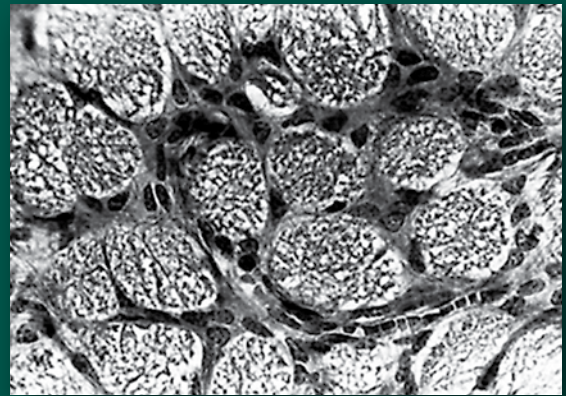
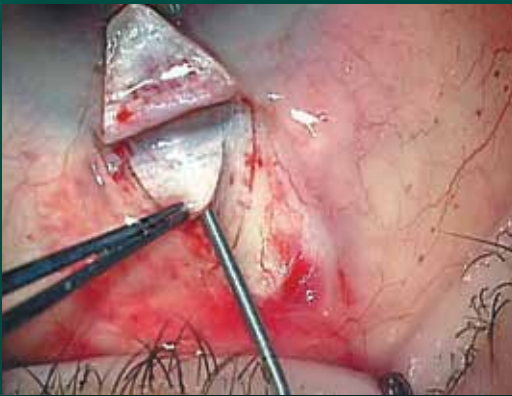


НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

3
Том 16/2017



В НОМЕРЕ:

Эффективность и переносимость фиксированной комбинации
травопроста 0,004% и тимолола 0,5%

Экономическая эффективность селективной
трабекулопластики

Анатомо-топографические критерии эффективности
непроникающей глубокой склерэктомии

Офтальмогипертензия после факоэмульсификации
у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Особенности состояния нервной системы больных глаукомой



ТАПТИКОМ®

(тафлупрост 15 мкг/мл + тимолол 5 мг/мл, капли глазные)

СВОБОДА ОТ КОНСЕРВАНТОВ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ВГД

- **Выраженный гипотензивный эффект, снижение ВГД до 40% от исходного уровня¹**
- **Низкая вероятность развития гиперемии^{1, 2}**
- **Не содержит консервантов³**

1. Holo G et al. Fixed-Dose Combination of Tapuprost and Timolol in the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Comparison with Other Fixed-Combination Products. Adv Ther. 2014;31:932-944. 2. Holo G, Katsanos A. Safety and tolerability of the tapuprost/timolol fixed combination for the treatment of glaucoma. Expert Opin Drug Saf. 2015 Apr;34(4):609-17. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Таптикам®. ЛП-003372 от 17.12.2015.

ВГД = внутриглазное давление. * Исход: зрение для жизни.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Таптикам®. **Международное непатентованное название:** тафлупрост + тимолол. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Фармакотерапевтическая группа:** Протиаглаукомное средство комбинированное (простагландины (E2-альфа-аналог синтетический + бета-адреноблокатор). **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Таптикам® – лекарственный препарат, содержащий фиксированную комбинацию двух действующих веществ – тафлупроста и тимолола. Оба действующие вещества снижают внутриглазное давление (ВГД), действуя усиленным действием 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.** Гиперчувствительности 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 синоатриальную блокаду сердца, атриовентрикулярную блокаду II и III степени без кардиостимулятора; Декомпенсированная сердечная недостаточность, кардиогенный шок. Возраст до 18 лет (нет данных клинического применения). **Беременность.** Грудное вскармливание. **С осторожностью.** Таптикам® следует применять с осторожностью в связи с ограниченным опытом применения у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, у пациентов с афакией, послеоперацией с разрывом задней капсулы хрусталика или интраоперационной афакией в переднюю камеру глаза, послеэкзофтальмической или пигментной глаукомой, а также у пациентов с установленными факторами риска развития катаракты или интраулиты. Отсутствует опыт применения тафлупроста при нервно-сосудистой, закрытоугольной, ущемительной 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), нарушениями 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 гипотонией (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.** Трудное зачатие. С целью предосторожности, не рекомендуется грудное вскармливание детей, если матери требуется терапия препаратом Таптикам®. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для офтальмологического применения. Рекомендуемая доза – одна капля препарата Таптикам® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) один раз в сутки. **Побочное действие.** Наиболее часто выявляемым побочным эффектом, связанным с проводимым лечением, появление которого отмечалось приблизительно у 7% пациентов, была гиперемия конъюнктивы/глаз, в большинстве случаев легкой степени. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Отпускается по рецепту. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: Московское представительство компании «АО Сантен» (Финляндия) Нижний Судальный переулок, д. 3, стр. 19, офис 402, г. Москва, Россия, 105064, тел. представительства: +7 (495) 980-80-79, тел. горячей линии: +7 (495) 677-60-65 (для сообщений о побочных эффектах и запроса медицинской информации профессионалами здравоохранения), адрес электронной почты: medical@santen.ru. Более подробную информацию о препарате см. в инструкции по медицинскому применению. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-003372 от 17.12.2015.

Оригинальные статьи

- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Решикова В.С., Панюшкина Л.А.
Морфометрические показатели как критерии оценки действия инфузий ядросодержащих клеток пуповинной крови при глаукомной оптической нейропатии 3
- Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В., Антипина Н.А., Ниязова Т.П.
Дифференциальный подход к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой 12
- Лернер С.Ф., Парк К.Х., Хубатч Д.А., Еричев В.П., Пачка Х.А., Робертс Т.В.
Эффективность и переносимость фиксированной комбинации травопроста 0,004% и тимолола 0,5% в лечении первичной открытоугольной глаукомы или офтальмогипертензии при недостаточной эффективности монотерапии бета-блокаторами 18
- Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В.
Лазерная реконструкция зоны непроникающей глубокой склерэктомии при ее блокаде корнем радужки 28
- Чупров А.Д., Канюков В.Н., Кадникова О.В., Екимов А.К.
Экономическая эффективность селективной трабекулопластики 36
- Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И.
Результаты каналоластики с использованием нового офтальмохирургического устройства 44
- Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В., Злобина А.Н.
Анатомо-топографические критерии эффективности непроникающей глубокой склерэктомии 54
- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Козлова И.В., Косова Дж.В.
Частота встречаемости и возможные причины офтальмогипертензии после фактоэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой 63
- Куроедов А.В., Нагорнова З.М., Селезнев А.В., Завадский П.Ч., Брежнев А.Ю., Петров С.Ю.
Влияние различных инстилляционных гипотензивных режимов на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза» 71
- Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Косова Дж.В., Полева Р.П.
Оценка гипотензивной эффективности, переносимости и безопасности ингибитора карбоангидразы Бринзопта в медикаментозной терапии глаукомы и коррекции послеоперационной офтальмогипертензии у пациентов с катарактой 81

Обзор литературы

- Курешева Н.И.
Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: обоснование с позиций анатомии и физиологии глазного кровотока. Часть 1 90
- Антонов А.А., Макарова А.С., Решикова В.С.
Экспериментальные исследования эффективности Ретиналамина 98
- Алексеев В.Н., Лысенко О.И.
Особенности состояния нервной системы больных глаукомой 103

Фото на обложке:

- Отслаивание десцеметовой оболочки от роговично-склерального лоскута путем введения высокомолекулярного вискоэластика.
- Область головки зрительного нерва (преламинарный отдел в поперечном разрезе): септы, окружающие пучки нервных волокон, имеют фиброваскулярное строение.

Editor-in-chief

Erichiev V.P. – professor

Assisting Editor

Petrov S.Yu. – Ph.D.

Editorial board:

Alekseev V.N. – professor (St.-Petersburg)

Alekseev I.B. – professor (Moscow)

Aliyev A.G.-D. – professor (Makhachkala)

Kuryshcheva N.I. – professor (Moscow)

Lebedev O.I. – professor (Omsk)

Loskutov I.A. – Ph.D. (Moscow)

Strakhov V.V. – professor (Yaroslavl)

Executive Secretary

Makarova A.S.

Editorial council:

Avetisov S.E. – Member of the Russian Academy of Sciences, professor (Moscow)

Astakhov Y.S. – professor (St.-Petersburg)

Botabekova T.K. – professor (Almaty)

Volkov V.V. – professor (St.-Petersburg)

Egorov E.A. – professor (Moscow)

Mamikonyan V.R. – professor (Moscow)

Moshetova L.K. – Member of the Russian Academy of Sciences, professor (Moscow)

Pasechnikova N.V. – professor (Odessa)

Tarek Shaarawy – privat docent (Switzerland)

John Thygesen – professor (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 september 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 «CAPITAL PRESS».

Original articles

- Avetisov S.E., Erichev V.P., Reshchikova V.S., Panyushkina L.A.*
Morphometric parameters as efficacy criteria of cord blood nucleated cells infusions in patients with glaucomatous optic neuropathy 3
- Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskikh S.V., Antipina N.A., Niyazova T.P.*
Differential approach to primary open-angle glaucoma treatment 12
- Lerner S.F., Park K.H., Hubatsch D.A., Erichev V.P., Paczka J.A., Roberts T.V.*
Efficacy and tolerability of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed-dose combination for the treatment of primary open-angle glaucoma or ocular hypertension inadequately controlled with beta-blocker monotherapy 18
- Khodjaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V.*
Laser reconstruction of the non-penetrating deep sclerectomy zone blocked by peripheral iris 28
- Chuprov A.D., Kanyukov V.N., Kadnikova O.V., Ekimov A.K.*
Economic effectiveness of selective trabeculoplasty 36
- Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I.*
The results of canaloplasty using a new ophthalmic device 44
- Volkova N.V., Yureva T.N., Malysheva Yu.V., Zlobina A.N.*
Anatomo-topographic criteria of efficacy of non-penetrating deep sclerectomy 54
- Avetisov S.E., Erichev V.P., Kozlova I.V., Kosova J.V.*
Frequency of occurrence and possible causes of ophthalmic hypertension after phacoemulsification 63
- Kuroyedov A.V., Nagornova Z.M., Seleznev A.V., Zavadskiy P.Ch., Brezhnev A.Yu., Petrov S.Yu.*
Influence of different local hypotensive therapy regimens on the development and progression of the «dry eye» syndrome 71
- Erichiev V.P., Kozlova I.V., Makarova A.S., Kosova J.V., Poleva R.P.*
Evaluation of hypotensive efficacy, tolerability and safety of Brinzopt carbonohydrase inhibitor in drug therapy of glaucoma and correction of postoperative ophthalmic hypertension in patients with cataract 81

Review of literature

- Kuryshcheva N.I.*
Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: rationale in terms of ocular blood flow anatomy and physiology. Part 1 90
- Antonov A.A., Makarova A.S., Reshchikova V.S.*
Experimental studies of Retinalamin efficacy 98
- Alekseev V.N., Lysenko O.I.*
Specifics of the nervous system condition in glaucoma patients 103

Cover photos:

1. Descemet membrane detachment from corneoscleral flap by high-molecular viscoelastic insertion.
2. Optic nerve head area (prelaminar region cross-section): septa, surrounding nerve fiber bundles, fibrovascular structure.

УДК 617.7-007.681-07

Морфометрические показатели как критерии оценки действия инфузий ядросодержащих клеток пуповинной крови при глаукомной оптической нейропатии

АВETИCОВ С.Э., академик РАН, научный руководитель института;

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

РЕЩИКОВА В.С., младший научный сотрудник отдела глаукомы;

ПАНЫШКИНА Л.А., младший научный сотрудник 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. Оценить морфологические показатели сетчатки и зрительного нерва в качестве критериев эффективности лечения глаукомной оптической нейропатии (ГОН) инфузиями ядросодержащих клеток пуповинной/плацентарной крови.

МЕТОДЫ. Обследован 21 пациент (27 глаз) в возрасте от 38 до 80 лет с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Наряду с обычным офтальмологическим обследованием проводили оценку состояния слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) методами оптической когерентной томографии (ОКТ) (Stratus OCT 3000) и Гейдельбергской ретинальной томографии (HRT) («Heidelberg Engineering»), а также исследовали показатели диска зрительного нерва (ДЗН).

Все результаты, полученные в ходе обследования, были внесены в базу данных Microsoft Office Excel 2011 (версия 14.0.0) с сортировкой в соответствии с задачами настоящей работы. Для всех рядов данных выявляли минимум и максимум. Распределение значений не соответствовало гауссовому, поэтому для оценки полученных данных применяли непараметрические методы статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Сравнение с нормативной базой приборов выявило значительные отклонения большинства морфометрических параметров ДЗН и слоя нервных волокон, что подтверждает выставленный диагноз ПОУГ. У всех пациентов в пара- и перифовеолярной зонах было выявлено истончение сетчатки за счет истончения ее внутренних слоев, а также истончение СНВС ($p < 0,001$; критерий Манна – Уитни). Все эти параметры достоверно коррелировали со стадией глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение ядросодержащих клеток плацентарной крови для лечения ПОУГ в качестве нейропротекторной терапии способствует стабилизации зрительных функций в случае прогрессирующей ГОН. Кроме того, анализ прогрессирования морфометрических параметров ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки затруднен у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, оптическая когерентная томография, диск зрительного нерва, слой нервных волокон, стволовые клетки.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, e-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

ENGLISH

Morphometric parameters as efficacy criteria of cord blood nucleated cells infusions in patients with glaucomatous optic neuropathy

AVETISOV S.E., Med.Sc.D., RAS Academician, Professor, Scientific Director;

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

RESHCHIKOVA V.S., Junior Research Associate of Glaucoma Department;

PANYUSHKINA L.A., Junior Research Associate of Glaucoma Department.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To assess retinal and optic nerve head morphometric parameters as criteria for efficacy of cord blood nucleated cells infusions for glaucomatous optic neuropathy treatment.

METHODS: The study included 21 patients (27 eyes) with primary open-angle glaucoma (POAG) aged 38-80 years. Apart from standard ophthalmological examination all patients underwent optic nerve head (ONH) parameters and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness assessment by means of OCT (Stratus OCT 3000) and HRT ("Heidelberg Engineering").

Research data was added to Microsoft Office Excel 2011 database (version 14.0.0) and sorted according to the study tasks. For each data sequence, the minimum and maximum were determined. Nonparametric statistical methods were used due to non-Gaussian value distributions.

RESULTS: Comparison to a normative database revealed significant deviations of most ONH and RNFL morphometric parameters confirming POAG diagnosis. All patients had a para- and perifoveal inner retinal layers and RNFL thinning ($p < 0.001$; Mann-Whitney test). All these parameters showed a statistically significant correlation with POAG stage.

CONCLUSION: Neuroprotective therapy with cord blood nucleated cells infusions helps stabilize visual functions in glaucoma patients with progressive glaucomatous optic neuropathy. ONH morphometric parameters progression analysis is hindered in patients with advanced glaucoma.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, optical coherence tomography, optic nerve head, retinal nerve fiber layer, stem cells.

Критерии оценки эффективности того или иного метода лечения всегда представляют определенные трудности. В значительной степени это относится к нейропротекторной терапии глаукомы [1, 2]. Одним из новых подходов к лечению глаукомной оптической нейропатии (ГОН) является терапия инфузиями ядросодержащих клеток пуповинной/плацентарной крови.

Одной из основ причин необратимого распада зрительных функций при глаукоме является хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия. Патогенез этого процесса сложен и до конца не изучен. Среди доказанных причин, приводящих к снижению зрительных функций при первичной глаукоме, называют повышение выше индивидуальной нормы уровня внутриглазного давления, гемодинамические и метаболические нарушения [3, 4]. Среди предполагаемых — апоптоз, нейродегенерация, эксайтотоксичность, окислительный стресс и др. [5].

Вопрос нейропротекции как защитного механизма нейрональной ткани, в том числе и при глаукоме, сложен и во многом не изучен. Согласно данным некоторых исследователей, культивация

эмбриональных стволовых клеток (СК) при определенных условиях запускает процесс их самообновления и пролиферацию [6]. В эксперименте было показано, что клетки данного типа после их пересадки дифференцируются и встраиваются в слой пигментного эпителия сетчатки [7].

Нейрональные стволовые клетки, полученные из различных отделов нервной системы эмбрионов, а также путем дифференцировки эмбриональных стволовых клеток, использованы в ряде экспериментов для восстановления функции поврежденной сетчатки. Показана их интеграция в различные слои сетчатки с частичной экспрессией фенотипа клеток сетчатки [8, 9]. Интеграция нейрональных клеток происходила тем активнее, чем моложе был реципиент или чем меньше времени прошло с момента повреждения сетчатки. Клинических исследований данной стратегии лечения также не проводилось.

Еще одним обсуждаемым методом является введение в различные структуры глаза мезенхимальных стволовых клеток, клеток костного мозга и стволовых клеток пуповинной крови. В ряде работ показано, что введение в структуры глаза клеток,

полученных из костного мозга, улучшает циркуляцию в сетчатке, улучшает выживаемость внешних слоев нейронов сетчатки и сохраняет зрение у экспериментальных животных как в ишемической, так и в неишемической моделях дегенерации сетчатки [10-13]. Выявление этих эффектов позволяет предположить, что нейротрофические эффекты, наблюдаемые в сетчатке, являются вторичными вследствие улучшения циркуляции. Кроме того, в экспериментах показано, что введенные клетки встраиваются в сетчатку и частично дифференцируются в клетки сетчатки [14]. В зарубежной литературе опубликованы сообщения о клинических исследованиях на добровольцах с применением клеток костного мозга и клеток пуповинной крови.

В настоящее время не существует единого мнения в понимании того, что является «отправной точкой» современной клеточной терапии.

В последние годы концентрат ядросодержащих клеток пуповинной/плацентарной крови человека успешно применяют для лечения спастических форм детского церебрального паралича и последствий черепно-мозговых травм у взрослых и детей, а также для лечения пациентов с болезнями Паркинсона и Альцгеймера [15].

Основанием для данной работы явились известные результаты экспериментальных, доклинических и клинических исследований о безопасности и эффективности применения СК. Важно отметить, что в качестве носителя СК были выбраны ядросодержащие (моноклеарные) клетки пуповинной крови человека, которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Ранее в литературе был описан хоуминг-эффект, который позволял СК стремиться к погибающим нервным клеткам. С учетом названных выше факторов была предложена внутривенная инфузия ядросодержащих клеток пуповинной крови пациентам с глаукомой. В данной работе использованы приемы и методы медицинской технологии «Получение, характеристика и криогенное хранение концентрата стволовых клеток человека» (разработчик — ООО «КриоЦентр», регистрационное удостоверение № ФС-2007/026 от 28.02.2007).

Цель настоящей работы — оценить морфометрические показатели сетчатки и зрительного нерва в качестве критериев эффективности лечения ГОН инфузиями ядросодержащих клеток пуповинной/плацентарной крови.

Материалы и методы

Клиническое исследование было выполнено с письменного информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), одобрены Ученым советом ФГБНУ «НИИГБ» и Этическим комитетом Министерства здравоохранения РФ.

В рамках проспективного когортного исследования был обследован 21 пациент (27 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Верифицирована ГОН разной степени выраженности на обоих глазах. Внутриглазное давление (ВГД) нормализовано медикаментозным и/или хирургическим путем [16, 17]. Средний уровень офтальмотонуса составил 14,05 мм рт.ст. [12,45 ÷ 16,08]. Возраст пациентов от 38 до 80 лет, в среднем — 59 лет. Все пациенты находились на лечении и наблюдении в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» в период с 2010 по 2015 гг., срок наблюдения составил 12 месяцев.

На предварительном этапе (скрининге) из исследования были исключены пациенты, в анамнезе которых были травмы, воспалительные или какие-либо другие заболевания, способствовавшие стойкому повышению ВГД и прогрессированию ГОН.

Включенные в исследование пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от состояния зрительных функций.

В 1-ю группу (основную) вошли 11 пациентов (16 глаз) с далеко зашедшей стадией ПОУГ и высокой центральной остротой зрения (выше 0,5).

Во 2-ю группу были включены 4 пациента (5 глаз) с далеко зашедшей стадией глаукомы и остротой зрения в диапазоне 0,1 ÷ 0,45.

Третью группу составили 6 пациентов (6 глаз) с далеко зашедшей стадией глаукомы и остаточными зрительными функциями.

Всем пациентам проводили комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визиометрию, тонометрию, оптическую когерентную томографию сетчатки и зрительного нерва, конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию [18-21].

Тонометрию выполняли с помощью анализатора биомеханических свойств глаза (англ. Ocular Response Analyzer, ORA). Уровень ВГД контролировали не только на каждом визите наблюдения, но и в дни проведения внутривенных инфузий.

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) центральной зоны сетчатки и ДЗН проводили на приборе Stratus OCT 3000 («Carl Zeiss»). При сканировании центральной зоны сетчатки использовали программы: macular thickness map и fast macular thickness map (последовательное и одномоментное сканирование зоны 6х6 мм с помощью 6 радиальных сканов длиной 6 мм, центрированных относительно фовеолы). Толщину слоя нервных волокон сетчатки (CHBC) определяли по программе Fast RNFL Thickness (Retinal Nerve Fiber Layer) (круговой скан диаметром 3,46 мм, центрированный относительно диска зрительного нерва (ДЗН)).

Уровень ОКТ-сигнала во всех случаях превышал 6 из максимально возможных 10. При проведении ОКТ исключали результаты с артефактами, связанные с отсутствием фиксации и произвольными движениями глазного яблока.

Результаты ОКТ-сканирования включали качественную оценку оптических срезов, а также количественную оценку толщины фовеа, пара- и перифовеальной зон (в 4 квадрантах), а также толщину СНВС в перипапиллярной зоне по квадрантам. Полученные результаты толщины сетчатки в центральной зоне и толщины СНВС сравнивали с нормативной базой, заложенной в приборах и представленной в виде цветовой шкалы распределения нормы в популяции.

Конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию (КЛСКО) проводили с помощью Гейдельбергского ретинального томографа — HRT 3 («Heidelberg Engineering», Германия). Протокол результатов сканирования включал морфометрические параметры ДЗН (наиболее значимые: объем и площадь нейроретинального пояска (НРП), линейное соотношение экскавации к ДЗН, толщина ретинального слоя нервных волокон), результаты которых сравнены с заложенной в приборе нормативной базой исследуемых параметров. Кроме морфометрических параметров ДЗН, оценивали стереометрический показатель вероятности глаукомы (англ. Glaucoma Probability Score — GPS). Анализ GPS базируется на сравнении данных морфометрии ДЗН исследуемого пациента с моделями нормального ДЗН и ДЗН при начальной стадии глаукомы. Учитывают при этом ширину и глубину экскавации, угол наклона нейроретинального пояска, а также горизонтальную и вертикальную кривизну СНВС. Результат анализа GPS, который не зависит от нанесения оператором контурной линии, оценивали по цифровому показателю вероятности характерного для глаукомы измененного комплекса морфометрических показателей ДЗН. При показателе $GPS \leq 0,35$ комплекс морфометрических показателей ДЗН соответствует норме, уровень показателя GPS от 0,36 до 0,60 оценивают как пограничный с глаукомой, результат морфометрических показателей ДЗН, значение $GPS \geq 0,61$ обозначает характерные для глаукомы изменения морфометрических данных ДЗН.

Всем пациентам с нейрпротекторной целью проводили внутривенные инфузии ядросодержащих клеток плацентарной крови. Введение концентрата осуществляли четырехкратно, с интервалом в 1 неделю после проведения скринингового визита, на котором проводили запланированные офтальмологические исследования. Динамическое комплексное обследование пациентов проводили через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после первой инфузии ядросодержащих клеток плацентарной крови.

Все результаты, полученные в ходе обследования 21 пациента (27 глаз), были внесены в базу данных Microsoft Office Excel 2011 (версия 14.0.0) с сортировкой в соответствии с задачами настоящей работы. Для всех рядов данных выявляли минимум и максимум. Распределение значений не соответ-

ствовало гауссовому, поэтому для оценки полученных данных применяли непараметрические методы статистического анализа. Рассчитывали медиану для выявления центральной тенденции распределения с доверительным интервалом 95% и определяли значения 1 и 3-го квартилей. Для сравнения двух выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05 (5%).

Результаты

Побочные явления, выходящие за пределы адаптационно-приспособительных реакций, при введении концентрата клеток пуповинной крови и при проведении офтальмологических обследований во все сроки наблюдения нами не отмечены.

Как описано в нашей предыдущей статье, уровень офтальмотонуса у всех пациентов в группах исследования ко второй неделе инфузионной терапии снизился по сравнению с первоначальным ВГД в среднем на 3,05 (18%) мм рт.ст. [22]. К концу первого месяца лечения показатели ВГД вернулись к исходным данным (рис. 1). В последующие сроки наблюдения офтальмотонус пациентов был стабильно нормализован и сохранялся на одном уровне [22].

Все стереометрические параметры ДЗН напрямую зависят от его площади. У всех пациентов данный параметр имел широкий разброс значений и варьировал от 1,24 до 3,52 мм². Тем не менее медиана площади ДЗН составила 2,62 мм², наиболее часто встречаемая по литературным данным площадь (рис. 2).

Одним из признаков прогрессирования глаукомного процесса является увеличение экскавации. Поэтому следующий параметр, который мы оценивали — это линейное отношение средних диаметров экскавации и ДЗН (Э/Д) (linear cup/disc ratio). В среднем распределение Э/Д варьировало от 0,67 до 0,96, что отображено на рис. 3.

Данный параметр зависит от площади ДЗН, поэтому его рассчитывали индивидуально у каждого пациента. Для исключения погрешности колебания Э/Д оценивали в процентах по отношению к исходному. Колебания от $\pm 5\%$ до $\pm 10\%$ считаются недостоверными, а более 10% — значимыми (рис. 4).

Параметр формы экскавации характеризовал степень крутизны нервных волокон при выходе из склерального кольца Эльшнига. Он исчисляется в отрицательных единицах и чем ближе его значение к 0, тем цилиндричнее форма экскавации и круче изгиб нервных волокон за склеральное кольцо. Медианы значений параметров формы экскавации ДЗН на всем протяжении периода наблюдения приведены в табл. 1.

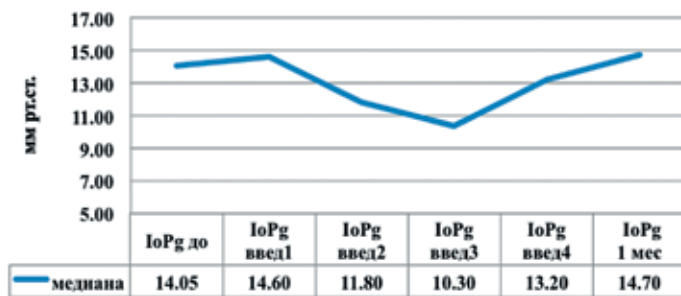


Рис. 1. Динамика ВГД в первый месяц инфузионной терапии (медианы абсолютных значений)

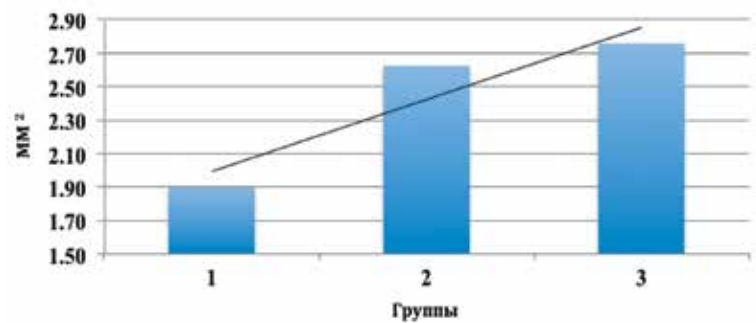


Рис. 2. Распределение глаз по площади ДЗН

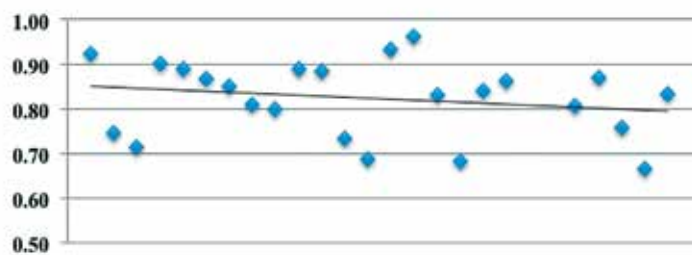


Рис. 3. Линейное соотношение Э/Д во всей группе наблюдения

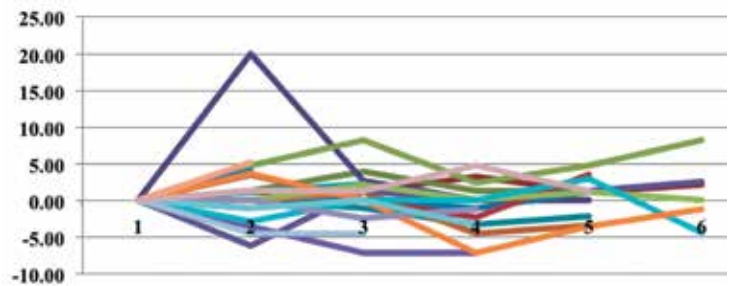
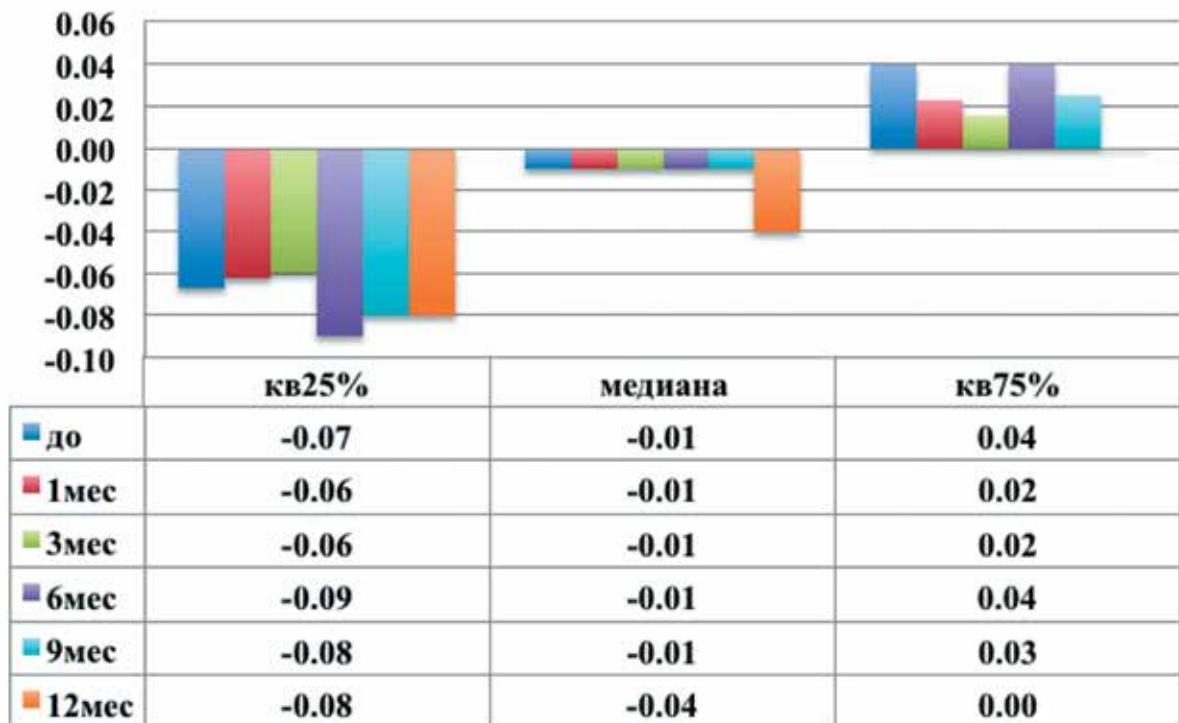


Рис. 4. Колебания линейного соотношения Э/Д за весь период наблюдения

Таблица 1

Объемный профиль экскавации



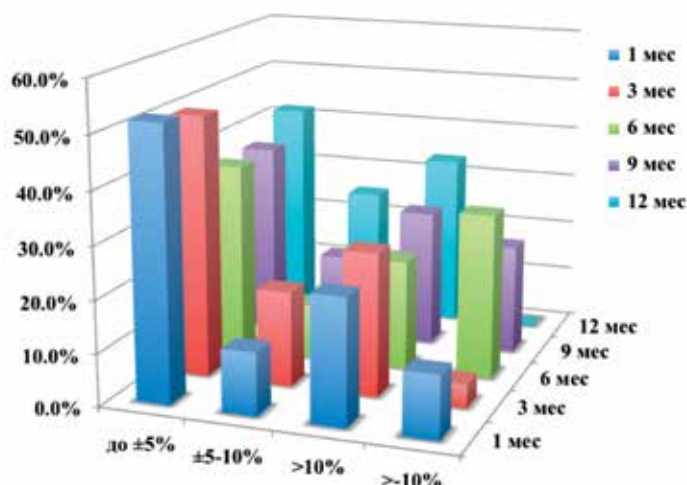


Рис. 5. Динамика изменения площади НПП

Медианы значений указанных параметров не укладывались в границы нормы базы данных прибора, что говорит об уменьшении высоты ретинальной поверхности. Сглаживание или полное исчезновение двугорбости профиля экскавации характеризует наблюдаемые нами развитую и далеко зашедшую стадии глаукомы.

Размер и форма экскавации в здоровых глазах зависят от количества нервных волокон и от размера диска. Поэтому к следующим параметрам, которые логично оценить, относятся объем и площадь нейроретинального пояса. Отмечено выраженное уменьшение площади и объема НПП. Для оценки эффективности вводимых внутривенно клеток пуповинной крови решено было сравнивать не с нормой, а с исходными данными каждого пациента. Полученные данные приведены на рис. 5, 6.

На рис. 5 графически изображено колебание площади НПП за весь период наблюдения. В 1-й месяц после 4-кратного введения пациентам клеток

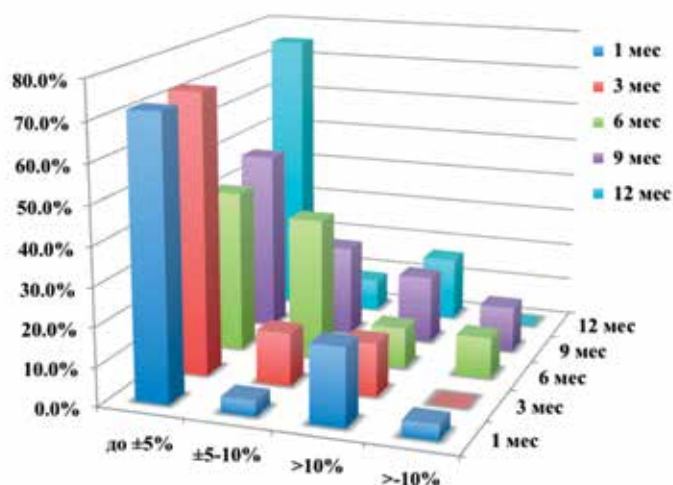


Рис. 6. Динамика изменения объема НПП

пуповинной крови колебания площади НПП у половины исследуемых (52,0%) были малозначительными (до $\pm 5,0\%$). У 12,0% из всех глаз колебания составили до $\pm 10,0\%$. В 6 (24,0%) глазах было отмечено увеличение площади НПП ($>10,0\%$). Через 3 месяца выявленные колебания оставались стабильными. Однако на 6-й месяц наблюдения было отмечено резкое уменьшение площади НПП (31,6%). На 9 и 12 месяцы наблюдения у большинства (36,8 и 41,7%) пациентов колебания площади НПП остаются малозначимыми. В табл. 2 наглядно приведены данные.

За весь период наблюдения колебания объема НПП у преобладающего большинства оставались в пределах $\pm 5\%$ от исходного уровня.

Помимо морфометрических параметров ДЗН, оценивали стереометрический показатель вероятности глаукомы (GPS). Значение GPS у всех пациентов составило более 0,85. Это свидетельствует о том, что изменения в морфометрических показателях ДЗН и сетчатки характерны для ПОУГ.

**Колебания площади (Rim area — RA) и объема НПП (Rim volume — RV)
по отношению к исходным данным**

Таблица 2

Величина колебаний	Показатели	Сроки наблюдения				
		1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
До $\pm 5\%$	RA	52,0%	50,0%	36,8%	36,8%	41,7%
	RV	72,0%	72,7%	42,1%	47,1%	75,0%
$\pm 5-10\%$	RA	12,0%	18,2%	10,5%	15,8%	25,0%
	RV	4,0%	13,6%	36,8%	23,5%	8,3%
$>10\%$	RA	24,0%	27,3%	21,1%	26,3%	33,3%
	RV	20,0%	13,6%	10,5%	17,7%	16,7%
$>-10\%$	RA	12,0%	4,5%	31,6%	21,1%	0,0%
	RV	4,0%	0,0%	10,5%	11,8%	0,0%

Параметры сетчатки и зрительного нерва по данным КЛСО (HRT 3) и ОКТ (Stratus OCT 3000) на скрининговом визите, медиана [межквартильный размах]

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Параметры HRT			
Линейное соотношение Э/Д	0,80 [0,67÷0,87]	0,85 [0,75÷0,86]	0,84 [0,79÷0,92]
RA, мкм ²	0,88 [0,61÷1,26]	0,50 [0,50÷1,14]	0,65 [0,29÷0,85]
RV, мкм ³	0,16 [0,08÷0,23]	0,14 [0,10÷0,36]	0,15 [0,04÷0,19]
Средняя толщина СНВС, мкм	0,11 [0,10÷0,12]	0,13 [0,07÷0,24]	0,15 [0,02÷0,22]
Параметры ОКТ			
Толщина фовеа, мкм	191 [183,00÷217,25]	198 [195,00÷198,00]	201 [186,00÷211,50]
Толщина перифовеа в височном секторе, мкм	205,50 [185,00÷228,25]	201 [188,00÷202,00]	197 [195,00÷202,00]
Толщина перифовеа в верхнем секторе, мкм	209,50 [192,75÷235,75]	202 [201,00÷210,00]	207 [199,00÷216,50]
Толщина перифовеа в назальном секторе, мкм	217,50 [205,75÷245,75]	213 [208,00÷223,00]	214 [208,00÷214,00]
Толщина перифовеа в нижнем секторе, мкм	201,50 [183,00÷223,75]	192 [192,00÷197,00]	198 [192,00÷205,50]
Средняя толщина СНВС в верхнем секторе от ДЗН, мкм	68,50 [51,00÷79,00]	46,50 [44,25÷53,75]	51,00 [40,25÷67,00]
Средняя толщина СНВС в нижнем секторе от ДЗН, мкм	68,00 [53,75÷81,50]	54,50 [38,25÷70,50]	45,00 [42,00÷51,75]

Кроме этого, на размер ДЗН при ретинотомографическом исследовании могут влиять возрастные изменения преломляющей силы хрусталика, наличие интраокулярной линзы, аксиальная длина глаза, а также расстояние между обследуемым глазом и объективом прибора. В связи с этим дальнейшее разделение пациентов на группы было предпринято исходя из состояния зрительных функций и возможности пациента фиксировать взор на предлагаемой метке.

Сравнение с нормативной базой приборов вывило значительные отклонения большинства морфометрических параметров ДЗН и слоя нервных волокон, что подтверждает выставленный диагноз первичной открытоугольной глаукомы. Результаты представлены в табл. 3.

Во всех группах мы наблюдали как клинически, так и статистически значимые различия морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва по сравнению с нормой. У всех пациентов было выявлено истончение сетчатки в пара- и перифовеолярной зонах за счет истончения ее внутренних слоев, а также истончение СНВС ($p < 0,001$; критерий Манна – Уитни). Все эти параметры достоверно коррелировали со стадией глаукомы.

На фоне проводимой терапии и во все сроки дальнейшего наблюдения острота зрения у пациентов 1-й группы сохранялась стабильной.

Несмотря на наличие грубых распространенных дефектов в полях зрения, высокая острота зрения позволяла получать достоверные результаты КЛСО (HRT 3) и ОКТ.

На фоне проведенного нейропротекторного лечения у пациентов не выявлена статистически значимая положительная динамика в состоянии нервных волокон. При анализе U-критерия Манна – Уитни была принята гипотеза (H_0) о незначительности различий между сравниваемыми параметрами ($p = 0,05$).

Данное заключение свидетельствует об отсутствии прогрессирования глаукомного процесса.

Во 2-й группе у 40% пациентов отмечено снижение зрения, еще у 40%, наоборот, — улучшение качества остроты зрения и в 20% — зрение осталось прежним. Данное нестабильное течение могло повлиять на анализируемые результаты.

По данным HRT, средняя толщина СНВС оставалась неизменной во все сроки наблюдения. Отмечается увеличение площади НПП. Медианное значение до проведения нейропротекторной терапии составляет 0,50 [0,50÷1,14] и сохранение к 12 месяцу наблюдения данного увеличения 0,61 [0,49÷1,25].

**Средняя толщина СНВС в перифовеолярной области и фовеа (по данным ОКТ)
у пациентов 2-й группы, медиана [межквартильный размах]**

Параметр ОКТ	Скрининговый визит	12 месяц наблюдения
Толщина фовеа, мкм	198 [195,00÷198,00]	204 [191,00÷207,00]
Толщина перифовеа в височном секторе, мкм	201 [188,00÷202,00]	210 [200,00÷255,00]
Толщина перифовеа в верхнем секторе, мкм	202 [201,00÷210,00]	203 [200,00÷208,00]
Толщина перифовеа в назальном секторе, мкм	213 [208,00÷223,00]	211 [205,00÷223,00]
Толщина перифовеа в нижнем секторе, мкм	192 [192,00÷197,00]	194 [186,00÷207,00]

По данным ОКТ, средняя толщина СНВС перифовеолярной области и фовеа к 12 месяцу наблюдения после внутривенной инфузии ядросодержащих клеток осталась прежней (табл. 4).

В 3-й группе из-за низкой остроты зрения (светощущение с правильной светопроекцией) оценка морфометрических параметров ДЗН затруднена: пациенты не видят точку фиксации и с достоверностью оценивать эти параметры в динамике не представляется возможным. Однако объем и площадь НРП в течение всего периода наблюдения оставались стабильными.

Во второй и третьей группах из-за малой выборки и наличия повторяющихся рангов достоверность полученных статистических данных не высокая.

Выводы

1. Конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия и оптическая когерентная томография позволяют выявить степень выраженности ГОН, соответствующую стадии патологического процесса.

2. Применение ядросодержащих клеток плацентарной крови в лечении первичной открытоугольной глаукомы в качестве нейропротекторной терапии способствует стабилизации (в 52% случаев) и некоторому улучшению (в 10% случаев) зрительных функций при нестабилизированном течении ГОН.

3. Анализ морфометрических параметров ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки затруднен у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы.

4. Такие методы морфофункциональной оценки структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва, как конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия и оптическая когерентная томография, служат достоверным критерием оценки течения глаукомного процесса и оценки эффективности лечения.

Литература/References

- Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Цзинь Дань. Неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов в стабилизации глаукомной оптической нейропатии. *Глаукома* 2013; 3(1):32-36. [Erichiev V.P., Panushkina L.A., Czin Dan. Non-competitive antagonists of NMDA receptors in the stabilization of glaucomatous optic neuropathy. *Glaucoma* 2013; 3(1):32-36. (In Russ.)].
- 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., Morozova N.V., Sokolov V.O. Results of Retinalamin treatment at patients with POAG. *Glaucoma* 2006; 2:43-47. (In Russ.)].
- Астахов Ю.С., Джалишвили О.А. Современные направления в изучении гемодинамики глаза при глаукоме. *Офтальмологический журнал* 1990; (3):179. [Astakhov Yu.S., Dzhalishvili O.A. Modern trends in the study of ocular hemodynamics in glaucoma patients. *Oftalmologicheskii Zhurnal* 1990; (3):179. (In Russ.)].
- Манцева Я.Ю., Астахов С.Ю., Ананьевская П.В., Титаренко А.И. Влияние фактоэммульсификации 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 IOP level in patients with a combination of open-angle glaucoma and cataract. *Ophthalmologic vedomosti* 2013; 6(1):29-34. (In Russ.)].
- Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А. Глаукома и нейродегенеративные заболевания. *Национальный журнал глаукома* 2012; (1):62-68. [Erichiev V.P., Tumanov V.P., Panyushkina L.A. Glaucoma and neurodegenerative diseases. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2012; (1):62-68. (In Russ.)].
- Stern J.H., Temple S. Stem cells for retinal replacement therapy. *Neurotherapeutics: J Am Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2011; 8(4):736-743. doi:10.1007/s13311-011-0077-6.
- Lu B., Malcuit C., Wang S., Girman S. et al. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells* 2009; 27(9):2126-2135. doi:10.1002/stem.149.
- Kurimoto Y., Shibuki H., Kaneko Y., Ichikawa M. et al. Transplantation of adult rat hippocampus-derived neural stem cells into retina injured by transient ischemia. *Neuroscience letters* 2001; 306(1-2):57-60.
- Nishida A., Takahashi M., Tanihara H., Nakano I. et al. Incorporation and differentiation of hippocampus-derived neural stem cells transplanted in injured adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(13):4268-4274.
- Lu B., Wang S., Girman S., McGill T., Ragaglia V., Lund R. Human adult bone marrow-derived somatic cells rescue vision in a rodent model of retinal degeneration. *Exper Eye Res* 2010; 91(3):449-455. doi:10.1016/j.exer.2010.06.024.

11. Marchetti V., Krohne T.U., Friedlander D.F., Friedlander M. Stemming vision loss with stem cells. *J Clin Invest* 2010; 120(9):3012-3021. doi:10.1172/JCI42951.
12. Otani A., Dorrell M.I., Kinder K., Moreno S.K. et al. Rescue of retinal degeneration by intravitreally injected adult bone marrow-derived lineage-negative hematopoietic stem cells. *J Clin Invest* 2004; 114(6):765-774. doi:10.1172/JCI21686.
13. Ritter M.R., Banin E., Moreno S.K., Aguilar E., Dorrell M.I., Friedlander M. Myeloid progenitors differentiate into microglia and promote vascular repair in a model of ischemic retinopathy. *J Clin Invest* 2006; 116(12):3266-3276. doi:10.1172/JCI29683.
14. Royo P.E., Quay W.B. Retinal transplantation from fetal to maternal mammalian eye. *Growth* 1959; 23:313-336.
15. Прайс Д. Трансплантация гемопоэтических клеток. Патент на изобретение. RUS 2216336. 23.02.2000. [Prais D. Transplantation of hematopoietic cells. Patent. RUS 2216336. 23.02.2000. (In Russ.)].
16. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В. и др. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекуlectомии. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(1):75-81. [Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., Vostukhin S.V. Possibility of extension of the hypotensive effect of trabeculectomy. *Vestn Ophthalmol* 2015; 131(1):75-81. (In Russ.)].
17. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулидзе Н.Г. Современные тенденции развития непроникающей хирургии глауком. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(3):4-7. [Astakhov S.Iu., Astakhov Iu.S., Zumbulidze N.G. Modern trends of non-penetrating glaucoma surgery development. *Vestn Ophthalmol* 2004; 120(3):4-7. (In Russ.)].
18. 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 sclera. *Oftalmologicheskii Zhurnal* 1988; 4:233-237. (In Russ.)].
19. 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.)].
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. Курышева Н.И. Офтальмоскопическая характеристика диска зрительного нерва и ретинального слоя нервных волокон сетчатки при глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2005; 121(4):46-49. [Kuryshcheva N.I. Ophthalmoscopic characteristic of the optic nerve and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Vestn Ophthalmol* 2005; 121(4):46-49. (In Russ.)].
22. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Радаев С.М., Козлова И.В., Смирнова Т.В., Решикова В.С. Влияние внутривенных инфузий ядросодержащих клеток плацентарной крови на состояние зрительных функций у пациентов с глаукомной оптической нейропатией. *Национальный журнал глаукома* 2016; 3:9-16. [Avetisov S.E., Erichiev V.P., Radaev S.M., Kozlova I.V., Smirnova T.V. et al. The influence of cord blood nucleated cells intravenous infusion on visual functions in patients with glaucomatous optic neuropathy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 3:9-16. (In Russ.)].

Поступила 15.04.2017



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®

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



LIGHTMED USA
Enlightening Vision

УДК 617.7-007.681-085

Дифференциальный подход к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Малишевская Т.Н., к.м.н., начальник организации медицинской помощи;

Долгова И.Г., к.м.н., главный врач;

Шатских С.В., к.м.н., заведующая глаукомного отделения;

Антипина Н.А., врач-офтальмолог лазерного диагностического отделения;

Ниязова Т.П., врач-офтальмолог глаукомного отделения.

ГАОУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», 625048, Российская Федерация, Тюмень,
ул. Холодильная, 118, корп. 1.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность препарата Пролатан в группах риска прогрессирования глаукомы.

МЕТОДЫ. С помощью клинко-психологической тестовой методики — шкалы комплаентности Мориски – Грин проведена оценка комплаентности 190 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Из 190 обследованных пациентов с ПОУГ недостаточное приверженные лечению были 57 (30%) пациентов. Среди них было 22 (38%) женщины и 35 (62%) мужчин, средний возраст составил $64,4 \pm 2,5$ года. Впервые выявленная глаукома в течение 1 месяца была у 18 (32%) пациентов, некомпенсированная глаукома — у 39 (68%) больных. Проводили стандартное офтальмологическое исследование, дополнительно — статическую компьютерную периметрию на компьютерном периметре Humphrey по пороговой стратегии 30-2 исходно и через 3 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Достоверными факторами нон-комплаенса у обследованных больных были: возраст старше 60 лет, мужской пол, длительность ПОУГ от 3 до 10 лет, наличие

коморбидной патологии и большое количество лекарственных средств, которые вынужден применять пациент, начальная стадия глаукомы, наличие когнитивных нарушений, финансовые затруднения пациентов при приобретении лекарственных средств.

Снижение внутриглазного давления (ВГД) в результате применения препарата Пролатан составило 33%. На фоне стабилизации ВГД к концу 3-го месяца выявлено увеличение показателей светочувствительности сетчатки по всем секторам поля зрения от 0 до 30°.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На фоне лечения препаратом Пролатан увеличивается приверженность лечению к концу 3-го месяца наблюдения, что связано со снижением количества инстилляций, отсутствием побочных эффектов после закапывания, хорошим самочувствием пациентов во время лечения, снижением материальных затрат на лечение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, комплаентность, лечение глаукомы.

Для контактов:

Малишевская Татьяна Николаевна, e-mail: malishevskoff@ya.ru

ENGLISH

Differential approach to primary open-angle glaucoma treatment

MALISHEVSKAYA T.N., Ph.D., Deputy Chief Physician;
DOLGOVA I.G., Ph.D., Chief Physician;
SHATSKIKH S.V., Ph.D., Head of Glaucoma Department;
ANTIPINA N.A., M.D.;
NIYAZOVA T.P., M.D.

Regional Ocular Health Clinic, Ministry of Public Health and Social development of Russia,
 118 Holodilnaya st., Tyumen, Russian Federation, 625048.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To evaluate Prolatan effectiveness in groups of patients with risk of glaucoma progression.

METHODS: We used Moriscos-Green/Blank clinical and psychological tests-scales of compliance to assess 190 patients with primary open-angle glaucoma (POAG). We revealed 57 out of 190 POAG patients (30%) to be insufficiently committed to their treatment. Among them were 22 (38%) women and 35 (62%) men with mean age 64.4 ± 2.5 years. 18 (32%) patients were diagnosed with glaucoma within the last month before admission, while 39 (68%) patients had progressive glaucoma. All patients underwent standard ophthalmic examination and additional Humphrey standard automated perimetry (threshold 30-2 strategy) at baseline and after 3 months.

RESULTS: Statistically significant non-compliance factors were the following: age over 60, male gender, POAG

duration from 3 to 10 years, comorbid pathology, regimens comprising a large number of drugs, mild glaucoma, cognitive impairment and financial difficulties, hindering the purchase of medicinal products.

On the average, Prolatan decreased IOP level by 33%. By the end of the 3rd month our study revealed retinal light sensitivity increase in all sectors of the visual field from 0 to 30 degrees due to IOP stabilization.

CONCLUSION: Prolatan increases adherence to treatment by the end of the 3rd month of follow-up, which is associated with a reduction in the number of instillations, no side effects after instillation, patients' good health during the treatment course, reduction of treatment material costs.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, compliance, glaucoma treatment.

Одним из актуальных аспектов лечения глаукомы с повышенным офтальмотонусом является проблема нормализации гидродинамики глаза. В случае первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), которая протекает без гиперсекреции внутриглазной жидкости (ВГЖ) [1], основным механизмом стабилизации гидродинамики глаза является улучшение оттока ВГД [2]. К сожалению, результаты мультицентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиологические характеристики первичной открытоугольной глаукомы в России» (2010), целью которого было изучение эпидемиологических особенностей, состояния диспансерного наблюдения и лекарственного обеспечения больных ПОУГ в 37 регионах России, показали, что препаратами первого выбора в РФ остаются в 60% бета-блокаторы, основной механизм действия которых — подавление секреции ВГЖ, что является не только нецелесообразным, но неблагоприятно влияет на метаболические процессы в бессосудистых структурах глаза,

способствуя развитию в них дистрофических изменений. На долю препаратов, улучшающих отток ВГЖ, 30% приходится на миотики и 5-10% — на аналоги простагландинов [3]. В Тюменской области прослеживаются те же общероссийские тенденции. В первые 5 лет после постановки диагноза ПОУГ в 79% случаев используются бета-блокаторы; в 12% — комбинация бета-блокаторов с пилокарпином; в 7% — комбинация бета-блокаторов с простагландинами.

Анкетирование офтальмологов Тюменской области и анализ структуры их врачебных назначений, независимо от врачебной категории и стажа работы, показал, что аналоги простагландинов они считают жизненно необходимыми для пациентов с ПОУГ в отличие от бета-блокаторов, холиномиметиков и ингибиторов карбоангидразы (ИКА), но тем не менее назначают именно эти препараты. Становится очевидным, что понятие «жизненно необходимый препарат» заменяется на понятие «доступный, бесплатный или недорогой».

В условиях меняющейся модели финансирования учреждений здравоохранения, когда из Перечня жизненно необходимых лекарственных средств исключены аналоги простагландинов, когда многим субъектам РФ не удалось оставить эти жизненно необходимые препараты в Территориальной программе Государственных гарантий, необходимо применять срочные меры по улучшению ситуации для обеспечения пациентов с ПОУГ качественной и доступной офтальмологической помощью. В 2013 г. доля аналогов простагландинов в назначениях льготным категориям в 2 раза превышала таковую для пациентов, приобретающих препараты самостоятельно [4]. В последние годы, к сожалению, прослеживается обратная тенденция.

Хорошо известно, что ПОУГ неуклонно прогрессирует со временем, во многих случаях такая прогрессия закономерна и скорость прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) зависит от множества факторов. Но существует определенная категория граждан, у которых заболевание прогрессирует из-за неадекватного гипотензивного лечения: в силу недостижения давления цели, низкого комплаенса, финансовых затруднений при приобретении дорогостоящих препаратов, сопутствующей коморбидной патологии, когнитивных нарушений, препятствующих выполнению врачебных назначений. В таком случае необходим гипотензивный препарат, который будет значительно снижать внутриглазное давление (ВГД) с минимальными суточными флуктуациями, назначаться один раз в сутки, не обладать выраженными побочными эффектами на сердечно-сосудистую и бронхолегочную системы, быть доступным по цене и удобным в эксплуатации.

В исследовании клинической эффективности различных дженериков латанопроста 0,005% у пациентов с ПОУГ через 1 месяц применения наибольшее снижение офтальмотонуса было установлено в группе, получавшей Пролатан: в среднем снижение офтальмотонуса у этих пациентов составило $10,37 \pm 2,38$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) [5, 6, 8]. Кроме того, этот препарат показал хорошую переносимость, легкость в эксплуатации за счет удобного флакона и наконечника, который позволяет точно откалибровать размер капли.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность препарата Пролатан в группах риска прогрессирования глаукомы.

Для достижения цели необходимо решить несколько задач.

1. Рассчитав индекс комплаентности, выявить группу некомплаентных пациентов.

2. Определить факторы некомплаенса: гендерные различия, возраст, длительность глаукомы, наличие коморбидной патологии, когнитивных нарушений, финансовых затруднений при приобретении гипотензивного препарата.

3. Изменить режим гипотензивной терапии у недостаточно приверженных лечению пациентов: Пролатан 1 раз в день перед сном. Оценить его гипотензивный эффект через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца.

4. Оценить наличие или отсутствие прогрессии ГОН по данным статической компьютерной периметрии через 3 месяца на фоне лечения препаратом Пролатан.

5. Оценить динамику комплаентности на фоне применения препарата Пролатан через 3 месяца в обследуемой группе.

Материалы и методы

С помощью клинико-психологической тестовой методики — шкалы комплаентности Мориски — Грин — проведена оценка комплаентности 190 пациентов с ПОУГ. На основании скрининга недостаточно комплаентных больных выявлены факторы некомплаенса. Пациенты должны были ответить на 4 вопроса тестового опросника. Каждый пункт оценивался по принципу «Да-Нет», при этом ответ «Да» оценивается в 0 баллов, а ответ «Нет» — в 1 балл. Комплаентными (приверженными) считаются больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла и менее, считаются неприверженными. Больные, набравшие 3 балла, считаются недостаточно приверженными и находятся в группе риска по развитию неприверженности.

Из 190 обследованных пациентов с ПОУГ недостаточно приверженными лечению были 57 (30%) пациентов. Среди них было 22 (38%) женщины и 35 (62%) мужчин, средний возраст составил $64,4 \pm 2,5$ года. У 40 (71%) пациентов была I стадия ПОУГ, у 6 (10%) — II стадия, у 11 (19%) пациентов — III стадия ПОУГ. Впервые выявленная глаукома в течение 1 месяца была у 18 (32%) пациентов на 20 глазах, некомпенсированная глаукома — у 39 (68%) пациентов на 45 глазах. 35 пациентов получали бета-блокатор 0,5% тимолол 2 раза в день, 12 — комбинацию 0,5% тимолола с 1% пилокарпином 2 раза в день, 10 пациентов — оригинальный препарат Ксалатан 1 раз в день перед сном. Проводили стандартное офтальмологическое исследование. Дополнительно проводили статическую компьютерную периметрию на компьютерном периметре Humphrey по пороговой стратегии 30-2 исходно и через 3 месяца на фоне гипотензивной терапии Пролатаном.

Результаты и обсуждение

По данным анкетирования с помощью клинико-психологической тестовой методики — шкалы комплаентности Мориски — Грин оказалось, что около трети пациентов пропускают закапывание гипотензивного препарата, если чувствуют себя хорошо

Результаты анкетирования

Таблица 1

№	Вопросы опросника	Количество пациентов, ответивших «да»/«нет», n (%) n=190
1.	Вы когда-нибудь забывали принять препараты?	57/133 (30/70)
2.	Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛС?	42/148 (22/78)
3.	Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	45/135 (24/76)
4.	Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли Вы следующий прием?	48/142 (25/75)

Зависимость комплаентности лечению от различных факторов

Таблица 2

Показатель	Низкая комплаентность ИК — 2 балла	Средняя комплаентность ИК — 3 балла	Достаточная комплаентность ИК — 4 балла
Количество пациентов n (%)	57 (30%)	98 (50%)	35 (20%)
≤ 60 лет	20%	45%	35%*
≥ 60 лет	55%*	30%	15%
Женщины	20%	60%*	20%
Мужчины	60%*	30%	10%
Длительность ПОУГ:			
≤ 3 лет	51%	29%	20%
От 3-10 лет	69%*	21%	10%
≥ 10 лет	35%	50%*	15%
Наличие коморбидной патологии	72%**	23%	5%*
I стадия глаукомы	37%	43%	20%
II стадия глаукомы	24%	46%	30%
III стадия глаукомы	5%	25%	70%
Количество ЛС	3-4 ЛС**	2 ЛС	1 ЛС
Наличие когнитивных нарушений	70%**	20%	10%*
Финансовые затруднения	52% *	31%	17%

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

или, наоборот, — недостаточно хорошо после приема гипотоников. Результаты представлены в *табл. 1*.

У 57 пациентов оказался низкий индекс комплаентности (ИК) в 2 балла.

Зависимость комплаентности лечению от различных факторов представлена в *табл. 2*.

Итак, достоверными факторами не-комплаенса у обследованных больных были: возраст старше 60 лет, мужской пол, длительность ПОУГ от 3 до 10 лет, наличие коморбидной патологии и большое количество лекарственных средств, которые вынужден применять пациент, начальная стадия глаукомы, наличие когнитивных нарушений, финансовые затруднения пациентов при приобретении лекарственных средств.

В результате низкой приверженности лечению, невыполнения назначений врача исходное ВГД в данной группе пациентов составляло $29,4 \pm 3,2$ мм рт.ст. Применение бета-блокатора 0,5% тимолола или его комбинации с пилокарпином не обеспечивало достижения давления цели, уменьшения суточных флуктуаций ВГД. Применение оригинального препарата Ксалатан пациентами, испытывающими финансовые затруднения, а также наличие коморбидной патологии и большое количество лекарственных средств, которые вынужден применять пациент, приводило к дополнительным моральным и материальным затратам, способствовало развитию депрессивных настроений и снижению качества жизни. Так, средний доход пациента с глаукомой

Таблица 3

Динамика ВГД на фоне применения Пролатана в обследуемой группе

ВГД (мм рт.ст.) (n=57)			
Исходно	через 2 недели	через 1 месяц	через 3 месяца
29,41±2,33	21,37±3,17 **	20,25±0,21**	20,12±1,5 **

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным ВГД.

Таблица 4

Динамика светочувствительности сетчатки на фоне гипотензивной терапии препаратом Пролатан

Светочувствительность (дБ)	Верхне-наружный сектор ПЗ	Верхне-внутренний сектор ПЗ	Нижне-внутренний сектор ПЗ	Нижне-наружный сектор ПЗ	Среднее по всем секторам	Среднее отклонение от нормы
До лечения	25,2±1,3	24,5±1,3	25,2±2,0	23,8±2,2	24,8±1,5	1,7±1,5
Через 3 месяца от начала лечения	25,9±1,6	24,9±1,9	25,5±1,8	25,3±1,7	25,5±1,6	1,1±1,5

Таблица 5

Динамика индекса MD у пациентов с различными стадиями глаукомы на фоне лечения

Индекс MD	Стадия ПОУГ (n=57)		
	I (n=40)	II (n=6)	III (n=11)
До лечения	3,2±1,3	4,5±1,3	5,2±2,0
Через 3 месяца от начала лечения	1,9±1,8**	2,9±1,6*	4,3±1,8

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 6

Динамика комплаентности лечению по результатам шкалы Мориски – Грин

№	Вопросы опросника	Количество пациентов, ответивших «да»/«нет», n (%) (n=57)	
		исходно	к концу 3-го месяца лечения
1.	Вы когда-нибудь забывали принять препараты?	57 (100)	10/47 (18/82)
2.	Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛС?	42 (74)	5/52 (9/91)
3.	Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	45 (79)	17/40 (30/70)
4.	Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли Вы следующий прием?	48 (84)	13/44 (23/77)

(пенсионера) составляет 12 тысяч рублей, из них в течение месяца пациенты тратят на лечение общих заболеваний: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма в среднем 2 тысячи рублей. Для лечения ПОУГ пациенты расходуют около 1 тысячи рублей, что составляет 30% от всей суммы, затраченной на лечение, и до 10% от месячного дохода. Выходом из сложившейся ситуации является назначение качественного дженерического препарата Пролатан, который идентичен оригинальному препарату, эффективно контролирует ВГД в течение 24 часов, отвечает стандартам качества GMP, удобен особенно для пожилых пациентов с когнитивными нарушениями и нарушением моторики мелких суставов, так как при закапывании не требуется нажатия на флакон.

Результаты гипотензивного эффекта препарата Пролатан в динамике представлены в табл. 3.

33% снижение ВГД на фоне применения препарата Пролатан соответствует рекомендациям Европейского глаукомного сообщества и Национального руководства по глаукоме.

Благодаря стабилизации ВГД к концу 3-го месяца выявлено увеличение показателей светочувствительности сетчатки по всем секторам поля зрения от 0 до 30°. Динамика светочувствительности сетчатки по секторам представлена в табл. 4.

На фоне гипотензивного лечения определена положительная динамика светочувствительности сетчатки глаза по всем секторам поля зрения от 0 до 30°, но в большей степени — в верхне- и нижнелатеральных секторах поля зрения.

В результате исследования выявили снижение порога чувствительности сетчатки на фоне лечения по показателю индекса MD, что свидетельствует о стабилизации ГОН. Динамика индекса MD у пациентов обследуемой группы по стадиям представлена в табл. 5.

Пролатан хорошо переносился пациентами, не было ни одного случая отказа от его применения вследствие легкой гиперемии конъюнктивы и чувства песка в глазах, которые проходили к концу первого месяца закапывания.

В конце 3-го месяца лечения было проведено повторное анкетирование с помощью клинико-психологической тестовой методики — шкалы комплаентности Мориски – Грин — для выяснения динамики комплаентности на фоне применения препарата Пролатан в обследуемой группе. Результаты представлены в табл. 6.

Наблюдали значительное увеличение количества пациентов, которые отвечали положительно на вопросы, связанные с соблюдением рекомендаций врача и режима закапывания гипотоников.

Заключение

На фоне лечения препаратом Пролатан увеличивается приверженность лечению к концу 3-го месяца наблюдения, что связано со снижением количества инстилляций, отсутствием побочных эффектов после закапывания, хорошим самочувствием пациентов во время лечения, снижением материальных затрат на лечение, удобством закапывания. Кроме того, хороший гипотензивный эффект Пролатана, отмечаемый офтальмологом при каждом визите пациента, повышение светочувствительности сетчатки и отсутствие прогрессирования глаукомной оптической нейропатии вселяют уверенность в собственных силах и правильности проводимой терапии у пациента, снижают депрессивные настроения и улучшают в целом качество его жизни.

Литература/References

1. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2016; 4:214-219. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A. Yu. The duration of the hypotensive action of anti-glaucoma medications. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2016; 4:214-219. (In Russ.)]. doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-214-219.
2. Балалин С.В., Фокин В.П. Толерантность и интолерантность зрительного нерва при глаукоме нормального давления. *Вестник ОГУ* 2014; 12:30-33. [Balalin S.V., Fokin V.P. Tolerance and intolerance of the optic nerve glaucoma normal pressure. *Vestnik OGU* 2014; 12:30-33. (In Russ.)].
3. Kiseleva O.A., Bessmertny A.M., Yakubova L.V. Modern aspects of starting therapy of primary open angle glaucoma. The collection of materials of Russian Congress with international participation «Glaucoma at the turn of the century» 2013; 87-902.
4. Нероев В.В., Авдеев Р.В., Киселева О.А. Отдельные результаты эпидемиологического исследования по глаукоме за 2011 год. *Офтальмологические ведомости* 2014; 7(2):4-7. [Neroev V.V., Avdeev R.V., Kiseleva O.A. Some results of glaucoma epidemiologic research in 2011. *Ophthalmologic Vedomosti* 2014; 7(2):4-7. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.17816/OV201424-8>.
5. Огородникова В.Ю., Нефедов Н.А., Александрова Л.А., Куроедов А.В. Пилотное исследование клинической эффективности различных дженериков латанопроста 0,005% при их применении у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2014; 3: 139-142. [Ogorodnikova V.Yu., Nefedov N.A., Alexandrova L.A., Kuroyedov A.V. A pilot study of clinical efficiency of different latanoprost 0,005% generics in patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 3:139-143. (In Russ.)].
6. Perry C.M., McGavin J.K., Culy C.R., Ibbotson T. Latanoprost: an update of its use in glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging* 2003; 20(8):597-630. doi: 10.2165/00002512-200320080-00005.
7. Иошин И.Э., Толчинская А.И. Аналоги простагландинов при факоэмульсификации катаракты на фоне первичной глаукомы. *РМЖ Клиническая Офтальмология* 2016; 4:185-191. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I. Prostaglandin analogues in cataract surgery by phacoemulsification in patients with primary glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2016; 4:185-191. (In Russ.)]. doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-185-191.

Поступила 28.04.2017

УДК 617.7-007.681-085

Эффективность и переносимость фиксированной комбинации травопроста 0,004% и тимолола 0,5% в лечении первичной открытоугольной глаукомы или офтальмогипертензии при недостаточной эффективности монотерапии бета-блокаторами

ЛЕРНЕР С.Ф.^{1,2};
ПАРК К.Х.³;
ХУБАТЧ Д.А.⁴;
ЕРИЧЕВ В.П.⁵;
ПАЧКА Х.А.^{6,7};
РОБЕРТС Т.В.^{8,9}

¹Медицинская исследовательская организация, Аргентина, Буэнос-Айрес;

²Фонд изучения глаукомы, Аргентина, Буэнос-Айрес;

³Госпиталь Сеульского Университета, Корейская республика, Сеул;

⁴Общество с ограниченной ответственностью «Алкон Рисерч», Форт-Уэрт, Техас, США;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва;

⁶Институт зрения и офтальмологии, Университет Гвадалахары, Мексика, Гвадалахара;

⁷Институт глаукомы, отдел ранней диагностики, Мексика, Гвадалахара;

⁸Медицинская школа Сиднея, Университет Сиднея, Австралия, Сидней;

⁹Институт глаза, Австралия, Сидней.

Перепечатывается из журнала «Journal of Ophthalmology» с разрешения редакции.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации травопроста 0,004% и тимолола 0,5% у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и офтальмогипертензией в случае недостаточной гипотензивной эффективности монотерапии бета-блокаторами.

МЕТОДЫ. В открытом исследовании IV фазы приняли участие 156 пациентов, получавших монотерапию бета-блокаторами, средний уровень внутриглазного давления (ВГД) у которых составил от 18 до 32 мм рт.ст. Эти пациенты были подвергнуты рандомизации (без периода вымывания) для назначения фиксированной комбинации травопрост/тимолол в течение 8 недель или продолжения монотерапии бета-блокаторами в течение 4 недель с последующим переходом на фиксированную комбинацию в течение еще 4 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исходно средний уровень ВГД составил 22,5±2,5 мм рт.ст. в группе фиксированной комбинации и 22,2±2,3 мм рт.ст. в группе бета-блокаторов. Через 4 недели средний уровень ВГД равнялся 16,7±3,1 и 21,1±3,1 мм рт.ст. соответственно, а через 8 недель — 16,1±3,1 и 16,1±2,8 мм рт.ст. соответственно. При измерении ВГД в 8 часов утра через 4 недели имели место статистически достоверные отличия среднего P_0 между группой фиксированной комбинации и группой бета-блокаторов (на 4,6 мм рт.ст., $p<0,0001$). Оба варианта лечения хорошо переносились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Фиксированная комбинация травопрост/тимолол позволяет лучше контролировать ВГД у пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией при недостаточной эффективности бета-блокаторов. Ранее неизвестных побочных явлений не выявлено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, травопрост, тимолол.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, postmaster@glaucomajournal.ru

ENGLISH

Efficacy and tolerability of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed-dose combination for the treatment of primary open-angle glaucoma or ocular hypertension inadequately controlled with beta-blocker monotherapy

LERNER S.F.^{1,2};
 PARK K.H.³;
 HUBATSCH D.A.⁴;
 ERICHEV V.P.⁵;
 PACZKA J.A.^{6,7};
 ROBERTS T.V.^{8,9}.

¹Organización Medica de Investigación, Buenos Aires, Argentina;

²Fundación para el Estudio del Glaucoma, Buenos Aires, Argentina;

³Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea;

⁴Alcon Research, Ltd., FortWorth, TX, USA;

⁵Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation;

⁶Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, Guadalajara, México;

⁷Unidad de Diagnostico Temprano del Glaucoma, Global Glaucoma Institute Occidente, Guadalajara, México;

⁸Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia;

⁹Vision Eye Institute, Sydney, Australia.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the efficacy and tolerability of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed-dose combination (TTFC) in patients with open-angle glaucoma (OAG) or ocular hypertension (OHT) inadequately controlled on beta-blocker monotherapy.

METHODS: In this phase IV, open-label study, 156 patients on beta-blocker monotherapy with mean intraocular pressure (IOP) between 18 and 32 mmHg were randomized (no washout period) to receive TTFC for 8 weeks (TTFC group) or to continue beta-blocker monotherapy for 4 weeks followed by TTFC for the remaining 4 weeks (beta-blocker group).

RESULTS: The mean IOP at baseline in the TTFC and beta-blocker groups was 22.5±2.5 mmHg and 22.2±2.3 mmHg,

respectively, and at weeks 4 and 8, was 16.7±3.1 mmHg and 16.1±3.1 mmHg, respectively, in TTFC group and 21.1±3.1 mmHg and 16.1±2.8 mmHg, respectively, in the beta-blocker group. There was a significant least squares mean difference between TTFC and beta-blocker in 8 a.m. IOP at week 4 (−4.6 mmHg; 0.0001). Both treatments were well tolerated.

CONCLUSION: Superior IOP control was achieved with TTFC in patients with OAG or OHT previously uncontrolled with beta-blockers. No new safety findings were identified.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, travoprost, timolol.

Повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) является основным и в настоящее время единственным модифицируемым фактором риска повреждения зрительного нерва при открытоугольной глаукоме (ОУГ) [1-9]. Принято считать, что снижение ВГД на 20-30% по сравнению с исходным уровнем существенно уменьшает риск дальнейшего сужения полей зрения у пациентов с ОУГ и замедляет переход офтальмогипертензии в глаукому. Учитывая это, цель лечения состоит в снижении уровня ВГД до целевого [6, 8].

Из всех доступных в настоящее время возможностей лечения в качестве первой линии терапии для снижения ВГД при глаукоме предпочтение, как правило, отдается гипотензивным препаратам местного действия [2, 3]. Во всем мире препаратами выбора при ОУГ и офтальмогипертензии обычно являются аналоги простагландинов и бета-блокаторы [1, 10, 11].

ДуоТрав® («Alcon Laboratories Inc.», США) представляет собой фиксированную комбинацию, в состав которой входят два гипотензивных препарата

местного действия — аналог простагландинов травопрост (0,004%) и бета-блокатор тимолол (0,5%). Благодаря комплементарному механизму действия компонентов данная фиксированная комбинация лекарственных средств позволяет добиться снижения ВГД на 32-38% по сравнению с исходным уровнем у пациентов с ОУГ и офтальмогипертензией [12-20]. Этот препарат одобрен в странах Европы, Латинской Америки, Австралии, Канаде и ряде стран Азии для снижения уровня ВГД у лиц с ОУГ или офтальмогипертензией при недостаточном эффекте бета-блокаторов или аналогов простагландинов.

Мы не встретили работ, непосредственно сравнивающих эффективность лечения фиксированной комбинацией травопрост/тимолол и бета-блокаторами при ОУГ или офтальмогипертензии в случае недостаточного снижения ВГД на фоне монотерапии бета-блокаторами.

Цель данного исследования (IV фаза) — оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации травопрост/тимолол по сравнению с монотерапией бета-блокаторами у пациентов с ОУГ и офтальмогипертензией, получавших только бета-блокаторы и нуждавшихся в усилении гипотензивного эффекта.

Методы

Дизайн исследования. Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное параллельное постмаркетинговое исследование IV фазы продолжительностью 8 недель проводилось в 14 медицинских центрах 5 стран (Аргентина, Мексика, Австралия, Россия и Корея) в период с декабря 2013 г. по май 2015 г. (идентификатор clinicaltrials.gov NCT02003391).

Отобранные пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для назначения фиксированной комбинации травопрост/тимолол (по 1 капле в глаз, самостоятельное закапывание каждый вечер примерно в 8 часов) или продолжения монотерапии бета-блокаторами (по 1 капле в глаз 2 раза день, самостоятельное закапывание утром примерно в 8 часов и вечером примерно в 8 часов) в течение первых 4 недель исследования. С 5-й по 8-ю неделю всем испытуемым обеих групп была назначена фиксированная комбинация травопрост/тимолол (по 1 капле в глаз, самостоятельное закапывание каждый вечер примерно в 8 часов). Период вымывания между отменой бета-блокаторов и назначением фиксированной комбинации не предусматривался. Рандомизация пациентов была стратифицирована по исследовательским центрам и проводилась в соответствии с заранее сформированными листами рандомизации, которые отправлялись в исследовательские центры в запечатанных конвертах. После получения добровольного информированного согласия каждому пациенту присваивался персональный

7-значный номер, первые 4 цифры которого назначались спонсором, а вторые 3 цифры представляли собой порядковый номер при скрининге. После подтверждения допуска к участию в исследовании специально отобранные сотрудники исследовательских центров осуществляли рандомизацию по 7-значным номерам. Соотношение пациентов из стран Латинской Америки и Азии было близким к 1:1.

У каждого пациента для исследования был выбран только один глаз. Если диагноз ОУГ или офтальмогипертензии был поставлен на обоих глазах и капли закапывались в оба глаза, для исследования выбирался худший глаз (на котором исходное ВГД было выше). Если исходно различий между глазами не было, то в качестве исследуемого выбирался правый глаз. В ходе исследования пациенты совершали три визита к врачу: первично, через 4 недели и через 8 недель.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартом GCP (надлежащей клинической практики). Протокол исследования был одобрен независимыми этическими комитетами/комиссиями по биомедицинской этике исследовательских центров. Все участники исследования давали добровольное информированное согласие в письменном виде.

Пациенты. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с верифицированным клиническим диагнозом ОУГ (наличие изменений диска зрительного нерва и полей зрения, характерных для глаукомы, которые нельзя объяснить каким-либо иным заболеванием, а также открытый угол передней камеры при гониоскопии и повышение уровня ВГД в диапазоне от 18 до 32 мм рт.ст.) или офтальмогипертензии (открытый угол передней камеры при гониоскопии и повышение уровня ВГД в отсутствие изменений диска зрительного нерва и полей зрения) рассматривались в качестве подходящих кандидатов на участие в исследовании, если они получали монотерапию бета-блокаторами более 30 дней, при этом уровень ВГД хотя бы на одном глазу составлял более 18 и менее 32 мм рт.ст., а снижение ВГД, по мнению исследователя, должно было принести пользу.

Критериями исключения являлись:

- 1) любые грубые дефекты центрального поля зрения (светочувствительность менее 10 дБ как минимум в 2 из 4 тестовых точек поля зрения максимально близко к точке фиксации) на одном глазу, выявленные в течение предыдущего года;
- 2) наличие любых хронических или рецидивирующих воспалительных заболеваний глаз, а также воспалительных заболеваний глаз тяжелого течения (склерит, увеит, герпетический кератит);
- 3) травма глаза или операции на глазах в течение предшествующих 6 месяцев;
- 4) инфекции или воспалительные заболевания глаз в течение предшествующих 3 месяцев;

5) максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) менее 55 букв по таблице ETDRS (Исследование раннего лечения диабетической ретинопатии), что соответствует остроте зрения 20/80 по таблице Снеллена, 0.60 по шкале logMAR (логарифм минимального угла разрешения) или 0,25 по десятичной шкале;

6) любые заболевания, которые могут помешать достоверному измерению ВГД;

7) другие заболевания глаз (в том числе синдром «сухого глаза» тяжелого течения), которые, по мнению исследователя, могут помешать инстилляциям изучаемого препарата;

8) любые заболевания, которые могут потребовать дополнительного использования гипотензивных препаратов местного или системного действия в ходе исследования;

9) наличие гиперчувствительности к аналогам простагландинов или любым компонентам изучаемых препаратов.

Кроме того, из исследования исключались беременные и кормящие женщины, женщины, планировавшие беременность, и женщины, которые не хотели прибегать к высокоэффективным методам контроля рождаемости.

Препарат. Официально одобренной для клинической практики фиксированной комбинацией травопроста и тимолола в Аргентине, Австралии и Корее является ДуоТрав PQ (консервант — поликвад), а в Мексике и России — ДуоТрав ВАР (консервант — бензалкония хлорид). За исключением консерванта, состав обоих вариантов был одинаковым. В ходе предыдущих исследований было продемонстрировано, что эти варианты имеют идентичную эффективность и безопасность [19].

Обследование. Тонометрия, определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и офтальмологическое обследование обоих глаз проводились при каждом визите (первично, через 4 недели и через 8 недель).

Измерение ВГД на обоих глазах осуществлялось посредством аппланационной тонометрии по Гольдману с точностью ± 2 мм рт.ст. На протяжении всего исследования использовались одни и те же флуоресцеин и анестетики, у каждого конкретного пациента тонометрию по возможности выполнял один и тот же человек одним и тем же тонометром. Измерение ВГД выполнялось в 8 часов утра (± 30 мин.) дважды для каждого глаза.

Биомикроскопия и определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) предусматривали тонометрию. Анализ профиля безопасности включал оценку глазных симптомов (веки/конъюнктивы, роговица, хрусталик и радужка/передняя камера) на правом (oculus dexter, OD) и левом (oculus sinister, OS) глазу посредством биомикроскопии. МКОЗ определяли по таблице ETDRS с расстояния 3 м (10 футов) или 4 м (13 футов), начиная

с правого глаза. При невозможности читать английские буквы для проверки остроты зрения по шкале logMAR использовались оплотипы E или кольца Ландольта.

Конечные точки. В качестве первичной конечной точки исследования анализировалась разница величины ВГД, измеряемого в 8 часов утра, у пациентов, получавших фиксированную комбинацию травопрост/тимолол, и пациентов, получавших монотерапию бета-блокаторами, через 4 недели. В качестве вторичной конечной точки анализировалась средняя разница ВГД по сравнению с исходным уровнем в абсолютном и процентном соотношении через 4 недели. В качестве второстепенных конечных точек анализировались средняя разница ВГД по сравнению с исходным уровнем в абсолютном и процентном соотношении через 4 недели с использованием пула данных (в пул объединяли данные по группе фиксированной комбинации травопрост/тимолол до 4-й недели и данные по группе бета-блокаторов с 4-й по 8-ю недели), частота случаев достижения уровня ВГД менее 18 мм рт.ст. через 4 недели и 8 недель, уровень ВГД в 8 часов утра и средняя разница ВГД, измеряемого в 8 часов утра, по сравнению с исходным уровнем в абсолютном и процентном соотношении через 8 недель в группе фиксированной комбинации.

В ходе каждого из контрольных осмотров проводили оценку безопасности, которая включала мониторинг и фиксацию побочных явлений, обусловленных лечением, с определением их выраженности, серьезности и каузальной взаимосвязи с лечением; определение МКОЗ; биомикроскопию век, конъюнктивы, роговицы, радужки и хрусталика.

Статистический анализ. С учетом 10% частоты выбывания из исследования на рандомизацию было запланировано 156 человек (по 78 человек на регион и по 39 человек в группы исследования на каждый регион) с целью допустить до участия в исследованиях 138 человек. При данном размере выборки предполагаемая мощность исследования 80% позволяет выявить различия в уровне ВГД на фоне инстилляций изучаемых препаратов, измеряемом в 8 часов утра, через 4 недели (величина ВГД в группе фиксированной комбинации ниже, чем в группе бета-блокаторов), при условии, что истинная разница между группами составляет более 1,5 мм рт.ст. с учетом допустимого стандартного отклонения (CO) 3,5 мм рт.ст. и использовании двухвыборочного одностороннего t-критерия при уровне значимости α , равном 0,05.

В соответствии с гипотезой о превосходстве лечения фиксированной комбинацией травопрост/тимолол признавалось более эффективным, чем монотерапия бета-блокаторами, если разница ВГД между группами (фиксированная комбинация травопрост/тимолол и бета-блокаторы) при его измерении в 8 часов утра через 4 недели была достоверной

(при одностороннем $p < 0,05$). Разница между группами лечения для первичной конечной точки оценивалась с использованием критерия на основе среднего наименьших квадратов, которые вычислялись с использованием модели ковариационного анализа (ANCOVA), включавшей в качестве переменных регион (страны Латинской Америки — Аргентина и Мексика — и страны Азии — Австралия, Россия и Корея) и лечение как фиксированные эффекты и исходный уровень ВГД в 8 часов утра как ковариату. Поправка на разнообразие не требовалась, поскольку выводы исследования делались только по результатам первичного анализа, в ходе которого сравнивали уровни ВГД при измерении в 8 утра через 4 недели в группах лечения. Вторичные конечные точки анализировались с использованием той же самой модели ANCOVA, что при анализе первичных конечных точек. Для первичных и вторичных конечных точек также проведен анализ чувствительности при помощи модели ANCOVA с исключением влияния региона. Вспомогательные конечные точки и конечные точки безопасности суммировали описательно.

Анализ эффективности выполняли в популяции назначенного лечения, которая включала всех пациентов, получавших изучаемый препарат и совершивших как минимум один визит к врачу в ходе исследования. Анализ эффективности проводили в популяции, включавшей всех пациентов, которым был назначен изучаемый препарат.

Результаты

Для участия в исследовании было отобрано 157 пациентов, из них 151 пациент завершил исследование. Один пациент не участвовал в рандомизации из-за несоответствия критериям включения, оставшиеся 156 человек составили популяцию для оценки безопасности. Популяция назначенного лечения включила 151 пациента; 2 пациента выбыли из-за несоблюдения протокола лечения, 1 пациент выбыл из-за развития побочных эффектов и еще 2 пациента не явились в назначенный срок для обследования.

Средний возраст участников исследования составил 63,3 года (от 20 до 86 лет); 70,2% пациентов были женщинами, 72,8% относились к европейской расе, у 78,8% пациентов на момент начала исследования был поставлен диагноз ОУГ. Исходные и демографические характеристики пациентов обеих групп были одинаковыми (табл. 1).

Эффективность. Исходно средний уровень ВГД (среднее $\pm$ СО) в группе фиксированной комбинации травопрост/тимолол составлял $22,5 \pm 2,5$ мм рт.ст., а в группе бета-блокаторов — $22,2 \pm 2,3$ мм рт.ст. Через 4 недели средний уровень ВГД в группе фиксированной комбинации составил $16,7 \pm 3,0$ мм рт.ст., а в группе бета-блокаторов — $21,4 \pm 3,0$ мм рт.ст.

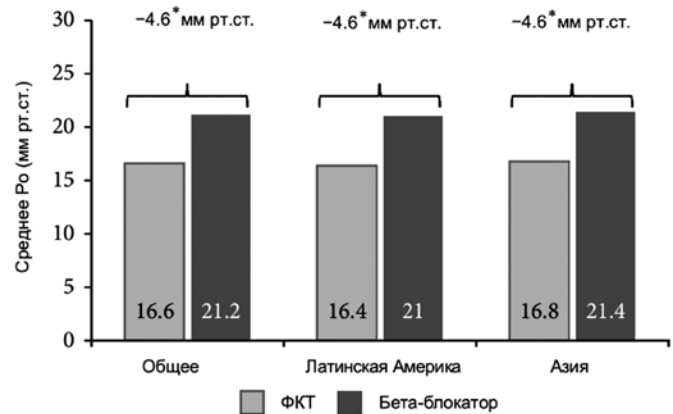


Рис. 1. Средние значения P_0 при измерении в 8 часов утра через 4 недели в зависимости от группы лечения: общая популяция или регион (популяция назначенного лечения).

*Результаты ANCOVA для разницы средних наименьших квадратов (односторонний 95% ДИ) между группами лечения (фиксированная комбинация травопрост/тимолол и бета-блокатор); $p < 0,0001$.

Примечание: значения p для регионов (Латинская Америка и Азия) представлены только в описательных целях. ANCOVA — ковариационный анализ, ФКТ — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

Через 8 недель средний уровень ВГД в группе фиксированной комбинации составил $16,1 \pm 3,1$ мм рт.ст., а в группе бета-блокаторов — $16,1 \pm 2,8$ мм рт.ст.

Через 4 недели уровень ВГД (при измерении в 8 часов утра) был ниже в группе фиксированной комбинации ($16,7 \pm 3,1$ мм рт.ст.), чем в группе бета-блокаторов ($21,2 \pm 3,1$ мм рт.ст.). Через 4 недели разница средних наименьших квадратов значений ВГД при измерении в 8 часов утра между группами была статистически достоверной ($-4,6$ мм рт.ст., $p < 0,0001$). Более высокая эффективность фиксированной комбинации над монотерапией бета-блокаторами подтверждается и тем, что верхняя граница одностороннего 95% ДИ была меньше 0 (рис. 1). Результаты анализа чувствительности со стратификацией по региону были аналогичны результатам по группе в целом (рис. 1).

Через 4 недели изменение средних наименьших значений ВГД при измерении в 8 часов утра в абсолютном и процентном соотношении оказалось больше в группе фиксированной комбинации по сравнению с группой бета-блокаторов ($p < 0,0001$; рис. 2А, Б).

Результаты анализа пула данных также указывают на уменьшение среднего изменения величины ВГД, измеренного в 8 часов утра, в абсолютном и процентном отношении через 4 недели лечения фиксированной комбинацией травопрост/тимолол (среднее изменение: $-3,5 \pm 3,9$ мм рт.ст.; изменение в процентном отношении: $-15,3 \pm 16,6\%$). Из рис. 3 следует, что снизить ВГД до уровня ≤ 18 мм рт.ст. чаще удавалось в группе фиксированной комбинации

Демографические и исходные характеристики

	ФКТ (n=78)	Бета-блокаторы (n=73)	Всего (n=151)
Средний возраст (диапазон), лет	62,8±12,8 (20-86)	63,8±13,3 (22-86)	63,3±13,0 (20-86)
Пол			
Женский, n (%)	54 (69,2)	52 (71,2)	106 (70,2)
Расовая принадлежность, n (%)			
Европеоидная	58 (74,4)	52 (71,2)	110 (72,8)
Азиатская	12 (15,4)	10 (13,7)	22 (14,6)
Другое	8 (10,3)	11 (15,1)	19 (12,6)
Заболевание глаза, n (%)			
ОУГ	61 (78,2)	58 (79,5)	119 (78,8)
Офтальмогипертензия	17 (21,8)	15 (20,5)	32 (21,2)

Примечание: ОУГ — открытоугольная глаукома; СО — стандартное отклонение; ФКТ — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

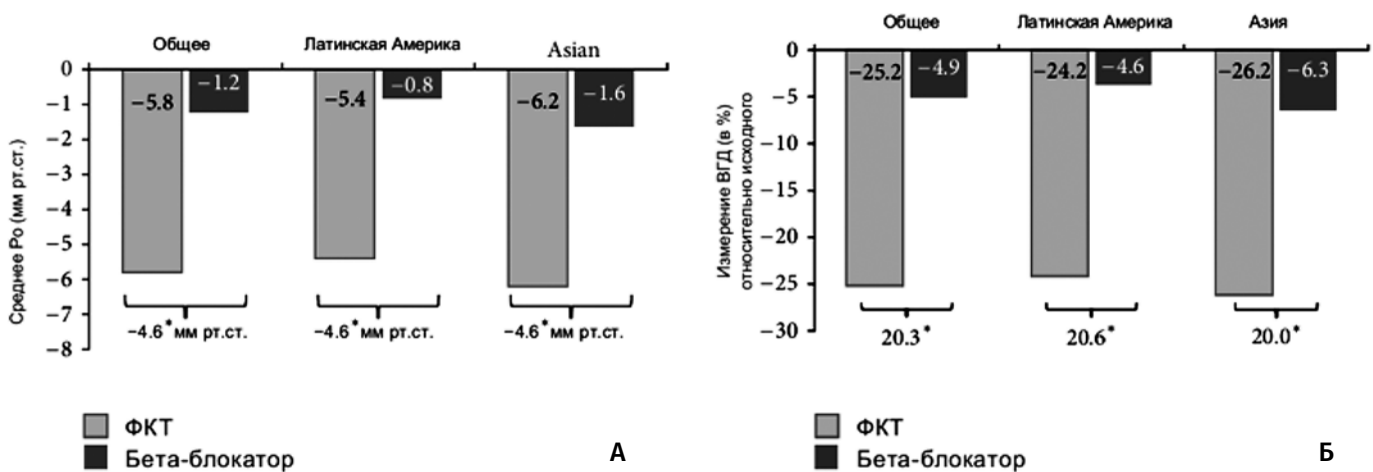


Рис. 2. Изменение среднего P₀: А* — в мм рт.ст. по сравнению с исходным значением через 4 недели; Б* — в процентном соотношении по сравнению с исходным значением через 4 недели по сравнению с исходным значением при лечении бета-блокаторами.

*Результаты ANCOVA для разницы средних наименьших квадратов (односторонний 95% ДИ) между группами лечения (фиксированная комбинация травопрост/тимолол и бета-блокаторы); $p < 0,0001$.

Примечание: значения p для регионов (Латинская Америка и Азия) представлены только в описательных целях. ANCOVA — ковариационный анализ, ФКТ — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

(75,6%), чем в группе бета-блокаторов (13,9%). В группе бета-блокаторов доля пациентов, у которых уровень ВГД удалось снизить до ≤ 18 мм рт.ст., через 8 недель увеличилась (рис. 3).

У пациентов, которые получали лечение фиксированной комбинацией травопрост/тимолол в течение 8 недель, уровень ВГД (при измерении в 8 часов утра) уменьшился на $6,5 \pm 3,3$ мм рт.ст. ($28,3 \pm 12,6\%$). Результаты анализа чувствительности со стратификацией по региону свидетельствуют о тех же самых изменениях средних наименьших

квадратов относительно исходных значений через 4 недели в абсолютном и процентном соотношении (рис. 2А, Б). Через 4 недели уровень ВГД менее 18 мм рт.ст. был достигнут у большего количества пациентов в группе фиксированной комбинации по сравнению с группой бета-блокаторов (в странах Латинской Америки 77,5% и 10,8% соответственно; в странах Азии 73,7% и 17,1% соответственно). В группе фиксированной комбинации травопрост/тимолол через 8 недель уровень ВГД менее 18 мм рт.ст. был достигнут у большего числа

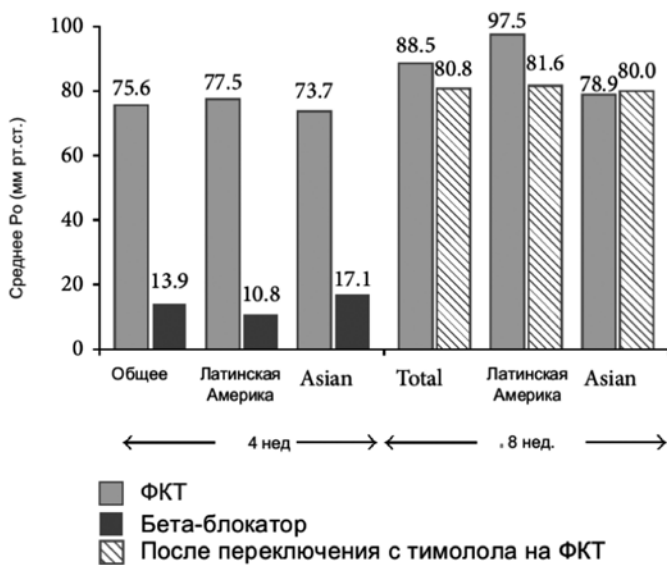


Рис. 3. Процентное соотношение пациентов, у которых удалось добиться уровня ВГД менее 18 мм рт.ст. через 4 и 8 недель (популяция в целом), и в зависимости от региона (популяция назначенного лечения).

Примечание: через 8 недель пациенты обеих групп получали фиксированную комбинацию травопрост/тимолол, но пациенты из группы бета-блокаторов получали фиксированную комбинацию с 5-й по 8-ю недели. ФКТ — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

пациентов из Латинской Америки, чем из Азии (97,5% и 78,9% соответственно; рис. 3). В группе фиксированной комбинации уровень ВГД снизился через 8 недель по сравнению с исходным на $6,4 \pm 2,5$ мм рт.ст. ($29,9 \pm 10,57\%$) у пациентов из стран Латинской Америки и на $6,5 \pm 3,9$ мм рт.ст. ($27,5 \pm 14,7\%$) — у пациентов из стран Азии.

Безопасность. В течение 8 недель было зафиксировано 35 нежелательных явлений (НЯ): 22 у 18 пациентов из группы фиксированной комбинации травопрост/тимолол и 13 — у 9 пациентов из группы бета-блокаторов. Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что наиболее частыми ($\geq 2\%$) нежелательными явлениями были гиперемия конъюнктивы, зуд, сухость глаз и назофарингит в группе фиксированной комбинации и сухость глаз, назофарингит в группе бета-блокаторов. Связанные с лечением НЯ имели место у 12 пациентов (14 НЯ) в группе фиксированной комбинации и у 3 пациентов (3 НЯ) в группе бета-блокаторов (после перехода на лечение фиксированной комбинацией травопрост/тимолол). В группе фиксированной комбинации чаще всего наблюдали гиперемию конъюнктивы и зуд (табл. 3). Три пациента из группы бета-блокаторов сообщили о возникновении побочных эффектов, связанных с лечением, с 5-й по 8-ю неделю, а затем в этой группе была назначена фиксированная комбинация травопрост/тимолол (табл. 3).

Два пациента из группы фиксированной комбинации выбыли из исследования в связи с развитием побочных эффектов, связанных с лечением. Один пациент выбыл через 1 день после начала исследования из-за возникшей выраженной гиперемии конъюнктивы. Еще один пациент выбыл через 15 дней после начала исследования из-за появления зуда в глазах и гиперчувствительности. Серьезных нежелательных явлений и смертельных исходов в процессе исследования не зафиксировано.

Ни через 4, ни через 8 недель МКОЗ ни в одной из групп не изменилась. В течение 8 недель клинически значимых изменений при биомикроскопии также не выявлено, за исключением патологических изменений конъюнктивы примерно у 10% пациентов в каждой группе (группа фиксированной комбинации: OD 10,3%, OS 10,3%; группа бета-блокаторов: OD 9,6%, OS 11,0%).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о большей эффективности однократных инстилляций фиксированной комбинации травопрост/тимолол для снижения уровня ВГД у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией в случае недостаточного эффекта монотерапии бета-блокаторами. Через 4 недели на фоне инстилляций фиксированной комбинации отмечается дополнительное снижение ВГД на 25% (5,8 мм рт.ст.), в то время как на фоне инстилляций бета-блокаторов оно снижается только на 4,7% (1,1 мм рт.ст.). Более высокая гипотензивная эффективность фиксированной комбинации имеет особенно важное значение с учетом того факта, что это дополнительное снижение произошло на фоне предшествующего лечения бета-блокаторами в отсутствие периода вымывания между двумя разными видами лечения, т. е. в максимально приближенных к повседневной реальности условиях. Снижение уровня ВГД в группе пациентов, получавших бета-блокаторы, через 4 недели можно объяснить т.н. Хоторнским эффектом, который зачастую наблюдается в ходе исследований с переходом на другой вид лечения. Через 8 недель инстилляций фиксированной комбинации средний уровень ВГД уменьшился на 6,5 мм рт.ст. (28%), что можно считать клинически значимым: снижение ВГД на 1 мм рт.ст. уменьшает риск прогрессирования глаукомы на 10% [9].

Возможность существенно улучшить контроль ВГД (т. е. снизить его средний уровень на 5,0–5,7 мм рт.ст. в сроки от 4 до 16 недель) с помощью фиксированной комбинации травопрост/тимолол в случае недостаточной эффективности монотерапии бета-блокаторами была показана ранее в ходе обсервационных и открытых некомпаративных исследований [15–17, 20]. Кроме того, была доказана

Таблица 2

Побочные явления, связанные с лечением, частота которых в ходе исследования составила $\geq 2\%$ (популяция для оценки безопасности), число глаз, n (%)

Терминология по MedDRA	ФКТ (n=81)	Бета-блокаторы (n=75)
Всего побочных явлений	18 (22,2)	9 (12,0)
Гиперемия конъюнктивы	5 (6,2)	0 (0,0)
Сухость глаза	2 (2,5)	2 (2,7)
Зуд в глазах	4 (4,9)	0 (0,0)
Назофарингит	2 (2,5)	2 (2,7)

Примечание: при наличии более одного НЯ из разных категорий пациента считали только один раз. Число НЯ подсчитывали в соответствии с кодировкой MedDRA. Из-за расхождений в терминологии число НЯ в соответствии с MedDRA может отличаться от числа зафиксированных побочных явлений (MedDRA версия 18.0).

MedDRA — Медицинский словарь для регуляторной деятельности; ФКТ — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

Таблица 3

Частота встречаемости нежелательных явлений, вызванных лечением, в ходе исследования (популяция для оценки безопасности), число глаз, n (%)

Терминология по MedDRA	ФКТ (n=81)	Бета-блокаторы (n=75)
Офтальмопатология		
Гиперемия конъюнктивы	5 (6,2)	0 (0,0)
Зуд в глазах	3 (3,7)	0 (0,0)
Аллергический конъюнктивит	1 (1,2)	1 (1,3)
Сухость глаз	1 (1,2)	1 (1,3)
Патология глазной поверхности	1 (1,2)	1 (1,3)
Пигментация век	1 (1,2)	0 (0,0)
Раздражение глаз	1 (1,2)	0 (0,0)
Боль в глазах	1 (1,2)	0 (0,0)
Зуд век	1 (1,2)	0 (0,0)
Всего	12 (14,8)	3 (4,0)
Заболевания иммунной системы		
Гиперчувствительность	1 (1,2)	0 (0,0)

Примечание: при наличии более одного НЯ из разных категорий пациента считали только один раз. Число НЯ подсчитывали в соответствии с кодировкой MedDRA. Из-за расхождений в терминологии число НЯ в соответствии с MedDRA может отличаться от числа зафиксированных НЯ (MedDRA версия 18.0).

MedDRA — Медицинский словарь для регуляторной деятельности; TTFC — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

возможность добиться дополнительного снижения ВГД с помощью изучаемой фиксированной формы при недостаточной гипотензивной эффективности аналогов простагландинов [15, 16, 21]. Показано, что фиксированная комбинация травопрост/тимолол обеспечивает более выраженное снижение ВГД,

чем ее компоненты (травопрост и тимолол), используемые в сочетании, но в качестве моно-агентов [12, 13]. Результаты исследований со сроком наблюдения до 12 месяцев свидетельствуют о том, что фиксированная комбинация травопрост/тимолол эффективна и в отдаленном периоде [18, 22].

Согласно ряду наблюдений, для достижения целевого уровня ВГД примерно в 40-50% случаев требуется использование более одного медикаментозного препарата, что подразумевает переход на более сильные лекарства либо добавление препаратов к уже имеющемуся лечению [2, 6]. В настоящее время при проведении местной гипотензивной терапии соблюдается поэтапный принцип, т. е. в отсутствие необходимого эффекта на исходную монотерапию пациента переводят на другой антиглаукомный препарат того же самого или другого класса. Фиксированные комбинации аналогов простагландинов и бета-блокаторов обладают большей гипотензивной эффективностью по сравнению с монотерапией тимололом [23]. В ходе мета-анализа результатов 40 рандомизированных клинических испытаний было показано, что лечение фиксированными комбинациями лекарственных средств, содержащими тимолол, способствует снижению ВГД более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем [24]. Дополнительными преимуществами фиксированных комбинаций являются их более продолжительный эффект, упрощенная схема дозирования, большая приверженность лечению и меньший риск заболеваний глазной поверхности (вследствие меньшей экспозиции консервантов) по сравнению с сочетанным использованием каждого компонента в отдельности [25].

Таким образом, результаты этого и других исследований позволяют предположить, что переход на инстилляцию фиксированных комбинаций лекарственных средств (например, травопроста и тимолола) позволяет быстрее добиться целевого ВГД в случае недостаточной эффективности уже имеющейся монотерапии [15-17, 20].

Представляется интересным факт: через 8 недель уровень ВГД менее 18 мм рт.ст. был достигнут у большего числа пациентов из стран Латинской Америки по сравнению с пациентами из стран Азии (почти на 20%). Клиническую значимость этих данных оценить сложно, поскольку в среднем гипотензивная эффективность фиксированной комбинации травопрост/тимолол в этих регионах была сопоставимой. Следует также отметить, что это исследование не обладало достаточной репрезентативностью для выявления разницы между регионами.

Оба варианта лечения пациенты переносили хорошо, что подтверждается низкой частотой нежелательных явлений. В группе фиксированной комбинации травопрост/тимолол всего два пациента выбыли из-за развития НЯ со стороны глаз. Наиболее частым побочным явлением, обусловленным фиксированной комбинацией, была гиперемия конъюнктивы, которую можно связать с наличием в ее составе аналога простагландина. С использованием фиксированной комбинации в целом ассоциируется более высокая частота побочных эффектов, что, видимо, объясняется присутствием двух компонентов.

В подтверждение этого можно добавить, что частота встречаемости побочных эффектов и нежелательных явлений, связанных с лечением, оказалась выше в группе фиксированной комбинации, чем в группе бета-блокаторов. Никаких серьезных побочных явлений или ранее неизвестных побочных явлений, обусловленных инстилляцией фиксированной комбинации травопрост/тимолол, в течение 8 недель зафиксировано не было, а профиль безопасности не отличался от такового по результатам предыдущих исследований [12-20].

Проведенное нами исследование IV фазы имеет как достоинства, так и ограничения. Отсутствие периода вымывания перед переходом на другую терапию, которое гарантирует непрерывность медикаментозного лечения для контроля ВГД, соответствует условиям реальной клинической практики, что является достоинством. Ограничениями являются: открытый дизайн исследования, отсутствие длительного наблюдения и поправки и учета множественности.

Согласно рекомендациям Европейского глаукомного общества, в некоторых случаях (молодой возраст, злокачественное течение заболевания) требуется достаточно энергичное лечение, которое позволит минимизировать утрату зрительных функций [1]. Полученные результаты позволяют говорить о том, что при недостаточном контроле ВГД посредством бета-блокаторов ранний переход на фиксированную комбинацию травопрост/тимолол может быть клинически полезным.

Заключение

Фиксированная комбинация травопрост 0,004% + тимолол 0,5% обладает большей гипотензивной эффективностью по сравнению с монотерапией бета-блокаторами при ОУГ и офтальмогипертензии в случае недостаточного контроля ВГД на фоне монотерапии бета-блокаторами. Оба варианта лечения хорошо переносятся, ранее неизвестных побочных явлений в ходе исследования не выявлено.

Литература/References

1. Terminology and Guidelines for Glaucoma, European Glaucoma Society, 4th edition, 2014. http://www.icoph.org/dynamic/attachments/resources/egs_guidelines_4_english.pdf.
2. Bagnis A., Papadia M., Scotto R., Traverso C.E. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2011; 16(2):293-307.
3. Vass C., Hirn C., Sycha T., Findl O., Bauer P., Schmetterer L. Medical interventions for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 4, Article IDCD003167.
4. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(4):498-505.
5. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Bengtsson B., Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(10):1268-1279.

6. 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(6):701-713.
7. Leske M.C., Wu S.-Y., Hennis A., Honkanen R., Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115(1):85-93.
8. Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W. et al. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001; 108(11):1943-1953.
9. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B., Hyman L., Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(1):48-56.
10. Prum B.E., Rosenberg L.F., Gedde S.J. et al. Primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2016; 123(1):41-111.
11. Stamper R.L., Wigginton S.A., Higginbotham E.J. Primary drug treatment for glaucoma: beta-blockers versus other medications. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(1):63-67.
12. Barnebey H.S., Orengo-Nania S., Flowers B.E. et al. The safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(1):1-7.
13. Schuman J.S., Katz G.J., Lewis R.A. et al. Efficacy and safety of a fixed combination of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(2):242.e1-242.e11.
14. Noecker R.J., Awadallah N.S., Kahook M.Y. Travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination. *Drugs of Today* 2007; 43(2):77-83.
15. Arend K.-O., Raber T. Observational study results in glaucoma patients undergoing a regimen replacement to fixed combination travoprost 0.004%/timolol 0.5% in Germany. *J Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2008; 24(4):414-420.
16. Mandić Z., Novak-Laus K., Bojić L. Safety and efficacy of monotherapy change to fixed combination (travoprost 0.004%/timolol 0.5%) in 6 months follow up period. *Acta Clinica Croatica* 2010; 49:411-419.
17. Pfeiffer N., Scherzer M.-L., Maier H. et al. Safety and efficacy of changing to the travoprost/timolol maleate fixed combination (DuoTrav) from prior mono- or adjunctive therapy. *Clin Ophthalmol* 2010; 4(1):459-466.
18. Hoxha G., Spahiu K., Kaçaniku G., Ismajli-Hoxha F., Ismaili M. Comparison of prostaglandin analogue, beta-blockers and prostaglandin analogue/beta-blockers fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma. *Spektrum der Augenheilkunde* 2013; 27(5):239-244.
19. Kitazawa Y., Smith P., Sasaki N., Kotake S., Bae K., Iwamoto Y. Travoprost 0.004%/timolol 0.5%-fixed combination with and without benzalkonium chloride: a prospective, randomized, doubled-masked comparison of safety and efficacy. *Eye* 2011; 25(9):1161-1169.
20. da Silva Jordão M.L., Hatanaka M., Ogundele A., De Moraes Silva M.R.B., Vessani R.M. Safety and efficacy of fixed combination travoprost/timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension not controlled with timolol monotherapy. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:1527-1534.
21. Costa V.P., Moreira H., Paolera M.D., Silva D.M. Efficacy and safety of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination as transition therapy in patients previously on prostaglandin analog monotherapy. *Clinical Ophthalmology* 2012; 6(1):699-706.
22. Topouzis F., Melamed S., Danesh-Meyer H. et al. A 1-year study to compare the efficacy and safety of once-daily travoprost 0.004%/timolol 0.5% to once-daily latanoprost 0.005%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17(2):183-190.
23. Quaranta L., Biagioli E., Riva I. et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and metaanalysis. *J Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2013; 29(4):382-389.
24. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D., Lu G.C., Wei R.L. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed combination drugs with timolol: a systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE* 2012; 7(9), Article ID e45079.
25. Higginbotham E.J. Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications. *Clin Ophthalmol* 2010; 4(1):1-9.

Поступила 13.03.2017

УДК 617.7-007.681-089: 615.849.19

Лазерная реконструкция зоны непроникающей глубокой склерэктомии при ее блокаде корнем радужки

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

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

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. Оценить эффективность лазерной реконструкции зоны непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) при ее блокаде корнем радужки.

МЕТОДЫ. Исследование базировалось на анализе 95 случаев (95 пациентов) блокады зоны операции корнем радужки, среди которых 65 пациентов (65 глаз) с блокадой трабекуло-десцеметовой мембраны (ТДМ) корнем радужки после проведения НГСЭ и 30 пациентов (30 глаз), у которых контакт корня радужки с ТДМ был диагностирован после лазерной десцеметогониопунктуры (ДГП). Уровень ВГД (P_o) в момент диагностики блокады зоны НГСЭ в среднем составил $27,04 \pm 5,20$ мм рт.ст. Всем пациентам была проведена лазерная реконструкция зоны операции, которая включала лазерную гониопластику, иридэктомию и при возможности выполнения — ДГП.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с блокадой зоны операции после НГСЭ в 10 случаях из 65 наблюдалось появление взвеси форменных элементов в передней камере, из которых в 3 случаях визуализировался уровень гифемы

до 2 мм. В 27 (41,5%) случаях устранить блокаду зоны НГСЭ полностью не удалось. В 1-е сутки после лазерной операции ВГД в среднем снизилось до $17,34 \pm 3,50$ мм рт.ст.

На глазах с блокадой зоны операции после ДГП гифема до 3 мм наблюдалась в 2 случаях, а еще в 4 случаях визуализировалась взвесь форменных элементов. У пациентов 2-й группы ВГД в среднем составило $18,65 \pm 4,65$ мм рт.ст. Устранить блокаду зоны операции удалось в 21 (70%) случае, из которых в 19 случаях частичная, а в 2 — полная блокада. В остальных случаях блокада сохранялась на протяжении более 2/3 ТДМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Одним из основных predisposing факторов к возникновению блокады зоны НГСЭ является интраоперационная перфорация трабекуло-десцеметовой мембраны и перфорация трабекулодесцеметовой мембраны в ходе лазерной ДГП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, непроникающая глубокая склерэктомия, лазерная десцеметогониопунктура.

ENGLISH

Laser reconstruction of the non-penetrating deep sclerectomy zone blocked by peripheral iris

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

SIDOROVA A.V., M.D., Ophthalmic surgeon, Head of glaucoma surgery department;

STAROSTINA A.V., postgraduate student.

The S. Fedorov Eye Microsurgery State Institution, 59A Beskudnikovskiy b-r, Moscow, Russian Federation, 127486.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

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

Поступила в печать: 24.03.2017

Received for publication: March 24, 2017

Abstract

PURPOSE: To study the effectiveness of laser reconstruction of the non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) zone blocked by peripheral iris.

METHODS: The study was based on the analysis of 95 cases (95 patients) of postoperative trabeculo-Descemet's membrane (TDM) blockade with a part of peripheral iris: in 65 patients (65 eyes) — after NPDS in 30 patients (30 eyes) — after laser descemeto-goniopuncture (DGP). IOP level at the time of NPDS zone blockade diagnosis averaged 27.04 ± 5.20 mmHg. All patients underwent laser reconstruction of the surgical zone, which included laser gonioplasty, iridectomy and, if possible, DGP.

RESULTS: In 10 out of 65 cases of NPDS zone blockade, a suspension of formed elements was found in the anterior chamber fluid, in 3 of these cases patients presented

with a 2 mm hyphema. In 27 cases (41.5%) NPDS zone blockade was not completely eliminated. On the 1st day after laser surgery, IOP decreased to an average of 17.34 ± 3.50 mmHg. A 3 mm hyphema was observed in 2 cases of post-DGP blockade. Patients of the 2nd group had an average IOP level of 18.65 ± 4.65 mmHg. It was possible to remove the operation zone blockade in 21 cases (70%), with 19 cases of partial and 2 cases of complete blockade. In other cases the blockade remained in more than 2/3 of the TDM length.

CONCLUSION: One of the main predisposing factors of NPDS zone blockade onset is TDM perforation intra-operatively or during laser DGP.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, non-penetrating deep sclerectomy, laser descemeto-goniopuncture.

Предложенная в 1986 г. академиком С.Н. Федоровым и профессором В.И. Козловым непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) доказала возможность сокращения операционных и послеоперационных осложнений, обеспечения стойкого гипотензивного эффекта, а также сохранения зрительных функций у большинства больных [1-5].

Наиболее важным технологическим этапом операции является формирование трабекуло-десцеметовой мембраны (ТДМ), через которую внутриглазная жидкость из передней камеры попадает в интрасклеральную полость и формирует пути оттока. Главными требованиями к ТДМ является ее толщина, чем она меньше, тем лучше происходит фильтрация внутриглазной влаги и тем сильнее гипотензивный эффект НГСЭ.

Одной из самых частых причин снижения эффективности НГСЭ является блокада зоны ТДМ корнем радужки. Частота данного осложнения в послеоперационном периоде составляет от 3 до 27,7%, по данным отечественных и зарубежных офтальмологов [2, 6-12]. Наиболее частыми причинами данного осложнения указываются видимые и невидимые перфорации в ходе проведения операции, а также уменьшение глубины передней камеры в раннем послеоперационном периоде.

В единичных работах встречаются способы ликвидации блокады ТДМ корнем радужки в послеоперационном периоде. Основными из них являются лазерные методы устранения блокады ТДМ корнем радужки [6, 9, 10].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность лазерной реконструкции зоны НГСЭ при ее блокаде корнем радужки.

Материалы и методы

Исследование базировалось на анализе 95 случаев (95 пациентов) блокады зоны операции корнем радужки после НГСЭ, проведенных в отделении

хирургии глаукомы ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ в период с 2012 по 2015 гг.

Возраст пациентов варьировал от 57 до 79 лет и в среднем составил $68,1 \pm 5,3$ года. Среди больных было 56 женщин и 39 мужчин. Начальная стадия первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) наблюдалась у 12 больных, развитая — у 44 и далеко зашедшая — у 39 пациентов. Превалирование развитой и далеко зашедшей стадий глаукомы связано с большим числом операций на данных стадиях заболевания.

В зависимости от причины возникновения блокады ТДМ корнем радужки пациенты были разделены на 2 группы.

1-я группа — 65 пациентов (65 глаз), с блокадой ТДМ корнем радужки после проведения НГСЭ. Блокада зоны операции была диагностирована в сроки от 10 дней до 3 лет после НГСЭ.

2-я группа — 30 пациентов (30 глаз), у которых контакт корня радужки с ТДМ был диагностирован после лазерной десцеметогониопунктуры (ДГП), выполненной в сроки от 5 дней до 10 месяцев после НГСЭ.

При проведении гониоскопии у пациентов обеих групп визуализировался контакт различной протяженности прикорневой зоны радужки с ТДМ. У пациентов 1-й группы в 40 (61,5%) случаях из 65 была выявлена частичная блокада зоны операции корнем радужки (рис. 1), протяженность которой варьировала от локальной подтянутости до контакта радужки с 2/3 зоны ТДМ (до 2,5 мм). В 25 (38,5%) случаях ТДМ при гониоскопии не визуализировалась, что указывало на наличие полной блокады ТДМ корнем радужки.

У пациентов 2-й группы частичный контакт корня радужки с ТДМ визуализировался в 21 (70%) из 30 случаев, а полная блокада — в 9 (30%) случаях (рис. 2). В остальных сегментах глаза угол передней камеры (УПК) оставался открытым.

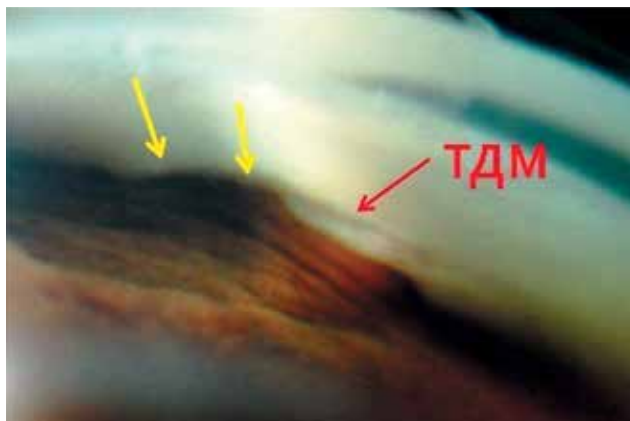


Рис. 1. Гониоскопия зоны НГСЭ пациента О., II стадия глаукомы. ВГД 18 мм рт.ст. (без гипотензивных капель). Частичная блокада ТДМ корнем радужки (отмечена стрелками), диагностированная через 2 месяца после НГСЭ

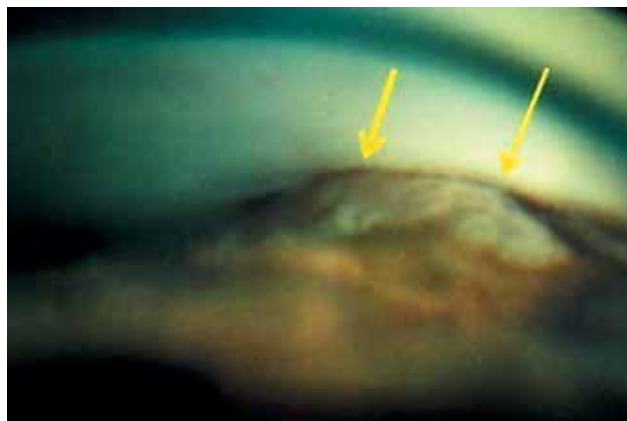


Рис. 2. Гониоскопия зоны НГСЭ пациента Т., III стадия глаукомы. ВГД 26 мм рт.ст. на комбинированном режиме. Полная блокада ТДМ корнем радужки (отмечена стрелками) через 1 неделю после ДГП, 8 месяцев после НГСЭ

Уровень внутриглазного давления (ВГД) (P_0) в момент диагностики блокады зоны НГСЭ в среднем составил $27,04 \pm 5,20$ мм рт.ст., при этом у пациентов с блокадой после ДГП уровень ВГД было достоверно выше, чем у пациентов после НГСЭ ($p < 0,001$).

Всем пациентам была проведена лазерная реконструкция зоны операции, которая включала лазерную гониопластику, иридэктомию и при возможности выполнения — десцеметогониопунктуру (ДГП).

Лазерную реконструкцию зоны НГСЭ проводили на аппарате Selecta Trio («Lumenis», США). Иридэктомию (ЛИЭ) и ДГП проводили YAG-лазером с длиной волны 1064 нм, гониопластику — с помощью фотокоагулятора с длиной волны 532 нм.

Операция проводилась по следующей методике: после 2-кратной инстилляцией Пилокарпина 1% и эпibuльбарной анестезии раствором Алкаина 0,5%, на глаз устанавливалась линза Ocular Latina SLT gonio laser lens (OCULAR, США), в зоне операции в месте контакта радужки с ТДМ на корень радужки наносились коагуляты с помощью фотокоагулятора длиной волны 532 нм с диаметром пятна 50-200 мкм, временем экспозиции 0,1-0,2 сек, мощностью 200-500 мВт. Количество коагулятов варьировало от 5 до 15, в зависимости от площади контакта ТДМ с корнем радужки, до открытия угла в зоне операции и нормализации положения корня радужки.

Далее, 2 этапом, в проекции ТДМ выполнялась лазерная иридэктомия YAG-лазером с длиной волны 1064 нм, мощностью 2,0-4,0 мДж, количество аппликаций 3-7.

При возможности визуализации ТДМ выполняли 3 этап — ДГП с помощью YAG-лазера с длиной волны 1064 нм, мощностью 2,5-5,5 мДж, количество аппликаций 3-5, эффективность оценивали по появлению пароголового пузырька.

После лазерных манипуляций проводилась инстиляция антисептика (Витабакт 0,05%). После операции пациенты получали однократно ацетазоламид 250 мг и нестероидные противовоспалительные препараты в виде глазных капель 1-2 капли 4 раза в день 7 дней (например, Индоколлир 0,1%).

Общепринятые офтальмологические методы обследования были дополнены оптической когерентной томографией (ОКТ) переднего отрезка глаза — OCT Visante («Carl Zeiss», США).

Срок наблюдения составил до 1 месяца после лазерной операции. Пациентов наблюдали на 1, 3, 7 сутки и 1, 3, 6, 12 месяцев после лазерного 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 $p < 0,05$.

Результаты

При проведении ОКТ переднего отрезка глаза у пациентов 1-й группы толщина ТДМ в среднем составила $0,09 \pm 0,01$ мм, при этом при диагностике блокады в сроки до 1 месяца после НГСЭ толщина ТДМ была меньше (от 0,05 до 0,11 мм), чем при диагностике блокады в более поздние сроки (диапазон от 0,06 до 0,16). В 16 случаях выявлена локальная подтянутость корня радужки к месту перфорации ТДМ (рис. 3). В 24 случаях протяженность контакта радужки с зоной операции была более половины размера ТДМ, 1,8 и 2,5 мм соответственно, а в 25 случаях диагностирована полная блокада (рис. 4). Данные ОКТ представлены в табл. 1.

Обращала на себя внимание сохранность интрасклеральной полости (ИСП) при диагностике блокады в ранние сроки после НГСЭ. В сроки



Рис. 3. ОКТ-сканограмма переднего отрезка глаза (продольный срез зоны НГСЭ) пациента А., 59 лет, через 3 недели после операции, I стадия глаукомы, ВГД 21 мм рт.ст. (на гипотензивном режиме). Частичный контакт корня радужки с ТДМ протяженностью 0,6 мм (выделено красным), ТДМ толщиной 0,07 мм, ИСП высотой до 0,5 мм, заполнена включениями



Рис. 4. ОКТ-сканограмма зоны операции через 1 год после НГСЭ, ВГД 35 мм рт.ст. Полная блокада ТДМ (указана стрелками) корнем радужки. ТДМ не визуализируется, ИСП и ФП отсутствуют, диффузный пролиферативный процесс дренажных путей

Таблица 1

ОКТ параметры дренажной системы до и после комбинированной лазерной операции, М±m (n=95)

Параметры	1-я группа (n=65)		2-я группа (n=30)	
	до лазерной операции	после операции	до лазерной операции	после операции
Трабекулодесцеметовая мембрана (ТДМ)				
Толщина, мм	0,09±0,01 (0,05-0,16)	0,09±0,01 (0,05-0,15)*	0,11±0,02 (0,07-0,16)	0,12±0,02 (0,08-0,16)*
Свободная от корня радужки ширина, мм	1,48±0,35 (0-2,7)	2,05±0,45 (1,9-3,0)***	1,34±0,47 (0-2,3)	1,48±1,04 (0-2,7)**
Интраклеральная полость (ИСП)				
Наличие, %	77%	82%	70%	73%
Высота, мм	0,30±0,13 (0-0,56)	0,55±0,21 (0,2-0,83)**	0,32±0,12 (0-0,62)	0,43±0,09 (0-0,68)**
Фильтрационная подушка (ФП)				
Высота, мм	0,54±0,15 (0,3-0,85)	0,74±0,18 (0,5-1,15)**	0,5±0,21 (0,28-0,80)	0,58±0,11 (0,28-0,55)*

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

обнаружения блокады до 3 месяцев после операции (26 глаз) выявлено, что при частичной (40 глаз) и полной блокаде (25 глаз) ТДМ корнем радужки наблюдалось уменьшение размеров ИСП (среднее значение $0,30 \pm 0,21$ мм) с возрастанием количества внутрисполостных включений до полного ее исчезновения в 6 случаях, что коррелировало с уменьшением высоты фильтрационной подушки (ФП)

(в среднем $0,59 \pm 0,15$ мм). Оптическая плотность склерального ложа и склерального лоскута увеличивалась. В случаях диагностики блокады после 3 месяцев после НГСЭ (39 глаз) пролиферативный процесс охватывал все структуры дренажной системы с уменьшением ИСП и ФП с их исчезновением в 15 случаях, что свидетельствовало о диффузном пролиферативном процессе.

Осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов с блокадой зоны операции корнем радужки после проведения лазерной реконструкции, n (%)

Осложнения	1-я группа, блокада после НГСЭ (n=65)	2-я группа, блокада после ДГП (n= 30)	Всего (n=95)
Гипертензия	29	12	41 (43,1%)
Гифема	10	6	16 (16,8%)
Гипотония	7	3	10 (10,5%)

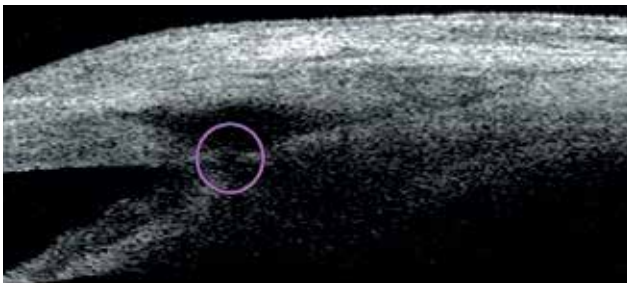


Рис. 5. ОКТ-сканограмма переднего отрезка глаза у пациента С., 67 лет, через 1 месяц после лазерной ДГП (7 месяцев после НГСЭ). II стадия глаукомы, ВГД 35 мм рт.ст. Локальная подтянутость корня радужки к перфорационному отверстию в ТДМ (выделено на рисунке), ТДМ толщиной 0,1 мм, ИСП высотой до 0,38 мм, ФП высотой 0,45 мм

По данным ОКТ, выполненной при диагностике блокады зоны операции корнем радужки у пациентов после лазерной ДГП, при частичном контакте радужки (21 глаз) с ТДМ была характерна сохранность ИСП с локальной подтянутостью корня радужки к месту перфорации (рис. 5). Обращало на себя внимание уменьшение размеров ИСП, вплоть до отсутствия в 4 случаях, с увеличением количества включений в ней в более поздние сроки диагностики блокады, что напрямую коррелировало с уменьшением высоты ФП.

При полной блокаде (9 глаз) зоны операции визуализировалось перфорационное отверстие и неплотный контакт корня радужки с ТДМ, а в 5 случаях наблюдалась втянутость ТДМ в ИСП с уменьшением ее размеров и с исчезновением в 4 случаях.

При проведении лазерных операций у пациентов 1-й группы в 10 случаях из 65 на следующие сутки после операции наблюдалось появление взвеси форменных элементов в передней камере, из которых в 3 случаях визуализировался уровень гифемы до 2 мм. Во 2-й группе гифема до 3 мм наблюдалась в 2 случаях, а еще в 4 случаях визуализировалась взвесь форменных элементов. Во всех случаях при назначении рассасывающей терапии отмечено резорбирование гифемы в течение первых 5 суток.

В 1-е сутки после лазерной операции у пациентов 1-й группы ВГД в среднем снизилось до $17,34 \pm 3,50$ мм рт.ст. при колебаниях от 5 до 35 мм рт.ст. В 7 случаях была отмечена гипотония со значениями ВГД менее 7 мм рт.ст., а в 29 случаях выявлено повышение ВГД более 25 мм рт.ст.

У пациентов 2-й группы ВГД в среднем составило $18,65 \pm 4,65$ мм рт.ст., в диапазоне от 6 до 36 мм рт.ст.

В 27 (41,5%) случаях у пациентов 1-й группы (среди которых 19 глаз с полной блокадой и 8 глаз с частичной блокадой) и в 9 (30%) случаях у пациентов 2-й группы (7 глаз с полной блокадой и 2 глаза с частичной) достичь гипотензивного эффекта после лазерной реконструкции не удалось. В связи с чем в этих случаях был усилен гипотензивный режим и в течение 2-х недель пациентам были проведены повторные хирургические операции проникающего характера.

При ОКТ-исследовании в послеоперационном периоде на сканограммах пациентов 1-й группы в 38 (58,5%) случаях выявлялись существенные изменения, отражающие восстановление фильтрующей функции ТДМ, которые проявлялись увеличением ИСП, увеличением высоты ФП, снижением ее оптической плотности (рис. 6А, Б). В 35 случаях блокада ТДМ корнем радужки была полностью устранена, а в 6 случаях на фоне гипотензивного эффекта лазерной операции частичный контакт сохранялся. В 27 (41,5%) случаях устранить блокаду зоны НГСЭ полностью не удалось.

У пациентов 2-й группы устранить блокаду зоны операции удалось в 21 (70%) случае, из которых в 19 случаях частичная, а в 2 — полная блокада. В остальных случаях блокада сохранялась на протяженности более 2/3 ТДМ.

Обсуждение

Блокада корнем радужки трабекулодесцеметовой мембраны и образование спаек в углу передней камеры является одной из причин снижения гипотензивного эффекта неперфорирующих операций. Частота данного осложнения в послеоперационном

периоде, по данным отечественных и зарубежных офтальмологов, составляет от 3 до 27,7% [5, 7, 8, 11-15]. Наиболее частыми причинами данного осложнения после НГСЭ указываются видимые и невидимые перфорации в ходе проведения операции, а также уменьшение глубины передней камеры в раннем послеоперационном периоде [11-13, 16, 17].

В нашем исследовании при анализе хода НГСЭ и раннего послеоперационного периода микроперфорация ТДМ была отмечена у 38 из 65 пациентов с блокадой зоны операции, что также свидетельствует о том, что перфорация ТДМ является одним из основных predisposing факторов к возникновению блокады.

Частота контакта корня радужки с ТДМ после выполнения в ней микрофистул при проведении лазерной ДГП, по данным разных авторов, варьирует и может достигать 22,1% случаев [13-15, 18]. M.L. Vuori (2003) при исследовании пациентов до и после лазерной ДГП отметил спонтанный пролапс радужки в зоне операции в 3 из 31 случая, при этом блокады возникали как сразу при проведении ДГП, так и после лазерной операции в сроки до 1 месяца и во всех случаях сопровождалась значительным повышением ВГД [15].

N. Anand et al. (2005-2015 гг.) в ряде исследований выявили появление синехий в зоне НГСЭ и блокады ее корнем радужки после ДГП в 13-22,1% случаев. Указываются разные сроки появления блокады после ДГП, однако в большинстве случаев подтяжка радужки к ТДМ сопровождалась гипотонией и уменьшением глубины передней камеры [19]. В отдельных случаях при появлении единичных синехий и локальной подтянутости радужки блокада ТДМ не сопровождалась повышением ВГД.

Однако однозначного мнения о механизме появления контакта корня радужки с зоной НГСЭ нет. Авторы отмечают, что одной из причин может быть узкий угол передней камеры в зоне операции и при резком перепаде ВГД в момент формирования микрофистул радужка подтягивается к ТДМ [5, 11, 12, 15].

Основными методами лечения блокады ТДМ корнем радужки указывают гониопластику с помощью аргонного лазера с длиной волны 532 нм и Nd:YAG-лазера с длиной волны 1064 нм. Однако не во всех случаях удается устранить контакт корня радужки с ТДМ и успех операции зависит от протяженности блокады и времени ее диагностики. Решающее значение имеет наиболее раннее устранение блокады после ее появления [19-21].

В нашем исследовании комбинированная лазерная реконструкция зоны НГСЭ при ее блокаде корнем радужки показала свою эффективность в 62,1% случаев (59 из 95). При этом при частичной блокаде снизить ВГД удалось в 51 (83,6%) случае из 61, а при полной блокаде — в 8 (23,5%) случаях из 34.

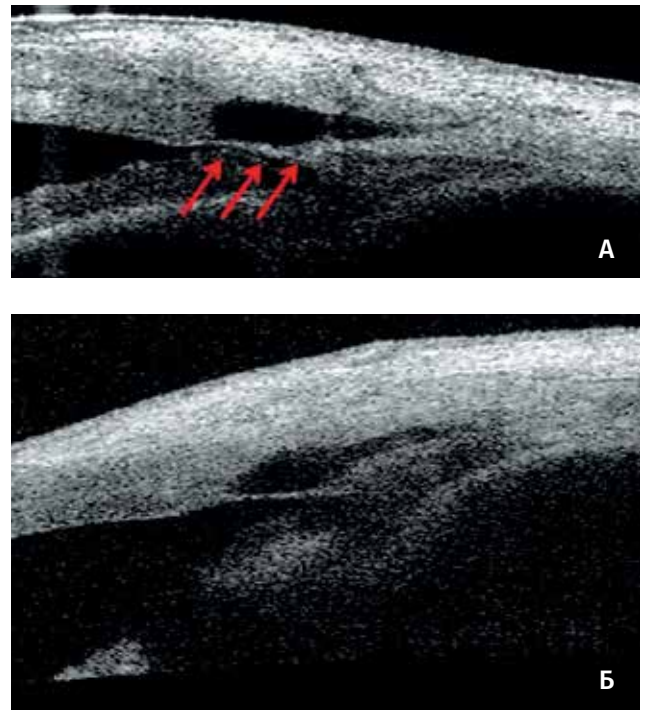


Рис. 6. ОКТ-сканограмма переднего отрезка глаза пациента Б., II стадия глаукомы: А — через 4 месяца после операции, ВГД 28 мм рт.ст., полный контакт ТДМ с корнем радужки (указан стрелкой), ТДМ толщиной 0,08 мм, ИСП высотой до 0,4 мм, ФП высотой 0,38 мм; Б — тот же глаз через 1 месяц после лазерной операции, ВГД 20 мм рт.ст., УПК открыт, ТДМ свободна, 0,07 мм, ИСП высотой до 0,4 мм, ФП высотой 0,53 мм

Основным методом диагностики блокады зоны операции является гониоскопия, однако при ее проведении не всегда возможно оценить площадь контакта и его плотность. ОКТ переднего отрезка глаза позволяет визуализировать все структуры зоны операции и оценить их состояние.

К прогностически неблагоприятным изменениям, выявленным при ОКТ, были отнесены такие симптомы, как протяженность блокады более 2/3 размера ТДМ в сочетании с утолщенной ТДМ (более 0,13 мм), отсутствием ИСП, выраженными рубцовыми изменениями в зоне ФП. Данные изменения негативно сказывались на результативности лазерной операции. Выполнение лазерной реконструкции зоны НГСЭ в таких случаях увеличивает риск возникновения таких осложнений, как гифема, до 33,3% случаев.

Выявленные с помощью ОКТ симптомы пролиферативного процесса позволили диагностировать основные уровни ретенции, прогнозировать гипотензивный эффект комбинированной лазерной операции и обосновать патогенетически ориентированную тактику лечения в случае блокады зоны НГСЭ для достижения стойкого гипотензивного эффекта.

При небольшом контакте ТДМ с корнем радужки менее $\frac{1}{2}$ ее протяженности, с сохранностью путей оттока, сформированных операцией без признаков выраженного рубцевания, проведение лазерной реконструкции зоны операции позволяет восстановить фильтрующую функцию ТДМ и снизить ВГД.

При большой протяженности контакта ТДМ с корнем радужки, более $\frac{2}{3}$ размера ТДМ, с сопутствующим отсутствием интрасклеральной полости и уплотнением ФП, для восстановления анатомической структуры дренажной зоны требуется использование большого количества энергии, что неизбежно приводит к увеличению числа геморрагических осложнений и выраженной гипертензии.

Проведение лазерной реконструкции зоны НГСЭ при отсутствии показаний у больных с рецидивом офтальмогипертензии ухудшает качество медицинской помощи, препятствует своевременной хирургической коррекции повышенного ВГД и сохранению высоких зрительных функций.

Выводы

1. Одним из основных предрасполагающих факторов к возникновению блокады зоны НГСЭ является перфорация трабекулодесцеметовой мембраны интраоперационно и в ходе лазерной ДПП.

2. Эффективность лазерной реконструкции зоны НГСЭ при ее блокаде корнем радужки отмечена в 62,1% случаев.

3. ОКТ-исследование зоны НГСЭ при ее блокаде корнем радужки позволяет прогнозировать эффективность выполнения лазерной реконструкции и уменьшить число осложнений.

Литература/References

- Бабушкин А.Э., Матюхина Е.Н. Непроницающая глубокая склерэктомия и ее варианты в лечении первичной открытоугольной глаукомы (обзор литературы). Восток-Запад: материалы конф. с международным участием. Уфа, 2013; 170-173. [Babushkin A.E., Matyukhina E.N. Non-penetrating deep sclerectomy and its variants in primary open-angle glaucoma treatment. (literature review). Vostok-Zapad: materials of international conference. Ufa, 2013; 170-173. (In Russ.).]
- Ерескин Н.Н., Магарамов Д.А. Основные причины недостаточной эффективности операции НГСЭ и их устранение. Новые технологии микрохирургии глаза: научно-практическая конференция офтальмологов, 6-я: материалы. Оренбург-Орск, 1998; 25-26. [Ereskin N.N., Magaramov D.A. Main reasons of insufficiency efficacy of non-penetrating glaucoma surgery and its elimination. New technologies of eye microsurgery: scientific and practical conference of ophthalmologists, the 6th: the materials. Orenburg-Orsk, 1998; 25-26. (In Russ.).]
- Козлов В.И., Козлова Е.Е., Соколовская Т.В., Сидорова А.В. Причины повышения внутриглазного давления в ближайшие и отдаленные сроки после непроницающей глубокой склерэктомии. Перспективные направления в хирургическом лечении глаукомы: сб. науч. ст. М., 1997; 50-54. [Kozlov V.I., Kozlova E.E., Sokolovskaya T.V., Sidorova A.V. Reasons of IOP elevation in early and late postoperative period after non-penetrating deep sclerectomy. Perspective trends in the glaucoma surgery: collection of scientific articles. Moscow, 1997; 50-54. (In Russ.).]
- Gesser C., Klemm M. Post-surgical treatment after non-penetrating glaucoma surgery: goniopuncture. *Klin Monbl Augenheilkd* 2014; 231(6):631-635. doi: 10.1055/s-0033-1351060. Epub 2013 Dec 10.
- Mermoud A. Non-penetrating Glaucoma Surgery. New York, 2001; 193 p.
- Магарамов Д.А., Соколовская Т.В., Усольцева Е.А., Козлова Н.А. Лазерная реконструкция угла передней камеры при гипертензии после непроницающей глубокой склерэктомии у больных глаукомой. Съезд офтальмологов России, 9-й: Тезисы докладов. Москва, 2010; 75. [Magaramov D.A., Sokolovskaya T.V., Usoltseva E.A., Kozlova N.A. Laser reconstruction of anterior chamber angle in hypertension after non-penetrating sclerectomy in glaucoma patients. Congress of Russian ophthalmologists, the 9th: theses of reports. Moscow, 2010; 75. (In Russ.).]
- Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. М.: Микрохирургия глаза, 2008; 128 с. [Takhchidi Kh.P., Egorova E.V., Uzunyan D.G. Ul'trazvukovaya biomikroskopija v diagnostike patologii perednego segmenta glaza. [Ultrasound biomicroscopy in the eye anterior segment pathology diagnostics]. Moscow, Mikrokhirurgiya glaza, 2008; 128 p. (In Russ.).]
- Guedes R.A., Guedes V.M., Chaoubah A. Factors associated with non-penetrating deep sclerectomy failure in controlling intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(1):58-61. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01630.x.
- Hilgert C.R., Hilgert G.H., Haridom V.A., Omi C.A. Late recurrent iris synechia following laser goniopuncture for deep sclerectomy enhancement: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2012; 75(6):433-435.
- Hyams M., Geyer O. Iris prolapse at the surgical site: a late complication of non-penetrating deep sclerectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2003; 34(2):132-135.
- Roy S., Mermoud A. Complications of deep nonpenetrating sclerectomy. *J Fr Ophtalmol* 2006; 29(10):1180-1197.
- Strnad P., Svačinová J., Vlková E. Complications of deep nonpenetrating sclerectomy. *Cesk Slov Oftalmol* 2012; 68(3):109-113.
- Vuori M.L. Gonioscopic view of the trabeculo-Desemet's membrane after deep sclerectomy. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82(2):154-157.
- Tam D.Y., Barnebey H.S., Ahmed I. Nd:YAG laser goniopuncture: indications and procedure. *J Glaucoma* 2013; 22(8):620-625. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824d512a.
- Vuori M.L. Complications of Neodymium:YAG laser goniopuncture after deep sclerectomy. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81(6):573-576.
- Басинский С.Н. Частота осложнений и сравнительная эффективность хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ Клиническая офтальмология 2011; 12(2):67-70. [Basinskii S.N. Frequency of complications and comparative efficacy of surgical treatment of POAG (Literary review). *RMJ Clinical Ophthalmology* 2011; 12(2):67-70. (In Russ.).]
- Егорова Э.В., Сидорова А.В., Оплетина А.В., Еременко И.Л., Шормаз И.Н. Профилактика интраоперационных осложнений при проведении неперфорационных антиглаукоматозных операций. Сибирский научный медицинский журнал 2015; 35(2): 55-59. [Egorova E.V., Sidorova A.V., Opletina A.V., Eremenko I.L., Shormaz I.N. Prevention of intraoperative complications during non-penetrating glaucoma operations. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal* 2015; 35(2):55-59. (In Russ.).]
- Kim C.Y., Hong Y.J., Seong G.J. et al. Iris synechia after laser goniopuncture in a patient having deep sclerectomy with a collagen implant. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28(5):900-902.
- Anand N., Pilling R. Nd:YAG laser goniopuncture after deep sclerectomy: outcomes. *Acta Ophthalmol* 2010; 88(1):110-115. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01494.x. Epub 2009 Mar 19.
- Магарамов Д.А., Соколовская Т.В., Усольцева Е.А., Козлова Н.А. Лазерная реконструкция угла передней камеры при гипертензии после непроницающей глубокой склерэктомии у больных глаукомой. Съезд офтальмологов России, 9-й: Тезисы докладов. Москва, 2010; 75. [Magaramov D.A., Sokolovskaya T.V., Usoltseva E.A., Kozlova N.A. Laser reconstruction of anterior chamber angle in hypertension after non-penetrating sclerectomy in glaucoma patients. Congress of Russian ophthalmologists, the 9th: theses of reports. Moscow, 2010; 75. (In Russ.).]
- Al-Obeidan S.A. Incidence, efficacy and safety of YAG laser goniopuncture following non-penetrating deep sclerectomy at a university hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi J Ophthalmol* 2015; 29(2):95-102. doi: 10.1016/j.sjopt.2014.09.015.

Поступила 24.03.2017

Нестероидный противовоспалительный препарат

0,1% раствор индометацина

Индоколлир

глазные капли 5 мл

ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

Ингибирование миоза во время хирургических вмешательств
и профилактика воспалительных осложнений
в послеоперационном периоде¹



- ✓ Для профилактики и лечения воспалительных осложнений после операции по поводу катаракты: за 24 ч до операции и до полного исчезновения симптомов воспаления¹
- ✓ Для устранения болевого синдрома в рефракционной хирургии: в течение первых дней после операции¹
- ✓ Системная абсорбция при местном применении незначительна¹
- ✓ Удобен в применении: водный раствор, нет необходимости встряхивать флакон²

Лекарственное средство
Рег. уд.: П N015363/01 от 16.06.2009

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Индоколлир. 2. Иошин И.Э. Эффективная фармакотерапия послеоперационного периода стандартной факэмульсификации. Эффективная фармакотерапия №1, 2012.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «ВАЛЕАНТ», Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел./факс +7 495 510 2879 www.valeant.com



VALEANT

BAUSCH+LOMB

УДК 617.7-007.681-089

Экономическая эффективность селективной трабекулопластики

Чупров А.Д., д.м.н., профессор, директор¹;

Канюков В.Н., д.м.н., профессор, главный научный консультант¹;

Кадникова О.В., врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии¹;

Екимов А.К., экономист².

¹Оренбургский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 460047, Российская Федерация, Оренбург, ул. Салмышская, 17;

²ГАУЗ «Детская городская клиническая больница», 460000, Российская Федерация, Оренбург, ул. Кобозева, 25А.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить структуру расходов пациентов на лечение первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и стоимостные характеристики на каждом этапе ее лечения с помощью селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ).

МЕТОДЫ. В исследование включены 130 пациентов с ПОУГ, жителей Оренбургской области (62 женщины и 68 мужчин в возрасте от 42,2 до 86,0 лет ($66,1 \pm 1,3$ года, $M \pm m$)), прооперированных методом СЛТ. Всем пациентам до операции проведено стандартное офтальмологическое обследование. СЛТ выполняли на установке Quantel Medical Optimis с приставкой Solutis. Контрольные осмотры проводили в сроки 1 сутки; 1, 3, 6 месяцев и 1 год после операции.

Статистическую обработку исходных данных проводили с помощью программы Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В процессе исследования определены общие затраты пациентов по статьям расходов. Установлено, что в среднем сумма затрат полного курса лечения на одного пациента составила 22 449,0 рублей, причем наибольшая доля затрат была связана с прове-

дением СЛТ и с повторной диагностикой в течение 1 года после операции. Показатель «стоимость капель за 1 год» ($4\,159,0 \pm 302,8$ рублей, или 18,53%) являлся самым переменным. Также был проведен детальный анализ стоимостных показателей консервативного лечения после СЛТ на 5 временных этапах и структурно-стоимостный анализ назначаемых гипотензивных препаратов.

ВЫВОДЫ. Вариабельность стоимостных характеристик каждого этапа лечения ПОУГ методом СЛТ свидетельствует о наличии разнообразия в подходах к лечению пациентов, связанного с индивидуальными особенностями пациентов.

При этом первое место по вариабельности стоимостных характеристик занимает консервативное лечение пациентов, разделенное на 5 временных этапов, с учетом его стоимости и востребованности на каждом этапе лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: селективная лазерная трабекулопластика, первичная открытоугольная глаукома, экономическая эффективность, затраты пациентов, гипотензивная терапия.

Для контактов:

Кадникова Ольга Викторовна, e-mail: nauka@ofmntk.ru

ENGLISH

Economic effectiveness of selective trabeculoplasty

CHUPROV A.D., Med.Sc.D., Professor, Director¹;

KANYUKOV V.N., Med.Sc.D., Professor, Chief Scientific Consultant¹;

KADNIKOVA O.V., M.D.¹;

EKIMOV A.K., Economist².

¹The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Orenburg branch, 17 Salmyskaya Str., Orenburg, Russian Federation, 460047;

²State Healthcare Institution «Children's City Clinical Hospital» 25, Kobozeva Str., Orenburg, Russian Federation, 460000.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To determine the structure of patients' costs for POAG treatment and costs at each stage of the primary open-angle glaucoma treatment by means of SLT.

METHODS: The study included 130 POAG patients, who underwent SLT: 62 women and 68 men aged 42.2-86.0 years (66.1±1.3 years, M±m). All patients were the residents of the Orenburg region. All patients underwent standard ophthalmologic examination before surgery. Selective laser trabeculoplasty was performed using Quantel Medical Optimis with Solutis device. Control examinations were performed at 1 day, 1 month, 3 months, 6 months and 1 year after surgery. The data was processed with Statistica 10 software.

RESULTS: The study determined the overall cost for patients on the expenditure side. It showed that the average amount of expenses of a full treatment course per patient amounted to 22 449.0 rubles, with the largest share

of the cost related to SLT treatment and repeated diagnosis within 1 year after surgery. The indicator "Price of drops for 1 year" (4 159.0±302.8 rubles, or 18.53%) was the most variable. We also analyzed the cost parameters of conservative treatment after SLT at 5 time stages and structural-cost analysis of prescribed antihypertensive drugs.

CONCLUSION: The variability of the cost characteristics of each stage of POAG treatment by SLT proves the presence of a variety of approaches to the treatment of patients, associated with their individual peculiarities.

However, conservative treatment of patients, divided into 5 time stages, taking into account its cost and relevance at each stage of the treatment, takes the first place in the variability of cost characteristics.

KEYWORDS: Selective laser trabeculoplasty, primary open-angle glaucoma, economic effectiveness, patients' costs, hypotensive therapy.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническое заболевание, поражающее работоспособное население и более старшие возрастные группы [1]. Наблюдаемый неуклонный и стабильный рост заболеваемости, широкая распространенность, хроническое течение с прогрессирующим ухудшением зрительных функций, приводящим к потере работоспособности, сопровождающимся высоким процентом инвалидизации и значительными затратами больного и государства в целом — позволяют говорить о глаукоме как о социально-экономической болезни [2-4]. В настоящее время разработаны эффективные методы диагностики и лечения глаукомы [5-8]. Наряду с многообразием способов медикаментозного лечения глаукомы, важное место занимают методы лазерного лечения ПОУГ [9-12]. Селективная лазерная трабекулопластика

(СЛТ) является эффективным и безопасным лазерным вмешательством у больных с начальной стадией открытоугольной глаукомы и применяется при субкомпенсации внутриглазного давления (ВГД) в случаях умеренной, выраженной и резко выраженной пигментации трабекулярной сети угла передней камеры (УПК). СЛТ длится не более 3 минут, абсолютно безболезненна, проводится амбулаторно и не требует специальной подготовки пациента и сбора анализов, а также легко переносится и протекает без серьезных побочных явлений [13-18].

Подтверждение медицинской эффективности лечения ПОУГ тесно связано с экономической целесообразностью [19-21]. Результаты оценки клинико-экономической эффективности, в том числе у пациентов с ПОУГ, используются для выбора наиболее адекватных способов лечения и снижения затрат на лечение заболевания [22-25].

Вопросы экономических отношений пациентов с медицинскими организациями по нозологиям, не входящим в оплату по Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи жителям региона, являются важными как для пациентов, так и для государства.

Цель — оценить экономическую эффективность СЛТ у пациентов с ПОУГ (определить структуру расходов пациентов на лечение ПОУГ и стоимостные характеристики на каждом этапе лечения ПОУГ с помощью СЛТ).

Материалы и методы

Проведен анализ 130 амбулаторных карт пациентов с ПОУГ, прооперированных методом СЛТ в возрасте от 42,2 до 86,0 лет ($66,1 \pm 1,3$ года, $M \pm m$). Из них 62 женщины в возрасте $65,3 \pm 1,4$ года и 68 мужчин в возрасте $63,4 \pm 1,2$ года. Все пациенты являлись жителями Оренбургской области. ВГД перед лазерной операцией составляло от 20 до 32 мм рт.ст. (компенсированное на гипотензивной терапии). Всем пациентам до операции проводилось стандартное офтальмологическое обследование: кератометрия, рефрактометрия, визометрия, тонометрия по Маклакову, статическая периметрия, компьютерная периметрия, тонография, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярных нервных волокон. СЛТ выполняли на установке Quantel Medical Optimis с приставкой Solutis при следующих параметрах: длина волны 532 нм, время импульса 4 нс, диаметр пятна 400 нм, количество импульсов 100-120. Мощность подбирали индивидуально в зависимости от степени пигментации трабекулы. В послеоперационном периоде пациентам на 7 дней назначали нестероидные противовоспалительные препараты. Контрольные осмотры проводились в сроки 1 сутки; 1, 3, 6 месяцев и 1 год после операции.

Статистическую обработку исходных данных проводили с помощью программы Statistica 10 [26-29].

Результаты и обсуждение

В процессе исследования были определены общие затраты пациентов по статьям расходов, результаты представлены в *табл. 1*.

В ходе исследования установлено, что в среднем сумма затрат полного курса лечения на одного пациента составила 22 449,0 рублей. Значительная ошибка среднего ($m=538,1$ рублей) свидетельствует о большой вариабельности в стоимости лечения; разброс суммарных затрат на лечение составил от 16 080 до 63 525 рублей.

В *табл. 1* показано, что наибольшая доля затрат была связана с проведением операции СЛТ ($8 100,0 \pm 0,0$ рублей), что составило 36,08% всех

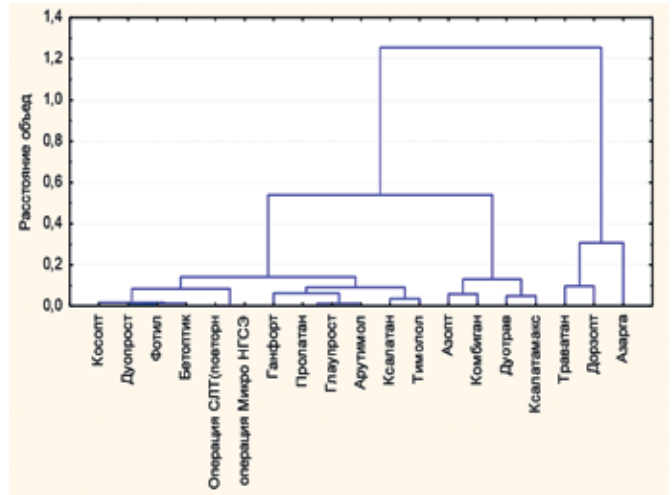


Рис. 1. Разделение всех препаратов на 7 кластеров по востребованности каждого препарата

затрат. Вторыми по значимости были затраты, связанные с повторной диагностикой в течение 1 года после операции ($4 350,0 \pm 0,0$ рублей, или 19,38% от средних показателей затрат). Несмотря на то что показатель «стоимость капель за 1 год» был третьим по значимости статей затрат ($4 159,0 \pm 302,8$ рублей, или 18,53% от средних показателей затрат), по величине $m=302,8$ рублей он являлся самым вариабельным.

Проведен детальный анализ стоимостных показателей консервативного лечения, который складывался из 5 этапов: 1) назначения капель непосредственно после лазерной операции; 2) назначения через 1 месяц после СЛТ; затем 3) через 3 месяца после операции; 4) через 6 месяцев после СЛТ; 5) через 1 год после операции. Также проведен структурно-стоимостный анализ назначаемых гипотензивных препаратов (доля или востребованность на каждом временном отрезке лечения и их стоимость), а также структурно-стоимостный анализ назначаемых препаратов в зависимости от возраста, отношения к работе (работает/не работает) и диагноза пациента.

Учитывая то, что в исходных данных были случаи, когда число препаратов и диагнозов превышало количество пациентов, то далее анализ велся либо по назначаемым препаратам, либо по установленным диагнозам. Исходя из этого, в процессе исследования нами было установлено, что число препаратов (или диагнозов) всегда больше, чем количество пациентов, которые приняли участие в исследовании.

Данные, представленные в *табл. 2*, свидетельствуют о том, что препараты Азарга (26,63%), Дорзопт (16,49%), Траватан (12,68%), Ксалатамакс (9,60%) и Дуотрав (7,25%) назначаются пациентам чаще в течение всего курса лечения. Востребованность остальных препаратов не превышала 6%.

Для определения динамики востребованности гипотензивных препаратов на всех 5 этапах лечения применялся кластерный анализ (*рис. 1*).

Статистика затрат пациентов на лечение ПОУГ методом СЛТ, руб.

Таблица 1

Показатель	M±m	Доля данной статьи расходов от общих средних затрат на лечение	Ранжирование статей расходов	Ранг дисперсии расходов
Диагностика	3 410,0±0,0	15,19%	4	4-6
Операция СЛТ	8 100,0±0,0	36,08%	1	4-6
Стоимость капель за 1 год	4 159,0±302,8	18,53%	3	1
Транспортные расходы	2 050,8±198,1	9,14%	5	3
Повторная диагностика	4 350,0±0,0	19,38%	2	4-6
Повторная операция	379,2±231,1	1,69%	6	2
ИТОГО	22 449,0±538,1	100,00%	–	–

Таблица 2

Доля назначаемого препарата (в %) в течение 5 временных отрезков и за год в целом

Препарат	Востребованность на этапах лечения (%)											Востребованность за год (%)	Ранг по сумме %
	n	1 этап	n	2 этап	n	3 этап	n	4 этап	n	5 этап	n		
Азарга	50	27,47	47	28,83	26	27,66	12	19,67	12	23,08	147	26,63	1
Дорзопт	32	17,58	28	17,18	14	14,89	10	16,39	7	13,46	91	16,49	2
Траватан	20	10,99	17	10,43	15	15,96	10	16,39	8	15,38	70	12,68	3
Ксалатамакс	18	9,89	17	10,43	10	10,64	4	6,56	4	7,69	53	9,60	4
Дуотрав	14	7,69	12	7,36	8	8,51	3	4,92	3	5,77	40	7,25	5
Комбиган	6	3,30	4	2,45	6	6,38	6	9,84	6	11,54	28	5,07	6
Азопт	9	4,95	8	4,91	5	5,32	4	6,56	4	7,69	30	5,43	7
Тимолол	5	2,75	5	3,07	4	4,26	3	4,92	3	5,77	20	3,62	8
Ксалатан	3	1,65	3	1,84	2	2,13	2	3,28	2	3,85	12	2,17	9
Арутимол	4	2,20	4	2,45	1	1,06	1	1,64	1	1,92	11	1,99	10
Ганфорт	8	4,40	7	4,29	0	0,00	0	0,00	0	0,00	15	2,72	11
Глаупрост	3	1,65	3	1,84	1	1,06	1	1,64	1	1,92	9	1,63	12
Пролатан	3	1,65	3	1,84	1	1,06	1	1,64	1	1,92	9	1,63	13
Операция микро НГСЭ	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	3,28	0	0,00	2	0,36	14
Операция СЛТ (повтор)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	3,28	0	0,00	2	0,36	15
Бетоптик	3	1,65	2	1,23	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	0,91	16
Косопт	1	0,55	1	0,61	1	1,06	0	0,00	0	0,00	3	0,54	17
Фотил	2	1,10	1	0,61	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	0,54	18
Дуопрост	1	0,55	1	0,61	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,36	19
Всего выписано препаратов	182	100,00	163	100,00	94	100,00	61	100,00	52	100,00	552	100,00	–

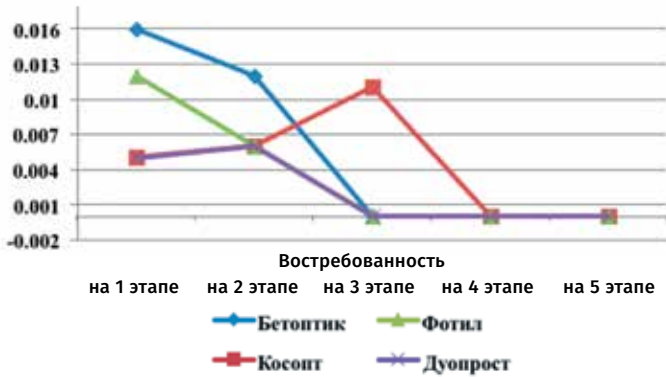


Рис. 2. Процент востребованности препаратов, отнесенных к 1 кластеру

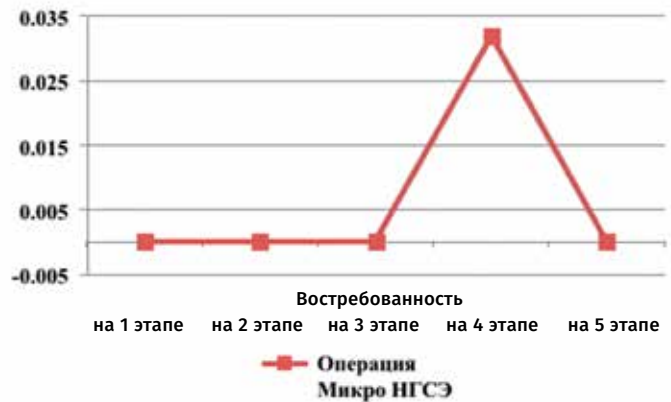


Рис. 3. Процент востребованности препаратов (операций), отнесенных к кластеру 2

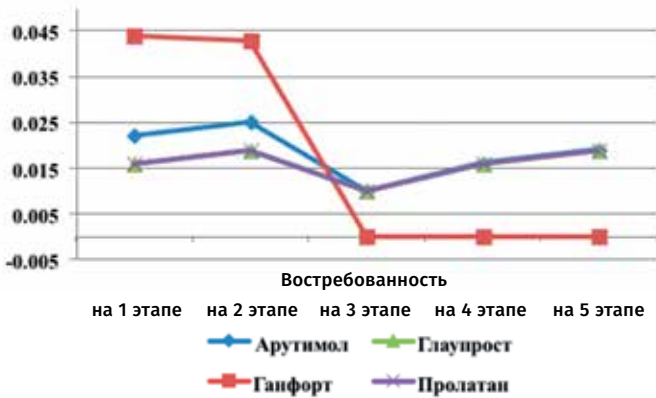


Рис. 4. Процент востребованности препаратов, отнесенных к кластеру 3

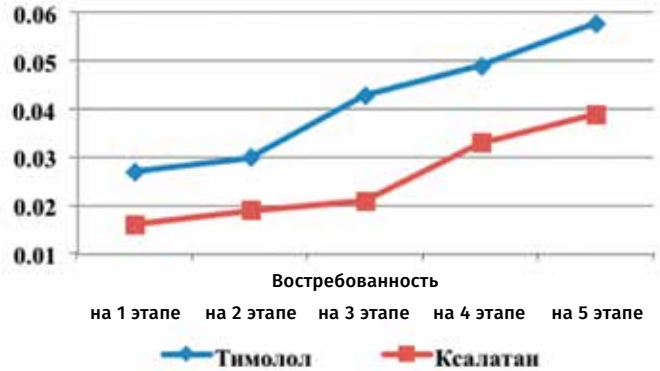


Рис. 5. Процент востребованности препаратов, отнесенных к 4 кластеру



Рис. 6. Процент востребованности препаратов, отнесенных к кластеру 5



Рис. 7. Процент востребованности препаратов, отнесенных к 6 кластеру

Востребованность гипотензивных препаратов, отнесенных к кластеру 1, имела устойчивый тренд вниз. Это означает, что через 3 месяца после СЛТ доля препаратов (Бетоптик, Косопт, Фотил, Дуопрост) резко уменьшилась, а через 6 месяцев после операции равнялась нулю, т. е. данные препараты были отменены (рис. 2).

Линейный график востребованности операций, входивших в кластер 2, имел П-образный вид, т. е. через 6 месяцев после лазерной операции отмечался рост востребованности повторной СЛТ и микроНГСЭ (рис. 3).

Препараты, отнесенные к кластеру 3, имели обратную зависимость востребованности: доля препаратов Арутимол, Ганфорт, Глаупрост и Пролатан в первой половине срока лечения (до 6 месяцев после операции) падала, а затем возрастала (рис. 4).

Тренд вверх имела востребованность препаратов, отнесенных к кластеру 4: отмечался рост доли препаратов Тимолол и Ксалатан в течение всего периода наблюдения (рис. 5).

Востребованность препаратов Комбиган и Азопт также имела тренд вверх в течение 12 месяцев после СЛТ (рис. 6).

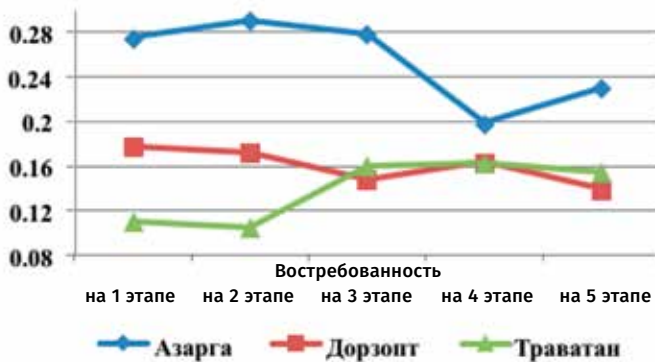


Рис. 8. Процент востребованности препаратов, отнесенных к кластеру 7

Препараты Ксалатамакс и Дуотрав имели обратную зависимость востребованности: доля препаратов, отнесенных к кластеру 6, в первой половине срока лечения (до 6 месяцев после СЛТ) росла, а затем падала (рис. 7).

Востребованность препаратов кластера 7 отличалась неравномерностью: доля препарата Траватан росла через 3 месяца после СЛТ, а доля препаратов Азарга и Дорзопт снижалась через 6 месяцев после лазерной операции (рис. 8).

Выводы

1. В структуре расходов пациента на лечение ПОУГ методом СЛТ наибольшие расходы занимает непосредственно лазерная операция, а также повторная диагностика в течение 1 года после операции, на основании которой хирург оценивает стабилизацию процесса.

2. Вариабельность стоимостных характеристик каждого этапа лечения свидетельствует о наличии разнообразия в подходах к лечению пациентов, связанного с индивидуальными особенностями пациентов.

На первом месте по вариабельности стоимостных характеристик находится консервативное лечение пациентов, разделенное на 5 временных этапов, при этом учитывается его стоимость и востребованность на каждом этапе лечения.

3. На основании результатов кластерного анализа все пациенты были разделены на 7 кластеров. Гипотензивные препараты, отнесенные к кластерам 1, 4 и 5, имели увеличивающуюся востребованность (среди всех препаратов на данном этапе). Препараты, отнесенные к кластеру 3 и 6, имели обратные зависимости: доля препаратов, отнесенных к кластеру 3, в первой половине срока лечения (до 6 месяцев после СЛТ) падала, а затем возрастала; востребованность гипотензивных препаратов, отнесенных к кластеру 6, в первой половине срока лечения возрастала, а затем падала. Востребованность препаратов, отнесенных к кластеру 2, имела П-образный вид, т. е. в первую половину времени

лечения (до 6 месяцев после СЛТ) отмечался рост доли указанных препаратов, а во второй половине лечения (от 6 до 12 месяцев после СЛТ) — снижение востребованности указанных препаратов. Также отмечалась неравномерность доли гипотензивных препаратов, отнесенных к кластеру 7.

Литература/References

1. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 456 с. [National glaucoma guidance: for medical practitioners]. Edited by E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Erichev. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2015; 456 p. (In Russ.).
2. 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(6):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(6):4-7. (In Russ.).]
3. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 400-426. [Glaucoma. National guidance. Ed. by E.A. Egorov. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2013; 400-426. (In Russ.).]
4. Quigley H.A. Glaucoma: what every patient should know. Part 3. What treatments are the right ones? Drops, scissors, laser. *Национальный журнал глаукома* 2015; 1(14): 68-74. [Quigley H.A. Glaucoma: what every patient should know. Part 3. What treatments are the right ones? Drops, scissors, laser. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2015; 1(14): 68-74. (In Russ.).]
5. Еричев В.П., Егоров Е.А. О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2014; 6:98-104. [Erichiev V.P., Egorov E.A. On the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 2014; 6:98-104. (In Russ.).]
6. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г. Консерванты и вторичный синдром сухого глаза при длительной местной медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2011; 2:59-66. [Erichiev V.P., Ambartsunyan K.G. Preservatives and secondary dry eye syndrome with long-term local drug therapy of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2011; 2:59-66. (In Russ.).]
7. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Надер Самих Ел Хаж. Причины низкой приверженности к лечению больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмологические ведомости* 2010; 4(3):37-39. [Aleksseev V.N., Malevannaya O.A., Nader Samikh El Khazh. The reasons for poor adherence to the treatment of patients with primary open angle glaucoma. *Ophthalmologic vedomosti* 2010; 4(3):37-39. (In Russ.).]
8. Офтальмология. Клинические рекомендации. Под ред. Л.К. Мошетоной, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 352 с. [Ophthalmology. Clinical guidelines]. Edited by L.K. Moshetova, A.P. Nesterov, E.A. Egorov. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009; 352 p. (In Russ.).]
9. Ekici F., Waisbourd M., Katz L.J. Current and future of laser therapy in the management of glaucoma. *Open Ophthalmol J* 2016; 10:56-67. doi: 10.2174/1874364101610010056.
10. Chun M., Gracitelli C.P., Lopes F.S., Biteli L.G., Ushida M., Prata T.S. Selective laser trabeculoplasty for early glaucoma: analysis of success predictors and adjusted laser outcomes based on the untreated fellow eye. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1):206.
11. De Keyser M., De Belder M., De Belder S., De Groot V. Where does selective laser trabeculoplasty stand now? A review. *Eye Vis (Lond)* 2016; 3:10. doi: 10.1186/s40662-016-0041-y. Review.
12. Должич Г.И., Осипова Е.Н. Сравнительная характеристика селективной и аргонлазерной трабекулопластики при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 3:29-32.

- [Dolzhih G.I., Osipova E.N. Comparative characteristics of the selective and argon laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2008; 3:29-32. (In Russ.)].
13. Золотарев А.В., Целина М.Э. Перспективы клинико-экономического анализа в офтальмологии. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2011; 2:78-79. [Zolotarev A.V., Tselina M.E. Prospects for clinical and economic analysis in ophthalmology. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2011; 2:78-79. (In Russ.)].
 14. Руководство по клинической офтальмологии. Под ред. А.Ф. Бровкиной и Ю.С. Астахова. М.: Мединформ, 2014; 960 с. [Rukovodstvo po klinicheskoi oftal'mologii. [Guidance for clinical ophthalmology]. Edited by A.F. Brovkina, Yu.S. Astakhov. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2014. 960 p. (In Russ.)].
 15. Miki A., Kawashima R., Usui S., Matsushita K., Nishida K. Treatment outcomes and prognostic factors of selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma receiving maximal-tolerable medical therapy. *J Glaucoma* 2016; 25(10):785-789.
 16. Гойдин А.П., Крылова И.А., Яблокова Н.В. Результаты применения селективной лазерной трабекулопластики у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Практическая медицина* 2012; 4-1(59):182-185. [Goidin A.P., Krylova I.A., Yablokova N.V. The results of selective laser trabeculoplasty in patients with primary open angle glaucoma. *Practical medicine* 2012; 4-1(59):182-185. (In Russ.)].
 17. Алексеев И.Б., Штейнер И.И. Селективная лазерная трабекулопластика в лечении открытоугольной глаукомы. 10-летний опыт применения. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 5(4):98-106. [Alekseev I.B., Shteyner I.I. Selective laser trabeculoplasty in the treatment of open angle glaucoma. 10 years of experience. *Russian Ophthalmologic Journal* 2012; 5(4):98-106. (In Russ.)].
 18. Kadasi L.M., Wagdi S., Miller K.V. Selective laser trabeculoplasty as primary treatment for open-angle glaucoma. *R I Med J* (2013) 2016; 99(6):22-25.
 19. Соколовская Т.В., Кочеткова Ю.А. Селективная лазерная трабекулопластика — эффективность и перспективность в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Практическая медицина* 2012; 59(1):142-146. [Sokolovskaya T.V., Kochetkova Yu.A. Selective laser trabeculoplasty — effectiveness and perspectivity in the treatment of primary open angle glaucoma. *Practical medicine* 2012; 59(1):142-146. (In Russ.)].
 20. Pillunat K.R., Spoerl E., Elfes G., Pillunat L.E. Preoperative intraocular pressure as a predictor of selective laser trabeculoplasty efficacy. *Acta Ophthalmol* 2016; 94(7):692-696. doi: 10.1111/aos.13094.
 21. Kennedy J.B., SooHoo J.R., Kahook M.Y., Seibold L.K. Selective laser trabeculoplasty: an update. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016; 5(1):63-69. doi: 10.1097/APO.0000000000000175. Review.
 22. Zhang H., Yang Y., Xu J., Yu M. Selective laser trabeculoplasty in treating post-trabeculectomy advanced primary open-angle glaucoma. *Exp Ther Med* 2016; 11(3):1090-1094.
 23. Курышева Н.И., Рыжков П.К., Топольник Е.В., Капкова С.Г. Состояние эндотелия роговицы после селективной лазерной трабекулопластики. *Национальный журнал глаукома* 2012; 2:38-43. [Kuryшева N.I., Ryzhkov P.K., Topol'nik E.V., Kapkova S.G. Condition of corneal endothelium after selective laser trabeculoplasty. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2012; 2:38-43. (In Russ.)].
 24. Lee J.W., Ho W.L., Chan J.C., Lai J.S. Efficacy of selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma: 1 year results. *BMC Ophthalmol* 2015; 15:1. doi: 10.1186/1471-2415-15-1.
 25. Martow E., Hutnik C.M., Mao A. SLT and adjunctive medical therapy: a prediction rule analysis. *J Glaucoma* 2011; 20(4):266-270. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181e3d2c1.
 26. Шпак А.А., Севостьянова М.К., Усольцева Е.А., Абдулсadykova A.K. Комплексная оценка прогрессирования начальной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2014; 4:14-18. [Shpak A.A., Sevost'yanova M.K., Usol'tseva E.A., Abdulsadykova A.K. Comprehensive assessment of the progression of primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2014; 4:14-18. (In Russ.)].
 27. Куроедов А.В. Клинико-экономические подходы в лечении больных глаукомой. *Офтальмологические ведомости* 2010; 1(3):51-62. [Kuroedov A.V. Clinical and economic approaches in the treatment of patients with glaucoma. *Ophthalmologic vedomosti* 2010; 1(3):51-62. (In Russ.)].
 28. Боев В.М., Борщук Е.Л., Екимов А.К., Бегун Д.Н. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. Оренбург, ОАО «ИПК «Южный Урал», 2014; 208 с. [Boev V.M., Borshchuk E.L., Ekimov A.K., Begun D.N. Rukovodstvo po obespecheniyu resheniya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10.0. [Guidelines for solving medical and biological problems using Statistica 10.0 program]. Orenburg, ОАО «IPK «Yuzhnyi Ural» Publ., 2014; 208 p. (In Russ.)].
 29. Канюков В.Н., Екимов А.К., Щербанов В.В. Математический анализ в офтальмологии. Оренбург, ОАО «ИПК «Южный Урал». 2005; 240 с. [Kanyukov V.N., Ekimov A.K., Shcherbanov V.V. Matematicheskii analiz v oftal'mologii. [Mathematical analysis in ophthalmology]. Orenburg, ОАО «IPK «Yuzhnyi Ural» Publ., 2005; 240 p. (In Russ.)].

Поступила: 13.01.2017

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 617.7-007.681-089

Результаты каналоластики с использованием нового офтальмохирургического устройства

Бикбов М.М., д.м.н., профессор, директор;

Хуснитдинов И.И., к.м.н., заведующий II микрохирургическим отделением.

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»,
450008, Российская Федерация, Уфа, ул. Пушкина, д. 90.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Провести сравнительную оценку эффективности непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) и каналоластики с использованием нового офтальмохирургического устройства GlauStent и системы Glaucolight у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МЕТОДЫ. В исследование включены 152 пациента (177 глаз) с ПОУГ I-III стадий. Первую группу составили 57 пациентов (69 глаз), которым проводилась НГСЭ, дополненная способом профилактики микроперфораций (патент РФ № 2595045). Во 2-й группе было 45 больных (51 глаз) — выполнена каналоластика устройством Glaucolight, в 3-й группе (50 человек, 57 глаз) — каналоластика при помощи нового разработанного устройства GlauStent (патент РФ № 162617).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Во время проведения каналоластики у пациентов 2 и 3-й групп в 52,9% (27/51) и 57,8% (33/57) случаев соответственно было отмечено появление во влаге передней камеры облакоподобных кровоизлияний за счет рефлюкса крови. Максимальное снижение внутриглазного давления (ВГД) отмечали непосредственно после операции. Так, у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ в 1, 2 и 3-й группах произошло снижение ВГД соответственно на 67,6; 72,2 и 73,5%, тогда как при

далеко зашедшей стадии ВГД уменьшилось на 70,4; 68,05 и 66,4% соответственно. Относительный гипотензивный эффект у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ к концу наблюдаемого срока наблюдали в 1-й группе в 77,7% (28/36) случаев, во 2-й группе — в 83,3% (25/30) и в 3-й группе — в 84,3% (27/32) случаев. Однако при далеко зашедшей стадии ПОУГ относительная удача достигнута в 1-й группе у 75,7% (25/33) пациентов, во 2 и 3-й группах — в 71,4% (15/21) и 72% (18/25) случаев соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Разработанное новое офтальмохирургическое устройство для каналоластики GlauStent позволило улучшить катетеризацию шлеммова канала до 95% (57/60) по сравнению с Glaucolight — 85% (51/60).

Разработанный способ защиты трабекулодесцеметовой мембраны уменьшает риск микроперфораций при НГСЭ.

Каналоластика при ПОУГ начальной и развитой стадий обеспечивает нормализацию ВГД в 84,3%, тогда как при далеко зашедшей стадии глаукомы относительный гипотензивный эффект составляет 72% в сроки наблюдения до 3 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, каналоластика, GlauStent, НГСЭ.

ENGLISH

The results of canaloplasty using a new ophthalmic device

BIKBOV M.M., Med.Sc.D., M.D., Professor, Director;

KHUSNITDINOV I.I., Ph.D., Head of the II Microsurgical Department.

Ufa Eye Research Institute, 90 Pushkin Str., Ufa, Russian Federation, 450008.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Хуснитдинов Ильнур Ильдарович, e-mail: husnitdinov.ilnu@mail.ru

Поступила в печать: 05.03.2017

Received for publication: March 5, 2017

Abstract

PURPOSE: To conduct a comparative assessment of the effectiveness of non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) and canaloplasty using the new GlauStent ophthalmic device and Glaucolight system in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

METHODS: The study included 152 patients (177 eyes) with POAG of mild to advanced stages. Group I consisted of 57 patients (69 eyes), who underwent NPDS enhanced by the microperforation prevention method (patent 2595045). Group II included 45 patients (51 eyes) who underwent canaloplasty with Glaucolight device. Group III comprised 50 people (57 eyes), who underwent canaloplasty with the use of newly developed GlauStent device (patent N 162 617).

RESULTS: During canaloplasty a cloudlike haemorrhage in anterior chamber aqueous humour due to blood reflux was detected in patients of Groups II and III in 52.9% (27/51) and 57.8% (33/57) of cases respectively. Maximum IOP decrease was observed immediately after the surgery. In patients with mild and moderate POAG stage IOP decreased by 67.6%, 72.2% and 73.5% in Groups I, II and III

respectively. Whereas in patients with advanced POAG IOP level decreased by 70.4%, 68.05% and 66.4% in Groups I, II and III respectively. Relative hypotensive effect in patients with mild and moderate POAG stages by the end of follow-up period reached 77.7% (28/36) in Group I, 83.3% (25/30) in Group II, and 84.3% (27/32) in Group III. In patients with advanced stages of POAG relative success was achieved in 75.7% (25/33) and 71.4% (15/21) and 72% (18/25) of cases in Groups I, II and III respectively.

CONCLUSION: The developed GlauStent canaloplasty ophthalmic device has a better Schlemm's canal catheterization count compared to Glaucolight: 95% (57/60) vs. 85% (51/60). The developed method of protecting trabeculae-Descemet's membrane reduces the risk of microperforation in NPDS. Canaloplasty for mild and moderate POAG provides IOP normalization in 84.3%, whereas relative hypotensive effect in advanced glaucoma patients amounted to 72% during 3 years of follow-up period.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, canaloplasty, GlauStent, NPDS.

Одним из приоритетных направлений здравоохранения в большинстве развитых стран Европы, России и всего мира является противоглаукомная деятельность [1]. Нормализация внутриглазного давления (ВГД) при глаукоме является обязательным условием успешного лечения заболевания [2]. Существуют различные возможности для лечения глаукомы, в том числе гипотензивные препараты, лазерное и хирургическое лечение [2-6]. Современные хирургические методы лечения глаукомы при своевременном и правильном использовании дают вполне удовлетворительные результаты и обеспечивают больным сохранение зрительных функций годами [7-13].

Современная хирургия первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) стремится к минимизации разрезов и восстановлению естественных путей оттока внутриглазной влаги [14-23]. Первые сообщения о возможности канализации шлеммова канала с шелковым швом для частичной трабекулотомии опубликованы доктором Р. Смитом в 1960 г. [24]. В последующем данная методика в основном использовалась для различных техник трабекулэктомии. Становление непроникающей хирургии глаукомы исходит от М.М. Краснова, предложившего операцию синусотомии в 1964 г. [25]. С.Н. Федоров, В.И. Козлов, Н.Т. Тимошкина с соавт. в 1986 г. разработали непроникающую глубокую склерэктомию (НГСЭ) [26].

Прогресс в науке и технике позволил хирургам использовать гибкие микрокатетеры (iTrack, «iScience Interventional», США; Glaucolight, DORC, Нидерланды) для атравматического хода по всей длине шлеммова канала (ШК), с последующим стягиванием полипропиленой нитью 10-0 для восстановления

естественного оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). Данная техника получила название «каналоластики» и используется в мире с 2008 г. [27].

Офтальмохирургическое устройство iTrack для каналоластики на рынке с марта 2008 г. [28]. Разработка Glaucolight началась в 2009 г. [27]. Данное устройство производилось до 2015 г. В результате объединения компаний «iScience Interventional» (США) и DORC (Нидерланды) устройство Glaucolight снято с производства, и в настоящее время доступна лишь система iTrack, которая не зарегистрирована в России. В связи с этим перед нами стала задача разработать доступное офтальмохирургическое устройство для каналоластики.

Цель настоящей работы — провести сравнительную оценку эффективности НГСЭ и каналоластики с использованием нового офтальмохирургического устройства GlauStent и системы Glaucolight у больных ПОУГ.

Материалы и методы

В наш анализ включены результаты обследования, хирургического лечения и послеоперационного наблюдения в течение 36 месяцев 152 пациентов (63 мужчин, 89 женщин; 177 глаз) с ПОУГ I-III стадий, госпитализированных в ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ». Возраст пациентов варьировал от 43 до 72 лет ($62,3 \pm 9,7$ года). Все больные до операции находились на гипотензивном медикаментозном режиме.

Пациенты были разделены на 3 группы. Первую (контрольную) группу составили 57 пациентов (69 глаз), у которых проводилась классическая НГСЭ [26], дополненная способом профилактики микро-

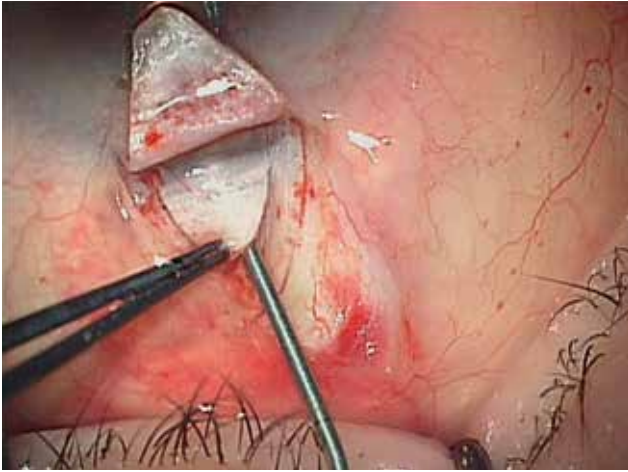


Рис. 1. Отслаивание десцеметовой оболочки от роговично-склерального лоскута путем введения высокомолекулярного вискоэластика

перфораций. Защита трабекулодесцеметовой мембраны (ТДМ) от микроперфораций хирургическим инструментом при выкраивании глубокого склерального лоскута вместе с наружной стенкой ШК и полоской роговично-склеральной ткани достигается за счет снижения напряжения в слоях роговицы путем выпускания внутриглазной влаги через парацентез и отделения высокомолекулярным вискоэластиком трабекулодесцеметовой мембраны от роговично-склеральной ткани (рис. 1). После чего в проекции сформированной высокомолекулярным вискоэластиком буферной полости проводят иссечение роговично-склеральной ткани и освобождают ТДМ (патент РФ № 2595045) (рис. 2А, Б).

Во 2-й группе (45 больных, 51 глаз) при выполнении антиглаукомного компонента нами было использовано офтальмологическое устройство для каналоластики GlaucoLight.

В 3-й группе (50 человек, 57 глаз) антиглаукомная операция проведена при помощи нового разработанного нами устройства для каналоластики GlauStent (патент РФ № 162617). Отличительной чертой его является световод, выполненный из оптоволокну диаметром 0,18 мм, снабженный на входе фокусирующей линзой. Наконечник световода изогнут на 10-20° по окружности радиусом 5-6 мм и снабжен рассеивающей линзой (рис. 3). Исследования проводили в соответствии с разрешением этического комитета ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ» при наличии у всех пациентов информированного согласия на участие в проводимом исследовании.

В зависимости от стадии глаукомы каждая группа пациентов подразделена на две подгруппы (А — I и II стадии, Б — III стадия). В 1-й группе пациентов I и II стадии глаукомы отмечены в 36 случаях, III стадия — в 33, во 2-й группе — в 30 и 21 глазах, в 3-й группе — в 32 и 25 глазах соответственно. Давность заболевания составила от нескольких месяцев до 8 лет. Всем пациентам ранее антиглаукомные операции не проводились. Длительность наблюдения — 36 месяцев.

В послеоперационном периоде пациенты получали лечение по стандартной схеме с применением антибиотиков, кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов. Осмотр пациентов осуществляли с 1 по 8 сутки после операции, а также через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

В процессе подготовки к операции и во время каждого визита проводили комплексное офтальмологическое обследование, включая определение максимально скорректированной остроты зрения, измерение ВГД с помощью пневмотонометра, периметрию, биомикроскопию, гониоскопию, осмотр глазного дна с офтальмоскопом и с помощью 78-диоптрийной линзы. Для оценки фильтрационной подушки и хирургически сформированных путей оттока

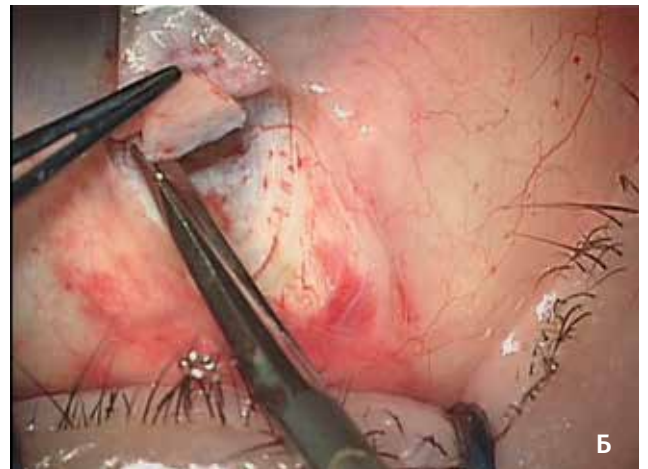
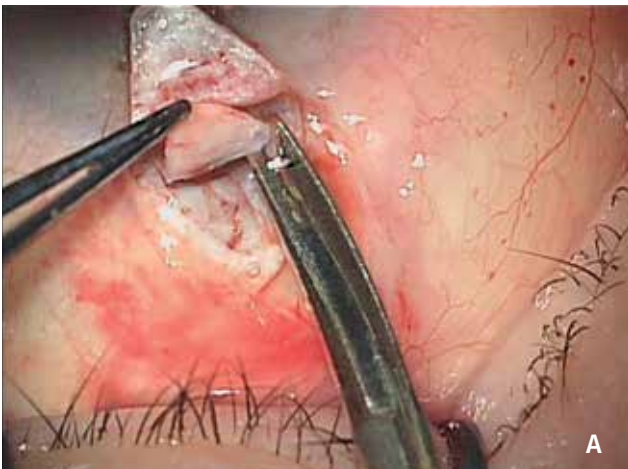


Рис. 2. Этапы иссечения глубокого роговично-склерального лоскута в пределах отслоенной высокомолекулярным вискоэластиком ТДМ

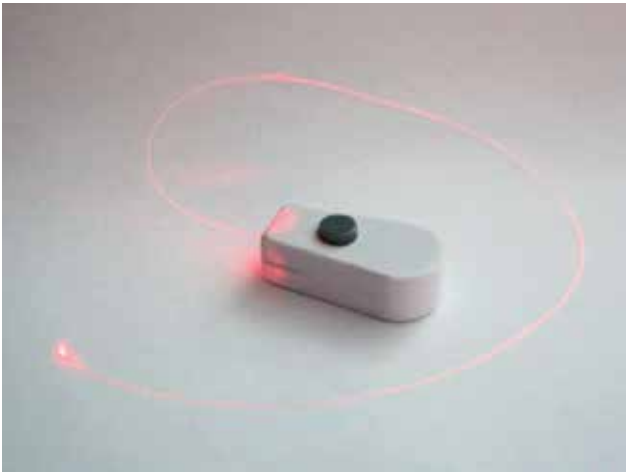


Рис. 3. Общий вид офтальмохирургического устройства GlauStent

применяли оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза (Visantetm OCT, «Carl Zeiss»). Все исследования выполнены одним врачом с помощью протокола для сканирования роговицы на высоком разрешении с выравниванием сканирующей линии по вертикали в проекции 12 часов.

Гипотензивный эффект оперативного лечения был оценен по следующим критериям: абсолютная удача — ВГД ниже 21 мм рт.ст.; относительная — ВГД ниже 21 мм рт.ст. на фоне гипотензивных препаратов; полная неудача — ВГД выше 21 мм рт.ст. на максимальном гипотензивном режиме с применением нескольких препаратов.

Полученные нами результаты были обработаны методами математической статистики на персональном компьютере с помощью программы Statistica 6.0. Оценка достоверности различий между выделенными категориями объектов по какому-либо параметру проводилась при помощи методов непараметрической статистики — внутри группы в динамике по критериям Вилкоксона и Фридмана, между группами — по критериям Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. За вероятность статистически значимых различий принимались значения, начиная с $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении операций ни в одном случае не было микроперфораций ТДМ и цилиохориоидальной отслойки, которая потребовала бы хирургического выпуска субхориоидальной жидкости.

Во время проведения каналоластики у пациентов 2 и 3-й групп в 52,9% (27/51) и 57,8% (33/57) случаев соответственно было отмечено появление во влаге передней камеры облаковидных кровоизлияний за счет рефлюкса крови, преимущественно у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы. Появление гифемы свидетельствует

о восстановлении сообщения между передней камерой и полостью ШК, а также является подтверждением эффективности проведенной каналоластики и функциональной сохранности интрасклеральной части коллекторных путей. В основном кровоизлияния рассосались в течение 1-2 недель с помощью консервативного лечения.

Во 2-й группе больных на этапе освоения техники каналоластики мы получили несколько осложнений, данные пациенты не были включены в исследование в связи с незавершенностью операции. Одним из осложнений явилась перфорация ШК и миграция катетера в супрахориоидальное пространство, сопровождающаяся кровотечением в переднюю камеру. В девяти случаях была непроходимость ШК, которая чаще встречается у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы и, возможно, обусловлена фибротизацией ШК, либо попаданием световода в большие коллекторы ШК и, как следствие, упиранием в склеру. В представленных случаях операция была завершена как НГСЭ.

На основании полученных наблюдений нами предложено модернизировать наконечник световода для беспрепятственной катетеризации ШК, а именно — изогнуть его на 10-20° по окружности радиусом 5-6 мм, что было положено в основу разработки нового устройства для каналоластики GlauStent. В 3-й группе пациентов при использовании разработанного устройства отмечено лишь 3 случая непроходимости ШК у пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ.

В результате наших исследований установлено статистически достоверное снижение уровня ВГД после хирургического лечения относительно предоперационных данных (табл. 1). Максимальное снижение ВГД отмечали непосредственно после операции. Так, у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ в 1-3 группах произошло снижение ВГД соответственно на 67,6, 72,2 и 73,5%, тогда как при далеко зашедшей стадии ВГД уменьшилось на 70,4, 68,05 и 66,4% соответственно.

Относительный гипотензивный эффект у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ к концу наблюдаемого срока составил в 1-й группе — 77,7% (28/36), во 2-й группе — 83,3% (25/30) и в 3-й группе — 84,3% (27/32). Однако при далеко зашедшей стадии ПОУГ относительная удача достигнута в 1-й группе у 75,7% (25/33) пациентов, во 2-й и 3-й группах в 71,4% (15/21) и 72% (18/25) случаев соответственно (табл. 2). На основании полученных данных следует, что каналоластика способствует большему снижению ВГД непосредственно после операции и длительному сохранению гипотензивного эффекта у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы по сравнению с НГСЭ. Однако при далеко зашедшей стадии глаукомы наблюдается обратная закономерность.

Таблица 1

Показатели ВГД пациентов за весь период наблюдения

Срок наблюдения	ВГД, мм рт.ст., М±m [95% доверительный интервал]					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	А	Б	А	Б	А	Б
До операции	28,7±0,9 [24,8-31,2]	30,1±0,9* [26,3-33,4]	29,2±0,9 [25,9-32,4]	31,3±0,8* [28,6-34,0]	30,2±0,9 [26,4-33,8]	28,9±0,8* [27,5-30,3]
После операции	9,3±0,3 [8,8-10,6]	8,9±0,4* [8,0-11,2]	8,1±0,6 [6,2-9,9]	10,0±0,5* [8,2-11,8]	8,0±0,6 [6,4-9,6]	9,7±0,5* [8,9-10,5]
1 мес.	12,5±0,6 [11,2-13,7]	14,8±0,6* [12,1-15,6]	10,5±0,6 [9,2-11,8]	14,7±0,6* [13,3-16,2]	10,1±0,6 [9,0-11,2]	15,6±0,6* [14,7-16,5]
3 мес.	13,6±0,5 [12,7-14,5]	16,7±0,5* [15,8-17,5]	11,9±0,5 [10,1-13,6]	17,8±0,4* [16,9-18,7]	11,5±0,5 [10,6-12,4]	16,8±0,4* [15,6-18,0]
6 мес.	15,6±0,4 [15,0-16,3]	19,1±0,5* [18,5-19,7]	14,5±0,5 [13,5-15,4]	20,1±0,5* [19,8-20,7]	14,9±0,5 [13,2-16,6]	19,9±0,5* [19,0-20,8]
1 год	17,3±0,3 [16,4-18,1]	20,3±0,4* [18,6-21,2]	16,1±0,5 [15,1-17,0]	20,9±0,5* [20,3-21,3]	16,0±0,5 [14,9-17,1]	21,0±0,5* [20,9-22,7]
2 года	19,3±0,5 [18,4-21,0]	20,9±0,4* [20,2-21,3]	18,4±0,5 [17,4-19,4]	21,0±0,5* [20,6-21,6]	18,6±0,5 [17,3-19,9]	20,7±0,5* [20,0-22,0]
3 года	20,4±0,6 [18,3-21,1]	20,8±0,4* [20,4-21,4]	19,3±0,5 [18,2-20,4]	21,4±0,5* [20,9-21,9]	19,5±0,5 [18,4-20,6]	21,8±0,5* [20,2-22,0]
р _Ф	$\chi^2=67,71203$, р _Ф <0,00000	$\chi^2=61,49253$, р _Ф <0,00000	$\chi^2=52,39104$, р _Ф <0,00000	$\chi^2=49,52923$, р _Ф <0,00000	$\chi^2=51,3614$, р _Ф <0,00000	$\chi^2=34,6874$, р _Ф <0,00000

Примечание: р_Ф — значимость различий внутри группы по Фридману относительно данных до операции;

* — значимость различий между подгруппами оценивалась по критерию Манна – Уитни и составляла <0,05.

Таблица 2

Гипотензивный эффект хирургического лечения у пациентов 1, 2 и 3-й групп в течение 3-х лет

Группы		Гипотензивная эффективность, % (n)					
		1 год		2 года		3 года	
		абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
1-я	А	80,5 (29/36)	86,1 (31/36)	75 (27/36)	83,3 (30/36)	72,2 (26/36)	77,7 (28/36)
	Б	78,8 (26/33)	84,8 (28/33)	72,7 (24/33)	78,8 (26/33)	69,7 (23/33)	75,7 (25/33)
2-я	А	83,3 (25/30)	90 (27/30)	80 (24/30)	86,7 (26/30)	76,7 (23/30)	83,3 (25/30)
	Б	76,2 (16/21)	80,9 (17/21)	66,7 (14/21)	76,2 (16/21)	61,9 (13/21)	71,4 (15/21)
3-я	А	84,3 (27/32)	90,6 (29/32)	81,2 (26/32)	87,5 (28/32)	78,1 (25/32)	84,3 (27/32)
	Б	76 (19/25)	80 (20/25)	68 (17/25)	76 (19/25)	64 (16/25)	72 (18/25)

Примечание: n — число глаз; абс. — абсолютная гипотензивная эффективность;

отн. — относительная гипотензивная эффективность.

Начиная с 3 месяца наблюдения у ряда пациентов отмечали повышение ВГД, купированное лазерной десцеметогониопунктурой (ДГП): в 1-й группе — в 19,4% (7/36) и 18,1% (6/33) случаев, во 2-й — в 10% (3/30) и 23,8% (5/21), в 3-й группе — в 9,4% (3/32) и 28% (7/25) случаев соответственно подгруппам.

Отсутствие эффекта от хирургического лечения в течение 3-х лет зафиксировано в 1-й группе в 22,2% (8/36) и 24,2% (8/33) случаев, во 2-й —

в 16,7% (5/30) и 28,5% (6/21), в 3-й группе — в 15,6% (5/32) и 28% (7/25) случаев соответственно подгруппам. Данным пациентам вследствие стойкой офтальмогипертензии, не купируемой медикаментозными средствами и ДГП, выполнена синустрабекулэктомия с применением дренажей.

Динамика показателей остроты зрения представлена в табл. 3. После проведения каналоластики отмечали снижение остроты зрения, обусловленное гифемой во влаге передней камеры. К концу

Показатели остроты зрения пациентов за весь период наблюдения

Срок наблюдения	Острота зрения, М±m [95% доверительный интервал]		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
До операции	0,43±0,04 [0,28-0,58]	0,37±0,03 [0,23-0,51]	0,45±0,03 [0,31-0,59]
После операции	0,37±0,03 [0,30-0,44]	0,17±0,03 [0,08-0,26]	0,19±0,02 [0,14-0,24]
1 мес.	0,42±0,03 [0,29-0,55]	0,36±0,03 [0,29-0,43]	0,39±0,03 [0,25-0,53]
3 мес.	0,43±0,03 [0,32-0,54]	0,38±0,03 [0,32-0,45]	0,42±0,02 [0,30-0,54]
6 мес.	0,41±0,03 [0,32-0,50]	0,39±0,03 [0,32-0,46]	0,43±0,02 [0,31-0,55]
1 год	0,39±0,03 [0,32-0,46]	0,33±0,03 [0,25-0,41]	0,43±0,02 [0,31-0,55]
2 года	0,4±0,03 [0,33-0,47]	0,39±0,03 [0,33-0,45]	0,43±0,02 [0,31-0,55]
3 года	0,39±0,03 [0,33-0,46]	0,36±0,03 [0,29-0,43]	0,43±0,02 [0,29-0,57]
Р _Ф	$\chi^2=17,68472$, р _Ф <0,00001	$\chi^2=18,65452$, р _Ф <0,001	$\chi^2=15,36101$, р _Ф <0,0204

Примечание: р_Ф — значимость различий внутри группы по Фридману относительно данных до операции.

1 месяца по мере рассасывания гифемы зрение восстанавливалось. В группе пациентов с НГСЭ острота зрения практически не менялась за исключением случаев развития осложненной катаракты. Снижение остроты зрения, связанное с прогрессированием катаракты, установлено в 1-й группе в 7,2% (5/69) случаев, во 2 и 3-й группах соответственно в 5,8% (3/51) и 7% (4/57). Всем пациентам с осложненной катарактой выполнена факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ), что позволило улучшить остроту зрения.

Помимо прогрессирования исходной катаракты у пациентов после НГСЭ отмечали инкапсуляцию фильтрационной подушки в 2,9% (2/69) случаев. Гифему у пациентов после каналоластики мы не относили к осложнениям, так как выход крови во влагу передней камеры является патогенетическим моментом операции.

ОКТ высокого разрешения (ОКТ Visante) подтверждают, что нить, введенная в ШК, в ходе выполнения каналоластики способствует расширению межтрабекулярных пространств, восстанавливает просвет и предотвращает ре-коллапс ШК [24] (рис. 4, 5).

На томограммах у пациентов 2 и 3-й групп в 72,5% (37/51) и 70,2% (40/57) случаев соответственно определяется уплотненная конъюнктива на месте вмешательства, без формирования фильтрационной подушки. Это является отличительной



Рис. 4. Нейлоновая нить 10-0 в ШК

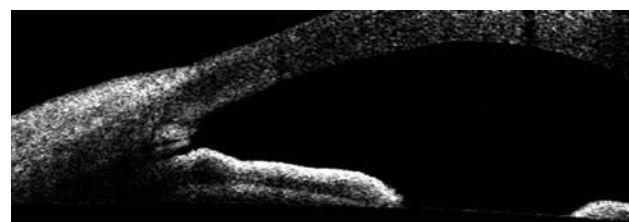


Рис. 5. ОКТ высокого разрешения в проекции угла передней камеры: визуализируется расширенный просвет ШК после каналоластики

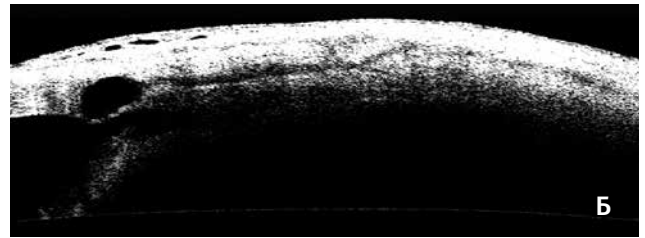
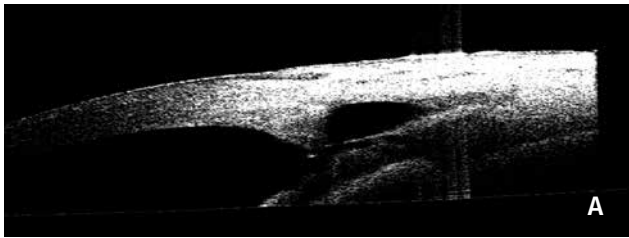


Рис. 6. Зона хирургического вмешательства: А — рефлектирующая нейлоновая нить в просвете ШК, ИСП, отсутствие фильтрационной подушки; Б — фильтрация под конъюнктиву, микровезикулы, просматривается ИСП, зона перехода интрасклеральных путей в сосуды склеры и конъюнктивы

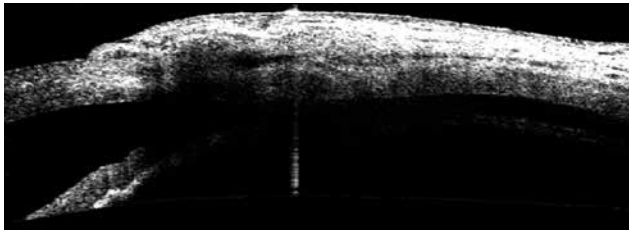


Рис. 7. ОКТ высокого разрешения в проекции зоны каналоластики: визуализируется скопление жидкости в супрацилиарном и супрахориоидальном пространстве

особенностью каналоластики, с помощью которой восстанавливается естественная циркуляция внутриглазной жидкости из передней камеры в ШК (рис. 6А). Однако в 27,5% (14/51) и 29,8% (17/57) случаев соответственно во 2 и 3-й группах пациентов отмечалась фильтрация ВГЖ под конъюнктиву, что на томограммах определялось как микровезикулы в слоях конъюнктивы (рис. 6Б).

В течение 3-х месяцев после операции у всех пациентов визуализировалась интрасклеральная полость (ИСП) с тенденцией к уменьшению её высоты. В последующие сроки наблюдения в ряде случаев отмечали полное отсутствие ИСП, с сохранением гипотензивного эффекта. Напротив,

в 1-й группе пациентов ИСП сохранялась с постепенным снижением её высоты. Средние значения высоты ИСП у пациентов наблюдаемых групп представлены в табл. 4.

Толщина ТДМ, по данным ОКТ (ОСТ-Visante), была неизменной во всех группах и составила в среднем $0,07 \pm 0,01$ (от 0,04 до 0,1) мм (табл. 5).

По данным ОКТ высокого разрешения у ряда пациентов, которым была проведена каналоластика, отмечались увеличенное супрахориоидальное пространство, заполненное жидкостью, и трансклеральные эмиссарии, дренирующие набирающуюся жидкость в сосуды склеры и конъюнктивы (рис. 7).

Данные случаи с большей вероятностью можно трактовать как локальную экссудативную отслойку сосудистой оболочки, развивающуюся из-за сильной фильтрации ВГЖ. При каналопластике окружной шов растягивает главным образом внутреннюю стенку ШК, трабекулярную сеть и тем самым увеличивает её проницаемость, обеспечивает отток ВГЖ и способствует предотвращению ре-коллапса. В результате мы достигаем восстановления естественных путей оттока, при этом в большинстве случаев — без формирования фильтрационной подушки. В то же время обнаруженная жидкость

Динамика средних значений высоты ИСП по данным ОКТ, $M \pm m$, мм

Таблица 4

Группы	Высота ИСП, мм, $M \pm m$ [95% доверительный интервал]					
	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес	24 мес	36 мес
1-я группа (n=69)	$0,47 \pm 0,13$ [0,31-0,78]	$0,43 \pm 0,03$ [0,26-0,57]	$0,4 \pm 0,02$ [0,2-0,54]	$0,31 \pm 0,02$ [0,14-0,44]	$0,22 \pm 0,02$ [0,0-0,29]	$0,17 \pm 0,01$ [0,0-0,25]
2-я группа (n=51)	$0,32 \pm 0,11$ [0,09-0,42]	$0,24 \pm 0,02$ [0,0-0,35]	$0,18 \pm 0,01$ [0,0-0,25]	$0,19 \pm 0,01$ [0,0-0,24]	$0,18 \pm 0,01$ [0,0-0,21]	$0,14 \pm 0,01$ [0,0-0,18]
3-я группа (n=57)	$0,35 \pm 0,1$ [0,08-0,48]	$0,25 \pm 0,02$ [0,0-0,32]	$0,20 \pm 0,01$ [0,0-0,26]	$0,18 \pm 0,01$ [0,0-0,27]	$0,18 \pm 0,01$ [0,0-0,23]	$0,14 \pm 0,01$ [0,0-0,15]
$p_{к-у}$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Примечание: n — количество пациентов; $p_{к-у}$ — значимость различий между группами оценивалась по критерию Краскела – Уоллиса.

Динамика средних значений толщины ТДМ по данным ОКТ

Группы	Толщина ТДМ, мм, М±m [95% доверительный интервал]					
	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
1-я группа (n=28)	0,06±0,01 (0,04-0,09)	0,06±0,01 (0,04-0,09)	0,07±0,01 (0,05-0,09)	0,07±0,01 (0,05-0,1)	0,07±0,01 (0,05-0,1)	0,08±0,01 (0,06-0,11)
2-я группа (n=25)	0,07±0,01 (0,05-0,08)	0,07±0,01 (0,05-0,08)	0,07±0,02 (0,05-0,09)	0,08±0,01 (0,06-0,1)	0,08±0,02 (0,06-0,1)	0,07±0,02 (0,06-0,1)
3-я группа (n=25)	0,07±0,01 (0,04-0,08)	0,07±0,01 (0,04-0,08)	0,07±0,01 (0,04-0,09)	0,07±0,02 (0,05-0,09)	0,07±0,01 (0,05-0,1)	0,07±0,02 (0,05-0,1)
p _{к-у}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: n — количество пациентов; p_{к-у} — значимость различий между группами оценивалась по критерию Краскела – Уоллиса.

в супрацилиарном и супрахориоидальном пространстве может косвенно являться признаком активизации увеосклерального оттока. Нельзя полностью исключить механическое воздействие окружающего шва, растягивающего трабекулярную сеть, которая включает юкстаканаликулярную, корнеосклеральную и увеальную сети. Механическое растяжение может способствовать диффузии ВГЖ в межмышечные волокна цилиарного тела [29], а также воздействовать на рецепторы симпатической и парасимпатической нервной системы, которые соответственно активно и пассивно управляют увеосклеральным путем оттока [30].

Таким образом, мы предполагаем, что в результате каналоластики отток ВГЖ осуществляется как через трабекулярную сеть в склеральные коллекторы, так и по увеосклеральному пути, о чем свидетельствует отсутствие фильтрационной подушки у подавляющего числа пациентов и наличие, по данным ОКТ, скопления жидкости в супрацилиарном и супрахориоидальном пространствах.

Выводы

1. Разработанное новое офтальмохирургическое устройство для каналоластики GlauStent позволило улучшить катетеризацию ШК до 95% (57/60) по сравнению с GlaucoLight — 85% (51/60).

2. Разработанный способ защиты трабекулодесцеметовой мембраны уменьшает риск микроперфораций при НГСЭ.

3. Каналоластика и НГСЭ при ПОУТ начальной и развитой стадий обеспечивают нормализацию ВГД в 84,3 и 77,7% случаев соответственно при сроках наблюдения за пациентами до 3-х лет.

4. При далеко зашедшей стадии глаукомы относительный гипотензивный эффект каналоластики и НГСЭ составляет 72 и 75,7% соответственно в сроки наблюдения до 3-х лет.

Литература/References

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:262-267.
2. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 824 с. [Glaucoma. National Guidelines] Edited by E.A. Egorov. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013; 824 p. (In Russ.).]
3. Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. The results of the use of Ahmed valve in refractory glaucoma surgery. *J Current Glaucoma Practice* 2015; 9(3):86-91.
4. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Данилов С.С. Исследование суточных колебаний офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при монотерапии тимололом, латанопростом и травопростом. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2010; 11(4):125-127. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Danilov S.S. The study of IOP diurnal variations in patients with primary open-angle glaucoma with monotherapy with timolol, latanoprost, and travoprost. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2010; 11(4):125-127. (In Russ.).]
5. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И., Маннанова Р.Ф. Дренажное устройство Ex-Press у пациентов с рефрактерной и первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2016; 6:191-196. [Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I., Mannanova R.F. Ex-Press drainage device in patients with refractory and primary open-angle glaucoma. *Bulletin of the ESSC SBRAMS* 2016; 6:191-196. (In Russ.).]
6. Fea A.M., Belda J.I., Rekas M., Jünemann A., Chang L., Luis P., Lilit V., Jay K.L. Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2014:875-882.
7. Grieshaber M.C., Pienaar A., Olivier J., Stegmann R. Canaloplasty for primary open-angle glaucoma: long-term outcome. *Br J Ophthalmol* 2010; 94:1478-1482.
8. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В., Урываев Ю.В. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 3:3-10. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Stratonnikov A.A., Savel'eva T.A., Shevchik S.A., Ryabova A.V., Uryvaev Yu.V. The study of the metabolism of the tissues in the anterior segment of the eye in relation to hemoglobin oxygenation in venous system at primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2008; 3:3-10. (In Russ.).]
9. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И. Результаты комбинированного хирургического вмешательства у больных с первичной открытоугольной глаукомой и осложненной катарактой с использованием дренажа «Глаутекс». *Катарактальная*

- и рефракционная хирургия 2016; 16(1):42-46. [Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. Outcomes of combined surgery in primary open-angle glaucoma and cataract patients using Glautex glaucoma implant. *Cataract and Refractive Surgery* 2016; 16(1):42-46. (In Russ.)].
10. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Савельева Т.А., Рябова А.В., Лощенов В.Б. Оценка влияния противовоспалительной терапии в предоперационном периоде на состояние переднего отрезка глаза и исход синустрабекулектomie по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(3):43-50. [Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., Savelyeva T.A., Ryabova A.V., Loshchenov V.B. The effect of preoperative topical anti-inflammatory treatment on anterior segment and trabeculectomy outcomes assessed by venous oxygen saturation. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2016; 15(3):43-50. (In Russ.)].
 11. Бабушкин А.Э. Двойная трабекулектomie в лечении открытоугольной глаукомы. Практическая медицина. *Офтальмология* 2012; 1(4):162-165. [Babushkin A.E. Dual trabeculectomy in the treatment of open-angle glaucoma. *Practical medicine. Ophthalmology* 2012; 1(4):162-165. (In Russ.)].
 12. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И. Анализ гипотензивного эффекта имплантации клапана Ahmed при рефрактерной глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(3):24-33. [Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. Analysis of hypotensive effect after Ahmed valve implantation in patients with refractory glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2016; 15(3):24-33. (In Russ.)].
 13. Егоров Е.А., Бабушкин А.Э. Клапанная трабекулотомия с ауто-склеральным имплантантом в хирургии глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1988; 1:7-9. [Egorov E.A., Babushkin A.E. Valve trabeculectomy with autosccleral implant in glaucoma surgery. *Vestn Ophthalmol* 1988; 1:7-9. (In Russ.)].
 14. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю. Неперфорирующая хирургия глауком. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2005; 5(1):5-13. [Shmireva V.F., Petrov S.Yu. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Cataract Refract Surg* 2005; 5(1):5-13. (In Russ.)].
 15. Lewis R.A., Wolff K., Tetz M. et al. Canaloplasty: circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm's canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults: Two-year interim clinical study results. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:814-823.
 16. Касимов Э.М., Гасанов Д.В. Ранние результаты каналоластики при открытоугольной глаукоме в Азербайджане. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2011; 12(4):144-147. [Kasimov E.M., Gasanov D.V. Early results canaloplasty with open-angle glaucoma in Azerbaijan. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2011; 12(4):144-147. (In Russ.)].
 17. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И. Каналоластика при глаукоме: хирургическая техника и результаты. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2014; 15(2):78-81. [Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. Canaloplasty in glaucoma: surgical technique and results. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 15(2):78-81. (In Russ.)].
 18. Малюгин Б.Э., Муравьев С.В. Результаты каналоластики в хирургии глаукомы. *Офтальмохирургия* 2014; 2:81-84. [Malyugin B.E., Muraviev S.V. Results of canaloplasty in glaucoma surgery. *Ophthalmosurgery* 2014; 2:81-84. (In Russ.)].
 19. Kumar V., Frolov M.A., Dushina G.N., Bozhok E.V. Effectiveness of Kumar's 2nd generation stainless steel spiral Schlemm's canal expander in decreasing intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma refractory to previous penetrating and non-penetrating glaucoma surgeries. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2015; 14(3):39-48.
 20. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И. Каналоластика у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник ОГУ* 2015; 187(12):35-37. [Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. Canaloplasty in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik OGU* 2015; 187 (12):35-37. (In Russ.)].
 21. Петров С.Ю., Вострухин С.В., Асламазова А.Э. Современная микроинвазивная хирургия глауком. *Вестник офтальмологии* 2016; 3:96-102. [Petrov S.Yu., Vostrukhin S.V., Aslamazova A.E., Sherstneva L.V. Modern methods of minimally invasive glaucoma surgery. *Vestn Ophthalmol* 2016; 3:96-102. (In Russ.)].
 22. Kaplowitz K., Bussell I., Honkanen R. et al. Review and meta-analysis of ab-interno trabeculectomy outcomes. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(5):594-600.
 23. Першин К.Б., Лих И.А., Кашников В.В., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. Экспериментальное обоснование возможности применения нового имплантата для поддержания объема шлеммова канала при глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(3):35-42. [Pershin K.B., Likh I.A., Kashikov V.V., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu. The experimental rationale of new Schlemm canal implant application in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2016; 15(3):35-42. (In Russ.)].
 24. Smith R. A new technique for opening the canal of Schlemm. *Br J Ophthalmol* 1960; 44:370-373.
 25. Краснов М.М. Синусотомия при глаукоме. *Вестник офтальмологии* 1964:37-41. [Krasnov M.M. Sinusotomy glaucoma. *Vestn Ophthalmol* 1964:37-41. (In Russ.)].
 26. Федоров С.Н., Козлов В.И., Тимошкина Н.Т. и др. Непроницающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия* 1989; 3-4:52-55. [Fedorov S.N., Kozlov V.I., Timoshkina N.T. et al. Nonpenetrating deep sclerectomy in open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery* 1989; 3-4:52-55. (In Russ.)].
 27. Grieshaber, M.C. Therapy State of the Art. Eds by S. Orgul, J. Flammer. Switzerland, 2009. 178 p.
 28. <http://www.iScienceInterventional.com>.
 29. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Николаева Г.А. Участие различных слоев трабекулярного аппарата в осуществлении увеосклерального оттока с учетом их морфологических и топографических особенностей. *Глаукома* 2009; 1:7-11. [Zolotarev A.V., Charles E., Nikolaev G.A. Participation of the various layers of trabecular apparatus in the implementation of uveoscleral outflow based on their morphological and topographical features. *Glaucoma* 2009; 1:7-11. (In Russ.)].
 30. Светлова О.В., Кошиц И.Н. Взаимодействие основных путей оттока внутриглазной жидкости с механизмом аккомодации: Учебное пособие. СПб., МАПО, 2002; 30 с. [Svetlova O.V., Koshits I.N. Vzaimodeystvie osnovnykh putey otтока vnutriglaznoy zhidkosti s mekhanizmom akkomodatsii: uchebnoe posobie. [Interaction of the main ways of intraocular fluid outflow with the accommodation mechanism: the manual]. St. Petersburg, MAPO Publ., 2002; 50 p. (In Russ.)].

Поступила 05.03.2017

Комплексный подход в терапии СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

ПО 1 КАПЛЕ ПО МЕРЕ
НЕОБХОДИМОСТИ

Артелак® Всплеск

УВЛАЖНЕНИЕ + БЕЗ
КОНСЕРВАНТОВ

- 👁️ Гиалуроновая кислота 0,24% (флакон 10 мл) – максимальная концентрация среди капельных форм мультидоз на рынке РФ¹
- 👁️ Не содержит консервантов
- 👁️ Можно закапывать без снятия линз



Флакон 10 мл

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

Увлажнение

ПО 1 КАПЛЕ 3-5 РАЗ В ДЕНЬ,
ИЛИ ЧАЩЕ ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ

Артелак® Баланс

УВЛАЖНЕНИЕ + АНТИОКСИДАНТНАЯ
ЗАЩИТА

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



Флакон 10 мл

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

ПО 1 КАПЛЕ 4 РАЗА В ДЕНЬ,
1 КАПЛЕЮ ПЕРЕД СНОМ

Корнерегель® гель глазной 5 и 10 г

- 👁️ Декспантенол 5% заживляет (максимальная концентрация среди глазных форм на рынке РФ)¹
- 👁️ Карбомер (гелевая форма): увлажняет, облегчает неприятные ощущения, пролонгирует контакт действующего вещества с роговицей



Лекарственное средство.
Рег. № РН 015841/01 от 30.09.2009.

Регенерация

Реклама. RU-S-OPH-ART-CRN-04-2017-582

¹ По данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикаций), апрель 2017

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

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

VALEANT

BAUSCH+LOMB

УДК 617.7-007.681-089

Анатомо-топографические критерии эффективности непроникающей глубокой склерэктомии

Волкова Н.В., к.м.н., зав. научно-образовательным отделом¹,

доцент кафедры глазных болезней³;

Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе¹,

профессор кафедры глазных болезней²;

Малышева Ю.В., врач-офтальмолог¹;

Злобина А.Н., к.м.н., врач-офтальмолог¹.

¹Иркутский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 664033, Российская Федерация, Иркутск, ул. Лермонтова, 337;

²ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 664049, Российская Федерация, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100;

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить анатомо-топографические особенности трабекуло-десцеметовой мембраны при формировании путей оттока внутриглазной жидкости после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ), а также обосновать показания и сроки проведения лазерной десцеметогониопунктуры (ЛДГП).

МЕТОДЫ. Проанализирована гипотензивная эффективность НГСЭ у 500 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. 1-я группа включала 250 пациентов (ретроспективное исследование), 2-я группа — 250 пациентов (проспективное исследование). Клинические группы релевантны по полу, возрасту, стадиям глаукомы и режиму местной терапии. Сроки наблюдения — 3 года. Всем пациентам в послеоперационном периоде проводилась ультразвуковая биомикроскопия (УБМ) внутренней фистулы, интрасклерального канала и фильтрационной подушки с оценкой параметрических (высота) и морфометрических (степень экзогенности) показателей. Принципиальным отличием 2-й клинической группы явилось соблюдение технологии хирургического этапа операции (высота ВФ не менее 0,8±0,09 мм), а также сроков и технологии проведения ЛДГП.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Определены оптимальные УБМ-критерии внутренней фистулы после НГСЭ: высота 0,8±0,09 мм, толщина 0,09±0,004 мм и наличие в ней участка «прерывания» после ЛДГП. Обосновано выполнение ЛДГП в 100% случаев в сроки 1-1,12 месяца после хирургического этапа. В 1-й группе сроки ЛДГП составили 3,4±1,9 месяца, а состоятельные пути оттока ВГЖ определялись в 59,6% через 1 год, в 24,8% через 3 года после НГСЭ. Во 2-й группе сроки ЛДГП составили 1,12±0,08 месяца. Через 12 месяцев полный гипотензивный успех определялся в 84,8%, к 3 годам — в 60,4% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Позиционирование НГСЭ как двухэтапной процедуры в абсолютном количестве случаев, строгое соблюдение технологии и временного интервала между хирургическим и лазерным этапами позволяют оптимизировать морфогенез путей оттока и повысить полный гипотензивный эффект этих вмешательств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фистулизирующие операции, гониопунктура, ультрабиомикроскопия путей оттока, рубцевание, неадекватная репаративная регенерация.

Для контактов:

Волкова Наталья Васильевна, e-mail: vnv-mntk@mail.ru

ENGLISH

Anatomo-topographic criteria of efficacy of non-penetrating deep sclerectomy

VOLKOVA N.V., Med.Sc.D., Chief of Scientific and Educational Department¹,
Assistant of Professor of Ocular Diseases Department³;

YUREVA T.N., Med.Sc.D., Ph.D., Deputy Director for Science¹,
Professor of Ocular Diseases Department²;

MALYSHEVA YU.V., M.D.¹;

ZLOBINA A.N., Med.Sc.D.¹

¹Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,
337 Lermontova st., Irkutsk, Russian Federation, 664033;

²ISMAPgE — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia,
100 micro district Ubileiny, Irkutsk, Russian Federation, 664049;

³Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstania st., Irkutsk, Russian Federation, 664003.

Abstract

PURPOSE: To assess the anatomical and topographic features of the trabeculo-descemet membrane when forming the outflow pathways of the intraocular fluid after non-penetrating deep sclerectomy, and also to substantiate the indications and timing of laser descemetopuncture.

METHODS: The effectiveness of antihypertensive laser goniopuncture was analyzed in 500 patients with primary open-angle glaucoma. Group 1 consisted of 250 patients (retrospective study), group 2 included 250 patients (prospective study). Clinical groups were comparable by gender, age, glaucoma stage and hypotensive therapy regimen. The follow-up period lasted for 3 years. All patients postoperatively underwent ultrasound biomicroscopy of internal fistula, intrascleral channel and filtering blebs by means of UBM-Hi (Opticon, Italy). The principal difference of the second clinical group was strict adherence to the technology of surgical stage of the operation (the height of the wave function was at least 0.8 ± 0.09 mm), and to laser goniopuncture terms and technology.

RESULTS: We determined optimal UBM-criteria of internal fistula: height — 0.8 ± 0.09 mm, thickness — 0.09 ± 0.004 mm. Performing laser goniopuncture 1-1.12 months after the surgery was justified in 100% of cases. In group 1 laser goniopuncture was conducted 3.4 ± 1.9 months after the surgery. Intraocular fluid outflow pathways were functional in 59.6% 1 year after laser goniopuncture as compared to 24.8% after 3 years. In 2 group laser goniopuncture was conducted in 1.12 ± 0.08 months. Absolute surgical success after 12 months amounted to 84.8%, and 60.4% after 3 years of follow-up.

CONCLUSION: Regarding penetrating deep sclerectomy as a two-step procedure in all cases, strict implementation of the technology and time intervals between surgical and laser stages allows optimizing the morphogenesis of outflow pathways and increasing the hypotensive effect of the combined intervention.

KEYWORDS: fistulizing surgery, goniopuncture, ultrabio-microscopy of outflow pathway, wound healing, inadequate reparative regeneration.

Среди методов лечения глаукомы фистулизирующие антиглаукомные вмешательства (ФАВ) составляют от 19,28 до 37,35% в зависимости от стадии процесса [1, 2]. Однако, по данным ряда исследований, частота рестарта гипотензивной терапии к 6 месяцам послеоперационного периода составляет 10%, а в сроки 5-летнего наблюдения достигает 65-70% [3, 4]. Более того, в ряде регионов Российской Федерации к трём годам наблюдения в повторных вмешательствах нуждается каждый третий пациент, независимо от типа проведенной фистулизирующей операции [2, 4].

Общепризнанной проблемой фистулизирующей хирургии глаукомы продолжает оставаться рубцевание вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) в ответ на хирургическую травму вследствие неадекватного течения регенераторно-репаративного процесса, манифестирующего типовой воспалительной реакцией с её классическими проявлениями — гиперемией, отеком, болью и нарушением функций. При этом если действие центральных регуляторных механизмов и генерация местных факторов роста сбалансированы, в норме в фазу ремодуляции процесса заживления (в среднем

на 25 сутки послеоперационного периода) происходят апоптоз фибробластов и созревание коллагена, что сопровождается адекватным морфогенезом путей оттока ВГЖ и достижением полного гипотензивного успеха [5-9]. Клинически это подтверждается формированием классической фильтрационной подушки (ФП) и состоятельными путями оттока ВГЖ по данным ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) [10].

Однако как минимум в трети случаев формирование путей оттока ВГЖ после фистулизирующих вмешательств приобретает патологический характер, обусловленный затяжными процессами пролиферации и рубцовой трансформации тканей в зоне ФАВ, поддерживаемое избыточной генерацией заинтересованных клеточных элементов, интерлейкинов, ростовых факторов и т. д. [6-8, 11, 12].

Подобный «сценарий» послеоперационного заживления объединён нами в синдром «неадекватной репаративной регенерации», характеризующийся определённым набором клинических и ультрабиомикроскопических симптомов, приводящих к неуспеху вмешательства. Результатом нарушения длительности и последовательности фаз регенераторно-репаративного процесса являются ретенция ВГЖ по вновь сформированным путям оттока и декомпенсация внутриглазного давления (ВГД) [4, 13-15].

Как показывает практика, клинической диагностике данного состояния не уделяется должного внимания со стороны офтальмологов, а любая гипертензия в раннем послеоперационном периоде чаще всего расценивается как неуспех хирургии и сопровождается рестартом гипотензивной терапии.

Кроме того, нельзя не отрицать факт отсутствия стройного алгоритма и четких клинических рекомендаций по ведению пациентов после различных видов фистулизирующих вмешательств в послеоперационном периоде, что не может не сказываться на отдаленных результатах вмешательств.

Цель настоящей работы — оценка параметров трабекулодесцеметовой мембраны, её роли в формировании путей оттока внутриглазной жидкости после непроникающей глубокой склерэктомии, а также обоснование показаний и сроков проведения лазерной десцеметогониопунктуры.

Материалы и методы

В исследование включены 500 пациентов, оперированных в Иркутском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Первая группа включала 250 пациентов (ретроспективное исследование), прооперированных в период с 2006 по 2008 гг. Все больные, из которых было 120 женщин и 130 мужчин, имели диагноз открытоугольной глаукомы (ОУГ). Из них с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) — 41 (16,4%), с псевдоэкзофиалиативной глаукомой — 209 (83,6%)

пациентов. Возраст больных колебался от 48 до 69 лет (в среднем $56,62 \pm 12,23$ года). Стадии глаукоматозного процесса распределились следующим образом: I (начальная) — 31 (12,4%) случаев; II (развитая) — 167 (66,8%) случаев; III (далеко зашедшая) — 52 (20,8%) случаев. Во 2-ю клиническую группу (проспективное исследование) отнесены 250 пациентов в возрасте от 44 до 69 лет (в среднем $54,71 \pm 14,24$ года), оперированные в период с 2011 по 2013 гг. Распределение пациентов по гендерному признаку — 97 женщин и 153 мужчины. Диагноз ПОУГ имели 56 (22,4%) пациентов, псевдоэкзофиалиативная глаукома — 194 (77,6%). С I (начальной) стадией глаукоматозного процесса прооперированы 37 (14,8%) пациентов; со II (развитой) — 174 (69,6%) пациента; с III (далеко зашедшей) — 39 (15,6%) человек.

По предоперационному уровню ВГД и использованию местной гипотензивной терапии группы были релевантны. Во всех случаях глаукоматозный процесс был медикаментозно резистентным. Предоперационный уровень ВГД составил в среднем $28,1 \pm 5,9$ мм рт.ст. на фоне использования комбинированной гипотензивной терапии (среднее количество применяемых препаратов $2,3 \pm 0,9$).

В обеих группах хирургическое вмешательство выполнялось впервые, по абсолютным показаниям. Операцией выбора явилась непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ), разработанная С.Н. Фёдоровым и В.И. Козловым в 1989 г. [16].

Принципиальным различием групповой принадлежности явились такие характеристики, как сроки и технология выполнения лазерной десцеметогониопунктуры (ЛДГП), а также особенности ведения послеоперационного периода.

Как показал ретроспективный анализ, в 1-й группе пациентов в подавляющем большинстве случаев показанием к выполнению ЛДГП являлось повышение уровня офтальмотонуса, которое происходило в сроки 2,5-6,7 месяца ($3,4 \pm 1,9$) после операции и составляло до $26,4 \pm 1,7$ мм рт.ст.

У пациентов 2-й клинической группы показанием к проведению ЛДГП явились объективные критерии, выявленные в процессе УБМ-мониторинга и определяющие прежде всего состояние внутренней фистулы.

Пиковыми временными точками в оценке параметров отдельных зон вмешательства и гипотензивного эффекта явились: ранний послеоперационный период, до и после выполнения ЛДГП (1-6 месяцев после вмешательства, в зависимости от сроков выполнения гониопунктуры), а также отдаленный послеоперационный периоды — 1 и 3 года после операции.

В ходе работы проанализированы УБМ-параметры внутренней фистулы (ВФ), интрасклеральной полости (ИСП) и фильтрационной подушки (ФП) в зависимости от сроков выполнения лазерной гониопунктуры.

УБМ-критерии внутренней фистулы, интрасклеральной полости и фильтрационной подушки пациентов двух групп после НГСЭ, М±m

Исследуемые показатели	2006-2008 ретроспективный этап работы (n=250)	2011-2013 проспективный этап работы (n=250)	Критерий Манна – Уитни (p)
Высота внутренней фистулы (мм)	0,6±0,09 (0,59-0,71)	0,84±0,09 (0,78-0,96)	<0,0004
Толщина внутренней фистулы (мм)	0,11±0,004 (0,10-0,12)	0,09±0,004 (0,86-0,93)	<0,0004
Сроки ЛДГП (мес)	3,46±1,9 (1,5-6)	1,12±0,08 (0,9-1,5)	<0,0001
Уровень ВГД до ЛДГП (мм рт.ст.)	24,4±1,7 (22-26)	22,1±2,58 (19-23)	<0,01
Высота ИСП до ЛДГП (мм)	0,28±0,05 (0,18-0,3)	0,32±0,12 (0,2-0,42)	<0,01
Высота ИСП после ЛДГП (мм)	0,34±0,26 (0,2-0,52)	0,42±0,21 (0,24-0,6)	<0,006
Высота скана (2 сут. после операции) (мм)	1,55±0,05 (1,43-2,81)	1,6±0,03 (1,53-2,85)	<0,01
Высота скана до ЛДГП (мм)	1,55±0,03 (0,83-1,91)	1,7±0,03 (1,13-2,4)	<0,0001
Высота скана после ЛДГП (мм)	1,57±0,74 (0,83-2,21)	2,1±0,64 (1,46-2,74)	<0,0001

УБМ проводилась на аппарате УБМ — Hi scan фирмы «Opticon» (Italy). Используемые параметры: частота генерируемого ультразвука 50 МГц, проникающая способность 4-5 мм, разрешение 40-50 мкм. В процессе мониторинга проводились морфометрические измерения вновь созданных структур с помощью электронного циркуля на экране монитора. Сканирование проводили в сагитальном направлении. В каждом случае среди серии сканов выбирался тот, на котором одновременно визуализировались все три зоны оперативного вмешательства, что позволяло наиболее полно судить о состоянии путей оттока ВГЖ. В соответствии с разработанными и используемыми в ИФ МНТК «Микрохирургия глаза» УБМ-критериями нормы и патологического состояния отдельных зон вмешательства, давали пара- и морфометрическую характеристику ВФ, ИСП и ФП, балльную оценку ИСП и ФП, а также рассчитывали параметрический показатель высоты скана (h) в точке максимального его vystояния [10].

На втором этапе работы проведен анализ разности отдаленного гипотензивного эффекта после НГСЭ с применением Z-критерия в двух клинических группах, с целью оценки эффективности разработанных и внедренных в практику критериев функционального состояния ВФ, а также сроков и технологии выполнения ЛДГП.

Достоверными считали показатели с уровнем значимости $p < 0,05$.

Все исследования и манипуляции выполнены в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта).

Результаты и обсуждение

Вновь сформированные пути оттока ВГЖ после различных типов ФАВ принято делить на три зоны: ВФ, ИСП и ФП, состояние которых и определяет степень их функциональной активности [10, 17-18].

Как известно, после НГСЭ внутренняя фистула, представленная трабекулодесцеметовой мембраной (ТДМ), на УБМ-сканах выглядит в виде линейной гиперэхогенной структуры, разграничивающей пространство передней камеры глаза и полости ИСП [10, 18].

При отсутствии лазерного этапа операции (гониодесцеметопунктуры) (Козлов В.И., Ерескин Н.Н., Магарамов Д.А., 1990) естественные процессы склерозирования ТДМ нарушают нормальный ток ВГЖ. Результаты УБМ-мониторинга показали, что отсутствие гониопунктуры является инициальным моментом облитерации склерального кармана, «потери» ФП и декомпенсации ВГД уже в сроки до 6 месяцев послеоперационного периода (рис. 1А-В) [1, 17-18].

При проведении ретроспективного этапа работы оказалось, что у пациентов 1-й клинической группы высота внутренней фистулы составляет 0,59-0,71 мм, а сроки ЛДГП составляют 3,46±1,9 мес. (табл. 1).

Более того, высота ВФ менее 0,6±0,001 мм и толщина более 0,11±0,004 мм ассоциируются с несостоятельными ИСП и ФП, даже в случае выполнения лазерного этапа операции в указанные выше сроки (рис. 2А, Б) [10].

Это явилось обоснованием к четкому соблюдению технологии хирургического этапа операции и стандартизации методики ЛДГП у пациентов 2-й клинической группы.

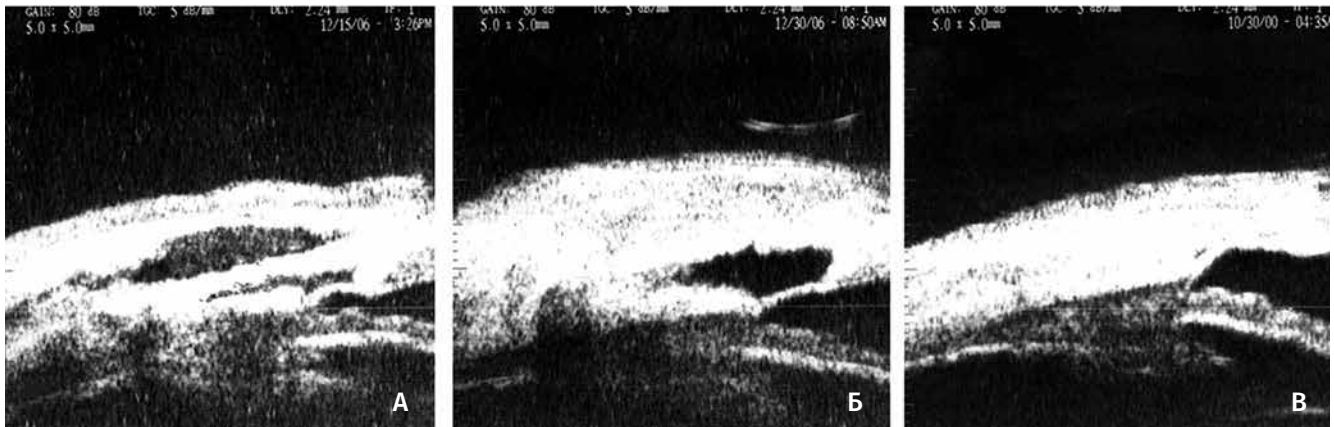


Рис. 1. Облитерация склерального кармана и «потеря» ФП в результате уплотнения ТДМ (ЛДГП не выполнена): А — 2 сутки; Б — через 1 мес.; В — через 6 мес. после НГСЭ

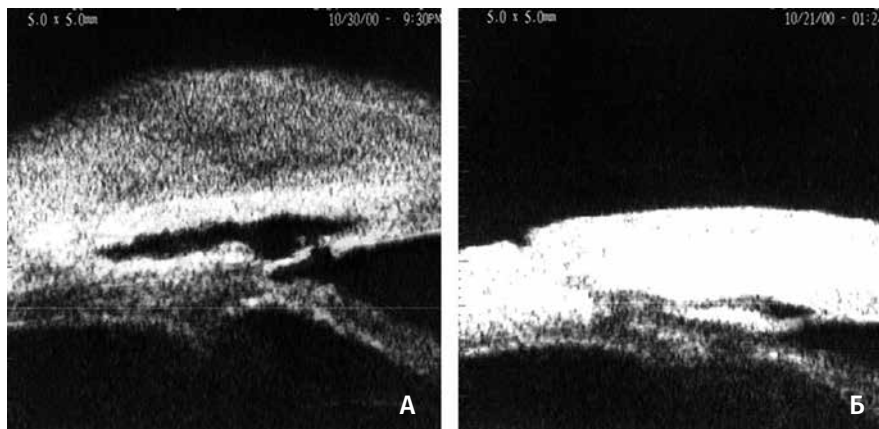


Рис. 2. Состояние внутренней фистулы: А — оптимальное ($h=0,805$ мм; толщина $0,09$ мм); Б — исходно недостаточная высота ВФ ($h=0,481$), ассоциированная с сужением ИСП и «потерей» ФП

При проведении проспективного этапа работы ВФ формировали, иссекая блок корнеосклеральной ткани шириной $3,5$ мм и высотой не менее $0,8$ - $1,0$ мм, обнажая десцеметовую мембрану до инцизуры, что обеспечивало уверенную фильтрацию ВГЖ из передней камеры в сформированное склеральное ложе.

УБМ-мониторинг показал, что в сроки до 1 месяца высота ВФ $0,8 \pm 0,09$ мм, её толщина $0,09 \pm 0,004$ мм и акустическая плотность $< 55 \pm 10\%$ ассоциируются с адекватными параметрами ИСП и ФП [2, 12] (табл. 1).

В ходе дальнейшего УБМ-мониторинга выяснено, что акустические критерии, ассоциированные с уплотнением и склерозированием ВФ (толщина более $0,11 \pm 0,004$ мм и плотность $> 55 \pm 10\%$), даже при оптимальной её высоте ($0,8 \pm 0,09$ мм), определяются уже к 1 месяцу послеоперационного периода. Так, во 2-й группе число этих случаев составило $86,8\%$ (217 глаз). Декомпенсацией ВГД сопровождались 124 ($49,6\%$) случая, а в остальных 93 ($37,2\%$)

к указанному сроку декомпенсации ВГД еще не наступило. При этом уровень ВГД (Pt) к 1 месяцу после хирургического этапа вмешательства составлял в среднем $22,1 \pm 2,58$ (Р. $17,1 \pm 2,58$) мм рт.ст.

Полученные данные явились поводом к проведению ЛДГП абсолютному числу пациентов 2-й группы в сроки до 1-1,5 месяца после НГСЭ как при наличии признаков склерозирования ТДМ, их сочетании с декомпенсацией ВГД или без неё, так и в тех случаях, когда патологические УБМ-признаки со стороны ВФ еще не выявлялись. В этих случаях (в исследовании это 33 протокола — $13,2\%$ 2-й группы) лазерная гониопунктура в указанные сроки носила превентивный характер.

Длительная функциональная состоятельность ВФ обеспечивалась созданием в ходе лазерного этапа операции достаточного по протяженности сквозного дефекта ТДМ (микрофистулы), длиной не менее $1/3$ - $1/2$ её линейного размера. Для этого под местной инстилляционной анестезией с использованием YAG-лазера с длиной волны 1064 нм

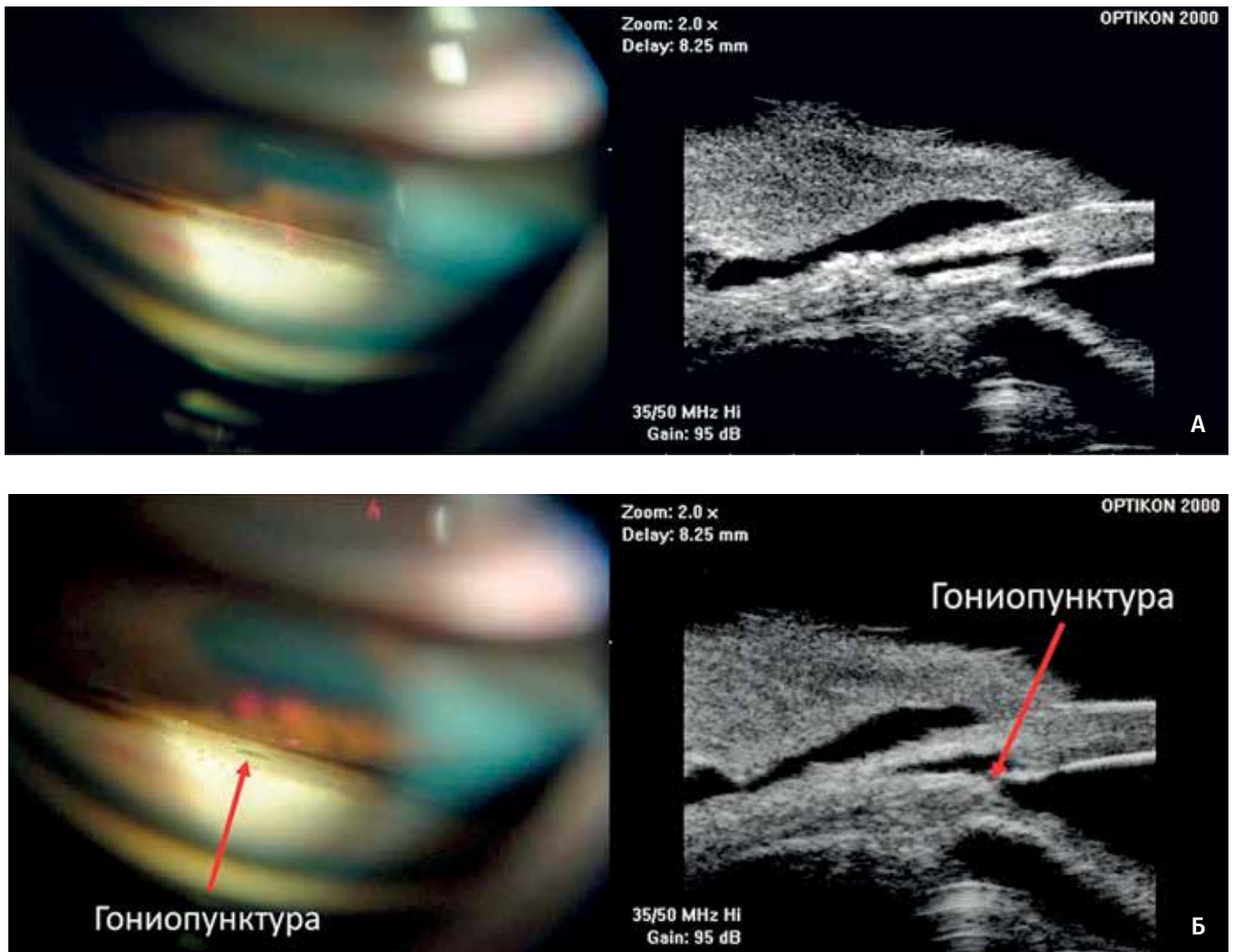


Рис. 3. Гонио- и УБМ-картины путей оттока ВГЖ после НГСЭ: А — до ЛДГП; Б — после ЛДГП (визуализируется сквозная внутренняя фистула)

и мощностью излучения от 2,5 до 4,5 Дж (в зависимости от плотности внутренней фистулы) на указанном протяжении в зоне ТДМ формировали линейный щелевидный дефект (рис. 3). В случае живой зрачковой реакции на свет и тенденции к блокаде ВФ корнем радужки выполняли дополнительную локальную аргонлазерную гониопластику.

После проведения лазерного этапа операции УБМ-признаками состоятельности ВФ считали наличие тонкой линейной гиперэхогенной структуры с участком прерывания, свидетельствующем о свободном прохождении ультразвука, а соответственно, и тока ВГЖ в полость ИСК и ФП (рис. 4).

Выполнение ЛДГП абсолютному числу пациентов 2-й группы позволило исключить влияние несостоятельности ВФ на дальнейшее формирование путей оттока ВГЖ и стандартизировало последующий мониторинг зоны оперативного вмешательства.

Как оказалось, во 2-й группе, после выполнения ЛДГП в сроки 1-1,12 месяца, в 193 (77,2%) случаях достигнутый послеоперационный уровень офтальмотонуса составил $17,3 \pm 2,18$ мм рт.ст. (P_0 $12,2 \pm 1,01$ мм рт.ст.). По данным УБМ определялись состоятельные ИСК и ФП, что соответствовало критериям «полного гипотензивного успеха» и потребовало лишь динамического наблюдения (учитывая длительность и многоэтапность формирования путей оттока ВГЖ) [4, 10, 19-20].

В 57 (22,8%) случаях, несмотря на проведение лазерного этапа операции, по данным УБМ наблюдалась патологическая УБМ-симптоматика со стороны ИСП и/или ФП, что было расценено как признаки неадекватного формирования путей оттока ВГЖ [4, 10]. При этом у 33 (13,2%) пациентов патологическая УБМ-симптоматика сопровождалась клиническими проявлениями синдрома неадекватной репаративной регенерации (общая ирритация, гиперемия, отёк ткани, штопорообразная извитость

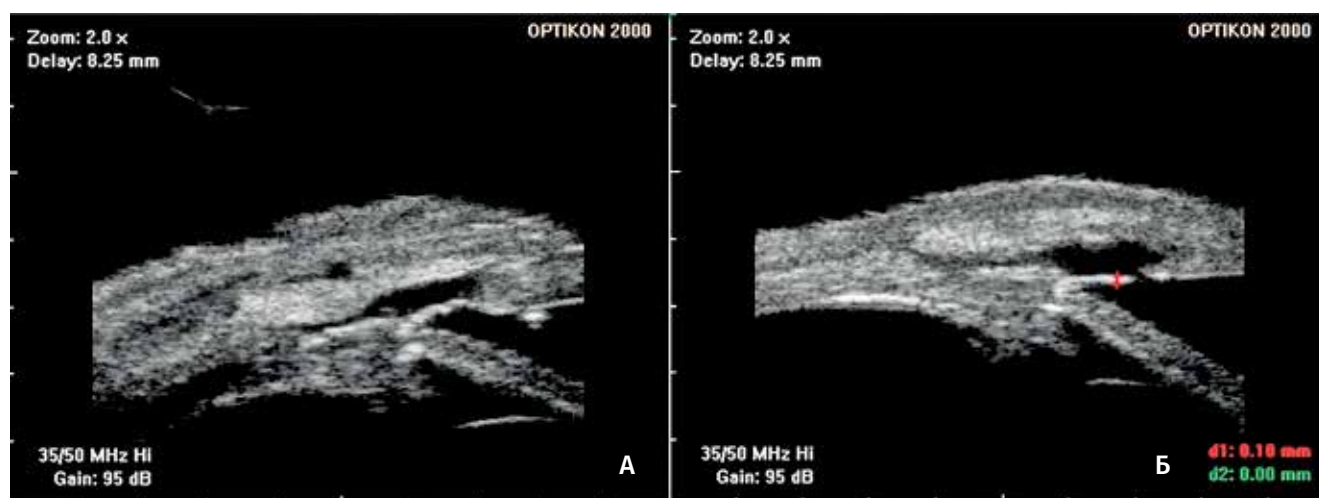


Рис. 4. УБМ путей оттока: А — до; Б — после выполнения ЛДГП

Отдаленная гипотензивная эффективность НГСЭ

Таблица 2

Временные периоды	2006-2008 ретроспективный этап работы (n=250)	2011-2013 проспективный этап работы (n=250)	Достоверность (Z-критерий)
Сроки ЛДГП (мес)	3,46±1,9	1,12±0,08	*
Полный гипотензивный успех НГСЭ через 1 год, %	59,6±2,18	84,8±1,74	*
Полный гипотензивный успех НГСЭ через 3 года, %	24,8±7,9	60,4±5,7	*
Рестарт гипотензивной терапии в период до 1 года, %	36,8±4,1	14,8±2,8	*
Реоперация в течение 1 года, %	3,4±0,4	0,4±0,02	*
Реоперация в течение 3 лет, %	12,8±0,21	4,1±0,15	*

Примечание: * — достоверность $p < 0,05$.

сосудов ФП, клеточная реакция во влаге передней камеры глаза в виде феномена Тиндаля 1-2 степени), в 21 случае коррелирующей с повышением ВГД. Еще в 24 (9,6%) случаях патологическая УБМ-симптоматика со стороны ИСП и/или ФП носила «немой» характер, без явно выраженных клинических симптомов неадекватной репаративной регенерации и декомпенсации офтальмотонуса. Согласно классификационным критериям, у этих пациентов балльная оценка ИСП и ФП составила 2-3 балла и была интерпретирована как рубцевание путей оттока ВГЖ, что явилось показанием к назначению комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, включающего пролонгированную схему противовоспалительной терапии, транспальпебральный массаж, лекарственный нидлинг и др. [13].

Подобные стандартизированные подходы, включающие строгое соблюдение технологии вмешательства, сроков ЛДГП и проведение УБМ-мониторинга, позволили добиться «обратимости» патологической УБМ-симптоматики еще у 36 (14,4%) пациентов 2-й группы в сроки наблюдения до 1 года.

Проведенный по результатам УБМ-мониторинга дискриминантный анализ между группами пациентов ретроспективного и проспективного этапов работы позволил выявить ранговые критерии, обеспечивающие функциональное состояние путей оттока ВГЖ после НГСЭ, соответствующие критерию «полного» гипотензивного успеха (уравнение 1).

$$K_{1,2} = 0,67 \times h \text{ ИСП 6 мес.} + 0,63 \times h \text{ ВФ} + 0,79 \times \text{ФП 1 мес.} + 0,72 \times \text{ФП 6 мес.} \quad (1)$$

Уравнение канонической величины (K), построенное для пара- и морфометрических характеристик показателей УБМ-классификации, где:

1 — ретроспективная клиническая группа;

2 — проспективная клиническая группа;

h ВФ — состояние внутренней фистулы через 1 месяц после операции;

h ИСП — высота интрасклеральной полости;

ФП — состояние ФП, оцениваемое по степени экзогенности структуры.

Как оказалось, критериями, определяющими состоятельность путей оттока и гипотензивный успех после НГСЭ, явились параметры ВФ уже через 1 месяц после операции, а также состояние ИСП и ФП через 6 месяцев после операции.

Таким образом, данные дискриминантного анализа подтвердили длительность и многоэтапность формирования путей оттока, что, несомненно, является показанием к проведению динамического УБМ-мониторинга как минимум в течение 6 месяцев после операции.

Для оценки отдаленного гипотензивного эффекта проведена сравнительная оценка разности достигнутого уровня ВГД по критериям полного гипотензивного успеха через 1 и 3 года после операции, а также неуспешного гипотензивного эффекта в эти же сроки в группах пациентов, оперированных в период 2006-2008 и 2011-2013 гг. (табл. 2).

Согласно представленным данным, у пациентов 1-й группы состоятельные пути оттока ВГЖ после НГСЭ, соответствующие критерию полного гипотензивного успеха, к периоду наблюдения 1 год определялись в 59,6% (149 случаев), а через 3 года после операции — лишь в 24,8% (62 случая). При этом, как отмечено выше, средние сроки ЛДГП составили $3,46 \pm 1,9$ месяца и в большинстве случаев обусловлены декомпенсацией офтальмотонуса в этот период.

В группе проспективного этапа работы через 12 месяцев эффективным вмешательство признано в 212 (84,8%) случаях. К 3 годам наблюдения количество таких пациентов составило 60,4% (151 чел.).

Таким образом, внедрение в клиническую практику понятия двухэтапности непроникающих вмешательств в абсолютном числе случаев, соблюдение технологии и сроков выполнения ЛДГП, проведение комплекса реабилитационных мероприятий, определяемых данными УБМ-мониторинга, позволило пролонгировать полный гипотензивный успех и снизить частоту рестарта гипотензивной терапии и реопераций во 2-й клинической группе ($p < 0,01$) в сроки через 1 и 3 года после операции.

Выводы

1. Анатомо-топографическими критериями состоятельности внутренней фистулы после НГСЭ являются высота $0,8 \pm 0,09$ мм, толщина $0,09 \pm 0,004$ мм, акустическая плотность $< 55 \pm 10\%$ и наличие в ней участка «прерывания» (микрофистулы) после лазерной десцеметогониопунктуры.

2. Исключение влияния трабекулодесцеметовой мембраны на генез рубцевания достигается проведением лазерной десцеметогониопунктуры в 100% случаев в сроки 1-1,12 месяца после хирургического этапа операции как при наличии признаков ее склерозирования, так и превентивно.

3. Позиционирование НГСЭ как двухэтапной процедуры в абсолютном количестве случаев, а также соблюдение временного интервала между хирургическим и лазерным этапами позволяют оптимизировать морфогенез путей оттока и повысить полный гипотензивный эффект этого типа фистулизирующих вмешательств.

Литература/References

1. Волкова Н.В., Щуко А.Г., Малышев В.В. Ретроспективный анализ факторов риска развития рубцовых изменений путей оттока внутриглазной жидкости после фистулизирующих антиглаукоматозных операций. *Национальный журнал глаукома* 2010; 3:35-40. [Volkova N.V., Iureva T.N., Shchuko A.G., Malyshev V.V. Retrospective analysis of risk factors for development of scar changes in the outflow pathways of intraocular fluid after fistulizing antiglaucomatous operations. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2010; 3:35-40. (In Russ.)].
2. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинко-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2012; 1:21. [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Separate clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS and Georgia. Results of a multicenter open retrospective study. *RMJ Clinical ophthalmology* 2012; 1:21. (In Russ.)].
3. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулектomie. *Национальный журнал глаукома* 2013; 2:53-60. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskij A.S. et al. Clinical multicenter study of the effectiveness of sinusotrabeculectomy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 2:53-60. (In Russ.)].
4. Волкова Н.В., Щуко А.Г., Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н. Неадекватная репаративная регенерация в фистулизирующей хирургии глаукомы. *Офтальмохирургия* 2014; 3:60-66. [Volkova N.V., Shchuko A.G., Malysheva Yu.V., Iureva T.N. Inadequate reparative regeneration in the fistulizing surgery of glaucoma. *Ophthalmosurgery* 2014; 3:60-66. (In Russ.)].
5. Курышева Н.И., Марных С.А., Борзинков С.А. Применение физиологических регуляторов репарации в хирургии глаукомы (клинико-иммунологическое исследование). *Вестник офтальмологии* 2005; 6:21-25. [Kuryшева N.I., Marnykh S.A., Borzinok S.A. Application of physiological regulators of repair in glaucoma surgery (clinical and immunological study). *Vestn oftalmol* 2005; 6:21-25. (In Russ.)].
6. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (Обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика* 2003; 12:3-10. [Titov V.N. The role of macrophages in the formation of inflammation, the effect of interleukin-1, interleukin-6 and the activity of the hypothalamic-pituitary system (Review of the literature). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2003; 12:3-10. (In Russ.)].

7. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертонии. *Клиническая лабораторная диагностика* 2005; 5:3-10. [Titov V.N., Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A. Endogenous inflammation and biochemical aspects of the pathogenesis of arterial hypertension. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2005; 5:3-10. (In Russ.)].
8. Chang L., Cheng Q., Lee D.A. Basic science and clinical aspects of wound healing in glaucoma filtering surgery. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998; 14:75-95.
9. Lama P.J., Fecthner R.D. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003; 48(3):314-346. doi: org/10.1016/s0039-6257(03)00038-9.
10. Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Щуко А.Г., Малышев В.В. Классификация путей оттока внутриглазной жидкости после фистулизирующих антиглаукоматозных операций. *Глаукома* 2008; 3:16-20. [Volkova N.V., Iureva T.N., Shchuko A.G., Malyshev V.V. Classification of the outflow pathways of intraocular fluid after fistulizing antiglaucomatous operations. *Glaukoma* 2008; 3:16-20. (In Russ.)].
11. Chang L., Crowston J.G., Cordeiro M.F. et al. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2000; 45:49-68. doi: org/10.1016/s0039-6257(00)00135-1.
12. Goldsmith J.A., Ahmed I.K., Crandall A.S. Non-penetrating glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18(3):443-460. doi: org/10.1016/j.ohc.2005.05.008.
13. Юрьева Т.Н., Волкова Н.В., Щуко А.Г., Малышев В.В. Алгоритм реабилитационных мероприятий на этапах формирования путей оттока после непроникающей глубокой склерэктомии. *Офтальмохирургия* 2007; 4:67-71. [Iureva T.N., Volkova N.V., Shchuko A.G., Malyshev V.V. Algorithm of rehabilitation measures at the stages of formation of outflow pathways after non-penetrating deep sclerectomy. *Ophthalmosurgery* 2007; 4:67-71. (In Russ.)].
14. How A., Chua J.L., Charlton A. et al. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(2):928-932. doi: org/10.1167/iov.09-3949.
15. Reynolds A.C., Skuta G.L. Clinical perspectives on glaucoma filtering surgery. Antiproliferative agents. *Ophthalmol Clin North Am* 2000; 13 (3):501-515. doi: 10.1016/s0896-1549(05)70210-8.
16. Фёдоров С.Н., Козлов В.И., Тимошкина Н.Т. и др. Непроницающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме. Nonpenetrating deep sclerectomy with open-angle glaucoma. *Офтальмохирургия* 1989; 3-4: 52-55. [Fyodorov S.N., Kozlov V.I., Timoshkina N.T. et al. Nonpenetrating deep sclerectomy in open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery* 1989; 3-4:52-55. (In Russ.)].
17. Чекмарева Л.Т., Юрьева Т.Н., Волкова Н.В. Топическая локализация блоков в путях оттока методом ультразвуковой биомикроскопии. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2000; 4:20-22. [Chekmareva L.T., Iureva T.N., Volkova N.V. Topical localization of blocks in the outflow path by ultrasound biomicroscopy. *Bulletin of East Siberian scientific center of Russian academy of medical sciences* 2000; 4: 20-22. (In Russ.)].
18. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. М.: Микрохирургия глаза, 2007; 128 p. [Tahchidi H.P., Egorova E.V., Uzunyan D.G. Ul'trazvukovaya biomikroskopiya v diagnostike patologii perednego segmenta glaza. [Ultrasonic biomicroscopy in the diagnosis of the pathology of the anterior segment of the eye]. Moscow, Mikrohirurgiya glaza, 2007. 128 p. (In Russ.)].
19. Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Hitchings R.A. et al. Glaucoma. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009. 340 p. doi:10.1016/b978-0-7020-5193-7.00132-1.
20. Tham C.C., Li F.C., Leung D.Y. et al. Intra bleb triamcinolone acetate injection after bleb-forming filtration surgery (trabeculectomy, phacotrabeculectomy, and trabeculectomy revision by needling): a pilot study. *Eye* 2006; 20:1484-1486. doi: 10.1038/sj.eye.6702372.

Поступила 08.03.2017

УДК 617.7-073.178: 617.741-089.87

Частота встречаемости и возможные причины офтальмогипертензии после факоэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

АВETИCОВ С.Э., академик РАН, д.м.н., 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 Д.В., 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. Провести ретроспективный анализ динамики внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) после факоэмульсификации катаракты при исходном медикаментозно нормализованном ВГД.

МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ 60 историй болезней пациентов с ПОУГ, оперированных по поводу возрастной катаракты в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» в период с 2013 по 2016 гг., у которых в послеоперационном периоде был зарегистрирован подъем ВГД. Изучая динамику ВГД у оперированных больных, использовали результаты динамической двунаправленной пневмоаппланации роговицы ORA (Ocular Response Analyzer, США). Анализировали показатели роговично-компенсированного ВГД (ВГДрк).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для выявления возможных причин послеоперационной офтальмогипертензии пациенты были разделены на группы в зависимости от хода операции и течения послеоперационного периода (осложненные и неосложненные), степени и длительности офтальмогипертензии и мероприятий, направленных на нормализацию ВГД.

В 1-ю группу вошли 50 пациентов, разделенных на 2 подгруппы. У 30 больных (1А подгруппа) была диагностирована ПОУГ I-II стадий, а дооперационная устойчивая компенсация ВГД была достигнута либо монотерапией простагландинами, ингибиторами карбоангидразы и β -адреноблокаторами, либо фиксированной комбинацией препаратов этих же фармакологических групп. Показатели ВГДрк до операции находились в диапазоне от 11,1 до 21 мм рт.ст. с медианным значением 15 мм рт.ст. В первые сутки после операции у пациентов в 1А подгруппе было зарегистрировано статистически значимое повышение ВГД разной степени выраженности, которое

у части больных (19 человек, 19 глаз) потребовало усиления местной гипотензивной терапии. К концу стационарного лечения у всех пациентов ВГДрк было нормализованным и достигло практически исходного уровня.

В состав 1Б подгруппы вошли 20 пациентов с I-III стадиями глаукомы, у которых для предоперационной нормализации ВГД требовалось использование двух и более местных гипотензивных препаратов. Исходные показатели ВГДрк находились в диапазоне от 17,7 до 24,1 мм рт.ст. с медианным значением 20,8 мм рт.ст. После проведения неосложненной факоэмульсификации у обследуемых было зарегистрировано стойкое повышение ВГДрк, потребовавшее назначения дополнительной гипотензивной терапии. К концу срока лечения ВГД у 9 пациентов удалось нормализовать практически до исходных показателей. Остальным 11 больным в разные сроки после факоэмульсификации была проведена антиглаукомная операция.

2-ю группу составили 10 пациентов с разными стадиями ПОУГ, у которых операция осложнилась асептическим послеоперационным воспалением и декомпенсацией офтальмотонуса. Показатели ВГДрк до факоэмульсификации находились в пределах от 15,5 до 19,3 мм рт.ст. с медианным значением офтальмотонуса 17,2 мм рт.ст. В раннем послеоперационном периоде у этих больных были выявлены признаки воспаления разной степени выраженности. На этом фоне было зарегистрировано повышение ВГДрк в среднем на 14 мм рт.ст. Пациентам была назначена общая и местная противовоспалительная и дегидратационная терапия, усилен местный гипотензивный режим. На фоне проводимых мероприятий к концу стационарного лечения воспалительные явления полностью регрессировали, а ВГД достигло исходного уровня.

Для контактов:

Косова Дамиля Виталиевна, e-mail: k_jama@mail.ru

Поступила в печать: 03.06.2017

Received for publication: June 3, 2017

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с глаукомой в раннем послеоперационном периоде после неосложненной факоэмульсификации может отмечаться повышение ВГД, которое в большинстве случаев носит транзиторный характер. Однако у части больных возможна стойкая декомпенсация ВГД, требующая дополнительной гипотензивной терапии и/или проведения антиглау-

комной операции. При осложненной факоэмульсификации выраженность и длительность офтальмогипертензии определяется, как правило, скоростью регресса послеоперационного воспаления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, катаракта, факоэмульсификация, внутриглазное давление, офтальмогипертензия.

ENGLISH

Frequency of occurrence and possible causes of ophthalmic hypertension after phacoemulsification in POAG patients

AVETISOV S.E., RAS Academician, Professor, 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., Postgraduate 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.

Abstract

PURPOSE: Retrospective analysis of intraocular pressure after phacoemulsification in POAG patients with initial medically normalized IOP.

METHODS: We conducted a retrospective analysis of 60 case histories of POAG patients who underwent surgery for age-related cataract in the Scientific Research Institute of Eye Diseases during the period from 2013 to 2016 and developed a postoperative IOP elevation. The results of dynamic bidirectional pneumotonometry (Ocular Response Analyzer, USA) were used to study IOP dynamics in the operated patients. Corneal-compensated IOP parameters were analyzed.

RESULTS: To identify the possible causes of postoperative ocular hypertension, patients were divided into groups depending on the course of both the operation and the postoperative period (complicated and uncomplicated), degree and duration of ocular hypertension as well as undertaken hypotensive measures.

The first group included 50 patients, divided into 2 subgroups. In 30 patients (1A subgroup) I-II stage of POAG was diagnosed, and preoperative steady IOP compensation was achieved either by monotherapy with prostaglandin analogues, carbonic anhydrase inhibitors or β -blockers; or by fixed combination of drugs of the same pharmacological groups. IOPcc before the operation ranged from 11.1 to 21 mmHg with a median value of 15 mmHg. On the first day after the operation, a statistically significant increase in intraocular pressure of varying severity in patients of the first subgroup was registered, for which some patients (19 patients, 19 eyes) required an increase in local antihypertensive therapy. By the end of inpatient treatment IOPcc was normalized in all the patients, almost reaching the initial level.

1B subgroup included 20 patients with I-III stages of glaucoma, who required two or more local antihypertensive

drugs for preoperative IOP normalization. Initial IOPcc values ranged from 17.7 to 24.1 mmHg with a median value of 20.8 mmHg. These patients developed a persistent increase in IOPcc after uncomplicated phacoemulsification, which required additional antihypertensive therapy. By the end of the treatment period, intraocular pressure in 9 patients was lowered to the initial values. The remaining 11 patients underwent glaucoma surgery at different times.

The second group consisted of 10 patients with different stages of POAG, whose operation was complicated by postoperative inflammation and intraocular pressure decompensation. IOPcc values prior to phacoemulsification ranged from 15.5 to 19.3 mmHg with a median value of 17.2 mmHg. In the early postoperative period, these patients showed signs of inflammation of varying severity and an average IOPcc increase by 14 mmHg. In these cases we started systemic and local anti-inflammatory and dehydration therapy and increased local hypotensive regimen. With the above-listed measures, inflammatory conditions completely regressed, and intraocular pressure in these patients reached the baseline level by the end of the inpatient treatment.

CONCLUSION: Glaucoma patients may present with IOP elevation in early postoperative period after uncomplicated phacoemulsification, which in most cases is transient. However, some patients may develop a persistent IOP decompensation, requiring additional antihypertensive therapy and/or glaucoma surgery. In cases of complicated phacoemulsification the severity and duration of ocular hypertension are defined, as a rule, by the rapidity of postoperative inflammation regression.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, cataract, phacoemulsification, intraocular pressure, ocular hypertension.

По данным мировой литературы, наиболее частыми причинами снижения остроты зрения у людей старших возрастных групп являются катаракта и глаукома, а их сочетание у одного пациента встречается в 17-76% случаев [1, 2].

На сегодняшний день общепринятым стандартом в хирургии катаракты является факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы (ФЭ+ИОЛ). Согласно наблюдениям многих исследователей, ФЭ приводит к снижению ВГД в среднем на 2-5 мм рт.ст. [3-5]. Поэтому хирурги часто позиционируют выполнение этой операции у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) как гипотензивное хирургическое вмешательство [6-9] и даже рассматривают ее как операцию выбора при сочетании катаракты и глаукомы у одного больного. Существуют и противоположные наблюдения, свидетельствующие о том, что после неосложненной ФЭ катаракты у части пациентов в раннем послеоперационном периоде происходит подъем ВГД [10]. Повышение офтальмотонуса возникает за счет механической ретенции камерной влаги. Препятствием нормальной циркуляции внутриглазной жидкости является временная obturация дренажной зоны гранулами пигмента, белковыми элементами, хрусталиковыми массами, эритроцитами, продуктами послеоперационного воспаления [10]. Нарушение оттока довольно часто связано с отеком трабекулярной ткани и увеличением содержания во влаге белка. Считается, что одной из возможных причин такого транзиторного подъема может служить неполное вымывание вискоэластиков (ВЭ), имеющих вязкую консистенцию, временно блокирующих дренажную систему глаза [11]. Вызывая временную окклюзию трабекулярной сети, ВЭ могут спровоцировать подъем ВГД.

Послеоперационная офтальмогипертензия — комплексное явление. Ее выраженность определяется вязкостью вискоэластического препарата, его концентрацией, а также количеством вископротектора, которое осталось в передней камере после завершения операции [12]. Колебания ВГД в послеоперационном периоде непредсказуемы и обусловлены объемом хирургической травмы, количеством воспалительных клеток в зоне операции и исходной функциональной неполноценностью трабекулярной сети [13]. Подъем ВГД достигает максимума через 8 часов после операции, а нормализация уровня давления происходит через 24-36 часов. Чем больше вископротектора осталось в передней камере, тем более значимым может быть повышение офтальмотонуса. Основными химическими соединениями, входящими в состав ВЭ, являются гиалуроновая кислота (Healon), хондроитинсульфаты и гидроксипропилметил целлюлоза. В зависимости от значения показателей вязкости ВЭ делят на 2 группы: 1) когезивные (с большей вязкостью) и адгезивные

(с меньшей вязкостью) [14]. Связь межмолекулярных цепей адгезивных ВЭ относительно слаба, что обеспечивает их текучесть, прочное соединение с тканями глаза и неполное вымывание. Когезивные ВЭ характеризуются более прочными соединениями молекулярных цепочек, за счет чего препарат ведет себя подобно единой массе, поддерживает объем передней камеры и полностью удаляется из полости одним конгломератом [14]. Одним из наиболее часто применяемых препаратов в области хирургии катаракты является адгезивный ВЭ, например Viscoat. По данным M.L. McDermott et al., использование Viscoat при наличии его остатков в передней камере приводит к более частому повышению ВГД по сравнению с Healon [15].

Вторая причина повышения давления в послеоперационном периоде может быть связана с изменением гидродинамики глаза в ответ на операционную травму. Третью причину увеличения ретенции можно рассматривать как результат прогрессирования глаукомного процесса [16]. В последнем случае послеоперационное повышение ВГД может носить более стойкий характер [11]. При осложненной ФЭ офтальмогипертензия является вторичной, ее уровень зависит от выраженности послеоперационного воспаления [12] и в контексте этой статьи не рассматривается.

Чаще всего офтальмогипертензия развивается в ранние сроки после ФЭК. P. Sandu et al., обследуя пациентов, оперированных по поводу возрастной катаракты, отметили повышение у них ВГД в первые сутки после операции. По наблюдениям авторов, такая гипертензия носила транзиторный характер, ВГД нормализовывалось самостоятельно или с помощью местных гипотензивных средств (β -блокаторов и/или ингибиторов карбоангидразы). Исследователи считают, что основной причиной такого подъема ВГД являлось интраоперационное применение ВЭ [17].

В работе G.D. Hildebrand, S.S. Wickremasinghe et al. было выявлено развитие транзиторной офтальмогипертензии у пациентов с возрастной катарактой после неосложненной ФЭ+ИОЛ. У 10% обследуемых через 4-6 часов после операции было отмечено повышение ВГД до 40 мм рт.ст. [18]. Другие авторы, A. Mercur et al., проводя аналогичное исследование, у 76 его участников в раннем послеоперационном периоде зарегистрировали подъем ВГД в среднем на 3,6 мм рт.ст. (15,4% от исходного уровня), а через год после операции — еще на 1,88 мм рт.ст. (7,8% от исходного уровня) [19].

Многие ученые на основании своих исследований приходят к выводу о том, что частота развития послеоперационной офтальмогипертензии у пациентов с сочетанием глаукомы и катаракты значительно выше. В.А. Barron et al. наблюдали максимальный подъем давления в оперированных глазах уже в первые 6-8 часов после операции [20].

По данным Fogagnolo et al., изучавших динамику ВГД у 120 пациентов с катарактой и стабильным течением ПОУГ после проведенной ФЭК+ИОЛ, в 50% случаев было отмечено повышение уровня ВГД в первые сутки после операции, у 20% пациентов был зафиксирован подъем ВГД выше 30 мм рт.ст. (по Гольдману) на третьи сутки. У остальных пациентов в течение всего раннего послеоперационного периода были зарегистрированы незначительные колебания ВГД [21].

Однако существуют и другие мнения. Так, G. Huang et al. зарегистрировали достоверное снижение ВГД у 73 пациентов с возрастной катарактой и офтальмогипертензией в раннем послеоперационном периоде ФЭК+ИОЛ [22]. I. Dooley, S. Charalampidou et al., наблюдая пациентов с ПОУГ после ФЭК, в первые сутки после операции выявили снижение у них ВГД в среднем на 3,2 мм рт.ст., а спустя 6 месяцев после операции зарегистрировали дальнейшее нарастание гипотензивного эффекта [23]. Такие же результаты демонстрируют S.L. Mansberger, M.O. Gordon et al., которые, наблюдая 63 пациента с глаукомой, выявили у них стойкое снижение ВГД после ФЭ+ИОЛ в среднем на 3,9 мм рт.ст. (17,1% от исходного уровня) через 18 месяцев [24].

И.В. Ковеленова с соавт., изучая зависимость выраженности гипотензивного эффекта ФЭ от стадии глаукомы, пришли к выводу, что в ранних стадиях глаукомного процесса он более выраженный и продолжительный, а в далеко зашедшей стадии — менее существенный. Это исследование подтверждает, что гипотензивный эффект зависит от стадии ПОУГ и напоминает о том, что у пациентов со II и III стадиями предпочтительнее проведение комбинированной хирургии [25]. Таким образом, представленные результаты неоднозначны и не до конца ясным остается влияние ФЭК+ИОЛ на гидродинамику глаза.

Однако у некоторых исследователей вызывает сомнение возможность получения стойкого гипотензивного эффекта у пациентов с катарактой и ПОУГ после ФЭК+ИОЛ. Так, T.C. Chang et al. [26], наблюдая за группой пациентов с ПОУГ после ФЭ в течение 3 лет, пришли к выводу, что экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ в раннем послеоперационном периоде может давать временный, нестойкий гипотензивный эффект, не исключающий в дальнейшем прогрессирования глаукомного процесса. Мы также полностью разделяем эти сомнения.

По мнению G. Taibbi et al. и G. Vizzeri et al., необходимо всегда с осторожностью подходить к пациентам с сочетанной патологией и рассматривать необходимость выполнения комбинированного лечения ФЭ+ИОЛ и антиглаукомного компонента, что обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект [27].

Существуют три основных подхода к хирургическому лечению больных с сочетанием катаракты и глаукомы: а) фактоэмульсификация с имплантацией ИОЛ у пациентов с нормализованным ВГД (ФЭК+ИОЛ); б) одномоментная комбинированная хирургия (ФЭК+ИОЛ с антиглаукомным компонентом); в) двухэтапный подход (выполнение антиглаукомной операции, а спустя некоторое время — проведение экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ) [28-31].

Двухэтапное лечение показано в тех случаях, когда при имеющихся показаниях к удалению катаракты существует опасность развития серьезных осложнений из-за наличия высокого ВГД.

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 [32]. Однако и в этом случае после ФЭК может произойти транзиторное или стойкое повышение ВГД, требующее либо усиления местной гипотензивной терапии, либо проведения хирургического антиглаукомного вмешательства [33].

Цель настоящего исследования — провести ретроспективный анализ динамики ВГД у пациентов с ПОУГ после фактоэмульсификации катаракты при исходно медикаментозно нормализованном ВГД.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 60 историй болезней пациентов с ПОУГ, оперированных по поводу возрастной катаракты в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» в период с 2013 по 2016 гг., у которых в послеоперационном периоде был зарегистрирован подъем ВГД. Гендерное распределение пациентов было следующим: 28 (46%) мужчин, 32 (54%) женщины. У всех участников исследования диагноз ПОУГ был верифицирован в разные сроки до ФЭК. По стадиям заболевания пациенты были представлены следующим образом: I стадия наблюдалась в 15 случаях (25% от общего числа наблюдаемых пациентов), II стадия — в 22 (36,7%) случаях и III стадия — в 23 (38,3%) случаях. У всех пациентов в дооперационном периоде ВГД было компенсировано медикаментозно.

Всем больным было проведено стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия). Критериями исключения из исследования было наличие в анамнезе каких-либо операций и травм глаза или сопутствующей патологии, способной повлиять на данные ретроспективного анализа, среди них: помутнения и рубцы роговицы, терминальная глаукома, последствия тромбоза ЦВС. В исследование не были

включены пациенты, страдающие сахарным диабетом, а также системно принимающие глюкокортикоиды.

Всем участникам исследования была проведена ФЭК+ИОЛ по стандартной методике с тщательной гидратацией тоннельного разреза и парацентезом роговицы, для этого была использована хирургическая система Infinity («Alcon», США). В капсульный мешок имплантировали ИОЛ производства компаний «Bausch&Lomb», «Rayner» или «Alcon». В послеоперационном периоде пациенты получали местную антибактериальную терапию (7 дней), кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в течение 1 мес.

Изучая динамику ВГД у оперированных больных, использовали результаты динамической двупольной пневмоаппланации роговицы — ORA (Ocular Response Analyzer, США). Анализировали показатели роговично-компенсированного ВГД (ВГДрк). Качество измерений оценивали по форме корнеограмм и автоматическому критерию Waveform Score (WS). Для анализа использовали результаты измерений с показателем качества кривой выше 5.

Для выявления возможных причин послеоперационной офтальмогипертензии пациенты были распределены на группы в зависимости от хода операции и течения послеоперационного периода (осложненные и неосложненные), степени и длительности офтальмогипертензии и мероприятий, направленных на нормализацию ВГД.

Статистическую обработку данных выполняли 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

В 1-ю группу вошли 50 пациентов с разными стадиями ПОУГ и медикаментозно нормализованным ВГД, у которых в первые сутки после неосложненной факэмульсификации было зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) повышение офтальмотонуса. Среди них у 30 больных (1А подгруппа) была диагностирована ПОУГ I-II стадий, а дооперационная устойчивая компенсация ВГД была достигнута либо монотерапией простагландинами, ингибиторами карбоангидразы и β -адреноблокаторами; либо фиксированной комбинацией препаратов этих же фармакологических групп.

В состав 1Б подгруппы вошли 20 пациентов с I-III стадиями глаукомы, у которых для предоперационной нормализации ВГД требовалось использование двух и более местных гипотензивных препаратов.

Таблица 1

Динамика ВГД у пациентов в 1А подгруппе, мм рт.ст.

Сроки ВГД	До операции	1-е сутки после операции	7-е сутки после операции
Медиана	15,0	28,0	18,0
Q 25%	13,4	26,0	16,0
Q 75%	16,5	29,5	18,6

Вторую группу составили 10 больных с разными стадиями ПОУГ, у которых факэмульсификация осложнилась послеоперационным воспалением и декомпенсацией офтальмотонуса.

У пациентов 1А подгруппы показатели ВГДрк до операции находились в диапазоне от 11,1 до 21 мм рт.ст. с медианным значением 15 [13,4 ÷ 16,5] мм рт.ст. (здесь и далее в квадратных скобках указан межквартильный интервал). В первые сутки послеоперационного периода у всех было зарегистрировано статистически значимое повышение ВГД разной степени выраженности, которое у части больных (19 человек, 19 глаз) потребовало усиления местной гипотензивной терапии. К концу стационарного лечения у всех пациентов в подгруппе ВГДрк было нормализованным (без применения гипотензивных капель, либо медикаментозно) и достигло практически исходного уровня (результаты представлены в табл. 1). Дальнейшее амбулаторное наблюдение позволило вернуть пациентов к исходной (дооперационной) гипотензивной терапии после отмены кортикостероидных препаратов.

Таким образом, послеоперационное повышение ВГДрк у пациентов в 1А подгруппе носило транзиторный характер и было обусловлено, по-видимому, ответной реакцией глаза на хирургическую травму, либо неполным вымыванием ВЭ из передней камеры.

Иной характер послеоперационной офтальмогипертензии наблюдался в 1Б подгруппе. Исходные показатели ВГДрк пациентов, использовавших в качестве местной гипотензивной терапии более двух препаратов, находились в диапазоне от 17,7 до 24,1 мм рт.ст. с медианным значением 20,8 [19,3 ÷ 21,6] мм рт.ст.

После проведения неосложненной ФЭ у исследуемых было зарегистрировано стойкое повышение ВГДрк, потребовавшее назначения дополнительной гипотензивной терапии (табл. 2).

К концу срока стационарного лечения ВГД у 9 пациентов удалось нормализовать практически до исходных показателей. Остальным 11 больным в разные сроки после ФЭ была проведена антиглаукомная операция.

Таблица 2

Динамика ВГД у пациентов в 1Б подгруппе, мм рт.ст.

Сроки ВГД	До операции	1-е сутки после операции	7-е сутки после операции
Медиана	20,8	35,0	21,0
Q 25%	19,3	31,1	16,5
Q 75%	21,6	38,1	24,0

Вероятно, стойкое повышение ВГД у пациентов этой подгруппы связано с недостаточно устойчивой дооперационной компенсацией офтальмотонуса и прогрессированием глаукомного процесса.

У 10 пациентов с ПОУГ I-III стадий, вошедших во 2-ю исследовательскую группу, показатели ВГДрк до ФЭ находились в пределах от 15,5 до 19,3 мм рт.ст. с медианой офтальмотонуса 17,2 [16,7÷18,2] мм рт.ст. (табл. 3). В раннем послеоперационном периоде у этих больных были выявлены признаки асептического воспаления разной степени выраженности: тиндализация влаги передней камеры, выпадение нитей фибрина, отек стромы радужки и трабекулярного аппарата. На этом фоне было зарегистрировано повышение ВГДрк в среднем на 14 мм рт.ст. Пациентам была назначена более энергичная общая и местная противовоспалительная и дегидратационная терапия, усилен местный гипотензивный режим. На фоне проводимых мероприятий к концу стационарного лечения вышеуказанные воспалительные явления полностью регрессировали, а ВГД у большинства пациентов достигло исходного уровня.

Выводы

1. У пациентов с глаукомой в раннем послеоперационном периоде после неосложненной фактоэмульсификации может отмечаться повышение ВГД, которое в большинстве случаев носит транзиторный характер. Это обусловлено, по-видимому, ответом на хирургическую травму глаза либо неполным вымыванием вискоэластика из передней камеры.

2. У части больных с недостаточно стойкой дооперационной нормализацией офтальмотонуса возможно существенное повышение ВГД, требующее дополнительной гипотензивной терапии, а в некоторых случаях — проведения антиглаукомной операции. Это дает основание рекомендовать в подобных случаях двухэтапное хирургическое вмешательство или выполнять фактоэмульсификацию с антиглаукомным компонентом.

Таблица 3

Динамика ВГД у пациентов с осложненной фактоэмульсификацией, мм рт.ст.

Сроки ВГД	До операции	1-е сутки после операции	7-е сутки после операции
Медиана	17,2	31,0	17,0
Q 25%	16,8	29,1	16,4
Q 75%	18,2	35,0	18,0

3. При осложненной фактоэмульсификации выраженность и длительность офтальмогипертензии определяется, как правило, особенностями интра- и послеоперационного течения, скоростью регресса послеоперационного воспаления, эффективностью проводимой терапии.

Литература/References

- Егорова Э.В., Балашова Н.В., Толчинская А.И. Оценка хирургии катаракты с интраокулярной коррекцией афакии на глаукоматозных глазах. В кн.: Глаукома: проблемы и решения: Сборник научных статей. 2004: 351-356. [Egorova E.V., Balashova N.V., Tolchinskaja A.I. Evaluation of cataract surgery with intraocular aphakia correction in the glaucomatous eyes. In: 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. В кн.: Глаукома: проблемы и решения: Сборник научных статей. 2004: 373-377. [Malyugin B.E., Dzhndoyan G.T. Modern aspects of glaucoma and cataract combined treatment. In: Glaucoma: problems and solutions: collection of scientific articles. 2004: 373-377. (In Russ.)].
- Hayashi K., Yasutani H., Hayashi H., Hayashi F. Intraocular pressure rise after phacoemulsification surgery in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:1219-1224.
- 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; 35:1946-1955.
- Рябцева А.А. Реактивная гипертензия после экстракции катаракты: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 1988; 20 с. [Ryabtseva A.A. Reactive hypertension after cataract extraction: abstract of a PhD dissertation. Moscow, 1988. 20 p. (In Russ.)].
- 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; 38:108-116. 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: 97-103. doi: 10.3341/kjo.2012.26.2.97.
- Bhallil S., Andalloussi I.B., Chraïbi F., Daoudi K., Tahrî H. Changes in intraocular pressure after clear corneal phacoemulsification in normal patients. *Oman J Ophthalmol* 2009; 2:111-113. doi:10.4103/0974-620X.57309.
- Яшина Л.В., Алексеев И.Б., Кочергин С.А. Возможности коррекции внутриглазной гидродинамики в ходе фактоэмульсификации катаракты у пациентов с оперированной

- глаукомой. *PMЖ Клиническая офтальмология* 2008; 4: 151-153. [Yashina L.V., Alekseev I.B., Kochergin S.A. Possibilities of eye hemodynamic correction during phacoemulsification in patients with operated glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2008; 4:151-153. (In Russ.)].
10. 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; 4:23-26. [Arutyunyan L.L., Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Polyakova K.M. Hypotensive effectiveness of the dorsopt carboanhydrase inhibitor in postoperative ophthalmic hypertension in patients with cataract and primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2013; 4:23-26. (In Russ.)].
 11. Suzuki R., Tanaka K., Sagara T., Fukiwara N. Reduction of intraocular pressure after phacoemulsification and aspiration with intraocular lens implantation. *Ophthalmologica* 1994; 208:254-258.
 12. Vass C., Menapace R. Surgical strategies in patients with combined cataract and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15(1):61-66.
 13. Schwenn O., Pfeiffer N., Garcia-Feijoo J., Martinez-de-la-Casa J.M. A randomized trial of a schlemm's canal microstent with phacoemulsification for reducing intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2015; 122(7):1283-1293. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.031.
 14. Петров С.Ю., Мазурова Ю.В., Асламязова А.Э., Фокина Н.Д., Вострухин С.В. Применение вискоэластиков в офтальмохирургии. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(1):97-104. [Petrov S.Yu., Mazurova Yu.V., Aslamazov A.E., Fokina N.D., Vostrukhin S.V. Application of viscoelastics in ophthalmic surgery. *National Journal of Glaucoma* 2016; 15(1):97-104. (In Russ.)].
 15. McDermott M.L., Hazlett L.D., Barrett R.P., Lambert R.J. Viscoelastic adherence to corneal endothelium following phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24(5):678-683.
 16. Фёдоров С.Н., Егорова Э.В. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. М., 1992; 244 с. [Fedorov S.N., Egorova E.V. Oshibki i oslozhneniya pri implantatsii iskusstvennogo khrustalika. [Mistakes and complications of the artificial lens implantation. Moscow, 1992; 244 p. (In Russ.)].
 17. Sandu P., Stefaniu I., Zamfir C. Premature elevated intraocular pressure after cataract surgery. *Oftalmologia* 2001; 54(4):61-64.
 18. Hildebrand G.D., Wickremasinghe S.S., Tranos P.G., Harris M.L., Little B.C. Efficacy of anterior chamber decompression in controlling early intraocular pressure spikes after uneventful phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29(6):1087-1092.
 19. Merkur A., Damji K.F., Mintsoulis G., Hodge W.G. Intraocular pressure decrease after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27(4):528-532.
 20. Barron B.A. et al. Comprasion of the of Viscoat and Healon on postoperative intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1995; 100:377-384.
 21. Fogagnolo P., Centofanti M., Figus M. et al. Short-term changes in intraocular pressure after phacoemulsification in glaucoma patients. *Ophthalmologica* 2012; 228:154-158. doi: 10.1159/000337838.
 22. Huang G., Lee R.Y., Kasuga T., Cui Q.N., Wang S.Y., Lin S.C. Intraocular pressure reduction after cataract extraction in normal eyes: influence of ethnicity and anterior segment parameters — response. *Clin Exp Ophthalmol* 2014; 42(5):508. doi: 10.1111/ceo.12261.
 23. Dooley I., Charalampidou S., Malik A., Loughman J., Molloy L., Beatty S. Changes in intraocular pressure and anterior segment morphometry after uneventful phacoemulsification cataract surgery. *Eye* 2010; 24(4):519-526; doi: 10.1038/eye.2009.339.
 24. Mansberger S.L., Gordon M.O., Jampel H., Bhorade A., Brandt J.D., Wilson B., Kass M.A. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2012; 119(9):1826-1831. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.050.
 25. Ковеленова И.В. Анализ влияния различных факторов на уровень снижения внутриглазного давления после факоэмульсификации катаракты у больных с открытоугольной глаукомой. *Вестник госуниверситета Оренбурга* 2010; 12:101-103. [Kovelonova I.V. Analysis of the influence of various factors on the reduction of intraocular pressure after phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma. *Bulletin of the Orenburg state University* 2010; 12:101-103. (In Russ.)].
 26. Chang T.C., Budenz D.L., Liu A., Kim W.I., Dang T., Li C. et al. Long-term effect of phacoemulsification on intraocular pressure using phakic fellow eye as control. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:866-870, doi: 10.1016/j.jcrs.2012.01.016.
 27. Taibbi G., Vizzeri G. Combined surgery in the treatment of patients with cataract and primary open-angle glaucoma. *European Ophthalmic Review* 2012; 6(4):218-221. doi: http://doi.org/10.17925/EOR.2012.06.04.218.
 28. Onali T.I., Raitta. Extracapsular cataract extraction and posterior chamber lens implantation in controlled open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1991; 22(7):381-384.
 29. 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.
 30. Алексеев Б.Н., Ермолаев А.П. Трабекулотомия ab interno в комбинации с одномоментной экстракцией катаракты. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(4):7-10. [Alekseev B.N., Ermolaev A.P. Trabeculotomy ab interno combined with extracapsular cataract extraction and IOL implantation. *Vestn Oftalmol* 2003; 119(4): 7-10. (In Russ.)].
 31. Иванов Д.И., Быков И.Е., Катаева З.В., Бардасов Д.Б. Результаты комбинированной и двухэтапной хирургии катаракты и глаукомы. В кн.: Глаукома: Сборник научных статей. М., 2004: 356-359. [Ivanov D.I., Bykov I.E., Katayeva Z.V., Bardasov D.B. Results of the combined two-staged glaucoma and cataract surgery. *Glaucoma: collection of scientific articles*. Moscow, 2004; 356-359. (In Russ.)].
 32. 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., Zherdetskiy A.S., Kuryшева N.I., Strizhova E.V. On the tactic of surgical treatment of patients with open-angle glaucoma and cataract. *Ophthalmological J* 1993; 2:77-80. (In Russ.)].
 33. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Шуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме. М., 2008: 85-91. [Egorov E.A. Astakhov Yu.S. Shchuko A.G. Natsional'noye rukovodstvo po glaukome. [Glaucoma national guidelines]. Moscow, 2008: 85-91. (In Russ.)].

Получено 03.06.2017



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* Препарат года с 2007 по 2015 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
	ПАРИН-ПОС® Гепарин НОВИНКА Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз 1-4 степень 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: 617.713

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

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

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

СЕЛЕЗНЕВ А.В., к.м.н., доцент³;

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

БРЕЖНЕВ А.Ю., к.м.н., доцент⁵;

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

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

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

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

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

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

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

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

Резюме

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для определения влияния различных режимов медикаментозной терапии на выраженность

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

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

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

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

Для контактов:

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

Поступила в печать: 06.07.2017

Received for publication: July 6, 2017

ENGLISH

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

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

NAGORNOVA Z.M., Assistant Professor³;

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

ZAVADSKIY P.CH., Ph.D., M.D.⁴;

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

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

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

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

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

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

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

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Материалы и методы

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

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

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

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

Методы статистического анализа

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

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

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

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

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

Результаты

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 4

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

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

Таблица 5

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

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

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

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

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

Ограничения исследования

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

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

Литература/References

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

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

Поступила 06.07.2017

УДК 617.7-007.681-085

Оценка гипотензивной эффективности, переносимости и безопасности ингибитора карбоангидразы Бринзопта в медикаментозной терапии глаукомы и коррекции послеоперационной офтальмогипертензии у пациентов с катарактой

Еричев В.П., д.м.н., профессор, зам. директора по инновационной деятельности;

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

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

Косова Дж.В., аспирант отдела глаукомы;

Полева Р.П., к.м.н., старший научный сотрудник отдела глаукомы.

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

ЦЕЛЬ. Оценить гипотензивную эффективность и безопасность применения Бринзопта у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и у пациентов с транзиторной послеоперационной офтальмогипертензией, развившейся после фактоэмульсификации катаракты (ФЭК).

МЕТОДЫ. В исследовании участвовало 56 человек (65 глаз) в возрасте от 46 до 82 лет (средний возраст 64 года). В 1-ю группу вошли 20 пациентов (26 глаз) с впервые выявленной ПОУГ, преимущественно начальной стадии, и исходным роговично-компенсированным ВГД (ВГДрк) в диапазоне от 21 до 25 мм рт.ст. У пациентов 2-й группы (20 человек, 23 глаза) с начальной и развитой стадиями ПОУГ устойчивой нормализации ВГДрк не было достигнуто на фоне монотерапии простагландинами. 3-ю группу составили 16 пациентов (16 глаз) без глаукомы, у которых в раннем послеоперационном периоде после фактоэмульсификации сенильной катаракты развилась офтальмогипертензия в диапазоне от 21 до 25 мм рт.ст. Все больные получали Бринзопт в монотерапии или в комбинации с ранее используемыми гипотензивными средствами в один или оба глаза в режиме инстилляций 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Регистрацию изучаемых параметров осуществляли на старте исследования, через 1 неделю, 1, 2 и 3 месяца на фоне проводимого лечения.

Наряду со стандартным офтальмологическим обследованием пациентам проводили статическую периметрию на анализаторе полей зрения Humphrey Visual Field Analyzer II (HFA II) 750i (Германия), офтальмотонометрию

с помощью динамической двунаправленной пневмоаппланации роговицы ORA (Ocular Response Analyzer, США) и оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва на аппарате RTVue-100 («Optovue», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациенты первых двух групп использовали Бринзопт в течение всего срока наблюдения. Участникам 3-й группы в конце второго месяца препарат был отменен в связи с развитием умеренной гипотонии на фоне стихания реактивного послеоперационного воспаления и отмены кортикостероидов. Гипотензивная эффективность Бринзопта к концу срока наблюдения в 1-й группе составила 16,6% от исходного офтальмотонуса, во 2-й группе — 13%, в 3-й группе — 16,9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Бринзопт является хорошо переносимым, безопасным в применении препаратом. Он обладает достаточным и довольно стойким гипотензивным эффектом, способен положительно влиять на морфофункциональное состояние зрительного нерва и сетчатки, не оказывает системного действия, комфортен для пациентов. Назначение исследуемого препарата в раннем послеоперационном периоде после операции ФЭК при развитии симптоматической офтальмогипертензии позволяет добиться быстрой стойкой нормализации офтальмотонуса и стихания реактивного воспалительного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, катаракта, фактоэмульсификация, ингибитор карбоангидразы, внутриглазное давление, офтальмогипертензия.

Для контактов:

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

ENGLISH

Evaluation of hypotensive efficacy, tolerability and safety of Brinzopt carbonohydrase inhibitor in glaucoma therapy and correction of postoperative ophthalmic hypertension in patients with cataract

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

KOZLOVA I.V., Ph.D., Senior Research Associate of the Glaucoma Department;

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

KOSOVA J.V., Postgraduate student of the Glaucoma Department;

POLEVA R.P., Ph.D., Senior Research Associate 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.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the antihypertensive efficacy and safety of Brinzopt (Brinzolamide) in patients with POAG and in patients with transient postoperative ocular hypertension following phacoemulsification.

METHODS: A total of 56 patients aged from 46 to 82 years (mean age 64 years) were enrolled. Group I included 20 patients (26 eyes) with newly diagnosed primary open-angle glaucoma, mainly the initial stages (the initial corneal compensated IOP (IOPcc) ranged from 21 to 25 mm Hg). Group II comprised 20 patients (23 eyes) with initial and advanced stages of POAG and decompensated IOPcc on prostaglandin monotherapy. Group III consisted of 16 patients (16 eyes) with reactive ocular hypertension ranged from 21 to 25 mmHg developed in the early postoperative period after senile cataract phacoemulsification. All patients received Brinzopt as monotherapy or in combination with previously used antihypertensive agents in one or both eyes twice daily at 12 hour intervals. Registration of the investigated parameters was carried out at the beginning of the study, and at intervals of 1 week, 2 weeks and 3 months under treatment. In addition to standard ophthalmologic examination patients underwent static perimetry on the Humphrey Visual Field Analyzer II (HFA II) 750i (Germany), ophthalmotonometry using dynamic ORA

(Ocular Response Analyzer, USA) and optical coherence tomography (OCT) of the retina and the optic nerve head by means of RTVue-100 (Optovue, USA).

RESULTS: Patients of the first two groups used Brinzopt during the entire follow-up period. In Group III Brinzopt instillations were cancelled by the end of the second month after the development of moderate hypotension against the background of reactive postoperative inflammation subsidence and corticosteroid withdrawal. Hypotensive efficacy of Brinzopt by the end of the follow-up period in Group I was 16.6%, in the second group — 13%, in the third group — 16.9%.

CONCLUSION: Brinzopt is a safe, well-tolerated drug. It has a sufficient and fairly persistent antihypertensive effect as well as a positive influence on morphofunctional state of the optic nerve head and retina. It also doesn't have a systemic effect and is comfortable for patients. The investigated drug makes it possible to achieve rapid and stable IOP normalization and enhance the abatement of reactive inflammatory process in early postoperative period after phacoemulsification in patients with symptomatic ocular hypertension.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, cataract, phacoemulsification, carbonic anhydrase inhibitor, intra-ocular pressure, ocular hypertension.

По данным ВОЗ, основными причинами снижения остроты зрения среди заболеваний глаз у людей старше 50 лет являются глаукома и катаракта [1].

Глаукома представляет собой специфическую оптическую нейропатию с хроническим прогрессирующим течением, сопровождающуюся атрофией зрительного нерва и, как следствие, характерными изменениями полей зрения [2]. В развитии этого грозного заболевания участвует большое

количество взаимосвязанных патогенетических факторов (механических, дегенеративных, сосудистых), одним из которых является повышенный офтальмотонус [3]. Однако, по мнению большинства ученых, в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) ведущая роль повышенного внутриглазного давления (ВГД) считается неоспоримой [4]. В связи с этим мероприятия, направленные на достижение длительной устойчивой нормализации ВГД на уровне индивидуально

переносимых значений, с минимальными, близкими к физиологическим (<3 мм рт.ст.), циркадными колебаниями являются первоочередными в лечении пациентов с ПОУГ.

Определяя алгоритм медикаментозной гипотензивной терапии, офтальмологу необходимо учитывать целый ряд условий, соблюдение которых повышает качество лечения. Во-первых, гипотензивная эффективность препаратов при минимальном их использовании должна быть адекватной уровню офтальмогипертензии [5]. Во-вторых, известно, что с возрастом у пациентов значимо увеличивается коморбидность (как транссиндромальная, так и транснозологическая) со стороны офтальмологической и соматической патологии. По данным С.И. Макогон с соавт., синтропными состояниями для пациентов с ПОУГ следует считать катаракту, синдром «сухого глаза», артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и дисциркуляторную энцефалопатию [6]. Поэтому при назначении местных гипотензивных средств необходимо учитывать их возможное влияние на соматический статус пациента и взаимодействие с другими используемыми лекарственными препаратами. И наконец, степень приверженности пациентов лечению определяется, в том числе, его социальной и экономической доступностью [7-9].

Современный арсенал медикаментозных средств включает разнообразные препараты с различным механизмом гипотензивного действия. В то же время, по данным литературы, у 27-33% больных, страдающих глаукомой и получающих монотерапию гипотензивными средствами, выявлена необходимость назначения дополнительных препаратов для нормализации ВГД [10-12]. Нередко больным глаукомой в качестве дополнительной терапии назначают пероральные ингибиторы карбоангидразы (ИКА), которые оказывают влияние на секрецию водянистой влаги. Лекарственный эффект ИКА связан с избирательной способностью угнетать активность карбоангидразы (КА) — фермента, участвующего в процессе гидратации и дегидратации угольной кислоты, наличие которого дает организму возможность освобождаться от избытка CO_2 . Как правило, КА сосредоточена в клеточных элементах, она не обнаруживается в тканевых жидкостях [13].

В организме человека данный фермент, который представлен двумя изоферментами КА I и КА II, встречается в эритроцитах, клетках поджелудочной железы, слизистой оболочки желудка, околоушной слюнной железы, почек, цилиарного тела. Карбоангидраза катализирует обратимые реакции, в которых происходит гидратация двуокиси углерода и гидролиз угольной кислоты [14]. В результате угнетения активности карбоангидразы в почках происходит уменьшение образования угольной кислоты и снижение реабсорбции бикарбоната и ионов натрия эпителием канальцев, в связи с чем

значительно увеличивается выделение воды. При этом наблюдается повышение pH мочи и потеря ионов калия.

В процессе образования водянистой влаги глаза ионы бикарбоната активно транспортируются в заднюю камеру из цитоплазмы беспигментных клеток, чтобы компенсировать градиент положительных ионов, обусловленный активным транспортом ионов натрия. Ингибирование карбоангидразы на уровне цилиарного тела снижает секрецию внутриглазной жидкости за счет замедления образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия и воды, что приводит к снижению ВГД.

Разработка ингибиторов КА для местного применения является значительным достижением в медикаментозном лечении глаукомы. В настоящее время доступны два ингибитора человеческой карбоангидразы местного применения, обладающие хорошей биодоступностью, высокой селективностью и мощной ингибиторной активностью по отношению к изоферменту КА II. Они лишены побочных системных проявлений, обладая выраженным гипотензивным эффектом. К ним относятся 2% раствор дорзоламида гидрохлорида и 1% офтальмологическая суспензия бринзоламида [15, 16]. Местные ингибиторы КА, специфически подавляя КА II цилиарного тела, не оказывают других значимых фармакологических эффектов. Это объясняется тем, что терапевтическая доза и низкая системная абсорбционная способность этих препаратов не позволяют достичь уровня для системного угнетения КА. Низкий период их полувыведения из цилиарного тела обеспечивает пролонгированный гипотензивный эффект [17].

ИКА относятся к препаратам второго выбора для гипотензивной терапии ПОУГ и чаще всего используются в качестве усиления уже используемого медикаментозного режима для более выраженного снижения ВГД и достижения давления цели. Однако зачастую конкретная клиническая ситуация или особенности соматического статуса пациента требуют пересмотра алгоритма выбора и назначения лекарственного средства с целью безопасного и эффективного снижения офтальмотонуса.

Одним из представителей группы бринзоламида является зарегистрированный в России в 2016 г. препарат Бринзопт («Rompharm Company»). Это глазные капли (суспензия) белого или практически белого цвета, в которых возможно присутствие осадка, исчезающего при взбалтывании. Один флакон содержит: активное вещество бринзоламид 10 мг, вспомогательные вещества: тилоксапол, карбомер 974Р, маннит, натрия хлорид, динатрия эдетата дигидрат, бензалкония хлорид, 1М раствор хлористоводородной кислоты или 1М раствор натрия гидроксида, вода очищенная.

Немаловажным достоинством препарата является рН суспензии — 7,4, что соответствует нормальным значениям рН слезы человека и зоне комфорта глазной поверхности: от 6,5 до 7,8 [18]. Смещение рН в результате систематического применения местных гипотензивных препаратов за пределы комфортного диапазона вызывает ощущение дискомфорта и усиление местных побочных эффектов, что неблагоприятно сказывается на compliance, а также может быть причиной развития патологических изменений структур глазной поверхности.

Наряду с хроническим повышением ВГД у пациентов с глаукомой, офтальмологам нередко приходится сталкиваться с так называемой транзиторной офтальмогипертензией, обусловленной, например, гиперсекрецией водянистой влаги в ответ на операционную травму при факоэмульсификации (ФЭ) возрастной катаракты [19].

А.П. Нестеров выделил в послеоперационном периоде комплекс реакций, названный им «реактивным синдромом» [20], который нередко развивается в первые сутки после экстракции катаракты. Основным симптомом этого синдромокомплекса является «реактивная офтальмогипертензия» [21]. При этом уровень офтальмотонуса может превышать базовый в среднем на 4–8 мм рт.ст. По мнению многих ученых, в основе развития этого «осложнения» лежит механическая трабекулярная ретенция камерной влаги. Препятствием для нормального тока внутриглазной жидкости может являться обтурация дренажной зоны гранулами разрушенного пигмента, белковыми элементами, хрусталиковыми массами, эритроцитами, продуктами послеоперационного воспаления [22]. Снижение оттока внутриглазной жидкости может быть обусловлено отеком трабекулярной ткани и высоким содержанием во влаге передней камеры белка. Значительную роль в развитии реактивной офтальмогипертензии могут играть используемые во время операции вискоэластические препараты, которые не метаболизируются в передней камере, а эвакуируются через дренажные пути. По мнению P. Sandu et al., изучавших динамику ВГД у пациентов после стандартной ФЭ, более чем в 50% случаев за послеоперационную офтальмогипертензию ответственным является вискоэластик [23]. Авторы также отмечают, что в большинстве случаев подъем ВГД является транзиторным, офтальмотонус нормализуется либо самостоятельно, либо с помощью β -адреноблокаторов и/или ингибиторов карбоангидразы.

Особенности послеоперационного реабилитационного периода требуют более тщательного подбора местных гипотензивных средств для коррекции офтальмогипертензии.

Цель настоящей работы — оценить гипотензивную эффективность и безопасность применения Бринзопта у пациентов с ПОУГ в качестве моно-

терапии, а также в комбинации с другими гипотензивными препаратами, и у пациентов с транзиторной послеоперационной офтальмогипертензией, развившейся после ФЭ.

Материалы и методы

В исследование были включены 56 человек (65 глаз) в возрасте от 46 до 82 лет (средний возраст 64 года), находившихся на лечении в ФГБНУ «НИИ ГБ». Из них 20 пациентов (26 глаз) с впервые выявленной ПОУГ, преимущественно начальной стадии, и исходным роговично-компенсированным ВГД (ВГДрк) в диапазоне от 21 до 25 мм рт.ст. вошли в 1-ю исследовательскую группу. У пациентов 2-й группы (20 человек, 23 глаза) с начальной и развитой стадиями ПОУГ устойчивой нормализации ВГДрк не было достигнуто на фоне монотерапии простагландинами. 3-ю группу составили 16 пациентов (16 глаз) без глаукомы, у которых в раннем послеоперационном периоде после ФЭ сенильной катаракты развилась офтальмогипертензия в диапазоне от 21 до 25 мм рт.ст.

Критерии исключения были следующими: любые активные глазные заболевания, кроме глаукомы; наличие в анамнезе глазной травмы в течение шести месяцев до начала исследования; а также какие-либо условия, препятствующие измерению ВГД с помощью двунаправленной аппланационной тонометрии (например, состояние после кератотомии); и пациенты, участие которых врачом рассматривалось как неуместное.

Диапазон офтальмогипертензии в группах исследования был выбран исходя из литературных данных о гипотензивной эффективности бринзоламида. Важным условием было достижение компенсации офтальмотонуса на протяжении периода наблюдения, поэтому пациенты с существенной гипертензией не включались в работу.

Пациенты 1 и 3-й групп получали Бринзопт в монотерапии в один или оба глаза в режиме инстилляций 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Пациентам 2-й группы Бринзопт был добавлен в качестве усиления имеющейся гипотензивной терапии в том же режиме.

Участникам 1 и 2-й исследовательских групп проводили стандартное комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию с помощью проектора испытательных знаков, биомикроскопию, офтальмоскопию, компьютерную статическую периметрию на анализаторе полей зрения Humphrey Visual Field Analyzer II (HFA II) 750i (Германия), используя пороговую программу исследования Central 30-2.

Офтальмотонометрию проводили с помощью динамической двунаправленной пневмоаппланации роговицы ORA (Ocular Response Analyzer, США) на старте исследования, через 1 неделю, 1, 2

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

Группа (n, глаз)	Статист. показатель	Сроки наблюдения				
		исходное	1 неделя	1 мес.	2 мес.	3 мес.
1-я (n=26)	медиана	22,3	18,7	18,9	18,6	18,6
	Q 25%	21,3	16,9	17,0	16,6	16,5
	Q 75%	24,1	19,7	19,5	19,7	20,1
2-я (n=23)	медиана	21,5	19,2	18,9	18,6	18,7
	Q 25%	19,3	16,5	16,4	16,5	16,4
	Q 75%	23,8	20,3	19,7	19,5	19,6
3-я (n=16)	медиана	23,1	19,2	17,4	14,3	16,8*
	Q 25%	22,0	18,3	15,1	12,1	14,8*
	Q 75%	24,2	20,4	19,9	16,9	19,8*

Примечание: * — ВГД на фоне отмены Бринзопта.

и 3 месяца на фоне проводимого лечения. Анализировали показатели роговично-компенсированного ВГД (ВГДрк).

Морфометрические показатели диска зрительного нерва (ДЗН) оценивали с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва на аппарате RTVue-100 («Optovue», США). Сканирование проводили в режиме линейных сканов (cross line), оценку карты толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) (протокол GCC — Ganglion Cell Complex), исследование параметров ДЗН (ONH и 3DDisk). Изучали следующие показатели: площадь ДЗН (Disc Area), площадь нейроретинального пояса (RNP) (Rim area), площадь экскавации ДЗН (Cup area), объем ДЗН (Nerve head volume), объем экскавации (Cup volume) и среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness), среднюю толщину комплекса ГКС (GCC Thickness Average).

Участникам 3-й группы морфофункциональный анализ состояния зрительного нерва и сетчатки по вышеизложенной схеме не проводили в связи с недостаточной прозрачностью преломляющих сред глаза в дооперационном периоде. Этим пациентам была проведена ФЭ с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) на хирургической системе Infinity («Alcon», США) по стандартной методике с тщательной гидратацией тоннельного разреза и парацентезом роговицы. В капсульный мешок имплантировали ИОЛ производства компаний «Bausch&Lomb», «Rayner» или «Alcon». В послеоперационном периоде пациенты получали местную антибактериальную терапию (7 дней), кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в течение 1 мес.

Для оценки влияния проводимой терапии на сердечно-сосудистую и бронхолегочную системы при каждом визите пациентам измеряли системное артериальное давление, частоту сердечных сокращений

и дыхательных движений. С целью выявления субъективной оценки переносимости и жалоб проводили опрос пациентов.

Статистический анализ проводили с использованием медианных значений регистрируемых параметров, а также верхней и нижней квартилей (75 и 25%), поскольку распределение значений в группе исследования не являлось нормальным.

Результаты и обсуждение

По данным литературы, наиболее часто встречающимися побочными эффектами местного применения ИК являются затуманивание зрения (3-8%), ощущение инородного тела за веками (1,8-5,9%) и боль в глазах (0,7-4,0%). Реже встречаются гиперемия, зуд, слезотечение, блефарит, кератит, сухость глаз, конъюнктивит [24].

На всех данного этапах исследования отмечалась хорошая местная и системная переносимость препарата. Многие больные отмечали появление незначительного кратковременного жжения, ощущения затуманивания зрения, возникавших непосредственно после инстилляций препарата в конъюнктивальную полость и купирующихся самостоятельно через 5–10 мин. На протяжении всего срока лечения ни у одного из больных не было выявлено статистически значимого изменения частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления. Не отмечалось никаких клинически значимых изменений общего состояния или параметров дыхательной деятельности.

Серьезных нежелательных явлений у обследуемых пациентов до настоящего времени не зарегистрировано.

Оценивая гипотензивную эффективность изучаемого препарата в группах исследования (табл. 1), можно отметить, что у пациентов 1-й группы (с впервые выявленной глаукомой без предшествующей

**Динамика периметрических показателей пациентов с ПОУГ в 1 и 2-й группах исследования
(медианные значения, дБ)**

Периметрический показатель	Группа исследования	Исходные значения	Конечные значения
Суммарная светочувствительность ЦПЗ	1-я	2117	2235
	2-я	1598	1674
MD	1-я	-1,17	0,52
	2-я	-4,98	-3,41
PSD	1-я	1,95	1,95
	2-я	6,21-	5,86

терапии) в первую неделю наблюдения уровень ВГДрк статистически значимо снизился в среднем на 3,6 мм рт.ст., что составило 16,1% от исходного уровня. В последующие 3 месяца какой-либо значимой динамики офтальмотонуса зарегистрировано не было, однако тенденция к снижению ВГД сохранялась. К концу срока наблюдения гипотензивная эффективность Бринзопта в группе составила 16,6%.

У пациентов 2-й группы (с недостаточной эффективностью предшествующей гипотензивной терапии) в первую неделю было зарегистрировано снижение ВГДрк в среднем на 2,3 мм рт.ст., что составило 10,7% от исходных значений. Дальнейшее наблюдение не продемонстрировало существенных колебаний офтальмотонуса. К моменту окончания исследования гипотензивная эффективность Бринзопта составила 13% (в среднем — 2,8 мм рт.ст.).

В 3-й группе (пациенты с офтальмогипертензией, развившейся в раннем послеоперационном периоде после стандартной ФЭ) динамика ВГД была следующей. К концу первой недели на фоне добавления Бринзопта к проводимой противовоспалительной терапии у всех пациентов ВГДрк статистически значимо снизилось в среднем на 3,9 мм рт.ст., что составило 16,9% от исходных значений. В течение следующего месяца по мере стихания признаков воспалительного процесса, развившегося в ответ на хирургическую травму, ВГД продолжало снижаться в среднем на 5,7 мм рт.ст. (24,7% от исходного уровня). К моменту окончания раннего послеоперационного периода, на фоне отмены противовоспалительной терапии, включающей НПВС и кортикостероиды, тенденция к дальнейшему снижению ВГД у пациентов в группе сохранилась, и у некоторых из них ВГД достигло уровня гипотонии, что позволило отменить местную гипотензивную терапию. В течение последующего месяца (3-й месяц наблюдения) у всех пациентов в группе ВГД постепенно нормализовалось и достигло диапазона средней нормы.

В 1 и 2-й группах на протяжении всего периода наблюдения какого-либо изменения или колебания остроты зрения отмечено не было. У пациентов 3-й группы к 3 месяцу исследования было зафиксировано достоверное улучшение остроты зрения: с $0,72 \pm 0,1$ до $0,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), что связано в основном с окончанием послеоперационного периода и стиханием воспалительного процесса.

Анализ данных статической периметрии, проведенной у пациентов 1 и 2-й групп, показал, что снижение и стабилизация уровня офтальмотонуса путем введения в местный гипотензивный режим препарата Бринзопт положительно отразились на функциональном состоянии зрительного нерва. У пациентов 1 и 2-й групп было отмечено достоверное повышение суммарной светочувствительности центрального поля зрения: с 2117 до 2235 дБ в 1-й группе, с 1598 до 1674 дБ во 2-й группе, а также улучшение показателя MD ($p < 0,05$). Значение паттерна стандартного отклонения, по которому можно косвенно судить о глубине и степени распространенности дефектов поля зрения, в 1-й группе не претерпело изменений, что может быть объяснено изначальным отсутствием выраженных скотом в центральном поле зрения у пациентов с начальной стадией заболевания. У пациентов 2-й группы, которую составили пациенты с начальной и развитой стадиями ПОУГ, было отмечено достоверное снижение индекса PSD к концу периода наблюдения ($p < 0,05$).

Непродолжительный период наблюдения (3 месяца) не позволяет с достаточной степенью уверенности говорить о стабилизации глаукомного процесса у обследуемых пациентов, поскольку для этого необходимо зафиксировать отсутствие отрицательной динамики в полях зрения по данным статической периметрии в течение 6-12 месяцев. Однако результаты настоящего исследования позволяют рассчитывать на сохранение зрительных функций у пациентов групп исследования и в дальнейшем.

Динамика суммарной светочувствительности центрального поля зрения, показателей MD и PSD представлена в табл. 2.

Таблица 3

**Динамика морфометрических параметров ДЗН и сетчатки по данным ОСТ
у пациентов 1-й группы**

Статистический показатель		Медиана	Q 25%	Q75%
Стереометрический показатель				
RNFL, мкм	скрининг	84,210	81,531	88,792
	через 3 мес.	85,070	81,732	84,780
Rim volume, мм ³	скрининг	0,060	0,029	0,102
	через 3 мес.	0,070	0,027	0,104
Nerve head volume, мм ³	скрининг	0,137	0,056	0,181
	через 3 мес.	0,134	0,076	0,176
Cup volume, мм ³	скрининг	0,264	0,166	0,517
	через 3 мес.	0,270	0,164	0,502
GCC Thickness aver, мкм	скрининг	82,110	80,241	84,952
	через 3 мес.	83,960	81,340	86,262

Таблица 4

**Динамика морфометрических параметров ДЗН и сетчатки по данным ОСТ
у пациентов 2-й группы**

Статистический показатель		Медиана	Q 25%	Q75%
Стереометрический показатель				
RNFL, мкм	скрининг	78,250	73,311	84,920
	через 3 мес.	78,019	73,212	84,784
Rim volume, мм ³	скрининг	0,066	0,03	0,118
	через 3 мес.	0,069	0,028	0,118
Nerve head volume, мм ³	скрининг	0,121	0,073	0,239
	через 3 мес.	0,144	0,064	0,288
Cup volume, мм ³	скрининг	0,289	0,092	0,565
	через 3 мес.	0,297	0,091	0,579
GCC Thickness aver, мкм	скрининг	74,794	70,37	76,294
	через 3 мес.	75,615	72,69	77,973

Оценка морфометрических параметров ДЗН и комплекса ГКС в динамике проводилась пациентам 1 и 2-й групп при первичном обследовании, затем спустя 12 недель наблюдения. При этом у пациентов с впервые выявленной глаукомой на фоне применения гипотензивных капель Бринзопт 1% и снижения ВГД к концу периода наблюдения была отмечена слабopоложительная динамика показателя толщины СНВС, а также показателя объема НРП. Полученные результаты могут быть свидетельством некоторой обратимости изменений и восстановления функциональной активности ГКС при снижении офтальмотонуса у больных с начальной стадией глаукомы при своевременной постановке диагноза и достижения уровня целевого ВГД. Однако динамика данных показателей была недостоверна ($p > 0,05$), что может быть связано с непродолжительным периодом наблюдения.

Динамика морфометрических параметров ДЗН и комплекса ГКС по данным ОСТ у пациентов 1 и 2-й групп представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

Во 2-й группе к 12 неделе исследования значимых изменений большинства параметров зарегистрировано не было. При оценке комплекса ганглиозных клеток сетчатки у пациентов 1 и 2-й групп к концу наблюдения, тем не менее, была отмечена достоверная слабopоложительная динамика ($p < 0,05$).

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о том, что препарат Бринзопт является безопасным, хорошо переносимым и эффективным средством для снижения ВГД у пациентов с ПОУГ и реактивной офтальмогипертензией.

Степень снижения офтальмотонуса была достаточно выраженная и составила к концу периода наблюдения в среднем 16,6% у пациентов с впервые выявленной глаукомой и 13% при усилении местной гипотензивной терапии исследуемым препаратом. Также необходимо отметить, что во всех случаях удалось достигнуть целевого давления и полученный гипотензивный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Как следствие нормализации ВГД Бринзопт позволяет стабилизировать глаукомный процесс и положительно влияет на морфофункциональное состояние зрительного нерва и сетчатки. Назначение исследуемого препарата в раннем послеоперационном периоде после операции факоэмульсификации катаракты при развитии симптоматической офтальмогипертензии позволяет добиться быстрой стойкой нормализации офтальмотонуса и стихания реактивного воспалительного процесса.

Литература/References

1. Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние слепоты и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России. Тезисы докладов VII съезда офтальмологов России. М., 2000; 209-215. [Libman E.S., Shakhova E.V. Situation of blindness and disability due to vision organ pathology in Russia. Abstracts of VII Congress of Russian ophthalmologists. Moscow, 2000; 209-215. (In Russ.)].
2. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Егорова Е.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 824 с. [Glaucoma. National guidelines.]. Ed. by Egorov E.A. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013; 824 p. (In Russ.)].
3. Ловпаче Дж.Н. Опыт применения фиксированной комбинации Дорзопт плюс у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 6(1):92-95. [Lovpache J.N. An experience of using a fixed combination Dorzopt Plus in patients with various clinical forms of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2013; 6(1):92-95. (In Russ.)].
4. Нестеров А.П. Глаукома. М., 2008; 360 с. [Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow, 2008; 360 p. (In Russ.)].
5. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней. М.: Медицина, 2001; 472 с. [Morozov V.I., Yakovlev A.A. Farnakoterapiya glaznykh boleznei. [Pharmacotherapy of eye diseases]. Moscow, Medicine Publ., 2001; 472 p. (In Russ.)].
6. Макогон С.И., Макогон А.С. Исследование коморбидности у пациентов разных возрастных групп с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2017; 16(1):5-14. [Makogon S.I., Makogon A.S. The study of comorbidity in patients with primary open-angle glaucoma in different age groups. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2017; 16(1):5-14. (In Russ.)].
7. Макогон С.И., Макогон А.С. Анализ причин низкой приверженности к лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник современной клинической медицины* 2015; 6:52-57. [Makogon S.I., Makogon A.S. Analysis of the causes of low adherence to treatment in patients of primary open-angle glaucoma. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2015; 6:52-57. (In Russ.)].
8. Малеванная О.А., Алексеев В.Н., Суркова В.С. Изучение приверженности к лечению у больных первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома: теория и практика: сб. науч. тр. конф. СПб., 2013: 83-92. [Malevannaya O.A., Alekseev V.N., Surkova V.S. Study adherence to treatment in patients with primary open-angle glaucoma. St. Petersburg, 2013: 83-92. (In Russ.)].
9. Онищенко А.Л., Лихачева И.Г., Ткачев В.А., Пластинина С.Л. Изучение факторов недостаточной приверженности к лечению больных первичной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2009; 3:32-34. [Onishchenko A.L., Likhacheva I.G., Tkachev V.A., Plastinina S.L. Study of the factors of insufficient adherence to treatment of patients with primary glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2009; 3:32-34. (In Russ.)].
10. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 464 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. Oftalmofarmakologiya. [Ophthalmopharmacology]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2005; 464 p. (In Russ.)].
11. Еричев В.П. Современные принципы гипотензивной терапии глаукомы. Сб. науч. статей. М., 2008: 220-223. [Erichiev V.P. Modern principles of antihypertensive therapy of glaucoma. Collection of scientific articles. Moscow, 2008: 220-223. (In Russ.)].
12. Нестеров А.П., Егоров Е.А. Медикаментозное гипотензивное лечение глаукомы. *Клиническая фармакология и терапия* 1994; 3(2):86-88. [Nesterov A.P., Egorov E.A. Drug-induced hypotensive treatment of glaucoma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 1994; 3(2):86-88. (In Russ.)].
13. Sugrue M.F. Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19(1):87-112.
14. Bayer A., Ferrari F., Maren T.H., Erb C. Topical carbonic anhydrase inhibitors in the treatment of glaucoma. *J Fr Ophtalmol* 1996; 19(5):357-362.
15. Егоров А.Е. Изучение гипотензивного действия и побочных эффектов ингибитора карбоангидразы дорзоламида гидрохлорида. *Вестник офтальмологии* 1996; 2:3-4. [Egorov A.E. A study of the hypotensive effect and side effects of the carboanhydrase inhibitor dorzolamide hydrochloride. *Vestn oftalmol* 1996; 2:3-4. (In Russ.)].
16. Silver L.H. Clinical efficacy and safety of brinzolamide (Azopt), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(3):400-408.
17. Silver L.H. Ocular comfort of brinzolamide 1.0% ophthalmic suspension compared with dorzolamide 2.0% ophthalmic solution: results from two multicenter comfort studies. Brinzolamide Comfort Study Group. *Surv Ophthalmol* 2000; 44(2):141-145.
18. Аветисов С.Э., Сафонова Т.Н., Новиков И.А., Патеюк Л.С., Грибоедова И.Г. Кислотность и буферная система глазной поверхности (по данным исследования конъюнктивальной полости). *Вестник офтальмологии* 2014; 130(5):5-10. [Avetisov S.E., Safonova T.N., Novikov I.A., Pateiuk L.S., Griboedova I.G. Ocular surface acidity and buffering system (by studying the conjunctival sac). *Vestn oftalmol* 2014; 130(5):5-10. (In Russ.)].
19. Рябцева А.А. Реактивная гипертензия после экстракции катаракты. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1988; 20 с. [Ryabtseva A.A. Reactive hypertension after cataract extraction abstract. PhD dissertation abstract. Moscow, 1988. 20 p. (In Russ.)].
20. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995; 256 с. [Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow, Meditsina Publ., 1995; 256 p. (In Russ.)].
21. Самойлов А.Я. Реактивная гипертензия глаза. М., 1926; 84 с. [Samoylov A.Ya. Reaktivnaya gipertenziya glaza. [Reactive hypertension of the eye]. Moscow, 1926; 84 p. (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; 4:1-5. [Arutyunyan L.L., Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Polyakova 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 J* 2013; 4:1-5. (In Russ.)].
23. Sandu P., Stefaniu I., Zamfir C. Premature elevated intraocular pressure after cataract surgery. *Oftalmologia* 2001; 54(4):61-64.
24. Menon G.J., Vernon S.A. Topical brinzolamide and metabolic acidosis. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:247-248.

Поступила 16.05.2017

ЭФФЕКТИВНОЕ И ДОСТУПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ

ДОРЗОПТ

ДОРЗОЛАМИД 2% – 5 мл

Ингибитор
карбоангидразы



ДОРЗОПТ ПЛЮС

ДОРЗОЛАМИД 2%,
ТИМОЛОЛ 0,5% – 5 мл

Фиксированная комбинация
дорзоламида и тимолола



ГЛАУПРОСТ

ЛАТАНОПРОСТ 0,005% – 2,5 мл

Синтетический аналог
простагландина



ДУОПРОСТ

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

Фиксированная комбинация
латанопроста и тимолола



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

Дополнительная нейропротекция^{1,3}

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

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

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

УДК 617.7-007.681: 612.842.6

Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконеуропатии: обоснование с позиций анатомии и физиологии глазного кровотока. Часть 1

КУРЫШЕВА Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела.

Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалеи, 15.

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

Резюме

В обзоре приведены данные анатомии и физиологии глазного кровообращения, имеющие непосредственное отношение к патогенезу глаукомы. Рассмотрены особенности артериального, венозного и капиллярного сосудистого русла глаза. Подчеркнуты различия в кровоснабжении разных отделов зрительного нерва, в частности акцентируется внимание на том, что задние цилиарные артерии (ЗЦА) являются единственным источником питания преламинарного и решетчатого отделов зрительного нерва, а также главным источником питания и ретроламинарного отдела. Количество и локализация ЗЦА носят строго индивидуальный характер. Особое внимание уделено ретинальному и хориоидальному кровотоку в сравнительном аспекте и с акцентом на регуляцию этих

двух источников кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва. Описаны особенности артериол и капилляров сетчатки, а также специфичность капилляров перипапиллярной сети. Приведена характеристика «зон водораздела», наличие которых объясняет особенности дефектов полей зрения при глаукоме. Обсуждаются особенности гематофтальмического барьера, в частности, роль ретинальных капилляров и пигментного эпителия сетчатки. Подчеркивается, что барьер кровь — зрительный нерв, прочный во всех отделах зрительного нерва, оказывается тем не менее проницаемым в его преламинарном отделе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, глаукомная оптиконеуропатия, глазной кровоток, гематофтальмический барьер, задние цилиарные артерии, патогенез.

ENGLISH

Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: rationale in terms of ocular blood flow anatomy and physiology. Part 1

KURYSHEVA N.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Diagnostic Department.

The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86, 15 Gamalei st., Moscow, Russian Federation, 123098.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Курышева Наталья Ивановна, e-mail: e-natalia@list.ru

Abstract

The review presents data on ocular blood flow anatomy and physiology that is directly related to glaucoma pathogenesis. Specifics of the ocular arterial, venous and capillary vascular bed have been comprehensively examined. Differences in blood supply to different parts of the optic nerve have been pointed out with particular focus on the fact that the posterior ciliary arteries are the only source of blood supply to the prelaminar and lamina cribrosa zones of the optic nerve, as well as the major source of blood supply to the retrolaminar zone. The amount and location of posterior ciliary arteries are individual. Particular attention has been paid to the comparison of retinal and choroidal blood flow

with an emphasis on the regulation of these two sources of blood supply to the retina and optic nerve. The characteristic of "watershed areas", which explain the features of the visual field defects in glaucoma, has been given. Features of the hemato-ophthalmic barrier, in particular the role of retinal capillaries and the retinal pigment epithelium, have been discussed. It is pointed out that the blood-optic nerve barrier, which is strong in all zones of the optic nerve, is nevertheless permeable in the optic nerve's prelaminar zone.

KEYWORDS: glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, ocular blood flow, hemato-ophthalmic barrier, posterior ciliary artery, pathogenesis.

Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии (ГОН) на протяжении десятилетий остается предметом острых дискуссий в офтальмологическом сообществе. Основанная на предположении, что ведущую роль в развитии заболевания играет пониженная гемоперфузия глаза и, как следствие, ишемия диска зрительного нерва (ДЗН) и сетчатки, она имеет много доказательств, однако все они являются косвенными. Взаимосвязь между артериальным давлением (АД) и патогенезом глаукомы носит противоречивый характер [1-4]. С одной стороны, есть немало подтверждений тому, что гипертоническая болезнь является фактором риска развития ГОН [5-7], с другой, многочисленные исследования свидетельствуют о том, что низкое АД является серьезным фактором риска развития ГОН [8-10]. В то же время исследований, доказывающих прямую связь между АД и развитием ГОН, в настоящее время нет [11, 12].

В 1981 г. Н. Quigley [13], проведя морфологические исследования капиллярного русла ДЗН у больных с начальной и развитой глаукомой, констатировал, что количество капилляров при этом сохранялось на нормальном уровне, в то время как имелось существенное истончение слоя нервных волокон сетчатки. На основании этого автор сделал заключение о том, что развитие ГОН не связано с сосудистыми нарушениями в зрительном нерве. Однако это заключение было подвергнуто критике со стороны S. Naureh [14], который подчеркивает, что состояние капиллярного русла не отражает состояния гемодинамики глаза, поскольку капилляры более устойчивы к ишемии, чем нервная ткань. Проблема также заключается в том, что постламинарные отделы зрительного нерва получают кровоснабжение из склеральных ветвей задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА), которые расположены глубоко и на сегодня практически недоступны для исследования. Методы количественного определения объемного кровотока глаза до сих пор находятся в стадии разработки, впрочем, в этом вопросе за последние годы наметился существенный прорыв [15-17].

На сегодня существует рабочая концепция (гипотеза), согласно которой гибель ганглиозных клеток (ГКС) при глаукоме является следствием первичного и вторичного повреждения (инсульта). Предположительно, первичное повреждение происходит в аксонах, главным образом на уровне решетчатой мембраны склеры. Степень этого повреждения определяется как повышенным ВГД, так и биомеханическими свойствами тканей глаза, особенно склеры [12, 18-20], а также давлением спинномозговой жидкости [21-23].

Чем опасен первичный инсульт аксонов ГКС? При ишемии и реперфузии активируются процессы свободнорадикального окисления, направленные прежде всего на поражение митохондрий аксонов ГКС, а сами ГКС начинают функционировать в условиях дефицита энергии, вырабатываемой митохондриями [23, 24]. Вот почему первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ) относят к патологии, в основе которой лежит окислительный стресс [25].

Вторичный инсульт ГКС развивается вследствие сбоя ауторегуляции кровотока в зрительном нерве, а также в результате нарушений нейроваскулярного взаимодействия [26, 27]. По этой причине все аспекты, касающиеся физиологии и патофизиологии глазного кровообращения, находятся в центре внимания ученых, равно как и поиск совершенных методов исследования глазного кровотока.

1. Анатомия сосудистой системы глаза в свете патогенеза ГОН

В изучение особенностей кровоснабжения зрительного нерва большой вклад внес S. Naureh, который провел более 100 исследований аутопсийного материала и применил метод флуоресцентной ангиографии (ФАГ) более чем у тысячи пациентов с ишемическими поражениями зрительного нерва и первичной глаукомой. Это позволило автору описать в деталях кровоснабжение зрительного нерва с учетом всех его нюансов и возможных отклонений от нормы. В зависимости от особенностей кровоснабжения различают четыре отдела зрительного нерва (ЗН).

1. Слой нервных волокон сетчатки (СНВС), представленный аксонами ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), которые получают питание из системы центральной артерии сетчатки. В кровоснабжении височной части этих волокон иногда принимают участие задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА, или posterior ciliar arteries, PCA), идущие из глубже расположенного преламинарного отдела, а также, в редких случаях, цилиоретинальная артерия.

2. Преламинарная часть зрительного нерва, расположенная между СНВС и решетчатой мембраной склеры (рис. 1). Она кровоснабжается тонкими центрипетальными ветвями сосудистого русла хориоидеи, что было неоднократно подтверждено данными ФАГ. Перипапиллярные хориокапилляры и центральная артерия сетчатки (ЦАС) не участвуют в кровоснабжении этого отдела зрительного нерва (ЗН). Важно, что оно носит сегментарный характер, что объясняет соответствующее выпадение полей зрения при ишемических повреждениях зрительного нерва и ГОН [14].

3. Решетчатая часть ЗН получает питание из центрипетальных ветвей ЗКЦА либо напрямую, либо — из круга Цинна – Галлера, если он присутствует. Discourneau (1979) [28] назвал эти сосуды «параоптическими ЗКЦА» (paraoptic short PCAs). Они также сообщаются с артериолами перипапиллярной хориоидеи. Вопреки данным некоторых исследований, в кровоснабжении этого отдела ЗН не участвуют ни ЦАС, ни ее ветви. Капилляры, кровоснабжающие решетчатую часть ЗН, окружены фиброзными септами и образуют плотное сосудистое сплетение, что имеет большое значение с точки зрения функций этого важного отдела ЗН (рис. 1, 2).

4. Ретроламинарный отдел ЗН находится тотчас за решетчатой мембраной склеры и имеет двойной источник кровоснабжения: периферический центрипетальный и аксиальный центрифугальный [14]. Центрипетальный источник присутствует всегда и формируется из пиального сосудистого сплетения, состоящего из возвратных веточек сосудов круга Цинна – Галлера и перипапиллярной хориоидеи. Кроме того, в кровоснабжении этого отдела ЗН могут участвовать пиальные ветви из ЦАС, а также орбитальных сосудов. Центрифугальные сосуды присутствуют не всегда, а только в 75% случаев и представляют собой ветви ЦАС (от 1 до 8) в том месте, где артерия занимает центральное положение в зрительном нерве.

Основываясь на результатах многочисленных гистологических исследований, S. Naugle подчеркивает, что задние цилиарные артерии являются единственным источником питания преламинарного и решетчатого отделов ЗН, а также главным (а в ряде случаев — единственным) источником питания и ретроламинарного отдела.

Особое значение имеют ЗКЦА. Их количество может достигать 20, и в целом они делятся на две группы: параоптические ЗКЦА и дистальные. Примечательно, что именно параоптические ЗКЦА, лежащие непосредственно около ЗН, и участвуют в его кровоснабжении. Основная часть сосудов относится к дистальным ЗКЦА. Они расположены между параоптическими ЗКЦА и длинными ЗЦА. Эти сосуды участвуют главным образом в кровоснабжении хориоидеи (рис. 3).

Важно, что как количество ЗЦА, так и их локализация, а также распределение зон, кровоснабжаемых их ветвями, носят строго индивидуальный характер. Так, ЗЦА может быть одна, а может быть и более, например, четыре. Медиальная ветвь ЗЦА может участвовать в питании большого отдела хориоидеи, включая всю ее носовую часть вплоть до макулы, и таким образом — ДЗН. Но могут быть варианты, когда указанная ветвь ЗЦА вообще не участвует в кровоснабжении ДЗН. Латеральная ЗЦА, как правило, кровоснабжает те зоны ДЗН, в питании которых не участвует медиальная ветвь, однако если медиальных и латеральных ветвей несколько, то их распределение в питании ДЗН может быть очень переменчивым. Наконец, может присутствовать еще и верхняя ветвь ЗЦА, которая питает верхние отделы ДЗН. Эти индивидуальные особенности указывают на то, что измерять кровоток в ЗЦА сложно, а интерпретировать результаты этих измерений и выносить на их основе суждения о кровоснабжении ЗН — еще более трудная задача.

Другой важный аспект — это наличие так называемых зон водораздела между ветвями ЗЦА. Дело в том, что ЗЦА и их ветви — это конечные артерии. Когда ткань питается двумя или более конечными/концевыми артериями, граница между территориями, кровоснабжаемыми ими, называется зоной водораздела. Зоны водораздела между различными мозговыми артериями хорошо известны. Однако наличие этих зон между ЗЦА подчас недооценивается офтальмологами. Значимость зон водораздела состоит в том, что в случае падения перфузионного давления в сосудистом ложе одной или более концевых артерий, зона водораздела, которая является областью сравнительно слабой васкуляризации, оказывается наиболее уязвимой для ишемии. Этот феномен хорошо известен в неврологии при развитии инфарктов зон водораздела коры головного мозга.

Если количество ветвей (медиальных, латеральных, верхних) больше одной, то между кровоснабжаемыми ими отделами могут быть зоны, которые при определенных ситуациях перестают получать кровь. Самая типичная из этих ситуаций — значительное падение АД, например, на фоне приема гипотензивных препаратов. В результате возникают зоны ишемии, а в дальнейшем — атрофии нервных волокон, что приводит к выпадению соответствующих

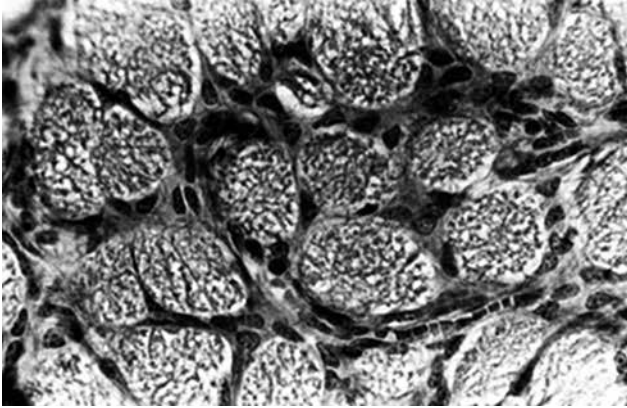


Рис. 1. Область головки зрительного нерва (преламинарный отдел в поперечном разрезе): септы, окружающие пучки нервных волокон, имеют фиброваскулярное строение (Hayreh S., 1966)

полей зрения. S. Hayreh подробно описал различные варианты зон водораздела, характеризующие индивидуальные особенности кровоснабжения ДЗН и хориоидеи.

Когда имеются три или более задних ресничных артерий, расположение зоны водораздела между ними варьирует в соответствии с их количеством и локализацией. Это может приводить к дефекту кровенаполнения зоны водораздела той или иной локализации, в зависимости от артерии (или артерий), в которой уменьшен кровоток. Часть ДЗН, расположенная в зонах водораздела, является наиболее уязвимой для ишемических нарушений.

На рис. 3 представлена флуоресцентная ангиограмма глазного дна глаза с глаукомой при нормальном давлении, указывающая на замедленное кровенаполнение нижней половины зоны водораздела сосудистой оболочки с соответствующей экскавацией нижней части диска зрительного нерва.

Sato et al. на основе ангиографии с индоцианином зеленым выявили, что дефекты полей зрения (периметрический индекс MD) были больше в глазу с зоной водораздела, которая включала большую часть ДЗН, чем в противоположном глазу [29]. Был сделан вывод, что расположение зоны водораздела влияет на прогрессию нарушений полей зрения.

Уместно отметить, что в целом кровоток в сосудах, питающих зрительный нерв, примерно тот же, что и в головном мозге: 120-200 мл/мин на 100 г ткани. По своему строению сосуды, питающие ретинальную и преламинарную части зрительного нерва, относятся к артериолам, прекапиллярам и капиллярам. Различают три капиллярных слоя: самый внутренний, лежащий на уровне перипапиллярного СНВС, средний (на уровне ГКС) и наружный (на уровне внутреннего ядерного слоя).

В кровоснабжении ламинарной части ДЗН участвуют в основном артериолы. Ветви хориоидальных артерий, кровоснабжающие преламинарные

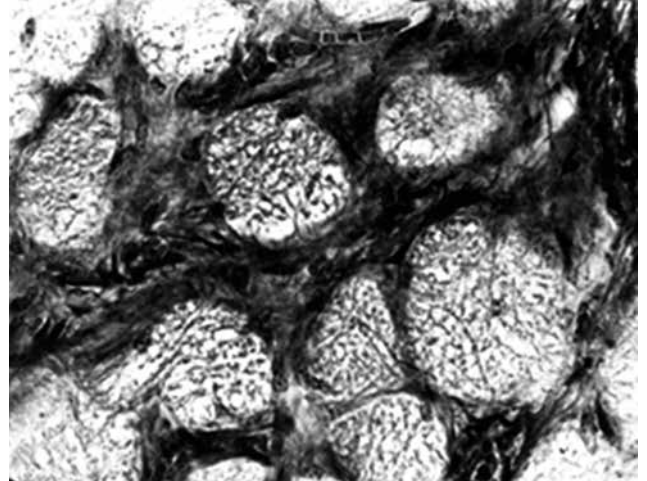


Рис. 2. Область головки зрительного нерва (ламинарный отдел в поперечном разрезе), септы, окружающие пучки нервных волокон, имеют фиброваскулярное строение (Hayreh S., 1966).



Рис. 3. Глазное дно в норме. Видны места вхождения задних цилиарных артерий в хориоидею. Стрелкой отмечена макулярная зона, лишенная кровеносных сосудов (Amalric P., 1983)

отделы зрительного нерва, представляют собой главным образом крупные капилляры. Здесь кровоток значительно хуже поддается ауторегуляции, чем ретинальный кровоток, но лучше, чем хориоидальный. Преламинарный отдел зрительного нерва — по сути, единственный участок ЦНС, который не имеет адекватного гематоэнцефалического барьера. Это объясняется преобладанием здесь фенестрированных капилляров [30] и имеет непосредственное отношение к патогенезу ГОН.

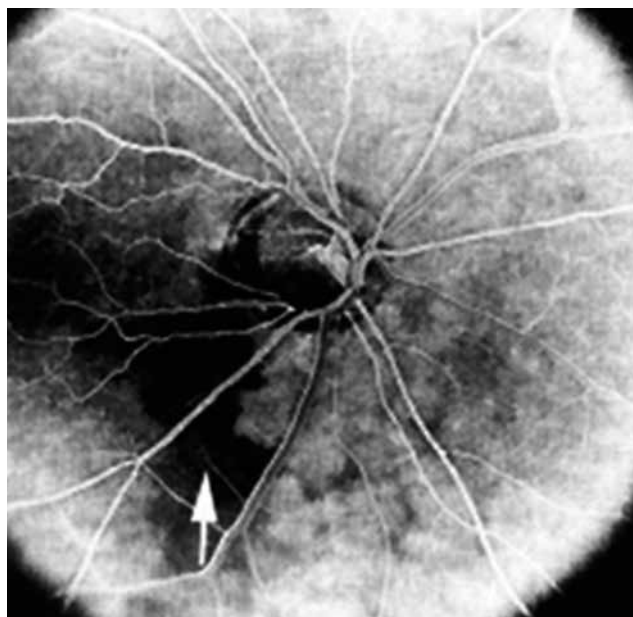


Рис. 3. Флуоресцентная ангиограмма глазного дна правого глаза с глаукомой нормального давления и экскавацией нижней половины ДЗН (Науге, 1985)

Хориокапиллярное кровоснабжение головки зрительного нерва заслуживает особого внимания. В табл. 1 приведены отличия хориоидального кровотока от ретинального. Кроме того, детальная характеристика хориоидеи и ее роль в патогенезе глаукомы рассмотрены нами ранее [31]. На долю кровотока в хориокапиллярах приходится около 75-85% всего глазного кровотока. Перфузия хориоидальных сосудов — самая мощная в организме, в три-четыре раза превосходящая таковую в почках. Особое значение имеет строение хориокапилляров, стенка которых, непосредственно граничащая с мембраной Бруха, как было отмечено выше, обильно фенестрирована (размеры отверстий в ней достигают $800 \text{ \AA}^\circ$). Различные субстанции легко могут проникать через такие фенестры. Однако преградой на их пути к наружным слоям сетчатки, в частности к фоторецепторам, является пигментный эпителий (ПЭ) сетчатки, который в данном случае играет роль гематоофтальмического барьера. Эта роль сохраняется до тех пор, пока ПЭ не потерял свою целостность. При атрофии ПЭ различные патологические субстанции (ангиотензин, эндотелин и т. д.) легко проникают в сосудистое русло ДЗН, нарушая в нем ауторегуляцию [32].

Капилляры ЗН не имеют сфинктеров, зато богато снабжены перицитами, которые чувствительны к углекислому газу, кислороду и аденозину. Перициты, таким образом, осуществляют функцию, аналогичную гладкомышечным клеткам сосудистой стенки, и участвуют в кровотоке в ЗН в условиях его метаболической регуляции, а также ауторегуляции кровотока (более подробно будет представлено во второй части данного обзора).

К особенностям кровоснабжения ДЗН относят также специфичность капилляров перипапиллярной сети. Считают, что они имеют большую протяженность от артериол до венул, чем другие капилляры, а потому наиболее подвержены компрессии в результате повышенного ВГД. Именно такие капилляры наиболее сосредоточены в верхней и нижней областях перипапиллярной сетчатки, что соответствует локализации аркуатных дефектов поля зрения (ПЗ), столь характерных для глаукомы.

Хориоидальный кровоток, в отличие от ретинального, обладает меньшей метаболической регуляцией, а потому в нем развита нейрогенная регуляция. Все ее три типа присутствуют в хориоиде: парасимпатический, симпатический и чувствительный (от тройничного нерва).

Зрительный нерв и его сосудистая сеть имеют богатую симпатическую (от шейной симпатической сети) и парасимпатическую (от глазодвигательного нерва) иннервацию. В сосудистой оболочке глаза имеется нервное сплетение, представленное многочисленными внутренними вегетативными ганглиями, образующими автономную периваскулярную сеть вокруг сосудов хориоидеи. Предполагают, что она выполняет вазодилататорную функцию, направленную на усиление глазного кровотока при световой нагрузке [33]. По-видимому, вегетососудистые механизмы нарушения трофики зрительного нерва и сетчатки играют существенную роль в физиологии и патофизиологии глаза в целом и при глаукоме в частности. Вазоконстрикция происходит на фоне преобладания симпатoadренальных влияний на артериолы и капилляры, а также вследствие снижения активности парасимпатических влияний на ретинальные сосуды.

Роль парасимпатической иннервации хориоидеи чрезвычайно важна, поскольку именно она направлена на поддержание нормального хориоидального кровотока при снижении артериального давления, а также — на регуляцию кровотока в хориоидальных сосудах в ответ на потребности сетчатки. Этот же тип иннервации препятствует чрезмерному кровенаполнению сосудов глаза при повышении АД. Нарушение автономной регуляции хориоидального кровотока чревато развитием хронических заболеваний сетчатки и зрительного нерва, включая нейродегенеративную патологию. С возрастом происходит снижение автономной регуляции хориоидального кровотока. Это во многом объясняет развитие такой патологии, как глаукома и возрастная макулярная дегенерация (ВМД).

Особого интереса заслуживает тот факт, что хориоидея содержит нейроны, проявляющие свойства парасимпатической нервной системы. Впервые эти нервные клетки хориоидеи были описаны еще в XIX веке и подробно изучены в наши дни [35]. Указанные ганглиозные клетки расположены в хориоиде в макулярной зоне, особенно

**Сравнительная характеристика кровотока в сосудах сетчатки и хориоидеи
(цит. по Skalicky, 2015)**

Характеристики	Кровоток в сетчатке	Кровоток в хориоидее
Какие ткани кровоснабжаются	внутренняя сетчатка	наружная сетчатка
Объем кровотока (в % от общего глазного кровотока)	4%	85%
Перфузии	медленная (3-5 с)	быстрая (на 1 с быстрее, чем в сетчатке)
Артериовенозный градиент для O ₂	38%	5%
Снабжение ткани (% от общей оксигенации сетчатки)	35%	65%
Характеристика капилляров		
Просвет	5 мкм	10-20 мкм
Доступность для продвижения клеток крови (7-8 мкм в диаметре)	преодоление сопротивления	свободное движение
Эндотелиальный барьер	непрерывный	фенестрированные стенки делают свободным проникновение веществ в субретинальное пространство. В то же время высокое коллоидное осмотическое давление в хориокапиллярах обеспечивает проникновение влаги из-под сетчатки в хориокапилляры
Наличие перицитов в сосудистой стенке	да	нет
Характеристика крупных сосудов		
Анастомозы	в норме отсутствуют (капилляры сетчатки конечны)	имеется связь хориокапилляров с отдельными артериовенозными анастомозами. За счет дельчатого строения хориокапилляров имеются зоны, лишенные кровоснабжения («зоны водораздела»)
Возможности изменения калибра сосудов	снижается от более крупных артериол к капиллярам	резкое снижение от артериол к капиллярам
Перфузионное давление	умеренное	высокое
Контроль сосудистого тонуса		
Ауторегуляция	миогенный и метаболический механизм	ограниченная возможность ауторегуляции (только в хориокапиллярах субфовеальной области)
Неврогенная регуляция	отсутствует	симпатическая и парасимпатическая иннервация

большое их количество обнаружено в фовеальной области. Примечательно, что эта особенность характерна только для тех видов, у которых есть фовеола, и указанных нейронов не находили у кроликов, крыс, кошек или собак. Исходя из этого, было высказано предположение, что нейроны хориоидеи несут функцию регуляции хориоидального кровотока, направленного исключительно на питание макулярной зоны. Импульсы от этих нейронов поступают в гладкомышечную мускулатуру сосудов хориоидеи. Было показано, что указанные нейроны восприимчивы, например, к действию синтазы оксида азота (NOS). Таким образом, основная функция данных нейронов — отвечать за расширение сосудов хориоидеи, повышая ее кровоток.

Гематоофтальмический барьер

Барьер кровь — сетчатка представляет собой плотный барьер, поддерживаемый пигментным эпителием сетчатки (ПЭС). Ретинальные капилляры также имеют плотный барьер за счет особого строения их эндотелия: они имеют толстую базальную мембрану и перициты. В сохранении их непроницаемости играют роль также отростки глиальных клеток [36], что делает похожим барьер кровь — сетчатка на таковой в ЦНС.

Перициты, обладая сократительной способностью, способны поддерживать непроницаемость указанного барьера, обеспечивать рост эндотелиальных клеток, таким образом участвуя в ангиогенезе [37]. В непроницаемости барьера играют роль

также глиальные (а именно, мюллеровы) клетки, отростки которых окружают капилляры сетчатки [36]. Основную защиту в сохранении непроницаемости барьера кровь – сетчатка играет ПЭС, роль мембраны Бруха в этом смысле минимальна. Кроме того, субретинальная жидкость может активно переходить в хориокапилляры, дополняя защиту барьера кровь – сетчатка [38].

Важной особенностью с точки зрения патогенеза ГОН является тот факт, что гематоофтальмический барьер (в контексте рассматриваемой проблемы — барьер кровь – зрительный нерв), прочный во всех отделах зрительного нерва, как и во всей ЦНС, оказывается тем не менее проницаемым в преламинарном отделе ЗН. Наиболее уязвимыми в этом плане являются ткани, расположенные в латеральной части зрительного нерва, прилежащей к хориоиде (граница Эльшнига), где имеется небольшой участок со слабым гематоофтальмическим барьером и возможно проникновение различных веществ из хориокапилляров [39].

Ярким примером патологии, развивающейся вследствие этой анатомической особенности, служит передняя ишемическая нейропатия (ПИН) на фоне высокого АД: когда мощный вазоконстриктор ангиотензин попадает в фенестрированные сосуды хориоидеи, затем в капилляры и другие сосуды ДЗН, это вызывает их сужение, а далее отек эндотелиальных клеток сосудов и дегенерацию перипитов и в конечном итоге облитерацию сосудов. Вазоконстрикция в сосудах перипапиллярной хориоидеи сама по себе также может повлечь за собой ишемию ДЗН. Логическим завершением описанных событий является остановка аксоплазматического тока и отек волокон ДЗН проксимальнее зоны ишемии, а в дальнейшем — атрофия указанных аксонов.

Венозное кровообращение глаза

Отток крови осуществляется по центральной вене сетчатки (ЦВС). В преламинарной части в этом оттоке принимают участие также вены перипапиллярной хориоидеи, которые имеют коллатерали с ЦВС. Их еще называют ретиноцилиарными коллатеральными (что более правильно, чем «оптикоцилиарные шунты»), как это часто встречается в литературе (Науре, 2011).

В зрительном нерве ЦВС располагается с височной стороны от ЦАС в окружении фиброзных тканей. В 20% случаев может быть две ЦВС. В орбите ЦВС соединяется с орбитальными венозными сплетениями и верхней и нижней глазными венами. Помимо венозной крови, из ретинальных сосудов в ЦВС впадают вены ЗН в его орбитальной части.

Особенности венозных сосудов, в том числе и глазных, определяются способностью венозной стенки к спадению. Кровоток в венах зависит как от градиента давления на входе и выходе из системы,

так и от трансмурального давления (применительно к глазу — от внутриглазного и внутричерепного давления) и в определенных условиях может изменяться пассивно [40].

Отток крови от тканей глазницы осуществляется в пещеристый синус на основании черепа двумя основными венозными коллекторами: верхней и нижней глазничными венами, причем последняя практически всегда впадает в более крупную верхнюю глазничную вену. М.Л. Краснов, описывая характерные особенности венозного оттока из глазницы, особенно обращал внимание на то, что вены системы оттока из структур орбиты не имеют клапанов, и это допускает возможность как антеградного и так ретроградного тока венозной крови в трех различных направлениях: 1) к полости черепа (в кавернозный синус); 2) в направлении вен крылонебной ямки; 3) в направлении вен лица. Такое строение структур венозного оттока из орбиты допускает возможность перенаполнения и застоя венозной системы глазницы при затруднении венозного оттока из вышестоящих структур и черепа в целом [41].

Заключение

Изложенная информация о кровоснабжении зрительного нерва демонстрирует, насколько сложным, многообразным и индивидуальным оно является. Для понимания клинической картины всегда следует помнить, что каждый отдел зрительного нерва имеет свои особенности кровоснабжения, чем могут быть обусловлены возникающие дефекты поля зрения. Но даже при этом возможны индивидуальные отклонения от нормы.

Литература/References

1. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
2. Deokule S., Weinreb R.N. Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2008; 43:302-307. doi: <http://dx.doi.org/10.3129/i08-061>.
3. Chauhan B.C., Mikelberg F.S., Balaszi A.G., LeBlanc R.P., Lesk M.R., Trope G.E.; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1030-1036. doi: 10.1001/archoph.126.8.1030.
4. Plange N., Kaup M., Daneljan L., Predel H.G., Remky A., Arend O. 24-h blood pressure monitoring in normal tension glaucoma: night-time blood pressure variability. *J Hum Hypertens* 2006; 20:137-142. doi: 10.1038/sj.jhh.1001959.
5. Bonomi L., Marchini G., Marraffa M., Bernardi P., Morbio R., Varotto A. Vascular risk factors for primary open-angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107:1287-1293. doi: 10.1016/S0161-6420(00)00138-X.

6. Mitchell P., Lee A.J., Wang J.J., Rochtchina E. Intraocular pressure over the clinical range of blood pressure: Blue Mountains Eye Study findings. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:131-132. doi: 10.1016/j.ajo.2004.12.088.
7. Orzalesi N., Rossetti L., Omboni S. Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:795-802. doi: 10.1007/s00417-006-0457-5.
8. Collignon N., Dewe W., Guillaume S., Collignon-Brach J. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma patients. The nocturnal systolic dip and its relationship with disease progression. *Int Ophthalmol* 1998; 22:19-25. doi: 10.1023/A:1006113109864.
9. Tokunaga T., Kashiwagi K., Tsumura T., Taguchi K., Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48:380-385. doi: 10.1007/s10384-003-0071-6.
10. Graham S.L., Drance S.M. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol* 1999; 43(1):10-16. doi: 10.1016/S0039-6257(99)00016-8.
11. Leske M.C. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20:73-78. doi: 10.1097/icu.0b013e32831eeef82.
12. Caprioli J., Coleman A.L. Blood Flow in Glaucoma Discussion. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(5):704-12. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.018.
13. Quigley H., Addicks E. Optic nerve damage in human glaucoma. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(4):635-649. doi:10.1001/archophth.1981.03930010635009.
14. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathies. Springer, 2011. 456 p.
15. Rusia D., Harris A., Pernic A. et al. Feasibility of creating a normative database of colour doppler imaging parameters in glaucomatous eyes and controls. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1193-1198. doi: 10.1136/bjo.2010.188219.
16. Kawasaki R., Wang J.J., Rochtchina E., Lee A.J., Wong T.Y., Mitchell P. Retinal vessel caliber is associated with the 10-year incidence of glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2013; 120:84-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.007.
17. Курышева Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома. М.: Гринлайт, 2014; 128 с. [Kurischeva N.I. Glaznaya gemoperfuziya i glaukoma [Eye hemoperfusion and glaucoma]. Moscow, Grenlight Publ., 2014. 128 p. (In Russ.)].
18. Hommer A., Fuchsjäger-Mayrl G., Resch H., Vass C., Garhofer G., Schmetterer L. Estimation of ocular rigidity based on measurement of pulse amplitude using pneumotonometer and fundus pulse using laser interferometry in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:4046-4050. doi:10.1167/iops.07-1342.
19. Sigal I.A., Ethier C.R. Biomechanics of the optic nerve head. *Exp Eye Res* 2009; 88:799-807. doi: 10.1016/j.exer.2009.02.003.
20. Burgoyne C.F. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:120-132. doi:10.1016/j.exer.2010.09.005.
21. Волков В.В. О вероятных механизмах нарушения зрительных функций при глаукоме. В кн.: Актуальные проблемы офтальмологии. Научные труды, посвященные 100-летию М.И. Авербаха. Москва, 1974; 45-54. [Volkov V.V. On probable mechanisms of infringement of visual functions in glaucoma. In: Actual problems of ophthalmology. Scientific works dedicated to the 100th anniversary M.I. Averbakh. Moscow, 1974; 45-54. (In Russ.)].
22. Jonas J., Berenshtein E., Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:2660-2665. doi: 10.1167/iops.03-1363.
23. Siesky B., Harris A., Amireskandari A. Glaucoma and ocular blood flow: an anatomical perspective. *Expert Review of Ophthalmology* 2014; 7(4):325-340. doi:10.1586/eop.12.41.
24. Kyhn M.V., Warfvinge K., Scherfig E. Acute retinal ischemia caused by controlled low ocular perfusion pressure in a porcine model. Electrophysiological and histological characterisation. *Exp Eye Res* 2009; 88(6):1100-1106. doi: 10.1016/j.exer.2009.01.016.
25. Morgan J.E. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. *Clin Exper Ophthalmol* 2012; 40:364-368. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x.
26. Balaratnasingam C., Morgan W.H., Bass L., Kang M., Cringle S.J., Yu D.Y. Time-dependent effects of focal retinal ischemia on axonal cytoskeleton proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(6):3019-3028. doi:10.1167/iops.09-4692.
27. Harris A., Jonescu-Cuyppers C.P., Kagemann L. Atlas of ocular blood flow: vascular anatomy, pathophysiology, and metabolism. Butterworth Heinemann Publishers, PA, 2003.
28. Ducournau D. Systematisation vasculaire de la choroïde. Lyon: Association Corporative des Etudiants en Medecine de Lyon. 1979:17-22.
29. Sato Y., Tomita G., Onda E., Goto Y., et al. Association between watershed zone and visual field defect in normal tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44(1):39-45. D doi:10.1016/s0021-5155(99)00148-3.
30. Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow — Relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:141-155. doi:10.1016/j.exer.2010.09.002.
31. Курышева Н.И., Арджевнишвили Т.Д., Киселева Т.Н., Фомин А.В. Хориоиде при глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Национальный журнал глаукома* 2013; 4:73-83. [Kurischeva N.I., Ardjevishvili T.D., Kiseleva T.N., Fomin A.V. Choroid in glaucoma: results of a study by optical coherence tomography. *Natsionalniy jurnal glaukoma* 2013; 4:73-83. (In Russ.)].
32. Anderson D.R. What happens to the optic disc and retina in glaucoma. *Ophthalmology* 1983; 90(7):766-70. doi: 10.1016/s0161-6420(83)34490-0.
33. Flugel C., Tamm E., Mayer B. et al. Species differences in choroidal vasodilative innervation: Evidence for specific intrinsic nitregic and VIP-positive neurons in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(2):592-599.
34. Simon E. Skalicky Ocular and Visual Physiology: Clinical Application. Springer, 2015.
35. Schrodl F., Tines R., Brehmer A., Neuhuber W.L. Intrinsic choroidal neurons in the duck eye receive sympathetic input: anatomical evidence for adrenergic modulation of nitrergic functions in the choroid. *Cell Tissue Res* 2001; 304(2):175-84.2003. doi:10.1007/s004410100362.
36. Kaur C., Sivakumar V., Yong Z., Lu J., Foulds W.S., Ling E.A. Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration. *J Pathol* 2007; 212(4):429-439. doi:10.1002/path.2195.
37. Pauranas C.J., Rungger-Brandl E., Riva C.E., Hardarson S.H., Stefansson E. Regulation of retinal blood in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(3):284-330. doi:10.1016/j.preteyeres.2008.02.002.
38. Miller S., Steinberg R.H. Transport of taurine, L-methionine and 3-O-methyl-D-glucose across the frog retinal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982; 23:447-56. doi:10.1016/0014-4835(76)90201-3.
39. Tso M.O., Shih C.Y., McLean I.W. Is there a blood-brain barrier at the optic nerve head? *Arch Ophthalmol* 1975; 93(9):815-825. doi:10.1001/archophth.1975.01010020703008.
40. Morgan W., Lind C., Kain S., Fatehee N., Bala A., Yu D. Retinal vein pulsation is in phase with intracranial pressure and not intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:4676-4681. doi:10.1167/iops.12-9837.
41. Краснов М.М. О внутриглазном кровообращении при глаукоме. *Вестник офтальмологии* 1998; 5:5-7. [Krasnov M.M. On intraocular circulation in glaucoma. *Vestnik oftalmologii* 1998; 5:5-7. (In Russ.)].

Поступила 06.09.2016

УДК 617.7-007.681-085

Экспериментальные исследования эффективности Ретиналамина

Антонов А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник;
Макарова А.С., к.м.н., научный сотрудник;
Решикова В.С., к.м.н., младший научный сотрудник.

ФГБНУ «НИИГБ», отдел глаукомы, 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11А,Б.

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

Резюме

В статье проанализированы литературные данные, посвященные экспериментальным работам, связанным с применением Ретиналамина — комплекса полипептидов, выделенных из сетчатки глаза животных. При выполнении ряда работ на клеточных культурах была установлена тканеспецифичность действия пептидных биорегуляторов. В результате исследований на лабораторных животных, проводимых с 1988 г., выявлены основные эффекты Ретиналамина: нейральная индукционная активность, пролиферативное действие в отношении клеток сетчатки и пигментного эпителия, а также защитные эффекты в отношении ганглиозных клеток и их аксонов. Дополнительными эффектами воздействия были влияние в различных концентрациях *in vitro* на показатели иммунитета, агрегационные свойства тромбоцитов и фибринолиз. Ретиналамин способствовал стимуляции фибринолитической активности крови, что, возможно, обусловлено наличием в его составе низкомолекулярного активатора плазминогена. Изученная зависимость пролиферативного действия в зависимости от срока воздействия и концентрации вещества указывает на достаточную эффективность в диапазоне, создаваемом при парентеральном введении. Действие пептидных биорегуляторов оказалось различным при культивировании ткани молодых и старых крыс.

Зона роста была больше при культивировании сетчатки молодых животных, чем старых. Важным моментом является влияние на процессы в соединительной ткани, что может иметь перспективы для влияния на склеру и роговицу при глаукоме. Под действием препарата произошло снижение времени восстановления целостности поврежденных эпителиального, стромального и эндотелиального пластов роговицы за счет мембраностабилизирующего действия на поврежденные клеточные структуры. В эксперименте безопасность препарата установлена даже для эпиретинального (интравитреального) введения. Результаты исследований на животных являются основой для планирования клинических работ и указывают направления возможного использования Ретиналамина в терапии офтальмологической патологии. Доступные публикации указывают на его возможную эффективность при таких патологиях как глаукома, возрастная макулярная дегенерация, травматические повреждения органа зрения. Остается актуальным вопрос о повышении эффективности лечения Ретиналамином путем его адресной доставки к тканям-мишеням.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ретиналамин, пептидные препараты, ганглиозные клетки сетчатки, волокна зрительного нерва, глаукома, пигментный эпителий.

Для контактов:

Антонов Алексей Анатольевич, e-mail: niigb.antonov@gmail.com

ENGLISH

Experimental studies of Retinalamin efficacy

ANTONOV A.A., Ph.D., Leading Research Associate;

MAKAROVA A.S., Ph.D., Research Associate;

RESHCHIKOVA V.S., Ph.D., Junior Research Associate.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

The article analyses literature data on experimental research on Retinalamin — a peptide complex extracted from animal retinal tissue. A series of cell culture based experiments established peptide bioregulators tissue specificity. Animal experiments conducted since 1988, identified the main effects of Retinalamin: neural induction activity, proliferative activity towards retinal cells and pigment epithelium, and protective action towards ganglion cells and their axons. Various concentrations in vitro had an effect on immunity parameters, platelet aggregation properties and fibrinolysis. A low-molecular plasminogen activator contained in Retinalamin may account for fibrinolytic activity stimulation. The investigated correlation between proliferative action and Retinalamin concentration and course duration indicates a sufficient efficacy of parenteral administration. Peptide bioregulators activity differed in cultivated retinal tissues of young and old rats with growth zone area

being bigger in the young ones. The effect of Retinalamin on connective tissue processes may show promise for affecting sclera and cornea in glaucoma patients. Retinalamin membrane stabilizing effect on damaged cellular structures led to a reduction in integrity recovery time for the compromised epithelial, stromal and endothelial corneal layers. Our experiment established the safety of Retinalamin use, including cases of intravitreal administration. Animal experiments present a base for future clinical research planning and studies of possible ways of Retinalamin use in clinical practice. Available publications reveals its potential bioaccessibility in such pathologies as glaucoma, age-related macular degeneration and ocular trauma. The problem of increasing Retinalamin efficacy by delivering it directly to the target tissues still remains relevant.

KEYWORDS: Retinalamin, peptide drugs, retinal ganglion cells, optic nerve fibres, pigment epithelium.

Ретиналамин — комплекс полипептидов, выделенных из сетчатки глаза животных. Препарат регулирует процессы метаболизма в сетчатке, стимулирует функции клеточных элементов сетчатой оболочки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при различной патологии сетчатки, усиливает активность ретинальных макрофагов, оказывает нормализующее влияние на коагуляцию крови и обладает выраженным протекторным эффектом в отношении сосудистого эндотелия [1]. Ретиналамин, обладая ярко выраженным протекторным действием в отношении сосудистого эндотелия и коллагеновых волокон периваскулярной соединительной ткани, способствует восстановлению нарушенных структур сосудистой стенки.

Активное изучение Ретиналамина началось с 1985 г., когда впервые он был выделен. А.И. Днепровская и С.В. Харинцева (1988) провели ряд исследований по влиянию Ретиналамина на течение

экспериментальных ретинопатии. Авторы исследовали его влияние в различных концентрациях in vitro на показатели иммунитета, агрегационные свойства тромбоцитов и фибринолиз. Ретиналамин способствовал стимуляции фибринолитической активности крови, что, возможно, обусловлено наличием в его составе низкомолекулярного активатора плазминогена. Как показали опыты на фибриновых пластинках, Ретиналамин содержит низкомолекулярный ингибитор плазмина и трипси-на. Полученные данные свидетельствовали о нормализующем влиянии препарата на состояние системы гемокоагуляции. Кроме того, было показано иммуномодулирующее действие Ретиналамина. Под его воздействием значительно увеличивалась экспрессия рецепторов на Т- и В-лимфоцитах, повышалась фагоцитарная активность нейтрофилов.

Исходя из концепции биорегулирующей терапии, предполагающей, что полипептиды из различных органов повышают резистентность данных органов к действию патологических агентов, был

проведен ряд экспериментов. На основе созданных экспериментальных моделей дистрофии сетчатки исследовали действие Ретиналамина на течение патологического процесса. Препарат оказал выраженное терапевтическое действие при токсической дистрофии сетчатки, вызванной введением 3% раствора йодистого калия. При офтальмоскопии у подопытных кроликов, получавших Ретиналамин, наблюдалось уменьшение размеров дистрофических очагов, отека сетчатки. Клинические данные нашли подтверждение при гистологическом исследовании.

Была проведена большая экспериментальная работа по изучению влияния Ретиналамина на процессы регенерации нейрорецепторного аппарата глаза [2]. Эксперименты были проведены на крысах линии Campbell, страдающих генетически детерминированной пигментной дегенерацией сетчатки. Полученные данные свидетельствовали о способности Ретиналамина тормозить развитие дистрофического процесса сетчатки.

И.Б. Максимов (1996) изучил эффективность применения пептидных биорегуляторов (включая Ретиналамин) в сочетании с микрохирургическим лечением при травмах роговицы, сетчатки и их последствий. Автором были созданы экспериментальные модели для изучения репаративных процессов в роговице и сетчатке. Под действием препаратов произошло снижение времени (в 1,5-2 раза) восстановления целостности поврежденных эпителиального, стромального и эндотелиального пластов роговицы за счет мембраностабилизирующего действия на поврежденные клеточные структуры (по данным кератоимпедансометрии). При сквозных ранениях роговицы, помимо ускорения репаративной регенерации, пептидные биорегуляторы увеличивали в 1,8 раза прочность формирующегося роговичного рубца, усиливали функцию местного иммунитета (по данным лизосомально-катионного теста в 2,2-2,5 раза) и способствовали формированию незначительного по интенсивности помутнения роговицы.

Применение Ретиналамина при экспериментальном лазерном повреждении сетчатки, а также при токсической дистрофии, вызванной действием монойодуксусной кислоты, позволило у 78,4% экспериментальных животных получить лечебный эффект, проявляющийся в ускорении в 2-2,5 раза (по сравнению с контролем) покрытия дефекта сетчатки клетками пигментного эпителия, предотвращении дальнейшего развития патологического процесса, а также снижении (по данным электроретинограммы) степени угнетения функционального состояния сетчатки. Ретиналамин оказал нормализующее влияние на течение экспериментальных тромбозов вен сетчатки, вызванных введением тромбина [3]. При гистологическом исследовании глаз кроликов в контрольной группе были выявлены

грубые патологические изменения: обширные плазмо- и геморрагии, во внутреннем зернистом слое отмечалась фрагментация ассоциативных нейронов, обширные очаги некроза, захватывающие все слои сетчатки, отслойка сетчатки на большом протяжении. При использовании Ретиналамина гистологическая картина носила более благоприятный характер: отек сетчатки наблюдался только в наружных слоях, геморрагии практически отсутствовали, массивные очаги некроза не регистрировались, лишь единичные нейроны подвергались разрушению.

При выполнении ряда работ на клеточных культурах была установлена тканеспецифичность действия пептидных биорегуляторов [4-7]. Возможно, что набор пептидов, полученный из определенной ткани или органа, имеет в своем составе те пептиды, которые опосредуют такое явление, как аутоиндукция, то есть поддержание тканевой специфичности в процессе функционирования тканей взрослого организма. Это предположение было проверено С.В. Трофимовой при изучении индукционного влияния Ретиналамина на полипотентной эмбриональной ткани [8].

При исследовании индукции Ретиналамина на клетки полипотентной ткани эктодермы ранней гаструлы *Xenopus laevis* автором выявлено, что Ретиналамин обладает нейтральной индукционной активностью. После воздействия препарата на эктодерму ранней гаструлы запускается нейтральная дифференцировка, включая мозг, сетчатку, пигментный эпителий. В зависимости от концентрации Ретиналамина развивались различные ткани. Необходимо отметить, что при воздействии Ретиналамина в концентрации 50 нг/мл в ряде случаев развивался не только мозг, но, возможно, в составе его возникал также эпифиз. При воздействии Ретиналамина в концентрации 10 нг/мл в двух культурах из восьмидесяти, взятых в исследование, развивалась сетчатка и в одной пигментный эпителий. Установлено, что для Ретиналамина имеет место не прямая зависимость индукционного эффекта от концентрации индуцирующего фактора, поскольку он оказывал влияние даже в концентрации 2 нг/мл, что нехарактерно для других белков и пептидов.

Также автором была изучена пролиферативная активность Ретиналамина на клеточные культуры сетчатки и пигментного эпителия крыс Wistar. Анализ результатов воздействия показал статистически достоверную зависимость митогенной активности клеток от концентрации Ретиналамина. Установлено, что клетки пигментного эпителия пролиферируют несколько активнее, чем клетки сетчатки. Результаты, полученные после первой недели культивирования, показали, что наибольшая митогенная активность наблюдается при воздействии на клетки сетчатки и пигментного эпителия Ретиналамина в концентрации 200 нг/мл. Митогенная

активность клеток пигментного эпителия и сетчатки при воздействии Ретиналамина в течение последующих трех недель оказалась максимальной при концентрациях 50 и 100 нг/мл.

Полученные данные указывают на значительную способность Ретиналамина в определенной концентрации тканеспецифически вызывать активную пролиферацию клеток культуры сетчатки и пигментного эпителия. Необходимо указать на многофункциональную способность пептидных препаратов контролировать пролиферативную активность клеток соответствующей ткани и запускать процесс дифференцировки в полипотентной ткани.

При воздействии на дифференцированные клетки взрослого организма в кратковременной культуре наблюдается пролиферативная активность клеток, однако при этом поддерживается и их тканевая специфичность. Необходимо подчеркнуть, что процесс пролиферации не подавляет процесс поддержания тканеспецифической дифференцировки, т.е. два механизма работают синхронно, и клетки в процессе культивирования не теряют признаков дифференцированной ткани. Пептидные регуляторы способны воздействовать как на дифференцированные клетки взрослого организма, запуская пролиферацию клеток и поддерживая при этом тканевую специфичность, так и на полипотентные эмбриональные клетки, индуцируя тканеспецифическую дифференцировку [9].

Задачей исследования была оценка влияния Ретиналамина на органотипическую культуру ткани молодых и старых животных. Для культивирования использовали ткани сетчатки глаза эмбрионов цыплят и новорожденных крыс, то есть молодых организмов, обладающих высоким потенциалом роста и дифференцировки. Кроме того, представляет большой интерес исследование влияния пептидных препаратов на ткани старых организмов, у которых менее выражены ростовые и адаптационные способности. В 1 сут. культивирования во всех образцах наблюдали распластывание эксплантатов ткани на коллагеновой подложке и начало выселения пролиферирующих клеток по периферии эксплантата. Через 3 сут., если в эксперименте происходила стимуляция развития зоны роста, индекс площади экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с индексом площади контрольных эксплантатов. Для выявления эффективных концентраций в культуру тканей эмбриона цыпленка добавляли пептиды в диапазоне концентраций от 0,5 до 100,0 нг/мл. Эффективной концентрацией для Ретиналамина оказалась 20,0 нг/мл. Ретиналамин достоверно стимулировал рост эксплантатов сетчатки на $2,49 \pm 0,3$ у.е. Дальнейшее увеличение дозы не оказывало дополнительного влияния на рост эксплантатов ткани. Под действием Ретиналамина индекс площади культуры ткани увеличился на 25%.

Найденная для каждого пептида эффективная концентрация была использована в последующих сериях опытов — на молодых и старых крысах Wistar. Ретиналамин достоверно стимулировал рост эксплантатов сетчатки молодых крыс на $2,67 \pm 0,12$ у.е., старых на $1,68 \pm 0,12$ у.е. по сравнению с контролем. Действие пептидных биорегуляторов оказалось различным при культивировании ткани молодых и старых крыс. Зона роста была больше при культивировании сетчатки молодых животных, чем старых.

Экспериментальное исследование морфологических изменений, происходящих в заднем отрезке глазного яблока при глаукоме на фоне введения Ретиналамина, было проведено в 2008 г. на модели адреналининдуцируемой глаукомы у 38 кроликов по схеме Е.М. Липовецкой (1966). Эта модель является экспериментальным аналогом ПОУГ и характеризуется формированием глаукоматозного симптомокомплекса, включающего развитие трабекуло- и нейрорпатии в глазу. Проведён морфометрический анализ ганглиозных клеток сетчатки и нейронов зрительного нерва, на фоне воздействия Ретиналамина установлено наиболее выраженное защитное действие на мелкие ганглиозные клетки, в меньшей степени на средние и в последнюю очередь — на крупные клетки. Сохранность общего количества клеток по сравнению с группой сравнения была повышена на 43%. Воздействие препарата выражалось в понижении степени повреждения зрительного нерва и количества гибнущих ганглиозных клеток сетчатки, снижении атрофических процессов в слое их аксонов, повышении активности мюллеровских клеток. Доказано увеличение активности мюллеровских клеток за счет увеличения экспрессии глутамин-синтетазы и индукцибельной синтазы оксида азота, что отражает влияние глии на коррекцию метаболизма [10].

В Уфимском НИИ глазных болезней в 2012 г. исследована репаративная активность пигментного эпителия сетчатки кроликов на фоне применения пептидных биорегуляторов (Ретиналамин). В различные сроки оценено состояние клеток пигментного эпителия в двух группах. В контрольной группе отмечали уплощенные клетки пигментного эпителия с небольшим количеством меланина в цитоплазме даже через 1 месяц после повреждения. В опытной группе многие клетки имели кубическую форму, цитоплазма клеток содержала гранулы меланина различной интенсивности и на 30-е сутки лечения животных отмечали постепенное восстановление пигментного эпителия сетчатой оболочки глазного яблока. Установлено, что применение пептидных регуляторов в послеоперационном периоде способствует ускорению репаративной регенерации пигментного эпителия за счет миграции уплощенных пигментных клеток в очаг повреждения, внутриклеточного накопления гранул меланина, восстановления формы клеток и уменьшения воспалительной реакции собственно сосудистой оболочки [11].

Современные экспериментальные исследования Ретиналамина связаны с поиском альтернативных путей его введения, которые могут облегчить адресную доставку лекарственного вещества и создать его депо у диска зрительного нерва. Препарат применяется субконъюнктивально, в субтеноново пространство, под кожу висков, эндолимфатическим путем, а также методом эндоназального электрофореза. У каждого из этих методов есть как свои преимущества, так и недостатки, такие как низкая концентрация в зоне патологического очага из-за системной абсорбции препарата, длительность курса лечения, парабульбарные гематомы, риск перфорации глазного яблока и др. В связи с этим на базе Сибирского государственного медицинского университета были проведены экспериментальные исследования по применению Ретиналамина путем эпиретинального введения. Проведена серия экспериментов на 20 крысах породы Wistar, разделенных на 2 группы. При морфологическом исследовании сетчатки крыс через 1, 3, 7, 14 и 21 сутки после эпиретинальной инъекции и в основной группе, и в группе сравнения патологических изменений не было выявлено. Слои сетчатки сохраняли нормальное строение на протяжении всего эксперимента [12].

Таким образом, в экспериментальных работах доказано влияние Ретиналамина на пролиферацию и дифференцировку различных клеток в тканях органа зрения. Полученные результаты указывают на его возможную эффективность при таких патологиях, как глаукома, возрастная макулярная дегенерация, травматические повреждения. Остается актуальным вопрос о повышении эффективности лечения Ретиналамином путем его адресной доставки к тканям-мишеням.

Литература/References

- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований. *Успехи геронтологии* 2012; 25(4):696-708. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide bioregulators: the new class of geroprotectors. Message 1. Experimental studies results. *Advances in gerontology* 2012; 25(4):696-708. (In Russ.)].
- Хавинсон В.Х., Разумовский М.И., Балашов Н.В. и др. Влияние пептидов сетчатки на регенерацию нейрорецепторного аппарата глаза. *Реактивность и регенерация тканей* 1990:15. [Khavinson V.Kh., Razumovskiy M.I., Balashov N.V. et al. Retinal peptide influence on the neuroreceptive eye mechanism regeneration. *Reaktivnost' i regeneratsiya tkanei* 1990:15. (In Russ.)].
- Харинцева С.В. Влияние ретилина на фибринолитическую и коагуляционную активность слезной жидкости у больных с тромбозами вен сетчатки. *Экологические интоксикации: биохимия, фармакология, клиника: тезисы докладов Всеросс. конф.* Чита, 1996; 283-285. [Kharintseva S.V. Retilin influence on the tear coagulative activity in the patients with retinal vein thrombosis. *Ecological intoxications: biochemistry, pharmacology, clinics: theses of All-Russ. conference.* Chita, 1996; 283-285. (In Russ.)].
- Анисимов С.В., Бохелер К.Р., Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Изучение действия пептидов вилонина и эпителина на экспрессию генов в сердце мыши с помощью технологии на основе микрочипов. *Бюллетень экспериментальной биологии* 2002; 133(2):340-347. [Anisimov S.V., Bokheler K.R., Khavinson V.N. Study of vilon and epithalon peptides on the gene expression in murine heart with microchip technology. *Bulletin of experimental biology* 2002; 133(2):340-347. (In Russ.)].
- Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Алимова И.Н., Провинциали М., Манчини Р., Франчески К. Эпителин угнетает развитие опухолей и экспрессию онкогена HER-2/NEU в опухолях молочной железы у трансгенных мышей с ускоренным старением. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2002; 133(2):199-202. [Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Alimova I.N., Provintsiali M., Manchini R., Francheski K. Epithalon inhibits tumor development and HER-2/NEU oncogene expression in the mammae tumors in transgenic mice with accelerated aging. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2002; 133(2):199-202. (In Russ.)].
- Бродский В.Я., Хавинсон В.Х., Золотарев Ю.А., Нечаева Н.В., Малинин В.В., Новикова Т.Е. и др. Ритм синтеза белка в культурах гепатоцитов крыс разного возраста. Норма и действие пептида ливагена. *Известия РАН. Серия биологическая* 2001; 5:517-521. [Brodskiy V.Ya., Khavinson V.Kh., Zolotarev Yu.A., Nechaeva N.V., Malinin V.V., Novikova T.E. et al. Protein synthesis rhythm in hepatocytic cultures of mice of different age. *Biology Bulletin* 2001; 5:517-521. (In Russ.)].
- Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. Регулирующее влияние эпителина на продукцию мелатонина и кортизола у старых обезьян. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2001; 131(4):466-468. [Goncharova N.D., Khavinson V.Kh., Lapin B.A. Regulatory effect of Epithalon on production of melatonin and cortisol in old monkeys. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2001; 131(4):466-468. (In Russ.)].
- Трофимова С.В., Хавинсон В.Х. Сетчатка и старение. *Успехи геронтологии* 2002; 9:79-82. [Trofimova S.V., Khavinson V.Kh. Retina and aging. *Advances in gerontology* 2002; 9:79-82. (In Russ.)].
- Хавинсон В.Х., Земчихина В.Н., Трофимова С.В., Малинин В.В. Влияние пептидов на пролиферативную активность клеток и пигментного эпителия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2003; 135(6):700-702. [Khavinson V.Kh., Zemchikhina V.N., Trofimova S.V., Malinin V.V. Peptide influence on the cell and pigment epithelium proliferative activity. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2003; 135(6):700-702. (In Russ.)].
- Алексеев В.Н., Чурилина Н.Ю., Павлова Е.А. Морфометрическое обоснование нейротропного действия пептидов при первичной открытоугольной глаукоме. *Успехи современного естествознания* 2008; 2:49-51. [Alekseev V.N., Churilina N.Yu., Pavlova E.A. Morphometric justification of peptide neuroprotective activity in primary open-angle glaucoma. *Advances in current natural sciences* 2008; 2:49-51. (In Russ.)].
- Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Бикбулатов Р.М. Макулярная дегенерация сетчатки в эксперименте. *Медицинский вестник Башкортостана* 2012; 7(3):53-56. [Bikbov M.M., Faizrahmanov R.R., Yarmukhmetova A.L., Bikbulatov R.M. Retinal macular degeneration in experimental study. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2012; 7(3):53-56. (In Russ.)].
- Исайкина Н.В., Запускалов И.В., Кривошеина О.И. Возможности применения ретиналамина методом эпиретинального введения. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 6:320-326. [Isaykina N.V., Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. Possible application of retinalamin in form of epiretinal therapy. *Modern problems of science and education* 2015; 6:320-326. (In Russ.)].

Поступила: 28.04.2017

УДК 617.7-007.681: 616.8-008.615

Особенности состояния нервной системы больных глаукомой

АЛЕКСЕЕВ В.Н., профессор кафедры офтальмологии, доктор медицинских наук¹;

ЛЫСЕНКО О.И., доцент кафедры глазных болезней, кандидат медицинских наук².

¹Санкт-Петербургский Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Кирочная улица, 41;

²Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, 4.

Резюме

Статья представляет подбор результатов исследований отечественных и зарубежных учёных об особенностях состояния центральной нервной системы у больных глаукомой. Показана возможность влияния отрицательных эмоций, психотравмирующего фактора и стрессового состояния на показатели внутриглазного давления (ВГД) и патогенез первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Приведены результаты изучения личностных особенностей глаукомных больных и особенности их психологического реагирования на заболевание, связанное с потерей зрения. Описаны наиболее характерные для таких больных вегетативные дисфункции и астенодепрессивная симптоматика. Приведены данные о том, что патология цервикального отдела позвоночника может способствовать повышению ВГД. Собраны данные исследований, подтверждающих положительное влияние уменьшения нарушений у глаукомных больных на течение патологического

процесса. Представлены доказательства сходства ПОУГ с нейродегенеративными заболеваниями Альцгеймера и Паркинсона. Приведены подтверждения того, что больные глаукомой очень часто страдают ещё и официально признанными психосоматическими заболеваниями, а также результаты исследований, доказывающих положительное влияние психотропной фармакотерапии, релаксационных методов лечения и умеренных физических нагрузок на течение глаукомного процесса. Статья убедит практикующих офтальмологов в том, что усилия, направленные на нормализацию состояния высшей нервной деятельности глаукомных больных, являются патогенетически обоснованными и могут поддерживать желание таких больных соблюдать рекомендации врача.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, нервная система, стресс, нейродегенеративные заболевания, психосоматическая патология, шейный отдел позвоночника.

ENGLISH

Specifics of the nervous system condition in glaucoma patients

ALEKSEEV V.N., Med.Sc.D., Professor of the Ophthalmology Department¹;

LYSENKO O.I., Ph.D., Associate Professor, Ophthalmology Department².

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

²Kuban State Medical University, 4 Sedin Street, Krasnodar, Russian Federation, 4350063.

Для контактов:

Лысенко Ольга Игоревна, e-mail: lysenko.ol@gmail.com

Abstract

We present a literature review of Russian and foreign studies on the specifics of the nervous system condition in glaucoma patients. The review demonstrates the possible influence of negative emotions, traumatic factors and stress state on the intraocular pressure (IOP) level and the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. The article describes personality characteristics of glaucoma patients and especially their psychological response to the disease associated with loss of vision. We note most typical for these patients dysfunctional vegetative symptoms and astheno-depressive syndrome. Data on how cervical spine pathology can increase IOP level is cited. We gather research data confirming the positive effect of reducing sleep disorders in glaucoma patients on the course of the pathological process and the evidence of primary

open-angle glaucoma similarity to such neurodegenerative diseases as Alzheimer's and Parkinson's. The study results confirm that glaucoma patients often suffer from officially recognized psychosomatic diseases. Consequently, psychotropic drug therapy, relaxation therapies and moderate physical activity may have a positive effect on the stabilization of glaucoma process. The article aims to convince practicing ophthalmologists that directing efforts on normalizing the state of higher nervous activity in glaucoma patients is pathogenetically justified and can maintain the desire of patients to comply with the doctor's recommendation.

KEYWORDS: glaucoma, nervous system, stress, neurodegenerative diseases, psychosomatic pathology, cervical spine.

Открытоугольная глаукома является наиболее распространённой формой глаукомы и одной из основных причин необратимой слепоты во всем мире. Это — тяжёлое заболевание с неясной этиологией и сложными, недостаточно изученными звеньями патогенеза. Проблема глаукомы является одной из важнейших в современной офтальмологии. Из-за того, что население планеты стареет — увеличивается распространенность данной патологии. Мировая статистика заболеваемости свидетельствует о росте частоты первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). По прогнозам численность больных глаукомой во всём мире может достигнуть 79,6 млн человек. Эта патология на сегодняшний день остаётся важной и спорной проблемой как с медицинской, так и с социальной точек зрения [1-9].

Глаукомный патологический процесс всегда имеет строго однонаправленный отрицательный вектор развития. Несмотря на многочисленные исследования этиологии и патогенеза ПОУГ, у большинства больных с длительным течением заболевания, даже на фоне нормализованного внутриглазного давления (ВГД), происходит прогрессивное ухудшение зрительных функций с переходом заболевания в более тяжелую стадию. Повышенное ВГД — основная причина повреждения зрительного нерва у больных глаукомой, и снижение офтальмотонуса остается основным направлением лечения таких больных. Воздействия, направленные исключительно на понижение ВГД, не в состоянии полностью обеспечить сохранность зрительных функций, поэтому нормализация ВГД не может обеспечить стабилизацию глаукоматозного процесса. Когда запущены механизмы самоуничтожения нервной ткани, заболевание может характеризоваться прогрессивным течением даже на фоне нормализованного уровня офтальмотонуса. Существование глаукомы с нестабильными зрительными функциями на фоне нормализованного ВГД и глаукомы

с аномальным течением позволяет предположить, что в патогенезе этого заболевания немалую роль играют дисфункция корково-подкорковых структур центральной нервной системы и сосудистые нарушения [10-17].

Психологический стресс — это следствие сильного нервного перенапряжения, вызванного каким-либо переживанием. Любые эмоции, как положительные, так и отрицательные, приводят к реакции организма, поскольку сопровождаются особыми физиологическими процессами, например, выбросом в кровь веществ, оказывающих влияние на работу внутренних органов. Отрицательные эмоции могут вызывать внутриглазную гипертензию и развитие глаукомы. В условиях длительной психотравмирующей ситуации ответная реакция на стресс проявляется в виде поражения отдельных органов и систем организма и возможным появлением глаукомы. Стресс вызывает непосредственное повышение ВГД у пациентов с глаукомой, в то время как хронический стресс в конечном счете ведет к повышению офтальмотонуса у любого человека. Стресс увеличивает риск глазной гипертензии в среднем в 2,8 раза. В результате исследований обнаружилось, что у 100% пациентов с глаукомой начало заболевания совпало с неприятной ситуацией в жизни. По другим данным, наличие выраженного психотравмирующего воздействия имеет место в анамнезе примерно у 2/3 пациентов, страдающих этим заболеванием. Психологический стресс может не только способствовать возникновению глаукомы, но и вызывать повышение ВГД у больных, уже страдающих этой патологией, ухудшать её течение. В офтальмологической литературе сущность «психического влияния» трактуется либо как эмоциональное напряжение, являющееся пусковым механизмом развития глаукомы в уже пораженном болезнью глазу, либо как эмоциональная неустойчивость, предрасполагающая к развитию первичной глаукомы [18-20].

Многочисленные лабораторные исследования также подтверждают, что стресс может играть значительную роль в развитии глаукомы и ухудшении состояния целостности зрительного нерва. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эмоциональный стресс, кроме гипоталамо-надпочечниковой реакции, находит специфическое проявление в деятельности различных функциональных систем организма. При конфликтных ситуациях в одних случаях проявляются сосудистые нарушения, в других — нарушения функции почек, щитовидной железы и других желез внутренней секреции и т. д., при этом происходит избирательное нарушение механизмов саморегуляции отдельных, наиболее ослабленных систем. Получены данные о том, что психоэмоциональное напряжение, повышенная тревожность, стрессовые ситуации вызывают сужение кровеносных сосудов в человеческом теле, включая глаза. Со стороны органа зрения это проявляется нарушениями гидродинамики, патологическими изменениями сосудов сетчатки и переднего отдела глаза, а также увеличением частоты развития глаукомы. Беспокойство не только воздействует на кровяное давление, которое связано с глаукомой, но также и увеличивает тенденцию крови свернуться, вызывает вазоспазм в ретинальных артериях. Спазмы кровеносных сосудов глазного яблока, вызванные стрессом, косвенно могут способствовать повреждению зрительного нерва и потере зрения у глаукомных больных. При этом окислительные реакции атакуют ДНК, белки, липиды, вызывая их модификацию, и производят вредные эффекты в разных областях тела. Это поддерживает патофизиологические механизмы дегенеративного повреждения зрительного анализатора у больных глаукомой [21-27].

Многочисленные исследования свидетельствуют, что в патогенезе открытоугольной глаукомы задействованы аутоиммунные механизмы. Одной из причин аутоиммунных реакций является нарушение целостности гистогематических барьеров, в норме отделяющих забарьерные органы и ткани от крови и, соответственно, от иммунной агрессии лимфоцитов. По всей видимости, по данному механизму может развиваться глаукома, так как глаз является забарьерным органом, имеющим множество тканей, обладающих аутоантигенными свойствами. Существуют многочисленные литературные данные о деструктивных изменениях соединительной ткани как в переднем, так и в заднем отделах глазного яблока при открытоугольной глаукоме, а она, как известно, является мишенью для аутоиммунных процессов. У пациентов с глаукомой волокна зрительного нерва могут быть повреждены в результате собственных атакующих аутоиммунных реакций, такой же процесс происходит при рассеянном склерозе и других аутоиммунных заболеваниях. Хорошо известно, что стресс влияет

на нормальное функционирование иммунной системы и что устранение стресса помогает контролировать или улучшить аутоиммунные заболевания. Поэтому стресс может играть значительную роль в развитии глаукомы и ухудшении состояния целостности зрительного нерва в течение долгого времени [28-36].

В монографии Р. Бинга и Р. Брукнера под редакцией Е.Ж. Трона «Мозг и глаз» (1959) упоминается исследование немецких ученых, где описывается «органическая гибель нервных клеток в трех слоях наружного колленчатого тела у обезьяны после экспериментального повреждения сетчатки». В 2006 г. в литературе появилась первая клинко-морфологическая работа N. Gupta о нейродегенеративных изменениях центральной нервной системы человека при глаукоме. Посмертные исследования головного мозга страдающих этой патологией выявили амилоидные отложения и изменения, являющиеся характерной чертой нейродегенеративных заболеваний в хиазме, наружных колленчатых телах, зрительной лучистости и даже в затылочных долях. Похожие результаты морфологического исследования головного мозга у пациента с глаукомой были найдены учёными из Санкт-Петербурга в 2012 г. По полученным данным, в зрительном нерве макроскопически наблюдалась выраженная атрофия с потерей значительного количества аксонов. Латеральные колленчатые тела были уменьшены в размерах в связи с дегенерацией большого количества нейронов. При микроскопическом исследовании установлены уменьшение радиуса нейронов и их ядер, комковатая, зернистая цитоплазма, а также большое количество пигмента липофусцина — одного из маркеров атрофии. В зрительной коре головного мозга больных выявлено видимое даже невооруженным глазом уменьшение толщины клеточного слоя. Поэтому в настоящее время обсуждается точка зрения, что глаукома — это нейродегенеративное заболевание всего зрительного анализатора, когда необратимый функциональный дефицит наступает как следствие дисфункции и смерти нервных клеток. Порочный круг нарушений белкового обмена, окислительного стресса, тканевой гипоксии и возрастные расстройства являются доказательством связи прогрессирующей глаукомной оптической нейропатии с нейродегенеративными болезнями Альцгеймера и Паркинсона. Таким образом, можно говорить о диффузном распространении нейродегенеративного процесса при этих заболеваниях. Результаты таких исследований помогают понять прогрессирующее течение глаукомной оптической нейропатии при нормализованном офтальмотонусе и обосновать необходимость нейропротекторной терапии у глаукомных больных. Поражения центральной нервной системы присутствуют, когда у больных глаукомой обнаруживаются изменения в полях зрения, снижающие светочувствительность сетчатки в два раза.

Но не только это делает данные нейродегенеративные заболевания похожими друг на друга. Их сближает также возраст пациентов, увеличение распространенности в возрастных популяциях, избирательное поражение одного вида нейрона, механизм гибели нервной клетки. Объективным методом диагностики болезни Альцгеймера на сегодняшний день является магнитно-резонансная томография. Высказывается предположение, что в скором времени по изменениям головного мозга, выявленным в ходе этого исследования, можно будет диагностировать и глаукому. На современном этапе диагностические возможности аппаратов магнитно-резонансной томографии позволяют определить размеры не только зрительного нерва, но и других структур зрительного тракта. Так, в 2009 г. F.G. Garaci показали достоверное уменьшение диаметра зрительного нерва и снижение плотности сигнала с области зрительной лучистости у пациентов с глаукомой на различных стадиях заболевания. Зависимость изменений от стадии заболевания была очень высокой. Вопрос о том, что является первичным поражением при глаукоме — гибель нейронов в зрительной коре или в сетчатке остается открытым до сих пор [37-47].

Многие исследователи отмечают связь глаукомы с официально признанными психосоматическими заболеваниями: артериальной гипертонией, сахарным диабетом, вазоспастическим синдромом. Лечение таких пациентов преимущественно занимаются врачи общей практики. Пациенты, направленные на обследование к офтальмологу от терапевтов, неврологов, эндокринологов, становятся наиболее многочисленным источником пополнения списка лиц с впервые установленным диагнозом «глаукома». Заболеваемость глаукомой среди больных сахарным диабетом колеблется от 4,7 до 14,1%. Повышение артериального давления на 10 мм рт.ст. приводит к росту офтальмотонуса на 0,43 мм рт.ст. Системное лечение стероидами приводит к повышению офтальмотонуса у 40% больных с бронхиальной астмой. В 1910 г. офтальмолог Блессинг выявил спазм сосудов сетчатки у пациентов в момент приступа мигрени. Роль вазоспазма в развитии глаукомной нейрооптикопатии стала изучаться после сообщений C.D. Phelps и J.J. Corbet в 1985 г. о том, что около половины больных с глаукомой псевдонормального давления страдают мигренью. Ю.С. Астахов с соавт. (2007) и Д. Кански (2010) также считают, что мигрень является фактором риска развития открытоугольной глаукомы [48-52].

Также одним из факторов в прогрессии глаукомы является нарушение сна. Вегетативная нервная система регулирует поддержку гомеостаза, поэтому при любом изменении в глазу происходит изменение исходного вегетативного тонуса, смещая его в сторону ваготонии или симпатикотонии, что при-

водит к синдрому вегетативной дисфункции. Гипоталамус имеет множество связей как с отделами центральной нервной системы, так и с эндокринными железами, таким образом, при вегетативных дисфункциях будут нарушаться эмоционально-психический статус, функции эндокринных желез. Это будет проявляться непосредственно вегетативными нарушениями во всем организме. Следовательно, должны произойти нарушения: поведения, сна, обменных процессов, функции желудочно-кишечного тракта, изменение тонуса сосудов и работы сердца. Данную теорию подтверждают работы, основанные на биоэлектрической активности головного мозга у больных глаукомой и пациентов, не страдающих этим заболеванием. Изучены особенности вегетативных реакций при глаукоме. Они подтвердили соответствие патогенетических механизмов развития заболевания, которые заключались в усилении симпатических влияний на глаз в начальных стадиях глаукомы. Наиболее частыми вегетативными нарушениями оказались: расстройство сна у 77% глаукомных больных, нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта — запоры или частые позывы к дефекации и мочеиспусканию (60%), приступообразные головные боли сжимающего или пульсирующего характера (50%), сердцебиение (29%). Некоторые работы были основаны на поиске подобных синдромов у лиц с подозрением на глаукому. Нерегулярное и неправильное дыхание происходит в расстройствах сна, приводит к уменьшению кислорода в потоке крови. Снижение кислорода в конечном счете приводит к повреждению зрительных нервов и вызывает прогрессирование глаукомного процесса. Около 70% людей с глаукомой нормального давления имеют расстройства сна. Уменьшение расстройств сна и снижение напряженности приводит к улучшению потребления кислорода в течение ночи. Это кажется значимым, в дополнение к стандартной терапии глаукомы улучшает эмоциональное состояние и качество жизни пациента. Одно из наиболее эффективных средств устранения нездорового стресса — самовосстановление во внутреннем осознании. Больным глаукомой необходимо использовать самовосстановление, чтобы устранить или уменьшить психоэмоциональное напряжение и эмоции, сопровождающие заболевание, которое может привести к слепоте, чтобы успокоить свою жизнь, улучшить сон и помочь сохранить зрение [52-55].

Пациенты с глаукомой, как правило, имеют эмоционально неустойчивые черты личности, что делает их более склонными к стрессовым расстройствам. Анализ исследований особенностей психологического реагирования на заболевание разделил больных глаукомой на две группы. В первой — только 14% пациентов имели гармоничный тип реагирования: трезвую оценку своего состояния, стремление содействовать успеху лечения, нежелание

обременять других тяготами ухода за собой. 21% больных реагировал по эргопатическому типу — «уход от болезни в работу», старание обследоваться и лечиться так, чтобы оставалась возможность продолжения трудовой деятельности. 45% демонстрировали неврастеническое поведение по типу «раздражительной слабости», с последующим раскаянием за беспокойство и несдержанность. У 21% присутствовала апатическая реакция: полное безразличие к своей судьбе, к исходу болезни, результатам лечения. Во 2-й группе 39% имели обсессивно-фобический тип реагирования — тревожная мнительность, прежде всего касающаяся опасений маловероятных осложнений болезни, неудач лечения. В 12% случаев отмечен эгоцентрический тип реагирования — «уход в болезнь», выставление напоказ своих страданий, требование исключительной заботы, у 26% — анозогностический — непризнание себя больным, отказ от лечения, и в 26% случаев — меланхолический — удрученность болезнью, неверие в возможное улучшение от проводимого лечения с активными депрессивными высказываниями [56-58].

Рассматривая глаукому как тяжелое хроническое заболевание, приводящее к необратимому прогрессирующему снижению зрительных функций и слепоте, следует отметить, что наряду с проведением объективного обследования необходима оценка субъективного компонента состояния больного. Это обусловлено тем, что зрение не только обеспечивает ориентацию в пространстве, но и в значительной мере влияет на эмоциональное благополучие. Нарушение зрительных функций у больных глаукомой оказывает отрицательное влияние на все показатели качества жизни. Даже при отсутствии выраженных зрительных нарушений, у 50-80% больных глаукомой осознание неизлечимости заболевания и страх возможной слепоты вызывают негативные эмоции. Связанная с ними астенодепрессивная симптоматика у больных глаукомой проявляется снижением работоспособности, подавленным настроением, отсутствием уверенности в себе, интереса к происходящему, утомляемостью, эмоциональной лабильностью, повышенной тревожностью вплоть до панических атак. Глаукома нередко сопровождается соматоформными вегетативными симптомами, напминающими соматическое заболевание с отсутствием органических проявлений, которые можно отнести к какой-либо известной медицине болезни. Наиболее часто встречающимися вегетососудистыми нарушениями являются: головная боль, головокружение, изменение артериального давления, сердцебиение, нарушение сна, снижение аппетита. Депрессия у этих больных проявляется озлобленностью, раздражительностью, агрессией по отношению к окружающим. Вспышки раздражения могут быть вызваны болями, неприятными ощущениями [59-63].

Существенное значение в решении проблемы лечения глаукомы имеют эффективные препараты и желание больных правильно, постоянно лечиться, соблюдать рекомендации врача. Совокупность психологических и социальных факторов формирует актуальное психологическое состояние больных глаукомой. Психологическая дезадаптация нередко приводит к неадекватной реакции на назначения врача. Изменения привычного образа жизни, связанные с необходимостью строго выполнять рекомендации офтальмолога, отсутствие очевидного улучшения от проводимой терапии, значительные финансовые затраты для приобретения лекарственных средств очень болезненно переносятся пациентами и часто являются поводом для отказа от предписанной терапии. Нарушения режима закапывания гипотензивных капель или полный отказ от лечения выявляются примерно у 50-60% больных глаукомой. Пациенты с анозогностическим, эйфорическим и эргопатическим типом психологического реагирования требуют особого внимания как группа риска прогрессирования заболевания из-за отказа от лечения или нерегулярного выполнения рекомендаций врача [64-67, 71].

Причиной ухудшения качества жизни больных глаукомой может быть осознание самого факта заболевания. Исследования показали, что все пациенты испытывают тревогу по поводу своего заболевания независимо от стадии глаукомы, степени компенсации ВГД и тактики лечения. Больше половины больных глаукомой испытывают страх при визите к офтальмологу, так как ожидают неблагоприятных результатов осмотра. Этот страх сильнее выражен у более молодых и менее образованных людей. Другой причиной ухудшения качества жизни больных глаукомой может стать само лечение заболевания. Существуют разные механизмы этого явления. Ежедневный приём медикаментов может напомнить человеку о самой болезни, понизить настроение вплоть до депрессии. Трудности с закапыванием глазных капель раздражают и ухудшают настроение таких больных, отрицательно влияют на психоэмоциональное состояние и побочные эффекты терапии: жжение, зуд, покраснение, ухудшение сумеречного зрения, затруднения при чтении и вождении автомобиля [68-82].

Астенодепрессивная симптоматика, особенно характерная для больных глаукомой старше 60 лет, становится причиной снижения работоспособности и социальной активности. Слабовидящие люди интровертированы в большей степени, меньше вовлечены в общественные отношения и направлены на активное взаимодействие с окружающей средой, чем здоровые. Пониженное зрение создаёт серьезные проблемы с передвижением, приводит к развитию мышечной гипотонии. Регулярные физические нагрузки столь же важны для пациентов с глаукомой, как и обязательный отдых, и адекватное

количество сна. Во время физических нагрузок и особенно при мышечном утомлении происходит снижение ВГД. Атлетические упражнения, бег, занятия йогой, способствующие понижению диастолического кровяного давления, приводят к уменьшению офтальмотонуса. При занятиях спортом, которые способствуют повышению диастолического кровяного давления (например, поднятие тяжестей), ВГД повышается. Ношение зеленых очковых стекол тоже может быть полезно. Как правило, «холодные» цвета, типа сине-зеленого, синего, индиго и фиолетового, используются непосредственно в глазах с глаукомой, так как они стимулируют парасимпатическую нервную систему, сокращая зрачок и увеличивая дренаж водянистой влаги, уменьшают ВГД. Синтоническое светолечение, используя цветное возбуждение сетчатки, увеличивает поле зрения. Свет от ламп накаливания и флуоресцентных ламп имеет дефицит этих «холодных» цветов, приводя к хроническому напряжению, и способствует глаукоме. Имеются данные о благоприятном влиянии массажа на течение глаукомного процесса. Ежедневный массаж глаз и глазниц может помочь достигать более низкого офтальмотонуса, улучшая дренаж водянистой влаги, лимфы и венозной крови [83-86].

Снижению офтальмотонуса способствуют психотропная фармакотерапия и психорелаксация. В результате лечения больных глаукомой препаратом Фенотропил, использования аутогенных тренировок были получены позитивные изменения, которые выражались в редукции астенодепрессивного состояния с улучшением фона настроения, уменьшением утомляемости и адинамией; появлении планов на будущее; стабилизации межличностных, внутрисемейных отношений; улучшении социальной адаптации и качества жизни пациентов, что положительно сказывалось на выполнении назначений врача и в целом на лечении больных [56-58, 87-89].

Подтверждением положительного влияния психотропной терапии на течение глаукомного процесса является гипотензивный эффект большинства нейролептиков и транквилизаторов. Эти препараты оказывают благоприятное влияние на течение глаукомы, не только нормализуют ВГД, но и улучшают трофику тканей, что имеет немаловажное значение для сохранения зрительных функций при этом заболевании. Р.М. Цок, О.В. Киндрат (1983) включили транквилизаторы бензодиазепинового ряда (тазепам, диазепам и феназепам) по 10 мг на ночь в комплекс медикаментозного лечения 104 больных открытоугольной и закрытоугольной глаукомой разных стадий и с различным состоянием офтальмотонуса. Авторы отметили гипотензивный эффект бензодиазепинов, обусловленный усилением оттока водянистой влаги, у большей части пациентов. При этом зрительные функции при открытоугольной

глаукоме повысились в большей степени, чем при закрытоугольной. Авторы расценивают положительное влияние бензодиазепиновых транквилизаторов при первичной глаукоме как результат их действия на подкорковые гипоталамо-лимбические структуры головного мозга. В экспериментальных работах О.В. Киндрат (1979) на кроликах с вживленными в базомедиальное ядро миндалины и дорсальный гиппокамп электродами установлено, что электростимуляция гипоталамо-лимбических структур головного мозга вызывает повышение ВГД на 18-23%. Бензодиазепиновые транквилизаторы, как известно, избирательно действуют на эту область, снижая ее возбудимость и вызывая торможение связей между лимбической системой и корой головного мозга. К.А. Erickson-Lamy et al. (1984) в исследовании на обезьянах получили четкий гипотензивный эффект от применения диазепама, но не выявили изменения притока водянистой влаги в глаз и предположили, что диазепам снижает ВГД путем расслабления наружных глазных мышц. У части больных открытоугольной глаукомой при глубокой передней камере антидепрессанты не только не повышают ВГД, но вызывают четкое его снижение путем центрально обусловленного уменьшения продукции водянистой влаги [90-95].

Имеются сообщения о значительном и устойчивом снижении повышенного ВГД при местном применении в виде капель нейролептиков — производных бутирофенона (галоперидола, трифлуперидола и др.) и нормотимика оксibuтирата лития, о лечебном эффекте при их использовании. Эти данные, несомненно, свидетельствуют о больших возможностях и неиспользованных положительных побочных эффектах психотропных препаратов [96-103].

Взаимосвязь между изменениями цервикального отдела и некоторой глазной патологией установлена при проведении экспериментальных и клинических исследований. В позапрошлом столетии, в 1866 г., появилась печатная работа проф. Е.В. Адамюка «О влиянии симпатического нерва на внутриглазное давление», где глаукома рассматривалась как секреторный невроз, вызванный раздражением шейных симпатических узлов. При изучении регуляторной роли центральной нервной системы и отдельных нервов, влияющих на глаз, советскими учеными было получено много ценных данных. В двадцатых годах прошлого столетия В.П. Рошин подтвердил роль симпатической нервной системы в происхождении глаукомы. Дальнейшие экспериментальные исследования, проведенные Л.С. Левиной (1941), А.Б. Десятниковым (1953), И.Ф. Синициным (1971), показали, что раздражение или экстирпация верхнего шейного симпатического ганглия приводит к колебаниям ВГД. И.Б. Каплан и А.Т. Гуднева (1980) у 32% больных с ВГД 27-33 мм рт.ст. добились его понижения до нормальных показателей путём

лечения шейного отдела позвоночника. А.М. Гринштейн (1957), Г.Н. Григорьев (1969), а также Д.И. Антонов (1970) указывали на встречающиеся иногда приступы одностороннего выпадения поля зрения или его части, сочетающиеся со спазмом артерии сетчатки при поражении шейных симпатических структур [8, 83, 84, 103-105].

Авторы статьи выражают надежду, что представленный в статье материал обратит внимание практикующих офтальмологов на наличие психологической дезадаптации у больных глаукомой. Возможно, включение в комплекс фармакологической коррекции седативных препаратов, антидепрессантов, транквилизаторов, лечебной физкультуры, психотерапевтических методов коррекции и др. сможет повысить эффективность патогенетической терапии. Измерение ВГД следует признать обязательным методом обследования пациентов с соматической патологией, даже в тех случаях, когда они направлены к врачу-офтальмологу с другой целью (например, для осмотра глазного дна). Выявление глаукомы должно являться задачей врачей всех специальностей.

Литература/References

1. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М.: Медицина, 2001; 352 с. [Volkov V.V. Glaucoma pri psevdonormal'nom davlenii [Glaucoma with pseudonormal pressure]. Moscow: Meditsina Publ., 2001; 352 p. (In Russ.).]
2. Романова Т.Б., Романенко И.А. Диспансеризация глаукомы: прошлое и настоящее. *Клиническая офтальмология* 2007; 8(2):23. [Romanova T.B., Romanenko I.A. Clinical examination of glaucoma: past and present. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2007; 8(2):23. (In Russ.).]
3. Goldberg I. How common is glaucoma worldwide? *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3): 262-267.
4. Kitazawa Y., Kreigstein G.K. Glaucoma in the 21st century. London: Mosby-Wolfe, 2000. P. 3-8.
5. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинко-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2011; 3:97-100. [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1). *RMJ Clinical Ophthalmology* 2011; 3:97-100. (In Russ.).]
6. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинко-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2012; 1:19-22. [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2). *RMJ Clinical Ophthalmology* 2012; 1:19-22. (In Russ.).]
7. Либман Е.С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы. *Глаукома* 2009; 1, прилож.:2-3. [Liebman E.S. Epidemiological characteristics of glaucoma. *Glaucoma* 2009; 1:2-3. (In Russ.).]
8. Кански Д. Клиническая офтальмология. Глава 13 «Глаукома» М.: Логосфера, 2010: 104 с. [Kanski D. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. Chapter 13 «Glaucoma». Moscow, Logosfera Publ., 2010: 104 p. (In Russ.).]
9. Курешева Н.И. Международный конгресс по глаукоме. В кн.: *Глаукома*, 2008; 1:161. [Kuryseva N.I. International Congress of glaucoma. In: *Glaucoma*, 2008; 1:161. (In Russ.).]
10. 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. [Erichov 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.).]
11. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российской глаукомного общества. *Медицинские и биологические проблемы жизнедеятельности* 2012; 8(2):57-69. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Risk factors, pathogens development and progression of the results of a multicenter study of Russian glaucoma society. *Meditsinskie i biologicheskie problemy zhiznedeatelnosti* 2012; 8(2):57-69. (In Russ.).]
12. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2014; 2(12):74-84. [Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. Primary open-angle glaucoma: patient's age and disease duration at which blindness may occur. *Meditsinskie i biologicheskie problemy zhiznedeatelnosti* 2014; 2(12): 74-84. (In Russ.).]
13. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 2008; 360. [Nesterov A. P. *Glaukoma*. [Glaucoma]. Moscow, Meditsina Publ., 2008: 360 p. (In Russ.).]
14. Morrison J.C., Johnson E.C., Shepard A.R., Cepma W.O., Clark A.F. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in a rat model of glaucoma with chronic elevated intraocular pressure resulting from aqueous humor outflow obstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2101-2007.
15. Quigley H.A., West S.K., Rodriguez J., Muñoz B., Klein R., Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of hispanic subjects. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1819-1826.
16. Ritch R., Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation Syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 45:265-315. doi:org/10.1016/S0039-6257(00) 00196-X.
17. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 921-937. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.01.047.
18. Лакосина Н.Д. Клиническая психология. М.: МЕДпресс-информ, 2007; 416 с. [Lakosina N.D. *Klinicheskaya psikhologiya*. [Clinical psychology]. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2007. 416 p. (In Russ.).]
19. Личко А.Е., Иванов И.Я. Медико-психологическое обследование соматических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1980; 4:1195-1198. [Lichko A.E., Ivanov I.Ya. Medical and psychological examination of somatic patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 1980; 4:1195-1198. (In Russ.).]
20. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 432 с. [Mendelevich V.D. *Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya*. [Clinical and medical psychology]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2008; 432 p. (In Russ.).]
21. Izzotti A., Bagnis A., Saccà S.C. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res* 2006; 612(2):105. doi.org/10.1016/j.mrrev. 2005.11.001.
22. Cort A., Yucel I. Oxidative and nitrate stress markers in glaucoma. *Free Radical Biology & Medicine* 2008; 45:367-376.
23. Bleich S., Junemann A., Von Ahsen N., Lausen B., Ritter K., Beck G., Nauman G.O., Kornhuber J. Homocysteine and risk of open-angle glaucoma. *J Neural Transmission* 2002; 109:1499-1504. doi: 10.1007/s007020200097.
24. Bleich S., Roedl J., Von Ahsen N., Schlötzer-Scherardt U., Reulbach U., Beck G., Kruse F.E., Naumann G.O., Kornhuber J., Junemann A.G. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:162-164. doi: org/10.1016/j.ajo.2004.02.027.

25. Evelson P., Travacio M., Repetto M., Escobar M., Llesuy S., Lissi E. Evaluation of total reactive antioxidant potential (TRAP) of tissue homogenates and their cytosols. *Arch Biochem Biophys* 2001; 388:261-266. doi:10.1006/abbi.2001.2292.
26. Ferreira S., Lerner F., Brunzini R., Evelson P., Llesuy S. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 62-69. doi:org/10.1016/S0002-9394(03)00788-8.
27. Ferreira S., Lerner F., Brunzini R., Evelson P., Llesuy S. Anti-oxidant status in the aqueous humour of patients with glaucoma associated with exfoliation syndrome. *Eye* 2009; 23:1691-1697. doi:10.1038/eye.2008.352.
28. Ferreira S.M., Lerner F., Brunzini R., Reides C.G., Evelson P.A., Llesuy S.F. Time course changes of oxidative stress markers in rat experimental glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:4635-4640. doi:10.1167/iov.09-5044.
29. Cookson M.R., Mc Neil C., Figlewicz D., Shaw P.J. Super-oxide-induced nitric oxide release from cultured glial cells. *International Brain Research* 2001; 911: 203-210. doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02688-9.
30. Russek H.I., Russek L.G. Is emotional stress an etiologic factor in coronary heart disease. *Psychosom. Med* 1976; 17:63-67. doi. org/10.1016/S0033-3182(76)71145-9.
31. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: Mechanisms and consequences. *Progress in Retin Eye Res* 2006; 25:490-513. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2006.07.003.
32. Calandrella N., Scarsella G., Pescosolido N., Risuleo G. Degenerative and apoptotic events at retinal and optic nerve level after experimental induction of ocular hypertension. *Mol Cell Biochem* 2007; 301:155-163. doi: 10.1007/s11010-006-9407-0.
33. Ferreira S.M., Lerner S.F., Brunzini R., Evelson P.A., Llesuy S.F. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:62-69. doi: 10.1016/S0002-9394(03)00788-8.
34. Koliakos G., Konstas A., Schlötzer-Schrehardt U., Hollo G., Katsimbris I., Georgiadis N., Ritch R. 8-isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Brit J Ophthalmol* 2003; 3 (87):353-356.
35. Koliakos G., Schlötzer-Schrehardt U., Konstas A.G., Bufidis T., Georgiadis N., Dimitriadou A. Transforming and insulin-like growth factors in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Graef Arch Clin Exper Ophthalmol* 2001; 239:482-487. doi.: 10.1007/s004170100287.
36. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem* 2006; 97:1634-1658. doi: 10.1111/j.1471-4159.
37. Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А. Глаукома и нейродегенеративные заболевания. *Национальный журнал глаукома* 2012; 1:62-68. [Erichiev V.P., Tumanov V.P., Panushkina L.A. Glaucoma and neurodegenerative diseases. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2012; 1:62-68. (In Russ.)].
38. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Фомин А.В. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике болезни Альцгеймера. *Национальный журнал глаукома* 2013; 1:5-10. [Erichiev V.P., Panushkina L.A., Fomin A.V. Optical coherence tomography of the retina and the optic nerve in the diagnostics of Alzheimer's disease. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 1:5-10. (In Russ.)].
39. Еричев В.П., Панюшкина Л.А. Диагностическая ценность функциональных и морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Национальный журнал глаукома* 2014; 2:5-10. [Erichiev V.P., Panushkina L.A. The diagnostic value of functional and morphometric parameters of the retina and optic nerve in patients with Alzheimer's disease. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2014; 2:5-10. (In Russ.)].
40. Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L., Yucel Y.H. Human glaucoma and neuronal degeneration in the intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus and visual cortex of the brain. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6): 674-678.
41. Gupta N., Zhang Q., Kaufman P.L., Weinreb R.N., Yucel Y.H. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exp Eye Res* 2007; 84(1):176-184. doi: org/10.1016/j.exer.2006.09.013.
42. Gupta N., Fong J., Ang L.C., Yucel Y.H. Retinal tau pathology in human glaucomas. *Can J Ophthalmol* 2008; 43:53-60. doi: 10.3129/j07-185.
43. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yucel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis Res* 2011; 51(2):243-250. doi: org/10.1016/j.visres.2010.08.003.
44. Luthra A., Gupta N., Kaufman P.L., Weinreb R.N., Yucel Y.H. Oxidative injury in neural and vascular tissue of the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Exp Eye Res* 2005; 80(1):43-49. doi: org/10.1016/j.exer.2004.08.016.
45. Kessing L.V., Lopez A.G., Andersen P.K., Kessing S.V. No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16:47-51. doi: 10.1097/IJG.0b013e31802b3527.
46. Wostyn P., Audenaert K., De Deyn P.P. Alzheimer's disease and glaucoma: is there a causal relationship? *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1557-1559. doi: 10.1136/bjo.2008.148064.
47. Чеченина Н.Г., Шапошникова И.В., Фролова Е.А., Лемберг О.В. Основные источники выявления глаукомы на амбулаторном приеме. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2008; 9(4):120. [Chechenina N.G., Shaposhnikova I.V., Frolova E.A., Lemberg O.V. The main sources of glaucoma detection at the outpatient reception. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2008; 9(4):120. (In Russ.)].
48. Курпатов А., Аверьянов Г. Пространство психосоматики. СПб., 2006. 192 с. [Kurpatov A., Avey'yanov G. Prostranstvo psikhosomatiki. [Psychosomatic space]. Saint Petersburg, 2006. 192 p. (In Russ.)].
49. Романова Т.Б., Романенко И.А. Диспансеризация глаукомы: прошлое и настоящее. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2007; 8(2):23. [Romanova T.B., Romanenko I.A. Clinical examination of glaucoma: past and present. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2007; 8(2):23. (In Russ.)].
50. Чеченина Н.Г., Шапошникова И.В., Фролова Е.А., Лемберг О.В. Основные источники выявления глаукомы на амбулаторном приеме. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2008; 9(4):120. [Chechenina N.G., Shaposhnikova I.V., Frolova E.A., Lemberg O.V. The main sources of glaucoma detection at the outpatient reception. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2008; 9(4):120. (In Russ.)].
51. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6):361-370.
52. Афендулова И.С., Захарова И.А. Влияние психоэмоционального стресса на развитие первичной глаукомы. *Глаукома* 2008; 4:35-36. [Afendulova I.S., Zakharova I.A. Influence of emotional stress on the development of primary glaucoma. *Glaukoma* 2008; 4:35-36. (In Russ.)].
53. Peczon J.D., Grant W.M. Sedatives, stimulants and intraocular pressure in glaucoma. *Arch Ophthalmologica* 1964; 72(8):178-188. doi:10.1001/archoph.1964.00970020178008.
54. Stenbeck L. Ocular damage during catran medication. *Acta Ophthalmologica* 1966; 44(3):381-382.
55. Басинский С.М., Басинский А.С. Нейропротекторная эффективность препарата Фенотропил при нестабилизированной первичной глаукоме. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2007; 4:148-150. [Basinskiy S.M., Basinskiy A.S. Neuroprotective efficacy of a Phenotropil drug in unstabilized primary glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2007; 4:148-150. (In Russ.)].
56. Басинский С.М., Басинский А.С., Рогачев И.М. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Фенотропил в лечении первичной нестабилизированной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2009; 3:42-46. [Basinskiy S.M., Basinskiy A.S., Rogachev I.M. A double blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of Phenotropil in the treatment of primary progressive glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2009; 3:42-46. (In Russ.)].
57. Басинский С.Н., Красногорская В.Н., Басинский А.С., Рогачёв И.Н. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с глаукомой и возможности их фармакокоррекции в комплексном лечении заболевания. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2009; 10 (4):133-136. [Basinskiy S.N., Krasnogorskaya V.N., Basinskiy A.S., Rogachev I.N. Psychoemotional disorders in patients with glaucoma and their possible pharmacological correction in the complex treatment. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2009; 10(4):133-136. (In Russ.)].

58. Илларионова А.Р. Исследование качества жизни у больных с глаукомой. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2003; 3:134. [Illarionova A.R. Research of quality of life in patients with glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2003; 3:134. (In Russ.).]
59. Фламмер Д.Ж. Глаукома. Минск: Принткорп., 2003; 416 с. [Flammer D.Zh. Glaucoma. Minsk, Printkorp Publ., 2003; 416 p. (In Russ.).]
60. Aspinall P. Evaluation of quality of life and priorities of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:1907-1915. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.3351.x.
61. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. О качестве диспансерного наблюдения при первичной открытоугольной глаукоме. *Клиническая офтальмология* 2003; 4(3):113-115. [Aleksseev V.N., Malevannaya O.A. On the quality of primary open-angle glaucoma follow-up. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2003; 4(3):113-115. (In Russ.).]
62. Muir K.W., Santiago-Turla C., Stinnett S.S., Herndon L.W., Allingham R.R., Challa P., Lee P.P. Health literacy and adherence to glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:223-226. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.03.018.
63. Patel S., Spaeth G. Compliance in patients prescribed eye drops for glaucoma. *Ophthalmic Surgery* 1995; 26(3): 234-236.
64. Robin A.L., Novack G.D., Covert D.W., Crockett R.S., Marcic T.S. Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(4): 533-540. doi.org/10.1016/j.ajo.2007.06.012.
65. Stewart W.C., Konstas A.G.P., Pfeiffer N. Patient and ophthalmologist attitudes concerning compliance and dosing in glaucoma treatment. *J Ocular Pharmacol Ther* 2004; 20:461-469. doi:10.1089/jop.2004.20.461.
66. Sarah T., Sharon M., Galbraith R., Mills P. Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study. *J Ocular Pharmacol Ther* 2002; 18(5):401-409. doi: 10.1089/10807680260362687.
67. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» у людей молодого возраста: нерешенная проблема современного общества. *Современная оптометрия* 2007; 2:38-43. [Brzhesky V.V. Syndrome of «dry eye» in young adults: the unsolved problem of modern society. *Sovremennaya optometriya* 2007; 2:38-43. (In Russ.).]
68. Волков В.В. Как диагностировать и контролировать начальную открытоугольную глаукому. *Глаукома* 2009; 2:3-13. [Volkov V.V. How to diagnose and control early open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2009; 2:3-13. (In Russ.).]
69. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М.: МИА, 2008; 347 с. [Volkov V.V. Glaucoma otkrytoougol'naya. [Open-angle glaucoma]. Moscow, Medinform Publ., 2008; 347 p. (In Russ.).]
70. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 456 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. *Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchikh vrachei*. [National glaucoma guidelines for practicing doctors]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015; 454 p. (In Russ.).]
71. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал* 2015; 3:10-22. [Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Avdeev R.V. et al. The results of the study and cost effectiveness ratio of costs in the application of local hypotensive therapy in patients with advanced primary open angle glaucoma (multicenter study). *Russian Ophthalmological J* 2015; 3:10-22. (In Russ.).]
72. Либман Е.С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы. *Глаукома* 2009; 1 (приложение): 2-3. [Libman E.S. Glaucoma epidemiological characteristic. *Glaucoma* 2009; 1(Suppl.): 2-3. (In Russ.).]
73. Шараф Важди Мохамед, Сипливый В.И. Эпидемиологические особенности клинического течения глаукомы в зависимости от социальных, экономических, этнических и географических факторов. *Национальный журнал глаукома* 2014; 1:68-76. [Charaf W.M., Siplivy V.I. Epidemiological aspect of glaucoma clinical progression, depending on social, economic, ethnic and geographic factors. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2014; 1:68-76. (In Russ.).]
74. Романова Т.Б., Романенко И.А. Диспансеризация глаукомы: прошлое и настоящее. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2007; 2:75-78. [Pomanova T.B., Romanenko I.A. Clinical examination of glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2007; 2:75-78. (In Russ.).]
75. Шиловских О.В., Стренёв Н.В., Пасенова И.Г. Оценка состояния диспансеризации больных глаукомой на примере крупного промышленного центра. *Национальный журнал глаукома* 2013; 1:24-27. [Shilovskikh O.V., Strennev N.V., Pasenova I.G. Estimation of glaucoma patients monitoring through the example of a big industrial city. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2013; 1:24-27. (In Russ.).]
76. Мачехин В.А., Фабрикантов О.Л. К вопросу о раннем выявлении и диспансеризации больных глаукомой. *Практическая медицина. Офтальмология* 2013; 70(1-3):44-47. [Machekhin V.A., Phabrikantov O.L. On early detection and medical examination of patients with glaucoma. *Practical medicine. Ophthalmology* 2013; 70(1-3):44-47. (In Russ.).]
77. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Тубаджи Ессам, Никитин Д.Н., Газизова И.Р. Прогрессирующая глаукома — неизбежность или недоработка? *Национальный журнал глаукома* 2012; 3:26-31. [Aleksseev V.N., Malevannaya O.A., Nader Samih ElHaj, Nikitin D.N., Gazizova I.R. Progressive glaucoma — inevitability or incomplete treatment? *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2012; 3:26-31. (In Russ.).]
78. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Мурова Л.Х., Матюхина Е.Н. Результаты диспансерного наблюдения и поликлинического этапа лечения больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2012; 4:31-35. [Bikbov M.M., Babushkin A.E., Murova L.H., Matuyhina E.N. Results of case follow-up and out-patient phase of primary open-angle glaucoma patients treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2012; 4:31-35. (In Russ.).]
79. Кунин В.Д., Редид А.А. Эффективность длительной диспансеризации больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2012; 4:18-23. [Kunin V.D., Redid A.A. Effectiveness of long term follow-up of primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2012; 4:18-23. (In Russ.).]
80. Казанова С.Ю., Страхов В.В. Комплайнс. Взгляд на проблему с другой стороны. *Национальный журнал глаукома* 2012; 3:58-60. [Kazanova S.Yu., Strakhov V.V. Compliance. A look at the problem from another angle. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2012; 3:58-60. (In Russ.).]
81. Казанова С.Ю., Страхов В.В. Сравнительная оценка качества лечения первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 4:92-95. [Kazanova S.Y., Strakhov V.V. Comparative evaluation of the quality of treatment of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2013; 4:92-95. (In Russ.).]
82. Архангельский В.Н. Руководство по глазным болезням. М.: Медгиз, 1962; 1; 337 с. [Arkhangelskiy V.N. *Rukovodstvo po glaznym boleznyam* [Ophthalmology guide]. Moscow, Medgiz Publ., 1962; 1; 337 p. (In Russ.).]
83. Архангельский В.Н. Руководство по глазным болезням. М.: Медгиз, 1962; 3:358-380. [Arkhangelskiy V.N. *Rukovodstvo po glaznym boleznyam* [Ophthalmology guide]. Moscow, Medgiz Publ., 1962; 3:358-380. (In Russ.).]
84. Мельников В.Я., Мирошниченко О.В., Фадеева Н.Н. Применение точечного массажа параорбитальной области в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2005; 6(2):84-86. [Mel'nikov V. Ya., Miroshnichenko O.V., Fadeeva N.N. The use of acupressure in paraorbital area in the complex treatment of primary open angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2005; 6(2):84-86. (In Russ.).]
85. Никашина Н.А. Темпераментальные особенности как фактор самореализации личности людей с ограниченным зрением. *Вектор науки ТГУ* 2011; 1(4):130-132. [Nikashina N.A. Temperamental characteristics as a factor of self-realization of people with limited vision. *Vector of Science of Togliatti State University* 2011;1(4):130-132. (In Russ.).]

86. Индейкин Е.Н. Методика применения нейроплегиков в комплексном лечении острого приступа глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1964; 2:42-44. [Indeykin E. N. Method of use of neuroleptics in treatment of an acute attack of glaucoma. *Vestn Oftalmol* 1964; 2: 42-44. (In Russ.)].
87. Юсупов Р.Г., Гареев Е.М., Мулдашев Э.Р. Влияние повторных курсов электростимуляции и психофизиологической коррекции на характеристики зрительной системы при слабовидении различной этиологии. *Вестник офтальмологии* 1999; 4:26-30. [Yusupov R.G., Gareev E.M., Muldashev E.R. The effects of repeated cycles of electrical stimulation and psychophysiological correction on the characteristics of the visual system in low vision of various etiologies. *Vestn Oftalmol* 1999; 4:26-30. (In Russ.)].
88. Drummond R., Luft H.S. Pharmacoeconomic analyses. *JAMA* 2000; 283(16):2158-2160. doi: org/10.1001/jama.283.16.2158.
89. Цок Р.М., Киндрат О.В. Применение производных бензодиазепинового ряда в комплексном лечении больных глаукомой. *Российский офтальмологический журнал* 1983; 1:32-35. [Tsok R.M., Kindrat O.V. The use of benzodiazepine derivatives in treatment of patients with glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 1983; 1:32-35. (In Russ.)].
90. Kuhn H., Keller P., Kovacs E., Steiger A. Lack of correlation between melanin affinity and retinopathy in mice and cats treated with chloroquine of flunitrazepam. *Graefes Arch Ophthalmol* 1981; 216(3):177-190. doi: 10.1007/BF00408159.
91. Lagoutte M.F. Pathologie jatrogene ou dangers de certaines therapeutiques en ophtalmologie. *Bordeaux Med* 1977; 3(15):1009-1026.
92. Гольдовская И.Л. Об осложнениях со стороны органа зрения, вызываемых психотропными препаратами. *Вестник офтальмологии* 1970; 6:54-57. [Gol'dovskaya I.L. About complications of the vision organ caused by psychotropic drugs. *Vestn Oftalmol* 1970; 6:54-57. (In Russ.)].
93. Гольдовская И.Л. О функциональных расстройствах зрения. *Вестник офтальмологии* 1982; 2:50-52. [Gol'dovskaya I.L. On functional disorders of vision. *Vestn Oftalmol* 1982; 2:50-52. (In Russ.)].
94. Bell R.W., Dickie D., Stewart-Jones J. Lorazepam on visuo-motor co-ordination and visual function in man. *J Pharm. Pharmacol* 1973; 25(1):87-88. doi: 10.1111/j.2042-7158.1973.tb09126.x.
95. Bieganski L., Gzerwinski M. Dekompensacja jaskry po trojcyk licznych srodkach antydepresyjnych i lekach anksjolitycznych. *Pol Tyg lek* 1980; 35(38):1457-1458.
96. Bock R., Swain J. Ophthalmologic findings in patients on long-term chlorpromazine therapy. *Am J Ophthalmologica* 1963; 56(5):808-810. doi: org/10.1016/0002-9394(63)92947-7.
97. Sohacek N., Mihovildvic M., Papic D. et al. Alitidepresivili lijekoVi i giatikom. *Psychijat. Danas (Belg.)* 1977; 9(1):45-52.
98. Chiou G.C.Y. Treatment of ocular hypertension an glaucoma with dopamine antagoniste. *Ophthalmologica Res* 1984; 16(3): 129-134. doi:10.1159/000265307.
99. Chotibutr S., Miyata M., Hirokawa H., Ishikawa S. Change in oscillatory potential by thioridazine. *Ophthalmologica (Basel)* 1979; 178(3):220-225. doi: 10.1159/000308828.
100. Davidorf F.H. Thioridazine pigmentary retionapthy. *Arch Ophthalmologica* 1973; 90(3):251-255. doi: 10.1001/archophth.1973.01000050253014.
101. Deluise V.P., Flynn J.T. Asymmetric anterior segment changes induced by chlorpromazine. *Ann Ophthalmologica* 1981; 13(8): 953-955.
102. Dewar A., Yates C. M., Barron G. The effects of chronic chlorpromazine administration on the albino rat retina. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 43(3):501-506. doi: 10.1016/S0041-008X(78)80009-X.
103. Акимов Г.А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. Л.: Медицина, 1983; 223 с. [Akimov G.A. Nachal'nye proyavleniya sosudistykh zabolevaniy golovnoego mozga [The initial manifestations of cerebrovascular diseases]. Leningrad, Meditsina Publ., 1983; 223 p. (In Russ.)].
104. Arit M., Minami E., Nakamura C. Role of the sympathetic nervous system in the nocturnal fall in blood pressure. *Hypertens Res* 1996; 19(3):195-200. doi: org/10.1291/hypres.19.195.

Поступила 03.12.2016

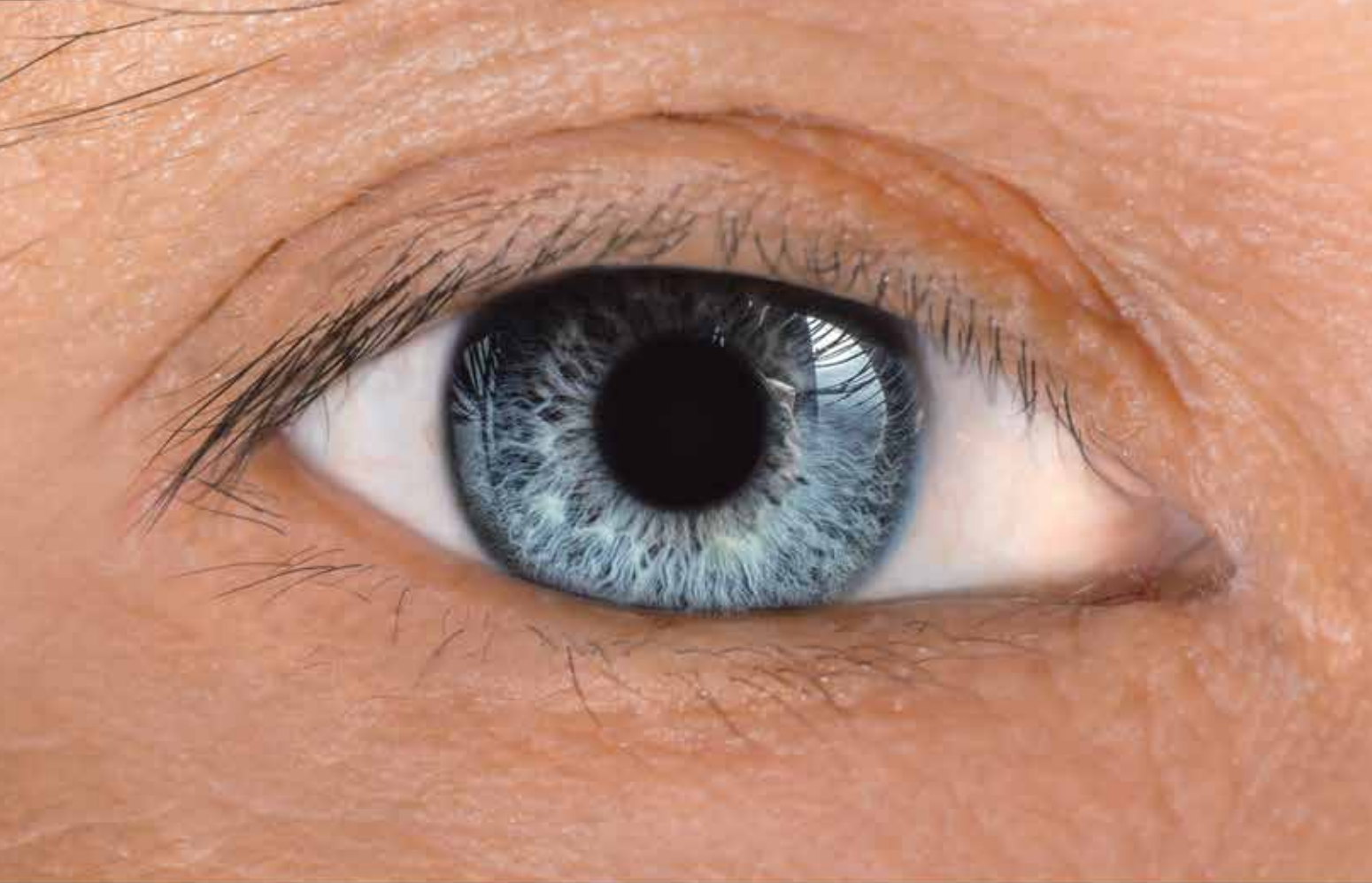


Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на журнал
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»
 по каталогу «Газеты и журналы» агентства
 Роспечать в любом отделении связи.

Подписной индекс:

37353



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.