kozlova I.V., Kosova J.V.A.

IOP after phacoemulsification in patients with glaucoma..... 3

Makogon A.S., Makogon S.I.

The prevalence of geriatric syndromes in patients with primary open-angle glaucoma 8

Lebedev O.I., Chetvergova A.E., Surov A.V., Pechkurova T.A., Kalizhnikova E.A.

Pathogenic mechanism of α_2 -adrenergic agonists hypotensive action 19

Petrov S.Yu., Makarova A.S., Volzhanin A.V.

Study of the efficacy and safety of generic antihypertensive drugs 27

Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu., Solovyeva G.M., Batalina L.V.

15-years of experience of cataract and glaucoma surgery with phacoemulsification combined with non-penetrating deep sclerectomy 38

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

Disability caused by glaucoma in the Republic of Bashkortostan..... 48

Sidorova A.V., Khodjaev N.S., Starostina A.V.

The potential of ExPRESS Mini Glaucoma Shunt implantation in the treatment of secondary glaucoma induced by silicone oil emulsification in patients after vitrectomy 57

Alekseev I.B., Iomdina E.N., Aliverdieva M.A., Stulova A.N., Nepesova O.M.

Thyroid gland diseases and primary open-angle glaucoma: are they connected? 63

Kamilov Kh.M., Maksudova L.M.

Specifics of ocular burns clinical manifestations in patients with normal IOP and different acetylation phenotypes 69

Review of literature

Gabashvili A.N., Erichiev V.P., Nesterova T.N., Subbot A.M.

Retinal ganglion cells: potentiality for neuroprotective glaucoma treatment..... 74

Petrov S.Yu., Volzhanin A.V.

Trabeculectomy: history, terminology, technique 82

Germanova V.N., Volzhanin A.V., Zolotarev A.V., Karlova E.V., Petrov S.Yu.

Cyclosporine A in glaucoma surgery: perspectives and opportunities 92

Cover photos:

1. The FEMTEC femtosecond laser interface, used to investigate uveoscleral outflow.
2. Biomicroscopy of the eye anterior segment after vitreoretinal intervention 12 months after the implantation of the ExPRESS shunt. Afakia, avitria.

УДК 617.7-073.178: 617.741-089.87

Состояние офтальмотонуса у пациентов с глаукомой после факоемульсификации

АВETISOV С.Э., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель;

ЕРИЧЕВ В.П., д.м.н., профессор, заместитель директора по инновационной деятельности;

КОЗЛОВА И.В., к.м.н., старший научный сотрудник отдела глаукомы;

КОСОВА Дж.В.А., аспирант отдела глаукомы.

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

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить динамику внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с глаукомой после факоемульсификации.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 63 пациента (65 глаз), нуждавшихся в проведении экстракции катаракты и разделенных на 2 группы. В группу исследования были включены 27 пациентов (28 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и нормализованным медикаментозно ВГД. В контрольную группу вошли 36 пациентов (37 глаз) без сопутствующей глазной патологии. Обследование проводили до операции, через неделю, через 1, 3 и 6 мес. Для определения ВГД применяли динамическую двунаправленную пневмоаппланацию роговицы (ORA), анализировали показатели роговично-компенсированного давления (ВГДрк). С целью выявления циркадианного ритма измерение ВГД проводили дважды в сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе пациентов с глаукомой в 30% случаев в течение первых 7 суток после операции было зарегистрировано повышение медианного значения офтальмотонуса на 8,3 мм рт.ст. (53% от исходного ВГД), что потребовало усиления местной гипотензивной терапии. У 45% пациентов повышение ВГД в раннем

послеоперационном периоде было незначимым и носило транзиторный характер. Через 1 месяц на фоне отмены местной противовоспалительной терапии ВГД самостоятельно снизилось и к концу наблюдения достигло исходного уровня. У остальных 25% пациентов выявлено незначительное изменение ВГД (не более 1,5 мм рт.ст.). Дополнительно было изучено изменение офтальмотонуса в зависимости от исходного циркадианного ритма. В группе контроля у 44% пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечалось снижение ВГДрк на 15,9% от исходного. К концу наблюдения оно составило 18,7%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Состояние офтальмотонуса у пациентов с глаукомой в раннем послеоперационном периоде после факоемульсификации зависит от исходного циркадианного ритма, и его повышение в большинстве случаев носит транзиторный характер. По нашим данным, у 30% пациентов возможна стойкая декомпенсация ВГД, требующая дополнительной гипотензивной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, катаракта, факоемульсификация, внутриглазное давление.

ENGLISH

IOP after phacoemulsification in patients with glaucoma

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.A., 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:

Косова Джамиля Витальевна, e-mail: k_jama@mail.ru

Поступила в печать: 07.02.2017

Received for publication: February 7, 2017

Abstract

PURPOSE: To investigate intraocular pressure (IOP) dynamics after phacoemulsification in patients with glaucoma.

METHODS: A total of 63 patients (65 eyes) planned for cataract extraction were included in the study and divided into 2 groups. The study group included 27 patients (28 eyes) with POAG and normalized IOP who used topical ocular hypotensive medications. The control group included 36 patients (37 eyes) without concomitant ocular pathology. Ophthalmological examination was conducted before the operation, a week later, and then at 1, 3 and 6 months after the operation. Corneal-compensated intraocular pressure (IOPcc), determined by means of dynamic bidirectional corneal applanation (ORA), was analyzed. In order to detect IOP circadian rhythm, the measurement was performed twice a day.

RESULTS: During the first 7 postoperative days about 30% of glaucoma patients showed an increase of the median intraocular pressure by 8.3 mmHg (initial IOP increase by 53%) which required amplification of local hypotensive

therapy. In 45% of patients increased IOP in the early postoperative period was insignificant and was transient. It decreased by 1 month timepoint (after discontinuation of local anti-inflammatory therapy) and by the end of observation reached baseline levels. The remaining 25% of patients showed an insignificant IOP level change (≤ 1.5 mm Hg). In addition, changes in IOP, depending on the initial circadian rhythm, have been studied. In 44% of the control group patients IOPcc decreased by 15.9% compared to baseline in the early postoperative period. By the end of the observation the difference was 18.7%.

CONCLUSION: IOP level in glaucoma patients in the early postoperative period after phacoemulsification depends on the initial circadian rhythm. In the majority of cases IOP increase is transient. According to our data, 30% of patients show a persistent IOP decompensation requiring additional antihypertensive therapy.

KEYWORDS: Primary open-angle glaucoma, cataract, phacoemulsification, intraocular pressure.

Согласно мировой литературе, одно из ведущих мест в структуре причин слепоты и слобовидения занимают катаракта и глаукома. По данным разных авторов, сочетание этих двух заболеваний у одного пациента встречается в 17-76,9% случаев [1, 2].

В настоящее время факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы (ФЭК+ИОЛ) является «золотым стандартом» в хирургии катаракты. По мнению ряда авторов, ФЭК приводит к снижению внутриглазного давления (ВГД) [3-5]. Поэтому многие хирурги позиционируют выполнение этой операции у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) как гипотензивное хирургическое вмешательство [6-8] и даже рассматривают ее как операцию выбора при сочетании катаракты и глаукомы у одного пациента.

Однако описаны и противоположные наблюдения, свидетельствующие о том, что после ФЭК у некоторой части пациентов, преимущественно в раннем послеоперационном периоде, происходит повышение ВГД. Одной из возможных причин такого, как правило, транзиторного подъема может служить неполное вымывание вискоэластиков, имеющих вязкую консистенцию, временно блокирующих дренажную систему [9]. Вторая причина повышения давления в послеоперационном периоде может быть обусловлена гиперсекрецией водянистой влаги в ответ на операционную травму [10].

В современной офтальмохирургии существуют три основных подхода к выбору метода хирургического лечения сочетания катаракты и глаукомы в зависимости от тяжести каждого заболевания: 1) факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ у пациентов с нормализованным внутриглазным давлением (ФЭК+ИОЛ); 2) одномоментная комбинированная хирургия (ФЭК+ИОЛ с антиглаукомным

компонентом); 3) двухэтапный подход (выполнение антиглаукомной операции, а спустя некоторое время — проведение экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ) [11-14].

Таким образом, хирургическое лечение катаракты, протекающей на фоне глаукомы, требует дифференцированного подхода с учетом множества факторов. Важным условием в таких ситуациях является нормализация ВГД в предоперационном периоде [15-24]. Однако и в этом случае после ФЭК может произойти транзиторная или стойкая декомпенсация ВГД, требующая либо усиления местной гипотензивной терапии, либо проведения хирургического антиглаукомного вмешательства.

Цель настоящего исследования — изучить динамику внутриглазного давления у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой после факоэмульсификации при исходной нормализации офтальмотонуса.

Материалы и методы

В исследование были включены 63 пациента (65 глаз) в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст 66 лет), нуждавшихся в проведении экстракции катаракты. Больные были разделены на 2 группы: в группу исследования были включены 27 пациентов (28 глаз), преимущественно с начальной и развитой стадиями ПОУГ и нормализованным медикаментозно ВГД; в контрольную группу вошли 36 пациентов (37 глаз) без сопутствующей глазной патологии.

Критериями исключения из исследования были: наличие в анамнезе хирургических и лазерных офтальмологических вмешательств в течение последних 3 месяцев, травм глаза или сопутствующей патологии, способной повлиять на результаты

Динамика ВГДрк у пациентов в группах исследования (мм рт.ст.)

ВГД \ Сроки	До операции	Послеоперационный период			
		7 суток	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Пациенты с глаукомой					
Медиана	15,7	18,2	16,6	15,9	15,0
Q 25%	14,4	13,2	15,4	14,4	14,0
Q 75%	16,0	21,7	17,8	17,0	16,5
Контрольная группа					
Медиана	14,4	13,5	14,6	14,0	13,9
Q 25%	12,9	12,5	12,8	12,8	12,4
Q 75%	16,4	15,2	15,9	15,1	14,7

исследования, в том числе помутнений и рубцовых изменений роговицы. В дальнейшем развитие возможных интраоперационных и послеоперационных осложнений (незавершенный капсулорексис, разрыв задней капсулы, отрыв цинновых связок, увеиты) также служило основанием для исключения пациентов из исследования.

Всем участникам сформированных групп проводили стандартное комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, офтальмотонометрию, пахиметрию, компьютерную статическую периметрию на анализаторе поля зрения Humphrey Field Analyser II (HFA II) 750i (Германия) с использованием скрининговой и пороговой программ. Обследование пациентов проводили до операции, через 1 неделю, через 1, 3 и 6 месяцев после нее. Для определения ВГД применяли динамическую двунаправленную пневмоаппланацию роговицы ORA (Ocular Response Analyzer, США). Качество измерения оценивали по форме корнеограмм и автоматическому критерию Waveform Score (WS), используя данные с показателем качества кривой выше 7. Статистическому анализу подвергали показатели роговично-компенсированного давления (ВГДрк).

С целью выявления циркадианного ритма и возможности его влияния на состояние офтальмотонуса в послеоперационном периоде измерения ВГД проводили дважды в сутки.

У всех пациентов в обеих группах была диагностирована незрелая возрастная катаракта с плотностью хрусталика II-III степени по классификации Buratto и остротой зрения в диапазоне 0,09-0,5.

Факоэмульсификацию проводили на хирургической системе Infinity («Alcon», США) по стандартной методике с тщательной гидратацией тоннельного разреза и парацентезом роговицы. В капсульный мешок имплантировали ИОЛ компаний «Bausch&Lomb», «Rayner» или «Alcon». В послеопе-

рационном периоде пациенты получали местную антибактериальную терапию (7 дней), кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в течение 1 мес.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS Statistics 22. Учитывая отсутствие нормального распределения параметров в исследуемых группах, при обработке результатов использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа с повторными измерениями — критерий Фридмана.

Результаты и обсуждение

Реабилитационный период в большинстве случаев протекал без осложнений. У нескольких пациентов (19,6% от общего числа больных) был выявлен незначительный отек роговицы, не влиявший на получение качественных корнеограмм при измерении ВГДрк, регрессировавший к 5 дню после операции. В первые сутки после операции у всех пациентов было отмечено улучшение зрительных функций.

Динамика ВГД у пациентов в группах исследования на фоне проведенной операции представлена в табл. 1.

У 8 пациентов с глаукомой (30% от общего числа больных в группе) в течение первых 7 суток после операции было зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) повышение медианы офтальмотонуса на 8,3 мм рт.ст. (53% от исходного уровня ВГД), что потребовало усиления местной гипотензивной терапии. На этом фоне к концу срока наблюдения ВГД у этих пациентов удалось снизить практически до исходного уровня.

У 45% пациентов (12 человек, 13 глаз) отмеченное в раннем послеоперационном периоде повышение ВГД было незначимым (не более 16% от исходного уровня) и носило транзиторный характер. Через 1 месяц на фоне отмены местной противовоспалительной терапии, включавшей кортикостероидные

Динамика ВГДрк у пациентов с глаукомой в подгруппах (мм рт.ст.)

Сроки ВГД	До операции	Послеоперационный период			
		7 суток	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Пациенты с суточными колебаниями ВГД <3 мм рт.ст.					
Медиана	15,1	16,8	15,8	15,6	14,5
Q 25%	13,9	12,5	14,6	14,1	13,4
Q 75%	15,4	19,9	17,0	16,7	16,1
Пациенты с суточными колебаниями ВГД >3 мм рт.ст.					
Медиана	16,2	24,5	17,8	16,7	15,6
Q 25%	15,0	16,9	16,5	15,3	14,7
Q 75%	16,7	26,3	18,9	17,9	18,2

препараты, ВГД самостоятельно снизилось и к концу срока наблюдения достигло исходного уровня. У остальных 25% пациентов (7 человек, 7 глаз) были выявлены незначительные изменения ВГД (не более 1,5 мм рт.ст.).

Детальный анализ циркадианного ритма исходных (дооперационных) показателей офтальмотонуса у пациентов с глаукомой позволил разделить эту группу на две подгруппы: пациенты, у которых суточные колебания ВГД не превышали 3 мм рт.ст. (19 пациентов, 20 глаз), и пациенты с неустойчивой нормализацией ВГД и амплитудой суточных колебаний выше 3 мм рт.ст. (8 пациентов, 8 глаз). Динамика показателей ВГД в подгруппах представлена в табл. 2.

У 16 пациентов контрольной группы (44% от общего числа больных) в конце раннего послеоперационного периода (7-й день) было отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение ВГДрк, в среднем на 2,3 мм рт.ст., что составило 15,9% от исходных данных. Через 1 месяц после операции на фоне проводимой противовоспалительной терапии, включавшей кортикостероидные препараты и НПВП, средний уровень ВГДрк у этих пациентов незначительно повысился на 0,5 мм рт.ст. ($p > 0,05$). К концу срока наблюдения (через 6 месяцев после операции) среднее снижение ВГДрк относительно исходных значений в подгруппе составило 2,7 мм рт.ст. (18,8%).

У остальных 56% пациентов контрольной группы динамика ВГДрк во все сроки наблюдения была незначительной (в диапазоне ± 1 мм рт.ст.) и статистически незначимой ($p > 0,05$).

Заключение

Состояние офтальмотонуса у пациентов с глаукомой в раннем послеоперационном периоде после факоэмульсификации зависит от исходного циркадианного ритма, и его повышение в большинстве

случаев носит транзиторный характер. По нашим данным, у 30% пациентов возможна стойкая декомпенсация ВГД, требующая дополнительной гипотензивной терапии.

Литература / References

- Егорова Э.В., Балашова Н.В., Толчинская А.И. Оценка хирургии катаракты с интраокулярной коррекцией афакии на глаукоматозных глазах. Глаукома: проблемы и решения: Сб. науч. ст. 2004: 351-356. [Egorova E.V., Balashova N.V., Tolchinskaya A.I. Evaluation of cataract surgery with intraocular aphakia correction in the glaucomatous eyes. Glaucoma: problems and solutions. Collection of scientific articles. 2004: 351-356. (In Russ.).]
- Малюгин Б.Э., Джндоян Г.Т. Современные аспекты хирургического лечения сочетания глаукомы и катаракты. Глаукома: проблемы и решения: Сб. науч. ст.: 2004: 373-377. [Malyugin B.E., Dzhndoyan G.T. Modern aspects of clinical treatment of glaucoma and cataract combination. Glaucoma: problems and solutions. Collection of scientific articles. 2004: 373-377. (In Russ.).]
- Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Касьянов А.А., Ширишников 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., Shirshnikov 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.).]
- Hayashi K., Yasutani H., Hayashi H., Hayashi F. Intraocular pressure rise after phacoemulsification surgery in glaucoma patients. J Cataract Refract Surg 2004; 30(6):1219-1224. doi:10.1016/j.jcrs.2002.11.001.
- Poley B.J., Lindstrom R.L., Samuelson T.W., Schulze R. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: evaluation of a causal relationship between the natural lens and open-angle glaucoma. J Cataract Refract Surg 2009; 35(11):1946-1955. doi:10.1016/j.jcrs.2009.05.061.
- Huang G., Gonzalez E., Lee R., Chen Y.C., He M., Lin S.C. Association of biometric factors with anterior chamber angle widening and intraocular pressure reduction after uneventful phacoemulsification for cataract. J Cataract Refract Surg 2012; 38(1):108-116. doi:10.1016/j.jcrs.2011.06.037.
- Kim M., Park K.H., Kim T.W., Kim D.M. Anterior chamber configuration changes after cataract surgery in eyes with glaucoma. Korean J Ophthalmol 2012; 26(2):97-103. doi:10.3341/kjo.2012.26.2.97.

8. Bhallil S., Andalloussi I.B., Chraibi F., Daoudi K., Tahri H. Changes in intraocular pressure after clear corneal phacoemulsification in normal patients. *Oman J Ophthalmol* 2009; 2(3):111-113. doi:10.4103/0974-620X.57309.
9. Яшина Л.В., Алексеев И.Б., Кочергин С.А. Возможности коррекции внутриглазной гидродинамики в ходе факэмульсификации катаракты у пациентов с оперированной глаукомой. *РМЖ Клиническая Офтальмология* 2008; 4:151-153. [Yashina L.V., Alekseev I.B., Kochergin S.A. Possibilities of intraocular hydrodynamics correction during the cataract phacoemulsification in patients with operated glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2008; 4:151-153. (In Russ.)].
10. Калижникова Е.А., Лебедев О.И., Столяров Г.М. Пути оттока внутриглазной жидкости из глаза: единство и различие. *РМЖ Клиническая Офтальмология* 2014; 2:90-92. [Kalizhnikova E.A., Lebedev O.I., Stolyarov G.M. Ways of intraocular fluid outflow: unity and difference. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 2:90-92. (In Russ.)].
11. Onali T.I., Raitta C. Extracapsular cataract extraction and posterior chamber lens implantation in controlled open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1991; 22(7):381-384.
12. 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.
13. Алексеев Б.Н., Ермолаев А.П. Трабекулотомия ab interno в комбинации с одномоментной экстракцией катаракты. *Вестник офтальмологии* 2003; 4:7-10. [Alekseev B.N., Ermolaev A.P. Trabeculectomy ab interno in combination with simultaneous cataract extraction. *Vestn Oftalmol* 2003; 4:7-10. (In Russ.)].
14. Иванов Д.И., Быков И.Е., Катаева З.В., Бардасов Д.Б. Результаты комбинированной и двухэтапной хирургии катаракты и глаукомы. Глаукома: Сб. науч. ст. 2004: 356-359. [Ivanov D.I., Bykov I.E., Kataeva Z.V., Bardasov D.B. Results of combined and consequent surgery of cataract and glaucoma. Glaucoma: collection of scientific articles. 2004; 356-359. (In Russ.)].
15. 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., Zherdeckiy A.S., Kuryshcheva N.I., Strizhova E.V. On the tactics of surgical treatment of patients with open-angle glaucoma and cataract. *Oftal'mologicheskii zhurnal* 1993; 2:77-80. (In Russ.)].
16. 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.)].
17. Манцева Я.Ю., Астахов С.Ю., Ананьевская П.В., Титаренко А.И. Влияние факэмульсификации 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.)].
18. 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.)].
19. Stewart W.C., Stewart J.A., Kolker A.E., Sharpe E.D., Day D.G., Konstas A.G.P., Holl G., Astakhov Y.S., Teus M.A. Long-term progression at individual mean intraocular pressure levels in primary open-angle and exfoliative glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18(5):765-770.
20. 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.)].
21. Астахов Ю.С., Николаенко В.П., Дьяков В.Е. Использование политетрафторэтиленовых имплантатов в офтальмохирургии. СПб.: Фолиант, 2007. [Astakhov Yu.S., Nikolaenko V.P., Dyakov V.E. Ispol'zovanie politetraftoretilenovykh implantatov v oftal'mokhirurgii [Polytetrafluorethane implants in ophthalmosurgery]. Saint Petersburg, Foliant Publ., 2007. (In Russ.)].
22. Еричев В.П., Козлова И.В., Цзинь Д.Д., Рещикова 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.)].
23. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С. Способ лечения больных глаукомой. Патент на изобретение RUS 2189208; 08.02.2000 [Astakhov S.Yu., Astakhov Yu.S. Method for glaucoma treatment. Patent RUS 2189208; 08.02.2000. (In Russ.)].
24. Еричев В.П., Козлова И.В., Аюбян А.И., Макарова А.С. и др. Селективные симпатомиметики в моно- и комбинированной терапии глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):44-51. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Ayubyan A.I., Makarova A.S. et al. Selective sympathomimetics in mono- and combination glaucoma therapy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):44-51. (In Russ.)].

Поступила 07.02.2017

УДК 617.7-007.681: 616-053.9

Частота гериатрических синдромов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Макогон А.С., к.м.н., доцент, заведующий курсом офтальмологии, заведующий поликлиникой^{1,2};
Макогон С.И., к.м.н., ассистент курса офтальмологии².

¹КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница», 656002, Российская Федерация, Барнаул, ул. Советская, д. 8;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, Российская Федерация, Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить распространенность гериатрических синдромов у пациентов разных возрастных групп, страдающих первичной открытоугольной глаукомой.

МЕТОДЫ. В исследовании приняло участие 366 пациентов с глаукомой I-IV стадий, проживающих в Алтайском крае и проходящих лечение в Алтайской краевой офтальмологической больнице. Были сформированы 3 группы: 1-я группа — 104 больных среднего возраста (45-59 лет), 2-я группа — 164 человека пожилого возраста (60-74 лет), 3-я группа — 98 пациентов старческого возраста (75 лет и старше). Для анализа гериатрических синдромов в зависимости от стадии заболевания пациенты были разделены на две группы: 1-я группа включала I и II стадии и их сочетание (253 человека), 2-я группа — III и IV стадии и их сочетание (113 человек).

Для исследования гериатрических синдромов мы использовали методику специализированного гериатрического осмотра: выявление степени способности к передвижению, степени нарушения питания (синдрома мальнотриции), оценка когнитивных способностей, морального состояния пациента и степени независимости в повседневной жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ. С увеличением возраста наблюдалось увеличение нарушений общей двигательной активности: легкая степень нарушения имела у 26,9% пациентов среднего возраста, 34,1% пожилого и 64,3% пациентов старческого возраста; умеренная степень нарушения общей двигательной активности наблюдалась у 5,8%

пациентов среднего возраста, 23,8% пожилого и 50,0% пациентов старческого возраста ($p < 0,05$); значительная степень нарушений общей двигательной активности выявлена у пациентов пожилого и старческого возраста (14,6 и 23,5% соответственно). Достоверное увеличение распространенности синдрома мальнотриции было отмечено у пациентов пожилого и старческого возраста (39,0 и 28,6% соответственно) и у пациентов 2-й группы с продвинутыми стадиями заболевания. Когнитивные способности у пациентов старческого возраста значительно отличались от когнитивных способностей пациентов среднего и пожилого возраста. Удовлетворенность жизнью у пациентов старческого возраста (51,0%) была значительно ниже по сравнению с пациентами среднего и пожилого возраста — 79,8 и 65,9% соответственно. При оценке уровня независимости в повседневной жизни было отмечено, что у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов 2-й группы различные степени зависимости были значительно выше, по сравнению с пациентами среднего возраста и 1-й группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании полученных результатов мы считаем, что наличие гериатрических синдромов диктует необходимость особого, комплексного, индивидуального подхода к тактике ведения и лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, гериатрические синдромы, специализированный гериатрический осмотр.

Для контактов:

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

ENGLISH

The prevalence of geriatric syndromes in patients with primary open-angle glaucoma

MAKOGON A.S., Med.Sc.D., Associate professor, Head of the Ophthalmology Course,
Head of the Polyclinic Department^{1,2};

MAKOGON S.I., Med.Sc.D., Assistant professor².

¹Altai Regional Ophthalmological hospital, 8 Sovetskaya st., Barnaul, Russian Federation, 656002;

²Altai State Medical University, 40 Lenina Ave., Barnaul, Russian Federation, 656038.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To study the prevalence of geriatric syndromes in primary open-angle glaucoma patients of different age groups.

METHODS. The study involved 366 patients with I-IV stages of glaucoma, living in the Altai region and undergoing treatment in the Altai Ophthalmological hospital. 3 age groups were formed: Group 1 consisted of 104 middle aged patients (45-59 years), Group 2 included 164 elderly people (60-74 years), Group 3 comprised 98 senile patients (75 years and older). For the analysis of geriatric syndromes depending on the stage of the disease, patients were divided into two groups: the first glaucoma group had stages I and/or II (253 patients), the second glaucoma group — stages III and/or IV (113 patients). For the study of geriatric syndromes, we used the methodology of a specialized geriatric examination: we determined the degree of mobility, the degree of malnutrition (malnutrition syndrome), conducted an evaluation of cognitive and moral condition of the patient and the degree of independence in their daily life.

RESULTS: With increasing age there was an increase of general motor activity abnormalities: mild disorders were present in 26.9% of middle aged patients, in 34.1% of the elderly and 64.3% of senile patients; moderate degree of general motor activity impairment was observed in 5.8%

of middle aged patients, 23.8% of the elderly and 50.0% of senile patients ($p < 0.05$); a significant degree of general motor activity impairment was detected in elderly and senile patients (14.6 and 23.5%, respectively). A significant increase in the prevalence of malnutrition syndrome was observed in elderly and senile patients (39.0 and 28.6%, respectively) and in all of the patients with advanced glaucoma stages (second glaucoma group). The cognitive abilities in senile patients were significantly different from the cognitive abilities of middle aged and elderly patients. Satisfaction with life in senile patients (51.0%) was significantly lower compared to the middle aged and elderly (79.8 and 65.9%, respectively). When assessing the level of independence in daily life, we noted significantly higher levels of dependence in the elderly and the senile as well as in the patients of the second glaucoma group (advanced stages) compared to the middle-aged and patients from the first glaucoma group.

CONCLUSION: Based on these results, we believe that the presence of geriatric syndromes necessitates a special, complex, individual approach to the management and treatment of patients with primary open-angle glaucoma.

KEY WORDS: primary open-angle glaucoma, geriatric syndromes, specialized geriatric examination.

В последнее десятилетие XX века и в начале XXI века наблюдается тенденция демографического старения населения почти во всех регионах мира [1-3]. Уже в XX веке демографами стали отмечаться предпосылки к увеличению удельного веса лиц пожилого возраста (60 лет и старше) в общей численности населения [4]. Этот процесс получил название «демографическое старение» — увеличение доли пожилых и старых людей в общей численности населения, причиной которого служат длительные изменения в характере воспроизводства населения [5]. Последовательное изучение данного явления привело ученых к осознанию

того факта, что «старение» общества носит не временный характер и возрастная структура населения уже никогда не станет прежней [6, 7].

Особенно велика доля пожилого населения в странах Западной Европы и Японии, где доля пожилых за последние 50 лет увеличилась с 10% до 20% от общей численности населения, к 2020 г. она возрастет до 30%, а к 2050 г. — приблизится к 40%. То есть за одно столетие удельный вес пожилого населения увеличится в 4 раза [8]. В России процесс старения протекает не столь стремительно, но все же достаточно быстро. За последние 50 лет (с 1960 по 2010 гг.) доля лиц 60 лет и старше увеличилась

в России с 9,0 до 19,0%. Уже к 2025 г. пожилые люди старше 60 лет составят 26% от общей численности жителей страны, а к 2030 г. их доля приблизится к 28% [9]. По мнению других авторов, к 2050 г. почти каждый третий человек в стране будет находиться за порогом 60 лет, что ставит сложные задачи перед государством, обществом и всеми основными сферами его жизнедеятельности [10].

В связи с этим возрос интерес исследователей к различным аспектам здоровья пожилых людей, которые в значительной степени определяют состояние здоровья и качество их жизни. Для лиц пожилого и старческого возраста характерно наличие определенных особенностей в функционировании органов и систем, которые проявляются так называемыми гериатрическими синдромами. К ним относят соматические (падения и нарушение ходьбы, снижение слуха и зрения, пролежни и т. д.), психические (нарушение поведения и адаптации, деменция) и социальные (утрата самообслуживания, зависимость от других и др.) [11]. Гериатрические синдромы присоединяются по мере развития и накопления инволютивных изменений в организме человека и дефицита функций на фоне полиморбидности, закономерно приводят к так называемому старческому одряхлению или старческой астении [12]. В России распространенность старческой астении после 65 лет составляет около 85% [12]. Изменения, происходящие в стареющем организме человека, создают определенные трудности в постановке диагноза, лечении возникшего заболевания, отрицательно влияют на качество жизни [14, 15].

Ведущую роль в снижении качества жизни лиц старше 60 лет играют заболевания глаз, приводящие к развитию слабовидения и слепоты. Одной из причин инвалидности и слепоты по поводу глазных заболеваний является глаукома. В 2003 г. по инициативе МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца в рамках этой программы был создан Российский национальный комитет по предупреждению слепоты, которым разработана целевая программа «Ликвидация слепоты вследствие глаукомы». Результаты многоцентровых эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют о значительном росте заболеваемости и инвалидности вследствие глаукомы [16-19]. В России глаукома стала причиной инвалидности в 28% случаев от всей глазной патологии, 150 тыс. человек являются инвалидами по зрению вследствие глаукомы и 66 тыс. человек из них практически слепые [20-22]. В литературе есть указания на наличие геронтологических синдромов в терапевтической и хирургической сфере [23-43]. В офтальмологии эта проблема изучена недостаточно.

Цель настоящего исследования — изучение распространенности гериатрических синдромов у пациентов разных возрастных групп с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 366 пациентов с глаукомой I-IV стадий, проживающих в Алтайском крае и проходящих лечение в Краевой офтальмологической больнице. Были сформированы 3 группы: 1-я группа — 104 больных среднего возраста (45-59 лет), из них 42,3% (44) мужчин и 57,7% (60) женщин; 2-я группа — 164 человека пожилого возраста (60-74 лет), из них — 40,2% (66) мужчин и 59,8% (98) женщин; 3-я группа — 98 пациентов старческого возраста (75 лет и старше) — 36,7% (36) мужчин и 63,3% (62) женщин. Для анализа гериатрических синдромов в зависимости от стадии заболевания пациенты были разделены на две группы: 1-я группа включала I и II стадии и их сочетание (253 человека), 2-я группа — III и IV стадии и их сочетание (113 человек).

Для исследования гериатрических синдромов мы использовали методику специализированного гериатрического осмотра, который состоит из нескольких частей [44]. Первая часть — выявление степени способности к передвижению. Для выявления степени способности к передвижению мы применяли шкалу «Оценка двигательной активности у пожилых» — “Functional mobility assessment in elderly patients”, состоящую из 2 частей: определение общей устойчивости и параметров ходьбы. Определение двигательной активности больного очень важно, т. к. от этого показателя во многом зависит способность человека к самообслуживанию, осуществлению ухода за собой, выполнению различных действий, необходимых для нормальной жизнедеятельности, а также для независимости в повседневной жизни. Вторая часть специализированного гериатрического осмотра — выявление степени нарушения питания (синдрома мальнутриции). При выявлении степени нарушения питания (синдрома мальнутриции) мы применяли опросник «Mini nutritional assessment» (MNA), состоящий из двух частей. Первая часть позволила получить информацию о физикальных данных, изменяющихся при синдроме мальнутриции или ему сопутствующим заболеваниям: чувство аппетита на протяжении последних трех месяцев; снижение массы тела на протяжении месяца, предшествующего опросу, состояние мобильности, наличие психологических стрессов на протяжении последних трех месяцев, наличие нейropsychических проблем (деменции), индекс массы тела (ИМТ). Третья часть специализированного гериатрического осмотра — оценка когнитивных способностей. Когнитивные способности исследуемых были оценены при помощи опросника «Мини-исследование умственного состояния» (тест «мини-ментал» или “Mini-mental state examination”), являющегося широко распространенной методикой для скрининга и оценки тяжести деменции. Данный опросник включает в себя оценку следующих

**Распространенность гериатрических синдромов у пациентов с ПОУГ
по возрастным группам (абс., %)**

Таблица 1

Параметры	Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Характеристика параметров устойчивости						
Легкое нарушение	17	16,3±3,62	38	23,2±3,30	74	75,5±4,34* **
Умеренное нарушение	4	3,8±0,48	21	12,8±2,61*	32	32,7±4,74* **
Значительное нарушение	–	–	16	9,8±0,10*	16	16,3±3,73*
Характеристика параметров ходьбы						
Легкое нарушение	27	26,0±4,30	47	28,7±3,53	63	64,3±4,84* **
Умеренное нарушение	3	2,9±0,44	28	17,1±2,94*	21	21,7±4,16*
Значительное нарушение	–	–	12	7,3±0,35*	9	9,2±0,27* **
Общая двигательная активность						
Легкое нарушение	28	26,9±4,34	56	34,1±3,70	63	64,3±4,84* **
Умеренное нарушение	6	5,8±0,48	39	23,8±3,33*	49	50,0±5,05* **
Значительное нарушение	–	–	24	14,6±2,76*	23	23,5±4,28*
Оценка риска развития синдрома мальнотриции						
Есть риск развития	34	32,7±4,60	57	34,8±3,72	31	31,6±4,70
Есть синдром мальнотриции	12	11,5±3,12	39	23,8±3,33*	28	28,6±4,56*
Оценка когнитивных способностей						
Норма	88	84,6±3,54	86	52,4±3,90*	19	19,4±3,99* **
Легкие нарушения	14	13,5±3,35	64	39,0±3,81*	61	62,2±4,75* **
Умеренные нарушения	2	1,9±0,38	14	8,5±0,28*	18	18,4±3,91* **
Тяжелые нарушения	–	–	–	–	–	–
Оценка морального состояния						
Хорошее	83	79,8±3,94	108	65,9±3,70	50	51,0±5,05* **
Удовлетворительное	21	20,2±3,94	44	26,8±3,46	40	40,8±4,96* **
Плохое	–	–	4	2,4±0,33*	2	2,0±0,40*
Затруднились ответить	–	–	8	4,9±0,39	6	6,1±0,49
Анализ уровня независимости в повседневной жизни						
Легкая зависимость	5	4,8±0,49	26	15,9±2,9*	25	25,5±4,40*
Умеренная зависимость	4	3,8±0,48	56	34,1±3,7*	37	37,8±4,90*
Выраженная зависимость	2	1,9±0,38	15	9,1±0,22*	12	12,2±3,33*
Полная зависимость	–	–	4	2,4±0,33*	4	4,1±0,50* **
Всего	104	100	164	100	98	100

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

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



Рис. 1. Степень нарушения двигательной активности у больных глаукомой по возрастным группам (%)



Рис. 2. Степень нарушения двигательной активности у больных глаукомой в зависимости от стадии заболевания (%)

показателей: ориентация (требуется назвать дату, местонахождение), восприятие (запоминание трех слов и их воспроизведение); внимание и счет (вычесть из 100 число 7, затем из остатка вычесть 7 и так пять раз); память (припомнить три слова из задания № 2); речь, чтение и письмо (назвать два предмета, повторить «никаких если, но или нет», выполнение трехэтапной моторной команды); прочесть и выполнить написанное на бумаге задание «закройте глаза»; написать предложение и срисовать рисунок. Четвертая часть специализированного гериатрического осмотра — оценка морального состояния пациента. Оценка морального статуса проводилась по опроснику “Philadelphia geriatric morale scale”, позволяющему определить наличие у пожилых и старых людей удовлетворение собой, чувства, что они достигли чего-то в этой жизни, что они нужны, а также субъективного соответствия между личными потребностями и их удовлетворением со стороны внешнего мира, внутреннего примирения с неизбежным, как, например, с тем фактом, что они состарились. Пятая часть специализированного гериатрического осмотра — оценка степени независимости в повседневной жизни.

Для оценки степени независимости больного от посторонней помощи в повседневной жизни применяли шкалу Бартела для оценки уровня бытовой активности. Шкалой удобно пользоваться как для определения изначального уровня активности пациента, так и для проведения мониторинга в целях определения эффективности реабилитации при адаптации пациента в социуме, оценки его качества жизни, необходимости ухода. Анализ уровня независимости в повседневной жизни включает подробный перечень вопросов, отражающих основные функции жизнеобеспечения и самоухода. Все тесты содержали простые вопросы, не вызывающие затруднений у здорового человека. Было получено письменное согласие пациентов на проведение исследования.

Для статистической обработки результатов исследования использованы методы статистической обработки в программе «Excel 2010». Сравнение средних значений показателей проводилось по критерию Стьюдента (t) с последующей оценкой степени вероятности различий (p). Значимыми считали различия между показателями со степенью доверительной вероятности 95% и выше ($p < 0,05$). Для оценки взаимосвязи между отдельными признаками использован линейный корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции (r) и определением коэффициента достоверности корреляции, различия средних величин считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Начальное образование имели 8,5% пациентов, среднее — 40,4%, среднеспециальное — 17,2%, высшее — 33,9%. По длительности нахождения на диспансерном наблюдении по поводу глаукомы пациенты распределились следующим образом: от 1 года до 5 лет — 20,2%, от 5 до 10 лет — 48,1% и свыше 10 лет — 31,7%.

При анализе имеющихся стадий глаукомы выяснили, что начальная стадия выявлена в 6,2% (45 глаз), развитая — в 62,7% (454 глаза), далеко зашедшая — в 18,8% (136 глаз) и терминальная — в 12,3% (89 глаз). У 8 (3,5%) пациентов при имеющейся развитой стадии на одном глазу, на другом глазу глаукомы не наблюдалось.

В табл. 1 представлена распространенность гериатрических синдромов у пациентов с ПОУТ по возрастным группам. Как видно из представленной таблицы, с увеличением возраста наблюдалось увеличение нарушений параметров устойчивости: легкой степени с 16,3% у пациентов среднего возраста до 23,2% в пожилом и 75,5% в старческом возрасте ($p < 0,05$); умеренной степени с 3,8% в среднем возрасте до 12,8% в пожилом и 32,7% в старческом возрасте ($p < 0,05$); появление значительных нарушений параметров устойчивости в пожилом (9,8%) и старческом возрасте (16,3%) ($p < 0,05$). Аналогичные

изменения имелись и в параметрах нарушения ходьбы. Таким образом, легкая степень нарушения двигательной активности имела у 26,9% пациентов среднего возраста, 34,1% пожилого и 64,3% пациентов старческого возраста. Умеренная степень нарушения общей двигательной активности наблюдалась у 5,8% пациентов среднего возраста, 23,8% пожилого и 50,0% пациентов старческого возраста ($p < 0,05$). Значительная степень нарушений общей двигательной активности выявлена у пациентов пожилого и старческого возраста (14,6 и 23,5% соответственно) ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 1).

Определение двигательной активности пациента является важным параметром, от него зависит способность человека к самообслуживанию, осуществлению ухода за собой. Кроме того, он непосредственно связан с другим синдромом — с уровнем независимости в повседневной жизни.

На рис. 2 представлена характеристика общей двигательной активности в группах в зависимости от стадии заболевания. В 1-й группе пациентов преобладала легкая степень нарушения общей двигательной активности ($53,4 \pm 3,14$) ($p < 0,05$). Во 2-й группе преобладала умеренная и значительная степень нарушений общей двигательной активности ($47,8 \pm 4,69$ и $41,6 \pm 4,63$ соответственно) ($p < 0,05$).

При оценке риска развития синдрома мальнотриции у пациентов с глаукомой значимой разницы между возрастными группами обнаружено не было, каждый третий пациент в исследуемых возрастных группах имел риск развития синдрома мальнотриции. Достоверное увеличение распространенности синдрома мальнотриции было отмечено у пациентов пожилого и старческого возраста (39,0 и 28,6% соответственно) и у пациентов 2-й группы с продвинутыми стадиями заболевания ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 3, 4).

При оценке когнитивных нарушений у пациентов различных возрастных групп отмечено достоверное уменьшение пациентов с отсутствием когнитивных нарушений с увеличением возраста. Легкие когнитивные расстройства выявлены у 13,5% пациентов среднего возраста, у 39,0% пожилого и 62,2% старческого возраста ($p < 0,05$). Умеренные когнитивные нарушения — у 1,9, 8,5 и 18,4% соответственно ($p < 0,05$), тяжелые нарушения не были обнаружены (возможно, в связи с наличием противопоказаний к госпитализации) (табл. 1, рис. 5). Кроме того, когнитивные способности у пациентов старческого возраста значимо отличались от когнитивных способностей пациентов среднего и пожилого возраста ($p < 0,05$). При определении степени когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста выявлены нарушения памяти, восприятия, внимания и перерисовки рисунка. Так, 31,7% пациентов пожилого и 42,9% старческого возраста испытали затруднения при ответе на вопросы, касающиеся счета; 37,5% пациентов

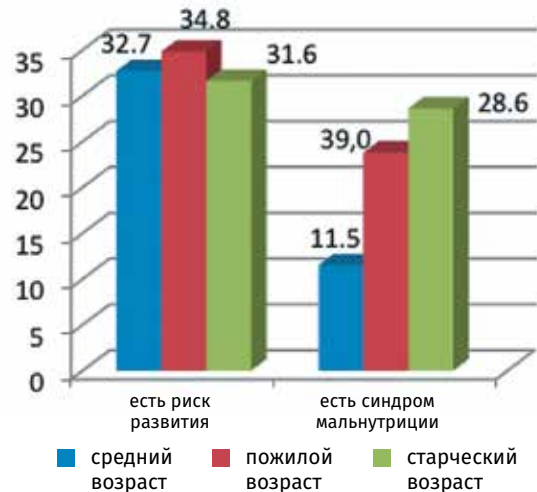


Рис. 3. Риск развития синдрома мальнотриции у больных глаукомой по возрастным группам (%)



Рис. 4. Риск развития синдрома мальнотриции у больных глаукомой в зависимости от стадии заболевания (%)

пожилого и 57,1% старческого возраста не смогли вспомнить заданные слова; допустили ошибки при перерисовке рисунка 15,4% пациентов среднего возраста, 41,5% пожилого и 69,4% старческого возраста. С развитием когнитивных расстройств у пациентов старших возрастных групп связан ряд вопросов, подлежащих решению, в том числе затруднение в самообслуживании и зависимость от посторонней помощи. Это обуславливает необходимость участия других людей в процессе оказания медицинской помощи, в частности, необходимо обучение родственников пациентов навыкам оптимального ухода с формированием адекватного понимания ситуации. Пациенты с когнитивной недостаточностью не способны в полной мере выполнять рекомендации врача по лечению, что может привести к прогрессированию заболевания. Во всех случаях существенно снижается качество жизни не только самих пациентов, но и их ближайших родственников. Эти вопросы обсуждаются в зарубежной и отечественной литературе [45-48].



Рис. 5. Степень развития когнитивных нарушений у пациентов с глаукомой по возрастным группам (%)



Рис. 6. Степень развития когнитивных нарушений у пациентов с глаукомой в зависимости от стадии заболевания (%)

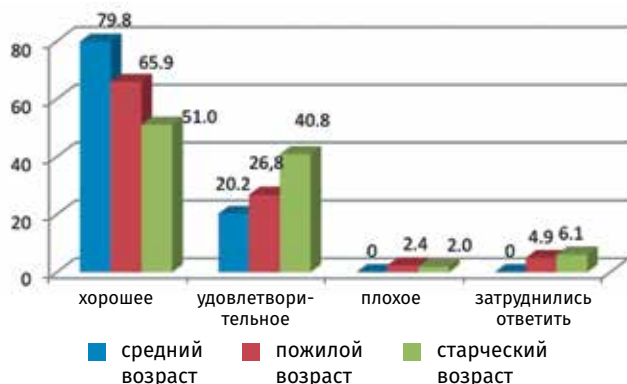


Рис. 7. Оценка морального состояния пациентов с глаукомой по возрастным группам (%)



Рис. 8. Оценка морального состояния пациентов с глаукомой в зависимости от стадии глаукомы (%)

При анализе когнитивных нарушений у пациентов с глаукомой в зависимости от стадии заболевания выявлено, что достоверных различий между группами (среди легких и умеренных нарушений) не было ($p < 0,05$) (рис. 6).

При изучении морального состояния пациентов, которое отражает общие подходы человека к жизни, получены следующие результаты: удовлетворенность жизнью у пациентов старческого возраста (51,0%) была значимо ниже по сравнению с пациентами среднего и пожилого возраста (79,8 и 65,9% соответственно) ($p < 0,05$). Неудовлетворенность была отмечена только у пациентов пожилого и старческого возраста (2,4 и 2,0% соответственно), у остальных пациентов при оценке морального состояния (20,2, 26,8 и 40,8% соответственно среднего, пожилого и старческого возраста) были получены удовлетворительные результаты, при этом показатели у пациентов старческого возраста значимо отличались от пациентов других возрастов ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 7). При анализе морального состояния пациентов с глаукомой в зависимости от стадии получены следующие результаты: пациенты 1-й группы в 88,5% случаев отмечали хорошее состояние и в 6,3% — удовлетворительное, значительная часть пациентов 2-й группы отметили удовлетворительное состояние (78,8%). Плохое моральное состояние отметили преимущественно пациенты 2-й группы (6,1%) ($p < 0,05$). Затруднились ответить 5,1% пациентов 1-й группы и 8,2% 2-й группы (рис. 8).

При оценке уровня независимости в повседневной жизни было отмечено, что у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов 2-й группы различные степени зависимости были значимо выше, по сравнению с пациентами среднего возраста и 1-й группы ($p < 0,05$) (рис. 9, 10).

Установлена умеренная степень прямой корреляции между возрастом и общей двигательной активностью, средняя степень прямой корреляции между возрастом и когнитивными нарушениями, и уровнем зависимости в повседневной жизни, средняя степень обратной корреляции между возрастом и моральным состоянием; высокая обратная корреляция между образованием и когнитивными нарушениями, умеренная — между образованием и моральным состоянием, и уровнем зависимости в повседневной жизни (табл. 2).

Заключение

Использование методов специализированного гериатрического осмотра позволило выявить, что, несмотря на сопоставимость офтальмологических изменений при глаукоме разных возрастных групп, общее состояние пациентов пожилого и старческого возраста характеризовалось специфическими признаками, которые могут оказывать негативное

Корреляция возраста и образования с гериатрическими синдромами у больных глаукомой (r, p)

Параметры	Общая двигательная активность	Синдром мальнутриции	Когнитивные нарушения	Моральное состояние	Уровень независимости в повседневной жизни
Возраст	0,473 (0,001)	0,236 (0,34)	0,633 (0,0002)	-0,544 (0,001)	0,674 (0,002)
Образование	0,217 (0,09)	0,322 (0,13)	-0,723 (0,001)	-0,412 (0,002)	-0,452 (0,001)



Рис. 9. Анализ уровня независимости в повседневной жизни у пациентов с глаукомой по возрастным группам (%)



Рис. 10. Анализ уровня независимости в повседневной жизни у пациентов с глаукомой в зависимости от стадии глаукомы (%)

влияние на приверженность пациентов к лечению, снижая качество жизни пациентов. Так, при изучении распространенности гериатрических синдромов у пациентов с глаукомой в зависимости от возраста выявлены: когнитивные нарушения различной степени выраженности, снижение общей

двигательной активности, наличие синдрома мальнутриции преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста; при изучении морального состояния пациентов удовлетворенность жизнью у пациентов старческого возраста была значимо ниже по сравнению с пациентами среднего и пожилого возраста. При оценке уровня независимости в повседневной жизни было достоверно отмечено, что пациенты старческого возраста в большей степени нуждались в посторонней помощи. Выявлена корреляция между возрастом и образованием пациентов с глаукомой разных возрастных групп с различными гериатрическими синдромами. На основании полученных результатов мы считаем, что наличие гериатрических синдромов диктует необходимость особого, комплексного, индивидуального подхода к тактике ведения и лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Литература/References

1. Старение населения создает проблемы для здравоохранения. *Бюллетень Всемирной Организации Здравоохранения* 2012; 90(2). <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/ru>. [Aging population creates challenges to public health. *WHO Bulletin* 2012; 90(2). <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/ru>. (In Russ.)].
2. 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 geriatric service in progressive demographic ageing of the population of the Russian Federation. *Uspekhi gerontologii* 2009; 1(22):186-195. (In Russ.)].
3. Шляфер С.И. Современная демографическая ситуация по старению населения России. *Главврач* 2013; 1:39-46. [Shlyafser S.I. Present demographic situation, the ageing of the population of Russia. *Glavvrach* 2013; 1:39-46. (In Russ.)].
4. Роик В.Д. Мир пожилых людей и как его обустроить. М.: ЭКСМО, 2011; 384 с. [Roik V.D. *Mir pozhilykh lyudei i kak ego obustroit'* [World of elderly people and how to equip it]. Moscow, EKSMO Publ., 2011. 384 p. (In Russ.)].
5. Гонтмахер Е. Проблема старения населения в России. *Мировая экономика и международные отношения* 2012; 1:22-29. [Gontmaher E. The problem of an aging population in Russia. *World Economy and International Relations* 2012; 1:22-29. (In Russ.)].
6. Шабунцова А.А., Барсуков В.Н. Тенденции демографического старения населения Российской Федерации и пути их преодоления. *Проблемы развития территории* 2015; 1(75):76-87. [Shabunova A.A., Barsukov V.N. Trends of demographic aging in Russian Federation and ways to overcome it. *Problemy razvitiya territorii* 2015; 1(75):76-87. (In Russ.)].

7. Барсуков В.Н. Демографическое старение населения: методы оценки. *Вопросы территориального развития* 2014; 4. <http://vtr.vssc.ac.ru/article/1404>. [Barsukov V.N. Demographic aging of the population: methods of assessment. *Voprosy territorial'nogo razvitiya* 2014; 4. <http://vtr.vssc.ac.ru/article/1404>. (In Russ.)].
8. Амиров А. Демографический взрыв, старение населения и трудосберегающие технологии: взаимодействие в XXI веке. *Мировая экономика и международные отношения* 2016; 5(60):50-60. [Amirov A. Aging population boom and labor-saving technologies: cooperation in the XXI century. *Mirovaya ekonomika i mezhdunarodnye otnosheniya* 2016; 5(60):50-60. (In Russ.)].
9. Шабунова А.А. Общественное развитие и демографические вызовы современности. *Проблемы развития территории* 2014; 2(70):7-17. [Shabunova A. Social development and demographic challenges. *Problemy razvitiya territorii* 2014; 2(70):7-17. (In Russ.)].
10. Бухер С. Современные тенденции старения населения России. *Вестник Российской академии наук* 2016; 86(3):215-223. [Bucher S. Modern trends in the aging of Russia's population. *Bulletin of Academy of Sciences of Russia* 2016; 86(3):215-223. (In Russ.)].
11. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии* 2013; (3):472-475. [Proshaev K.I., Ilnitsky A.N., Krivetsky V.V., Varavina L.U., Kolpino L.V., Gorelik S.G., Fesenko V.V., Krivtsun A.N. Features of clinical examination in elderly patients. *Uspekhi gerontologii* 2013; (3):472-475. (In Russ.)].
12. Мелёхин А.И. Алгоритм комплексной гериатрической оценки состояния здоровья в пожилом и старческом возрасте. *Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн.* 2016; 3(13) <http://medpsy.ru/climp>. [Melekhin A.I. Algorithm of comprehensive geriatric assessment of health status in elderly and senile age. *Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya: issledovaniya, obuchenie, praktika: the electronic scientific journal* 2016; 3(13) <http://medpsy.ru/climp>. (In Russ.)].
13. Горелик С.Г. Синдром старческой астении и гериатрические синдромы у возрастных пациентов хирургического профиля. *Современные проблемы науки и образования* 2015; (2). www.science-education.ru/122-17283 [Gorelik S.G. Senile asthenia syndrome and geriatric syndromes in surgical patients age. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya* 2015; (2). www.science-education.ru/122-17283. (In Russ.)].
14. Лазебник 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. On polypharmacy: geriatric aspect of the problem. *Consilium Medicum* 2007; 12:29-34. (In Russ.)].
15. Брискин Б.С. Полиморбидность пожилых и хирургические проблемы. *Клиническая геронтология* 2007; (5):3-7. [Briskin B.S. Polymorbidity elderly and surgical problems. *Clinical gerontology* 2007; (5):3-7. (In Russ.)].
16. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Результаты мультицентровых исследований эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал* 2013; (3):4-7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The results of multicenter studies epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological J* 2013; (3):4-7. (In Russ.)].
17. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинко-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). *Клиническая офтальмология* 2011; (3):97-100. [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Certain clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS and Georgia. Results of a multicenter open retrospective study (part 1). *Clinical Ophthalmology* 2011; (3):97-100. (In Russ.)].
18. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинко-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). *Клиническая офтальмология* 2012; (1):19-22. [E.A. Egorov, A.V. Kuroedov Certain clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS and Georgia. Results of a multicenter open retrospective study (part 2). *Clinical Ophthalmology* 2012; (1):19-22. (In Russ.)].
19. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Жилина Н.М., Захарова А.В., Власенко А.Е. Заболеваемость первичной глаукомой, ее гендерные особенности среди жителей крупного промышленного города Сибири. *Офтальмология* 2014; 11(4):59-66. [Onischenko A.L., Kolbasko A.V., Zhilina N.M., Zacharova A.V., Vlasenko A.E. Morbidity from primary glaucoma and its gender-specific aspects amongst the population of Siberian industrial town. *Ophthalmology* 2014; 11(4):59-66. (In Russ.)].
20. Либман Е.С., Калеева Э.В., Рязанов Д.П. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмологии в Российской Федерации. *Российская офтальмология* 2012; (5):24-26. [Liebman E.S. Comprehensive description of disability due to ophthalmology in the Russian Federation. *Russian ophthalmology* 2012; (5):24-26. (In Russ.)].
21. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в России и странах СНГ. *Офтальмология* 2013; 10(4):11-15. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in Russia and in CIS. *Ophthalmology* 2013; 10(4):11-15. (In Russ.)].
22. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в мире. *Офтальмология* 2013; 10(3):5-8. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in the world. *Ophthalmology* 2013; 10(3):5-8. (In Russ.)].
23. Ткачев П.В., Фесенко В.В., Новикова А.С., Злобина И.А. Синдром гипомобильности как кластер для разработки лечебно-реабилитационных гериатрических программ. *Современные проблемы науки и образования* 2014; 5:529. [Tkachev P.V., Fesenko V.V., Novikov A.S., Zlobin I.A. Hypomobility syndrome as a cluster for the development of treatment and rehabilitation geriatric programs. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya* 2014; 5:529. (In Russ.)].
24. Оленская Т.Л., Губарев Ю.Д., Яценко Е.А., Козлов К.Л. Возможность прогнозирования развития синдрома когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп. *Фундаментальные исследования* 2015; 1:321-325. [Olenskaya T.L., Gubarev Y.D., Yatsenko E.A., Kozlov K.L. The ability to predict the development of the syndrome of cognitive impairment in patients with hypertension in older age groups. *Fundamentalnye issledovaniya* 2015; 1:321-325. (In Russ.)].
25. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Рожкова А.В., Яковенко Е.А., Быкова Ю.Л., Никишина И.С. Астенические расстройства и когнитивные нарушения у пациентов с головной болью напряжения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 5(113):31-35. [Keenly L.S. Surushkina S.Y., Rozhkov A.V., Yakovenko E.A., Bykov Yu., Nikishin I.S. Asthenic disorders and cognitive impairment in patients with tension headache. *Zhurnal nevrologii i psykhiatrii imeni S.S. Korsakova* 2013; 5(113):31-35. (In Russ.)].
26. Бронштейн А.С. Пожилой хирургический больной. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2012; 272 с. [Bronstein A.S. Pozhiloi khirurgicheskii bol'noi. [Elderly surgical patients] M.: GEOTAR Media Publ., 2012; 272 p. (In Russ.)].
27. 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.)].
28. 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 персонифицированной 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.)]
29. 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. *Ophthalmologic vedomosti* 2013; 6(1):29-34. (In Russ.)].
 30. Stewart W.C., Stewart J.A., Kolker A.E., Sharpe E.D., Day D.G., Konstas A.G.P., Holló G., Astakhov Y.S., Teus M.A. Long-term progression at individual mean intraocular pressure levels in primary open-angle and exfoliative glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18(5):765-770.
 31. Куроедов А.В., Городничий В.В. Центральная толщина роговицы как фактор риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2008; 4:20-29. [Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V. Central corneal thickness as risk factor of primary open-angle glaucoma progression. *Glaucoma* 2008; 4:20-29. (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. Шуко А.Г., Алпатов С.А., Жукова С.И., Пашковский А.А., Юрьева Т.Н., Якимов А.П., Малышев В.В. Восьмилетний опыт использования оптической когерентной томографии в офтальмологии. *Вестник офтальмологии* 2006; 122(3):34-36. [Shchuko A.G., Alpatov S.A., Zhukova S.I., Pashkovskii A.A., Yur'eva T.N., Yakimov A.P., Malyshev V.V. Eight years' experience with optic coherent tomography in ophthalmology. *Vestn Oftalmol* 2006; 122(3):34-36. (In Russ.)].
 34. Аверьянов Д.А., Алпатов С.А., Жукова С.И., Малышев В.В., Пашковский А.А., Старунов Э.В., Шуко А.Г., Юрьева Т.Н., Якимов А.П. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней. Под редакцией проф. А.Г. Шуко, проф. В.В. Малышева. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010; 128 с. [Aver'yanov D.A., Alpatov S.A., Zhukova S.I., Malyshev V.V., Pashkovskii A.A., Starunov E.V., Shchuko A.G., Yur'eva T.N., Yakimov A.P. Opticheskaya kogerentnaya tomografiya v diagnostike glaznykh boleznei. Pod redaktsiei prof. A.G. Shchuko, prof. V.V. Malysheva. [Optical coherence tomography in eye diseases diagnostics. Edited by prof. A.G. Shchuko and prof. V.V. Malyshev] Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010; 128 p. (In Russ.)].
 35. 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-Deмир 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.)].
 36. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цинь 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.)].
 37. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Нефедова Д.М. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2008; 2:68-70. [Astakhov Yu.S., Akopov E.L., Nefedova D.M. Vascular risk factors of primary open-angle glaucoma development. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2008; 2:68-70. (In Russ.)].
 38. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулдзе Н.Г. Современные тенденции развития непроникающей хирургии глауком. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(3):4-7. [Astakhov S.Yu., Astakhov Yu.S., Zumbulidze N.G. Modern trends of development of the nonpenetrating surgery in glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2004; 120(3):4-7. (In Russ.)].
 39. 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. [Mamikonian V.R., Yusef Naim Yusef, Vvedensky A.S., Said Naim Yusef, Kazaryan E.E., Galoian 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.)].
 40. Астахов Ю.С., Николаенко В.П., Дьяков В.Е. Использование политетрафторэтиленовых имплантатов в офтальмохирургии. СПб.: Фолиант, 2007. [Astakhov Yu.S., Nikolaenko V.P., Dyakov V.E. Ispol'zovanie politetraftoretilenykh implantatov v oftalmokhirurgii [Polytetrafluorethane implants in ophthalmosurgery]. Saint Petersburg, Foliant Publ., 2007. (In Russ.)].
 41. 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.)].
 42. 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., Mamikonian 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.)].
 43. Рахманов В.В., Никитина Н.Я., Захарова Ф.М., Астахов Ю.С., Квасова М.Д., Васильев В.Б., Голубков В.И., Мандельштам М.Ю. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина и оптиневрина как генетические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Генетика* 2005; 41(11):1567-1574. [Rakhmanov V.V., Astakhov Yu.S., Kvasova M.D., Nikitina N.Ya., Zakharova F.M., Vasilyev V.B., Golubkov V.I., Mandelshtam M.Yu. Mutations and polymorphisms in the genes for myocilin and optineurin as the risk factors of primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Genetics* 2005; 41(11):1567-1574. (In Russ.)].
 44. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. Специализированный геронтологический осмотр. *Геронтологический журнал им. В.Ф. Куپرевича* 2012; 4-5:66-84. [Il'nickij A.N., Proshchaev K.I. Specialized Geriatric inspection. *Gerontologicheskii zhurnal imeni V.F. Kuprevicha* 2012; 4-5:66-84. (In Russ.)].
 45. Lindsay J. Recognition of cognitive impairment in elderly medical in-patients. *J R Soc Med* 1995; 88(4):183-184.
 46. Дамулин И.В. Патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты сосудистых когнитивных нарушений. *Consilium medicum* 2006; 8:80-85. [Damulin I.V. Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects of vascular cognitive impairment. *Consilium medicum* 2006; 8:80-85. (In Russ.)].
 47. Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Выполнение больными врачебных назначений: эффективны ли вмешательства, направленные на улучшение этого показателя? *Международный журнал медицинской практики* 2006; 1:48. [Naumov E.A., Shvarts Y.G. Performing of the doctor's administrations by patients: are the interventions to improve this indicator effective? *International J of Medical Practice* 2006; 1:48. (In Russ.)].
 48. Переверзева Е.В., Мороз Н.В., Разводовский Ю.Е., Вэлком М.О., Переверзев В.А. Нарушения когнитивного статуса у пациентов кардиологического профиля в пожилом и старческом возрасте. *Здравоохранение* 2015; 2:14-17. [Pereverzev E.V., Moroz N.V., Razvodovsky Y.E., Welcome M.O., Pereverzev V.A. Impaired cognitive status in cardiological patients in elderly and senile age. *Zdravookhranenie* 2015; 2:14-17. (In Russ.)].

Поступила 13.12.2016



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 617.7-007.681-085

Патогенетические механизмы гипотензивного действия α_2 -адреномиметиков

ЛЕБЕДЕВ О.И., д.м.н., заведующий кафедрой офтальмологии¹;

ЧЕТВЕРГОВА А.Е., врач-ординатор кафедры офтальмологии¹;

СУРОВ А.В., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии¹;

ПЕЧКУРОВА Т.А., врач-ординатор²;

КАЛИЖНИКОВА Е.А., врач-ординатор².

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра офтальмологии, 644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, 12;

² БУЗ ОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», 644024, Российская Федерация, Омск, ул. Лермонтова, 60.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить патогенетические механизмы гипотензивного действия α_2 -адреномиметиков на примере использования 0,2% раствора бримонидина у больных открытоугольной глаукомой.

МЕТОДЫ. Проведено обследование 88 больных в возрасте 69,1±7,25 года с начальной открытоугольной глаукомой со стажем заболевания менее 1 года. Больные были разделены на группы в зависимости от проводимой медикаментозной терапии: 1-я группа — 12 человек (24 глаза), которым проводились инстилляции 0,2% раствора бримонидина; 2-я группа — 76 человек (133 глаза) — была разделена на подгруппы. В 1-й подгруппе 36 человек (66 глаз) получали монотерапию 0,2% раствором бримонидина; во 2-й подгруппе у 18 больных (29 глаз) оценивали эффект бримонидина 0,2% на фоне терапии простагландинами; у 13 человек (20 глаз) 3-й подгруппы бримонидин 0,2% был добавлен к терапии тимололом 0,5%; в 4-й подгруппе 9 больным (18 глаз) бримонидин 0,2% был добавлен к терапии дорзоламидом 2%. Пациентам 1-й группы проводили исследование увеосклерального оттока с вычислением коэффициента легкости оттока по общему пути ($C_{\text{общ}}$), коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути ($C_{\text{увео}}$), минутного объема камерной влаги (F). У пациентов 2-й группы гипотензивный эффект оценивали с помощью динамической контурной тонометрии тонометром Pascal, SMT «Swiss Microtechnology AG».

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе 1 выявлено снижение истинного внутриглазного давления (P_o) до 17,5±4,01 мм рт.ст. ($p=0,04$) (на 28% от исходного уровня); увеличение $C_{\text{общ}}$ до 0,23±0,06 мм³/мин/мм рт.ст. ($p=0,01$) (на 35% от величины исходного оттока); увеличение $C_{\text{увео}}$ до

0,12±0,02 мм³/мин/мм рт.ст. ($p=0,01$) (на 71% от исходной величины); уменьшение F до 1,5±0,6 мм³/мин ($p=0,04$) (на 48% от исходного уровня). Непереносимость препарата в этой группе была только у одного пациента. Во 2-й группе через 3 месяца наблюдения P_o в 1-й подгруппе снизилось с 23,2±4,92 до 16,3±4,64 мм рт.ст. (на 29,7% от исходного уровня); во 2-й подгруппе с 23,4±3,84 до 18,2±4,83 мм рт.ст. ($p=0,04$) (на 22,2% от исходного уровня); в 3-й подгруппе с 23,3±3,19 до 17,2±4,53 мм рт.ст. (на 26,2% от исходного уровня); в 4-й подгруппе с 22,0±2,85 до 17,4±2,82 мм рт.ст. (на 21,9% от исходного уровня). По разным причинам (непереносимость препарата и недостаточный гипотензивный эффект) лечение 0,2% раствором бримонидина было отменено у 14 пациентов (15,9% от общего числа больных).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Патогенез гипотензивного эффекта α_2 -адреномиметиков заключается в усилении оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути и значимом снижении минутного объема камерной влаги. В условиях монотерапии 0,2% раствором бримонидина гипотензивная эффективность составила 24,6%, в случаях его назначения на фоне лечения другими препаратами отмечено дополнительное снижение внутриглазного давления на 21,1% от исходного уровня. Выявлено усиление гипотензивного эффекта 0,2% раствора бримонидина через три месяца применения по сравнению с одномесечным сроком терапии. У большинства пациентов 0,2% раствору бримонидина свойственна хорошая переносимость.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, увеосклеральный отток, внутриглазное давление, α_2 -адреномиметик.

Для контактов:

Лебедев Олег Иванович, e-mail: leo.55@mail.ru

ENGLISH

Pathogenic mechanisms of α_2 -adrenergic agonists' hypotensive action

LEBEDEV O.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department¹;

CHETVERGOVA A. E., Resident¹;

SUROV A.V., Med.Sc.D., Associate professor¹;

PECHKUROVA T.A., Resident²;

KALIZHNIKOVA E.A., Resident².

¹ Omsk State Medical University, Ophthalmology Department, 12 Lenin st., Omsk, Russian Federation, 644099;

² Vykhotsev Eye Hospital, 60 Lermontov st., Omsk, Russian Federation, 644024.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To determine pathogenic mechanism of alfa-adrenergic agonists' hypotensive action by brimonidine 0.2% administration in patients with open-angle glaucoma.

METHODS: 88 patients (age 69.1 ± 7.25) diagnosed with mild open-angle glaucoma and with disease history of less than 1 year were included in the study. Patients were divided into two groups according to their drug regimen. Group 1 consisted of 12 patients (24 eyes) with brimonidine 0.2% instillations. Group 2 consisted of 76 patients (133 eyes) and was further divided into four subgroups. The 1st subgroup included 36 patients (66 eyes) with brimonidine 0.2% monotherapy; the 2nd subgroup included 18 patients (29 eyes) with a combined treatment with brimonidine 0.2% and prostaglandin analogues; the 3rd subgroup included 13 patients (20 eyes) with brimonidine 0.2% added to timololum 0.5%; the 4th subgroup included 9 patients (18 eyes) with brimonidine 0.2% added to dorzolamidum 2%. Patients of Group 1 underwent uveoscleral outflow examination and had the following coefficients calculated: general outflow facility coefficient (C_{gen}), uveoscleral outflow facility coefficient (C_{uveo}), aqueous humor minute volume (F). Hypotensive regimen efficiency action in Group 2 was measured by means of dynamic contour tonometry (Pascal tonometer, «SMT Swiss Microtechnology AG»).

RESULTS: In Group 1 intraocular pressure (P_o) decreased to 17.5 ± 4.01 mmHg ($p=0.04$) (by 28% from the initial level), C_{gen} increased up to 0.23 ± 0.06 mm³/min/mmHg ($p=0.01$) (by 35% from the initial level), C_{uveo} increased up to

0.12 ± 0.02 mm³/min/mmHg ($p=0.01$) (by 71% from the initial level), F decreased to 1.5 ± 0.6 mm³/min ($p=0.04$) (by 48% from the initial level). Only one patient on the group had intolerance to the drug. In Group 2 after 3 months of follow-up P_o decreased from 23.2 ± 4.92 to 16.3 ± 4.64 mmHg in the 1st subgroup (by 29.7% from the initial level); from 23.4 ± 3.84 to 18.2 ± 4.83 mmHg ($p=0.04$) in the 2nd subgroup (by 22.2% from the initial level); from 23.3 ± 3.19 to 17.2 ± 4.53 mmHg in the 3rd subgroup (by 26.2% from the initial level); from 22.0 ± 2.85 to 17.4 ± 2.82 mmHg in the 4th subgroup (by 21.9% from the initial level). Brimonidine 0.2% was discontinued in 14 patients (15.9% of the total number of patients) due to various reasons (intolerance to the drug or insufficient hypotensive action).

CONCLUSION: Pathogenesis of α_2 -adrenergic agonists' hypotensive action involves aqueous humor outflow increase by uveoscleral pathway and significant aqueous humor minute volume reduction. Hypotensive efficiency with IOP decrease by 24.6% was revealed in case of brimonidine 0.2% monotherapy. Additional reduction of intraocular pressure by 21.1% from the initial level was revealed in case of brimonidine 0.2% prescription in combination with other drugs. A more prominent hypotensive effect was revealed after 3 months of treatment compared to a 1 month treatment course. In most cases patients showed a high tolerability to brimonidine 0.2%.

KEYWORDS: glaucoma, uveoscleral outflow, intraocular pressure, α_2 -adrenergic agonists.

Глаукома — одно из наиболее распространенных глазных заболеваний, которое может привести к серьезным необратимым изменениям и значительной потере зрения, вплоть до полной слепоты [1]. Наблюдается неуклонный и стабильный рост заболеваемости в различных демографических группах. В структуре инвалидности вследствие заболевания органа зрения глаукома занимает первое место [2]. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) является главным риском

развития и прогрессирования заболевания [1, 3-5]. В ряде исследований было показано, что снижение и строгий контроль ВГД у пациентов может задержать или предотвратить дальнейшую потерю зрения, ассоциированную с глаукомой [6-9].

Эффективность хирургического лечения глаукомы ограничивается процессами репаративной регенерации зоны хирургического вмешательства [10, 11]. Медикаментозное лечение глаукомы направлено в основном на снижение ВГД [1, 2]. Механизм

действия антиглаукоматозных препаратов основан на снижении продукции и улучшении оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). С патогенетической точки зрения назначение препаратов, улучшающих отток ВГЖ, более обосновано, так как случаи глаукомы, связанные с повышенной секрецией ВГЖ, редки, а нарушение ее оттока лежит в основе развития различных форм глаукомы [12].

Основной путь оттока ВГЖ — через шлеммов канал [12]. Меньшее количество ВГЖ оттекает по дополнительному увеосклеральному пути. ВГЖ проходит между волокнами цилиарной мышцы в супрацилиарное и супрахориоидальное пространство. В последующем жидкость оттекает по эмиссариям и прямо через склеру или всасывается в венозные отделы капилляров сосудистой оболочки [12, 13]. Последние исследования выявили лимфатические каналы в цилиарном теле, которые составляют увеолимфатический путь оттока. Также рассматриваются увеовортексный и витреонеуральный пути оттока [13].

Увеосклеральный путь оттока у человека остается не до конца изученным. Его клиническому исследованию посвящены работы профессора Н.В. Косых, который впервые разработал и внедрил в клиническую практику способ определения величины коэффициента легкости оттока ВГЖ по увеосклеральному пути. Его методика заключается в блокаде дренажной системы глаза при помощи жесткого фторопластового перилимбального вакуумного компрессионного кольца (ПВКК) (изготовлено методом точения) с одновременным проведением электронной офтальмотонографии. В условиях давления ребер ПВКК на эписклеральные вены возникает функциональный блок дренажной системы и отток осуществляется в обход трабекулярного пути. Проводимая в таких условиях тонография показывает коэффициент легкости оттока ВГЖ по увеосклеральному пути ($C_{увео}$). В ходе исследования рассчитывалась величина увеосклерального коэффициента ($K_{увео}$), представляющего собой частное от деления $C_{увео}$ на $C_{общ}$. Этот показатель характеризует долю увеосклерального оттока в общем оттоке [14]. В дальнейшем ПВКК было существенно усовершенствовано и модифицировано в прическу, которая изготавливалась из медицинской резины методом отлива в пресс-форме, с подвижной наружной стенкой и меняющей угол наклона относительно поверхности глазного яблока, что позволяло адаптировать устройство к глазам различных размеров, а также было предложено для создания вакуума использовать разрежение, получаемое при оттягивании поршня обычного медицинского шприца [15]. Г.М. Столяров [15] посредством математического моделирования обосновал расчет объема откачки воздуха из шприца, который позволяет получить нужное для блокады передних путей оттока давление в системе.

Е.В. Карловой, А.В. Золотаревым было предложено использование в качестве ПВКК серийно выпускаемого вакуумного устройства Patient Interface Clip производства «Technolas TM Perfect Vision». Устройство представляет собой вакуумное силиконовое кольцо, подключаемое к системе создания вакуума с помощью силиконовой трубки. Ходом поршня шприца можно регулировать силу давления ребер устройства на глазное яблоко в проекции эписклеральных вен. В этих условиях, т. е. при заблокированной дренажной системе глаза, проводится тонография [16, 17].

Описанная методика позволяет помимо оценки величины увеосклерального оттока также изучать влияние на этот путь оттока различных препаратов.

Существующие на настоящий момент препараты, улучшающие отток ВГЖ, в большинстве своем влияют на увеосклеральный отток [18]. Наиболее эффективными и часто используемыми в качестве стартовой монотерапии препаратами на сегодняшний день являются простагландины [19, 20]. На увеосклеральный отток могут влиять и лекарственные средства других фармакологических групп, в частности адреномиметики. Наиболее широкое применение получил представитель данной группы препаратов — селективный α_2 -адреномиметик бримонидин. В основу представления о клиническом воздействии бримонидина на увеосклеральный отток легла работа Toris et al., которые показали, что у пациентов с офтальмогипертензией, получавших бримонидин в течение 8 дней, препарат усиливал увеосклеральный отток до 5 раз. При последующих попытках получить активацию увеосклерального оттока у здоровых добровольцев были получены несколько иные результаты. При закапывании бримонидина в течение суток ВГД снижалось в основном за счет уменьшения продукции водянистой влаги, однако было получено несоответствие тонометрических данных на 1-2 мм рт.ст., которое могло быть объяснено как активацией увеосклерального оттока, так и погрешностью измерения. Считается, что действие бримонидина основано на стимуляции α_2 -адренорецепторов определенного подтипа, представленных в цилиарном теле. Имеет значение также концентрация данных рецепторов, т. к. достоверно установлено, что в глазах с повышенным ВГД концентрация катехоламинергических нервных волокон на единицу площади меньше, чем в нормотоничных [19]. Активация α_2 -рецепторов вызывает вазоконстрикцию в цилиарном теле, вследствие чего уменьшается его объем, что ведет к снижению скорости кровотока и выработки водянистой влаги [13, 21, 22]. После этого в течение нескольких дней происходит адаптация тканей к сниженному количеству кислорода и питательных веществ, сосудосуживающее действие постепенно ослабевает и кровоток приходит в норму [13, 22, 23]. Дальнейшее сохранение гипотензивного эффекта селективных

α_2 -адреномиметиков обеспечивается за счет улучшения оттока водянистой влаги по увеосклеральному пути, которое обеспечивается воздействием препарата на тонус цилиарной мышцы, что приводит к изменению ее конфигурации за счет расслабления значительной части мышцы. Такой механизм подобен естественному расширению пространств между волокнами цилиарной мышцы при ее расслаблении [19, 21-24]. Механизм воздействия бримонидина на увеосклеральный отток отличается от механизма действия простагландинов тем, что препарат не обладает значимым действием на систему матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. По данным Burke, α_2 -адренергические агонисты стимулируют синтез простагландинов в тканях глаза *in vitro* и высвобождение простагландинов в переднюю камеру *in vivo*, и именно эндогенные простагландины вызывают увеличение оттока по увеосклеральному пути [19]. Косвенным подтверждением тому служит нивелирование гипотензивного эффекта агонистов α_2 -адренорецепторов на фоне системной противовоспалительной терапии ингибиторами циклооксигеназы. Другим механизмом, способным объяснить улучшение увеосклерального оттока, представляется воздействие селективных альфа-адреномиметиков на имидазолиновые рецепторы в цилиарном теле [22].

По данным некоторых авторов, бримонидин в высоких концентрациях (бримонидин 0,2%) обладает более выраженной гипотензивной активностью в сравнении с более низкими концентрациями (бримонидин 0,15%) [25].

В дополнение к возможности бримонидина снижать ВГД, он также обладает нейропротективным эффектом, который не зависит от снижения офтальмотонуса [13, 20, 22]. Последние исследования подтвердили, что бримонидин может обеспечивать выживаемость поврежденных ретинальных ганглиозных нервных клеток путем активации α_2 -адренорецепторов в сетчатке и зрительном нерве [26, 27]. Механизм нейропротективного действия бримонидина не до конца понятен, существует несколько гипотез. На основе исследования моделей *in vitro* и *in vivo* было доказано, что нейропротекторный эффект агонистов α_2 -адренорецепторов достигается через функциональную модуляцию NMDA-рецепторов и Са-каналов сетчатки. Ряд ученых объясняет этим показанную в эксперименте способность бримонидина сохранять ретроградный и антероградный транспорт в ганглиозных клетках сетчатки в условиях острой ишемии. Бримонидин, воздействуя на α_2 -адренорецепторы, предотвращает избыточный выброс и повышает резорбцию глутамата, ингибируя его эксайтотоксичность [13, 22, 28]. Кроме того, нейропротекторный эффект бримонидина может быть вызван активацией нейротрофических факторов [13, 27]. При острой ишемии сетчатки он стимулирует выработку основного

фактора роста фибробластов, антиапоптозных белков bcl-2 и bcl-xl, а также активирует сигнальные пути PI3K/АКТ и ERK, задействованные в регуляции пролиферации, роста и выживания клеток [22].

Существуют данные, согласно которым многие антиглаукомные препараты индуцируют конъюнктивальный и субконъюнктивальный фиброз. В результате проведенных исследований было обнаружено, что бримонидин снижает индуцированный фактором роста синтез экстрацеллюлярного матрикса фибробластами. Это позволяет предположить, что местное применение бримонидина может быть полезным для уменьшения фиброза, вызванного длительным использованием местных антиглаукомных препаратов [27].

Являясь представителем третьего поколения α_2 -адреномиметиков, бримонидин обладает более высокой селективностью к α_2 -рецепторам, нежели к α_1 -адренорецепторам. Это дает ему определенные преимущества перед препаратами предыдущих поколений, уменьшая риск системных побочных эффектов, таких как системная гипотензия, брадикардия, седация, а также снижая частоту возникновения связанных с действием на α_1 -адренорецепторы глазных побочных эффектов: побледнение конъюнктивы, мидриаз, ретракция века [29]. Для лучшей переносимости в качестве вспомогательных компонентов в препаратах бримонидина используют различные полимеры, такие как поливиниловый спирт, который обеспечивает дополнительное увлажнение, а также бензалкония хлорид в минимальной среди гипотензивных препаратов концентрации 0,005%, что в совокупности позволяет свести к минимуму негативное воздействие консерванта на клетки глазной поверхности. Высокая селективность по отношению к α_2 -адренергическим рецепторам и нейропротективная активность делает бримонидин значимым терапевтическим агентом в лечении глаукомы и важным дополнением к классу антиглаукоматозных препаратов, непротивопоказанных у пациентов с легочными и сердечными заболеваниями [30, 31]. Вместе с тем клинические данные о влиянии α_2 -адреномиметиков на пути оттока у больных открытоугольной глаукомой практически отсутствуют, за исключением единичных работ Е.В. Карловой и А.В. Золотарева [19].

Цель работы — определить патогенетические механизмы гипотензивного действия α_2 -адреномиметиков на примере использования 0,2% раствора бримонидина у больных открытоугольной глаукомой.

Материалы и методы

В работе анализируются результаты применения 0,2% раствора бримонидина у 88 больных начальной открытоугольной глаукомой со стажем глаукомы

менее 1 года как с впервые выявленным заболеванием, так и получавших ранее медикаментозное лечение препаратами других фармакологических групп. Среди них было 59 женщин и 29 мужчин. Средний возраст составил $69,1 \pm 7,25$ года. Все пациенты были разделены на несколько групп. В группе 1 — 12 человек (24 глаза) с впервые выставленным диагнозом открытоугольная начальная глаукома, которым проведено исследование увеосклерального оттока на фоне двухкратного закапывания 0,2% раствора бримонидина (Люксфен, «Bausch&Lomb»); в группе 2 — 76 человек (133 глаза) с начальной стадией открытоугольной глаукомы, у которых оценивался гипотензивный эффект применения 0,2% раствора бримонидина (Люксфен, «Bausch&Lomb») с помощью динамической контурной тонометрии тонометром Pascal, SMT «Swiss Microtechnology AG». В группе 2 было выделено несколько подгрупп. Подгруппа 1 — 36 пациентов (66 глаз) с впервые установленной открытоугольной глаукомой начальной стадии, которые получали 0,2% раствор бримонидина в монотерапии (это был первый гипотензивный препарат, назначенный каждому конкретному пациенту). Подгруппа 2 — 18 больных (29 глаз), которым 0,2% раствор бримонидина был добавлен в качестве второго препарата на фоне инстилляций различных простагландинов (латанопрост 0,005%, тафлупрост 0,0015%, травопрост 0,004%), но с которыми компенсации ВГД не наблюдалось. Подгруппа 3 — 13 человек (20 глаз), которым 0,2% раствор бримонидина был добавлен в качестве второго препарата пациентам, получавшим препараты 0,5% тимолола также без компенсации ВГД. Подгруппа 4 — 9 человек (18 глаз) — 0,2% раствор бримонидина добавлен в качестве второго препарата при неэффективном использовании 2% раствора дорзоламида.

При исследовании увеосклерального оттока мы применили (по устному предложению Карловой Е.В., Золотарева А.В.) в качестве ПВКК интерфейс (Patient Interface Clip, «Technolas TM Perfect Vision») фемтосекундной лазерной установки FEMTEC Laser System (Германия), параметры которого существенно отличаются от характеристик ПВКК Г.М. Столярова (рис. 1).

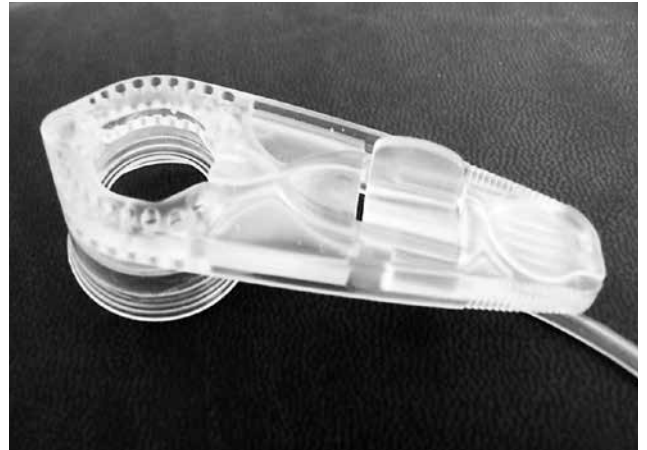


Рис. 1. Интерфейс фемтосекундной лазерной установки FEMTEC Laser System (Германия), используемый в качестве ПВКК для исследования увеосклерального оттока в клинике

Интерфейс представляет собой вакуумное силиконовое кольцо, подключаемое к системе создания вакуума с помощью силиконовой трубки (рис. 2).

Таким образом, создается изолированная герметичная система «интерфейс – переходник – шприц». Ходом поршня шприца можно регулировать силу давления ребер интерфейса на глазное яблоко в проекции эписклеральных вен.

Поскольку для прекращения тока ВГЖ по основному пути необходимо создать критическое давление в области эписклеральных вен (75 мм рт.ст.) путем создания определенного объема откачки воздуха из вакуумной камеры, то математический алгоритм расчета этого объема, предложенный И.В. Тихомировым с соавт. (2016) [32], был скорректирован в соответствии с параметрами используемого нами интерфейса и внешних условий. Характеристики вакуумного устройства (Patient Interface Clip, «Technolas TM Perfect Vision») фемтосекундной лазерной установки FEMTEC Laser System (Германия) следующие: радиус, толщина и высота большого кольца соответственно 10,8; 0,5; 5,5 мм; малого кольца — 7,7; 0,5; 2,5 мм; объем вакуумной камеры — 0,45 мл; объем соединительных частей — 2,0 мл.

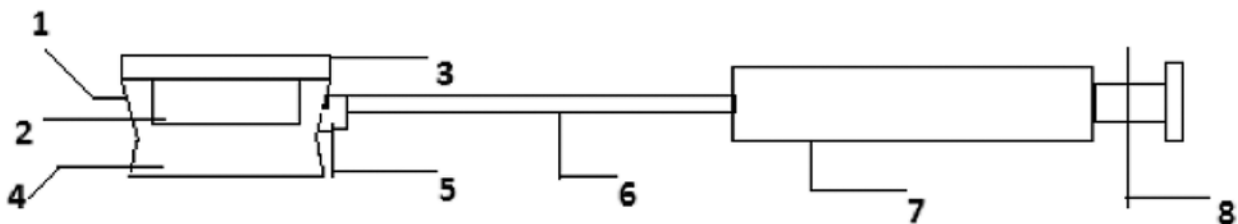


Рис. 2. Схема Patient Interface Clip, «Technolas TM Perfect Vision»: 1 — наружная стенка вакуумной камеры; 2 — внутренняя стенка вакуумной камеры; 3 — тактильная часть интерфейса для размещения на поверхности глазного яблока; 4 — вакуумная камера; 5 — выступ; 6 — переходник; 7 — шприц; 8 — игла для закрепления поршня шприца в необходимом положении

Согласно расчетам, блокада основного пути оттока ВГЖ происходит уже при величине хода поршня 10-миллилитрового медицинского шприца, равной 0,71 мл.

В этих условиях, т.е. при блокированной дренажной системе глаза, проводили электронную тонографию на тонографе GlauTest 60.

Для исследования пациента укладывали на кушетку лицом вверх и производили инстилляционную анестезию 0,4% раствором оксибупрокаина гидрохлорида. На высоте одного метра от глаз пациента размещали фиксационную метку, на которую обследуемый смотрел на протяжении всей процедуры. Интерфейс размещали на поверхности глазного яблока строго концентрично лимбу. На роговицу капали дистиллированную воду и устанавливали датчик тонографа.

Сначала проводили стандартную тонографию по Гранту в течение 4-х минут, а затем подключали вакуум. Исследование длилось 4 минуты. По истечении этого времени вакуум отключали и еще несколько секунд продолжали запись. При извлечении интерфейса из глазной щели оценивали выраженность странгуляционной борозды по наружной окружности лимба, оставшейся от давления ребер цилиндра. После исследования проводили гониоскопию для получения феномена ретроградного тока крови в шлеммов канал.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Statistica 10 Enterprise.

Результаты и обсуждение

В группе 1 из 12 человек (24 глаза) с впервые выставленным диагнозом открытоугольная начальная глаукома, которым проведено исследование увеосклерального оттока на фоне двухкратного закапывания 0,2% раствора бримонидина в течение 1 месяца, получены следующие результаты. Истинное ВГД (P_0) до назначения препарата было $24,3 \pm 3,45$ мм рт.ст., $C_{\text{общ}}$ составил $0,17 \pm 0,05$ мм³/мин/мм рт.ст., $C_{\text{увео}}$ — $0,07 \pm 0,01$ мм³/мин/мм рт.ст., F (минутный объем камерной влаги) имел значение $2,9 \pm 0,8$ мм³/мин. Через 1 месяц ВГД существенно снизилось до $17,5 \pm 4,01$ мм рт.ст. ($p=0,04$), снижение составило 28% от исходного значения; $C_{\text{общ}}$ увеличился до $0,23 \pm 0,06$ мм³/мин/мм рт.ст. ($p=0,01$), прирост составил 35% от исходного оттока; $C_{\text{увео}}$ увеличился до $0,12 \pm 0,02$ мм³/мин/мм рт.ст. ($p=0,01$), что соответствует 71% усилению оттока по увеосклеральному пути; минутный объем камерной влаги уменьшился до $1,5 \pm 0,6$ мм³/мин ($p=0,04$), что соответствует снижению данного показателя на 48% от исходного уровня. Непереносимость препарата в этой группе была только у одного пациента в виде головокружения и неприятных ощущений в глазах при закапывании.

В подгруппе 1 второй группы (36 больных), где пациенты с начальной открытоугольной глаукомой были на монотерапии 0,2% раствором бримонидина, лечение плохо переносили четверо больных, которые отмечали повышение артериального давления (АД), периодическую боль в сердце, аритмию, головокружение, головную боль, неприятные ощущения, жжение в глазах. В подгруппе 2 второй группы (18 больных), где 0,2% бримонидин был добавлен в качестве второго препарата пациентам, получавшим простагландины, плохо переносила препарат только одна пациентка, у которой отмечались головокружение и понижение АД. В подгруппе 3 на фоне применяемых β -блокаторов (0,5% тимолол) (13 больных) после добавления к лечению 0,2% раствора бримонидина у одной пациентки отмечена плохая переносимость препарата в виде сонливости. В подгруппе 4, где 0,2% бримонидин был назначен 9 больным на фоне применения 2% дорзоламида, у 2-х пациенток отмечалась плохая переносимость препарата в виде сухости глаз, тахикардии, снижения АД. Кроме того, у 3-х пациентов в группе (подгруппа 1 второй группы) монотерапии 0,2% раствором бримонидина препарат был отменен из-за недостаточного гипотензивного эффекта и заменен на простагландины. В подгруппе 2 второй группы (добавление 0,2% раствора бримонидина на фоне использования простагландинов) одна пациентка была направлена на хирургическое лечение, один пациент — на лазерное лечение. Таким образом, по разным причинам (непереносимость препарата и недостаточный гипотензивный эффект) лечение 0,2% раствором бримонидина было отменено у 14 пациентов, что составляет 15,9% от общего числа больных.

Оценка гипотензивного эффекта 0,2% раствора бримонидина проводилась через 1 и 3 месяца после назначения препарата. В группе монотерапии (подгруппа 1 второй группы) P_0 до лечения составило $23,2 \pm 4,92$ мм рт.ст., а через 1 месяц терапии — $17,5 \pm 4,90$ мм рт.ст. ($p=0,01$), что соответствует снижению на 24,6%. Через 3 месяца ВГД в этой группе было уже $16,3 \pm 4,64$ мм рт.ст., что соответствует снижению на 29,7% от исходного уровня. В группе, где 0,2% раствор бримонидина был добавлен в качестве второго препарата пациентам, получавшим простагландины, P_0 до лечения было $23,4 \pm 3,84$ мм рт.ст., после применения в течение 1 месяца — $18,2 \pm 4,83$ мм рт.ст. ($p=0,04$), что соответствует снижению на 22,2%. Через 3 месяца после назначения терапии величина снижения ВГД значимо не изменилась. В группе, где 0,2% раствор бримонидина был добавлен в качестве второго препарата пациентам, получавшим β -блокаторы (0,5% тимолол), P_0 до лечения было $23,3 \pm 3,19$ мм рт.ст., после применения в течение 1 месяца — $18,8 \pm 2,80$ мм рт.ст. ($p=0,04$), что соответствует снижению на 19,3%. Через 3 месяца

применения препарата ВГД в этой группе было уже $17,2 \pm 4,53$ мм рт.ст., что соответствует снижению офтальмотонуса на 26,2% от исходного уровня. В подгруппе 4 второй группы, где 0,25% раствор бримонидина был добавлен в качестве второго препарата пациентам, получавшим 2% дорзопт, P_0 до лечения было $22,0 \pm 2,85$ мм рт.ст., после применения в течение 1 месяца — $17,4 \pm 2,82$ мм рт.ст., что соответствует снижению на 21,9%. Через 3 месяца после назначения терапии величина снижения ВГД в данной группе пациентов значимо не изменилась.

Заключение

В патогенезе гипотензивного эффекта α_2 -адреномиметиков (на примере 0,2% раствора бримонидина) существенная роль принадлежит усилению оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути и значимому снижению минутного объема камерной влаги. Переносимость 0,2% раствора бримонидина составляет 89,8%, у 10,2% больных потребовалось назначение препарата из другой фармакологической группы. В условиях монотерапии 0,2% раствором бримонидина гипотензивная эффективность составила 24,6%, однако в случаях, когда требуется назначение второго препарата (на фоне лечения простагландинами, β -блокаторами, ингибиторами карбоангидразы), α_2 -адреномиметики могут дополнительно снижать ВГД, по нашим данным, на 21,1% от исходного уровня. Интересен факт усиления гипотензивного эффекта 0,2% раствора бримонидина через 3 месяца применения по сравнению с одномосячным сроком терапии (ВГД снизилось на 27,95% по сравнению с исходными значениями).

Литература/References

1. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 824 с. [Glaucoma. Natsional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National guidance]. Ed. by E.A. Egorov. Moscow, GEOTAR Media Publ., 2013; 824 p. (In Russ.)].
2. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. 3-е изд. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 456 с. [Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchikh vrachei. 3-e izd. [Glaucoma for medical practitioners: national guidance. 3rd ed]. Ed. by E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Erichev / Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015; 456 p. (In Russ.)].
3. McMonnies C.W. Intraocular pressure spikes in keratectasia, axial myopia, and glaucoma. *Optom Vis Sci* 2008; 85: 1018-1026. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181890e91.
4. Grant W.M. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol* 1963; 69: 783-801. doi: 10.1001/archophth.1963.00960040789022.
5. Coleman A.L., Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol* 2008; 53(6):S3-S10. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.006.
6. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1268-1279. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
7. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114: 1965-1972. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016.
8. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 714-720. doi: 10.1001/archophth.120.6.714.
9. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701-713. doi: 10.1001/archophth.120.6.701.
10. Лебедев О.И. Регуляция репаративных процессов при антиглаукоматозной хирургии с помощью коллагина. *Вестник офтальмологии* 1989; 3:4-6. [Lebedev O.I. Regulation of reparative processes at antiglaucomatous surgery using collalysin. *Vestn Oftalmol* 1989; 3:4-6. (In Russ.)].
11. Лебедев О.И., Яворский А.Е., Столяров Г.М., Молчанова Е.В., Ковалевский В.В. Профилактика избыточного рубцевания при непроникающей глубокой склерэктомии. *Национальный журнал глаукома* 2011; 1:32-36. [Lebedev O.I., Yavorskiy A.E., Stolyarov G.M., Molchanova E.V., Kovalevskiy V.V. Prevention of excessive scarring in nonpenetrating deep sclerectomy. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2011; 1:32-36. (In Russ.)].
12. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995; 256 с. [Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow, Meditsina Publ., 1995; 256 p. (In Russ.)].
13. Schmidl D., Schmetterer L., Garhöfer G., Popa-Cherecheanu A. Pharmacotherapy of Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31(2):63-77. doi: 10.1089/jop.2014.0067.
14. Косых Н.В., Соколова Т.Ф. Иммунологическое состояние организма и увеосклеральный отток внутриглазной жидкости при глаукоме. *Офтальмологический журнал* 1982; 1:28-31. [Kosykh N.V., Sokolova T.F. Immunological status of the organism and uveoscleral outflow of intraocular fluid in glaucoma. *Ophthalmological J* 1982; 1:28-31. (In Russ.)].
15. Лебедев О.И., Столяров Г.М., Золотарев А.В., Карлова Е.В. Метод количественной клинической оценки увеосклерального пути оттока у человека. *Практическая медицина* 2012; 4-1(59):215-217. [Lebedev O.I., Stolyarov G.M., Zolotarev A.V., Karlova E.V. A method of quantative clinical measurement of uveoscleral outflow in human. *Practical medicine* 2012; 4-1(59): 215-217. (In Russ.)].
16. Карлова Е.В. Возможность использования динамической контурной тонометрии для исследования увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник ОГУ* 2013; 4(153):123-126. [Karlova E.V. Using of dynamic contour tonometry in uveoscleral outflow measurements in glaucoma patients. *Vestnic OGU* 2013; 4(153):123-126. (In Russ.)].
17. Карлова Е.В. Хирургическая активация увеосклерального оттока в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмохирургия* 2014; 2:52-56. [Karlova E.V. Surgical activation os uveoscleral outflow in treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery* 2014; 2:52-56. (In Russ.)].
18. World Glaucoma Association. Consensus Meeting. R.N. Weinreb, J. Liebmann. Medical Treatment of Glaucoma: The 7th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Amsterdam: Kugler Publications, 2010.
19. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Лебедев О.И., Столяров Г.М. Медикаментозная активация увеосклерального оттока внутриглазной жидкости при глаукоме: патогенетические аспекты. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4):83-87. [Zolotarev A.V., Karlova E.V., Lebedev O.I., Stolyarov G.M. Medication assisted activation of uveoscleral outflow of intraocular fluid in glaucoma: pathogenic aspects. *Vestn Oftalmol* 2013; 129(4):83-87. (In Russ.)].
20. Cantor L.B. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006; 2(4):337-346. doi: 10.2147/tcrm.2006.2.4.337.

21. Toris C.B., Camras C.B., Yablonski M.E. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 1999; 128(1):8-14. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00076-8.
22. Дугина А.Е. Селективные агонисты альфа2-адренорецепторов в лечении глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2014; 3:95-100. [Dugina A.E. Selective of alfa2-adrenoceptor agonists in glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2014; 3:95-100. (In Russ.)].
23. Fan S., Agrawal A., Gulati V., Neely D.G., Toris C.B. Daytime and nighttime effects of Brimonidine on IOP and aqueous humor dynamics in participants with ocular hypertension. *J Glaucoma* 2014; 23(5):276-281. doi: 10.1097/jg.0000000000000051.
24. Toris C.B. Effects of Brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(12):1514. doi: 10.1001/archophth.1995.01100120044006.
25. Kim C.Y., Hong S., Song G.J. Brimonidine 0.2% versus brimonidine Purite 0.15% in Asian ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23:481-486. doi: 10.1089/jop.2007.0042
26. Chang J.N., Spada L.P., Blanda W.M., Orilla W.C., Bruke J.A., Hughes P.M. Alpha-2-agonist polymeric drug delivery systems. *US Patent Application* 20060233860, 2006.
27. Hong S., Han S-H, Kim C.Y., Kim K.Y., Song Y.K., Seong G.J. Brimonidine reduces TGF-beta-induced extracellular matrix synthesis in human Tenon's fibroblasts. *BMC Ophthalmol* 2015; 15:54. doi: 10.1186/s12886-015-0045-8.
28. 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(1):4. doi: 10.1186/1750-1326-6-4.
29. Galanopoulos A., Goldberg I. Clinical efficacy and neuroprotective effects of brimonidine in the management of glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2009; 3:117-122. doi: 10.2147/ophth.s3270.
30. Kitaoka Y., Kojima K., Munemasa Y., Sase K., Graefes H.T. Axonal protection by brimonidine with modulation of p62 expression in TNF-induced optic nerve degeneration. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(8): 1291-1296. doi: 10.1007/s00417-015-3005-3.
31. Bhagav P., Upadhyay H., Chandran S. Brimonidine tartrate-eudragit long-acting nanoparticles: formulation, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *AAPS Pharm Sci Tech* 2011; 12(4):1087-1101. doi: 10.1208/s12249-011-9675-1.
32. Столяров Г.М., Тихомирова Н.В., Тихомиров И.В. Метод количественной оценки увеосклерального оттока для оптимизации лечения глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2016; 3:10-15. [Stoliarov G.M., Tikhomirova N.V., Tikhomirov I.V. Quantitative evaluation of uveoscleral outflow for optimization of glaucoma treatment. *Vestn Oftalmol* 2016; 3:10-15. (In Russ.)].

Поступила 03.04.2017



КАПСУЛОТОМИЯ ИРИДОТОМИЯ СЕЛЕКТИВНАЯ ТРАБЕКУЛОПЛАСТИКА

- Сверхточная высококачественная оптика
- Улучшенная технология Crystal-Q лазерного резонатора
- Интеграция с щелевой лампой с 5-ступенчатым увеличением
- Смещение фокуса лазерного луча ±500 мкм
- Возможность комбинирования с фотокоагулятором
- Инновационная модульная конструкция

Лазерная система LightLas SeLecTor Deux

**YAG/SLT – ДВОЙНОЙ УДАР
ПО ГЛАУКОМЕ**

Stormoff®

Tel.: (495) 780-0792, 780-7691, 956-0557
www.stormoff.com; optik@stormoff.com



LIGHTMED USA
Enlightening Vision

УДК 617.7-007.681-085

Эффективность и безопасность дженериковых препаратов гипотензивного действия

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

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

ВОЛЖАНИН А.В., ординатор.

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

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценка сравнительной эффективности и безопасности применения препарата Пролатан по степени гипотензивного эффекта, динамике функциональных исследований и выраженности нежелательных явлений.

МЕТОДЫ. 60 пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) были рандомизированы на 2 группы. Больным 1-й группы (36 глаз) был назначен Ксалатан в режиме 1 раз в 20 часов ± 1 час, больным 2-й группы (38 глаз) — Пролатан в том же режиме. Тонometriю проводили с помощью бесконтактного пневмотонометра (Reichert 7, США) с определением роговично-компенсированного внутриглазного давления (IOPcc) при скрининге, а также на 2, 6 и 12 неделе. Функциональные методы исследования (стандартное отклонение светочувствительности, паттерн стандартного отклонения, средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), объем нейроретинального пояса, объем головки зрительного нерва (ЗН), объем экскавации и средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГКС)) проводили при включении в исследование и в конце 12 недели. Нежелательные явления фиксировали на каждом этапе исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате 12-недельной терапии Ксалатаном и Пролатаном было отмечено снижение офтальмотонуса начиная со 2 недели инстилляций на 30 и 31% соответственно от исходного уровня P_0 . К 6-й неделе наблюдения был зафиксирован максимальный гипотензивный эффект: 31 и 34% от исходного P_0 для группы с Ксалатаном и группы с Пролатаном. К 12-й неделе было отмечено незначительное снижение офтальмотонуса от исходных значений, что позволяет оценить гипотензивную эффективность исследуемых препаратов как сопоставимую и соответствующую заявленной.

Среди достоверно изменившихся функциональных показателей ($p < 0,05$) к концу 12 недели наблюдения следует отметить повышение остроты зрения в группе с Пролатаном, а также положительную динамику стандартного отклонения и паттерна стандартного отклонения в обеих группах. Среди показателей результатов оптической когерентной томографии (ОКТ) достоверно улучшились данные средней толщины СНВС в группе с Ксалатаном, а также объем головки ЗН и средняя толщина КГКС в группе с Пролатаном. Динамика остальных показателей в основном также носила положительный характер, однако была менее достоверна.

В 3 случаях в 1-й и в 4 — во 2-й группах пациенты предъявили жалобы на дискомфорт и легкое покраснение бульбарной конъюнктивы ко 2 неделе инстилляций препаратов, что перестало беспокоить больных к концу 12 недели наблюдения. Системных побочных эффектов в процессе динамического наблюдения отмечено не было. Ни в одном случае отмены препаратов не потребовалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследуемый препарат Пролатан по гипотензивной эффективности сопоставим с оригинальным препаратом латанопроста, снижая уровень офтальмотонуса у пациентов с ПОУГ в среднем на 30% от исходного значения. Достигаемый гипотензивный эффект сопровождается непрямым нейротекторным эффектом, выражающимся в положительной динамике результатов функциональных исследований с различной степенью достоверности. Препарат характеризуется низким уровнем местных побочных эффектов и может быть рекомендован в гипотензивной терапии ПОУГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, гипотензивная терапия, латанопрост, дженерик.

Для контактов:

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

ENGLISH

Efficacy and safety profile of generic IOP-lowering agents

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

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

VOLZHANIN A.V., resident.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of Prolatan in terms of hypotensive effect, dynamic changes in functional tests, and adverse reactions.

METHODS: 60 patients newly diagnosed with primary open-angle glaucoma (POAG) were randomized into two groups. In group 1 (n=36), Xalatan® once daily was prescribed. In group 2 (n=38), Prolatan once daily was prescribed. IOP (IOPcc) was measured using Reichert® 7 Auto Tonometer at baseline and week 2, 6, and 12. Functional tests (i.e., mean deviation, pattern standard deviation, RNFL Thickness, Rim Area, Disc Area, Cup Volume, and Average Ganglion Cell Complex Thickness) were performed at the enrollment and by the end of week 12. Adverse reactions were reported at every step.

RESULTS: 12-week treatment with Xalatan® and Prolatan resulted in IOP lowering by 30% and 31%, respectively, as compared with baseline level (P_0). Maximum hypotensive effect was observed after 6 weeks (31% and 34%, respectively). By week 12, insignificant IOP rising (by 29% and 32%, respectively) as compared with baseline level was observed. Therefore, IOP-lowering efficacy of these agents is similar.

By the end of week 12, visual acuity improved in Prolatan group ($p<0.05$) while mean deviation and pattern standard deviation improved in both groups ($p<0.05$). Average RNFL Thickness improved in Xalatan® group while disc area and average Ganglion Cell Complex Thickness improved in Prolatan group. In general, other parameters improved as well, however, these changes were less significant.

After 2 weeks of the treatment, 2 patients of group I and 4 patients of group II complained of ocular discomfort and mild conjunctival hyperemia. By the end of week 12, none of these adverse reactions were reported. Neither systemic adverse reactions nor treatment discontinuation were reported.

CONCLUSIONS: Prolatan is similar to original latanoprost in terms of hypotensive effect and reduces IOP in POAG by, on average, 30% as compared with baseline level. IOP-lowering effect is accompanied by indirect neuroprotection illustrated by the improvement of functional tests. This agent is characterized by minor topical adverse reactions. Prolatan may be recommended for POAG to reduce IOP.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, IOP-lowering therapy, latanoprost, generic.

Глаукома занимает второе место в мире как причина слепоты [1, 2]. Актуальность этой проблемы возрастает ввиду старения населения. Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) установлено, что 105 миллионов человек во всем мире страдают глаукомой и 5 миллионов человек полностью лишены зрения вследствие этого заболевания [1, 3].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенной формой у белого и африканского населения, в то время как закрытоугольная глаукома более распространена в азиатских странах [4, 5]. Согласно метаанализу 2004 г., основанному на исследованиях населения, только на Североамериканском континенте ПОУГ поражает более двух миллионов человек, и ожидается, что это число увеличится до более чем трех миллионов к 2020 г. из-за старения населения [6]. Считается, что ПОУГ имеет наследственный

характер, хотя ряд внешних факторов также могут вносить свой вклад в развитие болезни [7]. Повышение внутриглазного давления (ВГД), или офтальмогипертензия, признано одним из главных факторов риска развития глаукомы, но само по себе оно недостаточно для развития нейропатии и поражения клеток сетчатки. Остальные факторы риска включают возраст, семейный анамнез, центральную толщину роговицы менее 555 мкм, миопию высокой степени и мигренозные головные боли [8-10].

На ранних стадиях ПОУГ обычно бессимптомна. В некоторых случаях болезнь может протекать незаметно вплоть до развития необратимых изменений в зрительном нерве (ЗН), приводящих к дефектам поля зрения. Без лечения происходит дальнейшее прогрессирование оптиконейропатии, приводящее к необратимой слепоте. Современный алгоритм лечения пациентов с ПОУГ в большинстве случаев

предполагает использование местной гипотензивной терапии. К основным требованиям, предъявляемым к оптимальному препарату для лечения глаукомы, относятся: эффективность и продолжительность снижения уровня 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 [11-16]. Наиболее распространенный из аналогов простагландинов — латанопрост 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 [17]. 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% [18]. 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 [19-25].

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 [24]. 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), и 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 [27].

Цель настоящего исследования — оценка сравнительной эффективности и безопасности применения препарата Пролатан по степени гипотензивного эффекта, динамике функциональных исследований и выраженности нежелательных явлений.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте 65-75 лет с ПОУГ с ненормализованным офтальмотонусом. Средний возраст больных составил $65,6 \pm 8,3$ года.

Критериями исключения стали:

- острота зрения ниже 0,6 с максимальной коррекцией;
- наличие ранее выставленного диагноза глаукомы с применением в анамнезе местной гипотензивной терапии;
- наличие любой ретиальной патологии в анамнезе (макулярная дегенерация, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и пр. ретинопатии);
- наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера;
- наличие в анамнезе кераторефракционной хирургии, препятствующей объективной тонометрии;
- любые другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-исследователя, участие в клиническом исследовании.

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

Группа 1 (группа сравнения) — 30 пациентов (36 глаз), получавших препарат Ксалатан в виде однократной инстилляции один раз на ночь.

Группа 2 (исследуемая) — 30 пациентов (38 глаз), получавших препарат Пролатан в виде однократной инстилляции один раз на ночь.

Тип исследования: проспективное, рандомизированное, сравнительное клиническое исследование.

Характеристика препаратов:

Пролатан[®], международное непатентованное название: латанопрост, лекарственная форма: глазные капли. Один флакон содержит: активное вещество — латанопрост 0,05 мг, вспомогательные вещества — бензалкония хлорид 0,2 мг, натрия хлорид 4,10 мг, динатрия гидрофосфат безводный 4,74 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 4,60 мг, вода для инъекций до 1 мл. Производитель: «Сентисс Фарма Pvt. Ltd.», Индия.

Исходные показатели в исследуемых группах

Показатели	Группы	Группа 1 (Пролатан) n=36	Группа 2 (Ксалатан) n=38
Острота зрения		0,9±0,1	0,9±0,1
Пневмотонометрия (мм рт.ст.)		26,4±2,6	26,3±2,7
Статическая периметрия			
стандартное отклонение, MD (дБ)		-5,8±2,7	-6,6±2,0
паттерн станд. отклонения, PSD (дБ)		5,9±2,0	5,6±1,9
Оптическая когерентная томография, ОКТ			
средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness)		79,9±10,5	81,3±9,0
объем нейроретинального пояска (rim volume)		0,1±0,1	0,1±0,1
объем головки ЗН (nerve head volume)		0,2±0,2	0,2±0,2
объем экскавации (cup volume)		0,4±0,3	0,3±0,3
средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GCC Thickness Average)		78,9±6,3	78,8±5,7

Ксалатан®, международное непатентованное название: латанопрост, лекарственная форма: глазные капли. Один флакон содержит: активное вещество — латанопрост 0,05 мг, вспомогательные вещества — натрия хлорид, натрия дигидрофосфат (моногидрат), натрия гидрофосфат (безводный), бензалкония хлорид, вода для инъекций. Производитель: «Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В.», Бельгия.

Остроту зрения оценивали с помощью визометрии стандартным методом с использованием проектора оптометров и набора корректирующих стекол.

Уровень офальмотонуса определяли с помощью бесконтактного пневмотонометра (Reichert 7, США) с определением показателя роговично-компенсированного офальмотонуса (IOPcc).

Стандартное отклонение светочувствительности (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) определяли с помощью компьютерной статической периметрии методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному «30-2» тесту (анализатор поля зрения Humphrey Field Analyser II, «Carl Zeiss Meditec», Германия).

По результатам проведения оптической когерентной томографии (ОКТ) определяли среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness), параметры головки ЗН (объем нейроретинального пояска (rim volume), объем головки ЗН (nerve head volume) и объем экскавации (cup volume)), среднюю толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GCC Thickness Average).

Основные показатели функциональных исследований в исследуемых группах представлены в табл. 1.

Степень тяжести нежелательных явлений устанавливали в соответствии с нижеприведенной классификацией:

Степень 1 — легкое: нежелательное явление, легко переносимое участником, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее его повседневной деятельности;

Степень 2 — среднее: нежелательное явление, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности;

Степень 3 — тяжелое: нежелательное явление, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

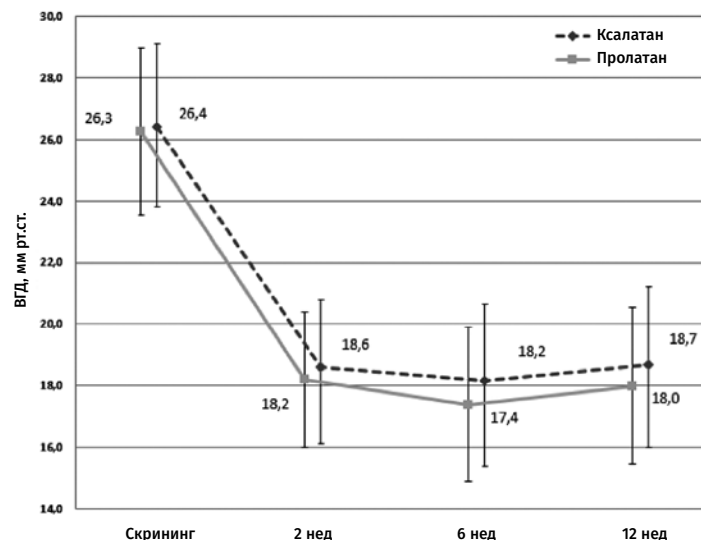
Динамика P₀

Рис. 1. Динамика уровня офальмотонуса в исследуемых группах. На диаграмме изображены основные характеристики выборочных данных по разным точкам/группам наблюдений (на концах «усов» — значения одного стандартного отклонения, в центре — среднее значение)

Средние значения ВГД для исследуемых групп в разные сроки наблюдения

Сроки Группы	Скрининг М±σ, (мм рт.ст.)	2 недели		6 недель		12 недель	
		М±σ, мм рт.ст.	ΔР _о от исх. зн.	М±σ, мм рт.ст.	ΔР _о от исх. зн.	М±σ, мм рт.ст.	ΔР _о от исх. зн.
Ксалатан	26,4±2,6	18,6±2,5	30%	18,2±2,8	31%	18,7±2,7	29%
Пролатан	26,3±2,7	18,2±2,2	31%	17,4±2,5	34%	18,0±2,5	32%
р, уровень значимости	0,8508	0,5362		0,2837		0,3297	

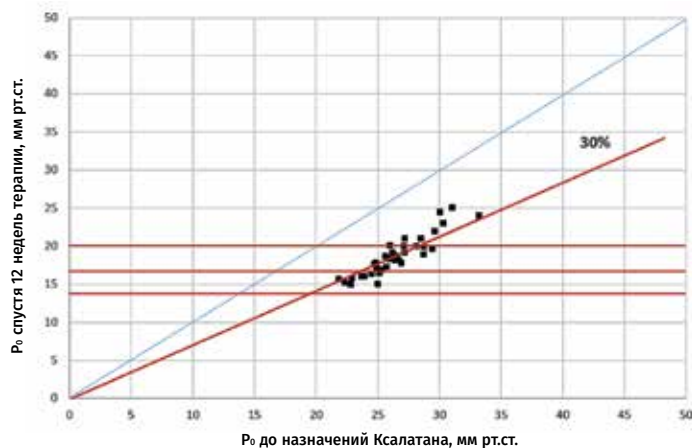


Рис. 2. График рассеяния (скаттерграмма) ВГД у пациентов спустя 12 недель терапии Ксалатаном (каждая точка — один глаз). Горизонтальные красные линии — уровни безопасного Р_о для трех стадий ПОУГ (20, 17 и 14 мм рт.ст.). Диагональная линия тренда — среднее снижение ВГД на 30%. Диагональная вспомогательная линия, идущая на 45°, служит для визуального разделения успешных (нижняя часть диаграммы) и неуспешных (верхняя часть диаграммы) случаев снижения Р_о.

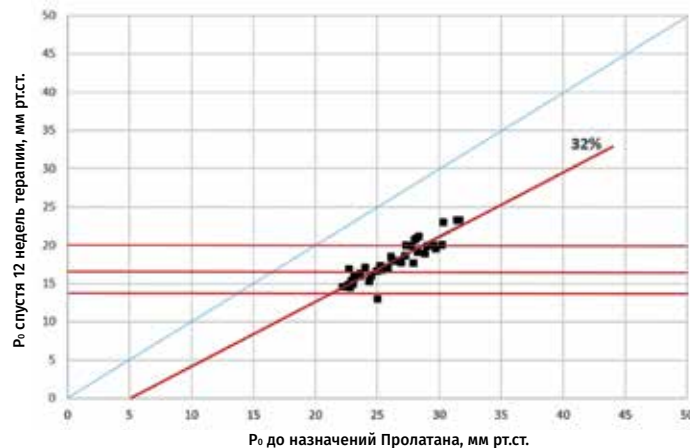


Рис. 3. График рассеяния (скаттерграмма) ВГД у пациентов спустя 12 недель терапии Пролатаном (каждая точка — один глаз). Горизонтальные красные линии — уровни безопасного Р_о для трех стадий ПОУГ (20, 17 и 14 мм рт.ст.). Диагональная линия тренда — среднее снижение ВГД на 32%. Диагональная вспомогательная линия, идущая на 45°, служит для визуального разделения успешных (нижняя часть диаграммы) и неуспешных (верхняя часть диаграммы) случаев снижения Р_о.

Общая продолжительность исследования составила 12 недель. Оценку офтальмотонуса проводили в сроки 2, 6 и 12 недель. Оценку зрительных функций и морфометрии сетчатки — при включении в исследование и спустя 12 недель терапии.

Так как большинство выборочных данных было согласовано с нормальным распределением (по критерию Шапиро – Уилка), то для описания количественных данных выборки использованы среднее и стандартное отклонение, для качественных и порядковых данных использовали % и число наблюдений. Для сравнения двух независимых групп использовался t-критерий Стьюдента с поправкой Бон-Феррони, для сравнения двух зависимых групп — двусторонний t-критерий Стьюдента. Для сравнения порядковых данных и анализа таблиц сопряженности использовали точный двусторонний критерий Фишера. 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.

Результаты и обсуждение

Внутриглазное давление

В обеих группах на этапе скринингового исследования были сопоставимые средние величины офтальмотонуса: 26,4±2,6 мм рт.ст. в группе с Ксалатаном и 26,3±2,7 мм рт.ст. в группе с Пролатаном. Спустя 2 недели терапии в группе с Ксалатаном Р_о снизилось на 30% (до 18,6±2,5 мм рт.ст., $p > 0,05$), в группе с Пролатаном — на 31% (до 18,2±2,2 мм рт.ст., $p > 0,05$). Через 6 недель инстилляционного режима Р_о снизилось соответственно на 31 и 34% (до 18,2±2,8 и 17,4±2,5 мм рт.ст., $p > 0,05$). К концу срока наблюдения (12 недель) снижение ВГД от исходного составило 29 и 32% (до 18,7±2,7 и 18,0±2,5 мм рт.ст., $p > 0,05$). Таким образом, среднее снижение офтальмотонуса в обеих группах оказалось сопоставимым и составило в среднем около 1/3 от исходного значения (табл. 2, рис. 1-3).

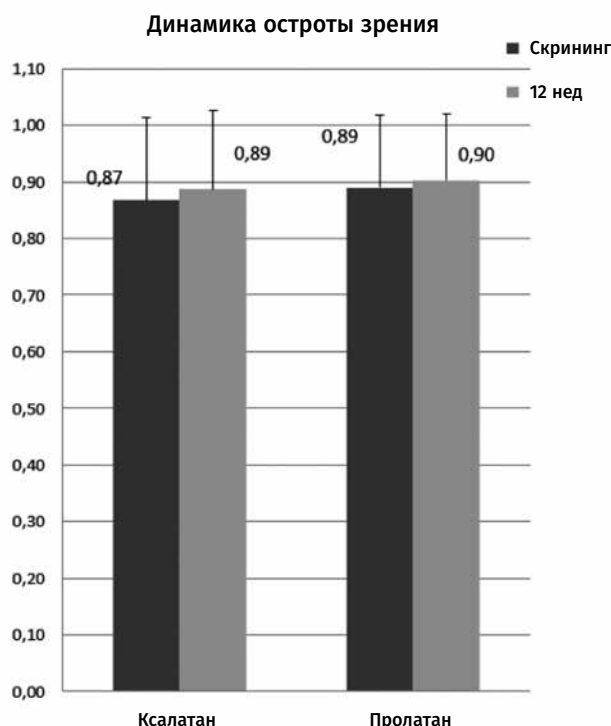


Рис. 4. Динамика остроты зрения в исследуемых группах

Динамика функциональных показателей

В обеих группах к концу наблюдения (12 недель) было отмечено улучшение остроты зрения в сравнении с исходными данными: с $0,87 \pm 0,1$ до $0,89 \pm 0,1$ в группе с Ксалатаном ($p > 0,05$) с $0,89 \pm 0,1$ до $0,90 \pm 0,1$ в группе с Пролатаном ($p < 0,05$), что косвенно может быть объяснено эффектом не прямой нейропротекции (рис. 4).

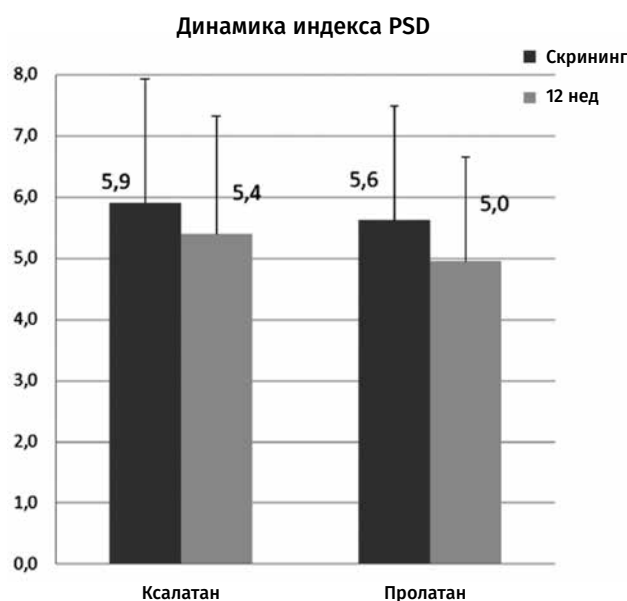


Рис. 6. Динамика среднего значения паттерна стандартного отклонения в исследуемых группах (дБ)

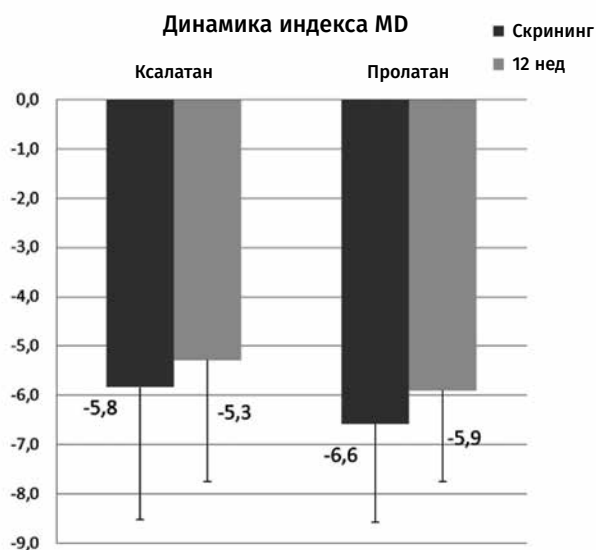


Рис. 5. Динамика средней величины стандартного отклонения в исследуемых группах (дБ)

Динамика периметрических индексов

В обеих группах к концу 12 недели было отмечено достоверное увеличение средней величины стандартного отклонения: с $-5,8 \pm 2,7$ до $-5,3 \pm 2,5$ дБ в группе с Ксалатаном ($p < 0,05$) и с $-6,6 \pm 2,0$ до $-5,9 \pm 1,9$ дБ — с Пролатаном ($p < 0,05$) (рис. 5). Среднее значение паттерна стандартного отклонения достоверно снизилось с $5,9 \pm 2,0$ до $5,4 \pm 1,9$ дБ в 1-й группе ($p < 0,05$) и с $5,6 \pm 1,9$ до $5,0 \pm 1,7$ дБ во 2-й группе ($p < 0,05$) (рис. 6). Достоверная положительная динамика периметрических индексов в обеих группах к концу срока наблюдения может быть объяснена как реакция ганглионарных клеток на существенное снижение офтальмотонуса, т. е. эффектом не прямой нейропротекции.

Динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness)

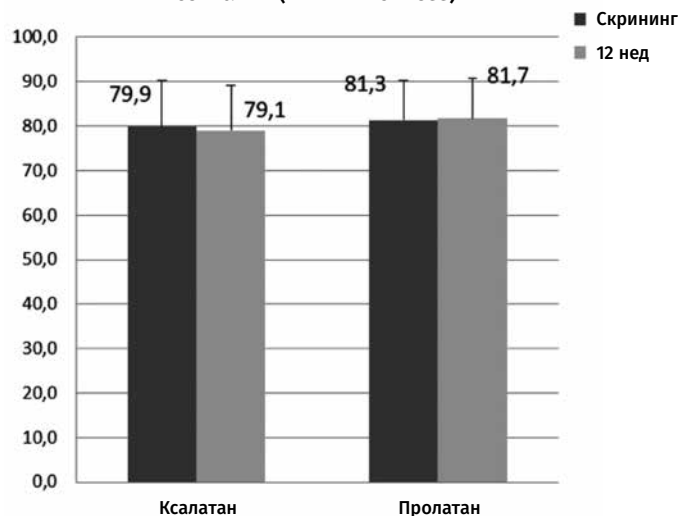


Рис. 7. Динамика показателя средней толщины слоя нервных волокон сетчатки в исследуемых группах (мкм)

Динамика объема нейроретинального пояса (RV)

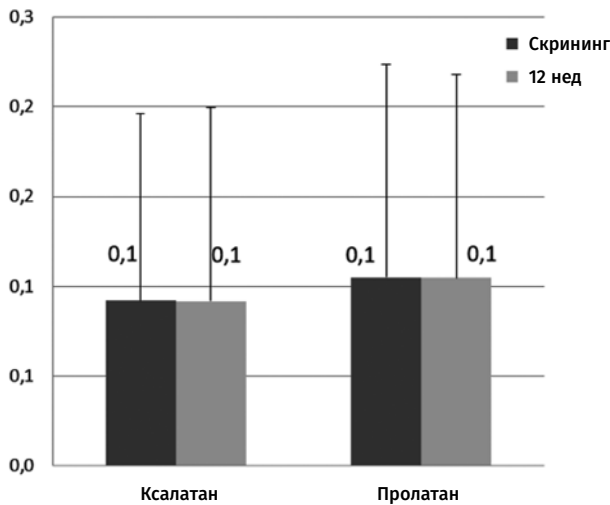


Рис. 8. Динамика показателя объема нейроретинального пояса в исследуемых группах (мм³)

Динамика показателей ОКТ

К концу 12-й недели в группе с Ксалатаном была отмечена достоверная слабо отрицательная динамика показателя средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС): с $79,9 \pm 10,5$ до $79,1 \pm 10,1$ мкм ($p < 0,05$), в то время как в группе с Пролатаном — недостоверная слабо положительная: с $81,3 \pm 9,0$ до $81,7 \pm 9,0$ мкм ($p > 0,05$) (рис. 7).

В обеих группах к концу наблюдения было отмечено недостоверное отсутствие динамики показателя объема нейроретинального пояса ($p > 0,05$) (рис. 8). Недостоверное отсутствие динамики объема головки зрительного нерва было зафиксировано в 1-й группе ($p > 0,05$), во 2-й группе была отмечена

Объем экскавации (cup volume)

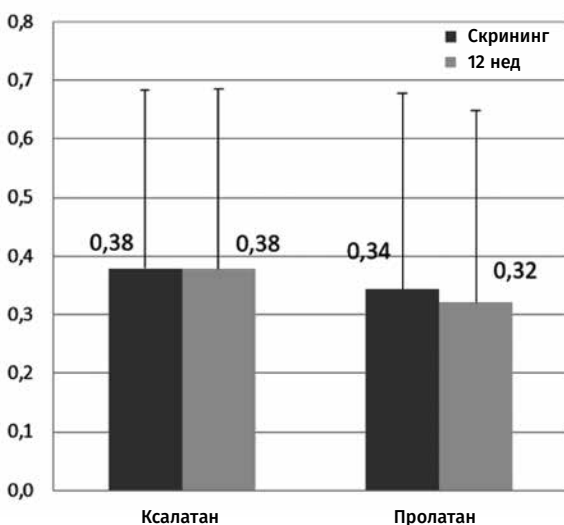


Рис. 10. Динамика объема экскавации диска зрительного нерва в исследуемых группах (мм³)

Динамика объема головки ЗН (NH volume)

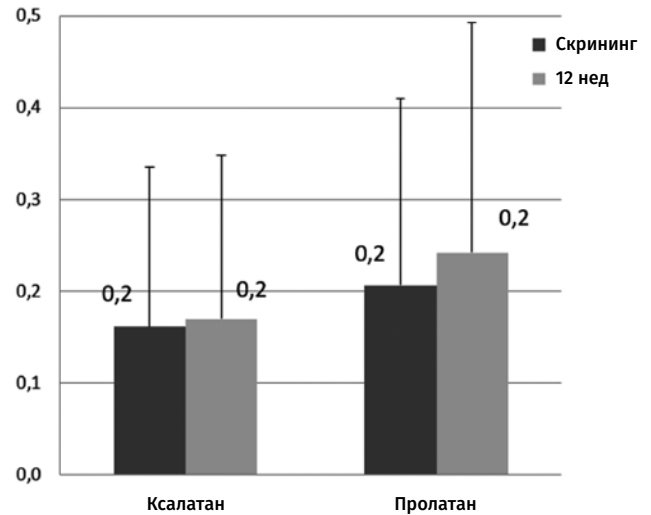


Рис. 9. Динамика объема головки зрительного нерва в исследуемых группах (мм³)

малозначимая достоверная положительная динамика ($p < 0,05$) (рис. 9).

Достоверность величины объема экскавации диска зрительного нерва отсутствовала: в случае с группой с Ксалатаном динамика выявлена не была, во 2-й группе объем экскавации недостоверно уменьшился с $0,34 \pm 0,3$ до $0,32 \pm 0,3$ мм³ ($p > 0,05$) (рис. 10).

В обеих группах была зафиксирована положительная динамика величины слоя комплекса ганглиозных клеток сетчатки: с $78,9 \pm 6,3$ до $79,5 \pm 6,5$ мкм в группе с Ксалатаном ($p > 0,05$) и с $78,8 \pm 5,7$ до $80,6 \pm 5,6$ мкм в группе с Пролатаном ($p < 0,05$) (рис. 11).

Динамика средней толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GCC Thickness Average)

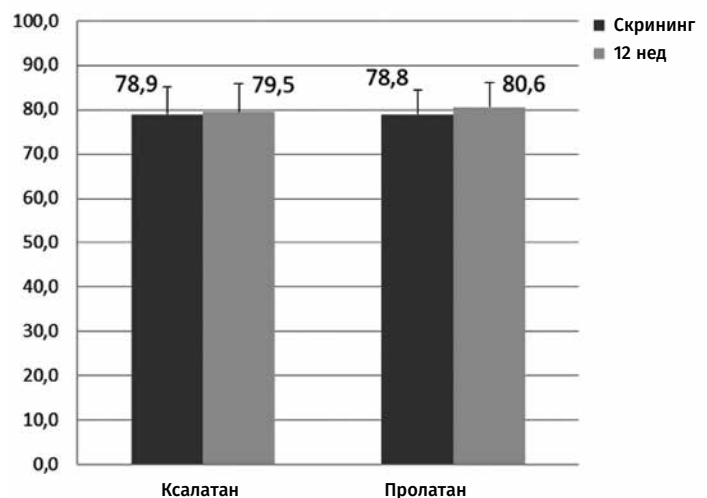


Рис. 11. Динамика величины слоя комплекса ганглиозных клеток сетчатки в исследуемых группах (мкм)

**Межгрупповое сравнение основных функциональных показателей
в исследуемых группах**

Таблица 3

Параметры	Сроки	Группа 1 (Ксалатан) n=36	Группа 2 (Пролатан) n=38	p – уровень значимости
Острота зрения	скрининг	0,9±0,1	0,9±0,1	0,5945
	12 недель	0,9±0,1	0,9±0,1	0,8256
Стандартное отклонение, дБ	скрининг	-5,8±2,7	-6,6±2,0	0,3803
	12 недель	-5,3±2,5	-5,9±1,9	0,4611
Паттерн станд. отклонения, дБ	скрининг	5,9±2,0	5,6±1,9	0,6323
	12 недель	5,4±1,9	5,0±1,7	0,3981
Средняя толщина СНВС, мкм	скрининг	79,9±10,5	81,3±9,0	0,4545
	12 недель	79,1±10,1	81,7±9,0	0,1656
Объем НРП, мм ³	скрининг	0,1±0,1	0,1±0,1	0,7923
	12 недель	0,1±0,1	0,1±0,1	0,6095
Объем ГЗН, мм ³	скрининг	0,2±0,2	0,2±0,2	0,2422
	12 недель	0,2±0,2	0,2±0,3	0,2211
Объем экскавации, мм ³	скрининг	0,4±0,3	0,3±0,3	0,4653
	12 недель	0,4±0,3	0,3±0,3	0,4063
Средняя толщина КГКС, мкм	скрининг	78,9±6,3	78,8±5,7	0,9529
	12 недель	79,5±6,5	80,6±5,6	0,2294

**Внутригрупповое сравнение основных функциональных показателей
в исследуемых группах**

Таблица 4

Параметры	Группа 1 (Ксалатан), n=36			Группа 2 (Пролатан), n=38		
	скрининг	12 недель	p	скрининг	12 недель	p
Острота зрения	0,9±0,1	0,9±0,1	0,1235	0,9±0,1	0,9±0,1	0,0431*
Стандартное отклонение, дБ	-5,8±2,7	-5,3±2,5	0,0000*	-6,6±2,0	-5,9±1,9	0,0000*
Паттерн станд. отклонения, дБ	5,9±2,0	5,4±1,9	0,0000*	5,6±1,9	5,0±1,7	0,0000*
Средняя толщина СНВС, мкм	79,9±10,5	79,1±10,1	0,0188*	81,3±9,0	81,7±9,0	0,1207
Объем НРП, мм ³	0,1±0,1	0,1±0,1	0,2207	0,1±0,1	0,1±0,1	0,0669
Объем ГЗН, мм ³	0,2±0,2	0,2±0,2	0,7453	0,2±0,2	0,2±0,3	0,0406*
Объем экскавации, мм ³	0,4±0,3	0,4±0,3	0,7763	0,3±0,3	0,3±0,3	0,5159
Средняя толщина КГКС, мкм	78,9±6,3	79,5±6,5	0,1668	78,8±5,7	80,6±5,6	0,0000*

Примечание: * — p<0,05.

В табл. 3 и 4 приведены соответственно межгрупповые и внутригрупповые сравнения основных функциональных показателей в исследуемых группах с p -уровнем значимости различий.

Таким образом, в результате 12-недельной терапии Ксалатаном и Пролатаном было отмечено снижение офтальмотонуса начиная со 2-й недели инстилляций на 30 и 31% соответственно от исходного уровня P_0 . К 6-й неделе наблюдения был зафиксирован максимальный гипотензивный эффект: 31 и 34% от исходного P_0 для группы с Ксалатаном и группы с Пролатаном. К 12-й неделе было отмечено незначительное угасание эффекта до 29 и 32% от исходных значений, что позволяет оценить гипотензивную эффективность исследуемых препаратов как сопоставимую и соответствующую заявленной.

Среди достоверно изменившихся функциональных показателей ($p < 0,05$) к концу 12-й недели наблюдения следует отметить повышение остроты зрения в группе с Пролатаном, а также положительную динамику стандартного отклонения и паттерна стандартного отклонения в обеих группах. Вышеуказанные периметрические индексы, несмотря на определенную субъективность, являются достаточно тензиочувствительными показателями, реагируя на снижение P_0 на 30% достоверной положительной динамикой вследствие не прямой нейропротекции.

Среди показателей результатов ОКТ достоверно улучшились данные средней толщины слоя нервных волокон сетчатки в группе с Ксалатаном, а также объем головки зрительного нерва и средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки в группе с Пролатаном. Динамика остальных показателей в основном также носила положительных характер, однако была менее достоверна.

Нежелательные явления

В 3 случаях в 1-й и в 4 — во 2-й группах пациенты предъявили жалобы на дискомфорт и легкое покраснение бульбарной конъюнктивы ко 2-й неделе инстилляций препаратов, что трактовалось как нежелательное явление 1 степени, поскольку легко переносилось пациентами, не препятствовало их повседневной деятельности и перестало беспокоить больных к концу 12-й недели наблюдения. Системных побочных эффектов в процессе динамического наблюдения отмечено не было. Ни в одном случае отмены препаратов не потребовалось.

Закключение

Исследуемый препарат Пролатан компании «Сентисс Фарма Pvt. Лтд.» (Индия) по гипотензивной эффективности сопоставим с оригинальным препаратом латанопроста, снижая уровень офтальмотонуса у пациентов с ПОУГ в среднем на 30% от исходного значения. Достижимый гипотензивный

эффект сопровождается непрямым нейропротекторным эффектом, выражающимся в положительной динамике результатов функциональных исследований с различной степенью достоверности. Препарат характеризуется низким уровнем местных побочных эффектов и может быть рекомендован в гипотензивной терапии пациентов с ПОУГ наряду с оригинальным препаратом латанопроста.

Литература / References

1. 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.
2. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization* 2004; 82(11):844-851.
3. Osborne N.N., Chidlow G., Wood J., Casson R. Some current ideas on the pathogenesis and the role of neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13(Suppl 3):19-26.
4. Bonomi L. Epidemiology of angle-closure glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scand Suppl* 2002; 236:11-13.
5. Tielsch J.M., Sommer A., Katz J., Royall R.M. et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Jama* 1991; 266(3):369-374.
6. Friedman D.S., Wolfs R.C., O'Colmain B.J., Klein B.E. et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4):532-538.
7. Hunter D.J. Gene-environment interactions in human diseases. *Nature Reviews Genetics* 2005; 6(4):287-298.
8. Anderson D.R., Drance S.M., Schulzer M., Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study G. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(5):820-829.
9. Armaly M.F., Krueger D.E., Maunier L., Becker B. et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(12):2163-2171.
10. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(10):1268-1279.
11. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. 3-е издание. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 452 с. [Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyuschikh vrachei. 3-e izdanie [National guidelines of glaucoma for practicing doctors. 3rd edition]. Ed. by E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Eriчев. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015. 452 p. (In Russ.)].
12. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4rd edition). 2014; 195 p.
13. 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 Yu.V. Fixed combinations in glaucoma treatment: particular case. *Glaucoma* 2010; 1:62-65. (In Russ.)].
14. Еричев В.П., Козлова И.В., Цзинь Д.Д., Рещикова 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 Dan Dan, Reschikova 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.)].
15. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородников 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., Aleksandrov A.S., Ogorodnikov V.Yu. Principles of treatment of early stage glaucoma: Surgery vs. Therapy (Review of literature). *Voенно-meditinskiy zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.)].

16. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С. 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-meditsinskiy zhurnal* 2009; 330(6):40-46. (In Russ.)].
17. 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., Sariev A.K. et al. Performing a qualitative study of drug bioequivalence. *Klinicheskaya farmakokinetika* 2005; 1(2):2-14. (In Russ.)].
18. 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.)].
19. 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. Is the problem of generics in glaucomatology so important? All-Russian ophthalmology school, the 11th: collection of scientific articles. Moscow, 2012; 85-88. (In Russ.)].
20. 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.)].
21. 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 I.B., Melnikova N.V. Comparative analysis of glauprost 0.005% and xalatan 0.005% administration in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 1:44-47. (In Russ.)].
22. Ходжаев Н.С., Черных В.В., Трунов А.Н. Особенности иммуно-биохимических изменений у больных с ПОУГ на фоне монотерапии аналогом простагландина F2α Глаупростом. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2013; 2:55-57. [Khodzhaev N.S., Chernykh V.V., Trunov A.N. Peculiarities of immune and biochemical mechanisms in patients with POAG on the background of monotherapy with prostaglandin analogue Glauprost. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2013; 2:55-57. (In Russ.)].
23. 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., Kalakhiri M. Efficacy and safety comparison of Xalatamax and Xalatan at their use as open-angle glaucoma monotherapy. *Russian Ophthalmological Journal* 2013; 4(1):11-15. (In Russ.)].
24. Егоров Е.А., Селезнев А.В. Пролатан® (латанопрост 0,005%) в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. 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.)].
25. 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.
26. Digiuni 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.
27. 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., Aleksandrova 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.)].

Поступила 09.10.2016



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

Люксфен®

Бримонидин 0,2% 5 мл

ТЬМА ОТСТУПАЕТ

- Снижение офальмотонуса до 10-12 мм рт.ст., контроль 12 часов¹
- Нейропротекторные свойства даже в условиях повышенного офальмотонуса^{2,3,4}
- Дополнительное увлажнение 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 Rumelt, 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



VALEANT

BAUSCH+LOMB

УДК 617.741-004.1: 617.7-007.681]-089

15-летний опыт комбинированной хирургии катаракты и глаукомы

Першин К.Б., д.м.н., профессор, медицинский директор сети офтальмологических клиник;

Пашинова Н.Ф., д.м.н., главный врач;

Цыганков А.Ю., к.м.н., научный референт медицинского директора;

Соловьева Г.М., к.м.н., врач;

Баталина Л.В., к.м.н., заведующая отделением рефракционной хирургии.

Офтальмологический центр «Эксимер», 109147, Российская Федерация, Москва, ул. Марксистская, д. 3, стр. 1.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Анализ отдаленных результатов факоемульсификации катаракты, сочетающейся с непроникающей глубокой склерэктомией (НГСЭ) и дренированием аутокапсулой.

МЕТОДЫ. Под наблюдением находились 67 пациентов (107 глаз) с катарактой и глаукомой. Средний возраст пациентов на момент операции составил $64,3 \pm 8,1$ (51-84) года. Во всех случаях проведено стандартное офтальмологическое обследование. Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до операции варьировала от правильной светопроекции до 1,0 ($0,44 \pm 0,12$). Среднее ВГД в предоперационном периоде составляло $26,4 \pm 3,9$ (от 16 до 45) мм рт.ст. I стадии глаукомы соответствовали 18 (16,8%) глаз, II стадии — 64 (59,8%) глаза, III стадии — 20 (18,7%) глаз и IV стадии — 5 (4,7%) глаз. Количество применяемых пациентами в виде инстилляций в дооперационном периоде гипотензивных препаратов составляло от 1 до 3 ($2,6 \pm 0,75$). Проведено комбинированное хирургическое лечение по собственной методике (факоемульсификация катаракты + НГСЭ + аутодренирование капсулой). Срок наблюдения составил от 15 до 17 ($15,8 \pm 0,9$) лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В конце периода наблюдения средняя МКОЗ составила $0,59 \pm 0,12$, что на 0,15 выше, чем до операции ($p < 0,05$). Среднее внутриглазное давление (ВГД) составило $17,8 \pm 3,1$ (от 8 до 25) мм рт.ст., при этом разница

с дооперационными показателями была статистически значима и составила 8,6 мм рт.ст. ($p < 0,05$). В среднем пациенты принимали $1,4 \pm 0,6$ (от 0 до 2) гипотензивных препарата в виде инстилляций, что на 1,2 меньше, чем до операции, различия значимы на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,1$). В 22,4% случаев проведены повторные гипотензивные вмешательства, включая лазерную десцеметогониопунктуру (7,4%), НГСЭ (9,3%) и имплантацию дренажа ExPRESS (5,6%). Прогрессирование глаукомного процесса при толерантном ВГД отмечено в 35,5% случаев, а стабилизация — в 64,5% ($n=69$), из них в 37 (53,6%) случаях без применения гипотензивных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В работе представлены собственная хирургическая модификация классической НГСЭ в сочетании с факоемульсификацией катаракты — дренирование аутокапсулой хрусталика. Приведен анализ результатов 15-летнего наблюдения за группой пациентов после указанного оперативного вмешательства. Предложенное комбинированное хирургическое вмешательство может быть рекомендовано для использования в клинической практике при лечении пациентов с катарактой и первичной открытоугольной глаукомой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, катаракта, непроникающая глубокая склерэктомия, факоемульсификация, дренаж аутокапсулой хрусталика.

Для контактов:

Цыганков Александр Юрьевич, e-mail: alextsygankov1986@yandex.ru

ENGLISH

15-years of experience of cataract and glaucoma surgery with phacoemulsification combined with non-penetrating deep sclerectomy

PERSHIN K.B., Med.Sc.D., Professor, Medical Director;

PASHINOVA N.F., Med.Sc.D., Head Doctor;

TSYGANKOV A.YU., M.D., Ph.D., Scientific Advisor;

SOLOVYEVA G.M., M.D., Ph.D.;

BATALINA L.V., Ph.D., Head of Refractive Surgery Department.

Ophthalmological center «Eximer», 3/1 Marksistskaya str., Moscow, Russian Federation, 109147.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: Analysis of long-term results of cataract phacoemulsification combined with non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) and lens capsule drainage.

METHODS: The study included 67 patients (107 eyes) with cataract and glaucoma. Mean patient age at the time of surgery was 64.3 ± 8.1 (51–84) years. Standard ophthalmological examination was performed in all cases. BCVA before surgery ranged from light perception to 1.0 (0.44 ± 0.12). Mean preoperative IOP was 26.4 ± 3.9 (16 to 45) mm Hg. Mild stage of glaucoma was detected in 18 (16.8%) eyes, moderate stage — in 64 (59.8%) eyes, advanced stage — in 20 (18.7%) eyes and terminal stage — in 5 (4.7%) eyes. The number of topical hypotensive drugs in the preoperative period ranged from 1 to 3 (2.6 ± 0.75). A combined surgical treatment (phaco + NPDS + lens capsule drainage) was performed. Follow-up was 15 to 17 (15.8 ± 0.9) years.

RESULTS: By the end of the follow-up period average BCVA was 0.59 ± 0.12 , which is 0.15 higher than before surgery ($p < 0.05$). Mean IOP was 17.8 ± 3.1 (8 to 25) mm Hg, the difference with pre-operative parameters was statistically

significant (8.6 mm Hg; $p < 0.05$). On average, patients received 1.4 ± 0.6 (0 to 2) hypotensive drug instillations, which is 1.2 less than before the operation, statistical trend is significant ($0.05 < p < 0.1$). Re-operations were needed in 22.4% of cases and included laser descemetogoniopuncture (7.4%), NPDS (9.3%) and ExPRESS drainage implantation (5.6%). The progression of glaucoma process in patients with IOP levels below the individual norm was observed in 35.5% of cases, and stabilization — in 64.5% ($n=69$), of which 37 patients (53.6%) — without the use of hypotensive drugs.

CONCLUSION: The article discusses a surgical modification of the classical non-penetrating deep sclerectomy combined with cataract phacoemulsification and lens capsule drainage. A 15-years follow-up analysis is presented. The proposed combined surgery may be recommended for use in clinical practice for treatment of patients with cataract and primary open-angle glaucoma.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, cataract, non-penetrating deep sclerectomy, phacoemulsification, lens capsule drainage.

Актуальность

В последние годы отмечается увеличение частоты выявления катаракты и глаукомы у одного пациента, что обусловлено также ростом средней продолжительности жизни как в развитых, так и развивающихся странах. В крупном многоцентровом исследовании со сроком наблюдения более 20 лет показано, что ведущая причина слепоты в мире — катаракта (23,4%), в то время как глаукома также занимает одно из первых мест (9,6%), уступая лишь рефракционным нарушениям (13,1%) и макулярной дегенерации (10,3%) [1]. Согласно опубликованным отчетам Всемирной Организации Здравоохранения, катаракта и глаукома относятся к ведущим причинам снижения зрения в мире, при этом

в 2002 г. число новых случаев заболеваемости составило 17 (47,8%) и 4,4 (12,3%) млн соответственно [2]. Прогностические модели, предложенные на основании анализа популяционной динамики, показывают, что к 2020 году 79,6 млн человек в мире будут страдать от первичной открытоугольной (ПОУГ) или закрытоугольной (ЗУГ) глаукомы, при этом количество ослепших людей составит 5,9 и 5,3 млн соответственно [3].

В связи с социальной значимостью сочетанного поражения у данной категории пациентов хирургия катаракты играет роль не только в непосредственном увеличении прозрачности оптических сред глаза, но и в снижении внутриглазного

давления (ВГД), одного из немногих «модифицируемых» факторов риска прогрессирования глаукомы. В ряде исследований эффективности катарактальной хирургии у больных глаукомой показано, что после удаления катаракты возможно снижение ВГД на 2-4 мм рт.ст. продолжительностью 3 года и выше [4-6]. Согласно данным Я.Ю. Манцевой и С.Ю. Астахова, существуют три основных подхода к хирургическому лечению больных с сочетанием катаракты и глаукомы [7]. Первый подход предполагает двухэтапное лечение — экстракцию катаракты и гипотензивную операцию. Ко второму подходу относят выполнение только факосмульсификации катаракты, например, у пациентов с начальной стадией ПОУГ. Наконец, третий подход подразумевает комбинированное одномоментное вмешательство, позволяющее как сократить нагрузку на глаз, так и оптимизировать финансовые затраты пациента. Однако наиболее часто факосмульсификацию катаракты сочетают с операциями фистулизирующего типа (трабекулектимией), что позволяет в ряде случаев добиться стойкого гипотензивного эффекта, но сопряжено с риском интра- и послеоперационных осложнений, включая выраженную гипотонию во время операции, кровотечение, синдром мелкой передней камеры, цилиохориоидальную отслойку и т.д., а также значимо влияет на послеоперационную рефракцию [7].

Особый интерес представляет возможность сочетания факосмульсификации катаракты с гипотензивными операциями непроникающего типа, в частности непроникающей глубокой склерэктомией (НГСЭ), впервые предложенной С.Н. Федоровым с соавт. в 1989 г. [8]. В дальнейшем НГСЭ в сочетании с экстракцией катаракты получила широкое распространение во всем мире как безопасная и эффективная гипотензивная операция [9-12]. Комбинированную операцию применяют и для лечения ЗУГ, сочетающейся с катарактой [13, 14]. Ряд авторов для усиления гипотензивного эффекта и обеспечения большей его длительности модифицируют данную комбинированную операцию [15-17]. И.Б. Алексеев с соавт. предложили экстернализацию склерального синуса с увеосклеральным аутодренированием, что, по данным авторов, обеспечивает более щадящую и безопасную методику проведения операции [16]. Ю.А. Гусев с соавт. описали собственный опыт хирургического лечения ПОУГ и осложненной катаракты с использованием модифицированной техники имплантации металлического шунта [17].

В доступной литературе работ, посвященных отдаленным результатам комбинированной хирургии катаракты и глаукомы, включающих период наблюдения более 10-15 лет, крайне мало. В большинстве публикаций период наблюдения данной группы пациентов ограничен 3-6 годами [11, 18]. Отсутствие единой тактики хирургического лечения

данной категории пациентов и противоречивость отдаленных результатов обуславливают необходимость поиска новых методов комбинированной хирургии глаукомы и катаракты.

Цель нашего исследования — анализ отдаленных результатов факосмульсификации катаракты, сочетающейся с НГСЭ и дренированием аутокапсулой.

Материалы и методы

В период 2014-2016 гг. под нашим наблюдением находились 67 пациентов (107 глаз), которым проводили комбинированное хирургическое вмешательство по поводу катаракты и глаукомы в период с 1998 по 2001 гг. в офтальмологической клинике «Эксермер» (г. Москва). Из общей группы пациентов женщины составили 41,8% (n=28), мужчины — 58,2% (n=39). У 27 (40,3%) пациентов оперативное вмешательство проведено на одном глазу, у 40 (59,7%) — на обоих. Средний возраст пациентов на момент операции составил $64,3 \pm 8,1$ (51-84) года. Во всех случаях проведено стандартное офтальмологическое обследование. Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до операции варьировала от правильной светопроекции до 1,0 ($0,44 \pm 0,12$). Среднее ВГД в предоперационном периоде составляло $26,4 \pm 3,9$ (от 16 до 45) мм рт.ст. I стадии глаукомы соответствовали 18 (16,8%) глаз, II стадии — 64 (59,8%) глаза, III стадии — 20 (18,7%) глаз и IV стадии — 5 (4,7%) глаз. Количество применяемых пациентами в дооперационном периоде гипотензивных препаратов в виде инстилляций составляло от 1 до 3 ($2,6 \pm 0,75$). Из сопутствующих заболеваний в 48 (44,9%) случаях определяли псевдоэкссфолиативный синдром (ПЭС) и дефекты связочного аппарата хрусталика, в 37 (34,6%) случаях — миопию различной степени, а также возрастную макулодистрофию в 6 (5,6%) случаях и сахарный диабет (n=8; 7,5%), сопровождавшийся в 4 (3,7%) случаях пролиферативной диабетической ретинопатией.

Во всех случаях (n=107) проведено комбинированное хирургическое лечение (факосмульсификация катаракты + НГСЭ + аутодренирование капсулой). В 4 (3,7%) случаях дополнительно имплантировали капсульное кольцо, в 3 (2,8%) случаях проводили подшивание ИОЛ, в 6 (5,6%) случаях — переднюю витрэктомия. Срок наблюдения составил от 15 до 17 ($15,8 \pm 0,9$) лет.

Результаты и обсуждение

Техника операции. Операцию проводят под местной топической анестезией. Пациента просят смотреть вниз. Конъюнктиву отсепааровывают от лимба в области антиглаукомного вмешательства. После щадящей диатермокоагуляции выкраивают поверхностный склеральный лоскут округлой



Рис. 1. Формирование поверхностного склерального лоскута

формы на $1/3$ толщины склеры. Основание первого склерального лоскута заходит в лимб и прозрачную часть роговицы на 1,5-2,0 мм (рис. 1).

Далее глубокий склеральный лоскут треугольной формы выкраивают до вскрытия шлеммова канала (рис. 2).

На вершине данного треугольника формируют сквозное окошко, открывающее цилиарное тело. Затем пациента просят смотреть прямо и переходят к факоэмульсификации катаракты. Алмазным кератомом выполняют чисто роговичный темпоральный разрез шириной 1,8/2,5 мм и два парацентеза. При необходимости под прикрытием тяжёлого когезивного вискоэластика (Provisc) двумя шпателями разделяют задние синехии и растягивают зрачок до 4,0 мм. Переднюю капсулу окрашивают красителем (метиленовый синий) и выполняют круглый непрерывный капсулорексис. При отсутствии необходимости в разделении синехий капсулу окрашивают отдельно для лучшей ее визуализации. Окрашенный листок передней капсулы помещают в каплю вискоэластика (рис. 3).

После гидродиссекции и делинеации удаляют ядро и кортекс предложенной нами техникой

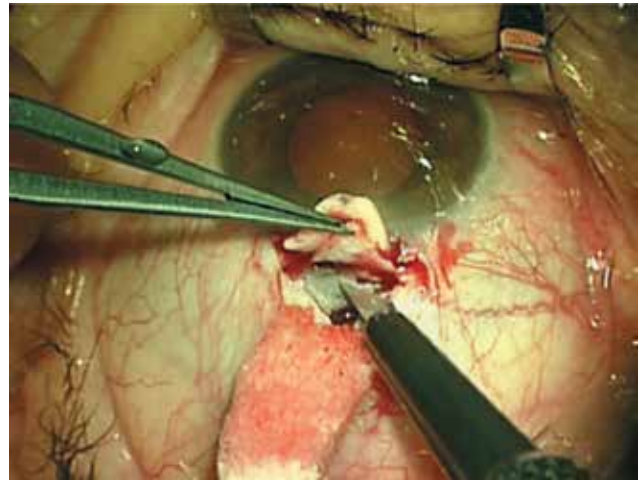


Рис. 2. Формирование глубокого склерального лоскута

«бури-и-ломай». Наконечник факоэмульфикатора «бурит» верхний полюс плотного ядра и удерживает его на большом вакууме, работая как вакуумный пинцет. Факошпатель заходит за экватор ядра, после чего оно разламывается между двумя инструментами. Ядро поворачивается на 90° и процедура разлома повторяется. Образовавшиеся сегменты ядра последовательно эмульсифицируют. Вязкий кортекс удаляют в режиме аспирации-ирригации. Бимануально в режиме аспирации и ирригации производят очистку капсульного мешка и полировку передней и задней капсул. Имплантируют ИОЛ с предварительным введением вискоэластика в переднюю камеру. В случае непрозрачности задней капсулы или вероятности развития ее вторичных помутнений в послеоперационном периоде выполняют первичный задний капсулорексис под оптикой ИОЛ (техника «слоёного пирога»).

Далее возвращаются к НГСЭ и просят пациента смотреть вниз. Алмазным общехирургическим ножом и ирис-пинцетом удаляют глубокий склеральный лоскут и очищают десцеметовую оболочку от роговичной ткани на протяжении 1,5-2,0 мм (рис. 4).

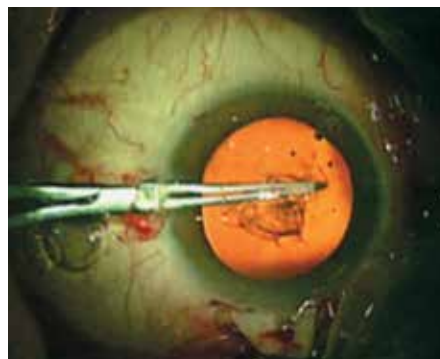
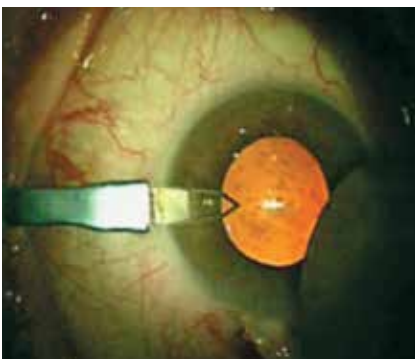


Рис. 3. Первые этапы экстракции катаракты с окрашиванием листка передней капсулы хрусталика после капсулорексиса

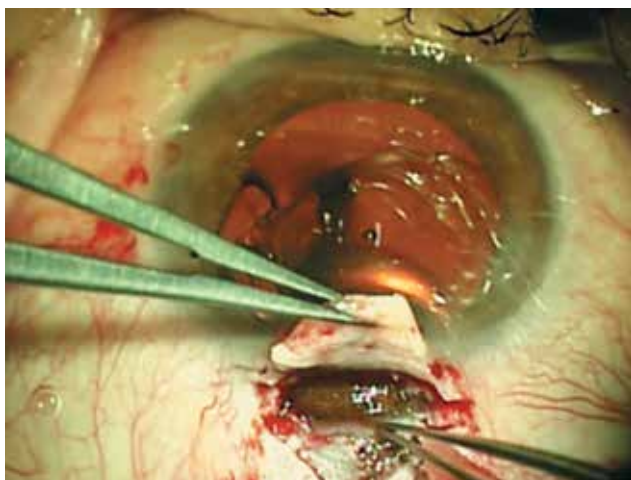


Рис. 4. Удаление глубокого склерального лоскута

Листок передней капсулы подшивают к склере одним узловым швом (10-0) ниже склеральной шпоры. С 2011 г. мы отказались от подшивания капсулы в пользу ее вправления через склеральное окошко в субхориоидальное пространство, что влияет на увеосклеральный отток (рис. 5).

Фиксированный таким образом листок собственной капсулы функционирует как коллагеновый дренаж, не только препятствующий зарастанию сформированного пути оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), но и соединяющий интрасклеральный путь оттока с субхориоидальным пространством и соответственно стимулирующий увеальный отток. Если операция выполнена без микроперфораций, то швы на поверхностный склеральный лоскут не накладывают, а операцию завершают одним погружным швом на конъюнктиву и субконъюнктивальной инъекцией Дипроспана и антибиотика.

Через 3-7 дней после операции контролировали фильтрацию ВГЖ, при недостаточной фильтрации ($n=14$; 13,1%) или ее отсутствии ($n=2$; 1,9%) проводили первичную лазерную десцеметогониопунктуру по стандартной методике.

Контроль ВГД осуществляли в сроки 1, 3, 6 мес., 1 год после операции и далее по обращаемости пациентов в клинику. В срок наблюдения $15,8 \pm 0,9$ года после комбинированного лечения средняя МКОЗ составила $0,59 \pm 0,12$ (от 0 (ноль) до 1,0), что на 0,15 выше, чем до операции ($0,44 \pm 0,12$; $p < 0,05$). Среднее ВГД по данным пневмотонометрии составило $17,8 \pm 3,1$ (от 8 до 25) мм рт.ст., при этом разница с дооперационными показателями ($26,4 \pm 3,9$) была статистически значима и составила 8,6 мм рт.ст. ($p < 0,05$). В среднем пациенты принимали $1,4 \pm 0,6$ (от 0 до 2) гипотензивных препарата в виде инстилляций, что на 1,2 меньше, чем до операции ($2,6 \pm 0,75$), различия значимы на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,1$).

В течение 15 лет после комбинированной хирургии в 24 (22,4%) случаях проводили повторное гипотензивное хирургическое вмешательство (рис. 6). Показания к проведению повторных вмешательств включали повышение ВГД по сравнению с толерантным и ухудшение зрительных функций при толерантном ВГД.

В 8 (7,4%) случаях с целью улучшения фильтрации ВГЖ в отдаленном периоде проводили лазерную десцеметогониопунктуру с хорошим функциональным эффектом. В 10 (9,3%) случаях по показаниям выполняли повторную НГСЭ по стандартной методике, а в 6 (5,6%) случаях при стойком повышении ВГД — имплантацию дренажа ExPRESS.

В трех (2,8%) случаях у пациентов после первичной ($n=2$) и повторной ($n=1$) операции и отслойки сосудистой оболочки проводили заднюю трепанацию склеры. В 13 (12,1%) случаях при нарушении кровоснабжения в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях (по данным ультразвукового дуплексного сканирования и положительной пробы Шилкина) выполняли вазореconstructивные операции. Вторичная катаракта развилась в 18 (16,8%) исследуемых случаях, что потребовало проведения IAG-лазерной капсулотомии с благоприятным функциональным результатом. Из сопутствующей офтальмологической патологии за 15-летний

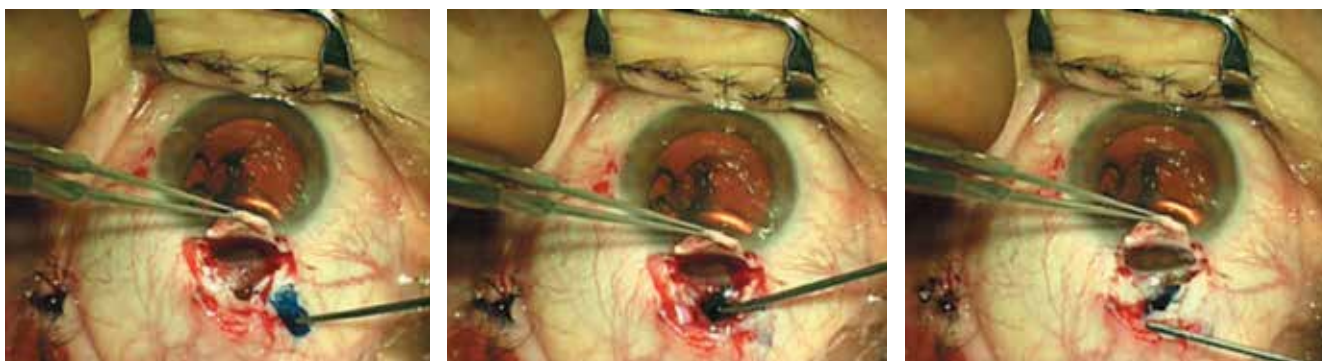


Рис. 5. Дренирование листком аутокапсулы



Рис. 6. Частота повторных гипотензивных вмешательств (в %)

период наблюдения выявлена возрастная макулярная дегенерация ($n=7$; 6,5%), отслойка сетчатки ($n=1$; 0,9%) и эпиретинальный фиброз ($n=4$; 3,7%). У двоих пациентов с эпиретинальным фиброзом и двоих с макулярной дегенерацией в анамнезе отмечали наличие сахарного диабета второго типа. В 4 случаях из 7 при наличии возрастной макулярной дегенерации и 3 случаях из 4 при наличии эпиретинального фиброза пациентам по месту жительства и в других медицинских учреждениях выполняли витрэктомия.

Толерантное (индивидуально переносимое) ВГД определяли согласно предложенной А.М. Водовозовым (в модификации С.В. Балалина и В.П. Фокина [19]) методике, при этом ориентировались на толерантное ВГД в зоне средней индивидуальной нормы (от 13,5 до 18 мм рт.ст.). В среднем пациенты наблюдались в клинике от 1 до 2 раз в год, при этом при обследовании во всех случаях были доступны заключения офтальмологов по месту жительства с указанием динамики ВГД и основных зрительных функций. На 12 (11,2%) глазах при толерантных значениях ВГД определена терминальная стадия глаукомы (зрение отсутствовало). В 26 (24,3%) случаях отмечено прогрессирование глаукомы (снижение остроты зрения, изменения по данным компьютерной периметрии), несмотря на толерантное ВГД. Таким образом, прогрессирование глаукомного процесса при толерантном ВГД отмечено в 35,5% случаев, а стабилизация — в 64,5% ($n=69$), из них в 37 (53,6%) случаях без применения гипотензивных препаратов.

Модификация НГСЭ в сочетании с факоэмульсификацией представляется актуальным направлением в сочетанной хирургии глаукомы и катаракты. Согласно данным С.Ю. Анисимовой с соавт., комбинированная факоэмульсификация с НГСЭ и имплантацией дренажа «Ксенопласт» является эффективным, безопасным вмешательством для лечения больных катарактой и глаукомой в амбулаторных условиях [9]. Авторы отмечают, что в комбинации

НГСЭ с имплантацией коллагенового дренажа «Ксенопласт» факоэмульсификация с фемтосопровождением не приводит к увеличению количества операционных и послеоперационных осложнений. Уровень ВГД в раннем периоде после проведения фемтосопровождения факоэмульсификации у больных, перенесших эту операцию в комбинации с НГСЭ и имплантацией коллагенового дренажа «Ксенопласт», не отличается от уровня ВГД у пациентов после обычных вмешательств [9].

Представляет интерес работа В.Ф. Шмыревой с соавт., посвященная обоснованию значимости формы и степени деструкции дренажных путей для прогноза эффективности неперфорирующих антиглаукоматозных операций при ПОУГ [20]. В указанном исследовании под наблюдением находились 76 пациентов (83 глаза), разделенных на 2 группы: в 1-й группе была проведена операция НГСЭ в «чистом» виде (16 глаз), во 2-й группе (67 глаз) НГСЭ была дополнена трабекулотомией ab externo. Помимо стандартных методов исследования всем пациентам выполнена флюоресцентная лимфоангиоскопия лимфатической системы переднего отрезка глаза с определением количества контрастируемых лимфатических сосудов, их диаметра, линейной и объемной скорости лимфотока. Результаты исследований показали зависимость эффективности неперфорирующей хирургии глаукомы от формы ретенции водянистой влаги и, как следствие, ограничение показаний к НГСЭ в «чистом» виде, целесообразность комбинированных операций неперфорирующего типа [20].

Ю.А. Гусев сообщает об эффективности НГСЭ с микродренированием супрахориоидального пространства для лечения ПОУГ [21]. В работе обследованы 46 пациентов (53 глаза) с открытоугольной глаукомой (39 глаз I-II стадии и 14 глаз III стадии). Всем пациентам проводили ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) через 1 месяц, 1 и 3 года после операции, в результате чего прослежена динамика размеров интрасклерального канала, супрахориоидальной и интрасклеральной полостей. Автор отмечает, что комбинированный метод лечения открытоугольной глаукомы, сочетающий НГСЭ, вискоканалостомию и имплантацию дренажа субхориоидально, повышает гипотензивный эффект антиглаукомной операции непроницающего типа, при этом функционируют 4 пути оттока ВГЖ: через шлеммов канал и эписклеральные вены, супрацилиарное и супрахориоидальное пространства, через интрасклеральный канал и сосуды склеры, и субконъюнктивально [21].

В проспективное открытое исследование, опубликованное Bilgin et al. [10], вошли 52 глаза с катарактой и ПОУГ или псевдоэкзофалиативной глаукомой (ПЭГ), разделенные случайным образом на 2 группы. В 1-й группе проводили факоэмульсификацию катаракты (ФЭК) и НГСЭ, во второй —

только НГСЭ. Период наблюдения составил 36 месяцев. Полным успехом считали достижение ВГД ниже 21 мм рт.ст. без инстилляций, частичным успехом — ниже 21 мм рт.ст. на фоне инстилляций гипотензивных препаратов. Отмечено снижение среднего ВГД в группе ФЭК+НГСЭ с $23,0 \pm 7,8$ до $14,1 \pm 2,8$ мм рт.ст., а в группе НГСЭ — с $23,5 \pm 5,1$ до $14,6 \pm 2,2$ мм рт.ст. через 24 месяца после хирургического вмешательства. Снижение ВГД в послеоперационном периоде было статистически значимым в обеих группах ($p < 0,05$), однако при сравнении значений ВГД между группами значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Среднее количество принимаемых гипотензивных препаратов снизилось с $1,8 \pm 1,3$ до $0,15 \pm 0,4$ и с $1,7 \pm 1,4$ до $0,22 \pm 0,6$ в группах ФЭК+НГСЭ и НГСЭ соответственно. В обеих группах снижение через 24 месяца после операции было значимым по сравнению с дооперационными показателями ($p < 0,05$). Авторы отмечают увеличение средней МКОЗ в обеих группах, однако в группе ФЭК+НГСЭ оно было статистически значимым ($p < 0,05$). Частота случаев полного и частичного успеха составила соответственно 65,3 и 88,4% в группе ФЭК+НГСЭ и 73,1 и 92,3% в группе НГСЭ ($p < 0,05$) [10].

Л.Л. Арутюнян с соавт. изучали роль ингибитора карбоангидразы дорзоламида при купировании послеоперационной офтальмогипертензии у пациентов с катарактой и ПОУГ [22]. В работе обследовано 78 пациентов (81 глаз) с послеоперационной офтальмогипертензией, из них 55 пациентов (58 глаз) — после хирургии катаракты — составили 1-ю группу, 23 пациента (23 глаза) — после комбинированной хирургии катаракты с антиглаукоматозным компонентом — 2-ю группу. Всем пациентам проводилась ФЭК с фемтолазерным сопровождением. Пациентам с катарактой и первичной открытоугольной глаукомой в комбинации с ФЭК была проведена классическая НГСЭ. Пациентам обеих групп назначена медикаментозная монотерапия офтальмогипертензии в виде инстилляций дорзопта. В результате медикаментозной терапии дорзоптом снижение ВГД до толерантных значений, в среднем до $15,7 \pm 2,6$ мм рт.ст., в 1-й группе наступило на 3-и сутки у 45 пациентов (45 глаз; 77,6%); умеренно повышенным, до $22,6 \pm 1,8$ мм рт.ст., ВГД было у 10 (22,4%) человек (13 глаз). На 7-е сутки у всех пациентов ВГД было нормализованным и составило $14,6 \pm 2,7$ мм рт.ст. Во 2-й группе на 3-и сутки нормализация офталмотонуса дорзоптом в среднем до $14,2 \pm 2,1$ мм рт.ст. отмечена у 9 (39,1%) человек, у 14 (60,9%) пациентов ВГД оставалось умеренно повышенным и составило $24,7 \pm 1,8$ мм рт.ст. На 7-е сутки ВГД было нормализованным и составило $15,0 \pm 1,3$ мм рт.ст. у 20 (87%) пациентов. Нормализация ВГД у 3 пациентов наступила на 9-е сутки после хирургии. Авторы рекомендуют дорзопт для профилактики послеоперационной гипертензии у пациентов с катарактой и глаукомой [22].

Munoz Negrete et al. оценивали эффективность комбинированной операции ФЭК+НГСЭ с применением имплантата, выполненного из геля ретикулированной гиалуроновой кислоты — SK-GEL [23]. В исследование вошли 39 глаз 36 пациентов. Среднее ВГД до операции составило $23,1 \pm 8,8$ мм рт.ст., при этом отмечено его статистически значимое ($p < 0,05$) снижение на 8,63 (32,78%) и 6,88 (27,74%) мм рт.ст. в сроки наблюдения 6 и 12 месяцев соответственно. Помимо ВГД, показано значимое снижение количества используемых гипотензивных препаратов с $1,76 \pm 0,85$ в предоперационном периоде до $0,34 \pm 0,6$ через 1 год после операции, а 71,9% пациентов не применяли никаких гипотензивных препаратов. Целевое значение ВГД достигнуто на 84,2% глаз. Из наиболее частых послеоперационных осложнений авторы отмечают развитие выраженной воспалительной реакции (7,7%) и гифемы (5,1%) [23].

Группой авторов изучена эффективность нового метода комбинированного хирургического лечения ПОУГ и осложненной катаракты, сочетающего ФЭК и имплантацию металлического мини-шунта по модифицированной методике [17]. В работу включены данные по 100 пациентам (120 глазам) в возрасте от 52 до 89 лет с ПОУГ и осложненной катарактой. Больные были разделены на 3 группы. В 1-й группе производили ФЭК с НГСЭ и имплантацией коллагенового дренажа по методике Б.Э. Малюгина, во 2-й — ФЭК с имплантацией металлического мини-шунта по стандартной методике, в третьей — ФЭК с имплантацией металлического мини-шунта по усовершенствованной методике. После ФЭК с НГСЭ уровень ВГД снизился на 38% через 1 месяц и через 1 год после операции — на 21%, острота зрения повысилась в 3,8 раза через год после операции. После ФЭК с имплантацией металлического мини-шунта по стандартной методике уровень ВГД снизился на 41% через месяц и на 39% через год после операции, острота зрения повысилась в 4,3 раза через год после операции. После ФЭК с имплантацией металлического мини-шунта по усовершенствованной методике уровень ВГД снизился на 43% через месяц после операции и оставался стабильным в течение года, а острота зрения при этом повысилась почти в 5 раз. В заключение авторы заявляют, что ФЭК с имплантацией ИОЛ в сочетании с имплантацией металлического мини-шунта по усовершенствованной методике обеспечивает необходимый уровень снижения ВГД и максимально возможный функциональный результат в раннем и позднем послеоперационном периодах [17].

В работе Д.И. Иванова и М.Е. Никулина проведен сравнительный анализ результатов комбинированной хирургии катаракты и глаукомы у пациентов, которым проводили трабекулотомию ab interno ($n=85$) и микроинвазивную НГСЭ ($n=87$). Согласно

полученным авторами данным, отдаленные результаты (гипотензивный эффект и острота зрения) не имеют статистически значимых отличий, однако в группе с НГСЭ в подавляющем большинстве случаев (до 70%) требовалось проведение лазерной десцеметогониопунктуры для достижения длительного гипотензивного эффекта. В данной работе авторы не сообщают об использовании дренажных устройств в ходе проводимых хирургических вмешательств [24].

Перспективную модификацию антиглаукоматозной операции и экстракции катаракты предложили М.А. Фролов с соавт. [25]. Под наблюдением авторов находились 19 пациентов (19 глаз) с осложненной катарактой и некомпенсированной развитой или далеко зашедшей глаукомой, средний возраст которых составил $69,0 \pm 5,4$ года. Острота зрения в предоперационном периоде варьировала от светоощущения с правильной светопроекцией до 0,2. Уровень ВГД равнялся в среднем $33,4 \pm 2,8$ мм рт.ст. (на максимальном гипотензивном режиме). Всем пациентам выполнена комбинированная НГСЭ с дренированием (аутодренаж из собственной склеры пациента) супрахориоидального пространства и ФЭК с имплантацией ИОЛ. Послеоперационное наблюдение велось в сроки до 3 месяцев. Острота зрения во все сроки наблюдения варьировала в пределах 0,5-0,7 и соответствовала изменениям на глазном дне. Уровень ВГД в первые сутки после операции составил в среднем $17,0 \pm 2,4$ мм рт.ст., а через 1 месяц — $16,0 \pm 1,8$ мм рт.ст. Через 3 месяца у 18 пациентов ВГД составляло в среднем $16,0 \pm 2,3$ мм рт.ст., в одном случае отмечено повышение ВГД, по поводу чего были назначены β -блокаторы. Согласно мнению авторов, предложенная техника комбинированного лечения катаракты в сочетании с глаукомой позволяет добиться хороших функциональных результатов и стойкого гипотензивного эффекта в сроки до 3 месяцев после операции, а НГСЭ с дренированием супрахориоидального пространства также может выполняться в качестве изолированной антиглаукомной операции [24]. Необходимо отметить, что, несмотря на потенциальную значимость данной операции, небольшой срок наблюдения и малая выборка пациентов не позволяют делать выводы об ее эффективности в долгосрочной перспективе.

Закключение

Комбинированная хирургия катаракты и глаукомы, несмотря на большое количество опубликованных работ, остается актуальной проблемой в клинической офтальмологии. В настоящей работе представлены собственная хирургическая модификация классической НГСЭ в сочетании с ФЭК — дренирование аутокапсулой хрусталика. Приведен

анализ результатов 15-летнего наблюдения за группой пациентов после указанного оперативного вмешательства. В срок наблюдения $15,8 \pm 0,9$ года после комбинированного лечения средняя МКОЗ составила $0,59 \pm 0,12$, что на 0,15 выше, чем до операции ($0,44 \pm 0,12$; $p < 0,05$). Среднее ВГД, по данным пневмотонометрии, составило $17,8 \pm 3,1$ (от 8 до 25) мм рт.ст., при этом разница с дооперационными показателями ($26,4 \pm 3,9$) была статистически значима и составила 8,6 мм рт.ст. ($p < 0,05$). В среднем пациенты принимали $1,4 \pm 0,6$ (от 0 до 2) гипотензивных препарата в виде инстилляций, что на 1,2 меньше, чем до операции ($2,6 \pm 0,75$), различия значимы на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,1$). В 22,4% проведены повторные гипотензивные вмешательства, включая лазерную десцеметогониопунктуру (7,4%), НГСЭ (9,3%) и имплантацию дренажа ExPRESS (5,6%). Прогрессирование глаукомного процесса при толерантном ВГД отмечено в 35,5% случаев, а стабилизация — в 64,5% ($n = 69$), из них в 37 (53,6%) случаях — без применения гипотензивных препаратов. Предложенное комбинированное хирургическое вмешательство может быть рекомендовано для использования в клинической практике при лечении пациентов с катарактой и первичной открытоугольной глаукомой.

Литература / References

1. Khairallah M., Kahloun R., Flaxman S.R., Jonas J.B., Keeffe J., Leasher J. et al. Prevalence and causes of vision loss in North Africa and the Middle East: 1990-2010. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(5):605-611. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304068.
2. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I., Pararajasegaram R., Pokharel G.P. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004; 82(11):844-851.
3. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3): 262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224.
4. Poley B.J., Lindstrom R.L., Samuelson T.W., Schulze R., Jr. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and non glaucomatous eyes: Evaluation of a causal relationship between the natural lens and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(11):1946-1955. doi:10.1016/j.jcrs.2009.05.061.
5. Shingleton B.J., Laul A., Nagao K., Wolff B., O'Donoghue M., Eagan E. et al. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in eyes with pseudoexfoliation: Single-surgeon series. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(11):1834-1841. doi:10.1016/j.jcrs.2008.07.025.
6. Friedman D.S., Jampel H.D., Lubomski L.H., Kempen J.H., Quigley H., Congdon N. et al. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: An evidence-based update. *Ophthalmology* 2002; 109(10):1902-1913. doi:10.1016/s0161-6420(02)01267-8.
7. Манцева Я.Ю., Астахов С.Ю. Современные возможности хирургического лечения больных с сочетанием открытоугольной глаукомы и катаракты. *Современные технологии в медицине* 2014; 6(1):47-53. [Manceva Ja.Ju., Astahov S.Ju. Modern capabilities of surgical management of patients with open-angle glaucoma combined with cataract. *Modern technologies in medicine* 2014; 6(1):47-53. (In Russ.)].
8. Федоров С.Н., Козлов В.И., Тимошкина Н.Т., Шарова А.Б., Ерескин Н.Н., Козлова Е.Е. Непроницающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия* 1989; 3-4(1):52-55. [Fedorov S.N., Kozlov V.I., Timoshkina N.T., Sharova A.B., Ereskin N.N., Kozlova E.E. Non-penetrating deep

- sclerectomy in open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery* 1989; 3-4(1):52-55. (In Russ.).
9. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Новак И.В., Арутюнян Л.Л., Чигованина Н.П., Загребельная Л.В. и др. Комбинированная непроникающая глубокая склерэктомия и фактоэмульсификация с фемтосопровождением у больных с катарактой и глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13(3):63-68. [Anisimova S.Ju., Anisimov S.I., Novak I.V., Arutjunjan L.L., Chigovanina N.P., Zagrebel'naja L.V. et al. Combined non-perforating deep sclerectomy and femtoassisted phacoemulsification in patients with cataract and glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2014; 13(3):63-68. (In Russ.).]
 10. Bilgin G., Karakurt A., Saricaoglu M.S. Combined non-penetrating deep sclerectomy with phacoemulsification versus non-penetrating deep sclerectomy alone. *Semin Ophthalmol* 2014; 29(3): 146-50. doi: 10.3109/08820538.2013.874466.
 11. Guedes R.A., Guedes V.M., Chaoubah A. Does phacoemulsification affect the long-term success of non-penetrating deep sclerectomy? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41(2):228-235. doi: 10.3928/15428877-20100303-12.
 12. Yuen N.S. Early results of modified nonpenetrating deep sclerectomy and phacoemulsification in the treatment of open-angle glaucoma and cataract. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19(1):72-79.
 13. Захарова Е.К., Поскачина Т.Р. Комбинированная хирургия катаракты и закрытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2011; 10(1):23-25. [Zaharova E.K., Poskachina T.R. Combined surgery of cataract and angle-closure glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; 10(1):23-25. (In Russ.).]
 14. Yuen N.S., Chan O.C., Hui S.P., Ching R.H. Combined phacoemulsification and non penetrating sclerectomy in the treatment of chronic angle-closure glaucoma with cataract. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17(2):208-215.
 15. Kitsos G., Aspiotis S., Alamanos Y., Psilas K. Results of a modified non-penetrating deep sclerectomy in the treatment of open-angle glaucoma with or without cataract. *Clin Ophthalmol* 2010; 4:695-701. doi:10.2147/oph.s11903.
 16. Алексеев И.Б., Мошетьева Л.К., Зубкова А.А. Новая непроникающая операция — экстернализация склерального синуса с увеосклеральным аутодренированием в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2012; 11(2):44-49. [Alekseev I.B., Moshetova L.K., Zubkova A.A. New non penetrative operation — externalization of scleral sinus with uveoscleral aut drainage in patients of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2012; 11(2):44-49. (In Russ.).]
 17. Гусев Ю.А., Бессонов И.Л., Трубилин В.Н. Одномоментное хирургическое лечение открытоугольной глаукомы и осложненной катаракты с использованием модифицированной техники имплантации металлического шунта. *Офтальмология* 2013; 10(4):21-25. [Gusev Ju.A., Bessonov I.L., Trubilin V.N. Single-step primary open-angle glaucoma and complicated cataract surgery using modified technique of stainless steel glaucoma Filtration Device implantation. *Ophthalmology* 2013; 10(4):21-25. (In Russ.).]
 18. Lachkar Y., Neverauskiene J., Jeanteur-Lunel M.N., Gracies H., Berkani M., Ecoffet M. et al. Nonpenetrating deep sclerectomy: a 6-year retrospective study. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14(1):26-36.
 19. Балалин С.В., Фокин В.П. О толерантном и целевом внутриглазном давлении при первичной открытоугольной глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2008; 9(4):117-119. [Balalin S.V., Fokin V.P. On tolerated and target-oriented intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2008; 9(4):117-119. (In Russ.).]
 20. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Малинин Д.Е. Значение формы и степени деструкции дренажных путей для прогноза эффективности неперфорирующих антиглаукоматозных операций при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2010; 9(3):25-29. [Shmyreva V.F., Petrov S.Ju., Malinin D.E. The importance of form and destruction degree of the draining tract for the efficiency prognosis of the non-penetrating antiglaucomatous operation in view of the primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2010; 9(3):25-29. (In Russ.).]
 21. Гусев Ю.А. Клинические результаты непроникающей глубокой склерэктомии с микродренированием супрахориоидального пространства. *Офтальмология* 2008; 5(1):31-36. [Gusev Ju.A. Clinical results of non-penetrated deep sclerectomy with microdraining suprachoroidal space. *Ophthalmology* 2008; 5(1):31-36. (In Russ.).]
 22. Арутюнян Л.Л., Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Полякова К.М. Гипотензивная эффективность ингибитора карбоангидразы дорзопта при послеоперационной офтальмогипертензии у пациентов с катарактой и первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 6(4):4-8. [Arutjunjan L.L., Anisimov S.I., Anisimova S.Ju., Poljakova K.M. The hypotensive effect of Dorzopt in the treatment of postoperative eye hypertension in patients with cataract and primary open angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal* 2013; 6(4):4-8 (In Russ.).]
 23. Munoz Negrete F.J., Rebolleda G., Noval S. [Non-penetrating deep sclerectomy combined with phacoemulsification. Results and complications]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003; 78(9):499-506.
 24. Иванов Д.И., Никулин М.Е. Сравнительный анализ результатов трабекулотомии ab interno и микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии в комбинированной хирургии катаракты и глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(1):52-60. [Ivanov D.I., Nikulin M.E. Comparative analysis of ab interno trabeculotomy and microinvasive non-penetrative deep sclerectomy as a hypotensive component in combined surgery of cataract and glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(1):52-60. (In Russ.).]
 25. Фролов М.А., Фролов А.М., Казакова К.А. Первые результаты комбинированного хирургического лечения глаукомы в сочетании с катарактой. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2016; 16(1):47-50. [Frolov M.A., Frolov A.M., Kazakova K.A. The first results of combined surgical management of glaucoma and cataract. *Cataractal and Refractive Surgery* 2016; 16(1):47-50. (In Russ.).]

Поступила 01.11.2016

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 Фармасьютинэлз 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

УДК 617.7-007.681

Инвалидность вследствие глаукомы в Республике Башкортостан

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

Загидуллина А.Ш., к.м.н., доцент¹;

Рашитова Д.Р., ординатор¹.

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

²ЗАО «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. Провести сравнительный анализ показателей первичной и повторной инвалидности вследствие глаукомы среди взрослого населения Республики Башкортостан (РБ) за 2014-2015 гг. в сравнении с 2010 г.

МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный сравнительный анализ отчетных показателей деятельности Федерального казенного учреждения (ФКУ) «Главного бюро медико-социальной экспертизы по Республике Башкортостан» за 2014-2015 гг. Рассчитаны интенсивные и экстенсивные показатели (структура инвалидности в %).

Статистическую обработку данных исследования проводили с помощью программы Statistica (версия 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В РБ за 2014-2015 гг. впервые признаны инвалидами вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата 1,48 и 1,98 человек на 10 тыс. населения соответственно.

В 2015 г. вследствие глаукомы впервые освидетельствовано 0,64 на 10 тыс. населения, в 2014 г. — 0,8. В структуре лиц, впервые признанных инвалидами (ВПИ) вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата в РБ в 2015 г., глаукома занимает I ранговое место — 43,2% (2014 г. — 40,3%). Этот показатель в 2015 г. увеличился на 11,9% в сравнении с 2010 г., когда глаукома занимала II место (36,2%).

В 2014-2015 гг. в структуре первичной инвалидности по глаукоме среди ВПИ преобладали лица старше трудоспособного возраста — по 88,9%, удельный вес лиц

мужского пола превышал удельный вес лиц женского пола — 55,0 и 45,0% (2014 г. — 57,1 и 42,9% соответственно). Доля инвалидов I группы среди лиц ВПИ составила 32,2% (2014 г. — 23,8%), II — 30,3% (2014 г. — 33,3%), III — 37,5% (2014 г. — 42,9%).

В 2015 г. вследствие глаукомы повторно освидетельствовано 0,99 инвалидов на 10 тыс. населения, в 2014 г. — 1,18. В 2015 г. среди ППИ выявлено 80,7% лиц старше трудоспособного возраста, 14,9% — трудоспособного возраста и 4,4% — лиц молодого возраста (2014 г. — 81,1; 16,2 и 2,7% соответственно). В структуре повторной инвалидности вследствие глаукомы доля инвалидов I группы составила 34,7% (2014 г. — 39,2%), II — в 32,9% случаев (2014 г. — 35,7%), III — в 32,4% случаев (2014 г. — 25,1%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выявленная структура показателей инвалидности по глаукоме среди болезней глаза и его придаточного аппарата, показателей первичной и вторичной инвалидности по РБ свидетельствует о значимости проблем, связанных с данным заболеванием, и необходимости усиления мер по раннему выявлению, диспансерному наблюдению, своевременному лечению больных с глаукомой с целью предупреждения прогрессирования заболевания и инвалидизации пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Республика Башкортостан, болезни глаза и его придаточного аппарата, первичная инвалидность, повторная инвалидность.

Для контактов:

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

ENGLISH

Disability caused by glaucoma 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.

¹Bashkir State Medical University, 3 Lenin Street, Ufa, Russian Federation, 450000;

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To conduct a comparative analysis of primary and repeated disability caused by glaucoma in the adult population of the Republic of Bashkortostan (RB) during the period of 2014-2015 compared to data from 2010.

METHODS: A retrospective comparative analysis of the reporting indicators used by the «Main Sociomedical Assessment Bureau in RB» FGA for 2014-2015 was conducted. Intensive and extensive indicators (disability structure in %) were calculated. The research data was statistically analyzed by means of Statistica software (version 6.0).

RESULTS: During the period of 2014-2015 in the Republic of Bashkortostan 1.48 and 1.98 people per 10 thousand respectively were primarily disabled due to the diseases of the eye and adnexa.

In 2014 and 2015, 0.8 and 0.64 per 10 thousand people respectively had a primary disability caused by glaucoma. Glaucoma ranked first in the structure of new disability cases as a result of diseases of the eye and adnexa in Bashkortostan in 2015 — 43.2% (2014 — 40.3%). This figure increased by 11.9% in 2015 compared to 2010, when glaucoma ranked second (36.2%).

In 2014-2015 glaucoma dominated in seniors in the structure of primary disability — 88.9%, the share of men exceeded women — 55.0 and 45.0% respectively (57.1% and 42.9% in 2014). The share of I degree of disability among newly disabled patients was 32.2% (2014 — 23.8%), II degree — 30.3% (2014 — 33.3%), III — 37.5% (in 2014 — 42.9%).

In 2015 0.99 disabled per 10 thousand people were repeatedly examined due to glaucoma, in 2014 — 1.18. In 2015 80.7% among the repeatedly disabled were seniors, 14.9% — of working age and 4.4% — young people (2014 — 81.1%, 16.2% and 2.7% respectively). The share of people with I degree of disability in the structure of repeated disability caused by glaucoma was 34.7% (2014 — 39.2%), II — 32.9% (2014 — 35.7%), III — 32.4% (2014 — 25.1%).

CONCLUSION: The revealed pattern of disability caused by glaucoma, indicators of primary and repeated disability demonstrate the importance of problems associated with the disease and the necessity to strengthen measures for its early diagnosis, regular medical check-up and timely treatment of patients with glaucoma to prevent the disease progression and disability in patients.

KEYWORDS: the Republic of Bashkortostan, diseases of the eye and adnexa, primary disability, repeated disability.

Одним из основных показателей, характеризующих здоровье населения, является инвалидность. Этот показатель позволяет оценить эффективность и качество мероприятий, проводимых с целью профилактики и лечения тех или иных заболеваний [1, 2].

Благодаря успехам мировой медицины и росту безопасности окружающей среды увеличилась продолжительность и повысилось качество жизни современного человека. В связи с этим в настоящее время, основываясь на демографической характеристике населения РФ, можно отметить увеличение доли пожилых людей в популяции и рост числа случаев заболевания глаукомой по мере старения населения (в возрастной группе до 60 лет — 0,88 на 1 000 населения, а в возрастной группе 71 год

и старше — 17,4 на 1 000 населения) [3, 4]. Согласно официальным прогнозам, в России доля лиц пенсионного возраста увеличится до 27,4% в 2025 г. и до 29,0% в 2035 г. от общей численности населения [5].

Исследования показывают — наряду с тем, что в структуре первичной взрослой инвалидности вследствие глаукомы сохраняется тенденция преобладания доли лиц старше трудоспособного возраста, в ряде регионов имеет место достоверное увеличение доли лиц трудоспособного возраста с глаукомой [6-9].

На территории РФ наблюдается увеличение как численности больных с глаукомой, так и ее доли в общей структуре инвалидности. В 2006-2007 гг. удельный вес глаукомы составлял 28-29%, в 2013 г. по различным территориям РФ он колебался от 31 до 57,1% [10, 11].

Таблица 1

**Распределение ВПИ вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата
по формам болезней и ранговым местам по РБ за 2014-2015 гг.**

Наименование классов и отдельных болезней	Код по МКБ	2014 г.			2015 г.		
		абс.	%	ранговые места	абс.	%	ранговые места
Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00-H59	804	100	V	604	100	V
В том числе: глаукома	H40-H42	324	40,3	I	261	43,2	I
Болезни сосудистой оболочки и сетчатки	H30-H36	274	34,1	II	187	31,0	II
Болезни зрительного нерва и зрительных путей	H46-H52	87	10,8	III	70	11,6	III
Прочие, в т.ч. дегенеративная миопия, травмы глаз и их последствия, катаракта, заболевания роговицы и др.	–	119	14,8	–	86	14,2	–

Таблица 2

**Распределение ВПИ среди взрослого населения вследствие глаукомы
по формам болезни, полу и возрасту**

Годы	Наименование классов и отдельных болезней	Всего инвалидов	По полу и возрасту							
			женщины				мужчины			
			всего	18-44 лет	45-54 лет	с 55 и старше	всего	18-44 лет	45-59 лет	с 60 и старше
2014	Глаукома всего:	324	151	2	2	147	173	7	25	141
	В том числе ПОУГ	249	111	2	1	108	138	4	20	114
	ПЗУГ	33	21	0	1	20	12	0	2	10
	Вторичная и др.	42	19	0	0	19	23	3	3	17
2015	Глаукома всего:	261	121	0	5	116	140	2	22	116
	В том числе ПОУГ	229	97	0	5	92	132	2	21	110
	ПЗУГ	24	20	0	0	20	4	0	0	3
	Вторичная и др.	8	4	0	0	4	4	0	1	3

Распространенность первичной инвалидности вследствие глаукомы в РФ выросла с 0,04 до 0,35 случая на 10 000 взрослого населения. Значительную часть инвалидов составляли мужчины — 58,2%, женщины — 41,8%. При первичном освидетельствовании инвалидами I группы являлись 35,4%, II — 45,8%, III — 18,8% пациентов с данным заболеванием [11].

Основными причинами роста заболеваемости и инвалидности от глаукомы являются: старение населения, увеличение числа больных с сопутствующей соматической патологией, ухудшение экологической обстановки, отсутствие высокоспециализированной офтальмологической помощи, снижение качества диспансерного наблюдения, поздняя обращаемость, порой неадекватно выбранная тактика лечения, высокая стоимость медикаментов и отсутствие льготного обеспечения препаратами первого выбора, низкая хирургическая активность, а также недостаточная информированность населения о течении и прогнозе заболевания [11-27].

Цель работы — провести сравнительный анализ показателей инвалидности вследствие глаукомы среди взрослого населения за 2014-2015 гг. в сравнении с 2010 г. на территории Республики Башкортостан (РБ).

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный сравнительный анализ отчетных показателей деятельности Федерального казенного учреждения (ФКУ) «Главного бюро медико-социальной экспертизы по Республике Башкортостан» за 2014-2015 гг. Анализ проводили по трем возрастным группам взрослого населения в соответствии с критериями официальной формы: 1-я группа — лица молодого возраста (мужчины и женщины от 18 до 44 лет), 2-я группа — лица среднего возраста (женщины 45-54 лет, мужчины 45-59 лет), 3-я группа — лица пенсионного возраста (женщины 55 лет и старше, мужчины 60 лет и старше). Рассчитаны интенсивные и экстенсивные показатели (структура инвалидности в %).

**Распределение ВПИ среди взрослого населения вследствие глаукомы
по формам болезни и группам инвалидности**

Годы	Наименование классов и отдельных болезней	Код МКБ	Всего инвалидов	По группам инвалидности		
				I	II	III
2014	Глаукома всего:	H40-H42	324	77	108	139
	В том числе ПОУГ	H40.1	249	49	82	91
	ПЗУГ	H40.2	33	6	12	12
	Вторичная и др.	H40.3-H40.9	42	22	14	36
2015	Глаукома всего:	H40-H42	261	84	79	98
	В том числе ПОУГ	H40.1	229	64	65	70
	ПЗУГ	H40.2	24	6	2	16
	Вторичная и др.	H40.3-H40.9	8	14	12	12

Статистическую обработку данных исследования проводили с помощью программы Statistica (версия 6.0).

Результаты

Численность населения Республики Башкортостан на 01.01.15 г. составила 4 071 987 человек. Городское население — 2 511 893 (61,7%) человека, сельское — 1 560 094 (38,3%). Женское население преобладает над численностью мужского, соответственно 2 163 319 (53,1%) и 1 908 668 (46,9%) человек.

В РБ за 2015 г. 604 человека впервые признаны инвалидами (ВПИ) вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата (2014 г. — 804), что составляет 1,48 и 1,98 в расчете на 10 тыс. населения соответственно (табл. 1).

В 2015 г. вследствие глаукомы впервые освидетельствовано 0,64 на 10 тыс. населения, в 2014 г. — 0,8. Глаукома в РБ в 2015 г. заняла I ранговое место в структуре первичного выхода на инвалидность — 43,2% (2014 г. — 40,3%); на II месте — болезни сосудистой оболочки и сетчатки, 40,0% (2014 г. — 34,1%); на III — болезни зрительного нерва и зрительных путей, 11,6% (2014 г. — 10,8%).

Подавляющее число лиц среди первично освидетельствованных инвалидов вследствие глаукомы составили больные первичной открытоугольной формой (ПОУГ) — 87,7% (2014 г. — 76,9%, 2010 г. — 80,9%) (табл. 2). Закрытоугольная форма заболевания в 2015 году была отмечена в 9,2% случаев (2014 г. — 10,2% и 2010 г. — 13,3%). Анализ сведений об инвалидах с ПОУГ показал, что лиц мужского пола, впервые признанных инвалидами вследствие ПОУГ в 2015 г., было 94,3% (2014 г. — 79,8% и 2010 г. — 40,7%), женского — 80,2% (2014 г. — 73,5% и 2010 г. — 59,3%).



Рис. 1. Структура первичной инвалидности вследствие глаукомы с учетом возраста

В 2015 г. в структуре первичной инвалидности по глаукоме в РБ преобладали лица старше трудоспособного возраста — 88,9% (2014 г. — 88,9%). На долю лиц среднего возраста приходилось 10,3%, лиц молодого возраста — 0,8% (2014 г. — 8,3 и 2,8% соответственно) (табл. 2, рис. 1).

Проведен анализ структуры первичной и повторной инвалидности вследствие глаукомы по возрасту и полу. Доля лиц мужского пола среди ВПИ превышала долю лиц женского пола (табл. 2). Так, удельный вес мужчин составил 53,6%, а женщин — 46,4% (2014 г. — 53,4 и 46,6% соответственно).

Таблица 4

**Распределение ППИ среди взрослого населения вследствие глаукомы
по формам болезни, полу и возрасту**

Годы	Наименование классов и отдельных болезней	Всего инвалидов	По полу и возрасту							
			жен.				муж.			
			всего	18-44 лет	45-54 лет	с 55 и старше	всего	18-44 лет	45-59 лет	с 60 и старше
2014	Глаукома всего:	482	207	4	14	189	275	9	64	202
	В том числе ПОУГ	385	149	0	10	139	236	4	54	178
	ПЗУГ	30	21	0	3	18	9	1	3	5
	Вторичная и др.	67	37	4	1	32	30	4	7	19
2015	Глаукома всего:	404	182	6	11	165	222	12	49	161
	В том числе ПОУГ	316	129	4	7	118	187	6	44	137
	ПЗУГ	36	24	0	2	22	12	1	3	8
	Вторичная и др.	52	29	2	2	25	23	5	2	16

Таблица 5

**Распределение ППИ среди взрослого населения вследствие глаукомы
по формам болезни и группам инвалидности**

Годы	Наименование классов и отдельных болезней	Код МКБ	Всего инвалидов	По группам инвалидности		
				I	II	III
2014	Глаукома всего:	H40-H42	482	189	172	121
	В том числе ПОУГ	H40.1	385	143	144	98
	ПЗУГ	H40.2	30	11	9	10
	Вторичная и др.	H40.3-H40.9	67	35	19	13
2015	Глаукома всего:	H40-H42	404	140	133	131
	В том числе ПОУГ	H40.1	316	99	109	108
	ПЗУГ	H40.2	36	14	10	12
	Вторичная и др.	H40.3-H40.9	52	27	14	11

Среди мужчин и женщин преобладали лица старше трудоспособного возраста — 82,9 и 95,9% (2014 г. — 81,5 и 97,4%). Доля мужчин среди лиц среднего возраста составила 15,7%, среди лиц молодого возраста — 1,4% (2014 г. — 14,5 и 4,1% соответственно). Выявлена низкая доля женщин — 4,1% в среднем возрасте и отсутствие таковой среди лиц молодого возраста (2014 г. — по 1,3% среди среднего и молодого возраста).

Выявлено, что за исследуемый период в структуре первичной инвалидности вследствие глаукомы доля инвалидов I группы составила 32,2% (2014 г. — 23,8%) (табл. 3). В 30,3% случаев установлена II группа инвалидности (2014 г. — 33,3%). Инвалиды III группы составили 37,5% случаев (2014 г. — 42,9%).

В 2015 г. вследствие глаукомы повторно освидетельствовано 0,99 инвалидов на 10 тыс. населения, в 2014 г. — 1,18. Среди повторно освидетельствованных инвалидов (ППИ) вследствие глаукомы большинство составили больные первичной открытоугольной формой — 78,2% (2014 г. — 79,9%) (табл. 4). Закрытоугольная форма заболевания в 2015 г. была отмечена в 8,9% случаев (2014 г. — 6,2%). Следует отметить, что глаукома является основным заболеванием, приводящим к инвалидности в нетрудоспособном возрасте. При анализе данных за 2015 г. выявлено 80,7% лиц старше трудоспособного возраста, повторно признанных инвалидами, 14,9% — трудоспособного возраста и 4,4% лиц молодого возраста (2014 г. — 81,1; 16,2 и 2,7% соответственно) (табл. 4, рис. 2).

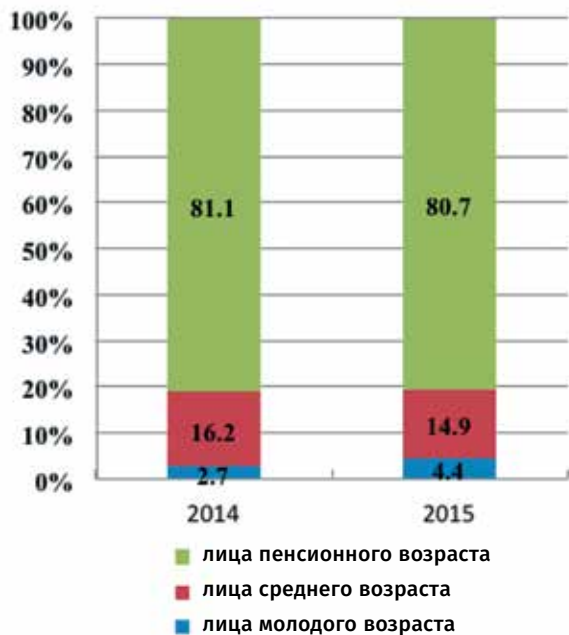


Рис. 2. Структура повторной инвалидности вследствие глаукомы с учетом возраста

При анализе контингента ППИ вследствие глаукомы по полу значимых изменений не было обнаружено. Удельный вес лиц мужского пола превышал удельный вес лиц женского пола — 55,0 и 45,0% (2014 г. — 57,1 и 42,9% соответственно) (табл. 4). Среди мужчин и женщин преобладали лица старше трудоспособного возраста — 72,5 и 90,7% (2014 г. — 73,5 и 91,3%). Доля мужчин среди лиц среднего возраста составила 22,1%, молодого возраста — 5,4% (2014 г. — 23,3 и 3,3% соответственно), доля женщин — 6,1% среди лиц среднего возраста и 3,3% молодого возраста (2014 г. — 6,8% среднего и 1,9% молодого возраста).

В структуре повторной инвалидности вследствие глаукомы с учетом групп инвалидности доля инвалидов I группы составила 34,7% (2014 г. — 39,2%). В 32,9% случаев установлена II группа инвалидности (2014 г. — 35,7%). Инвалиды III группы составили 32,4% случаев (2014 г. — 25,1%) (табл. 5).

Обсуждение

Сравнение структуры инвалидности населения РБ вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата с данными 2010 г., когда глаукома занимала II место (36,2%) после заболеваний сетчатки и зрительного нерва (37,9%), выявило, что показатель удельного веса глаукомы в 2015 г. увеличился на 11,9% [29] (рис. 3).

Анализ показателей структуры ВПИ и ППИ по гендерному признаку в 2014–2015 гг. показал, что существенных отличий по данным критериям не наблюдалось (рис. 4).

При сравнении данных 2014 и 2015 гг. установлена положительная динамика в показателях первичной инвалидности. Тяжесть повторной инвалидности вследствие глаукомы увеличилась из-за преимущественного наличия продвинутых стадий заболевания (рис. 5). Инвалидами пациенты становились чаще всего из-за позднего обращения за медицинской помощью (уже на III и IV стадиях процесса) и, соответственно, позднего взятия их на диспансерный учет.

Анализ сведений о пациентах с ПОУГ, впервые признанных инвалидами, показал, что изменилась структура инвалидности по полу и возрасту: лиц мужского пола в 2010 г. было 40,7% (114 человек), женского — 59,3% (166 человек). В 2014–2015 гг. было отмечено увеличение удельного веса мужчин до 53,4 и 53,6% соответственно (173 и 140 человек) и снижение доли женщин до 46,6 и 46,3% (151 и 121 человек).



Рис. 3. Структура инвалидности населения РБ вследствие болезней глаз и его придаточного аппарата (%)

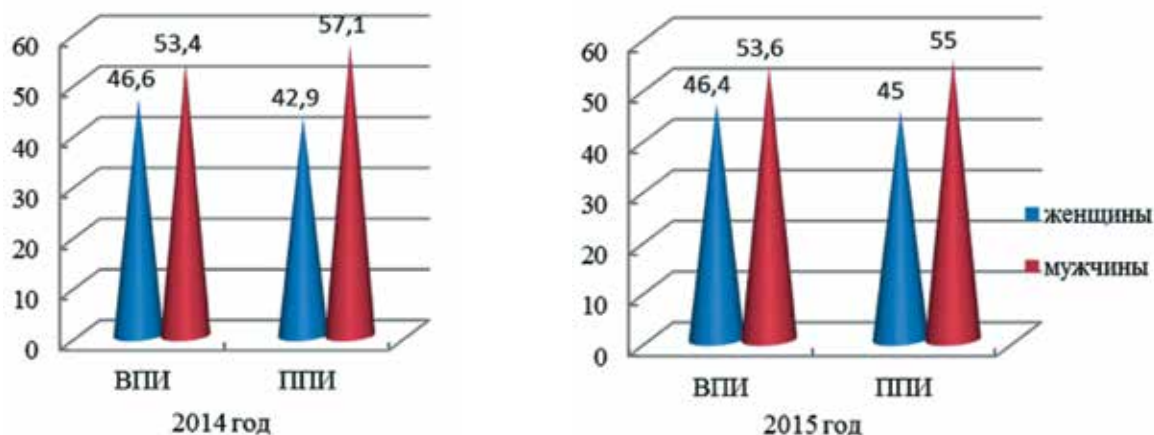


Рис. 4. Распределение впервые и повторно признанных инвалидами по полу в РБ за 2014-2015 гг. (%)

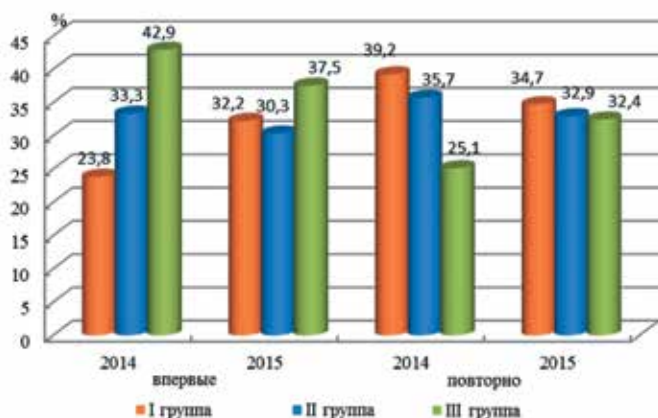


Рис. 5. Распределение впервые и повторно признанных инвалидами по группам инвалидности в РБ за 2014-2015 гг. (%)

Доля лиц старше трудоспособного возраста среди ВПИ с ПОУГ в 2014 и 2015 гг. составила 88,9% (288 и 232 человека соответственно), увеличившись по сравнению с 2010 г. — 83,9% (235 человек).

Удельный вес работающих инвалидов с ПОУГ в 2014 г. составил 8,3% (27 человек), в 2015 г. — 10,3% (27 человек), а в 2010 г. — 6,1% (17 человек), т. е. за последние 5 лет произошло увеличение доли трудоспособного населения в структуре инвалидности вследствие ПОУГ, что в социально-экономическом плане является негативной тенденцией.

Полученные данные по инвалидности вследствие глаукомы в РБ согласуются с общероссийскими данными и показателями инвалидности в других регионах России.

За 2014 г. количество инвалидов вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата в РФ составило 130 807 человек, при этом наибольший удельный вес составили инвалиды вследствие болезни сетчатки — всего 33 188 (25,4%) инвалидов. В РФ глаукома занимает второе место в структуре инвалидности за 2014 г. — 33 055 случаев, (25,3%), из них основную часть составляет ПОУГ — 22 271 инвалид, что составляет 67,4% от всех инвалидов вследствие глаукомы [30].

В нозологической структуре впервые признанных инвалидами (ВПИ) вследствие болезней глаза среди взрослого населения Алтайского края за период с 2004 по 2013 гг. глаукома стабильно занимала первое ранговое место, а среди повторно признанных инвалидами глаукома с третьего рангового места поднялась на первое, и ее доля в структуре повторной инвалидности вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата увеличилась в 2,1 раза [1].

В Тюменской области в структуре первичной взрослой инвалидности вследствие болезней глаз глаукома стабильно занимает лидирующую позицию на протяжении последних 10 лет (за период 2012-2014 гг.). При детальном анализе первичной взрослой инвалидности с глаукомой сохраняется тенденция преобладания доли городских жителей и лиц старше трудоспособного возраста, при этом имеет место достоверное увеличение ($p < 0,05$) доли лиц трудоспособного возраста с глаукомой (с 11,5 до 15,2%) [6].

В структуре глазной инвалидности взрослого населения Самарской области в 2014 г. лидирующие позиции также принадлежат глаукоме (32,1%), наряду с заболеваниями сетчатки (21,4%) и дегенеративной миопией (18,7%) [7, 8].

В 2014 г. глаукома впервые стала ведущей причиной инвалидности среди трудоспособного населения Нижегородской области, переместившись с третьего места в 2013 г. сразу на первое место (21% случаев) и лидирует среди причин инвалидности у людей пенсионного возраста (55% случаев) [31].

Выявленная структура показателей инвалидности по глаукоме среди болезней глаза и его придаточного аппарата, показателей первичной и вторичной инвалидности по РБ свидетельствует о значимости проблем, связанных с данным заболеванием, и необходимости усиления мер по раннему выявлению, диспансерному наблюдению, своевременному лечению больных с глаукомой с целью предупреждения прогрессирования заболевания и инвалидизации пациентов.

Выводы

1. В РФ за 2015 г. 604 человека впервые признаны инвалидами вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата (2014 г. — 804). Это 1,48 и 1,98 на 10 тыс. населения соответственно.

2. В структуре лиц, впервые признанных инвалидами вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата в 2015 г., глаукома занимает I ранговое место — 43,2% (2014 г. — 40,3%), опережая болезни сосудистой оболочки и сетчатки — 40,0% (2014 г. — 34,1%), а также болезни зрительного нерва и зрительных путей — 11,6% (2014 г. — 10,8%). Этот показатель в 2015 г. увеличился на 11,9% в сравнении с 2010 г., когда глаукома занимала II место — 36,2% после заболеваний сетчатки и зрительного нерва (37,9%).

3. В 2015 г. вследствие глаукомы впервые освидетельствовано 0,64 на 10 тыс. населения, в 2014 г. — 0,8. Среди лиц, впервые признанных инвалидами вследствие глаукомы, подавляющее число случаев составили больные первичной открытоугольной ее формой — 87,7% (2014 г. — 76,9%, 2010 г. — 80,9%). Доля первично освидетельствованных инвалидов вследствие открытоугольной глаукомы в 2010 г. составила 6,1% (17 человек), а в 2014 и 2015 гг. — 8,3% (27) и 10,3% (27) соответственно.

В 2015 г. вследствие глаукомы повторно освидетельствовано 0,99 инвалидов на 10 тыс. населения, в 2014 г. — 1,18. Среди лиц, повторно признанных инвалидами вследствие глаукомы, большинство также составили больные первичной открытоугольной ее формой — 78,2% (2014 г. — 79,9%), закрытоугольная форма заболевания в 2015 г. отмечена в 8,9% случаев (2014 г. — 6,2%).

4. В 2015 г. среди впервые признанных инвалидами преобладали лица старше трудоспособного возраста — 88,9% (2014 г. — 88,9%), удельный вес лиц мужского пола превышал удельный вес лиц женского пола — 55,0 и 45,0% (2014 г. — 57,1 и 42,9% соответственно). При анализе данных за 2015 г. выявлено 80,7% лиц старше трудоспособного возраста, повторно признанных инвалидами, 14,9% — трудоспособного возраста и 4,4% лиц молодого возраста (2014 г. — 81,1; 16,2 и 2,7% соответственно).

5. Доля I группы инвалидности среди лиц, освидетельствованных впервые, составила 32,2% (2014 г. — 23,8%), II — 30,3% (2014 г. — 33,3%), III — 37,5% (2014 г. — 42,9%). В структуре повторной инвалидности вследствие глаукомы доля инвалидов I группы составила 34,7% (2014 г. — 39,2%), II — 32,9% (2014 г. — 35,7%), III — 32,4% случаев (2014 г. — 25,1%).

Литература

- 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 the incidence of glaucoma of the adult population of the Altai Territory. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2014; 4:66-71. (In Russ.)].
- Чуриков В.Н., Будневский А.В., Юрьева М.Ю. Динамика параметров инвалидности в диспансерной группе больных глаукомой в Воронежской области. *Вестник ТГУ* 2014; 19(6):1941-1944. [Churikov V.N., Budnevsky A.V., Jur'eva M.Y. Dynamics of Disability dispensary parameters in patients with glaucoma in the Voronezh region. *Vestnik TSU* 2014; 19(6):1941-1944. (In Russ.)].
- Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Медведенкова Т.Р., Нуреддин Ж. Анализ основных причин прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2014; 4:218-221. [Egorov E.A., Alekseev V.N., Malevannaya O.A., Medvedenkova T.R., Nouredine J. Analysis of the major reasons for the progression of primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 4:218-221. (In Russ.)].
- Шургая М.А. Динамика повторной инвалидности по классам болезней с учетом возраста в РФ за 2005-2014 гг. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация* 2015; 18(4):44-49. [Shurgaya M.A. Dynamic redisability disease classes based on age in the Russian Federation in 2005-2014 years. *Medico-social expert evaluation and rehabilitation* 2015; 18(4):44-49. (In Russ.)].
- 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 (date accessed 20 January 2015). (In Russ.)].
- Коновалова О.С., Брынза Н.С., Олькова Н.В., Вопиловская М.Г., Коновалова Н.А., Пономарева М.Н., Пономарева Е.Ю. Показатели инвалидности вследствие глаукомы в динамике за 2012-2014 гг. на территории Тюменской области. *Вестник Росздравнадзора* 2015; 6:51-54. [Konvalova O.S., Brinza N.S., Olkova N.V., Vopilovskaya M.G., Konvalova N.A., M.N. Ponomarev, E.Y. Ponomareva Disability caused by glaucoma in dynamics for 2012-2014 years in the Tyumen region. *Vestn Roszdravnadzor* 2015; 6:51-54. (In Russ.)].
- Никифорова Е.Б. Клинико-эпидемиологический анализ глазной заболеваемости, инвалидности и стационарной офтальмологической помощи населению Самарской области за период 2010-2014 гг. *Вестник ОГУ* 2015; 12(187):160-166. [Nikiforova E.B. Clinical and epidemiological analysis of ocular morbidity, disability and hospital eye care to the population of the Samara region for 2010-2014. *Vestnik OSU* 2015; 187(12):160-166. (In Russ.)].
- Галеева Ф.С., Габдрахманов Л.М., Карлова Е.В., Никифорова Е.Б. Организация помощи больным глаукомой в Самарской области. *Вестник ОГУ* 2014; 12(173):95-99. [Galeeva F.S., Gabdrakhmanov L.M., Charles E., Nikiforov E.B. Organization of care for patients with glaucoma in the Samara region. *Vestnik OSU* 2014; 12 (173):95-99. (In Russ.)].
- Лебедев О.И., Запарий С.П., Опанасенко Е.Л. Закономерности формирования контингента инвалидов вследствие глаукомы в Омской области. *Омский научный вестник* 2014; 1(128):57-59. [Lebedev O.I., Zapariy S.P., Opanasenko E.L. Laws of formation of a contingent of persons with disabilities as a consequence of glaucoma in the Omsk region. *Omsk Scientific Bulletin* 2014; 1(128):57-59. (In Russ.)].
- 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.)].
- Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Еричева В.П., 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 456 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P., editors. *Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachei* [National guidance for glaucoma: for medical practitioners]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015; 456 p. (In Russ.)].
- Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестник офтальмологии* 2006; 1:35-37. [Libman E.S., Shakhov E.V. Blindness and disability due to visual organ pathology in Russia. *Vestn Oftalmol* 2006; 1:35-37. (In Russ.)].
- Чумаева Е.А., Либман Е.С. Комплексная оценка распространенности глаукомы. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация* 2000; 2:24-26. [Chumaeva E.A., Libman E.S. Comprehensive assessment of the prevalence of glaucoma. *Medico-social expert evaluation and rehabilitation* 2000; 2:24-26. (In Russ.)].

14. Мачехин В.А., Фабрикантов О.Л. К вопросу о раннем выявлении и диспансеризации больных глаукомой. *Практическая медицина. Офтальмология* 2013; 1(3):12-14. [Machehin V.A., Fabrikantov O.L. On the question of early detection and clinical examination of patients with glaucoma. *Practical medicine. Ophthalmology* 2013; 1(3):12-14. (In Russ.)].
15. 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.)].
16. Манцева Я.Ю., Астахов С.Ю., Ананьевская П.В., Титаренко А.И. Влияние фактоэмulsификации 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.)].
17. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Потемкин В.В. Аппланационная и динамическая контурная тонометрия: сравнительный анализ. *Офтальмологические ведомости* 2008; 1(1):4-10 [Astakhov Yu.S., Akopov E.L., Potemkin V.V. Applanation and Dynamic Contour Tonometry: a Comparative Analysis. *Ophthalmologic Vedomosti* 2008; 1(1):4-10 (In Russ.)].
18. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Потемкин В.В. Сравнительная характеристика современных методов тонометрии. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):11-14. [Astakhov Yu.S., Akopov Ye.L., Potemkin V.V. Comparative characteristics of current tonometric methods. *Vestn oftalmol* 2008; 124(5):11-14. (In Russ.)].
19. Куроедов А.В., Городничев В.В. Центральная толщина роговицы как фактор риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2008; 4:20-29. [Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V. Central corneal thickness as risk factor of primary open-angle glaucoma progression. *Glaucoma* 2008; 4:20-29. (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. [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.)].
21. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Шеремет Н.Л., Казарян Э.Э., Харлап С.И., Шмелева-Демир О.А., Анджелива 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-Deмир 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.)].
22. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Нефедова Д.М. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2008; 2:68-70. [Astakhov Yu.S., Akopov E.L., Nefedova D.M. Vascular risk factors of primary open-angle glaucoma development. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2008; 2:68-70. (In Russ.)].
23. 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.)].
24. Еричев В.П., Козлова И.В., Акопян А.И., Макарова А.С. и др. Селективные симпатомиметики в моно- и комбинированной терапии глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):44-51. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Akopyan A.I., Makarova A.S. et al. Selective sympathomimetics in mono- and combination glaucoma therapy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):44-51. (In Russ.)].
25. 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.)].
26. 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.)].
27. Рахманов В.В., Никитина Н.Я., Захарова Ф.М., Астахов Ю.С., Квасова М.Д., Васильев В.Б., Голубков В.И., Мандельштам М.Ю. Мутации и полиморфизмы генов миозилина и оптиневрина как генетические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Генетика* 2005; 41(11):1567-1574. [Rakhmanov V.V., Astakhov Yu.S., Kvasova M.D., Nikitina N.Ya., Zakharova F.M., Vasilyev V.B., Golubkov V.I., Mandelshtam M.Yu. Mutations and polymorphisms in the genes for myocilin and optineurin as the risk factors of primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Genetics* 2005; 41(11):1567-1574. (In Russ.)].
28. 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; 3:4-7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological Journal* 2013; 3:4-7. (In Russ.)].
29. Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Матюхина Е.Н., Саяпов Н.Г., Имангулов Ф.З. Анализ распространенности, заболеваемости и инвалидности вследствие глаукомы в Республике Башкортостан. *Вестник ОГУ* 2011; 14(133):45-48. [Babushkin A.E., Orenburkina O.I. Matyukhina E.N., Sayapov N.G. Imangulov F.Z. Analysis of the incidence, morbidity and disability due to glaucoma in the Republic of Bashkortostan. *Vestn OSU* 2011; 14(133):45-48. (In Russ.)].
30. Назарян М.Г., Арбуханова П.М., Шарипова Д.Н., Гаджиева З.Д., Магомедов М.А. Медико-социальная характеристика контингента инвалидности вследствие болезней глаза с учетом нозологической формы в Российской Федерации. *Вестник ДГМА* 2015; 4(17):55-58. [Nazarian M.G., Arbuhanova P.M., Sharipova D.N., Hajiyeve Z.D., Magomedov M.A. Medical and social characteristics of contingent disability due to diseases of the eye based on nosology in the Russian Federation. *Bulletin DSMA* 2015; 4 (17):55-58. (In Russ.)].
31. <https://www.pfizer.ru/node/6321> (дата обращения: 20 мая 2016). [https://www.pfizer.ru/node/6321 (date accessed 20 May 2016). (In Russ.)].

Поступила 20.10.2016

УДК 617.7-007.681: 617.735]-089

Возможности применения ExPRESS-шунта в лечении вторичной глаукомы, вызванной эмульгированием силиконового масла у пациентов после витреоретинальных вмешательств

Сидорова А.В., врач-офтальмолог, заведующая отделением хирургии глаукомы;

Ходжаев Н.С., д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию;

Старостина А.В., врач-офтальмолог, аспирант.

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,
127486, Российская Федерация, Москва, Бескудниковский б-р, 59А.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить возможности применения комбинации ExPRESS-шунта и гидрогелевого дренажа в лечении вторичной глаукомы, вызванной эмульгированием силиконового масла.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 35 глаз (35 пациентов) с вторичной глаукомой, вызванной эмульгированием силиконового масла после операций по поводу отслойки сетчатки с тампонадой силиконовым маслом. Внутриглазное давление до операции составляло от 27 до 43 мм рт.ст. на максимальном гипотензивном режиме. Всем пациентам выполнялась имплантация ExPRESS-шунта по модифицированной методике в комбинации с имплантацией гидрогелевого дренажа. Офтальмологическое обследование до и после операции было дополнено ультразвуковой биомикроскопией и оптической когерентной томографией переднего отрезка глаза. В послеоперационном периоде пациенты были обследованы на 1, 7, 15 суток после операции и через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Все операции были проведены без осложнений. В раннем послеоперационном периоде признаков воспалительной реакции отмечено не было.

В 5 (14%) случаях выявлена гифема, а в 2 (6%) случаях — цилиохориоидальная отслойка. В раннем послеоперационном периоде гипотензивный эффект был достигнут во всех случаях, уровень ВГД на первые сутки после операции в среднем составил $10,3 \pm 3,4$ мм рт.ст. К 6 месяцам наблюдения средний уровень ВГД составил $15,7 \pm 4,1$ мм рт.ст. К 18 месяцам среднее ВГД составило $20,7 \pm 5,3$ мм рт.ст., при этом гипотензивные капли были назначены в 23 случаях.

По данным оптической когерентной томографии в интрасклеральной полости наблюдались точечные включения, гидрогелевый дренаж сформировал дополнительное депо для скопления и оттока пузырьков эмульгированного силикона, который визуализировался и субконъюнктивально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение комбинации ExPRESS-шунта и гидрогелевого дренажа при вторичной глаукоме, вызванной эмульгированием силикона у пациентов с оперированной отслойкой сетчатки, пролонгирует гипотензивный эффект антиглаукоматозной операции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вторичная глаукома, вызванная эмульгированием силиконового масла, ExPRESS, гидрогелевый дренаж.

Для контактов:

Сидорова Алла Валентиновна, e-mail: sidorovamntk448@gmail.com

ENGLISH

The potential of ExPRESS Mini Glaucoma Shunt implantation in the treatment of secondary glaucoma induced by silicone oil emulsification in patients after vitrectomy

SIDOROVA A.V., M.D., Ophthalmic surgeon, Head of Glaucoma Surgery Department;

KHODJAEV N.S., M.D., Ph.D., Professor, Deputy Director;

STAROSTINA A.V., Post-graduate student.

The S. Fedorov Eye Microsurgery State Institution, 59A Beskudnikovsky blv., Moscow, Russian Federation, 127486.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To determine the efficiency of combining ExPRESS glaucoma filtration device and a hydro-gel drainage in secondary glaucoma induced by silicone oil emulsification in patients after vitrectomy.

METHODS: The study included 35 eyes (35 patients) with secondary glaucoma induced by silicone oil emulsification after surgery for retinal detachment with silicone oil tamponade. Preoperative intraocular pressure ranged from 27 to 43 mmHg on maximum hypotensive regimen. All patients underwent a modified implantation of ExPRESS shunt and a hydrogel drainage. Ophthalmologic examination before and after surgery was supplemented by ultrasound biomicroscopy and optical coherence tomography of the anterior segment of the eye. All patients were examined on days 1, 7, 15 and 1, 3, 6, 12 and 18 months after the surgery.

RESULTS: All operations were carried out without complications. Signs of inflammatory reaction were observed in early postoperative period. Hyphema was detected in 5 cases (14%), choroidal detachment — in 2 cases (6%).

In early postoperative period hypotensive effect was achieved in all cases. IOP level on the first postoperative day averaged 10.3 ± 3.4 mm Hg. After 6 months of follow-up the average IOP level was 15.7 ± 4.1 mm Hg. After 18 months mean IOP equaled 20.7 ± 5.3 mm Hg, and hypotensive drops were appointed in 23 cases.

According to optical coherence tomography data, the intrascleral cavity had a linear profile, with unclear borders and parietal inclusions (emulsified silicone). A thin hydrogel drainage was visualized in the cavity, along which the aqueous humor outflow and emulsified silicone.

CONCLUSION: Application of ExPRESS glaucoma filtration device combined with a hydro-gel drainage in secondary glaucoma induced by silicone emulsification in patients with operated retinal detachment allows to achieve a more stable and pronounced hypotensive effect compared to a separate implantation of ExPRESS glaucoma filtration device.

KEYWORDS: Secondary glaucoma induced by silicone oil emulsification, ExPRESS, hydrogel drainage.

Длительная тампонада витреальной полости силиконовым маслом после витреоретинальных вмешательств может приводить к его эмульгированию, с выходом силикона в переднюю камеру и оседанием эмульгированных частиц на структурах трабекулярной зоны, что приводит к нарушению гидродинамики глаза с последующим развитием вторичной глаукомы, трудно поддающейся традиционным методам медикаментозного и хирургического лечения.

Повышение внутриглазного давления (ВГД), связанное с эмульгированием силиконового масла, является частым осложнением после витреоретинальных операций и составляет, по данным разных авторов, до 10% случаев, сводя к минимуму результаты сложного и высокотехнологичного хирургического лечения.

Глаукома, вызванная эмульгированием силикона, трудно поддается традиционным методам медикаментозного и хирургического лечения. В последние годы при данной патологии все больше внимания уделяется дренажной хирургии. Одним из перспективных направлений в хирургическом лечении различных форм глаукомы является использование шунта ExPRESS, предложенного в 1998 г. К настоящему времени накоплен определенный опыт использования данного устройства [2, 6, 9-16]. Тем не менее вопрос о применении ExPRESS в лечении данной формы глаукомы до сих пор остается открытым и требует дальнейших исследований.

Цель настоящего исследования — определить возможности применения оригинальной технологии имплантации дренажа ExPRESS в лечении вторичной глаукомы, вызванной эмульгированием силиконового масла.

Материалы и методы

В исследование были включены 35 пациентов (19 мужчин и 16 женщин), 35 глаз с вторичной глаукомой, вызванной эмульгированием силиконового масла, после операций по поводу отслойки сетчатки с тампонадой силиконовым маслом (1300 и 1000 cSt), которые были прооперированы в отделении хирургии глаукомы ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» с 2010 по 2015 гг. Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 18 до 73 лет, в среднем составив $54,6 \pm 17,5$ года.

У всех пациентов после витреоретинального вмешательства силиконовое масло удалялось в плановом порядке в сроки от 1 до 6 месяцев после операции. Витреоретинальное вмешательство у 27 пациентов было выполнено по поводу регматогенной отслойки сетчатки, а у 8 пациентов — при тракционной отслойке сетчатки, вызванной сахарным диабетом. В 25 случаях одновременно с проведением витреоретинальной операции была выполнена факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы, на 4 глазах наблюдалась афакия, а в 6 случаях сохранялся нативный хрусталик.

Всем пациентам в сроки от 1 до 6 месяцев до имплантации ExPRESS-шунта были выполнены антиглаукоматозные операции: в 16 случаях непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ), дополненная лазерной десцеметогониопунктурой (ДГП), а в 19 случаях — синустрабекулэктомия (СТЭ), которые не дали компенсации ВГД.

ВГД до операции составляло от 27 до 43 мм рт.ст. (в среднем $34,6 \pm 5,7$ мм рт.ст.) на максимальном гипотензивном режиме.

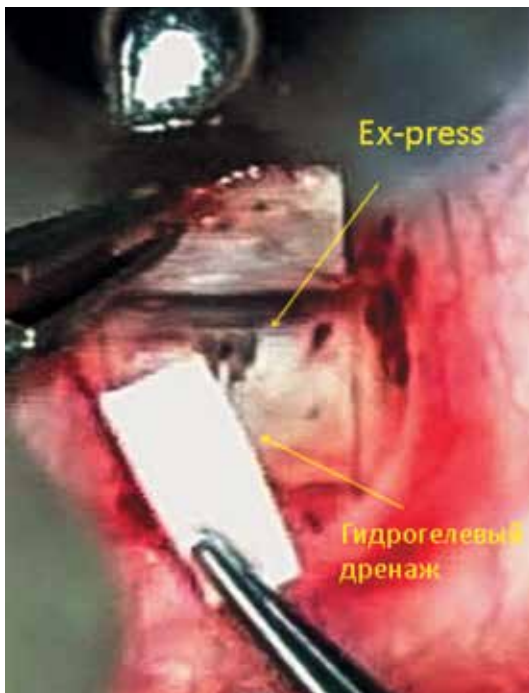


Рис. 1. Имплантация гидрогелевого дренажа

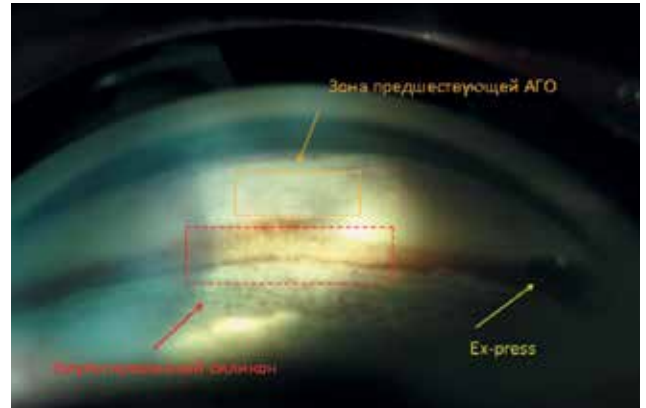


Рис. 2. Гониоскопия пациента с вторичной глаукомой, вызванной эмульгированием силиконового масла. Визуализируется ExPRESS-шунт, зона предшествующей антиглаукомной операции, покрытая пузырьками эмульгированного силикона

Имплантация ExPRESS-шунта выполнялась по модифицированной методике в комбинации с имплантацией гидрогелевого дренажа (патент РФ № 2531133).

Техника операции: после проведения местной анестезии формировали конъюнктивальный разрез Г-образной формы, разрез начинали по нормали к лимбу, длиной 1 мм, далее продлевали вдоль лимба длиной 3-4 мм, операционную зону под конъюнктивой освобождали путем временного перемещения конъюнктивы. После отсепаровки конъюнктивы и теноновой оболочки последовательно формировали поверхностный склеральный лоскут основанием к лимбу размерами 4×4 мм, толщиной 1/2 толщины склеры с заходом 0,5-1,0 мм в зону роговичного лимба. Под поверхностный склеральный лоскут в зоне перехода роговицы в склеру, по центру выкроенного лоскута, иглой 27G в переднюю камеру вводили 0,2-0,3 мл вискоэластика (Провиск), с целью профилактики потери внутриглазной жидкости при последующей имплантации шунта. Затем с помощью инжектора в выполненное отверстие устанавливали шунт Model P 50 («Alcon», США). Далее на склеральное ложе в 3 мм от лимба параллельно ему, дистально от микрошунта, имплантировали гидрогелевый дренаж. После репозиции склеральный лоскут фиксировали одним узловым швом по центру, одновременно закрепляя и фиксируя гидрогелевый дренаж (рис. 1). Свободные края дренажа расправляли между двумя дополнительными швами по бокам склерального лоскута. Операцию заканчивали наложением узлового шва на конъюнктиву и субконъюнктивальной инъекцией раствора дексаметазона с гентамицином.

Общепринятые офтальмологические методы обследования были дополнены оптической когерентной томографией (ОКТ) переднего отрезка глаза — OCT Visante («Carl Zeiss», США), ультразвуковой биомикроскопией (УБМ) и В-сканированием на приборе Sonomed (США).



Рис. 3. УБМ-исследование зоны непроникающей глубокой склерэктомии, дополненной десцеметогониопунктурой. Интрасклеральная полость заполнена включениями (силикон), пути оттока не визуализируются

Срок наблюдения составил от 1 до 18 месяцев. Пациентов наблюдали на 1, 3, 7 сутки, затем через 1, 3, 6, 9, 12, 18 месяцев после хирургического лечения.

При статистической обработке результатов исследований вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m). Различия оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

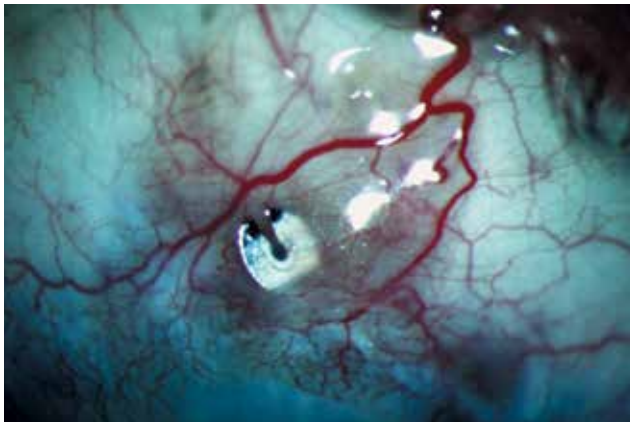


Рис. 5. Протрузия ExPRESS-шунта



Рис. 6. Биомикроскопия переднего отрезка глаза пациента после витреоретинального вмешательства через 12 месяцев после имплантации ExPRESS-шунта. Афакия, авитрия

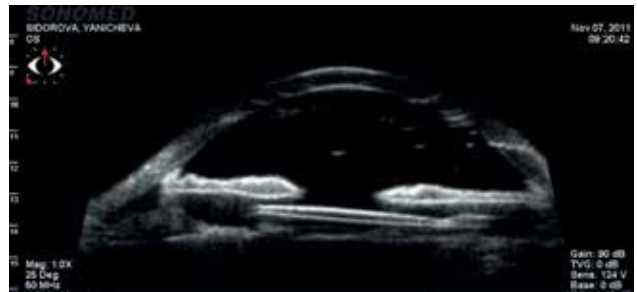


Рис. 4. УБМ-исследование. Во влаге передней камеры визуализируются множественные пузырьки эмульгированного силиконового масла

Результаты

При проведении гониоскопии до имплантации ExPRESS-шунта в верхнем сегменте визуализировались капельки эмульгированного силиконового масла, которые покрывали радужку, структуры угла передней камеры глаза и зону предшествующей антиглаукоматозной операции (рис. 2). В 16 случаях наблюдался «эффект инвертированного гипопиона» — визуализировался уровень эмульгированного силикона [17], что свидетельствовало о тяжелой степени эмульгации силиконового масла.

При проведении УБМ и ОКТ переднего отрезка глаза до имплантации ExPRESS-шунта визуализировалась зона антиглаукоматозной операции, которая была заполнена включениями (силикон), вокруг которых наблюдалось уплотнение тканей склеры и конъюнктивы (рис. 3). По данным УБМ в передней камере фиксировались множественные пузырьки силиконового масла в виде полукруглых теней (рис. 4), при выполнении ОКТ силикон в передней камере не визуализировался. Пути оттока во всех случаях не определялись.

При проведении первых операций имплантации ExPRESS-шунта [16] у пациентов с вторичной глаукомой, вызванной эмульгированием силиконового масла, в одном случае через 6 месяцев после операции была выявлена протрузия склеральной части шунта (рис. 5), в связи с чем нами было предложено дополнительно имплантировать гидрогелевый дренаж.

Все операции имплантации ExPRESS-шунта были проведены без осложнений. В раннем послеоперационном периоде признаков воспалительной реакции отмечено не было. При биомикроскопии наблюдалась разлитая фильтрационная подушка с проминенцией до 0,5-1,0 мм в центре с тенденцией к медленному уплощению в течение первых недель после операции. Уменьшения глубины передней камеры отмечено не было (рис. 6). Наличие вискоэластика в передней камере практически не визуализировалось. В 5 (14,2%) случаях из 35 во влаге передней камеры наблюдали мелкоочечные включения форменных элементов крови, которые резорбировались в течение первых 3 дней после операции.



Рис. 7. ОСТ-сканограмма через 6 месяцев после операции. Визуализируется ExPRESS-шунт, фильтрационная подушка высотой до 0,67 мм, хорошо визуализируются склеральные пути оттока

В раннем послеоперационном периоде гипотензивный эффект был достигнут во всех случаях, уровень ВГД на первые сутки после операции в среднем составил $10,3 \pm 3,4$ мм рт.ст., что статистически отличалось от дооперационного ВГД ($p < 0,0005$). В 2 случаях в течение первых 12 часов отмечали вызванную нахождением вискоэластика в передней камере реактивную гипертензию, при которой уровень ВГД составил 22 и 26 мм рт.ст. У 1 пациента гипертензия была купирована назначением гипотензивных препаратов, а у второго была выполнена частичная эвакуация вискоэластика из передней камеры через парацентез роговицы.

В 2 (5,7%) случаях из 35 в раннем послеоперационном периоде была зафиксирована цилиохориоидальная отслойка (ЦХО) высотой до 2 мм, которая была купирована назначением медикаментозной терапии.

При гониоскопии в сроки до 12 месяцев после операции во всех случаях визуализировались капли эмульгированного силикона в структурах угла передней камеры (рис. 2), в отдельных случаях контактирующие с ExPRESS-шунтом и частично закрывающие его просвет. В 3 случаях при полном закрытии просвета шунта было выполнено устранение закупорки с помощью YAG-лазера.

К 6 месяцам наблюдения средний уровень ВГД составил $15,7 \pm 4,1$ мм рт.ст., что было достоверно ниже дооперационного ($p < 0,005$), при этом гипотензивный режим был назначен в 11 (31,4%) случаях.

По данным ОКТ зоны операции до 6 месяцев наблюдения пути оттока хорошо визуализировались (рис. 7), однако в интрасклеральной полости наблюдали точечные включения в виде пузырьков и щелей (эмульгированный силикон), гидрогелевый дренаж сформировал дополнительное депо для скопления и оттока пузырьков эмульгированного силикона, который визуализировался и субконъюнктивально (рис. 8). В двух случаях при декомпенсации ВГД была проведена ревизия зоны операции.

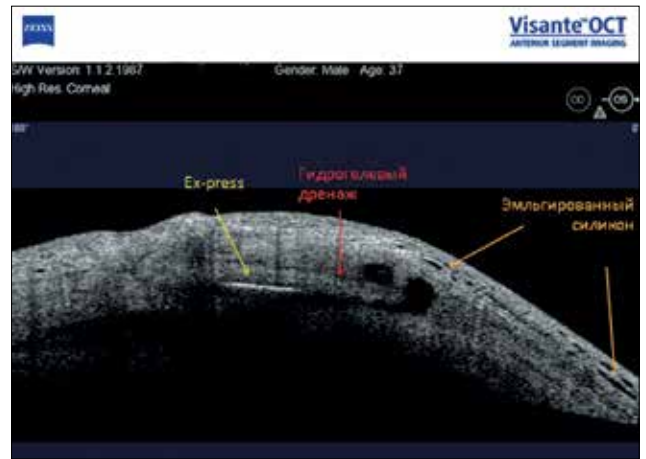


Рис. 8. ОКТ-сканограмма. Поперечный срез зоны операции

К 18 месяцам среднее ВГД составило $20,7 \pm 5,3$ мм рт.ст., при этом гипотензивные капли были назначены в 23 случаях из 35.

У 1 пациента через 2 месяца после операции возникла локальная отслойка сетчатки, в связи с чем была проведена пневморетинопексия в сочетании с ограничительной лазеркоагуляцией сетчатки, в результате чего было достигнуто полное анатомическое прилегание сетчатки.

Обсуждение

Выполнение антиглаукоматозных операций не проникающего и проникающего типов у пациентов с вторичной глаукомой, вызванной эмульгированием силиконового масла, к сожалению, не приводит к достаточному снижению ВГД. Пузырьки эмульгированного силиконового масла практически сразу закрывают зону выполненной операции и сначала механически не дают жидкости проходить через созданные пути оттока, а в дальнейшем активируют процессы фиброобразования в зоне операции.

Анатомические изменения дренажной системы в сочетании с выраженной фибропластической активностью тканей глаза ориентируют офтальмохирурга на использование всех имеющихся возможностей борьбы с рубцеванием в зоне операции в пользу дренажной хирургии. Однако применение клапанных дренажей (клапан Ахмеда и Мольтено) в случае вторичной глаукомы, вызванной эмульгированием силикона, также сопровождается рядом осложнений, таких как закупорка, протрузия трубочки дренажа, рубцевание вокруг дренажа. По данным иностранных авторов, эффективность их применения достигает 60%, но исследования ограничиваются маленьким количеством наблюдений (5-7 глаз) [1, 3-5, 7].

Применение только ExPRESS-шунта при данном виде глаукомы также чревато определенными осложнениями, связанными с эмульгированным силиконом, такими как рубцевание вокруг

склеральной части шунта и его протрузией, что также было выявлено в наших предыдущих исследованиях и в работах D. Errico et al. (2016) [3, 16], в связи с чем нами было предложено имплантировать ExPRESS вместе с гидрогелевым дренажем. Гидрогелевый дренаж обладает высокой биологической совместимостью, не обрастает грубой соединительнотканной капсулой, способной блокировать сформированные операцией пути оттока внутриглазной жидкости. Являясь аморфной прослойкой между тканями, дренаж предотвращает их «склеивание». Гидрогелевый дренаж является своеобразным барьером, который препятствует формированию интрасклерального послеоперационного рубца, способного блокировать сформированные пути оттока. Внутриглазная жидкость оттекает дренаж, а не проходит сквозь него, как через дренаж из пористых материалов. Исключается контакт поверхностного склерального лоскута со шляпкой шунта ExPRESS, чем достигается предотвращение адгезии склерального лоскута к металлической шляпке и формирование соединительнотканной капсулы вокруг нее. При вторичной глаукоме, вызванной эмульгированием силиконового масла, основной причиной низкой эффективности хирургических вмешательств является наличие остатков силиконового масла, которые достаточно сложно полностью удалить из витреальной полости и передней камеры. Пузырьки силикона, проходя через дренаж, могут не только заблокировать его просвет, но и скапливаться под склеральным лоскутом, тем самым вызывая еще рубцевание в зоне операции. Иностранные авторы в своих исследованиях также столкнулись с данной проблемой и в подобных ситуациях предлагают выполнять ревизию зоны операции [3]. В таких случаях гидрогелевый дренаж препятствует скоплению пузырьков силикона вокруг шляпки шунта под склеральным лоскутом, тем самым уменьшая рубцевание в зоне операции.

Выводы

1. Традиционные антиглаукомные операции малоэффективны у пациентов с вторичной глаукомой, вызванной эмульгированием силиконового масла, вследствие механического закрытия путей оттока пузырьками силикона и активации процессов рубцевания в зоне операции.

2. Имплантация ExPRESS по оригинальной методике способствует формированию и поддержанию интрасклеральной полости в раннем и отдаленном послеоперационных периодах. Гидрогелевый имплантат препятствует адгезии склерального лоскута, уменьшает фиброзирование вокруг шляпки шунта и снижает вероятность его протрузии.

3. В случаях обтурации отверстия ExPRESS пузырьками эмульгированного силикона возможно устранение закупорки с помощью YAG-лазера.

Литература/ References

1. Al-Jazzaf A.M., Netland P.A., Charles S. Incidence and management of elevated intraocular pressure after silicone oil injection. *J Glaucoma* 2005; 14:40-46.
2. Dahan E., Ben Simon G.J., Lafuma A. Comparison of trabeculectomy and Ex-PRESS implantation in fellow eyes of the same patient: A prospective, randomised study. *Eye (Lond)* 2012; 26(5):703-710. doi: 10.1038/eye.2012.13. Epub 2012 Feb 17.
3. Errico D., Scrimieri F.L., Riccardi R., Iarossi G. Trabeculectomy versus Ex-PRESS glaucoma filtration device in silicomacrophagocytic open-angle glaucoma secondary to silicone oil emulsification. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2016; 23(2):177-182. doi: 10.4103/0974-9233.175889.
4. Ishida K., Ahmed I.I., Netland P.A. Ahmed glaucoma valve surgical outcomes in eyes with and without silicone oil endotamponade. *J Glaucoma* 2009; 18(4):325-330. doi: 10.1097/IJG.0b013e318182ede3.
5. Jonas J.B., Knorr H.L., Rank R.M., Budde W.M. Intraocular pressure and silicone oil endotamponade. *J Glaucoma* 2001; 10:102-108.
6. Sarkisian S.R. The Ex-PRESS mini glaucoma shunt: technique and experience. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2009; 16(3):134-137. doi: 10.4103/0974-9233.56226.
7. Souza C., Tran D.H., Loman J., Law S.K., Coleman A.L., Caprioli J. Long-term outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation in refractory glaucomas. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:893-900.
8. Valone J. Jr, McCarthy M. Emulsified anterior chamber silicone oil and glaucoma. *Ophthalmology* 1994; 101:1908-1912.
9. Vetrugno M., Ferreri P., Sborgia C. Ex-PRESS miniature glaucoma device in vitrectomized eyes. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20:945-947.
10. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Асратян Г.К. Микрошунтирование в хирургии глаукомы в артифицированных глазах. *Национальный журнал глаукома* 2013; 3-1:44-47. [Avetisov S.E., Elichev V.P., Asratyan G.K. Microshunting in glaucoma surgery in arthaphakic eyes. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 3-1:44-47. (In Russ.)].
11. Бессонов И.Л., Гусев Ю.А., Трубилин В.Н., Маккаева С.М. Факто-эмульсификация катаракты в сочетании с имплантацией металлического мини-шунта по модифицированной методике — новый способ одномоментного хирургического лечения открытоугольной глаукомы и осложненной катаракты. *Офтальмология* 2013; 10(3):9-12. [Bessonov I.L., Gusev Yu.A., Trubilin V.N., Makkaeva S.M. Cataract phacoemulsification combined with metal mini-shunt implantation in a modified method — a new method of a single-moment surgical treatment of an open-angle glaucoma and a complicated cataract. *Ophthalmology* 2013; 10(3):9-12. (In Russ.)].
12. Бездетко П.А., Пархоменко Г.Я., Медведчук С.П., Приязная С.В., Стебловская И.С. Оценка гипотензивного эффекта имплантации микродренирующего устройства Ex-PRESS в комбинации с фактоэмульсификацией при первичной открытоугольной глаукоме. *Таврический медико-биологический вестник* 2013; 16 (3 ч. 2):23-25. [Bezdetko P.A., Parkhomenko G.Ya., Medvedchuk S.P., Prisyazhnaya S.V., Steblovskaya I.S. Evaluation of a hypotensive effect of a microdrainage tool Ex-press implantation in primary open-angle glaucoma. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik* 2013; 16 (3 part 2):23-25. (In Russ.)].
13. Еричев В.П., Асратян Г.К. Микрошунтирование как стартовое хирургическое вмешательство при первичной глаукоме. *Клиническая офтальмология* 2014; 2:76-78. [Elichev V.P., Asratyan G.K. Microshunting as a basic surgical intervention in open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology* 2014; (2):76-78. (In Russ.)].
14. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю. Микродренирование с помощью ExPRESS мини-шунта как вариант выбора оперативного лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой продвинутой стадии болезни. *Офтальмология* 2010; 1:23-28. [Kuroedov A.V., Ogorodnikova V.Yu. Microdrainage with an Ex-PRESS microshunt as a choice method of primary open-angle glaucoma surgical treatment. *Ophthalmology* 2010; 1:23-28. (In Russ.)].
15. Джумова М.Ф., Джумова А.А. Опыт имплантации шунта Ex-PRESS в хирургии рефрактерной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2012; 4:142. [Dzhumova M.F., Dzhumova A.A. Experience of Ex-PRESS shunt implantation in a refractive glaucoma surgery. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2012; 4:142. (In Russ.)].
16. Сидорова А.В., Оплетина А.В. Применение комбинации ExPRESS-шунта и гидрогелевого дренажа при вторичной глаукоме, вызванной эмульгированием силиконового масла. *Современные технологии в офтальмологии*. *Витреоретинальная патология* 2014; 1:94. [Sidorova A.V., Opletina A.V. Usage of ExPRESS shunt and a hydrogel drainage combination in secondary glaucoma, caused by silicon oil emulgation. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii. Vitreoretinal'naya patologiya* 2014; 1:94. (In Russ.)].
17. Тахчиди Х.П., Метаев С.А., Глинчук Н.Я., Газаль Н.А. Обоснование раннего удаления силиконового масла при лечении тяжелых отслоек сетчатки различного генеза. *Вестник ОГУ* 2004; 12:60-65. [Takhchidi Kh.P., Metaev S.A., Glinchuk N.Ya., Gazal' N.A. Rationale of an early silicon oil removing in treating of the severe retinal detachments of different genesis. *Vestnik OGU* 2004; 12:60-65. (In Russ.)].

Поступила 14.12.2016

УДК 617.7-007.681: 616.441

Заболевания щитовидной железы и первичная открытоугольная глаукома: есть ли связь?

АЛЕКСЕЕВ И.Б., профессор, д.м.н., профессор кафедры офтальмологии¹, руководитель отдела глаукомы²;
ИОМДИНА Е.Н., д.б.н., профессор; главный научный сотрудник отдела патологии рефракции³;
АЛИВЕРДИЕВА М.А., аспирант кафедры офтальмологии¹; врач офтальмологического отделения⁵;
СТУЛОВА А.Н., студент факультета фундаментальной медицины⁴;
НЕПЕСОВА О.М., заведующая офтальмологическим отделением⁵.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, 123242, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2;

²ФГАУ «МНТК «Микрохирургии глаза» им. акад. С.Н.Федорова» Минздрава РФ, 127486, Российская Федерация, Москва, Бескудниковский бульвар, 59А;

³ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ, 105062, Российская Федерация, Москва, Садовая Черногорязская ул., 14/19;

⁴Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Ленинские горы, 1;

⁵Филиал ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», 119192, Российская Федерация, Москва, ул. Ломоносовский проспект, 43.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить взаимосвязь нарушений гормонально-го профиля щитовидной железы с развитием первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

МЕТОДЫ. В ходе ретроспективного исследования проанализированы показатели функции щитовидной железы и биохимические показатели крови у 71 пациента с ПОУГ (57 женщин и 14 мужчин) и 76 пациентов без ПОУГ (52 женщины и 24 мужчины), которые вошли в группу контроля. Средний возраст пациентов в группе ПОУГ составил 67,12±6,47 года, в контрольной группе — 65,30±5,97 года ($p>0,5$). Для оценки функционального состояния щитовидной железы были использованы лабораторные показатели: уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т₄), антител к пероксидазе, а также заключение эндокринолога. Дополнительно анализировали уровень глюкозы, холестерина (ХС), липопротеидов (ЛП) высокой и низкой плотности, триглицеридов (ТГЦ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с ПОУГ выявлен значимо более низкий уровень свободного Т₄ (15,05±2,2 пмоль/л), чем в контрольной группе (20,65±14,5 пмоль/л). В этой

группе чаще диагностировали эндокринологические расстройства, в частности, заболевания щитовидной железы: узловой зоб отмечен у 25,35% пациентов (в группе контроля — у 15,79%), хронический аутоиммунный тиреоидит — у 11,27% пациентов (в группе контроля — у 6,58%). При ПОУГ также в 3,7 раза чаще диагностирован сахарный диабет 2 типа (у 9,86% пациентов, в контрольной группе — у 2,63%). У пациентов с ПОУГ наблюдалась тенденция к более высокому уровню холестерина (ХС): этот показатель был выше нормы у 70,4% пациентов, в группе контроля — у 63,2%. Уровень триглицеридов (ТГЦ) был также выше нормы у 12,7% пациентов с ПОУГ, в группе контроля — у 7,9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты указывают на наличие взаимосвязи между изменениями гормонального профиля щитовидной железы и развитием ПОУГ. По-видимому, заболевания щитовидной железы могут рассматриваться как фактор риска развития ПОУГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, щитовидная железа, гипотиреоз, факторы риска, скрининг.

Для контактов:

Аливердиева Марина Ажифендиевна, e-mail: aliverdieva@mail.ru

ENGLISH

Thyroid gland diseases and primary open-angle glaucoma: are they connected?

ALEKSEEV I.B., Med.Sc.D., Professor of the Ophthalmology Department¹, Head of the Glaucoma Department²;
IOMDINA E.N., Sc.D., Professor, Principal Research Associate of the Refraction Pathology Department³;
ALIVERDIEVA M.A., M.D., Postgraduate¹, Ophthalmology Department⁵;
STULOVA A.N., Student, Faculty of Fundamental Medicine⁴;
NEPESOVA O.M., M.D., Head of the Ophthalmology Department⁵.

¹FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2 Barrikadnaya St., Moscow, Russian Federation, 123242;

²The S. Fedorov Eye Microsurgery State Institution, 59A Beskudnikovskiy blv., Moscow, Russian Federation, 127486.

³Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, Russian Federation, 105062;

⁴Lomonosov Moscow State University, 1 Leninskie Gory St., Moscow, Russian Federation, 119991;

⁵Branch of the Federal Budgetary Institution of Healthcare «Medical Rehabilitation Centre of the Ministry of Economic Development of Russia», 43 Lomonosov Ave, Moscow, Russian Federation, 119192.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To investigate a possible association between reduced thyroid function and primary open-angle glaucoma (POAG) development.

METHODS: A retrospective study included 71 patients (57 women, 14 men) in the POAG group and 76 patients (52 women, 24 men) in the control group. In the POAG group, the average patient age was 67.12 ± 6.47 years and in the control group — 65.30 ± 5.97 years ($p > 0.5$). To evaluate the thyroid function, we assessed mean levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T₄), anti-thyroid peroxidase antibodies and the endocrinologist's report. Additionally, biochemical blood indicators were measured: levels of glucose, cholesterol, high and low density lipoproteins (HDL, LDL), and triglycerides (TG).

RESULTS: Mean level of free T₄ in the POAG group was significantly lower (15.05 ± 2.2 pmol/l) than in the control group (20.65 ± 14.5 pmol/l). Endocrine disorders were more often

diagnosed in the POAG group: nodular goiter was observed in 25.35% of patients compared to 15.79% of the control subjects, chronic autoimmune thyroiditis — in 11.27% of patients and 6.58% of the control subjects. Diabetes mellitus was detected 3.7 times more frequently in the POAG group (9.86%) than in the control group (2.63%). Levels of cholesterol and TG tended to be higher in the POAG group. In 70.4% of patients, the level of cholesterol was above normal (compared to 63.2% of the control subjects) and in 12.7% of patients the TG level was above normal (compared to 7.9% of the control subjects).

CONCLUSION: The results of our study suggest that hormonal profile changes in the thyroid gland can be associated with POAG development. Apparently, thyroid disorders may be considered as a potential risk factor of primary open-angle glaucoma development.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, thyroid gland, hypothyroidism, risk factors, screening.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) занимает лидирующую позицию среди причин необратимой потери зрения и инвалидности в большинстве стран мира, том числе и в России [1]. Ситуация усугубляется тенденцией к увеличению заболеваемости, трудностями в ранней диагностике и лечении глаукомы, в связи с чем в настоящее время все большее значение приобретают механизмы совершенствования системы информативного скрининга и мониторинга этого заболевания. Согласно результатам эпидемиологических исследований [2], одним из таких механизмов

является переход от модели массового скрининга с применением единственного метода диагностики — тонометрии, характеризующегося высоким процентом как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, к модели целевого скрининга — концепции, при которой скрининг проводится только среди лиц с высоким риском развития заболевания, но с применением расширенного комплекса диагностических методов. Основой для целевого скрининга являются установленные факторы риска развития заболевания, и чем точнее будут определены факторы риска, тем выше

эффективность целевого скрининга как с медицинской стороны, так и с экономической, учитывая, что при обследовании целевой группы будет задействовано несколько методов диагностики.

Для ПОУГ среди факторов риска развития чаще всего выделяют следующие: наследственность, пожилой возраст, артериальную гипертензию, сахарный диабет, органические (атеросклероз) и функциональные (периферические сосудистые спазмы, мигрень, болезнь Рейно, ночная гипотония, «немая» ишемия) нарушения кровообращения, заболевания щитовидной железы и т. д. [1]. Часть из представленных факторов общеприняты (возраст, наследственность и т. д.), другие являются предметом дискуссий. В том числе обсуждается взаимосвязь заболеваний щитовидной железы и глаукомы: с одной стороны, в последнее время появляются все новые данные о связи глаукомы с эндокринной патологией [3-8], а с другой, в ряде других исследований данная связь опровергается [9-11].

Цель настоящей работы — изучение связи между изменениями гормонального профиля щитовидной железы и развитием глаукомы на основании ретроспективного анализа данных амбулаторных карт пациентов многопрофильного клинического центра.

Материалы и методы

В ходе исследования были проанализированы данные амбулаторных карт пациентов, обратившихся в офтальмологическое отделение Филиала ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России» в 2016 г. Были выделены 2 группы: пациенты с установленным ранее диагнозом ПОУГ ($n=71$), включая 57 женщин и 14 мужчин, и контрольная группа ($n=76$), в которую вошли 52 женщины и 24 мужчины. Средний возраст пациентов в группе ПОУГ составил $67,12 \pm 6,47$ года, в контрольной группе — $65,30 \pm 5,97$ года ($p > 0,5$). В контрольную группу включили пациентов с одним или несколькими из следующих офтальмологических диагнозов: возрастная катаракта, пресбиопия, синдром «сухого глаза», задняя отслойка стекловидного тела, астигматизм. Для оценки функционального состояния щитовидной железы были использованы заключение эндокринолога, а также лабораторные показатели: уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4), антител к пероксидазе. Дополнительно исследовали биохимические показатели крови: уровень глюкозы, холестерина (ХС), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), триглицеридов (ТГЦ).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 8.0, StatSoft Inc. (США). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости).

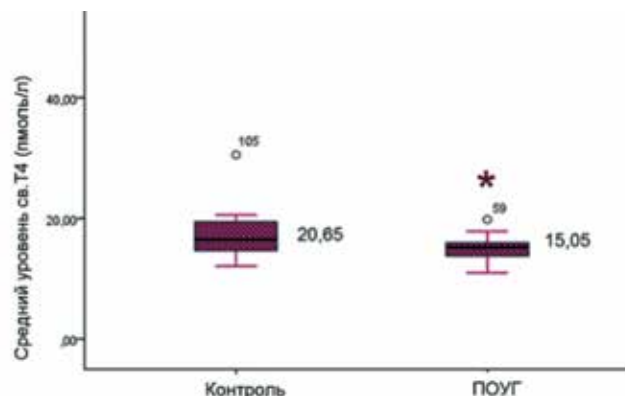


Рис. 1. Средний уровень свободного Т4 (пмоль/л) по данным лабораторных исследований у пациентов с ПОУГ и в контрольной группе (* — критерий Манна – Уитни, $p=0,05$)

Результаты

При анализе лабораторных показателей установлено, что средний уровень свободного Т4 у пациентов с ПОУГ был значительно ниже ($15,05 \pm 2,2$ пмоль/л), чем в контрольной группе ($20,65 \pm 14,5$ пмоль/л) (рис. 1).

Как известно, сниженный уровень Т4 является одним из лабораторных проявлений гипотиреоза [12]. Другим признаком гипотиреоза может быть повышение ТТГ, однако значимых различий в уровне ТТГ между группами выявлено не было.

Анализ структуры эндокринологического диагноза пациентов обеих групп показал, что в группе пациентов с ПОУГ чаще, чем в контрольной группе, регистрировался многоузловой зоб (25,35 и 15,79% соответственно) и хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) (11,27 и 6,58% соответственно) (рис. 2).

Поскольку при снижении функции щитовидной железы, как известно из литературы, наблюдается повышение уровня ХС и атерогенных липопротеидов (ЛП), ускоряющих развитие атеросклероза [13], нами был проведен анализ данных уровня ХС, ЛП и ТГЦ в крови пациентов с ПОУГ и группы контроля. Значимых различий выявлено не было, однако в группе пациентов с ПОУГ наблюдалась тенденция к более высокому уровню ХС (ХС выше нормы у 70,4% пациентов, в группе контроля — у 63,2%) и ТГЦ (ТГЦ выше нормы у 12,7% пациентов, в группе контроля — у 7,9%) (рис. 3).

Уровень глюкозы в крови у пациентов с ПОУГ и в контрольной группе значимо не различался, но в группе пациентов с ПОУГ в 3,7 раза чаще регистрировался сахарный диабет 2 типа (9,86 и 2,63% пациентов соответственно) (рис. 2), что свидетельствует о наличии функциональных расстройств не только щитовидной железы, но и других гормональных нарушений. На наш взгляд, исследования в этом направлении целесообразно продолжить.

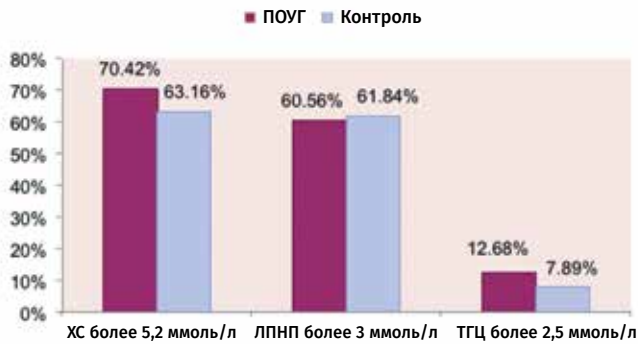


Рис. 2. Структура эндокринологического диагноза в исследуемых группах

Обсуждение

Как уже было отмечено, в литературе представлены противоречивые данные как подтверждающие, так и опровергающие наличие взаимосвязи между заболеваниями щитовидной железы и глаукомой. Вероятная связь гипотиреоза и глаукомы может быть обусловлена отложением мукополисахаридов (гликозаминогликанов) в трабекулярной сети, что приводит к росту сопротивления оттоку водянистой влаги и повышению внутриглазного давления (ВГД), а также к активации аутоиммунных механизмов [14]. В подтверждение данной гипотезы в работе K. Smith et al. выявлено, что пациенты с гипотиреозом, получающие заместительную терапию, имеют значительно лучшие показатели оттока внутриглазной жидкости и ВГД [15]. Однако в рамках данной гипотезы отмечаются несогласующиеся данные. Так, особая роль в процессе накопления гликозаминогликанов в трабекулярной сети принадлежит гиалуроновой кислоте. Гипотиреоз сопровождается ее накоплением в тканях, но, как демонстрирует исследование P. Knepper et al. [16], при глаукоме наблюдается снижение содержания гиалуроновой кислоты в трабекулярной сети (77% по сравнению с контрольной группой). В свою очередь, согласно данным M. Guo et al., гиалуроновая кислота индуцирует синтез MMP-2 и 9, поэтому снижение уровня гиалуроновой кислоты может сопровождаться накоплением компонентов экстрацеллюлярного матрикса [17]. Таким образом, в настоящее время механизмы взаимосвязи гипотиреоза и глаукомы до конца не ясны. Возможно, изменения биохимических свойств и функционального состояния трабекулярной сети при ПОУГ связаны не с гиалуроновой кислотой, а с накоплением других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в частности, вызванным пониженным синтезом MMP-2 и 9.

Среди работ, подтверждающих связь глаукомы и гипотиреоза, следует отметить ретроспективное исследование H. Lin et al., в рамках которого были отобраны пациенты старше 60 лет с гипотиреозом в качестве основного диагноза [5]. На момент манифестации гипотиреоза у этих пациентов глаукома

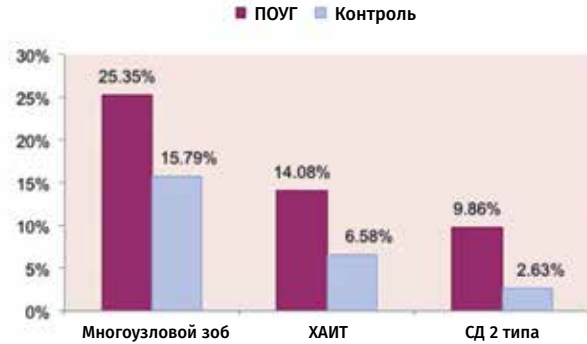


Рис. 3. Процент пациентов с отклонениями биохимических показателей крови от нормы. За норму приняты лабораторные стандарты, используемые в лаборатории Филиала ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России»

диагностирована не была. По данным этого исследования, риск развития глаукомы в течение 5 лет у пациентов с гипотиреозом, не получавших лечение левотироксином, был значимо выше (в 1,78 раза), чем в контрольной группе, в то время как при сравнении частоты глаукомы среди группы пациентов с гипотиреозом, принимавших левотироксин, и группы контроля не было выявлено статистически значимой разницы [5].

По данным В.Г. Лихванцевой с соавт., в работе которых были проанализированы данные областного регистра за 5 лет, распространенность глаукомы у пациентов с заболеваниями щитовидной железы была в 2,99 раза выше, чем при их отсутствии [3].

K. Smith et al. провели исследование по типу «случай-контроль», в рамках которого 64 пациента с ранее установленным диагнозом ПОУГ и 64 пациента группы контроля были обследованы на наличие гипотиреоза. Выявлено, что в группе ПОУГ гипотиреоз подтвердился у 23,4% пациентов: в 12,5% случаев диагноз гипотиреоз был выявлен ранее, а у 10,9% впервые. В контрольной группе гипотиреоз выявлен лишь у 4,7% пациентов: у 1,6% выявлен ранее, у 3,1% — впервые, различие между группами пациентов с ПОУГ и контрольной статистически достоверно. Авторы обратили внимание на высокий процент недиагностированного гипотиреоза и на необходимость продолжения исследований в данном направлении [6].

Однако другие специалисты не обнаружили статистически значимой связи между гипотиреозом и глаукомой. Так, S. Motsko и J. Jones провели популяционное исследование базы данных общенационального опроса населения, в котором было зарегистрировано 4 728 случаев ПОУГ и 14 184 случая, относящихся к группе контроля (пациенты без ПОУГ). При проведении многофакторного регрессионного анализа (с учетом других факторов риска: ишемической болезни, цереброваскулярных заболеваний, гиперлипидемии и артериальной гипертензии, сахарного диабета и мигрени) установлено,

что ПОУГ в сочетании с гипотиреозом встречается в 17,2% случаев, при этом частота гипотиреоза в группе контроля практически такая же — 17,6% случаев [10]. Представленные данные согласуются с результатами другого кросс-секционного исследования, проведенного С. Kakigi et al., в рамках которого были проанализированы показатели двух общенациональных опросов населения: National Health Interview Survey (NHIS) в 2008 г. и National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) в 2007 и 2008 гг. В общей сложности было включено 13 599 человек из NHIS и 3 839 человек из NHANES. Многофакторный регрессионный анализ, проведенный с учетом возраста, пола, расы, не выявил связи между наличием глаукомы и гипотиреоза или других заболеваний щитовидной железы в обоих опросах [7].

Р. Karadimas et al. проведено кросс-секционное исследование, в рамках которого изучали 100 пациентов с впервые выявленным гипотиреозом на предмет наличия глаукомы: проведено офтальмологическое обследование, включающее компьютерную периметрию и обследование диска зрительного нерва. После начала заместительной терапии гипотиреоза проведено повторное офтальмологическое обследование. По полученным данным, ни у одного пациента с гипотиреозом не выявлена глаукома, а также не выявлена связь между уровнем ВГД до и после начала заместительной терапии гипотиреоза [9].

Однако при сопоставлении данных о наличии или отсутствии связи между глаукомой и гипотиреозом необходимо учитывать типы и дизайн исследований. Исследования, подтверждающие обсуждаемую взаимосвязь, в основном проведены на базе специализированных клиник, а исследования, опровергающие такую взаимосвязь, осуществлялись на базе общенациональных специализированных опросов населения. Преимуществом первого типа исследований является достоверная клиническая база, преимуществом второго — значительно большая выборка. Вместе с тем необходимо иметь в виду, что результаты анкетирования в рамках общенациональных опросов должны интерпретироваться в свете нескольких ограничений. Основываясь только на ответах респондентов, весьма вероятно получить некорректные данные. А. Ryskulova et al. наглядно описали данный феномен в своем исследовании, показав, что результаты, основанные на ответе респондентов о наличии у них глаукомы, оказались значительно заниженными по сравнению с данными медицинских карт. Действительно, в более ранних исследованиях было показано, что лишь половина заболевших знают о наличии у них глаукомы и только четверть из них получает адекватную терапию [18-25]. С другой стороны, в исследовании Т. Brix et al. выявлено, что положительные ответы респондентов о наличии гипо- и гипертиреоза значительно завышены [26]. Очевидно, в такого

типа исследованиях изначально заложена ошибка, так как пациенты с глаукомой ее часто отрицают, а пациенты, утверждающие, что страдают гипотиреозом, могут на самом деле иметь другую патологию или быть здоровыми, что в конечном счете маскирует взаимосвязь между глаукомой и заболеваниями щитовидной железы и приводит к ее недооценке. Вместе с тем исследования в данном направлении являются важными и необходимыми, учитывая высокую распространенность обоих заболеваний среди населения в целом.

Первопричины ПОУГ остаются до конца неизвестными, но накопление данных о взаимосвязи глаукомы с другими хроническими заболеваниями приводит к новой парадигме ее диагностики и контроля: это заболевание должно рассматриваться не как изолированная патология органа зрения, а как многофакторная система, на развитие и прогрессию которой влияет общий статус организма. Исследования в данном направлении являются перспективными, особенно в случае обнаружения модифицируемых, т. е. управляемых и поддающихся коррекции факторов риска, каким является, в том числе, и гипотиреоз.

Заключение

Проведенное нами исследование показало наличие определенной взаимосвязи между изменениями гормонального профиля щитовидной железы и развитием ПОУГ. Полученные результаты имеют, на наш взгляд, важное значение, так как показывают, что заболевания щитовидной железы, в частности гипотиреоз, могут быть независимым фактором риска развития ПОУГ, что необходимо учитывать при проведении диспансеризации, ранней диагностики и мониторинга этого заболевания.

Литература/References

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. 3-е изд. испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 456 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Elichev V.P. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachei [National guidelines for glaucoma: for practicing doctors]. M.: GEOTAR-Media, 2015. 456 p. (In Russ.)].
2. Moyer V., LeFevre M.L., Siu A.L. Screening for glaucoma: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013; 159(7):484-489. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00686.
3. Лихванцева В.Г., Коростелёва Е.В., Табеева К.И., Выгодин В.А. Ассоциативная связь заболеваний щитовидной железы и первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2013; 2:19-22. [Likhvanceva V.G., Korostel'eva E.V., Tabeeva K.I., Vygodin V.A. Associative connection of thyroid gland diseases and primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2013; 2:19-22. (In Russ.)]. doi: 10.17686/sced_rusnauka_2013-428.
4. Lee A.J., Rochtchina E., Healey P.R. et al. Open-angle glaucoma and systemic thyroid disease in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Eye* 2004; 18:600-608. doi: 10.1038/sj.eye.670073.
5. Lin H.C., Kang J.H., Jiang Y.D., Ho J.D. Hypothyroidism and the risk of developing open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2010; 117(10):1960-1966. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.005.

6. Cross J.M., Girkin C.A., Owsley C., McGwin Jr. The association between thyroid problems and glaucoma. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133688 doi: 10.1136/bjo.2008.147165.
7. Smith K.D., Arthurs B.P., Saheb N. An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100:1580-1584.
8. Лихванцева В.Г., Коростелева Е.В., Ковеленова И.В., Буданова С.В., Бен Режеб Амин. Дефицит глазного кровотока — ключевой фактор, определяющий форму вторичной глаукомы при эндокринной офтальмопатии. *РОЖ* 2016; 9(3):43-49. [Likhvantseva V.G., Korosteleva E.V., Kovelenova I.V., Budanov S.V., Ben Rezh Amin. Deficiency of eye blood flow as a key factor determining the form of secondary glaucoma in endocrine ophthalmopathy. *Russian Ophthalmological Journal* 2016; 9(3):43-49. (In Russ.)]. doi: 10.1016/0014-4835(92)90793-r.
9. Kakigi C., Kasuga T., Wang S., Singh K., Hiratsuka Y., Murakami A. Hypothyroidism and Glaucoma in The United States. *PLoSOne* 2015; 10(7):e0133688. doi: 10.1371/journal.pone.0133688.
10. Karadimas P., Bouzas E.A., Topouzis F. et al. Hypothyroidism and glaucoma. A study of 100 hypothyroid patients. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:126-128. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00724-8.
11. Motsko S.P., Jones J.K. Is there an association between hypothyroidism and open-angle glaucoma in an elderly population? An epidemiologic study. *Ophthalmology* 2008; 115(9):1581-1584. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.01.016.
12. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз. *РМЖ* 2013; 12:664-667. [Petunina N.A., Trukhina L.V. Hypothyroidism. *Russian Medical Journal* 2013; 12:664-667. (In Russ.)].
13. Shin D.J., Osborne T.F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element – Binding Protein (SREBP-2). *J Biol Chem* 2003; 278:34114-34118. doi: 10.1074/jbc.m305417200.
14. Duncan K.G., Jumper M.D., Ribeiro R.C. et al. Human trabecular meshwork cells as a thyroid hormone target tissue: presence of functional thyroid hormone receptors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237:231-240. doi: 10.1007/s004170050224.
15. Smith K.D., Tevaarwerk G.J., Allen L.H. An ocular dynamic study supporting the hypothesis that hypothyroidism is a treatable cause of secondary open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1992; 27:341-344.
16. Knepper P.A. Surface-tension properties of hyaluronic acid. *J Glaucoma* 1995; 4:194-199.
17. Guo M.W.Y. Hyaluronic acid increases MMP-2 and MMP-9 expressions in cultured trabecular meshwork cells from patients with primary open-angle glaucoma. *Molecular Vision* 2012; 18:1175-1181.
18. Ryskulova A., Turczyn K., Makuc D.M., Cotch M.F., Klein R.J., Janiszewski R. Self-reported age-related eye diseases and visual impairment in the United States: results of the 2002 National Health Interview Study. *Am J Pub Health* 2008; 98:454-461. doi: 10.2105/AJPH.2006.098202.
19. 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. *Ophthalmologic vedomosti* 2013; 6(1): 29-34. (In Russ.)].
20. 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 1. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(3):72-79. (In Russ.)].
21. 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 É.É., 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.)].
22. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Нефедова Д.М. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2008; 2:68-70. [Astakhov Yu.S., Akopov E.L., Nefedova D.M. Vascular risk factors of primary open-angle glaucoma development. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2008; 2:68-70. (In Russ.)].
23. 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., Tatevosyan A.A. Results of combination surgical treatment for open-angle glaucoma and cataract. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(4): 3-6. (In Russ.)].
24. Еричев В.П., Козлова И.В., Акопян А.И., Макарова А.С. и др. Селективные симпатомиметики в моно- и комбинированной терапии глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):44-51. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Akopyan A.I., Makarova A.S. et al. Selective sympathomimetics in mono- and combination glaucoma therapy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):44-51. (In Russ.)].
25. 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.)].
26. Brix T.H., Kyvik K.O., Hegedüs. Validity of self-reported hyperthyroidism and hypothyroidism: comparison of self-reported questionnaire data with medical record review. *Thyroid* 2001; 11:769-773. doi: 10.1089/10507250152484619.

Поступила 08.03.2017

УДК 617.7: 616-001.37

Характер клинических проявлений ожогов глаз у пациентов с различным фенотипом ацетилирования при нормализованном внутриглазном давлении

КАМИЛОВ Х.М., профессор, д.м.н., заведующий кафедрой офтальмологии;
МАКСУДОВА Л.М., ассистент кафедры офтальмологии.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, 700007, Узбекистан, Ташкент, Паркентская улица, 51.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить характер клинического течения поражения глаза при химических ожогах в зависимости от фенотипа ацетилирования (ФА) при нормализованном внутриглазном давлении (ВГД).

МЕТОДЫ. Были обследованы 103 больных с ожогами глаз (141 глаз): при первичном обращении, на этапах терапии (2, 5, 7, 12 сутки от момента обращения в клинику) и при активной диспансеризации в сроки 30 дней и 4 мес. после выписки. Через 1-2 года после перенесенной ожоговой травмы с целью выявления поздних послеожоговых осложнений и их интерпретации с учетом ФА также были обследованы 44 пациента.

Из общего числа 103 обследованных лиц (141 пораженный глаз) — 52 (69 глаз) больных были с медленным типом фенотипа ацетилирования (МА) и 51 больной (72 глаза) — с быстрым типом ацетилирования (БА).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что при ожогах глаз при МА развиваются более глубокие, тяжело поддающиеся лечению деструктивные нарушения в тканях глаза, при БА — менее выраженные изменения, которые в дальнейшем быстрее приводят к нормализации процесса. ФА определяет характер течения, тяжесть и риск развития осложнений при ожогах глаз. БА может служить прогностическим маркером к более быстрой регрессии патологических изменений в тканях глаза, МА предполагает к развитию более тяжелых форм с затяжным и осложненным течением, трудно поддающихся традиционной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожоги глаз, заживление ожогов, ацетилирование, фенотип ацетилирования.

ENGLISH

Specifics of ocular burns clinical manifestations in patients with normal IOP and different acetylation phenotypes

KAMILOV Kh.M., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmologic Department;
MAKSUDOVA L.M., Assistant of the Ophthalmologic Department.

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, 51 Parkentnaya st., Tashkent, Uzbekistan, 700007.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

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

Abstract

PURPOSE: To study the character of clinical manifestations of ocular burns in patients with normal IOP and different acetylation phenotypes (Aph).

METHODS: We examined 103 patients with ocular burns (141 eyes) during their primary visit to the Republican Clinical Eye Hospital of the Ministry of Health of Uzbekistan, on different time-points during therapy (on days 2, 5, 7, 12 after the beginning of treatment) and then during an active clinical examination 30 days and 4 months after discharge.

44 patients were examined 1-2 years after suffering a burn injury in order to identify the later post-burn complications and their interpretation according to the patient's Aph.

52 (69 eyes) patients out of 103 examined patients (141 affected eyes) had a slow acetylation phenotype (SA) and 51 patients (72 eyes) — a fast acetylation phenotype (FA).

RESULTS: The results of these studies allow us to assert that patients with SA phenotype develop deeper ocular burns, with eye tissue damages less prone to treatment than in FA patients, where less pronounced changes lead to faster process normalization. Aph determines the course of the manifestations, their severity and risk of complications in ocular burns patients. Fast acetylation phenotype may serve as a prognostic marker of faster pathological changes regression in ocular tissues, whereas the slow acetylation phenotype suggests the development of more severe disease forms, often requiring a prolonged and complex therapy.

KEYWORDS: ocular burns, burn healing, acetylation, acetylation phenotype.

Ожоги глаз представляют серьёзную медицинскую и социальную проблему. Как известно, химические ожоги глаз характеризуются поражениями всех отделов глаза, особенно его переднего отрезка [1]. Динамика послеожоговых проявлений в значительной степени определяется скоростью процессов регенерации различных отделов переднего отрезка глаз.

Ожоговую болезнь глаза можно определить как совокупность клинических, биохимических, иммунологических нарушений, развивающихся на местном и системном уровнях с первых дней и сохраняющихся в течение многих лет после тяжелой ожоговой травмы глаз. Зачастую подобные травматические изменения затрагивают целый ряд отделов зрительного анализатора, что может потребовать замены хрусталика [2-4], диагностики и терапии декомпенсации офтальмотонуса [5-21], а также дополнительных функциональных методов исследования [22-24].

Идея корреляции репаративных, воспалительных и склеротических процессов с уровнем ацетилирования появилась давно [25, 26, 28].

Руководствуясь тем, что при ожоговом поражении глаз исход травмы и эффективность лечения в значительной степени определяются характером репаративных процессов, то оценка скорости и активности развития воспалительного процесса и регенерации тканей глаза может иметь решающее значение [27]. В этой связи изучение характера процессов репарации глаза при различных фенотипах ацетилирования (ФА) будет способствовать углублению знаний о патогенезе при ожогах глаз и оптимизации терапии. Однако как отечественных, так и зарубежных работ по исследованию процессов N-ацетилирования при ожогах глаз не проводилось. Нет сведений о характере поражения органа зрения и репарации тканей глаза в зависимости от ФА при различной степени тяжести химических ожогов глаз с учетом того, что структура переднего

отрезка глаз неоднородна, а процессы регенерации и репарации в каждой структурной единице могут протекать по-разному, что обуславливает различную степень поражения и характер заживления.

Цель исследования — изучение характера клинического течения поражения органа зрения при химических ожогах в зависимости от фенотипа ацетилирования и совершенствование подходов к диагностике и терапии.

Для достижения поставленной цели были обследованы 103 больных с ожогами глаз, ожоги одного глаза выявлены у 65 (63,1%) пациентов, у 38 (36,9%) лиц отмечались ожоги обоих глаз различной степени тяжести, т. е. всего поражен был 141 глаз. Все пациенты были обследованы нами при первичном обращении в Республиканскую клиническую офтальмологическую больницу МЗ РУз, затем на этапах терапии на 2, 5, 7, 12 сутки от момента обращения в клинику и впоследствии при активной диспансеризации в сроки 30 дней и 4 мес. после выписки.

Также мы проанализировали офтальмологический статус 44 пациентов через 1-2 года после перенесенной ожоговой травмы, с целью выявления поздних послеожоговых осложнений и их интерпретации с учетом ФА пациентов.

Анализ характера ожоговой травмы глаз выявил, что у 68 (66,0%) пациентов была бытовая, а в 35 (34,0%) случаях — производственная травма. Анализ по половому признаку показал, что среди обследованных лиц было 96 (93,2%) мужчин и 7 (6,8%) женщин.

При анализе возрастного состава обследованных лиц установлено, что пациенты до 20 лет составили 22,3%, от 21 года до 30 лет было 35,9%, 31-40 лет — 18,5%, от 41 года до 50 лет было 12,6% пациентов, старше 50 лет — 10,7%, что свидетельствует о том, что ожогам глаз чаще всего подвержены люди трудоспособного возраста или подростковый контингент.

Установлено, что после ожоговой травмы в 85,4% случаев пациенты поступали в стационар в сроки не более 1 мес., однако 14,6% больных поступали в более поздние сроки, через 1-6 мес.

Из общего числа 103 обследованных лиц (141 пораженный глаз) — 52 (69 глаз) пациента были с медленным типом фенотипа ацетилирования (МА) и 51 больной (72 глаза) — с быстрым типом ацетилирования (БА).

Мы проанализировали характер течения ожоговой травмы у пациентов и оценили взаимосвязь с ФА. Анализ сроков поступления с учетом ФА показал, что в ранние сроки (1-2 недели от травмы) поступали больные преимущественно с БА — 92,2%, в аналогичные сроки поступили только 75,0% с МА, в более поздние сроки пациентов с МА поступило почти в 2,5 раза больше, чем БА.

При анализе жалоб установлено, что покраснение и отделяемое из глаз встречались у 103 (100%) пациентов, 98 (95,15%) жаловались на понижение зрения, у 91 (88,3%) отмечалась светобоязнь, у 89 (86,4%) — слезотечение, 71 больной (68,9%) жаловался на чувство песка, 50 (48,5%) — на боль в глазах.

Далее мы проанализировали частоту и характер жалоб у больных с учетом их ФА. Было установлено, что в целом жалобы при БА и МА были идентичными, однако имелись и некоторые особенности. Так, при БА чаще отмечались светобоязнь, слезотечение, чувство песка в глазах, помутнение прозрачных сред глаз, а при МА — вторичные инфекции, рецидивирующие воспалительные процессы и др.

При анализе остроты зрения установлено, что она варьировала в широких пределах: высокая острота зрения (ОЗ) 0,8-1,0 выявлена на 20 (14,2%) глазах, 0,4-0,7 — на 39 (27,7%) глазах, в 39,0% случаев ОЗ колебалась в пределах 0,04-0,3, в 19,1% случаев ОЗ была ниже 0,04. Средние показатели ОЗ при поступлении составили $0,31 \pm 0,01$.

У больных с МА острое течение ожога (до 10 дней) наблюдали в 39 (75,0%) случаях, затяжное (2-4 недели) — в 2 (3,8%) случаях, хроническое (более 1 мес.) — в 11 (21,2%) случаях. У больных с БА в 47 (92,2%) случаях выявлено острое течение, в 4 (7,8%) случаях — хроническое, затяжного процесса не наблюдали. Подобное обстоятельство дает основание полагать, что для людей с БА более характерно острое, а с МА — хроническое течение ожогового процесса, которое встречается в 2,5 раза чаще, чем у БА (21,2% против 7,8%), т. е. установлена четкая зависимость ФА и длительности течения процесса: чем меньше скорость ацетилирования, тем продолжительнее процесс репарации тканей глаза ($r = -0,66$; $p < 0,05$).

Соответственно этому среднее пребывание в клинике больных с ожогами глаз у лиц с МА почти в 2 раза ($7,04 \pm 1,2$ койко-дня) было дольше ($p < 0,05$), чем с БА ($4,17 \pm 0,22$ койко-дня).

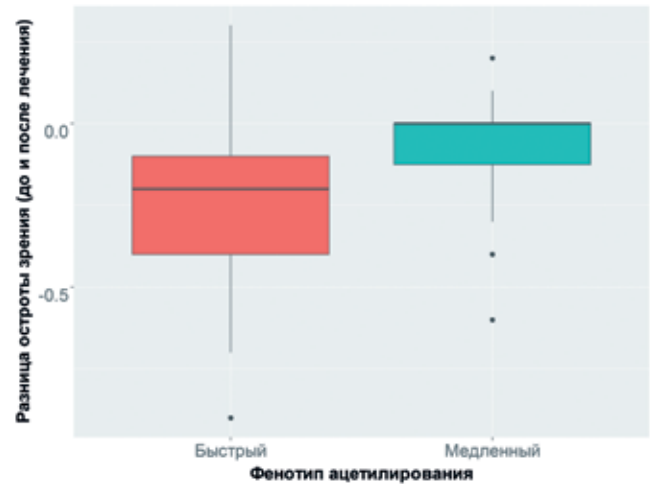


Рис. 1. Динамика остроты зрения у пациентов в процессе терапии в зависимости от фенотипа ацетилирования ($W = 708,5$, $p\text{-value} = 2,556$)

Средние показатели остроты зрения при поступлении в стационар у лиц с МА составили $0,24 \pm 0,01$, у лиц с БА — $0,38 \pm 0,014$.

ТонOMETрические исследования выявили, что при поступлении средние показатели ВГД у обеих сравниваемых групп пациентов оставались в пределах допустимых значений, тем не менее при МА эти показатели были несколько выше, чем при БА ($p > 0,05$).

Анализ частоты послеожоговых осложнений показал, что прогрессирование помутнения роговицы с заметным ухудшением остроты зрения, несмотря на проводимую терапию, чаще встречалось при БА — в 32% случаях, а в группе с МА — в 22%.

Анализ остроты зрения показал, что более значительные нарушения ОЗ были у МА (рис. 1), а результаты тонометрии выявили, что у МА через 1 мес. после ожога отмечена склонность к гипотонии ВГД.

Рубцовые образования в виде симблефарона встречались достаточно часто и при БА, и при МА, но у БА это осложнение формировалось несколько чаще и значительно быстрее, чем у МА.

На фоне проведенной терапии у подавляющего большинства больных с БА (92,2% случаев) состояние органа зрения характеризовалось клиническим успокоением к 10-12 дню, а у МА в 78,9% случаев — к 30 дню и позже.

При активной диспансеризации пациентов через 4 мес. анализ состояния органа зрения показал, что при МА значительно чаще отмечались длительные воспалительные процессы, преимущественно переднего отрезка глаз, которые, по-видимому, были обусловлены присоединением вторичной инфекции и сниженной реактивностью организма у этой группы больных, что спровоцировало затягивание и рецидивирование воспаления в отличие от пациентов с БА.

Следует отметить, что если на начальном этапе более выраженными были проявления при БА, то после купирования остроты процесса более значимыми становились поражения при МА. Так, ранние послеожоговые осложнения и остаточные резидуальные проявления значительно чаще регистрировались у пациентов с МА.

Из 19 пациентов (23 глаза) с резидуальными проявлениями после перенесенного ожога глаз с БА было 6 (31,6%), с МА — 13 (68,4%).

По характеру осложнений в 11 (47,8%) случаях выявлены помутнения роговицы различной интенсивности — в 1 случае при БА, в 10 — при МА; симблефарон констатирован в 5 (21,7%) случаях — в 3 при БА и в 2 — МА; в 1 (4,3%) случае при МА наблюдали гипопион; в 4 (17,4%) случаях констатирована вторичная глаукома; в 1 (4,3%) случае при БА выявлена вторичная катаракта; у 1 (4,3%) пациента с БА установлены изменения роговицы в виде матового стекла. В целом осложнения позднего периода у МА встречались в 2,5 раза чаще, чем у БА.

Результаты проведенных исследований позволяют однозначно утверждать, что при ожогах глаз с МА развиваются более глубокие, тяжело поддающиеся лечению деструктивные нарушения в тканях глаза, при БА — менее выраженные изменения, которые в дальнейшем быстрее приводят к нормализации процесса.

Таким образом, ФА определяет характер течения, тяжесть и риск развития осложнений при ожогах глаз. Быстрый ФА может служить прогностическим маркером к более быстрой регрессии патологических изменений в тканях глаза, медленный ФА предполагает к развитию более тяжелых форм с затяжным и осложненным течением, трудно поддающихся традиционной терапии.

Выводы

1. На современном этапе среди всех ожогов глаз химические составляют 82,5% случаев, преимущественно поражаются лица мужского пола (93,2%), молодого трудоспособного возраста (89,3%) в бытовых условиях (66,0%).

2. При БА ожоговое поражение глаз имеет более активное начало процесса, но в дальнейшем реализуется в быстрое заживление или формирование грубых рубцовых осложнений (бельмо, симблефарон и др.), а у больных с МА при более вялом начальном этапе ожоговой травмы процесс принимает затяжной рецидивирующий характер, с частым присоединением вторичных инфекций, обуславливая в 2,5 раза чаще развитие поздних осложнений (увеиты, кератоувеиты, конъюнктивиты и др.).

3. При БА процесс восстановления функции органа зрения по показателю ОЗ и ВГД протекает быстрее и более эффективно, в ранние сроки после

ожога; при МА отмечается менее значимое восстановление функции органа зрения и склонность к гипотонии глаз.

Литература/References

1. Гундорова Р.А., Степанов А.В., Курбанова Н.Ф. Современная офтальмотравматология. М.: Медицина, 2007; 256 с. [Gundorova R.A., Stepanov A.V., Kurbanova N.F. Sovremennaya oftalmotraummatologiya [Modern ophthalmic traumatology]. Moscow, Meditsina Publ., 2007. 256 p. (In Russ.)].
2. Аветисов С.Э., Полунин 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 for chaperone similar anti cataract drugs — antiplatelet agents of lens crystallins. 3. Possibilities of dynamic cataractogenesis monitoring by means of «prolonged» model of UV-induced cataract in rats. *Vestn Oftalmol* 2008; 124(2):8-12. (In Russ.)].
3. 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.)].
4. 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.)].
5. 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.)].
6. 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. [Kuroedov A.V., Erichev V.P., Khodykina N.P., Gorodnichii V.V. et al. Correlation between daily fluctuations in intraocular pressure and morpho-metric structure of the optic nerve. *Ophthalmology* 2006; 3(1):43-49. (In Russ.)].
7. Манцева Я.Ю., Астахов С.Ю., Ананьевская П.В., Титаренко А.И. Влияние фактоэмulsификации 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 intraocular pressure level in patients with a combination of open-angle glaucoma and cataracts. *Ophthalmologic vedomosti* 2013; 6(1):29-34. (In Russ.)].
8. 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 adjacent areas of the sclera. *Oftalmologicheskii Zhurnal* 1988; 4:233-237. (In Russ.)].

9. 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., Elichev 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.)].
10. Куроедов А.В., Гордничий В.В. Центральная толщина роговицы как фактор риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2008; 4:20-29. [Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V. Central corneal thickness as a risk factor of primary open-angle glaucoma progression. *Glaucoma* 2008; 4:20-29. (In Russ.)].
11. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. *Глаукома* 2010; 1:62-65. [Elichev V.P., Dugina A.E., Mazurova U.V. Fixed combinations in glaucoma treatment: particular case. *Glaucoma* 2010; 1:62-65. (In Russ.)].
12. 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. [Elichev 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.)].
13. Егоров Е.А., Астахов С.Ю., 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.)].
14. 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.)].
15. 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.)].
16. 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., 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 Oftalmol* 2000; 116(1):5-8. (In Russ.)].
17. 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., Elichev V.P., Robustova O.V. Biomedical drainage study for the treatment of severe forms of glaucoma. *Glaucoma* 2003; 4:40. (In Russ.)].
18. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В. и др. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулектонии. *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.)].
19. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулдидзе Н.Г. Современные тенденции развития непроникающей хирургии глауком. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(3):4-7. [Astakhov S.Yu., Astakhov Yu.S., Zumbulidze N.G. Modern trends of development of the nonpenetrating surgery in glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2004; 120(3):4-7. (In Russ.)].
20. 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 combined surgical treatment for open-angle glaucoma and cataract. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(4):3-6. (In Russ.)].
21. Курышева Н.И., Марных С.А., Борзинков С.А., Бочкарев М.В., Долгина Е.Н., Кизеев М.В. Применение физиологических регуляторов репарации в хирургии глаукомы (клинико-иммунологическое исследование). *Вестник офтальмологии* 2005; 121(6):21-25. [Kuryшева N.I., Marnykh S.A., Borzinok S.A., Bochkarev M.V., Dolgina E.N., Kizeev M.V. The use of physiological reparation regulators in glaucoma surgery (clinical and immunological research). *Vestn Oftalmol* 2005; 121(6):21-25. (In Russ.)].
22. 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. [Elichev 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.)].
23. Курышева Н.И. Офтальмоскопическая характеристика диска зрительного нерва и ретинального слоя нервных волокон сетчатки при глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2005; 121(4):46-49. [Kuryшева N.I. Ophthalmoscopic characteristic of the optic nerve and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2005; 121(4):46-49. (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. [Mamikonyan V.R., Galoyan 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.)].
25. Семитко С.П., Кузнецова И.Э., Гуранда Д.Т., Алигишиева З.А., Иоселиани Д.Г. Роль ацетилтрансферазной активности в развитии in-stent рестеноза у пациентов ИБС, перенесших процедуру коронарного стентирования. *Международный журнал интервенционной Кардиоангиологии* 2008; 15:42-45. [Semitko S.P., Kuznetsova I.E., Guranda D.T., Aligisheva Z.A., Ioseliani D.G. Role of acetyltransferase activity in the in-stent syndrome development in patients with chronic ischemic heart disease after coronary stenting. *International Journal of Interventional Cardiology* 2008; 15:42-45. (In Russ.)].
26. Соблирова Ж.Х., Харина Е.А. Быстрый тип ацетилирования — возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы. *Нефрология и диализ* 1999; 1(1):20-23. [Soblirova Zh.Kh., Kharina E.A. Fast type of acetylation — a possible marker of urinary system diseases predisposition. *Nephrology and dialysis* 1999; 1(1):20-23. (In Russ.)].
27. Головнев В.А., Эгамбердиев М.Б. Характер регенераторных процессов при ожоге роговицы в условиях применения курioзина. *Хирургия, морфология, лимфология* 2004; 1(2):52-53. [Golovnev V.A., Egamberdiev M.B. Nature of the corneal burn regeneration process with curiosine usage. *Hirurgiya, morfologiya, limfologiya* 2004; 1(2):52-53. (In Russ.)].
28. Yung R., Johnson K., Richardson B. Acetylator phenotypes. *Laboratory Invest* 1995; 73:746-759.21.

Поступила 15.08.2016

УДК 617.7-007.681: 617.735-018

Ганглиозные клетки сетчатки: возможности нейропротекции при глаукоме

ГАБАШВИЛИ А.Н., к.б.н., научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии;
ЕРИЧЕВ В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы;
НЕСТЕРОВА Т.В., лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии;
СУББОТ А.М., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии.

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

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

Резюме

Нейропротекторная терапия является современным и одним из наиболее перспективных направлений в лечении глаукомы. Эта стратегия подразумевает защиту сетчатки, а также волокон зрительного нерва от повреждающего действия различных факторов. Клеточная терапия постепенно находит практическое применение почти во всех областях клинической медицины, в том числе и в офтальмологии. Считается, что положительное влияние трансплантации клеток обусловлено несколькими механизмами, одним из которых является трофический, поэтому одним из важных аспектов нейропротекции

при глаукоме является коррекция метаболического стресса клеток сетчатки.

В обзоре анализируется современное состояние вопроса изучения ганглиозных клеток сетчатки как мишени для терапии глаукомы, дается представление о новых подходах к лечению этого заболевания с использованием клеточных технологий на основе стратегии нейропротекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ганглиозные клетки сетчатки, глаукома, нейропротекция, внутриглазное давление, нейротрофины, стволовые клетки, клеточная терапия, инкапсулированные клетки, ИПСК.

ENGLISH

Retinal ganglion cells: potentiality for neuroprotective glaucoma treatment

GABASHVILI A.N., Ph.D., Research Associate, Laboratory of Fundamental Research in Ophthalmology;
ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of the Glaucoma Department;
NESTEROVA T.N., Research Assistant, Laboratory of Fundamental Research in Ophthalmology;
SUBBOT A.M., Ph.D., Senior Research Associate, Laboratory of Fundamental Research in Ophthalmology.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Габашвили Анна Николаевна, e-mail: gabashvili.anna@gmail.com

Abstract

Neuroprotective therapy is a contemporary and promising direction in glaucoma treatment. This strategy involves retinal protection, as well as the protection of optic nerve fibers from damaging by various factors. Cell therapy is gradually finding its practical application in almost all areas of clinical medicine, including ophthalmology. The positive effect of cell transplantation is associated with several mechanisms, including the trophic one and therefore, retinal cells metabolic stress correction is an important

aspect of neuroprotection in glaucoma. The review analyzes the current state of researching retinal ganglion cells as targets for glaucoma therapy and gives a general idea about the new approaches to the treatment of this disease with the use of cell technologies based on neuroprotection strategies.

KEYWORDS: retinal ganglion cells, glaucoma, neuroprotection, intraocular pressure, neurotrophin, stem cells, cell therapy, encapsulated cells, induced pluripotent stem cells.

Список сокращений

ГК — ганглиозные клетки
ВГД — внутриглазное давление
ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома
RBPMs — RNA-binding protein with multiple splicing, РНК-связывающий белок с множественным сплайсингом
RRM — RNA-recognition motif, участок распознавания РНК
Brn3 — Brain-specific homeobox/POU domain protein 3
ЭСК — эмбриональные стволовые клетки
ИПСК — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки
НСК — нейральные стволовые клетки
ЭТ — эмбриональные тельца
FGF — Fibroblast growth factor, фактор роста фибробластов
IGF — Insulin-like growth factor, инсулиноподобный фактор роста
BMP — bone morphogenetic protein, костный морфогенетический белок
EGF — epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста
ИП — иммунопэннинг
ИМС — иммуномагнитная сепарация

ФАКС — флуоресцентно-активированный клеточный сортинг
DAPT (N-[(3,5-Difluorophenyl)acetyl]-L-alanyl-2-phenyl]glycine-1,1-dimethylethyl ester — (N - [(3,5-дифторфенил) ацетил]-L-аланил-2-фенил] глицин-1,1-диметиловый эфир
NGF — nerve growth factor, фактор роста нервов
BDNF — brain derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга
NT-3 — нейротрофин-3
NT-4/5 — нейротрофин-4/5
CNTF — ciliary neurotrophic factor, цилиарный нейротрофический фактор
TrkB — tropomyosin receptor kinase B, тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор B
NMDA — N-methyl-D-aspartate receptor, рецептор N-метил-D-аспартата
Ocm — oncomodulin, онкомодулин
α7 nAChRs — alpha-7 nicotinic receptor, альфа-7 никотиновый рецептор ацетилхолина
PTEN — phosphatase and tensin homolog, фосфатаза с двойной субстратной специфичностью

Глаукома — одна из основных причин необратимой слепоты во всем мире [1]. В 2010 г. насчитывалось около 8,4 миллиона человек, страдающих от слепоты, вызванной глаукомой, что составляет 21% общего числа пациентов, потерявших зрение. По прогнозам к 2020 г. число таких больных может возрасти до 79,6 миллионов человек [2]. Глаукома является прогрессирующим заболеванием с неясной этиологией и сложным патогенезом, с разнообразными симптомами; приводит к необратимой слепоте и слабозрению. По версии Европейского глаукомного общества, глаукома — это «хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, которая объединяет группу заболеваний с характерными морфологическими изменениями головки зрительного нерва (экскавация) и слоя нервных волокон сетчатки при отсутствии другой офтальмопатологии» [3]. Одной из особенностей первичной глаукомы является неопределенный по времени разрыв между «здоровьем» и «болезнью», что делает практически невозможной своевременную диагностику этого заболевания. Еще до клинической манифестации глаукомы основными ранними признаками являются дегенерация и апоптоз ганглиозных клеток сетчатки (ГК) и их аксонов, что приводит к развитию оптической нейропатии и выпадению полей зрения. При прогрессировании болезнь поражает ядра латеральных

коленчатых тел таламуса и зрительной коры [4]. Одним из основных этиологических факторов глаукомы считается увеличение внутриглазного давления (ВГД). Повышенное ВГД влечет за собой появление признаков структурного повреждения головки зрительного нерва, таких как истончение нейроретинального пояса, экскавация диска зрительного нерва (ДЗН) и секторальное истончение слоя нервных волокон сетчатки [5]. При прогрессировании заболевания поражение постепенно распространяется на всю сетчатку.

Этиологически выделяют врожденную, первичную и вторичную глаукому. Врожденная глаукома генетически детерминирована или обусловлена заболеваниями в период эмбрионального развития или родов. Она проявляется в первые три года жизни. Первичная глаукома имеет генетическую природу и мультифакториальные причины развития. Вторичная глаукома является следствием болезней глаза или общих заболеваний, имеющих офтальмологические проявления.

Классификационная форма глаукомы определяется анатомическим строением угла передней камеры (открытоугольная или закрытоугольная глаукома). Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) может протекать как с высоким, так и с низким ВГД. По разным данным, до 60% пациентов страдают так называемой нормотензивной глаукомой [6].

Широкое признание получает тот факт, что у некоторых пациентов (до 20%) даже значительное снижение ВГД недостаточно для предотвращения потери зрения. Именно поэтому помимо снижения ВГД активно разрабатываются альтернативные способы терапии, направленные на другие факторы, участвующие в патологическом процессе при глаукоме. Одним из таких подходов является нейропротекторная терапия, основная цель которой — предотвращение гибели ГК и коррекция имеющихся метаболических нарушений в сетчатке.

Общая характеристика ГК

Ганглиозные клетки сетчатки представляют собой нейроны, расположенные вблизи внутренней поверхности (слой ГК) сетчатки. Эти клетки получают информацию от фоторецепторов через два типа вставочных нейронов: биполярные клетки сетчатки и амакринные клетки. В виде потенциала действия информация передается от ГК в таламус, гипоталамус и средний мозг. Считается, что в сетчатке имеется около 0,7-1,5 млн ГК [7]. Аксоны ГК формируют зрительный нерв. При этом у большинства млекопитающих аксоны ГК не имеют миелиновой оболочки в тех участках, где они проходят через сетчатку. Однако части аксонов, которые находятся за пределами сетчатки, миелинизированы. Такое устройство объясняется тем, что миелин оптически непрозрачен, и в случае его наличия в сетчатке часть света поглощалась бы, не достигая слоя фоторецепторов, что снижало бы качество зрения [8].

Биология развития

У человека ГК начинают закладываться между 5 и 18 неделями внутриутробного развития [9]. К 6-8 неделе ГК начинают дифференцироваться и мигрировать из внутреннего нейробластного слоя вдоль отростков клеток Мюллера по направлению к внутренней пограничной мембране, где к 14 неделе начинает образовываться слой ГК [10]. Постепенно ГК «отращивают» аксоны, которые в дальнейшем будут формировать зрительный нерв, при этом группы соседних ГК и их аксоны отграничены друг от друга отростками клеток Мюллера [11]. При дальнейшем развитии слоя ГК плотность клеток в нем падает, количество ГК уменьшается с 2,2-2,5 до 1,5-1,7 млн [12]. Показано, что в процессе внутриутробного развития теряется около 70% аксонов зрительного нерва [13].

При использовании различных методов, позволяющих оценить количество ГК и их плотность [14], а также число аксонов зрительного нерва [15] во взрослом организме, было установлено, что эти параметры остаются достаточно стабильными на протяжении всей жизни. Согласно некоторым исследованиям, диаметр пучков аксонов ГК в височной стороне макулы составляет ~ 60 мкм [16]. Интересным фактом является то, что во взрослом организме эти пучки по-прежнему отделены друг от друга отростками клеток Мюллера [11].

Типы ганглиозных клеток сетчатки

Все ГК имеют несколько общих свойств. За редким исключением, их тела располагаются в слое ганглиозных клеток, дендриты находятся во внутреннем плексиформном слое. Эти клетки генерируют потенциалы действия, синаптическая передача сигнала происходит путем высвобождения глутамата. Все ГК экспрессируют комплекс молекулярных маркеров, таких как белок клеточной поверхности Thy1 [17], фактор транскрипции Brn3 [18], РНК-связывающий белок RBPMS [19].

Тем не менее популяция ГК во многих отношениях неоднородна. В ранних работах были показаны отличия между ГК с on- и off-центрами, которые более эффективно соответственно отвечают на увеличение или уменьшение интенсивности света [20]. В течение следующего десятилетия было описано еще более 10 типов ГК, обнаружена связь между функциями ГК, их морфологией и физиологией [21, 22]. Кроме того, рутинным методом стала молекулярная классификация клеточных типов [23]. На настоящий момент, приняв во внимание морфологические, физиологические и молекулярные критерии, можно выделить по крайней мере 25 разных типов ГК, например, у мыши, и около 20 типов — у человека [24].

Характерные маркеры ганглиозных клеток сетчатки и их функции

Существует несколько достоверных маркеров, при помощи которых возможно идентифицировать ГК среди других клеточных типов. К таким маркерам относятся белки RBPMS, Thy1 (CD90) и Brn3 [25].

RBPMS — это член RRM семейства (RNA recognition motif, РНК-распознающий мотив) РНК-связывающих белков, имеющий один домен RRM на С-конце. Белки семейства RRM, как правило, участвуют в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне: процессинге пре-мРНК (сплайсинг, экпирование и полиаденилирование), стабилизации РНК, ее транспорте и регулировании трансляции [19], однако функция RBPMS до сих пор точно не установлена. Тем не менее было показано, что наличие этого белка в аксонах ГК является необходимым условием для успешного образования ими синаптических связей [26].

Еще одним маркером ГК является Thy1 или, в другой классификации, CD90 — гликопротеин клеточной поверхности весом 25-37 кД, широко экспрессированный в ЦНС (как в нейрональных, так и в глиальных клетках) [27]. О функциях Thy1 в ГК также известно немного. Есть сведения о том, что уровень экспрессии мРНК этого белка снижается при повреждении сетчатки [28].

Три члена семейства факторов транскрипции Brn3 (Brain-specific homeobox/POU domain protein 3) — Brn3a, Brn3b и Brn3c — отвечают за правильное развитие ГК, а также регулируют транскрипцию друг друга [18]. Эти факторы экспрессируются в ГК

в различной степени, к примеру, Brn3c имеется в 10-20% ГК [29]. В процессе развития ГК Brn3b начинает экспрессироваться на 10-11-й день развития эмбриона, а затем, начиная с 12 дня, начинают экспрессироваться Brn3a и Brn3c [30].

Источники и технологии выделения ГК

Для изучения функционирования и поиска способов воздействия на ГК их выращивают *in vitro*. Существует принципиальное различие в постановке таких экспериментов. В одном случае ГК для исследования получают от донора, в другом — их дифференцируют из клеток-предшественников.

На сегодняшний день технология дифференцировки из менее коммитированных клеточных типов и получение популяции ГК из плюрипотентных стволовых клеток (эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК)) достигло определенных успехов.

Как правило, вначале инициируется дифференцировка суспензионной культуры ЭСК с формированием эмбриональных телец (ЭТ) или нейросфер. ЭТ представляют собой клеточные агрегаты, состоящие из смеси эндодермальных, мезодермальных и эктодермальных клеток-предшественников, то есть представителей всех трех зародышевых листков [31]. Нейросферы — это клеточные конгломераты, состоящие из нейральных стволовых/прогениторных клеток (НСК/НПК), которые способны дифференцироваться в нейральном или глиальном направлениях [32].

Общим подходом к генерации ГК *in vitro* является направленная дифференцировка с использованием специфических факторов роста для того, чтобы имитировать молекулярные сигналы, которые получают клетки от своего окружения в процессе ретиногенеза [33]. Ретиногенез представляет собой сложный, высокорегулируемый процесс с участием нескольких сигнальных путей, в которые включены фактор роста фибробластов (FGF) [34, 35], инсулиноподобный фактор роста (IGF) [36], костный морфогенетический протеин (BMP) [37, 38]. Кроме того, в процесс ретиногенеза вовлечен сигнальный путь Wnt [39]. Используя сочетание малых молекул и/или факторов роста для модуляции сигнальных путей, ЭСК могут быть прямо дифференцированы в ГК. Факторы, добавляемые к ростовым средам для индукции дифференцировки, включают FGF2, IGF1, EGF, ингибитор Wnt-сигнального пути Dickkopf1 (DKK1) и другие. Кроме того, используются такие добавки, как N2 [40, 41] и B27 [40, 42].

До недавнего времени в большинстве экспериментов использовались ЭСК или ИПСК мыши. Для индукции дифференцировки мышинных ЭСК в ГК часто используют FGF2 [43, 44]. А для индукции дифференцировки ИПСК мыши по направлению к ГК применяется DAPT (N-[(3,5-Difluorophenyl)acetyl]-L-alanyl-2-phenylglycine-1,1-dimethylethylester) — блокатор сигнального пути Notch. При этом получившиеся ГК экспрессируют белки, регулирующие развитие ГК — Math5, Brn3b и Thy1 [40].

Со временем было показано, что обработка полученных из ЭСК человека ЭТ комбинацией факторов DKK1 и IGF1 индуцирует в клетках экспрессию белков, характерных для нейрональных клеток — ELAV3/4, NEFM и TUBB3 [45]. Кроме того, было показано, что полученные таким образом ГК имеют функционально активные глутаматные рецепторы, что также подтверждает их «зрелость».

Другим способом получения ГК является прямое репрограммирование посредством генетических модификаций, вызывающих увеличение экспрессии факторов транскрипции, имеющих ключевое значение для развития ГК. Например, повышение экспрессии такого фактора, как Pax6, стимулирует развитие ЭСК и ИПСК мыши в направлении ГК [41, 46]. Кроме того, сообщается, что увеличение уровня экспрессии факторов Atoh7/Math5 ведет к индукции дифференцировки в ГК мышинных ИПСК, полученных из фибробластов [40]. Также известно, что повышение экспрессии фактора Pax в ЭСК мыши способствует дифференцировке этих клеток в нейрональном направлении при их совместном культивировании с эксплантами сетчатки [47].

Как и в случае с другими клеточными типами, исследователи стремятся к унификации, поэтому работа с постоянными клеточными линиями является предпочтительной. В связи с этим отдельного упоминания стоит клеточная линия RGC-5. Изначально считалось, что RGC-5 — это клон иммортализованных ГК сетчатки глаза крысы, полученных в 2001 г. Krishnamoorthy et al. путем аденовирусной трансдукции культуры клеток сетчатки новорожденных крыс. Авторы заявляли, что полученные клетки 5-го клона экспрессируют такие маркеры ГК, как Brn3 и Thy1 [48]. Вначале клетки линии RGC-5 рассматривались как полезный инструмент и широко использовались в офтальмологических исследованиях в качестве модели для изучения нейробиологии ГК. До сих пор в библиотеке PubMed существует более 200 публикаций, в которых эта клеточная линия была использована в качестве модельной системы. Однако в 2009 г. у Van Bergen et al. возникли сомнения в достоверности данных, полученных группой Krishnamoorthy, и была опубликована статья [49], в которой авторы заново охарактеризовали клетки RGC-5. Путем анализа митохондриальной и ядерной ДНК было показано, что клетки являются мышинными, а не крысинными. Кроме того, клетки не были позитивны по таким маркерам ГК, как Thy1 и нейрофиламент. Единственное, что подтверждалось — эти клетки имеют несколько общих свойств с нейральными прогениторными клетками мыши, но определенно не имеют никакого отношения к ГК сетчатки. Насколько известно, лаборатория, представившая линию RGC-5, не дала каких-либо комментариев после выхода статьи Van Bergen.

При необходимости работать с ГК существует еще один путь — получение клеток из сетчатки взрослых доноров. На сегодняшний день существует несколько техник, при помощи которых возможно

это осуществить. Три самых распространенных метода — иммунопэннинг (ИП), иммуномагнитная сепарация (ИМС) и флуоресцентно-активированный клеточный сортинг (ФАКС).

Метод пэннинга основан на том, что суспензию клеток, полученную путем ферментативной диссоциации сетчатки, помещают на чашки Петри с предварительно нанесенными на них антителами к специфическим антигенам ГК. Таким образом, клетки, оставшиеся на чашке Петри после промывки, и являются искомыми ГК [50, 51].

При иммуномагнитной сепарации к клеточной суспензии добавляют магнитные микросферы, которые также несут на себе антитела против специфических маркеров ГК (например, CD90). При этом происходит связывание клеток и магнитных сфер и, после внесения полученной суспензии в магнитное поле сепаратора, магнитно меченые CD90+ ГК адгезируются к стенкам пробирки и сохраняются в колонке, а немеченые — остаются в надосадочной жидкости [52, 53].

Для клеточного сортирования также необходимо добавить к суспензии клеток антитела к специфическим маркерам, однако в этом случае антитела должны быть конъюгированы с флуоресцентной меткой. Те клетки, с которыми связались флуоресцентно меченые антитела, будут отсортированы, а не меченые клетки — удалены [54, 55].

Метод ИП широко используется для выделения ГК. Существуют данные, свидетельствующие о том, что чистота популяции ГК, изолированных при помощи этого метода, может составлять от 50 до 99,5%. Однако при этом возможна незначительная контаминация ГК клетками других фракций. Следовательно, такой способ выделения подходит только для экспериментов, в которых присутствие небольшого количества клеток других фракций может быть проигнорировано без какого-либо очевидного влияния на экспериментальные данные [56, 57].

Метод ИМС, предложенный Hong et al. [53], является более быстрым и менее сложным, чем метод ИП, и имеет более высокую чистоту выделения. Однако ГК, полученные таким способом, имеют меньшую жизнеспособность, а стоимость такого выделения выше по сравнению с ИП.

Преимущество проточной цитометрии в том, что за короткое время клетки могут быть подвергнуты скринингу на большое количество антигенов и одновременно разделены на субпопуляции и даже отдельные клетки [58], однако жизнеспособность клеток при этом также падает.

Основной проблемой является то, что, несмотря на возрастание мощностей современной науки, выход клеток после выделения остается крайне низким. Кроме этого, как и со всеми клетками нейрального ряда, культивирование ГК сопряжено с определенными трудностями, такими как ограниченная возможность к пролиферации, чувствительность клеток к составу среды и субстрату подложки, необходимость поддержки ростовыми факторами, плохая переносимость пассажей и другие.

Использование ганглиозных клеток для исследования механизмов нейропротекции

Несмотря на все вышеперечисленные сложности, культура ГК остается полезным инструментом для проведения ряда исследований в области офтальмологии, например, тестирования нейропротекторов. Известно, что ГК чувствительны к глутамату, и возрастание его концентрации может привести к гибели клеток. В одной из работ на культуре ГК крысы, полученных методом ИП, было исследовано действие препарата бис-7-такрин (ингибитор ацетилхолинэстеразы) на выживаемость клеток при повреждении, вызванном добавлением высоких концентраций глутамата [59]. Было выяснено, что препарат оказывает нейропротекторный эффект в случае его преинкубации с клетками. Позже эти данные были подтверждены в экспериментах *in vivo* [60].

В другом исследовании, проводимом на крысиных ГК, оценивали нейропротекторные эффекты блокаторов кальциевых каналов, таких как ганидипин, нимодипин и ломеризин. Было установлено, что при применении этих препаратов жизнеспособность ГК, культивируемых в условиях гипоксии, существенно возрастала [61].

Относительно недавней нейропротекторной стратегией является индукция активации альфа-7 никотиновых рецепторов ацетилхолина ($\alpha 7$ nAChRs) в сетчатке. В головном мозге активация этих рецепторов связана с реализацией нейропротекторных механизмов при некоторых заболеваниях, например, при болезни Альцгеймера [62]. На культурах ГК свиньи и крысы было показано, что гибель ГК, обусловленную глутаматной эксайтотоксичностью, можно предотвратить путем активации $\alpha 7$ nAChRs, причем этот эффект является дозозависимым и может быть нивелирован при использовании антагониста $\alpha 7$ nAChRs — алкалоида метилкаконитина [63-65].

Еще одним исследуемым препаратом стал цитиколин, относящийся к группе ноотропов. Существуют данные, что ГК в смешанной и тканевой культуре, предварительно инкубированные с цитиколином, сохраняют более высокую жизнеспособность при эксайтотоксическом повреждении клеток, например, при гиперактивации под действием нейромедиаторов, приводящей к апоптозу [66].

Как известно, в процессе развития сетчатки важную роль играют нейротрофины — трофические молекулы, оказывающие мощный эффект на выживаемость нейронов ЦНС. Эти пептиды способствуют выживанию ГК, гибнущих при повышении ВГД. В группу нейротрофинов входят несколько основных пептидов, таких как фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), нейротрофический фактор мозга (brain derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофин-3 (NT-3), нейротрофин-4/5 (NT-4/5) [67]. Таким образом, нейротрофины также можно рассматривать в качестве нейропротекторов.

Например, было показано, что цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor, CNTF) повышает выживаемость ГК крысы при одновременном культивировании [36]. В другой работе, выполненной на культуре ГК крысы, в качестве нейротрофического фактора при повреждении клеток, вызванном гипергликемией, исследовался BDNF. Было обнаружено, что при культивировании ГК в условиях гипергликемии добавление BDNF снижает уровень апоптозов. Авторы полагают, что механизм этого действия основан на том, что BDNF способствует увеличению экспрессии тропомиозиновых тирозинкиназных рецепторов B (TrkB) — компонента сигнального пути TrkB-ERK/MAPK, ответственного за выживаемость нейронов [68]. Как сказано выше, одним из важнейших нейротрофических факторов является NGF. Известно, что к секреции этого фактора способны некоторые типы стволовых клеток, такие как мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани [69] и стволовые клетки пульпы зуба [70]. В некоторых исследованиях показано, что нейротрофический эффект *in vitro*, обусловленный NGF, может быть реализован не только прямым добавлением NGF к культуре ГК, но и при совместном культивировании ГК со стволовыми клетками, обеспечивающими трофическую поддержку [71]. Интересным является то, что нейротрофины, синтезирующиеся стволовыми клетками, могут обеспечивать поддержку не только ГК, но и других клеток сетчатки, например, клеток фоторецепторов, что нашло подтверждение в клинических исследованиях [72].

В некоторых работах изучались нейротрофические свойства агонистов адренорецепторов, например, бримонидина (селективный агонист альфа-2-адренорецепторов). Было показано, что бримонидин стимулирует рост аксонов ГК из эксплантов сетчатки *in vitro* [73]. Существует предположение, что бримонидин способствует выживаемости ГК путем взаимодействия с альфа-2-адренорецепторами, блокируя NMDA-рецепторы и снижая накопление внеклеточного глутамата. В пользу этой гипотезы свидетельствует то, что при совместном применении бримонидина и антагонистов альфа-2-адренорецепторов протективный эффект снижается [74, 75].

Наконец, наиболее сложным, но и наиболее интересным аспектом изучения ГК являются исследования *in vivo*. В силу того, что зрительный нерв не способен восстановиться после повреждения самостоятельно, в качестве подходов к терапии остаются либо стимуляция регенерации ГК извне (трофический подход), либо трансплантация непосредственно ГК/стволовых клеток-предшественников с целью замещения утраченных клеток. Однако прежде чем заместительный подход может быть рассмотрен и транслирован в клинику, предстоит решить ряд проблем. Вполне вероятно, что простой трансплантации клеток будет недостаточно, чтобы восстановить зрительные функции.

Существуют исследования, в которых показано, что возможно инициировать регенерацию аксонов зрительного нерва извне, путем комбинации нескольких терапевтических подходов. Например, инъекция зимозана (препарат, индуцирующий воспаление) вызывает миграцию воспалительных клеток в глаз. Эти клетки секретируют *opsonomodulin* (Osm) и другие факторы роста, которые возвращают ГК к состоянию активного роста. Кроме того, путем введения адено-ассоциированного вируса Cre (AAV2-Cre), имеющего высокую тропность к ГК, производилось специфическое выключение гена-онкосупрессора PTEN (phosphatase and tensin homolog), что потенцировало рост аксонов [76]. Однако, к сожалению, такой подход неприемлем в клинических исследованиях из-за риска опухолевой трансформации.

На сегодняшний день разработана технология «инкапсулированных клеток» (NT-501), позволяющая обеспечить доставку CNTF к клеткам сетчатки. Система представляет собой генетически модифицированные клетки пигментного эпителия сетчатки человека (клеточная линия НТК-200), инкапсулированные в полиэтилентерефталатный скаффолд, который имплантируется в стекловидное тело. Клетки способны секретировать рекомбинантный человеческий CNTF, поддерживая его высокую концентрацию в течение длительного периода времени. При этом секретируемые молекулы выделяются из капсулы через полупроницаемую мембрану из порых волокон. Таким образом, устройство защищает введенные чужеродные клетки от иммунного ответа организма хозяина [77, 78].

Обнадёживающие результаты по трансплантации клеток-предшественников ГК были получены на трансгенных животных с дегенерацией зрительного нерва [79]. В этом исследовании предшественники ГК из эмбриональной сетчатки были трансплантированы взрослым мышам в интравитреальное пространство. Было показано, что трансплантированные клетки частично дифференцировались в ГК и способствовали восстановлению аксонов зрительного нерва.

Как было отмечено выше, некоторые типы стволовых клеток способны секретировать нейротрофины, обеспечивая тем самым трофическую поддержку ГК при совместном культивировании. Такой подход может быть реализован и *in vivo*. Было показано, что генетически измененные МСК, секретирующие BDNF, частично восстанавливают функцию зрительного нерва при трансплантации крысам с повышенным ВГД [80]. Кроме того, в недавнем исследовании нейральные прогениторные клетки человека, секретирующие IGF-1, после интравитреальной инъекции успешно достигали внутреннего слоя сетчатки, обеспечивая выживаемость ГК и рост нейритов этих клеток у мышей.

Заключение

Результаты экспериментальных и первых клинических исследований лечения глаукомы на основе стратегии нейротрофической показали, что точная терапия является весьма перспективным

направлением современной офтальмологии. И, несмотря на методические и технические ограничения в проведении экспериментальных исследований на культуре ганглиозных клеток *in vitro* и на модельных животных, такой подход к изучению патогенеза и возможного терапевтического воздействия можно считать многообещающим.

Литература/References

- Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ* 2004; 82(11):887-888. doi: S0042-96862004001100019.
- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
- Blanco A.A., Bagnasco L., Bagnis A., Barton K., Baudouin C., Bengtsson B. et al. Terminology and Guidelines For Glaucoma. 4th edition. 2014: European Glaucoma Society.
- Kaushik S., Pandav S.S., Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med* 2003; 49(1):90-95.
- Chang E.E., Goldberg J.L. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 979-986. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.11.003.
- Dielemans I., Vingerling J.R., Wolfs R.C., Hofman A., Grobbee D.E., de Jong P.T. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994; 101(11):1851-1855.
- Watson A.B. A formula for human retinal ganglion cell receptive field density as a function of visual field location. *J Vis* 2014; 14(7). doi: 10.1167/14.7.15.
- Villegas G.M. Electron microscopic study of the vertebrate retina. *J Gen Physiol* 1960; 43(6)Suppl: 15-43.
- Pacal M., Bremner R. Induction of the ganglion cell differentiation program in human retinal progenitors before cell cycle exit. *Dev Dyn* 2014; 243(5):712-729. doi: 10.1002/dvdy.24103.
- Provis J.M., Billson F.A., Russell P. Ganglion cell topography in human fetal retinae. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24(9):1316-1320.
- Radius R.L., Anderson D.R. The histology of retinal nerve fiber layer bundles and bundle defects. *Arch Ophthalmol* 1979; 97(5):948-950.
- Provis J.M., van Driel D., Billson F.A., Russell P. Development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer. *J Comp Neurol* 1985; 233(4):429-451. doi: 10.1002/cne.902330403.
- FitzGibbon T. The human fetal retinal nerve fiber layer and optic nerve head: a DiI and DiA tracing study. *Vis Neurosci* 1997; 14(3):433-447.
- Harman A., Abrahams B., Moore S., Hoskins R. Neuronal density in the human retinal ganglion cell layer from 16-77 years. *Anat Rec* 2000; 260(2):124-131.
- Jonas J.B., Muller-Bergh J.A., Schlotzer-Schrehardt U.M., Naumann G.O. Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(4):736-744.
- Vrabec F. The temporal raphe of the human retina. *Am J Ophthalmol* 1966; 62(5):926-938.
- Barnstable C.J., Drager U.C. Thy-1 antigen: a ganglion cell specific marker in rodent retina. *Neuroscience* 1984; 11(4):847-855.
- Badea T.C., Cahill H., Ecker J., Hattar S., Nathans J. Distinct roles of transcription factors *brn3a* and *brn3b* in controlling the development, morphology, and function of retinal ganglion cells. *Neuron* 2009; 61(6):852-864. doi: 10.1016/j.neuron.2009.01.020.
- Rodriguez A.R., de Sevilla Muller L.P., Brecha N.C. The RNA binding protein RBPMS is a selective marker of ganglion cells in the mammalian retina. *J Comp Neurol* 2014; 522(6):1411-1443. doi: 10.1002/cne.23521.
- Kuffler S.W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol* 1953; 16(1):37-68.
- Famiglietti E.V. Jr., Kaneko A., Tachibana M. Neuronal architecture of on and off pathways to ganglion cells in carp retina. *Science* 1977; 198(4323):1267-1269.
- Famiglietti E.V., Jr., Kolb H. Structural basis for ON-and OFF-center responses in retinal ganglion cells. *Science* 1976; 194(4261):193-195.
- Karten H.J., Brecha N. Localization of neuroactive substances in the vertebrate retina: evidence for lamination in the inner plexiform layer. *Vis Res* 1983; 23(10):1197-1205.
- Roska B.M.M. The retina dissects the visual scene in distinct features. *The New Visual Neurosciences* 2014:163-182.
- Kwong J.M., Caprioli J., Piri N. RNA binding protein with multiple splicing: a new marker for retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(2):1052-1058. doi: 10.1167/iovs.09.4098.
- Hornberg H., Wollerton-van Horck F., Maurus D., Zwart M., Svoboda H., Harris W.A. et al. RNA-binding protein Hermes/RBPMS inversely affects synapse density and axon arbor formation in retinal ganglion cells in vivo. *J Neurosci* 2013; 33(25):10384-10395. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5858-12.2013.
- Kemshead J.T., Ritter M.A., Cotmore S.F., Greaves M.F. Human Thy-1: expression on the cell surface of neuronal and glial cells. *Brain Res* 1982; 236(2):451-461.
- Ahmed F., Brown K.M., Stephan D.A., Morrison J.C., Johnson E.C., Tomarev S.I. Microarray analysis of changes in mRNA levels in the rat retina after experimental elevation of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(4):1247-1258.
- Badea T.C., Nathans J. Morphologies of mouse retinal ganglion cells expressing transcription factors *Brn3a*, *Brn3b*, and *Brn3c*: analysis of wild type and mutant cells using genetically-directed sparse labeling. *Vision Res* 2011; 51(2):269-279. doi: 10.1016/j.visres.2010.08.039.
- Xiang M., Zhou L., Macke J.P., Yoshioka T., Hendry S.H., Eddy R.L. et al. The *Brn-3* family of POU-domain factors: primary structure, binding specificity, and expression in subsets of retinal ganglion cells and somatosensory neurons. *J Neurosci* 1995; 15(7 Pt 1):4762-4785.
- Itskovitz-Eldor J., Schuldiner M., Karsenti D., Eden A., Yanuka O., Amit M. et al. Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies compromising the three embryonic germ layers. *Mol Med* 2000; 6(2):88-95.
- Reynolds B.A., Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992; 255(5052):1707-1710.
- Kahn A.J. Ganglion cell formation in the chick neural retina. *Brain Res* 1973; 63:285-290.
- de Longh R., McAvoy J.W. Spatio-temporal distribution of acidic and basic FGF indicates a role for FGF in rat lens morphogenesis. *Dev Dyn* 1993; 198(3):190-202. doi: 10.1002/aja.1001980305.
- Patel A., McFarlane S. Overexpression of FGF-2 alters cell fate specification in the developing retina of *Xenopus laevis*. *Dev Biol* 2000; 222(1):170-180. doi: 10.1006/dbio.2000.9695.
- Meyer-Franke A., Kaplan M.R., Pfrieger F.W., Barres B.A. Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture. *Neuron* 1995; 15(4):805-819.
- Zuber M.E., Gestri G., Viczian A.S., Barsacchi G., Harris W.A. Specification of the vertebrate eye by a network of eye field transcription factors. *Development* 2003; 130(21):5155-5167. doi: 10.1242/dev.00723.
- Lan L., Vitobello A., Bertacchi M., Cremisi F., Vignali R., Andreazoli M., et al. Noggin elicits retinal fate in *Xenopus* animal cap embryonic stem cells. *Stem Cells* 2009; 27(9):2146-2152. doi: 10.1002/stem.167.
- Ouchi Y., Tabata Y., Arai K., Watanabe S. Negative regulation of retinal-neurite extension by beta-catenin signaling pathway. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 19):4473-4483. doi: 10.1242/jcs.02575.
- Chen M., Chen Q., Sun X., Shen W., Liu B., Zhong X. et al. Generation of retinal ganglion-like cells from reprogrammed mouse fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(11):5970-5978. doi: 10.1167/iovs.09.4504.
- Suzuki N., Shimizu J., Takai K., Arimitsu N., Ueda Y., Takada E. et al. Establishment of retinal progenitor cell clones by transfection with Pax6 gene of mouse induced pluripotent stem (iPS) cells. *Neurosci Lett* 2012; 509(2):116-120. doi: 10.1016/j.neulet.2011.12.055.
- Parameswaran S., Balasubramanian S., Babai N., Qiu F., Eudy J.D., Thoreson W.B. et al. Induced pluripotent stem cells generate both retinal ganglion cells and photoreceptors: therapeutic implications in degenerative changes in glaucoma and age-related macular degeneration. *Stem Cells* 2010; 28(4):695-703. doi: 10.1002/stem.320.
- Aoki H., Hara A., Niwa M., Motohashi T., Suzuki T., Kunisada T. Transplantation of cells from eye-like structures differentiated from embryonic stem cells in vitro and in vivo regeneration of retinal ganglion-like cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(2):255-265. doi: 10.1007/s00417-007-0710-6.

44. Jagatha B., Divya M.S., Sanalkumar R., Indulekha C.L., Vidyanand S., Divya T.S. et al. In vitro differentiation of retinal ganglion-like cells from embryonic stem cell derived neural progenitors. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 380(2): 230-235. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.01.038.
45. Lamba D.A., Karl M.O., Ware C.B., Reh T.A. Efficient generation of retinal progenitor cells from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(34):12769-12774. doi: 10.1073/pnas.0601990103.
46. Kayama M., Kurokawa M.S., Ueda Y., Ueno H., Kumagai Y., Chiba S. et al. Transfection with pax6 gene of mouse embryonic stem cells and subsequent cell cloning induced retinal neuron progenitors, including retinal ganglion cell-like cells, in vitro. *Ophthalmic Res* 2010; 43(2):79-91. doi: 10.1159/000247592.
47. Tabata Y., Ouchi Y., Kamiya H., Manabe T., Arai K., Watanabe S. Specification of the retinal fate of mouse embryonic stem cells by ectopic expression of Rx/rax, a homeobox gene. *Mol Cell Biol* 2004; 24(10):4513-4521.
48. Krishnamoorthy R.R., Agarwal P., Prasanna G., Vopat K., Lambert W., Sheedlo H.J. et al. Characterization of a transformed rat retinal ganglion cell line. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 86(1-2):1-12.
49. Van Bergen N.J., Wood J.P., Chidlow G., Trounce I.A., Casson R.J., Ju W.K. et al. Recharacterization of the RGC-5 retinal ganglion cell line. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(9):4267-4272. doi: 10.1167/iovs.09-3484.
50. Winzeler A., Wang J.T. Purification and culture of retinal ganglion cells from rodents. *Cold Spring Harb Protoc* 2013; 2013(7): 643-652. doi: 10.1101/pdb.prot074906.
51. Barres B.A., Silverstein B.E., Corey D.P., Chun L.L. Immunological, morphological, and electrophysiological variation among retinal ganglion cells purified by panning. *Neuron* 1988; 1(9):791-803.
52. Shoge K., Mishima H.K., Mukai S., Shinya M., Ishihara K., Kanno M. et al. Rat retinal ganglion cells culture enriched with the magnetic cell sorter. *Neurosci Lett* 1999; 259(2):111-114.
53. Hong S., Iizuka Y., Kim C.Y., Seong G.J. Isolation of primary mouse retinal ganglion cells using immunopanning-magnetic separation. *Mol Vis* 2012; 18:2922-2930.
54. Chintalapudi S.R., Djenderedjian L., Stiemke A.B., Steinle J.J., Jablonski M.M., Morales-Tirado V.M. Isolation and molecular profiling of primary mouse retinal ganglion cells: comparison of phenotypes from healthy and glaucomatous retinas. *Front Aging Neurosci* 2016; 8:93. doi: 10.3389/fnagi.2016.00093.
55. Amos P.J., Cagavi Bozkulak E., Qyang Y. Methods of cell purification: a critical juncture for laboratory research and translational science. *Cells Tissues Organs* 2012; 195(1-2):26-40. doi: 10.1007/s12013-013-9707-4.
56. Takahashi N., Cummins D., Caprioli J. Rat retinal ganglion cells in culture. *Exp Eye Res* 1991; 53(5):565-572.
57. Romano C., Hicks D. Adult retinal neuronal cell culture. *Prog Retin Eye Res* 2007; 26(4):379-397. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.03.001.
58. Kumar N., Borth N. Flow-cytometry and cell sorting: an efficient approach to investigate productivity and cell physiology in mammalian cell factories. *Methods* 2012; 56(3):366-374. doi: 10.1016/j.ymeth.2012.03.004.
59. Fang J.H., Wang X.H., Xu Z.R., Jiang F.G. Neuroprotective effects of bis(7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cells damage. *BMC Neurosci* 2010; 11:31. doi: 10.1186/1471-2202-11-31.
60. Li J.B., Lu Z.G., Xu L., Wang Q., Zhang Z.H., Fang J.H. Neuroprotective effects of bis(7)-tacrine in a rat model of pressure-induced retinal ischemia. *Cell Biochem Biophys* 2014; 68(2):275-282. doi: 10.1007/s12013-013-9707-4.
61. Mayama C. Calcium channels and their blockers in intraocular pressure and glaucoma. *Eur J Pharmacol* 2014; 739:96-105. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.073.
62. Oz M., Lorke D.E., Yang K.H., Petroianu G. On the interaction of beta-amyloid peptides and alpha7-nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10(6):618-630.
63. Wehrwein E., Thompson S.A., Coulibaly S.F., Linn D.M., Linn C.L. Acetylcholine protection of adult pig retinal ganglion cells from glutamate-induced excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(5):1531-1543.
64. Thompson S.A., Smith O., Linn D.M., Linn C.L. Acetylcholine neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity in adult pig retinal ganglion cells is partially mediated through alpha4 nAChRs. *Exp Eye Res* 2006; 83(5):1135-1145. doi: 10.1016/j.exer.2006.05.022.
65. Iwamoto K., Mata D., Linn D.M., Linn C.L. Neuroprotection of rat retinal ganglion cells mediated through alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Neuroscience* 2013; 237:184-198. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.003.
66. Roberti G., Tanga L., Michelessi M., Quaranta L., Parisi V., Manni G., et al. Cytidine 5'-diphosphocholine (citicoline) in glaucoma: rationale of its use, current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2015; 16(12):28401-28417. doi: 10.3390/ijms161226099.
67. Doozandeh A., Yazdani S. Neuroprotection in Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res* 2016; 11(2):209-220. doi: 10.4103/2008-322X.183923.
68. Liu Y., Tao L., Fu X., Zhao Y., Xu X. BDNF protects retinal neurons from hyperglycemia through the TrkB/ERK/MAPK pathway. *Mol Med Rep* 2013; 7(6):1773-1778. doi: 10.3892/mmr.2013.1433.
69. Kalbermatten D.F., Schaakxs D., Kingham P.J., Wiberg M. Neurotrophic activity of human adipose stem cells isolated from deep and superficial layers of abdominal fat. *Cell Tissue Res* 2011; 344(2):251-260. doi: 10.1007/s00441-011-1142-5.
70. Martens W., Sanen K., Georgiou M., Struys T., Bronckaers A., Ameloot M. et al. Human dental pulp stem cells can differentiate into Schwann cells and promote and guide neurite outgrowth in an aligned tissue-engineered collagen construct in vitro. *FASEB J* 2014; 28(4):1634-1643. doi: 10.1096/fj.13-243980.
71. Mead B., Logan A., Berry M., Leadbeater W., Scheven B.A. Paracrine-mediated neuroprotection and neurogenesis of axotomized retinal ganglion cells by human dental pulp stem cells: comparison with human bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One* 2014; 9(10):e109305. doi: 10.1371/journal.pone.0109305.
72. Oner A., Gonen Z.B., Sinim N., Cetin M., Ozkul Y. Subretinal adipose tissue-derived mesenchymal stem cell implantation in advanced stage retinitis pigmentosa: a phase I clinical safety study. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7(1):178. doi: 10.1186/s13287-016-0432-y.
73. Prokosch V., Panagis L., Volk G.F., Dermon C., Thanos S. Alpha2-adrenergic receptors and their core involvement in the process of axonal growth in retinal explants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(12):6688-6699. doi: 10.1167/iovs.09-4835.
74. Kalapesi F.B., Coroneo M.T., Hill M.A. Human ganglion cells express the alpha-2 adrenergic receptor: relevance to neuroprotection. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(6):758-763. doi: 10.1136/bjo.2004.053025.
75. Dong C.J., Guo Y., Agey P., Wheeler L., Hare W.A. Alpha2-adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(10):4515-4522. doi: 10.1167/iovs.08-2078.
76. de Lima S., Koriyama Y., Kurimoto T., Oliveira J.T., Yin Y., Li Y., et al. Full-length axon regeneration in the adult mouse optic nerve and partial recovery of simple visual behaviors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(23):9149-9154. doi: 10.1073/pnas.1119449109.
77. Kuno N., Fujii S. Biodegradable intraocular therapies for retinal disorders: progress to date. *Drugs Aging* 2010; 27(2):117-134. doi: 10.2165/11530970-000000000-00000.
78. Emerich D.F., Thanos C.G. NT-501: an ophthalmic implant of polymer-encapsulated ciliary neurotrophic factor-producing cells. *Curr Opin Mol Ther* 2008; 10(5):506-515.
79. Cho J.H., Mao C.A., Klein W.H. Adult mice transplanted with embryonic retinal progenitor cells: new approach for repairing damaged optic nerves. *Mol Vis* 2012; 18:2658-2672.
80. Harper M.M., Grozdanic S.D., Blits B., Kuehn M.H., Zamzow D., Buss J.E. et al. Transplantation of BDNF-secreting mesenchymal stem cells provides neuroprotection in chronically hypertensive rat eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(7):4506-4515. doi: 10.1167/iovs.11-7346.

Поступила 08.02.2017

УДК 617.7-007.681-089

Синустрабекуlectомия: история, терминология, техника

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

ВОЛЖАНИН А.В., ординатор.

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

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

Резюме

Синустрабекуlectомия — фистулизирующая анти-глаукомная операция, признанная в настоящее время «золотым стандартом» хирургического лечения глаукомы. Она была описана в конце 1960-х гг. J.E. Cairns, спустя более ста лет после появления глаукомной хирургии как таковой. Предложенная в своем первоначальном варианте техника операции значительно отличалась от принятой сегодня. Так, изначально ключевым патогенетическим аспектом считалось вскрытие полости шлеммова канала с герметичным ушиванием склерального лоскута. Однако вскоре было предложено большое количество модификаций авторства P. Watson, М.М. Краснова, А.П. Нестерова и других исследователей, затрагивающих практически каждый этап операции. Так были определены оптимальные свойства разреза конъюнктивы, направления, размера и способа ушивания

склерального лоскута и других элементов операции, а сама цель вмешательства сместилась с восстановления оттока по естественным путям к созданию фильтрационной подушки. Позже операция была улучшена с помощью новых технических возможностей, включающих применение цитостатиков, вискоэластиков и съемных швов. К настоящему моменту критерии выполнения синустрабекуlectомии как «золотого стандарта» инвазивного лечения описаны в «Мурфилдской безопасной хирургической системе» P. Khaw. При условии соблюдения этих требований операция становится безопасным и эффективным методом лечения глаукомы наравне с дренажной и непроникающей хирургией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, хирургия глаукомы, синустрабекуlectомия, трабекуlectомия, склеральный лоскут, фильтрационная подушка.

ENGLISH

Trabeculectomy: history, terminology, technique

PETROV S.YU., Ph.D., leading research associate;

VOLZHANIN A.V., resident.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

Trabeculectomy is a fistulizing glaucoma operation, now recognized as the «gold standard» for the surgical treatment of glaucoma. J.E. Cairns described it in the late 1960s, more than a hundred years after the glaucoma surgery itself has appeared. The operation technique proposed originally was significantly different from the contemporary one. Thus, initially the trepanation of Schlemm's canal with hermetic suturing of the scleral flap was considered the main pathogenetic aspect. Later a big number of modifications by P. Watson, M.M. Krasnov, A.P. Nesterov and other researchers were developed, affecting almost every stage of the operation. Optimal properties of the conjunctival incision, scleral flap direction, size and method of its suturing as well as

other elements of the operation were determined, and the aim of the operation itself shifted from the natural outflow renovation to creation of a filtering bleb. Afterwards, the operation was improved with new technical possibilities, including the use of cytostatics, viscoelastics and removable sutures. By now, the criteria of trabeculectomy as the «gold standard» of invasive glaucoma treatment are described in the «Murfield safer surgical system» of P. Khaw. If they are followed, the operation becomes a safe and effective method of treating glaucoma, equal to drainage and non-penetrating surgery.

KEYWORDS: glaucoma, glaucoma surgery, sinustrabeculectomy, trabeculectomy, scleral flap, filtering bleb.

Для контактов:

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

Поступила в печать: 02.01.2017

Received for publication: January 2, 2017

Согласно литературе, впервые понятие «glaukosis» было описано древнегреческим ученым Гиппократом около 400 лет до н. э., а в 170 году н. э. римский медик греческого происхождения Клавдий Гален дифференцировал глаукому от катаракты. Однако взаимосвязь слепоты от глаукомы с избыточным внутриглазным давлением (ВГД), а соответственно, и принцип фистулизации были предложены значительно позже. С тех пор было предложено множество методов диагностики [1-32], а также медикаментозного [33-59] и хирургического лечения, однако именно радикальное решение проблемы повышенного офтальмотонуса оперативными методами по сей день остается наиболее эффективным [60-115].

Одним из первых хирургическое лечение в виде склеростомии разработал шотландский офтальмолог William Mackenzie в 1830 г. Позже, в 1854 г., им был предложено снижение ВГД с помощью парацентеза. Спустя 2 года Albrecht von Graefe предложил операцию, ставшую действительно популярной, несмотря на низкий косметический эффект и высокий уровень осложнений — секторальную иридэктомию, выполняемую под конъюнктивальным лоскутом. Уже тогда von Graefe связывал гипотензивный эффект с развитием т. н. «кистозного конъюнктивального рубца». Вероятно, с этого времени субконъюнктивальная фильтрационная область стала рассматриваться офтальмологами в качестве самостоятельного понятия.

В 1867 г. французский офтальмолог Louis de Wecker описал переднюю склеротомию (сквозной разрез в 1 мм от лимба), функционирующую, с его точки зрения, также благодаря «фильтрующему рубцу» [116-117]. В 1883 г. Diauoux дополнил вмешательство рекомендацией ежедневного массажа глазного яблока в раннем периоде [118].

В 1906 г. Lagrange описал склероиридэктомию, что позволило избежать тампонады склеротомического отверстия. Позже в исследовании энуклеированных глаз после операции были обнаружены функционирующие склеротические фистулы в случаях защемления в ране тканей радужки [119].

Одновременно с Lagrange в 1906 г. Sugar предложил ириденклизис, подвергшийся целому ряду модификаций [119]. Впрочем, ряд источников отдают авторство ириденклизиса S. Holth (1904). Изначально в ходе вмешательства иссекали весь сектор радужки, включая зрачковый край, заправляя ее ткань в склеральную фистулу. Операция сопровождалась снижением остроты зрения и, очевидно, выраженным косметическим дефектом. Ряд авторов считали данный вид иридэктомии причиной симпатической офтальмии, развивавшейся в некоторых случаях [120-121].

В 1909 г. R. Elliot предложил полноценную фистулизирующую операцию — сквозную корнеосклеральную трепанацию [122]. Неконтролируемый отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) под конъюнктиву приводил к обмельчанию передней камеры и быстрому прогрессированию катаракты [123].

Вмешательство, описанное Scheie (1958), можно считать модификацией склеротомии, поскольку после выполнения склерального разреза на его дистальный край наносили термокоагуляты, что приводило к зиянию раны и в целом сопровождалось схожими с трепанацией осложнениями [124-125].

В 1968 г. в Американском офтальмологическом журнале J.E. Cairns (Кембридж, Великобритания) впервые опубликовал предварительные результаты на 17 глазах новой фистулизирующей операции, назвав ее «трабекулэктомия» [126]. Именно этой работе было суждено стать первоисточником будущего «золотого стандарта» в хирургии глаукомы, цитирующемся в большинстве работ по данной теме.

Ссылаясь на работы W. Grant (1958), доказавшего ключевую роль трабекулы в ретенции внутриглазной жидкости (ВГЖ) при «хронической простой глаукоме», основную задачу хирургии он видел в попытке восстановления тока жидкости по ее естественным путям, что позволило бы избежать избыточной фильтрации ВГЖ через сквозную субконъюнктивальную фистулу и избежать серии характерных осложнений [127]. Подобную фистулизацию он считал противоестественной, приводя в пример патогенетически ориентированную синусотомию по М.М. Краснову. Следует отметить, что к тому времени в офтальмологических кругах были известны попытки изолированной трабекулотомии с наружным доступом [128-129], однако отсутствие высокотехнологичного оборудования и инструментария делало их технически трудновыполнимыми, а быстрое слипание трабекулярного разреза существенно снижало гипотензивный эффект в отдаленном периоде [126].

К идее трабекулэктомии его привели результаты наблюдения за пациентами после корнеосклеральной трепанации. В ряде случаев на фоне отсутствия признаков субконъюнктивальной фильтрации фиксировали низкое ВГД. Из этой серии Cairns предвзято исключил пациентов с блокадой угла передней камеры (УПК), у которых нормальный ток ВГЖ восстанавливался благодаря иридэктомии. Таким образом, он предположил, что вскрытие полости шлеммова канала может сопровождаться устранением «трабекулярной обструкции» и восстановлением естественного тока ВГЖ.

Спустя почти пять десятилетий ключевым аспектом трабекулэктомии хирурги наших дней считают именно покрытие трепанационного отверстия поверхностным лоскутом склеры. Это стало возможным благодаря применению одного из первых операционных микроскопов модели D. Pierce, консультанта и президента Королевского колледжа офтальмохирургов (Великобритания), основавшему в 1971 г. компанию по производству офтальмологической техники и инструментария «MICRA Instruments».

Свою операцию Cairns начинал с медикаментозного миоза раствором пилокарпина, что находило поддержку единичными хирургами и в наши дни (Stalmans I.). После наложения векорасширителя

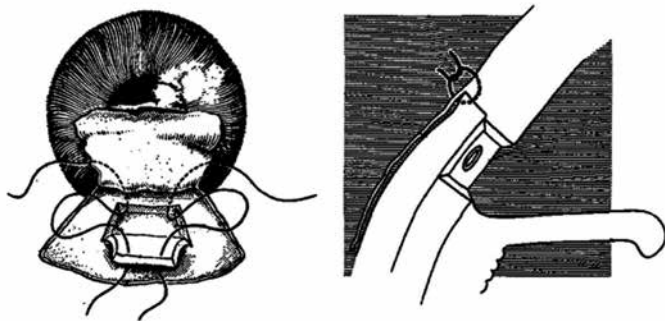


Рис. 1. Схемы трабекулэктомии по J.E. Cairns (1968)

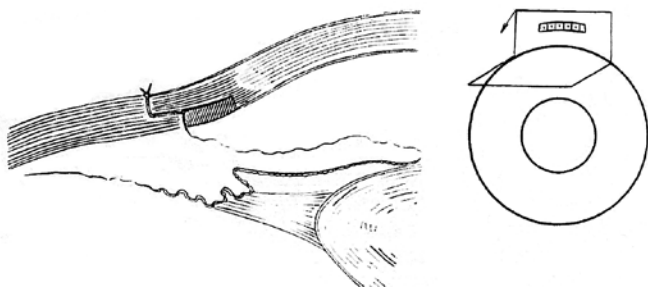


Рис. 2. Схемы трабекулэктомии по М.М. Краснову (1969)

глазное яблоко фиксировали швом за верхнюю прямую мышцу. Для трабекулэктомии Cairns рекомендовал верхний сектор на 12 часах по соображениям элементарного удобства, соглашаясь, что вмешательство может проводиться в любом секторе глазного яблока. После формирования конъюнктивального лоскута основанием к лимбу иссекали все видимые субконъюнктивальные ткани до склеры. Далее приступали к формированию трапециевидного склерального лоскута со сторонами длиной 5 мм. В отличие от классической современной трабекулэктомии Cairns выкраивал его основанием к своду, т. е. от лимба (рис. 1, 2). Возможно, это было продиктовано идеей об отсутствии необходимости в послеоперационной субконъюнктивальной фильтрации.

Еще до формирования склерального лоскута выполняли парацентез широкой иглой, однако отслеживали герметичность вкола вплоть до формирования лоскута. После чего, надавливая на внешнюю губу роговничного разреза, выпускали часть ВГЖ с целью ретроградного заполнения кровью шлеммова канала. Это облегчало его визуализацию через оставшиеся слои склеры и повышало точность дальнейшего иссечения склерального блока. При отрицательной пробе на заполнение кровью, что, по словам автора, наблюдали в большинстве случаев, ориентировались на положение склеральной шпоры.

Блок тканей длиной 4 мм, содержащий участок шлеммова канала и трабекулу, иссекали с помощью катарактального ножа, зубчатого пинцета Барракера и ножниц Ваннаса. Не являясь сторонником

иридэктомии, первым 10 больным Cairns не проводил иссечения радужки. Однако позже, отметив развитие ее пролапса, автор настоятельно рекомендовал ее проведение.

Склеральный лоскут герметично фиксировали 6 узловыми швами (вирджинский шелк), 2 из которых заблаговременно накладывали на вершины лоскута. Конъюнктивальный разрез ушивали, а переднюю камеру восстанавливали физиологическим раствором. В конъюнктивальную полость закладывали мазь с сульфатом полимиксина Б, закапывали 0,5% атропин и накладывали бандажную повязку, снятие которой проводили спустя 24 часа. В послеоперационном периоде закапывали только 0,5% атропин 1 раз в сутки в течение 2 недель.

В послеоперационном периоде нормализация ВГД была достигнута во всех 17 случаях, однако в 6 из них отмечали развитие фильтрационной подушки. В одном случае наблюдали развитие инфекционного процесса, что потребовало дополнительной местной антибиотикотерапии, в 4 — появление мелкой передней камеры, нормализовавшейся при назначении таблетированного Диамокса (зарубежный аналог Диакарба).

М.М. Краснов, являясь автором системы патогенетически ориентированной хирургии глауком (избирательное иссечение ретенционного участка пути оттока ВГЖ), опубликовал работу, определяющую показания к новому вмешательству, предложив собственную модификацию (рис. 2) [130]. Переведя «trabeculectomy» как «трабекулоэктомию», Краснов отмечает, что сама трабекулярная ретенция в чистом виде встречается в 10-20%, а комбинированные формы ретенции (трабекулярная + склеральная) — до 1/3 случаев. «Таким образом, хирургическое вмешательство на трабекулярной зоне (изолированно или в комбинации с другими воздействиями) показано примерно у трети больных».

Основные отличия модификации операции по Cairns в исполнении Краснова заключаются в следующем:

- местная инъекционная анестезия 2% раствором новокаина (Cairns оперировал под общим наркозом);
- поверхностный склеральный лоскут основанием к лимбу (по Cairns — основанием к своду);
- ширина лоскута — 6-7 мм (5 мм по Cairns);
- глубина лоскута — 2/3 толщины склеры (1/2 толщины);
- ширина иссекаемого участка — во всю ширину склерального лоскута (4 мм по Cairns);
- восстановление передней камеры стерильным воздухом (Cairns применял солевой раствор);
- фиксация лоскута 2 узловыми швами (полная герметизация лоскута необходимым количеством швов по Cairns).



Рис. 3. Трабекулэктомия по P. Watson (1970)

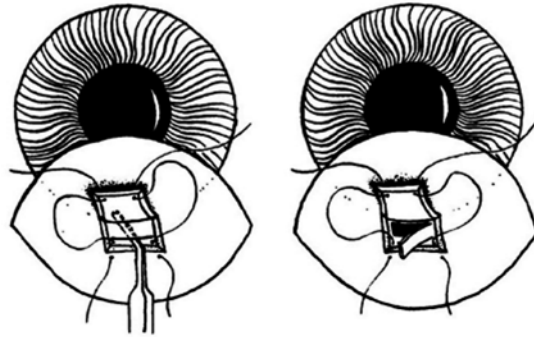


Рис. 4. Этапы простой синустрабекулэктомии по А.П. Нестерову (1971)



Рис. 5. Фильтрующая синустрабекулэктомия по А.П. Нестерову (1971)

Иридэктомию М.М. Краснов рекомендовал проводить только в случае пролапса радужки на операционном столе. В послеоперационном периоде назначали постельный режим на 2-3 суток, местно — кортизол и атропин.

В том же 1969 г. Краснов публикует статью «Микрохирургия глаукомы. Показания и выбор техники» в Американском офтальмологическом журнале, однако, освещая раздел трабекулярной хирургии, ссылается на работу Cairns, не упоминая о своей модификации [131].

Публикуемые с 1970 г. работы P. Watson, коллеги Cairns по клинике в Кембридже, описали опыт применения его модификации трабекулэктомии (90 случаев), в целом напоминающей вариант Краснова [132-133]. Именно модификация по Watson признана в международной литературе в качестве родоначальника современной вариации трабекулэктомии (рис. 3). Ее отличия от операции по Cairns:

- инстилляцией 4% пилокарпина за 30 минут до операции;
- инстилляционная анестезия аметокаином в комбинации с ретробульбарным введением 2% лидокаина (при наличии противопоказаний к общему наркозу);
- парацентез в секторе 10-00–14-00 часов;
- формирование склерального лоскута основанием к лимбу, расслаивание до прозрачной роговицы;
- глубина лоскута — 2/3 толщины склеры;
- каутеризация склеральных выпускников;
- формирование и иссечение глубоких слоев склеры от цилиарного тела до роговицы (по типу глубокой склерэктомии);
- иридэктомия при пролапсе радужки;
- число узловых швов при ушивании поверхностного склерального лоскута продиктовано не достижением герметизации, а сопоставлением краев лоскута с границами склерального ложа (от 3 швов, вирджинский шелк 8/0 или этилон 10/0);
- восстановление передней камеры раствором Рингера;
- по окончании операции инстиллировали 1% атропин и 0,5% хлорамфеникол (Левомецетин);

– после операции — постельный режим на 1 сутки, выписка на 4-е сутки, местно — атропин и преднизолон (при признаках увеита).

В раннем периоде нормализация ВГД была достигнута в 84% без дополнительной гипотензивной терапии.

В 1971 г. в Казанском медицинском журнале, а в 1972 г. — в Британском офтальмологическом журнале А.П. Нестеров опубликовал результаты применения собственной модификации — «синустрабекулэктомии» (СТЭ) на 100 случаях [134]. Ссылаясь на работы Cairns, Краснова и Watson, Нестеров указал на ряд недостатков вмешательства: сложность поиска шлеммова канала, учитывая возможность его различного положения (переднее, заднее) и неэффективность трабекулэктомии при облитерации полости шлеммова канала. В данной работе Нестеров приводит 2 модификации: простую и фильтрующую СТЭ.

При выполнении простой СТЭ после выкраивания прямоугольного склерального лоскута 5×5 мм на 1/2 глубины склеры выполняют разрез оставшихся слоев склеры до цилиарного тела параллельно лимбу на расстоянии 3 мм от него. Через разрез шпателем осуществляют циклодиализ в переднюю камеру, после чего иссекают отсепарованный блок глубоких тканей 3×5 мм, содержащих шлеммов канал, склеральную шпору и трабекулу, с обязательной иридэктомией (рис. 4). В целом данная модификация схожа с операцией по Watson, позволяя удалять расширенный блок тканей при любой локализации шлеммова канала.

Фильтрующая СТЭ отличалась иссечением треугольного участка поверхностного склерального лоскута для облегчения оттока ВГЖ под конъюнктиву (рис. 5).

Важный акцент А.П. Нестеров сделал на роли сред, восстанавливающих объем передней камеры: непосредственно само поддержание ее глубины, эвакуация крови при ее проникновении в полость камеры, а также выход в субконъюнктивальное пространство для препятствия контакта склеры и конъюнктивы во избежание раннего избыточного рубцевания.

В последующие годы различным модификациям подверглись практически все этапы операции. Фиксационный шов на прямую мышцу был заменен на роговичный. Уже в 1978 г. был предложен менее травматичный разрез конъюнктивы по лимбу. Помимо классического прямоугольного склерального лоскута также стали выполнять треугольный. Иссечение участка склерального лоскута заменило расположение под лоскутом различных имплантов, иссечение полосок склеры в склеральном ложе (склеральное микродренирование по Лебехову), иссечение глубокого блока слоев склеры (приникающая глубокая склерэктомия), а также лазерный синурилизис и съемные швы. Уменьшилась величина иссекаемого блока глубоких тканей, более того, все реже делается акцент на необходимости иссечения самого шлеммова канала, чаще удаляется сквозной роговично-лимбальный участок, поскольку основной путь оттока ВГЖ после СТЭ осуществляется в область фильтрационной подушки.

Как видно из эволюции трабекулэктомии, параллельно с новыми модификациями отечественные авторы предлагали свои варианты названия вмешательства. Таким образом, в мировой практике операция по-прежнему носит название «трабекулэктомии», в то время как на территории постсоветского пространства официально закреплен термин «синустрабекулэктомия». Впрочем, за рубежом до сих пор ведутся споры по терминологии, поскольку очевидно, что вмешательство не ограничивается удалением самой трабекулы. Учитывая современные тенденции, возможно, наиболее корректным следует считать термин «склеро-кератэктомия» [135].

В настоящее время место международного «золотого стандарта» трабекулэктомии постепенно занимает т. н. «мурфилдская безопасная хирургическая система», разработанная коллективом Мурфилдской глазной клиники (Великобритания) под руководством Р. Khaw [136].

Ключевые особенности вмешательства по Khaw:

- выполнение операции в секторе 12 часов как в наиболее безопасном месте;
- наложение роговичного фиксационного шва;
- выбор типа конъюнктивального разреза (в своде или по лимбу) в зависимости от показаний;
- формирование широкого склерального лоскута 3,5×4,5 мм для формирования пути оттока ВГЖ в дистальном направлении от лимба;
- применение цитостатиков с учетом показаний и соблюдением мер предосторожности;
- формирование небольшого склеростомического отверстия 0,5-2×0,5-1,5 мм с помощью панча;
- контроль объема передней камеры с помощью инфузионного порта или вискоэластичного материала;
- ушивание склерального лоскута с применением съемных швов.

Таким образом, появившись почти 50 лет назад, данное вмешательство, несмотря на многочисленные непроникающие и микроинвазивные аналоги, уверенно держит лидирующие позиции благодаря относительной простоте выполнения и долгосрочному гипотензивному эффекту.

Литература/References

1. Balashova L.M. Immunohemostatic mechanisms in the development of primary open-angle glaucoma. *Вестник офтальмологии* 1997; 113(2):42-44. (In Eng.).
2. Nesterov A.P., Khadikova E.V. Effect of ciliary muscle electrical stimulation on ocular hydrodynamics and visual function in patients with glaucoma. *Вестник офтальмологии* 1997; 113(4):12-14. (In Eng.).
3. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование биомеханических свойств роговицы у пациентов с нормотензивной и первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):14-16. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Investigation of the biomechanical properties of the cornea in patients with normotensive and primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2008; 124(5):14-16. (In Russ.).]
4. Агафонова В.В., Франковская-Герлак М.З., Соколовская Т.В., Брижак П.Е., Бессарабов А.Н. Частота и характер кардиоваскулярной патологии у больных с псевдоэкзофиальной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(6):34-37. [Agafonova V.V., Frankovska-Gerlak M.Z., Sokolovskaia T.V., Brizhak P.E., Bessarabov A.N. Occurrence and characteristics of cardiovascular pathology in patients with pseudoexfoliative glaucoma. *Vestn oftalmol* 2013; 129(6):34-37. (In Russ.).]
5. Алябьева Ж.Ю. Современные методы мониторинга состояния диска зрительного нерва и некоторые особенности глаукомной оптической нейропатии при нормотензивной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(5):11-14. [Aliab'eva Zh.Yu. The modern methods of monitoring the optic nerve disk and specificity of glaucomatous optic neuropathy in normal pressure glaucoma. *Vestn oftalmol* 2003; 119(5):11-14. (In Russ.).]
6. Бакшинский П.П., Куроедов А.В., Шамшинова А.М. Роль активных и пассивных модуляций глазного микроциркуляторного кровотока в изменении морфометрических параметров диска зрительного нерва при первичной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):35-40. [Bakshinsky P.P., Kuroyedov A.V., Shamshinova A.M. Role of active and passive modulations of ocular microcirculation in altering the morphometric parameters of the optic disk in primary glaucoma. *Vestn oftalmol* 2008; 124(5):35-40. (In Russ.).]
7. Басинский С.Н., Сасько В.И., Матвеев Е.В., Киридон А.Г. Корреляция показателей центральной и региональной гемодинамики глаза у больных открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 1990; 106(3):33-35. [Basinskiy S.N., Sas'ko V.I., Matveev E.V., Kiridon A.G. Correlation of central and regional eye hemodynamics in patients with open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 1990; 106(3):33-35. (In Russ.).]
8. Бикбов М.М., Габдрахманова А.Ф., Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э., Гитинов Р.К. Влияние толщины роговицы на показатели внутриглазного давления у больных глаукомой (обзор литературы). *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):7-11. [Bikbov M.M., Gabdrakhmanova A.F., Orenburkina O.I., Babushkin A.E., Gitinov R.K. Impact of the corneal thickness on intraocular pressure values in patients with glaucoma (a review of literature). *Vestn oftalmol* 2008; 124(5):7-11. (In Russ.).]
9. Бойко Э.В., Симакова И.Л., Якушев Д.Ю., Игнатьев С.А., Алексеев И.Б., Мельникова Н.В., Алябьев М.В., Мальцев Д.С. Синдром сухого глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(3):22-26. [Boyko E.V., Simakova I.L., Yakushev D.Yu., Ignat'ev S.A., Alekseev I.B., Mel'nikova N.V., Alyab'ev M.V., Mal'tsev D.S. Dry eye syndrome in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2015; 131(3):22-26. (In Russ.).]
10. Бойко Э.В., Чурашов С.В., Камилова Т.А. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4):76-82. [Boiko E.V., Churashov S.V., Kamilova T.A. Molecular genetic aspects of glaucoma pathogenesis. *Vestn oftalmol* 2013; 129(4):76-82. (In Russ.).]

11. Волков В.В. Дополнительное обоснование предлагаемой для обсуждения классификации открытоугольной глаукомы на основе представлений о патогенезе ее прогрессирования. *Вестник офтальмологии* 2007; 123(4):40-45. [Volkov V.V. Additional rationale for the open-angle glaucoma classification to be discussed, by using the concepts of the pathogenesis of its progression. *Vestn oftalmol* 2007; 123(4):40-45. (In Russ.)].
12. Волков В.В. О различиях в патогенезе, клиническом течении, лечении и профилактике глаукомной и ишемической оптических нейропатий. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(1):3-14. [Volkov V.V. Difference of pathogenesis, clinical manifestation, treatment and prevention of glaucomatous and ischemic optic neuropathies. *Vestn oftalmol* 2010; 126(1):3-14. (In Russ.)].
13. Волков В.В. Типичные для открытоугольной глаукомы структурно-функциональные нарушения в глазу — основа для построения ее современной классификации. *Вестник офтальмологии* 2005; 121(4):35-39. [Volkov V.V. Ocular structural and functional disturbances, typical for open-angle glaucoma, are the basis for the development of its present-day classification. *Vestn oftalmol* 2005; 121(4):35-39. (In Russ.)].
14. Волков В.В. Что же необходимо знать, чтобы подтвердить или исключить диагноз глаукомы нормального давления. *Вестник офтальмологии* 2012; 128(2):51-52. [Volkov V.V. What is essential to know to confirm or exclude diagnosis of normal tension glaucoma? *Vestn oftalmol* 2012; 128(2):51-52. (In Russ.)].
15. Волков В.В., Рубцова И.В., Симакова И.Л. Как подтвердить или опровергнуть диагноз открытоугольной глаукомы? *Вестник офтальмологии* 2011; 127(2):53-54. [Volkov V.V., Rubtsova I.V., Simakova I.L. How to confirm or exclude open-angle glaucoma? *Vestn oftalmol* 2011; 127(2):53-54. (In Russ.)].
16. Гимранова Ж.В. Зрачковые реакции при транскраниальной магнитной стимуляции у больных глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2009; 125(2):18-19. [Gimranova Zh.V. Visual reactions to transcranial magnetic stimulation in patients with glaucoma. *Vestn oftalmol* 2009; 125(2):18-19. (In Russ.)].
17. Голубина Л.А., Харинцева С.В., Зими́на М.Г., Деревцова К.А. Сравнительный анализ морфометрических показателей диска зрительного нерва у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой по данным оптической когерентной томографии и ретинальной томографии. *Вестник офтальмологии* 2012; 128(4):32-34. [Golubina L.A., Kharintseva S.V., Zimina M.G., Derevtsova K.A. Comparative analysis of morphometric optic nerve head parameters in patients with open-angle glaucoma according to optical coherence tomography and retinal tomography. *Vestn oftalmol* 2012; 128(4):32-34. (In Russ.)].
18. Григорьева Е.Г. Клиника глаукомы нормального давления. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(1):7-10. [Grigor'eva E.G. Clinical aspects of normal pressure glaucoma. *Vestn oftalmol* 2003; 119(1):7-10. (In Russ.)].
19. Григорьева Е.Г. О дифференцированном подходе к лечению глаукомы с нормальным давлением. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(5):14-16. [Grigor'eva E.G. A differential approach towards the treatment of normal pressure glaucoma. *Vestn oftalmol* 2003; 119(5):14-16. (In Russ.)].
20. Григорьева Е.Г. Современные аспекты изучения патогенеза глаукомы с нормальным давлением. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(6):38-40. [Grigor'eva E.G. Modern aspects of normal-tension glaucoma pathogenesis. *Vestn oftalmol* 2004; 120(6):38-40. (In Russ.)].
21. Григорьева Е.Г., Абаймов М.А., Сайфуллина И.А. Некоторые аспекты патогенеза глаукомы нормального давления. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(3):8-11. [Grigor'eva E.G., Abaimov M.A., Saifullina I.A. Certain aspects of normal pressure glaucoma. *Vestn oftalmol* 2003; 119(3):8-11. (In Russ.)].
22. Егоров В.В. Многофакторный анализ значения диагностических признаков в прогрессировании глаукомного процесса. *Вестник офтальмологии* 1993; 109(5):3-4. [Egorov V.V. Multivariate analysis of the diagnostic signs significance in the glaucoma progression. *Vestn oftalmol* 1993; 109(5):3-4. (In Russ.)].
23. Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Смолякова Г.П. Дифференцированные подходы к лечению нестабилизированной первичной открытоугольной глаукомы с нормализованным ВГД с учетом ее патогенетических особенностей. *Вестник офтальмологии* 2000; 116(4):3-5. [Egorov V.V., Sorokin E.L., Smolyakova G.P. Differentiated approach to the treatment of unstabilized primary open-angle glaucoma with normalized IOP including given pathogenetic features. *Vestn oftalmol* 2000; 116(4):3-5. (In Russ.)].
24. Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Смолякова Г.П. Изучение нервно-сосудистой реактивности бульбарной конъюнктивы глаза у больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением. *Вестник офтальмологии* 2002; 118(4):3-5. [Egorov V.V., Sorokin E.L., Smolyakova G.P. Neurovascular reactivity of the bulbar conjunctiva of the eye in patients with primary open-angle glaucoma with normalized intraocular pressure. *Vestn oftalmol* 2002; 118(4):3-5. (In Russ.)].
25. Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Смолякова Г.П. Особенности центральной и региональной гемодинамики глаза при различном течении первичной открытоугольной глаукомы с нормализованным ВГД и их взаимосвязь с типами кровообращения, симпатико-адреналовой активностью и уровнем кортизола. *Вестник офтальмологии* 2000; 116(3):3-5. [Egorov V.V., Sorokin E.L., Smolyakova G.P. Peculiarities of central and regional eye hemodynamics with different progression of primary open-angle glaucoma with normalized IOP and its relationship to blood circulation types, sympathetic-adrenal activity and cortisol level. *Vestn oftalmol* 2000; 116(3):3-5. (In Russ.)].
26. 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 oftalmol* 2001; 117(6):38-40. (In Russ.)].
27. Еремина М.В. Биомеханические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):16-19. [Yerimina M.V. Corneal biomechanical properties in primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2008; 124(5):16-19. (In Russ.)].
28. Еричев В.П. Дефицит глутатиона при открытоугольной глаукоме и подходы к его коррекции. *Вестник офтальмологии* 1992; 108(4-6):13-15. [Eriчев V.P. Deficiency of glutathione in open-angle glaucoma and approaches to its correction. *Vestn oftalmol* 1992; 108(4-6):13-15. (In Russ.)].
29. Еричев В.П. Рефрактерная глаукома: особенности лечения. *Вестник офтальмологии* 2000; 116(5):8-10. [Eriчев V.P. Refractory glaucoma: treatment features. *Vestn oftalmol* 2000; 116(5):8-10. (In Russ.)].
30. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина А.Е. Экспрессия противомикробного пептида β -дефензина-2 в эпителиальных клетках конъюнктивы при первичной открытоугольной глаукоме и в динамике в постоперационном периоде. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(2):19-22. [Eriчев V.P., Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya O.A., Dugina A.E. Expression of the antimicrobial peptide β -defensin-2 in the conjunctival epithelial cells in primary open-angle glaucoma and over time in the postoperative period. *Vestn oftalmol* 2010; 126(2):19-22. (In Russ.)].
31. Еричев В.П., Егоров Е.А. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(5):98-105. [Eriчев V.P., Egorov E.A. On pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2014; 130(5):98-105. (In Russ.)].
32. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Новиков И.А. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике нейродегенеративных изменений зрительного пути при глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(2):59-63. [Eriчев V.P., Paniushkina L.A., Novikov I.A. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of visual pathway neurodegeneration in glaucoma. *Vestn oftalmol* 2015; 131(2):59-63. (In Russ.)].
33. Божич М., Хентова-Сенчанич П., Контич Д., Маркович В., Марьянович И. Лечение глаукомы во время беременности и лактации. *Вестник офтальмологии* 2011; 127(1):55-58. [Bozhich M., Hentova-Senchanich P., Kontich J., Markovich V., Marjanovich I. Glaucoma treatment during pregnancy and lactation. *Vestn oftalmol* 2011; 127(1):55-58. (In Russ.)].
34. Волчеровский И.А., Тур Е.В., Соляникова О.В., Рыкун В.С., Бердникова Е.В., Сумина М.С., Дмитриенко В.Н. Влияние водорастворимого антиоксидантного препарата (мексидола) на чувствительность зрительного нерва и скорость кровотока в артериях глазного яблока и орбиты у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2012; 128(4):35-41. [Volchegorskiy I.A., Tur E.V., Soliannikova O.V., Rykun V.S., Berdnikova E.V., Sumina M.S., Dmitrienko V.N. The influence of water soluble antioxidant agent (mexidol) on optic nerve and blood flow velocity in ocular and orbital arteries in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2012; 128(4):35-41. (In Russ.)].
35. Гусев А.Н., Красногорская В.Н. Антиоксиданты в комплексном лечении открытоугольной глаукомы далеко зашедшей стадии. *Вестник офтальмологии* 2016; 132(1):63-67. [Gusev A.N., Krasnogorskaya V.N. Antioxidants in complex treatment of far-advanced open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2016; 132(1):63-67. (In Russ.)].

36. Давыдова Н.Г., Кузнецова Т.П., Борисова С.А., Абдулкадырова М.Ж. Влияние ноотропов на зрительные функции и антиокислительную активность слезы больных первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2006; 122(6): 42-45. [Davydova N.G., Kuznetsova T.P., Borisova S.A., Abdulkadyrova M.Zh. Effects of nootropic agents on visual functions and lacrimal antioxidative activity in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2006; 122(6):42-45. (In Russ.)].
37. Даутова З.А., Митрофанова Н.В. Клиническая эффективность Витрум Мемори (Vitrum Memory) при глаукоме и сухой форме возрастной макулодистрофии. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(4):102-109. [Dautova Z.A., Mitrofanova N.V. Clinical efficacy of Vitrum Memory in patients with glaucoma and dry form of age-related macular degeneration. *Vestn oftalmol* 2014; 130(4): 102-109. (In Russ.)].
38. Джуматаева З.А. Аналоги простагландинов в лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2016; 132(4):62-67. [Dzhumataeva Z.A. Prostaglandin analogues in glaucoma treatment. *Vestn oftalmol* 2016; 132(4):62-67. (In Russ.)].
39. Долгова И.Г., Малишевская Т.Н., Шатских С.В., Лазарева Т.П., Ампилова Т.П., Немцова И.В., Доркина И.Л., Антипина Н.А., Калинина О.Н. Эффективность витаминно-минерального комплекса «Фокус форте» в комплексной терапии первичной открытоугольной глаукомы и возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(2):70-75. [Dolgova I.G., Malishevskaya T.N., Shatskikh S.V., Lazareva T.P., Ampilova T.P., Nemtsova I.V., Dorkina I.L., Antipina N.A., Kalinina O.N. Efficacy of vitamin mineral complex «Focus forte» in combined treatment of primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration. *Vestn oftalmol* 2013; 129(2):70-75. (In Russ.)].
40. Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Смолякова Г.П. Применение эпителина для лечения различных типов нестабилизированного течения глаукомы после нормализации внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(1):5-7. [Egorov V.V., Sorokin E.L., Smoliakova G.P. Tration of epithalamine for unstable glaucoma of different types after the normalization of intraocular pressure. *Vestn oftalmol* 2003; 119(1):5-7. (In Russ.)].
41. Егоров Е.А., Гветадзе А.А., Давыдова Н.Г. Антиоксидантный препарат в нейропротективной терапии при глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(2):67-69. [Egorov E.A., Gvetadze A.A., Davydova N.G. Antioxidant agents in neuroprotection treatment of glaucoma. *Vestn oftalmol* 2013; 129(2):67-69. (In Russ.)].
42. Еричев В.П., Будзинская М.В., Карпилова М.А., Юлова А.Г., Смирнова Т.В., Андреева И.В., Шеголева И.В., Плюхова А.А. Оценка эффективности анти-VEGF терапии у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации и глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(3):27-33. [Erichiev V.P., Budzinskaya M.V., Karpilova M.A., Yulova A.G., Smirnova T.V., Andreeva I.V., Shchegoleva I.V., Plyukhova A.A. Evaluating the efficacy of anti-VEGF therapy in patients with exudative age-related macular degeneration and concomitant glaucoma. *Vestn oftalmol* 2015; 131(3):27-33. (In Russ.)].
43. Еричев В.П., Мазурова Ю.В. Холиномиметики центрального действия в комплексной терапии прогрессирующей глаукомной нейропатии. *Вестник офтальмологии* 2016; 132(2):33-37. [Erichiev V.P., Mazurova Yu.V. Centrally acting cholinomimetics in the complex therapy of progressive glaucomatous optic neuropathy. *Vestn oftalmol* 2016; 132(2):33-37. (In Russ.)].
44. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Лебедев О.И., Столяров Г.М. Медикаментозная активация увеосклерального оттока внутриглазной жидкости при глаукоме: патогенетические аспекты. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4):83-87. [Zolotarev A.V., Karlova E.V., Lebedev O.I., Stoliarov G.M. Medication assisted activation of unweoscleral outflow of intraocular fluid in glaucoma: pathogenic aspects. *Vestn oftalmol* 2013; 129(4):83-87. (In Russ.)].
45. Зуева М.В., Арапиев М.В., Чапенко И.В., Ловпаче Д.Н., Маглакелидзе Н.М., Лантух Е.П. Морфофункциональные особенности изменения ганглиозных клеток сетчатки при физиологическом старении и в ранней стадии глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2016; 132(1):36-42. [Zueva M.V., Arapiiev M.V., Tsapenko I.V., Lovpache D.N., Maglakelidze N.M., Lantukh E.P. Distinctive morphological and functional changes in retinal ganglion cells associated with normal aging and early stage of glaucoma. *Vestn oftalmol* 2016; 132(1):36-42. (In Russ.)].
46. Леонова Е.С., Поляков С.В., Позднякова М.А., Ярыгина Е.П., Семисынов С.О. Опыт нейропротекторной терапии первичной открытоугольной глаукомы на основе применения различных форм мексидола. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(6):91-94. [Leonova E.S., Polyakov S.V., Pozdnyakova M.A., Yarygina E.P., Semisynov S.O. An experience with neuroprotective therapy of primary open-angle glaucoma based on the use of different dosage forms of Mexidol. *Vestn oftalmol* 2015; 131(6):91-94. (In Russ.)].
47. Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Кузьмин А.Г., Толкачева А.А. Оценка эффективности терапии препаратом Ганфорт у пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(3):45-48. [Lipatov D.V., Chistiakov T.A., Kuz'min A.G., Tolkaicheva A.A. Evaluation of the effectiveness of Ganfort treatment in patients with secondary neovascular glaucoma associated with diabetes mellitus. *Vestn oftalmol* 2014; 130(3):45-48. (In Russ.)].
48. Макашова Н.В., Васильева А.Е., Морозова Н.Е., Ронзина И.А. Применение полипептидного препарата Ретиналамин в лечении глаукомной оптической нейропатии. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(4):71-80. [Makashova N.V., Vasil'eva A.E., Morozova N.E., Ronzina I.A. Application of Retinalamin for the treatment of glaucomatous optic neuropathy. *Vestn oftalmol* 2014; 130(4):71-80. (In Russ.)].
49. Макашова Н.В., Киселева Т.Н., Ронзина И.А., Васильева А.Е. Влияние вазоактивных препаратов на зрительные функции и гемодинамику глаза у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):55-59. [Makashova N.V., Kiseleva T.N., Ronzina I.A., Vasil'eva A.Ye. Effect of vasoactive drugs on visual functions and ocular hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2008; 124(5):55-59. (In Russ.)].
50. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции оксидативного стресса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(5):67-73. [Malishevskaya T.N., Dolgova I.G. Options for correction of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2014; 130(5):67-73. (In Russ.)].
51. Онищенко А.Л., Димаксян М.В., Колбаско А.В., Жилина Н.М. Лечение первичной открытоугольной глаукомы бетаксололом без консерванта: оценка гипотензивного эффекта и глазной поверхности. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(2):76-80. [Onishchenko A.L., Dimaksian M.V., Kolbasko A.V., Zhilina N.M. Preservative-free betaxolol for POAG patients: evaluation of hypotensive effect and ocular surface safety. *Vestn oftalmol* 2015; 131(2):76-80. (In Russ.)].
52. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Сафронова М.А., Исаков И.Н. Причины резистентности ВГД к гипотензивной терапии у больных с глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2016; 132(3):49-51. [Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Safronova M.A., Isakov I.N. Reasons for intraocular pressure to resist hypotensive therapy in glaucoma patients. *Vestn oftalmol* 2016; 132(3):49-51. (In Russ.)].
53. Плотников М.Б., Шилов О.Г., Хатминский Н.Ю., Запускалов И.В., Фетисов А.А., Филиппова С.В., Балюк Н.А., Хатминский Ю.Ф., Пронин М.П., Федорова Н.Ф. Препарат «Полиосм» в лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(6):38-39. [Plotnikov M.B., Shilova O.G., Khatminskii N.Yu., Zapuskalov I.V., Fetisov A.A., Filippova S.V., Balyuk N.A., Khatminskii Yu.F., Pronin M.P., Fedorova N.F. «Poliosm» drug in glaucoma treatment. *Vestn oftalmol* 2003; 119(6):38-39. (In Russ.)].
54. Слепова О.С., Фролов М.А., Морозова Н.С., Фролов А.М., Ловпаче Д.Н. Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции. *Вестник офтальмологии* 2012; 128(4):27-31. [Slepova O.S., Frolov M.A., Morozova N.S., Frolov A.M., Lovpache Dzh.N. Markers of Fas-mediated apoptosis in primary open-angle glaucoma and opportunities of their pharmacological correction. *Vestn oftalmol* 2012; 128(4):27-31. (In Russ.)].
55. Страхов В.В. Комментарий к статье А.Л. Онищенко и соавт. «Причины резистентности ВГД к гипотензивной терапии у больных с глаукомой». *Вестник офтальмологии* 2016; 132(3):52. [Strakhov V.V. Comment on the article by Onishchenko A.L. et al. «Reasons for intraocular pressure to resist hypotensive therapy in glaucoma patients». *Vestn oftalmol* 2016; 132(3):52. (In Russ.)].
56. Тутуши О.А., Шляпужникова А.В., Листопадова Н.А. Сравнительный анализ качества жизни пациентов, получающих β-блокаторы и ксалатан (латанопрост). *Вестник офтальмологии* 2005; 121(4):41-43. [Tugushi O.A., Shliapuzhnikova A.V., Listopadova N.A. Comparative analysis of life quality in patients receiving β-blockers and xalathane (latanoprost). *Vestn oftalmol* 2005; 121(4):41-43. (In Russ.)].

57. Фролов М.А., Гончар П.А., Барашков В.И., Кумар В., Морозова Н.С., Фролов А.М., Казакова К.А. Влияние парентерального применения цитиколина на зрительные функции и качество жизни больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2011; 127(5):18-21. [Frolov M.A., Gonchar P.A., Barashkov V.I., Kumar V., Morozova N.S., Frolov A.M., Kazakova K.A. The effect of parenteral citicoline on visual functions and life quality of patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2011; 127(5):18-21. (In Russ.)].
58. Шкребец Г.В. Медикаментозная коррекция гемодинамических, реологических и метаболических изменений у пациентов молодого возраста с глаукомой в сочетании с близорукостью. *Вестник офтальмологии* 2011; 127(5):38-41. [Shkrebits G.V. Medical treatment for correction of hemodynamic, rheological and metabolic changes in young patients with glaucoma associated with myopia. *Vestn oftalmol* 2011; 127(5):38-41. (In Russ.)].
59. Штилерман А.Л., Михальский Э.А., Лысяк И.В. Комбинированное лечение больных глаукомой с нестабилизированным течением. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(5):28-31. [Shtilerman A.L., Mikhalskiy E.A., Lysyak I.V. Combined treatment in patients with unstabilized glaucoma. *Vestn oftalmol* 2010; 126(5):28-31. (In Russ.)].
60. Babushkin A.E. Модификация задней склерцикломии в лечении цилиохориоидальной отслойки после антиглаукоматозных операций. *Вестник офтальмологии* 1992; 108(4-6):11-12. [Babushkin A.E. Modification of posterior sclerectomy in the treatment of ciliochoroidal detachment after antiglaucomatous operations. *Vestn oftalmol* 1992; 108(4-6):11-12. (In Eng.)].
61. Batmanov I.E., Ziangirova G.G., Kolesnikova L.N., Fink E.K. Experimental use of a cytostatic and a corticosteroid on a collagen implant in surgery for glaucoma. *Вестник офтальмологии* 1996; 112(4):14-16. (In Eng.)].
62. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Будзинская М.В., Карпилова М.А., Щеголева И.В., Гурова И.В., Чикун Е.А. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома: мониторинг внутриглазного давления после интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии* 2012; 128(6):3-5. [Avetisov S.E., Erichev V.P., Budzinskaya M.V., Karpilova M.A., Shchegoleva I.V., Gurova I.V., Chikun E.A. Age-related macular degeneration and glaucoma: intraocular pressure monitoring after intravitreal injections. *Vestn oftalmol* 2012; 128(6):3-5. (In Russ.)].
63. Алексеев Б.Н., Шмырева В.Ф., Полуторнов А.Л. Клинический способ оценки послеоперационного рубцевания и превентивная терапия цитостатиками после антиглаукоматозных операций. *Вестник офтальмологии* 1986; 102(6):15-20. [Alekseev B.N., Shmyreva V.F., Polutornov A.L. Clinical method of postoperative scarring evaluation and preventive therapy with cytostatics after antiglaucomatous operations. *Vestn oftalmol* 1986; 102(6):15-20. (In Russ.)].
64. Алексеев В.Н., Левко М.А., Салах М.Х. Отдаленные результаты хирургического лечения вторичной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2011; 127(1):45-48. [Alexeyev V.N., Levko M.A., Salah Mohammed Hamed. Long-term results of secondary glaucoma surgical treatment. *Vestn oftalmol* 2011; 127(1):45-48. (In Russ.)].
65. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулдзе Н.Г. Современные тенденции развития непроникающей хирургии глауком. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(3):4-7. [Astakhov S.Yu., Astakhov Yu.S., Zumbulidze N.G. Modern trends of development of the nonpenetrating surgery in glaucoma. *Vestn oftalmol* 2004; 120(3):4-7. (In Russ.)].
66. Бабушкин А.Э. Значение склерального лоскута в хирургии глаукомы (обзор литературы). *Вестник офтальмологии* 1991; 107(3):72-77. [Babushkin A.E. Scleral flap importance in glaucoma surgery (a review of the literature). *Vestn oftalmol* 1991; 107(3):72-77. (In Russ.)].
67. Бабушкин А.Э. О фильтрационной псевдоподушечке. *Вестник офтальмологии* 1990; 106(7):416-418. [Babushkin A.E. On the filtration bleb. *Vestn oftalmol* 1990; 106(7):416-418. (In Russ.)].
68. Батманов Ю.Е., Евграфов В.Ю., Гулиев Ф.В. Проблемы современной хирургии глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(4):53-56. [Batmanov Yu.Ye., Yevgrafov V.Yu., Guliyev F.V. Problems of modern surgery for glaucoma. *Vestn oftalmol* 2008; 124(4):53-56. (In Russ.)].
69. Бахареv А.В., Батманов Ю.Е. Результаты модифицированной одномоментной операции при катаракте с глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2007; 123(4):6-9. [Bakharev A.V., Batmanov Iu.E. Results of modified one-stage operation for cataract and glaucoma. *Vestn oftalmol* 2007; 123(4):6-9. (In Russ.)].
70. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И. Применение анти-VEGF-препаратов в лечении неоваскулярной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2012; 128(5):50-53. [Bikbov M.M., Babushkin A.E., Orenburkina O.I. Anti-VEGF-agents in treatment of neovascular glaucoma. *Vestn oftalmol* 2012; 128(5):50-53. (In Russ.)].
71. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Чайка О.В., Оренбуркина О.И., Матюхина Е.Н. Результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с применением фистулизирующих операций и дренажа Ahmed. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(2):8-11. [Bikbov M.M., Babushkin A.E., Chaika O.V., Orenburkina O.I., Matiukhina E.N. Results of fistulizing and Ahmed valve surgery for treatment of refractory glaucoma. *Vestn oftalmol* 2014; 130(2):8-11. (In Russ.)].
72. Бойко Э.В., Куликов А.Н., Скворцов В.Ю. Оценка эффективности и безопасности применения диод-лазерной транссклеральной термотерапии цилиарного тела как способа лечения рефрактерной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(5):64-66. [Boiko E.V., Kulikov A.N., Skvortsov V.Iu. Evaluating the effectiveness and safety of diode laser trans-scleral thermotherapy of the ciliary body as a treatment for refractory glaucoma. *Vestn oftalmol* 2014; 130(5):64-66. (In Russ.)].
73. Большунов А.В., Ильина Т.С., Полева Р.П. Современные технологии лазерного лечения глауком. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(4):17-19. [Bol'shunov A.V., Il'ina T.S., Poleva R.P. Modern technologies of laser therapy in glaucoma. *Vestn oftalmol* 2003; 119(4):17-19. (In Russ.)].
74. Бянкина И.Н., Катин В.И. Использование блокад крылонебного ганглия в лечении злокачественной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2006; 122(2):35-36. [Biankina I.N., Katin V.I. Use of pterygopalatine ganglionic block in the treatment of malignant glaucoma. *Vestn oftalmol* 2006; 122(2):35-36. (In Russ.)].
75. Введенский А.С., Юсеф С.Н., Шарнина Т.В., Воробьева М.В. Гипотензивная эффективность комбинированного патогенетически ориентированного хирургического лечения катаракты и первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(6):19-23. [Vvedenskiy A.S., Iusef S.N., Sharnina T.V., Vorob'eva M.V. Hypotensive efficacy of combined pathogenetically oriented surgical treatment of cataract and primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2013; 129(6):19-23. (In Russ.)].
76. Воронин Г.В., Машкова Н.А. Первый опыт применения интраокулярной линзы с фиксацией к радужке у больных с открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2012; 128(6):38-40. [Voronin G.V., Mashkova N.A. The first experience of iris-fixed intraocular lens implantation in patients with open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2012; 128(6):38-40. (In Russ.)].
77. Гусаревич О.Г., Нурланбаева А.Е., Гусаревич А.А., Фурсова А.Ж., Фенькова О.Г., Айдагулова С.В. Результаты ультразвуковой биомикроскопии зоны хирургического вмешательства при рефрактерной глаукоме в условиях местного применения гипотензивных средств. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(3):45-49. [Gusarevich O.G., Nurlanbayeva A.E., Gusarevich A.A., Fursova A.Zh., Fen'kova O.G., Aydagulova S.V. Ultrasound biomicroscopy findings in the area of previous surgical intervention in refractory glaucoma patients under topical ocular hypotensive therapy. *Vestn oftalmol* 2015; 131(3):45-49. (In Russ.)].
78. Даниленко О.В., Большунов А.В. Лазерная иридэктомия и анатомо-функциональные показатели при первичной закрытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(3):54-59. [Danilenko O.V., Bol'shunov A.V. Laser iridectomy and anatomical and functional parameters in primary angle-closure glaucoma. *Vestn oftalmol* 2014; 130(3):54-59. (In Russ.)].
79. Душин Н.В., Трубилин В.Н., Беляев В.С., Барашков В.И., Гончар П.А., Фролов М.А., Кравчинина В.В., Семин С.Б. Хирургическое лечение некоторых форм вторичной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(2):6-10. [Dushin N.V., Trubilin V.N., Beliaev V.S., Barashkov V.I., Gonchar P.A., Frolov M.A., Kravchinnina V.V., Semin S.B. Surgical treatment of certain forms of secondary glaucoma. *Vestn oftalmol* 2003; 119(2):6-10. (In Russ.)].
80. Евстигнеева Ю.В. Коллагенодренирование в хирургии рефрактерной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2011; 127(1):36-38. [Yevstigneyeva Yu.V. Collagen implant in refractory glaucoma surgery. *Vestn oftalmol* 2011; 127(1):25-29. (In Russ.)].
81. Еременко А.И., Могильная Г.М., Гюнтер В.Э., Сахнов С.Н., Стеблюк А.Н. Новый метод микродренирования эндопротезом из пористого никелида титана в повторной хирургии некомпенсированной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2006; 122(5):12-14. [Eremenko A.I., Mogil'naia G.M., Gyunter V.E., Sakhnov S.N., Steblyuk A.N. New method microdrainage endoprosthesis from porous nickel-titanium in repeat surgery of unbalanced open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2006; 122(5):12-14. (In Russ.)].

- Giunter V.E., Sakhnov S.N., Stebliuk A.N. A new method for micro drainage using a porous titanium nickleide endoprosthesis in resurgery of uncompensated glaucoma. *Vestn oftalmol* 2006; 122(5):12-14. (In Russ.).
82. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина А.Е. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(3):25-29. [Erichov V.P., Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya O.A., Dugina A.E. Changes in some immunological parameters of lacrimal fluid in excess scarring after antiglaucoma surgery in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2010; 126(3):25-29. (In Russ.).]
 83. Ермолаев А.П. Дренирование витреального пространства при гипертензивном болевом синдроме на глазах с терминальной стадией глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(4):7-10. [Yermolayev A.P. Vitreous space drainage in hypertensive pain-syndrome on the eyes with terminal glaucoma. *Vestn oftalmol* 2008; 124(4):7-10. (In Russ.).]
 84. Ермолаев А.П., Усов А.В. Трансцилиарное дренирование витреальной полости как способ лечения гипертензионного болевого синдрома при терминальных глаукомах. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(1):25-30. [Ermolaev A.P., Usov A.V. Transciliary vitreous drainage as a treatment method for hypertensive pain syndrome in terminal glaucoma. *Vestn oftalmol* 2014; 130(1):25-30. (In Russ.).]
 85. Запускалов И.В., Кочмала О.Б., Кривошеина О.И. Современные аспекты хирургии вторичной посттравматической глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2009; 125(5):60-63. [Zapuskalov I.V., Kochmala O.B., Krivosheina O.I. Modern aspects of secondary posttraumatic glaucoma surgery. *Vestn oftalmol* 2009; 125(5):60-63. (In Russ.).]
 86. Каспаров А.А., Маложен С.А. Антиглаукоматозные операции дренирования в реконструкции переднего отдела глаза. *Вестник офтальмологии* 1993; 109(1):6-8. [Kasparov A.A., Malozhen S.A. Antiglaucomatous drainage operations in the reconstruction of the anterior part of the eye. *Vestn oftalmol* 1993; 109(1):6-8. (In Russ.).]
 87. Каспаров А.А., Маложен С.А., Труфанов С.В., Розина В.Н. Трубоччатые микродренажи и консервированный амнион при патологиях роговицы, сочетающихся с глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(4):10-13. [Kasparov A.A., Malozhen S.A., Trufanov S.V., Rozinova V.N. Conduit drainage and conserved amnion in pathologies of the cornea concomitant with glaucoma. *Vestn oftalmol* 2003; 119(4):10-13. (In Russ.).]
 88. Краснов М.М., Аюбян В.С., Ильина Т.С. Лазерное лечение первичной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1982; 98(5):18-22. [Krasnov M.M., Ayubyan V.S., Il'ina T.S. Laser treatment of primary glaucoma. *Vestn oftalmol* 1982; 98(5):18-22. (In Russ.).]
 89. Краснов М.М., Каспаров А.А., Мусаев П.И. О результатах интрасклеральной капсулопластики в лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1984; 100(4):12-14. [Krasnov M.M., Kasparov A.A., Musaev P.I. On the results of intrascleral capsuloplastics in the glaucoma treatment. *Vestn oftalmol* 1984; 100(4):12-14. (In Russ.).]
 90. Курышева Н.И., Марных С.А., Борзинков С.А., Бочкарев М.В., Долгина Е.Н., Кизеев М.В. Применение физиологических регуляторов репарации в хирургии глаукомы (клинико-иммунологическое исследование). *Вестник офтальмологии* 2005; 121(6):21-25. [Kuryshcheva N.I., Marnykh S.A., Borzinkov S.A., Bochkarev M.V., Dolgina E.N., Kizeev M.V. Use of physiological reparation regulators in glaucoma surgery: a clinicoimmunological study. *Vestn oftalmol* 2005; 121(6):21-25. (In Russ.).]
 91. Литвинова Г.Г., Ильина Т.С., Казакова Е.Л. Перспективы применения диодного лазера для трабекулопластики в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1998; 114(5):10-13. [Litvinova G.G., Il'ina T.S., Kazakova E.L. Perspectives of a diode laser trabeculoplasty in the primary open-angle glaucoma treatment. *Vestn oftalmol* 1998; 114(5):10-13. (In Russ.).]
 92. Маложен С.А. Опыт одномоментного применения цитостатиков и имплантации отечественных трубоччатых микродренажей в хирургии рефрактерной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(6):60-61. [Malozhen S.A. Experience of single-stage use of cytostatics and implantation of Russian tube microdrainages in the surgery of refractory glaucoma. *Vestn oftalmol* 2008; 124(6):60-61. (In Russ.).]
 93. Мамедов Н.Г., Штилерман А.Л. Сравнительные исследования эффективности лазертрабекулопластики у больных первичной открытоугольной глаукомой с различной степенью пигментации структур трабекулярного аппарата глаза. *Вестник офтальмологии* 1986; 102(5):17-20. [Mamedov N.G., Shtilerman A.L. Comparative studies of the laser trabecular surgery effectiveness in patients with primary open-angle glaucoma with varying pigmentation levels of the trabecular meshwork. *Vestn oftalmol* 1986; 102(5):17-20. (In Russ.).]
 94. 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.).]
 95. Нестеров А.П., Бабушкин А.Э. О влиянии способа формирования конъюнктивального лоскута при антиглаукоматозных фистулизирующих операциях на развитие стойкого приобретенного птоза верхнего века. *Вестник офтальмологии* 1989; 105(5):49-52. [Nesterov A.P., Babushkin A.E. On the influence of the method of conjunctival flap formation in antiglaucomatous fistulizing operations on the development of persistent acquired ptosis of the upper eyelid. *Vestn oftalmol* 1989; 105(5):49-52. (In Russ.).]
 96. Нестеров А.П., Егоров Е.А., Бабушкин А.Э., Колесникова Л.Н. Трабекулоэктомия с послойной резекцией склеры в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1989; 105(6):10-14. [Nesterov A.P., Egorov E.A., Babushkin A.E., Kolesnikova L.N. Trabeculectomy with a layer-by-layer resection of the sclera in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 1989; 105(6):10-14. (In Russ.).]
 97. Нечеснюк С.Ю., Игнат'ев С.А., Алексеев И.Б., Шутько Е.Ю. Ретроспективный анализ причин энуклеации глазного яблока после антиглаукомной операции. *Вестник офтальмологии* 2012; 128(3):18-22. [Nechesniuk S.Iu., Ignat'ev S.A., Alekseev I.B., Shut'ko E.Iu. Retrospective analysis of causes of enucleations after anti-glaucomatous surgery. *Vestn oftalmol* 2012; 128(3):18-22. (In Russ.).]
 98. Овчинникова А.В. Особенности хирургически сформированной дренажной зоны у детей с глаукомой после интраоперационного применения митомицина с по данным ультразвуковых методов исследования. *Вестник офтальмологии* 2011; 127(1):25-29. [Ovchinnikova A.V. Specifics of surgically created draining zone in children with glaucoma after intraoperative mitomycin c according to ultrasonographic data. *Vestn oftalmol* 2011; 127(1):25-29. (In Russ.).]
 99. Олиневич В.Б., Ганцовский П.И., Мамиконян В.Р., Цветкова И.В. Способ хирургического лечения неоваскулярной терминальной глаукомы (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии* 2008; 124(4):5-7. [Olinevich V.B., Gantsovsky P.I., Mamikonyan V.R., Tsvetkova I.V. A surgical treatment for neovascular terminal glaucoma (preliminary communication). *Vestn oftalmol* 2008; 124(4):5-7. (In Russ.).]
 100. Петров С.Ю., Вострухин С.В., Асламзова А.Э., Шерстнева Л.В. Современная минимально инвазивная хирургия глауком. *Вестник офтальмологии* 2016; 132(3):96-102. [Petrov S.Yu., Vostrukhin S.V., Aslamazova A.E., Sherstneva L.V. Modern methods of minimally invasive glaucoma surgery. *Vestn oftalmol* 2016; 132(3):96-102. (In Russ.).]
 101. Поздеева Н.А., Горбунова Н.Ю., Паштаев Н.П. Эффективность клапанных дренажных устройств при вторичной глаукоме у пациентов с искусственной иридохрусталиковой диафрагмой. *Вестник офтальмологии* 2011; 127(4):41-45. [Pozdeyeva N.A., Gorbunova N.Y., Pashtayev N.P. Efficacy of valve drainage devices in secondary glaucoma in patients with artificial iridolenticular diaphragm. *Vestn oftalmol* 2011; 127(4):41-45. (In Russ.).]
 102. Прокофьева М.И. Гистопатогенетические аспекты формирования фильтрационных подушечек после антиглаукоматозных операций и методы их коррекции. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(1):49-50. [Prokof'eva M.I. Histopathogenetic aspects of bleb formation after antiglaucomatous operations and methods of bleb correction. *Vestn oftalmol* 2003; 119(1):49-50. (In Russ.).]

103. Свирин А.В., Сяньжу Х., Елисеева Т.О. Эффективность субтеноновой имплантации коллагеновой губки при лечении глаукоматозной атрофии зрительного нерва. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(3):6-8. [Svirin A.V., Sian'zhu Khou, Eliseeva T.O. The efficiency of subtenon implantation of collagen sponge in the treatment of glaucomatous atrophy of the optic nerve. *Vestn oftalmol* 2003; 119(3):6-8. (In Russ.)].
104. Сидоров Э.Г., Перчикова О.И., Шмырева В.Ф., Полуторнов А.Л. Применение цитостатиков в качестве противорубцовых средств после антиглаукоматозных операций в детском и молодом возрасте. *Вестник офтальмологии* 1992; 108(3):5-7. [Sidorov E.G., Perchikova O.I., Shmyreva V.F. The use of cytostatics as an anti-scarring remedy after antiglaucomatous operations in childhood and young age. *Vestn oftalmol* 1992; 108(3):5-7. (In Russ.)].
105. Степанов А.В. Дренаж Ахмеда в хирургии глаукомы рефрактерной посттравматической. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):28-32. [Stepanov A.V. Ahmed's drainage in surgery of refractory posttraumatic glaucoma. *Vestn oftalmol* 2008; 124(5):28-32. (In Russ.)].
106. Труфанов С.В., Маложен С.А. Комбинированное хирургическое лечение буллезной кератопатии при сопутствующей некомпенсированной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(2):64-67. [Trufanov S.V., Malozhen S.A. Combined surgical treatment for bullous keratopathy with concomitant uncompensated glaucoma. *Vestn oftalmol* 2015; 131(2):64-67. (In Russ.)].
107. Труфанов С.В., Маложен С.А. Современные возможности функциональной реабилитации больных с буллезной кератопатией и сопутствующей глаукомой на основе эндотелиальной кератопластики. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(2):27-31. [Trufanov S.V., Malozhen S.A. Modern endothelial keratoplasty-based options for visual rehabilitation of patients with bullous keratopathy and concomitant glaucoma. *Vestn oftalmol* 2014; 130(2):27-31. (In Russ.)].
108. Хватова А.В., Теплинская Л.Е., Мазанова Е.В. Осложнения трабекулэктомии при врожденной глаукоме у детей. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(1):16-20. [Khvatova A.V., Teplinskaya L.E., Mazanova E.V. Complications after trabeculectomy at congenital glaucoma in children. *Vestn oftalmol* 2003; 119(1):16-20. (In Russ.)].
109. Хомчик О.В., Большунов А.В., Ильина Т.С. Лазерные циклодеструктивные технологии в лечении глауком. *Вестник офтальмологии* 2012; 128(3):54-59. [Khomchik O.V., Bol'shunov A.V., Il'ina T.S. Laser cyclodestructive procedures in glaucoma treatment. *Vestn oftalmol* 2012; 128(3):54-59. (In Russ.)].
110. 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 a cytokine complex on wound healing after a filtering antiglaucomatous operation. Histopathological and immunochemical findings. *Vestn oftalmol* 2000; 116(1):5-8. (In Russ.)].
111. Шаймова В.А., Шаймов Р.Б., Голощапов К.П. Селективная трабекулопластика в сочетании с вазоактивными препаратами в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2009; 125(5):28-30. [Shaimova V.A., Shaimov R.B., Goloshchapov K.P. Selective trabeculoplasty in combination with vasoactive agents in the complex treatment of primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2009; 125(5):28-30. (In Russ.)].
112. Шмырева В.Ф., Краснов М.М., Мостовой Е.Н. Декомпрессионные операции на зрительном нерве при глаукоме. *Вестник офтальмологии* 1989; 105(5):8-12. [Shmyreva V.F., Krasnov M.M., Mostovoi E.N. Decompressive operations on the optic nerve in glaucoma. *Vestn oftalmol* 1989; 105(5):8-12. (In Russ.)].
113. Шмырева В.Ф., Мостовой Е.Н. О применении цитостатической терапии 5-фторурацилом в хирургии глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(3):7-10. [Shmyreva V.F., Mostovoi E.N. The use of cytostat therapy with 5-fluorouracil in surgery of glaucoma. *Vestn oftalmol* 2004; 120(3):7-10. (In Russ.)].
114. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Пимениди М.К. Контролируемая цитостатическая терапия в ранние сроки после антиглаукоматозной хирургии (предварительные результаты). *Вестник офтальмологии* 2007; 123(1):12-14. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Pimenidi M.K. Controlled cytostatic therapy in the early periods after surgery for glaucoma: preliminary results. *Vestn oftalmol* 2007; 123(1):12-14. (In Russ.)].
115. Юсеф Ю.Н., Введенский А.С. Экстракция катаракты у больных с открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(3):59-61. [Yusef Yu.N., Vvedensky A.S. Cataract extraction in patients with open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2008; 124(3):59-61. (In Russ.)].
116. Wood C.A. A system of ophthalmic operations; being a complete treatise on the operative conduct of ocular diseases and some extraocular conditions causing eye symptoms. Chicago, Cleveland press; 1911.
117. Hirschberg J. The History of Ophthalmology. Bonn, Germany: JP Wayenborgh; 1994.
118. Herbert H. The Operative Treatment of Glaucoma. [With plates.]. London: Baillie & Co.; 1923.
119. Sugar H.S. The glaucomas. 2d ed. New York: Hoeber-Harper; 1957; 516 p.
120. Harris D. Sympathetic ophthalmia following iridencleisis. Case report and incidence. *Am J Ophthalmol* 1961; 51:829-831.
121. Hoffmann-Egg L. Sympathetic ophthalmia after iridencleisis with extensive cell accumulation over the retinal vessels. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde* 1952; 123(4-5):207-211.
122. Elliot R.H. Preliminary note on a new operative procedure for the establishment of a filtering cicatrix in the treatment of glaucoma. *Ophthalmoscope* 1909; 7:804.
123. Spaeth E.B. Symposium: Glaucoma surgery. All imaginable types. I. History of early surgical treatment. *Transactions - Pennsylvania Academy of Ophthalmology and Otolaryngology* 1975; 28(2):138-141.
124. Anwar M. Modifications of Scheie's operation. *Br J Ophthalmol* 1970; 54(4):269-272.
125. Scheie H.G. Retraction of scleral wound edges as a fistulizing procedure for glaucoma. *Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology* 1958; 62(6):803-811; discussion 811-802.
126. Cairns J.E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968; 66(4):673-679.
127. Grant W.M. Further studies on facility of flow through the trabecular meshwork. *Arch Ophthalmol* 1958; 60:523.
128. Allen L., Burian H.M. Trabeculectomy ab externo. A new glaucoma operation: technique and results of experimental surgery. *Am J Ophthalmol* 1962; 53:19-26.
129. Strachan I.M. A method of trabeculectomy with some preliminary results. *Br J Ophthalmol* 1967; 51(8):539-546.
130. Краснов М.М., Колесникова Л.Н. Трабекулоэктомия в системе хирургического лечения глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1969; 6:54-57. (In Russ.)].
131. Krasnov M.M. Microsurgery of glaucoma. Indications and choice of techniques. *Am J Ophthalmol* 1969; 67(6):857-864.
132. Watson P.G., Barnett F. Effectiveness of trabeculectomy in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1975; 79(5):831-845.
133. Watson P.G. Trabeculectomy: A modified ab externo technique. *Ann Ophthalmol* 1970; 2:199-206.
134. Nesterov A.P., Federova N.V., Batmanov Y.E. Sinus trabeculectomy. Preliminary results of 100 operations. *Br J Ophthalmol* 1972; 56(11):833-839.
135. Razeghinejad M.R., Spaeth G.L. A history of the surgical management of glaucoma. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 2011; 88(1):E39-47. doi:10.1097/OPX.0b013e3181fe2226.
136. Bettin P., Khaw P.T. Glaucoma surgery. Basel: Karger; 2012.

Поступила: 02.01.2017

Циклоспорин А в хирургическом лечении глаукомы: перспективы и возможности

Германова В.Н., клинический ординатор¹;
Волжанин А.В., ординатор²;
Золотарев А.В., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой¹;
Карлова Е.В., к.м.н., заведующая отделением³;
Петров С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник².

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра офтальмологии, 443068, Российская Федерация, Самара, ул. Ново-Садовая, 158;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А;

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

Основной причиной неэффективности хирургического лечения глаукомы является послеоперационное рубцевание. Для его профилактики в разное время было предложено использование различных дренажей и имплантов, интра- или послеоперационное использование лекарственных веществ. Наибольшее распространение получило применение Митомцина-С и 5-фторурацила. Данные вещества значительно повышают эффективность хирургических вмешательств при глаукоме, однако их использование во время гипотензивных вмешательств зачастую приводит к осложнениям. В настоящее время проводятся исследования по поиску более безопасной, но в то же время достаточно эффективной замены вышеперечисленным препаратам в хирургическом лечении глаукомы для профилактики послеоперационного рубцевания. Рядом зарубежных авторов

в качестве альтернативы было предложено использование циклоспорина А. Данный препарат избирательно действует на Т-лимфоциты, ингибируя синтез интерлейкина-2 – одного из ключевых медиаторов воспаления, запускающих каскад реакций, приводящих в итоге к избыточной пролиферации фибробластов. В обзоре представлены патофизиологические аспекты рубцевания после гипотензивных вмешательств и методы борьбы с ним. Рассмотрен механизм действия циклоспорина А, представлены результаты исследований эффективности данного препарата, а также безопасности его применения при хирургическом лечении глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хирургия глаукомы, циклоспорин А, рубцевание, цитокины, фибробласты, интерлейкин-2, Т-лимфоциты, воспаление.

ENGLISH

Cyclosporine A in glaucoma surgery: perspectives and opportunities

Germanova V.N., Resident¹;
Volzhanin A.V., Resident²;
Zolotarev A.V., Med.Sc.D., Head of Department¹;
Karlova E.V., Ph.D., Head of Department³;
Petrov S.Yu., Ph.D., Leading Research Associate².

¹Samara State Medical University, Ophthalmology Department, 158 Novo-Sadovaya str., Samara, Russian Federation, 443068;

²Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

³Eroshvskiy Eye Hospital, Glaucoma Department, 158 Novo-Sadovaya str., Samara, Russian Federation, 443068.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Карлова Елена Владимировна, e-mail: karlova@inbox.ru

Abstract

Postoperative scarring is one of the main reasons of glaucoma surgery failure. At different times it has been proposed to use various drainage implants, intra- or postoperative medications in order to prevent scarring. Mitomycin-C and 5-fluorouracil are widely used today for this purpose. These medications are effective in glaucoma surgery but often lead to severe complications. Nowadays investigations are being carried out in order to find a safer but not less effective substitution to them. Some foreign authors have proposed to use Cyclosporine-A (CsA)

as an alternative. CsA selectively affects T-cells causing Interleukin-2 (IL-2) synthesis inhibition. IL-2 is one of the key inflammatory mediators triggering inflammatory cascade leading to fibroblast proliferation. The review deals with pathological bases of scarring after glaucoma surgery as well as possible methods of its modulation, provides results of investigations of CsA effectiveness and safety in glaucoma surgery.

KEYWORDS: glaucoma surgery, Cyclosporine-A, scarring, cytokines, fibroblasts, Interleukin-2, T-cells, inflammation.

Актуальность

Глаукома, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, занимает второе место в мире среди причин необратимой слепоты и третье место среди причин слабовидения [1]. В настоящее время признано, что снижение внутриглазного давления (ВГД) — основной метод лечения данного заболевания [2, 3, 5]. Сегодня существует большое разнообразие медикаментозных и лазерных методов его снижения. При их неэффективности или невозможности применения ведущую роль приобретают хирургические методы, призванные создать новые пути оттока внутриглазной жидкости [3-5]. Однако независимо от типа хирургического вмешательства эффект от операции зачастую оказывается нестойким. В ранние сроки (до 6 мес. после вмешательства) неэффективными оказываются от 0,4 до 10% операций, в поздние сроки — от 1,7 до 53%. Нуждаемость в повторных операциях составляет 30% [6, 7]. Основной причиной неэффективности хирургического лечения глаукомы являются процессы избыточного рубцевания тканей глаза в зоне вмешательства (между конъюнктивой, теноновой капсулой и эписклерой, а также в зоне иссеченной трабекулы и шлеммова канала) [7-9, 16].

Патогенез послеоперационного рубцевания

Воспаление и последующее рубцевание особенно интенсивны в раннем послеоперационном периоде. На исход хирургического вмешательства влияют факторы риска со стороны пациента (молодой возраст), анамнез (воспалительные заболевания глаза, предшествующие оперативные вмешательства, длительное местное применение гипотензивных препаратов), особенности течения заболевания (псевдоэкзофthalmический синдром, высокое исходное ВГД, IV стадия глаукомы), течение самой операции и послеоперационного периода (технические погрешности, большая операционная травма, кровотечение, послеоперационные осложнения — гифема и др.) [5, 8, 9].

Процессы рубцевания стимулируются и поддерживаются серией событий, происходящих до, во время и после оперативного вмешательства.

В частности, длительное применение антиглаукоматозных препаратов, содержащих в качестве консерванта бензалкония хлорид, является причиной субклинического воспалительного процесса в конъюнктиве, при котором наблюдается гиперэкспрессия антигенов системы HLA на эпителиальных клетках, что в свою очередь приводит к гиперактивации лейкоцитов [9, 10]. Операционная травма, кровотечение, приводящее к проникновению плазменных белков и форменных элементов крови в соединительную ткань, а также последующее тромбообразование являются мощными стимулами к выработке провоспалительных цитокинов. Вышеперечисленные события приводят к миграции полиморфно-ядерных нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов к зоне хирургического вмешательства. Высвобождаемые данными клетками цитокины запускают активацию и пролиферацию фибробластов. Фибробласты, в свою очередь, продуцируют соединительную ткань, блокирующую вновь созданные во время операции пути оттока внутриглазной жидкости, вследствие чего значительно снижается эффективность гипотензивной операции [15-18].

Данный каскад событий был бы невозможен без участия провоспалительных цитокинов и хемокинов, вырабатываемых лейкоцитами. Многими авторами установлено, что трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), продуцируемый активированными макрофагами, Т-лимфоцитами, тромбоцитами, эндотелиоцитами, играет ведущую роль в стимуляции пролиферации фибробластов, а также их миграции и трансформации в миофибробласты. В результате их деятельности происходит ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, формируется рубец, т. к. в присутствии лейкоцитов и медиаторов воспаления коллаген, протеогликаны и гликозаминогликаны не могут составить правильную упорядоченную структуру. Процесс ремоделирования неизбежно сопровождается неоваскуляризацией и повышением сосудистой проницаемости. Среди других цитокинов у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению глаукомы, обнаруживали повышенные уровни фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора некроза опухоли (ФНО) [4, 10]. Другие

Стимулирующие рубцевание факторы и пути их коррекции

Факторы	Возможная коррекция
Субклиническое воспаление конъюнктивы вследствие длительной гипотензивной терапии	Отмена медикаментозной терапии перед операцией, применение глюкокортикостероидов (ГКС)
Операционная травма	Использование наименее инвазивных хирургических техник
Кровотечение	Гемостаз
Активация тромбообразования	Применение антикоагулянтов, тромболитическая терапия
Высвобождение провоспалительных цитокинов	Ингибиторы факторов роста (анти-TGF- β 2 и др.), антагонисты рецепторов интерлейкинов
Миграция, пролиферация и активация нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов	Противовоспалительные препараты (ГКС), антиметаболиты (5-фторурацил (5-FU), Митомицин-С (ММС), фотодинамическая терапия
Синтез фибробластами тропоколлагена, гликозаминогликанов и фибронектина	Интерферон- α , ингибиторы матриксных металлопротеиназ, фибростатин-с, протеолитическая терапия
Неоваскуляризация	Ингибиторы ангиогенеза

медиаторы воспаления — интерлейкины (ИЛ), в частности, ИЛ-1 и ИЛ-2, также влияют на клеточную пролиферацию, созревание, миграцию фибробластов, а также на их дифференцировку и активацию. Именно они являются мишенью большинства разрабатываемых в настоящее время препаратов, направленных на профилактику рубцевания. В то же время некоторые интерлейкины, напротив, оказывают антипролиферативное действие, в частности, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-22 [19-26, 33].

Методы борьбы с рубцеванием

Если практически при всех хирургических вмешательствах заживление раны является желательным результатом, то в хирургическом лечении глаукомы ситуация обратная. В настоящее время для борьбы с избыточным рубцеванием предложены следующие мероприятия: 1) модернизация техники выполнения вмешательства с целью сведения к минимуму операционной травмы, а также уменьшения кровотечения [9, 27]; 2) пред-, интра- и послеоперационная коррекция процессов избыточного рубцевания медикаментозными препаратами; 3) применение специально разработанных дренажей для предупреждения зарастания путей оттока внутриглазной жидкости соединительной тканью [4, 9]. Каскад событий, приводящий к рубцеванию вновь созданных путей оттока, и возможные пути его регуляции представлены в табл. 1.

В последние годы особое внимание уделяется применению антиметаболитов и цитостатиков. Чаще всего с целью профилактики рубцевания используют два препарата — 5-фторурацил (5-FU) и Митомицин-С (ММС). Разработаны методики применения данных веществ как интраоперационно

(аппликации в зоне вмешательства), так и послеоперационно (субконъюнктивальные инъекции) [4, 28].

5-FU — противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов. Механизм его действия основан на антагонизме пиримидинового метаболизма, а именно на угнетении синтеза тимидиновых нуклеотидов, без которых становится невозможным синтез ДНК, что ведет к гибели клетки [28, 29]. Впервые успешно применил 5-фторурацил в клинической практике в 1984 г. Parrish. Khaw et al. показали, что 5-FU является эффективным ингибитором роста и пролиферации фибробластов. Пятиминутная экспозиция данного препарата во время гипотензивной операции привела к приостановке роста фибробластов, при этом эффект оказался достаточно стойким [29]. Однако данный антиметаболит воздействует только на клетки, находящиеся в момент его применения в S-фазе клеточного цикла, когда происходит активный синтез ДНК. Фибробласты, находящиеся в других фазах клеточного цикла, могут пролиферировать сразу по окончании воздействия лекарственного вещества [30, 35].

Митомицин-С — противоопухолевый антибиотик с антипролиферативными свойствами. ММС уменьшает активность алкилирующего агента, участвующего в поперечной сшивке ДНК. Данный препарат подавляет синтез ДНК, митоз, а также синтез белка, т. к. активен в отношении всех клеток независимо от фазы клеточного цикла [29, 33]. Применение ММС значительно повышает эффективность гипотензивных операций за счет ингибирования пролиферации фибробластов и клеток эндотелия. Первым в ходе гипотензивной операции ММС применил Chen в 1981 г. Khaw et al. доказали, что его разовое интраоперационное применение эффективнее,

чем разовое применение 5-FU. Использование ММС основано на подавлении всего цикла пролиферации фибробластов и синтеза коллагена [30]. Однако в 2004 г. данными авторами было отмечено, что подавление пролиферации фибробластов в зоне интраоперационной аппликации ММС не препятствует, а, наоборот, способствует активации и пролиферации фибробластов, находящихся непосредственно вокруг зоны воздействия. В результате вокруг фильтрационной подушки формируется своеобразное фиброзное кольцо (т. н. «ring of steel»), ведущее к образованию кистозной фильтрационной подушки [9]. Кроме того, использование антиметаболитов может приводить к таким тяжелым осложнениям, как повреждение склеры и кератопатия (1-64%), повреждения увеального тракта (1-5%), супрахориоидальные кровоизлияния (2-13%), развитие гипотонии и симптоматической макулопатии (0-4,4%), поздний эндофтальмит (2-4%), прогрессирование катаракты (10,3%) [5, 9, 34].

Циклоспорин А как альтернатива антиметаболитам и цитостатикам

С конца 1990-х годов проводились попытки применения циклоспорина А (CsA) в хирургическом лечении глаукомы. Данное направление научного поиска обусловлено тем, что распространенное применение антиметаболитов для профилактики послеоперационного рубцевания связано с высоким риском развития осложнений, в то время как циклоспорин, будучи противовоспалительным, иммуномодулирующим, антипролиферативным средством, мог бы оказывать подобное антиметаболитам действие с наименьшим количеством побочных эффектов.

Циклоспорин — липофильный циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот, с уникальными иммуносупрессивными свойствами. Впервые выделен из грибов *Tolypocladium inflatum*, обнаруженных в 1969 г. в образцах почвы с горного плато Hardangervidda, Норвегия. Иммуносупрессивное действие циклоспорина было обнаружено в январе 1972 г. работниками фармацевтической компании «Sandoz» в Швейцарии (Базил) [37]. В офтальмологии CsA впервые был применен в начале 1980-х местно в масляном растворе для предупреждения отторжения аллотрансплантата роговицы. Проведенные исследования показали, что циклоспорин позволяет успешно бороться с воспалительными заболеваниями поверхности глаза, при этом не обладая побочными эффектами, характерными для применявшихся ранее кортикостероидов (изменения хрусталика, повышение внутриглазного давления (ВГД), подавление фагоцитарного звена иммунной системы) [36]. Долгое время лицензированная форма циклоспорина (0,2% мазь, Оптиммун) была доступна лишь

в ветеринарии для лечения кератоконъюнктивита у собак. Введение аналогичной формы для человека (0,05% глазные капли, Рестасис, «Аллерган») с целью лечения синдрома «сухого глаза» произошло в апреле 2003 г. В настоящее время в офтальмологии циклоспорин А применяется для лечения увеитов (преимущественно эндогенных), синдрома «сухого глаза», весеннего катара, симпатической офтальмии, язвы Мооген, гранулематозной оптической нейропатии, синдрома Гольдмана – Фавре, некротизирующего склерита и некоторых других заболеваний [37, 38].

Циклоспорин А оказывает избирательное действие на Т-лимфоциты, препятствуя кальцийзависимой активации. Будучи липофильным, препарат обладает способностью к диффузии через клеточную мембрану в цитоплазму Т-лимфоцитов. В цитоплазме циклоспорин А связывается со специфическими белками, обладающими высоким сродством к циклоспорину — циклофилинами А, в большом количестве представленными в Т-лимфоцитах [37, 40]. Данные белки обладают пептидил-пролил-цистранс-изомеразной (ППИ) активностью, способствующей фолдингу других белков. Однако угнетение циклоспорином А ППИ-активности является «побочным эффектом» действия данного препарата и не представляет интереса с точки зрения иммуносупрессивной активности CsA. Ингибирование же активности Т-лимфоцитов происходит следующим образом: вновь образованный комплекс циклоспорин А/циклофилин А (CsA-СурА) изменяет свою пространственную структуру, в результате чего его гидрофобные и несущие заряд поверхности приобретают большую конгруэнтность по отношению к активным центрам кальцинейрина [40, 42]. Кальцинейрин является серин/треонин фосфатазой, имеющей 2 активные субъединицы — каталитическую (кальцинейрин А) и регуляторную (кальцинейрин В). Каталитическую активность данная фосфатаза приобретает только после взаимодействия с кальмодулином, который активируется только в присутствии достаточного количества кальция внутри клетки. Ионные каналы для кальция открываются при воздействии на рецепторы Т-клеток. При его участии происходит дефосфорилирование ядерного фактора активированных Т-клеток (Nuclear Factor of Activated T-cells, NFAT). В неактивированных клетках NFAT подвергается фосфорилированию и находится в цитоплазме. При возникновении стимула к активации, дефосфорилированные молекулы NFAT проникают в ядро, где способствуют транскрипции генов цитокинов, в частности интерлейкина-2 (ИЛ-2). Комплекс CsA-СурА блокирует и каталитическую, и регуляторную субъединицы кальцинейрина, что лишает его фосфатазной активности [37, 39-43]. Следовательно, NFAT не подвергается дефосфорилированию и не может проникнуть в ядро. В результате блокируется

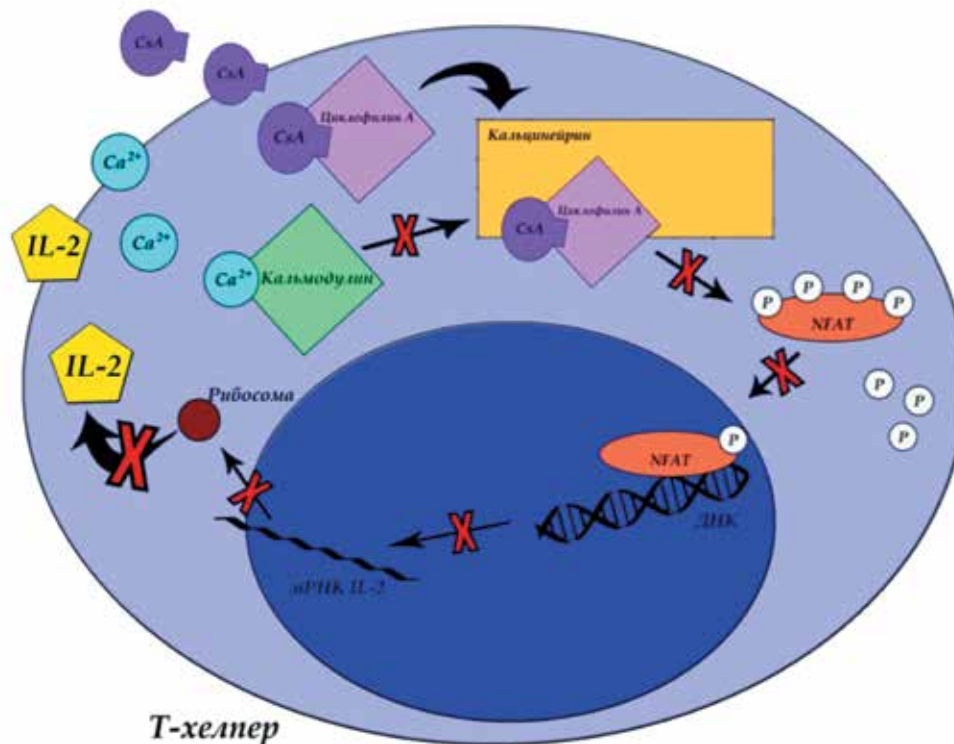


Рис. 1. Механизм действия циклоспорина А

синтез интерлейкина-2 Т-лимфоцитами (рис. 1). В свою очередь, ИЛ-2 является начальным звеном в развитии иммунного ответа. Данный цитокин необходим для созревания и активации Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток, В-лимфоцитов, макрофагов. Таким образом, ингибирование синтеза ИЛ-2 циклоспорином А ведет к снижению синтеза широкого спектра цитокинов, продуцируемых другими клетками-участниками иммунного ответа, в том числе медиаторов воспаления, ответственных за процессы пролиферации фибробластов и рубцевания (рис. 2) [37, 12-14]. Итогом является снижение интенсивности воспалительной реакции.

В течение последних двух десятилетий учеными из разных уголков мира проводятся исследования по интра- и постоперационному применению циклоспорина в хирургическом лечении глаукомы.

Группа ученых из Турции (Turaçlı M.E. et al.) в 1996 г. рассмотрела возможность применения циклоспорина А в качестве антиметаболита в хирургическом лечении глаукомы. 12 пациентам была проведена трабекулэктомия с последующим местным применением CsA, а другим 12 пациентам — без применения данного препарата. В группе пациентов, получивших циклоспорин после операции, было замечено снижение ВГД по сравнению со второй группой, а также уменьшение количества необходимых медикаментов в послеоперационном периоде. В обеих группах не наблюдалось осложнений. Микроскопическое изучение иссеченной

трабекулярной ткани склеры показало, что циклоспорин вызвал угнетение активности фибробластов, что привело к нарушению коллагеновой организации на уровне хирургического разреза. Средние склеральные слои затронуты не были. Данное исследование позволило авторам статьи сделать вывод, что циклоспорин безопасен и эффективен в качестве антиметаболита при проведении трабекулэктомии.

Однако были необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли циклоспорина в фильтрующих вмешательствах при глаукоме [47].

Ученые из Кореи (Park K.H. et al.) в том же номере журнала опубликовали результаты аналогичного исследования на кроликах. С целью определения эффективности влияния циклоспорина на функционирование фильтрационных подушек и пролиферацию фибробластов после проведения трабекулэктомии с имплантацией дренажей, был поставлен эксперимент на кроликах. 11 особям (группа В) в течение 2 недель после выполнения данной операции закапывали в глаз 2% эмульсию циклоспорина дважды в день. 12 особей контрольной группы (группа А) лечения циклоспорином не получали. Было замечено значительное снижение ВГД у особей группы В на 1, 2, 4 и 8 неделях после операции ($n=12$, $p<0,05$). Плотность фибробластов отличалась незначительно у особей обеих групп. Результаты данного исследования позволили предположить, что 2% эмульсия циклоспорина может быть эффективной при дренажной хирургии глаукомы [46].

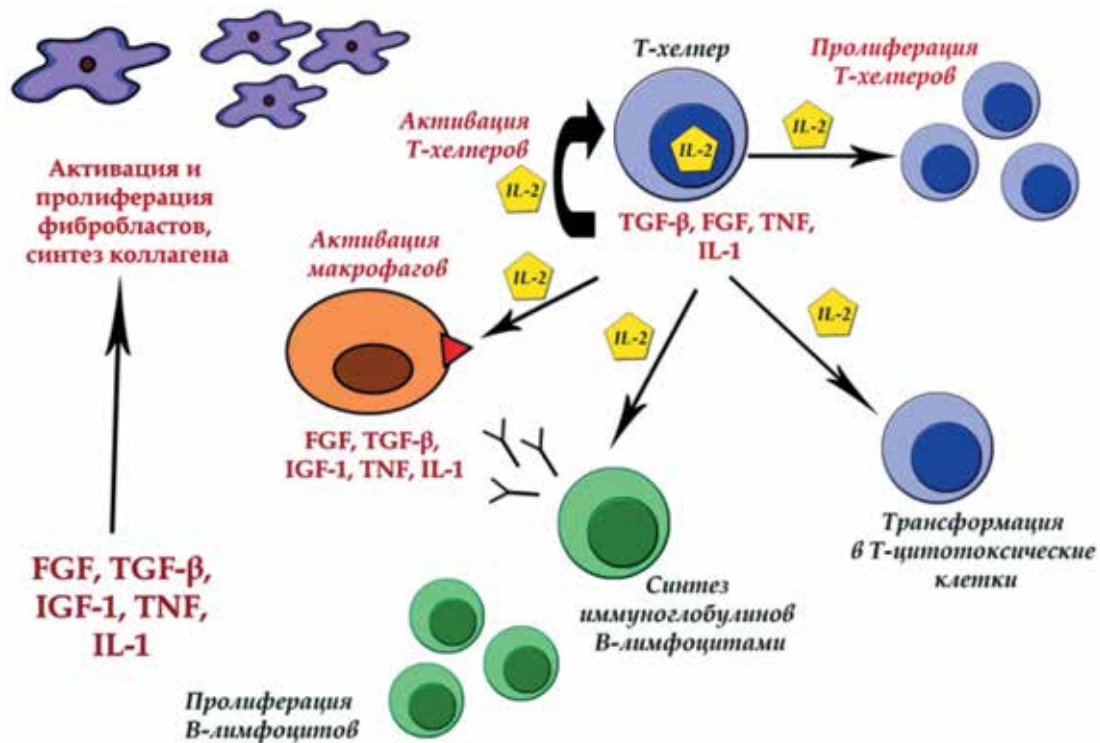


Рис. 2. Влияние интерлейкина-2 (IL-2) на процессы рубцевания: TGF- β – трансформирующий фактор роста β ; FGF – фактор роста фибробластов; TNF – фактор некроза опухоли; IL-1 – интерлейкин-1; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

Исследователи F.A. Lattanzio et al. провели эксперимент на белых новозеландских кроликах, которым была выполнена фильтрующая операция по поводу глаукомы с установкой дренажных трубок. Эксперимент предполагал разделение всех подопытных кроликов на три группы. Контрольная группа подверглась хирургическому лечению глаукомы без интраоперационного применения каких-либо лекарственных препаратов. Второй группе во время операции выполняли аппликацию ММС в концентрации 0,4 мг/мл в зоне вмешательства в течение 5 минут. Третьей группе во время операции выполняли субконъюнктивальную инъекцию 0,1 мл циклоспорина А в концентрации 50 мг/мл. Во всех трех группах не было значимой разницы в исходных значениях ВГД. В контрольной группе ВГД снизилось до $15,4 \pm 1,3$ мм рт.ст. В группе, оперированной с ММС — до $13,3 \pm 1,5$ мм рт.ст. В третьей группе, подвергшейся субконъюнктивальному введению циклоспорина А — до $16,8 \pm 1,6$ мм рт.ст. Через 28 дней ВГД в группе, получавшей ММС, было достоверно ниже, чем в остальных двух группах. Что касается фильтрационных подушек, то в контрольной группе возвышающаяся фильтрационная подушка просуществовала $15,1 \pm 3,2$ дня; в группе, получавшей циклоспорин, — $12,2 \pm 2,1$ дня; в группе, получавшей митомицин С, — $27,5 \pm 1,7$ дня. В том случае, когда местное лечение циклоспорином следовало за интраоперационным применением митомицина С,

фильтрационная подушка сохранялась в течение $19 \pm 4,6$ дня. Снижение ВГД в группе с митомицином С сохранилось в течение значительно более длительного времени, чем в остальных двух группах [11]. Таким образом, в данном исследовании эффективность CsA в хирургическом лечении глаукомы не подтверждена, что может быть связано с недостаточной длительностью нахождения препарата в зоне вмешательства при субконъюнктивальном введении [45].

Одними из последних провели исследования на данную тему ученые из Филадельфии (Ghasem Fakhraie et al.). Чтобы определить, оказывает ли постоперационное применение 0,5% эмульсии циклоспорина положительный эффект на результаты трабекулэктомии, были исследованы 44 пациента, нуждавшихся в хирургическом лечении глаукомы. После операции 19 пациентам опытной группы закапывали в прооперированный глаз 0,5% эмульсию циклоспорина (Рестасис) один раз в день, а 20 пациентам из контрольной группы — искусственную слезу. Результаты оценивали на 1 и на 6-й месяцы после операции. Исходное ВГД у пациентов первой группы составило $23,8 \pm 12,6$ мм рт.ст., у пациентов второй группы — $25,9 \pm 10,6$ мм рт.ст. Спустя 6 месяцев после операции ВГД у пациентов опытной группы составило $14,88 \pm 6,2$ мм рт.ст., а у пациентов контрольной группы — $14,62 \pm 5,46$ мм рт.ст. Не было достоверной разницы между острой

зрения, показателями пробы Ширмера и степенью гиперемии конъюнктивы у пациентов обеих групп. Однако среди пациентов опытной группы значительно реже встречались заболевания поверхности глаза в течение 6 месяцев после операции, что выражалось в меньшей интенсивности синдрома «сухого глаза» и значительном уменьшении болей в глазу. По результатам данного исследования был сделан вывод, что местное применение 0,5% эмульсии циклоспорина после трабекулэктомии способствовало уменьшению интенсивности послеоперационного раздражения и уровня дискомфорта, но не оказало значительного влияния на функционирование фильтрационной подушки и на уровень ВГД ввиду низкой концентрации препарата и неадекватного его проникновения через конъюнктиву и роговицу [44].

Таким образом, литературные данные о местном применении циклоспорина в хирургическом лечении глаукомы весьма противоречивы. Однако следует отметить, что большинство исследователей рассматривали лишь послеоперационное применение данного препарата. В изученной литературе не было встречено данных о целенаправленном интраоперационном применении циклоспорина в виде аппликации в зоне гипотензивного вмешательства. Описанный выше механизм действия данного препарата позволяет предположить, что его применение непосредственно в области хирургического вмешательства может привести к снижению интенсивности послеоперационного рубцевания. Для развития достаточного эффекта необходимо поддержание его терапевтической концентрации в зоне вмешательства в течение первых дней после операции. Данная цель может быть достигнута путем предварительного насыщения коллагенового дренажа, не подвергающегося биодеструкции, раствором лекарственного препарата. Его пористая структура позволяет депонировать, а затем равномерно высвобождать препарат. В литературе описана методика насыщения коллагенового имплантата раствором цитокинов, при этом экспериментально доказано, что постепенное распределение компонентов препарата в окружающую среду происходит в течение первых двух дней после вмешательства [48-50]. Однако возможность насыщения коллагенового дренажа раствором циклоспорина А все же нуждается в экспериментальных доказательствах.

Вопросы безопасности интраоперационного применения циклоспорина А

Любой препарат, используемый во время хирургического лечения глаукомы, оказывает влияние на ткани в зоне его непосредственного применения, а также может диффундировать в переднюю камеру и оказывать воздействие на задний эпителий роговицы [52]. Показания к применению

циклоспорина А не включают интраоперационное использование. Поэтому возникает вопрос о безопасности его местного применения в зоне хирургического вмешательства, в частности, о его воздействии на окружающие ткани, в том числе на склеру и роговицу [51, 54-58].

В 2003 г. Tang-Liu D.D., Acheanpong A. было проведено исследование безопасности применения циклоспорина А *in vitro* и *in vivo* при синдроме «сухого глаза». Эксперимент был выполнен на культуре клеток заднего эпителия роговицы человека от 9-месячного донора. До исследования данные клетки демонстрировали все признаки пролиферации, роста и митоза, имели нормальные ядра, в их цитоплазме отсутствовали вакуоли. После воздействия на данные клетки циклоспорином А в концентрации 1000 мкг/л (1 мкг/мл) в течение 7 дней снова была изучена их морфология. В цитоплазме не появились дегенеративные вакуоли. Клетки поддерживали нормальную морфологическую структуру и имели ту же митотическую активность, что и контрольная культура клеток, не подвергавшаяся воздействию лекарственного вещества. Также не было отмечено отрицательных эффектов растворов циклоспорина А в концентрациях 100 мкг/мл и 250 мкг/мл на культуры стромальных клеток роговицы. Однако синтез ДНК культурой эпителиальных клеток снизился на 10-15% после воздействия данных концентраций циклоспорина А [58].

В 2006 г. было опубликовано исследование J.G. Garweg et al. о воздействии иммуносупрессантов (даунорубицина, митомицина С, азатиоприна и циклоспорина А) на ткани глаза, а именно: пигментный эпителий сетчатки, задний эпителий роговицы, клетки эпителия конъюнктивы (клетки Ченга). Для оценки токсичности были использованы концентрации препаратов от 0,01 до 50 мкг/мл. Для достижения концентрации 100 мкг/мл циклоспорин А («Fluka», Buchs, Швейцария) был последовательно растворен в 99%, 50% и 2,5% растворах этанола в соответствии с инструкциями производителя. Острый токсический эффект антиметаболитов был исследован только на культуре клеток Ченга, т. к. концентрации исследуемых лекарственных веществ, проникающие во внутренние структуры глаза, недостаточны для возникновения острого токсического эффекта. Острая токсичность оценивалась по накоплению нежизнеспособными клетками пропидиум йодида, что количественно измерялось с помощью цитофлуорометрии. Циклоспорин А привел к повышению уровня клеточной гибели при экспозиции в течение 90 минут в концентрациях больше 50 мкг/мл. Меньшие концентрации циклоспорина не оказывали цитотоксического эффекта. Другие исследуемые антиметаболиты не проявили острой цитотоксичности в любых концентрациях. Хроническая токсичность изучалась по снижению эстеразной активности и подавлению

клеточного роста после 7-дневной непрерывной экспозиции исследуемых препаратов. Именно данный период является наиболее критичным в отношении процессов послеоперационного рубцевания. Все три клеточные культуры отвечали одинаково на экспозицию циклоспорина. Его концентрации меньше 5 мкг/мл не приводили ни к значительному подавлению клеточного роста, ни к снижению эстеразной активности. Циклоспорин А в концентрации 50 мкг/мл приводил к подавлению клеточного роста на 80%. В то же время хроническая цитотоксичность митомицина С в наибольшей степени сказалась на культуре клеток заднего эпителия роговицы. При концентрации ММС 0,01 мкг/мл плотность клеток снизилась на 61%, однако эстеразная активность все еще сохранялась на уровне выше 80%. При повышении концентрации ММС до 0,1 мкг/мл плотность клеток стремилась к нулю, а эстеразная активность была на уровне 12% [56].

Заключение

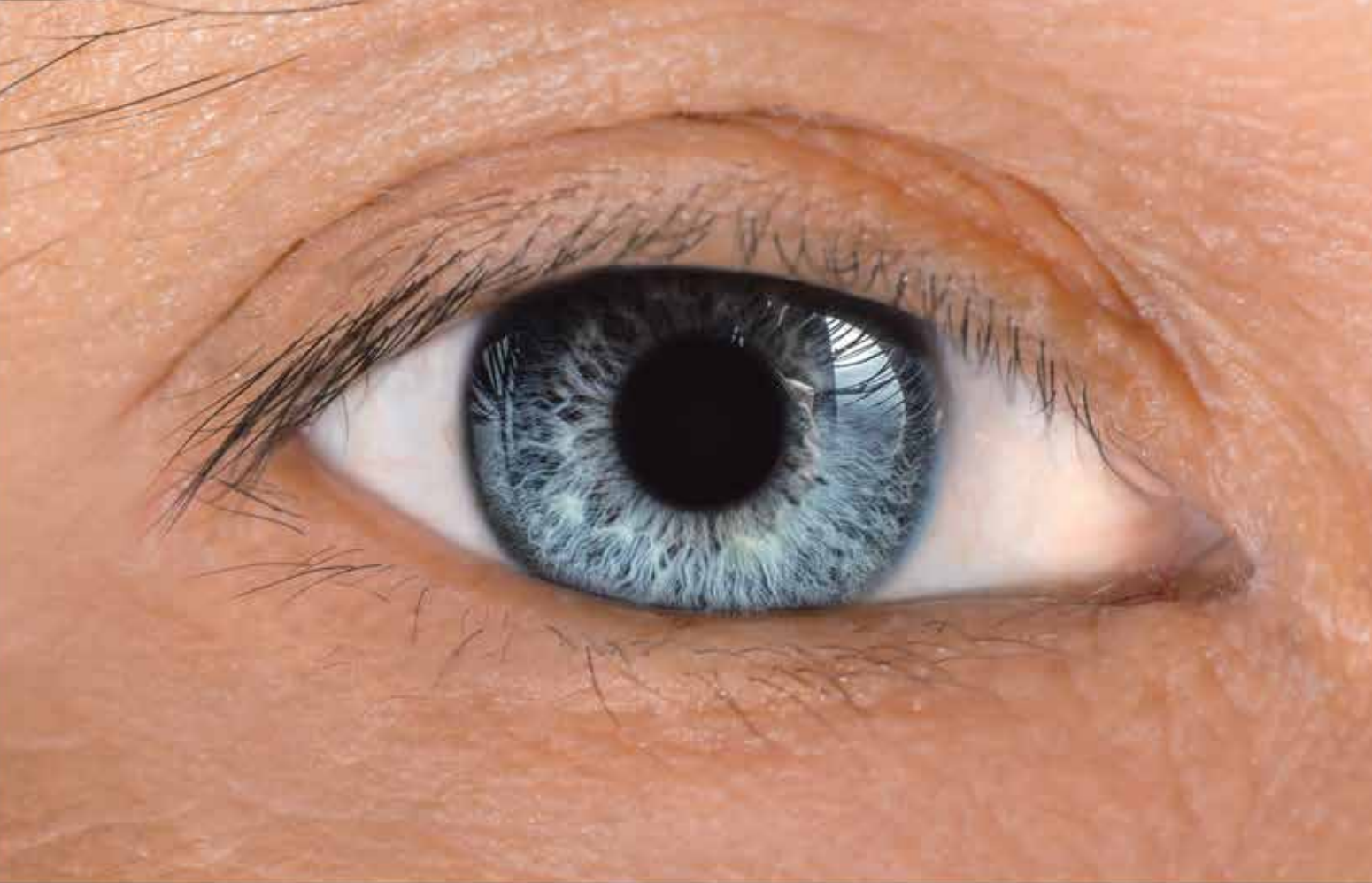
Таким образом, детальный разбор механизма действия циклоспорина А на молекулярном уровне выявляет его непосредственное влияние на каскад воспалительного процесса, запускающего в итоге нежелательную избыточную пролиферацию фибробластов в зоне операции. Данный препарат перспективен в отношении повышения эффективности гипотензивных вмешательств при глаукоме. Необходимо проведение исследований для установления безопасной концентрации и разработки методики применения циклоспорина А интраоперационно. В случае положительного результата циклоспорин А может стать достойной альтернативой применяемым в настоящее время «off label» антиметаболитам и цитостатикам.

Литература/References

1. 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(11):2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
2. Астахов Ю.С., Егоров Е.А., Астахов С.Ю., Брезель Ю.А. Хирургическое лечение «рефрактерной» глаукомы. *Клиническая офтальмология* 2006; 7(1):25-27. [Astakhov Yu.S., Egorov E.A., Astakhov S.Yu., Brezel' Yu.A. Surgical treatment of refractory glaucoma. *Clinical ophthalmology* 2006; 7(1):25-27. (In Russ.)].
3. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. Italy, 2014; European Glaucoma Society.
4. Svenkel B., Kopitar A.N., Ihan A. Inflammatory molecules in aqueous humour and on ocular surface and glaucoma surgery outcome. *Mediators of inflammation* 2010; 939602. doi:10.1155/2010/939602.
5. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2014: 824 с. [Glaucoma. *Natsional'noe rukovodstvo* [Glaucoma. National guidance]. Ed. by Egorov E.A. M.: GEOTAR-media; 2013; 824 p. (In Russ.)].
6. Бабушкин А.Э. Повторные антиглаукоматозные фистулизирующие операции (обзор литературы). *Вестник офтальмологии* 1990; 2:74-78. [Babushkin A.E. Repeated anti-glaucoma filtering surgery (literature review). *Vestn Oftalmol* 1990; 2:74-78. (In Russ.)].
7. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Макарова А.С. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения. *Глаукома* 2010; 9(2):43-49. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Makarova A.S. Causes of glaucoma surgery efficacy decrease in the late post-operative period and the methods of its enhancement. *Glaukoma* 2010; 2(9):43-49. (In Russ.)].
8. Лебедев О.И., Яворский А.Е., Столяров Г.М., Молчанова Е.В., Ковалевский В.В. Профилактика избыточного рубцевания при непроникающей глубокой склерэктомии. *Национальный журнал глаукома* 2011; 10(1):32-36. [Lebedev O.I., Yavorskiy A.V., Stolyarov G.M., Molchanova E.V., Kovalevskiy V.V. Prevention of excessive scarring in non-penetrating deep sclerectomy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; 10(1):32-36. (In Russ.)].
9. Peng T. Khaw, Jones E., Mireskandari K., Dahlmann A., Cambrey A. Modulating wound healing after glaucoma surgery. *Glaucoma today* July/August 2004; 12-19.
10. Yamanaka O., Kitano-Izutani A., Tomoyose K., Reinach P. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmology* 2015; 15 (suppl. 1): 19-27.
11. Van Bergen T., Van de Velde S., Van de Walle E., Moons L., Stalmans I. Improving patient outcomes following glaucoma surgery: state of the art and future perspectives. *Clinical Ophthalmology* 2014; 8:857-867.
12. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патопфизиология. Том 1. Общая патопфизиология с основами иммунопатологии. СПб: ЭЛБИ-СПб., 2008; 656 с. [Zaichik A.Sh., Churilov L.P. *Patofiziologiya*. Tom 1. Obshchaya patofiziologiya s osnovami immunopatologii [Pathophysiology. Vol. 1. General pathophysiology with the course of immunopathology]. St. Petersburg: ELBI-SpB Publ., 2008; 656 p. (In Russ.)].
13. Молекулярные механизмы воспаления: учебное пособие. Под ред. В.А. Черешнева. Екатеринбург: УрО РАН, 2010; 262 с. [Molekulyarnye mekhanizmy vospaleniya: uchebnoe posobie [The molecular mechanisms of inflammation: A Textbook]. Edited by V.A. Chereshevnev. Yekaterinburg: Ural Branch of RAS, 2010; 261 p. (In Russ.)].
14. Kumar V., Abul K. Abbas, Fausto N., Aster J. Robbins and Cotran *Pathologic Basis of Disease*, 9th Edition. 2014. Elsevier Saunders, Italy; 1408 p.
15. Khaw P.T., Occlleston N.L., Schultz G., Grierson I., Sherwood M.B., Larkin G. Activation and suppression of fibroblast function. *Eye (Lond)* 1994; 8(Pt 2):188-195.
16. Lei D., Dong C., Wu W.K., Dong A., Li T., Chan M.T., Zhou X., Yuan H. Lentiviral delivery of small hairpin RNA targeting connective tissue growth factor blocks profibrotic signaling in tenon's capsule fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(13): 5171-5180. doi: 10.1167/iops.16-19480.
17. Liu Y., Liu Y., Xu D., Li J. Latanoprost-induced cytokine and chemokine release from human tenon's capsule fibroblasts: role of MAPK and NF- κ B signaling pathways. *J Glaucoma* 2015; 24(9):635-641. doi: 10.1097/IJG.0000000000000140.
18. Cunliffe I.A., Richardson P.S., Rees R.C., Rennie I.G. Effect of TNF, IL-1, and IL-6 on the proliferation of human Tenon's capsule fibroblasts in tissue culture. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(6):590-595.
19. Daniels J.T., Schultz G.S., Blalock T.D., Garrett Q., Grotendorst G.R., Dean N.M., Khaw P.T. Mediation of transforming growth factor-beta(1)-stimulated matrix contraction by fibroblasts: a role for connective tissue growth factor in contractile scarring. *Am J Pathol* 2003; 163(5):2043-2052.
20. Occlleston N.L., Alexander R.A., Mazure A., Larkin G., Khaw P.T. Effects of single exposures to antiproliferative agents on ocular fibroblast-mediated collagen contraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(10):3681-3690.
21. Chang L., Crowston J.G., Cordeiro M.F., Akbar A.N., Khaw P.T. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2000; 45(1):49-68.
22. Masoumpour M.B., Nowroozadeh M.H., Razeghinejad M.R. Current and future techniques in wound healing modulation after glaucoma filtering surgeries. *Open Ophthalmol J* 2016; (10): 68-85. doi: 10.2174/1874364101610010068.
23. Vijaya L., Manish P., Ronnie G., Shantha B. Management of complications in glaucoma surgery. *Indian J Ophthalmol* 2011; 59(Suppl1): S131-S140. doi: 10.4103/0301-4738.73689.

24. Lockwood A., Brocchini S., Khaw P.T. New developments in the pharmacological modulation of wound healing after glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13(1):65-71. doi: 10.1016/j.coph.2012.10.008.
25. Fan Gaskin J.C., Nguyen D.Q., Soon Ang G., O'Connor J., Crowston J.G. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery — conventional practices and new perspectives: the role of anti-fibrotic agents (Part I). *J Curr Glaucoma Pract* 2014; 8(2):37-45. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1159.
26. Fan Gaskin J.C., Nguyen D.Q., Soon Ang G., O'Connor J., Crowston J.G. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery — conventional practices and new perspectives: antivascular endothelial growth factor and novel agents (Part II). *J Curr Glaucoma Pract* 2014; 8(2):46-53. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1160. Epub 2014 Jun 12.
27. Khaw P.T. Advances in glaucoma surgery: evolution of antimetabolite adjunctive therapy. *J Glaucoma* 2001; 10(5 Suppl 1):S81-4.
28. Khaw P.T. Antiproliferative agents and the prevention of scarring after surgery: friend or foe? *Br J Ophthalmol* 1995; 79(7):627.
29. Daniels J.T., Occleston N.L., Crowston J.G., Khaw P.T. Effects of antimetabolite induced cellular growth arrest on fibroblast-fibroblast interactions. *Exp Eye Res* 1999; 69(1):117-127.
30. Khaw P.T., Sherwood M.B., MacKay S.L., Rossi M.J., Schultz G. Five-minute treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomycin have long-term effects on human Tenon's capsule fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 1992; 110(8): 1150-1154.
31. Van Bergen T., Jonckx B., Moons L., Feyen J.H., Stalmans I. The Combination of bFGF inhibition and MMC as a novel anti-scarring strategy for glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(10):4347-55. doi: 10.1167/iov.16-19725.
32. Cheng J.W., Cheng S.W., Wei R.L., Lu G.C. Anti-vascular endothelial growth factor for control of wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1):CD009782. doi: 10.1002/14651858.CD009782.pub2.
33. Cordeiro M.F. Beyond Mitomycin: TGF-beta and wound healing. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21(1):75-89.
34. Amoozgar B., Lin S.C., Han Y., Kuo J. A role for antimetabolites in glaucoma tube surgery: current evidence and future directions. *Curr Opin Ophthalmol* 2016; 27(2):164-169. doi: 10.1097/ICU.0000000000000244.
35. Cabourne E., Clarke J.C., Schlottmann P.G., Evans J.R. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11):CD006259. doi: 10.1002/14651858.CD006259.pub2.
36. Tatlipinar S., Akpek E.K. Topical cyclosporine in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(10):1363-1367.
37. Faulds D., Goa K.L., Benfield P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 1993; 45(6):953-1040.
38. Tatlipinar S., Akpek E.K. Topical cyclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1363-1367. doi:10.1136/bjo.2005.070888.
39. Crabtree G.R. Calcium, calcineurin, and the control of transcription. *J Biol Chem* 2001; 276(4):2313-2316. Epub 2000 Nov 28.
40. Matsuda S., Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47(2-3):119-125.
41. Hogan P.G., Chen L., Nardone J., Rao A. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT. *Genes Dev* 2003; 17(18): 2205-2232.
42. Wang Ping, Heitman J. The cyclophilins. *Genome Biol* 2005; 6(7):226.
43. Rusnak F., Mertz P. Calcineurin: form and function. *Physiol Rev* 2000; 80(4):1483-1521.
44. Fakhraie G., Lopes J.F., Spaeth G.L., Almodin J., Ichhpujani P., Mosier M.R. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% (Restasis) following glaucoma surgery. *Clin Exper Ophthalmol* 2009; 37(9):842-848.
45. Lattanzio F.A. Jr., Crouch E.R. Jr., Mitrev P.V., Williams P.B., Allen R.C. Cyclosporin as an adjunct to glaucoma filtration surgery. *J Glaucoma* 2005; 14(6).
46. Park K.H., Kim D.M., Youn D.H. Topical cyclosporine and glaucoma drainage implant surgery in rabbits. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27(6):452-458.
47. Turaçlı M.E., Gündüz K., Aktan G., Sencer H. Topical cyclosporine as a possible new antimetabolite in trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27(6):438-444.
48. Hondur A., Onol M. Nonpenetrating glaucoma surgery: Meta-analysis of Recent Results. *J Glaucoma* 2008; 17(2):139-146.
49. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В., Панасюк А.Ф., Ларионов Е.В. Новый нерассасываемый коллагеновый дренаж для повышения эффективности непроникающей глубокой склерлимбэктомии. *Глаукома* 2003; 1:19-24. [Anisimova S.Yu., Anisimov S.I., Rogachyova I.V., Panasuk A.F., Laryonov E.V. New non-absorbed collagen implant increases the efficacy of the non-penetrating deep sclerlimbectomy. *Glaucoma* 2003; 1:19-24. (In Russ.)].
50. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В. Отдаленные результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием стойкого к биодеструкции коллагенового дренажа. *Глаукома* 2011; (2):28-33. [Anisimova S.Yu., Anisimov S.I., Rogacheva I.V. Long-term results of surgical treatment of refractory glaucoma with biodestruction resistant collagen anti-glaucomatous drainage. *Glaucoma* 2011; 2:28-33. (In Russ.)].
51. Thomson A.W., Whiting P.H., Simpson J.G. Cyclosporine: immunology, toxicity and pharmacology in experimental animals. *Agents Actions* 1984; 15(3-4):306-327.
52. Vernillet L., Lundh R.L., Acezat-Mispelter F., Goizel C., Humbert H., Pouliquen Y. Ocular distribution of cyclosporin A (Sandimmun) following systemic and topical administration to rabbits. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1991; 3:150-158.
53. Kuwano M., Ibuki H., Morikawa N., Ota A., Kawashima Y. Cyclosporine A formulation affects its ocular distribution in rabbits. *Pharm Res* 2002; 19(1):108-111.
54. Theng J., Zhou L., Tan D., La K.W. Distribution of cyclosporin A in the cornea after topical or oral administration. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18(1):83-88.
55. Pérez-Rico C., Germain F., Castro-Rebollo M., Moreno-Salgueiro A., Teus M.Á. Effect of topical 0.05% cyclosporine A on corneal endothelium in patients with dry eye disease. *Int J Ophthalmol* 2013; 6(4):471-474. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.04.12.
56. Garweg J.G., Wegmann-Burns M., Goldblum D. Effects of daunorubicin, mitomycin C, azathioprine and cyclosporin A on human retinal pigmented epithelial, corneal endothelial and conjunctival cell lines. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244(3): 382-389. Epub 2005 Aug 10.
57. BenEzra D., Maftzir G., de Courten C., Timonen P. Ocular penetration of cyclosporin A. III: The human eye. *Br J Ophthalmol* 1990; 74(6):350-352.
58. Tang-Liu D.D., Acheampong A. Ocular pharmacokinetics and safety of cyclosporin, a novel topical treatment for dry eye. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(3):247-261.

Поступила 11.12.2016



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



ООО «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.