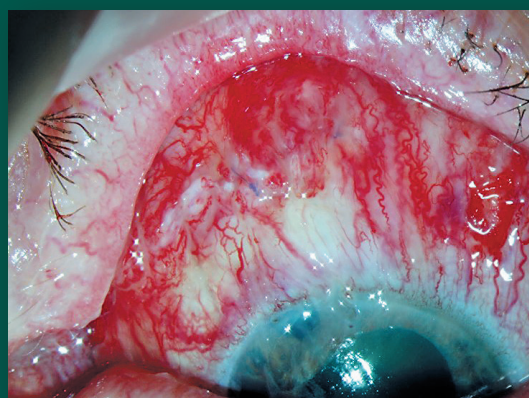
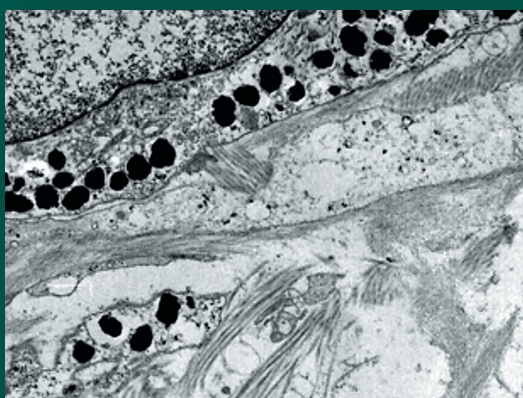


НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

National Journal of Glaucoma

№ 1 / Том 17 / 2018



В НОМЕРЕ:

Лимфатические структуры глаза и увеолимфатический
путь оттока ВГЖ

Исследование биомеханических параметров фиброзной
оболочки глаза на фоне терапии латанопростом

НГСЭ и имплантация Ex-PRESS R-50

Частота распространенности симптомов первичной
сосудистой дисрегуляции

Ретроспективный взгляд на роль соединительной ткани
в патогенезе глаукомы



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
Medical Research and Practice Journal

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. Hollo G et al. Fixed-Dose Combination of Tafluprost and Timolol in the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Comparison with Other Fixed-Combination Products. Adv Ther 2014;31:932-914. 2. Holló G, Katsanos A. Safety and tolerability of the tafluprost/timolol fixed combination for the treatment of glaucoma. Expert Opin Drug Saf. 2015 Apr;14(4):609-17. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Таптиком®. ЛП-003372 от 17.12.2015.

ВГД = внутриглазное давление. * Ясное зрение для жизни.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

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

Более подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по медицинскому применению.

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-003372 от 17.12.2015.

«Национальный журнал глаукома»

Номер 1, том 17, 2018 год

Научно-практическое издание.

ISSN 2078-4104; ISSN online 2311-6862

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

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

Главный редактор

Профессор Еричев В.П.

Заместитель главного редактора

К.м.н. Петров С.Ю.

Члены редколлегии

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

Профессор Алексеев И.Б. (Москва)

Профессор Алиев А.Г.-Д. (Махачкала)

Профессор Курышева Н.И. (Москва)

Профессор Лебедев О.И. (Омск)

Д.м.н. Лоскутов И.А. (Москва)

Профессор Страхов В.В. (Ярославль)

Ответственный секретарь

Макарова А.С.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Академик РАН,

профессор Аветисов С.Э. (Москва)

Профессор Астахов Ю.С. (С.-Петербург)

Профессор Ботабекова Т.К. (Алматы)

Профессор Волков В.В. (С.-Петербург)

Профессор Егоров Е.А. (Москва)

Академик РАН,

профессор Мошкетова Л.К. (Москва)

Профессор Пасечникова Н.В. (Одесса)

Профессор Д. Тигесен (Дания)

Профессор Дж. Фламмер (Швейцария)

Профессор Г. Холло (Венгрия)

Приват-доцент Т. Шаарави (Швейцария)

Литературный редактор Величко О.М.

Перевод Сафонова Д.М.

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

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

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

Дата выхода журнала: март 2018.

© «Национальный журнал глаукома», 2018

Тираж 1000 экз.

Журнал изготовлен в ООО «Издательство «Апрель».

Адрес редакции:

119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»

Тел.: 8 (499) 248-74-43

E-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

http://www.glaucomajournal.ru

Адрес издательства:

107023 Москва, площадь Журавлева,

д. 10, офис 202.

Тел.: 8 (495) 640-32-24

E-mail: aprilpublish@mail.ru

Отпечатано в типографии «CAPITAL PRESS».

111024, Москва, Ш. Энтузиастов, д.11А, корп.1

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Черных В.В., Бгатова Н.П.

Лимфатические структуры глаза и увеолимфатический (метаболический) путь оттока внутриглазной жидкости.

Часть 1 3

Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Белая Д.А., Брежнев А.Ю., Волжанин А.В., Волкова Н.В., Габдрахманов Л.М., Газизова И.Р., Галимова А.Б., Гарькавенко В.В., Гетманова А.М., Гордничий В.В., Гусаревич А.А., Дорофеев Д.А., Дюкарева Ю.Ф., Завадский П.Ч., Захидов А.Б., Зверева О.Г., Каримов У.Р., Кондракова И.В., Куроедов А.В., Ланин С.Н., Ловпаче Дж.Н., Молчанова Е.В., Нагорнова З.М., Онуфрийчук О.Н., Петров С.Ю., Рожко Ю.И., Сангилбаева Ж.О., Селезнев А.В., Ташитова Л.Б., Усманов С.В., Хохлова А.С., Шахалова А.П., Шевчук Р.В.

Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания.

Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса 14

Антонов А.А., Козлова И.В., Решикова В.С., Агаджанян Т.М.

Исследование биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза на фоне терапии латанопростом 30

Еричев В.П., Хачатрян Г.К.

Гликозаминогликановый матрикс в профилактике конъюнктивально-склерального рубцевания при синустрабекулэктомии 37

Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Соловьева Г.М., Баталина Л.В., Гурмизов Е.П., Кашников В.В., Ганичев Г.А., Малютин И.С.

Непроникающая глубокая склерэктомия и имплантация дренажа Ex-PRESS R-50 в хирургическом лечении глаукомы 43

Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А.

Структурно-функциональные характеристики у пациентов с простой первичной и псевдоэкзофтальмической открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией.

Часть 1 55

Содинова Д.Н., Карим-заде Х.Д., Салимова Р.Г.

Этапы развития хирургии глаз в период государственной независимости Республики Таджикистан 70

Лоскутов И.А., Фотина С.А., Митяева Е.Н.

Частота распространенности симптомов первичной сосудистой дисрегуляции в России 77

Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С.

Клиническая оценка эффективности азоксимера бовгиалуронидазы в профилактике избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы 86

Обзор литературы

Курышева Н.И.

Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: основные аспекты, формирующие сосудистую теорию патогенеза глаукомы. Часть 3 101

Сеннова Л.Г.

Ретроспективный взгляд на роль соединительной ткани в патогенезе глаукомы 113

Фото на обложке:

1. Структура лимфатических каналов хориоидеи при терминальной стадии ПОУТ: нарушение связи якорных коллагеновых волокон с пигментными клетками (ув. x8000)
2. Асептическая воспалительная реакция в раннем послеоперационном периоде

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)

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 march 2018.

Circulation 1000 copies.

Published by the LLC «Publishing house «April».

© «Natsional'nyi zhurnal glaukoma», 2018

Editorial Office address:Scientific Research Institute of Eye Diseases
119021, Rossolimo str., 11, Moscow, Russia
Tel.: +7 (499) 248-74-43E-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

Chernykh V.V., Bgatova N.P.

Lymphatic structures of the eye and uveolymphatic (metabolic) pathway of intraocular fluid outflow. Part 1 3

Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Belaya D.A., Brezhnev A.Yu., Volkova N.V., Gabdrakhmanov L.M., Gazizova I.R., Galimova A.B., Garkavenko V.V., Getmanova A.M., Gorodnichy V.V., Gusarevitch A.A., Dorofeev D.A., Dyukareva Y.F., Zavadsky P.Ch., Zakhidov A.B., Zvereva O.G., Karimov U.R., Kondrakova I.V., Kuroyedov A.V., Lanin S.N., Lovpache Dzh.N., Molchanova E.V., Nagornova Z.M., Onufriyukh O.N., Petrov S.Yu., Rozhko Yu.I., Sangilbayeva Zh.O., Seleznev A.V., Tashtitova L.B., Usmanov S.V., Volzhanin A.V., Khohlova A.S., Shakhlova A.P., Sevcic R.V.

Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels 14

Antonov A.A., Kozlova I.V., Reshchikova V.S., Agadzhanian T.M.

The effect of prostaglandin analogue use on the corneoscleral biomechanical properties..... 30

Erichiev V.P., Khachatryan G.K.

Glycosaminoglycan matrix in conjunctival-scleral scarring prevention after trabeculectomy 37

Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Iu., Solov'eva G.M., Batalina L.V., Gurmizov E.P., Kashnikov V.V., Ganichev G.A., Malyutina I.S.

Non-penetrating deep sclerectomy with Ex-PRESS R-50 drainage implantation in glaucoma surgical treatment..... 43

Ekgardt V.F., Dorofeev D.A.

Structural and functional characteristics of patients with simple primary and pseudoexfoliation open-angle glaucoma and ocular hypertension. Part 1 55

Sodikova D.N., Karim-zade Kh.D., Salimova R.G.

Stages of the development of eye surgery in the period of state independence of the Republic of Tajikistan..... 70

Loskutov I.A., Fotina S.A., Mityaeva E.N.

Primary vascular dysregulation symptoms prevalence in Russia..... 75

Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Makarova A.S.

Clinical evaluation of the efficacy of azoxime boviolaluronidase in the prevention of excessive scarring after surgical treatment of glaucoma..... 86

Reviews

Kuryshcheva N.I.

Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: the leading concepts of vascular theory. Part 3 101

Sennova L.G.

A retrospective analysis of the role of connective tissue in the pathogenesis of glaucoma..... 113

Cover photos:

1. Choroid lymphatic channels structure in patients with terminal POAG: collagen anchoring fibrils and pigment cells binding defect (magnification x8000)
2. Sterile inflammatory reaction in the early postoperative period

Лимфатические структуры глаза и увеолимфатический (метаболический) путь оттока внутриглазной жидкости. Часть 1

Черных В.В., д.м.н., профессор, директор¹;

Бгатова Н.П., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией ультраструктурных исследований².

¹ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, Новосибирский филиал, 630096, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Колхидская, 10;

²НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, 630060, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2.

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

Для цитирования: Черных В.В., Бгатова Н.П. Лимфатические структуры глаза и увеолимфатический (метаболический) путь оттока внутриглазной жидкости. Часть 1. Национальный журнал глаукома. 2018; 17(1):3-13.

Резюме

ЦЕЛЬ. Выявить лимфатические структуры в органе зрения человека, изучить их ультраструктурную организацию и морфологические изменения в цилиарном теле и хориоиде при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

МЕТОДЫ. Исследованы фрагменты энуклеированных по медицинским показаниям глаз больных (n=28). Основная группа — 17 глаз пациентов с диагнозом «терминальная стадия ПОУГ». Проведено иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к маркерам эндотелиоцитов кровеносных сосудов CD31 и CD34 («Novocastra», Германия), к маркерам эндотелиоцитов лимфатических сосудов LYVE-1 («Abcam», Англия), Podoplanin («Monosan», Нидерланды) и Prox-1 («Covance», Германия), к маркеру рецептора фактора роста фибробластов FGFR — («Abcam», Англия). Полученные препараты тканей глаза изучали в световом микроскопе Leica DME. Электронно-микроскопическое исследование тканей глаза проводили на электронном микроскопе JEM 1400 (Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Иммуногистохимический и ультраструктурный анализ выявил наличие в цилиарном теле лимфатических каналов и структурированных интерстициальных пространств (тканевые щели), сформированных коллагеновыми волокнами и фибробластами. Установлено, что в структуре хориоидеи присутствуют лимфатические каналы и лимфатические лакуны. Лимфатические каналы располагаются в сосудисто-капиллярной пластинке и ограничены фибробластоподобными и пигментными клетками, а лимфатические лакуны расположены в надсосудистой пластинке и выстланы фибробластоподобными клетками. Впервые лимфатические структуры выявлены на границе между склерой и решетчатой пластинкой зрительного нерва

и в его оболочках. При терминальной стадии ПОУГ в цилиарном теле отмечены структурные признаки отека и набухания стромы: расширение интерстициальных пространств, увеличение просветов венозных сосудов, уменьшение степени экспрессии маркеров эндотелия лимфатических сосудов. Сходные процессы при терминальной стадии ПОУГ обнаружены в хориоиде. Показано расширение просветов кровеносных сосудов и лимфатических каналов, набухание и увеличение размеров перикапиллярных пространств, набухание стромы хориокапиллярной пластинки и нарушение связи якорных коллагеновых волокон с миофибробластами и пигментными клетками. Выявлено достоверное увеличение толщины хориоидеи, возрастание объемных плотностей эпителия, интерстициальных пространств и сосудов, связанное с отеком и набуханием стромы хориоидеи, что указывает на развитие воспалительного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные в исследовании новые фундаментальные данные расширяют современные представления о наличии элементов лимфатической системы в органе зрения человека и изменении их структуры при первичной открытоугольной глаукоме. Указанное позволяет сформулировать концепцию о существовании лимфатического (увеолимфатического) пути оттока внутриглазной (тканевой) жидкости, направленного на утилизацию и выведение продуктов метаболизма и клеточной деструкции. Структурные нарушения компонентов лимфатического пути играют важную роль в механизмах развития ПОУГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфатические маркеры, элементы лимфатической системы глаза, ультраструктура, лимфатический путь оттока, первичная открытоугольная глаукома.

Для контактов:

Черных Валерий Вячеславович, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Поступила в печать: 26.12.2017

Received for publication: December 26, 2017

ENGLISH

Lymphatic structures of the eye and uveolymphatic (metabolic) pathway of intraocular fluid outflow. Part 1

CHERNYKH V.V., Med.Sc.D., Professor, Director¹;

BGATOVA N.P., Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Ultrastructural Research².

¹S.N. Fyodorov's Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk department, 10 Kolkhidskaya str., Novosibirsk, Russian Federation, 630071;

²Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2 Timakova str., Novosibirsk, Russian Federation, 630117.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Chernykh V.V., Bgatova N.P. Lymphatic structures of the eye and uveolymphatic (metabolic) pathway of intraocular fluid outflow. Part 1. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):3-13.

Abstract

PURPOSE: To identify the lymphatic structures of the human eye, study their ultrastructural organization and morphological changes in the ciliary body and the choroid in patients with primary open-angle glaucoma.

METHODS: Fragments of eye tissues enucleated for medical indications (n=28) were studied. The main group included 17 eyes of patients diagnosed with terminal stage primary open-angle glaucoma. The tissues underwent an immunohistochemical study using monoclonal antibodies to markers of the following agents: blood vessel endotheliocytes CD31 and CD34 («Novocasa», Germany), lymphatic endotheliocytes LYVE-1 («Abcam», England), Podoplanin («Monosan», The Netherlands) and Prox-1 («Covance», Germany), fibroblast growth factor receptor marker FGFR («Abcam», England). Obtained eye tissues were studied by means of Leica DME light microscope. Electron microscopy of the eye tissues was carried out using JEM 1400 electron microscope (Japan).

RESULTS: The immunohistochemical and ultrastructural analysis of the ciliary body revealed the presence of lymphatic channels and structured interstitial spaces (tissue slits) formed by collagen fibers and fibroblasts. Lymphatic canals and lacunae were also found in the choroid. Lymphatic channels were located in the vascular capillary layer and were confined to cells similar to fibroblasts and pigment cells, while lymphatic lacunae were found in the suprachoroid layer and were lined with cells similar to fibroblasts. For the first time lymphatic structures were found on the border between the sclera and the lamina

cribrosa and in the optic nerve sheath. The ciliary body in patients with terminal primary open-angle glaucoma shows the following structural signs of edema and stromal swelling: interstitial space widening, venous vessels lumen enlargement, reduction of the lymphatic endothelial cells marker expression. Similar processes were found in the choroid during the terminal stage of primary open-angle glaucoma: enlarged blood and lymphatic vessels lumens, pericapillary spaces swelling and enlargement, choriocapillary layer stroma swelling as well as the disruption of the anchoring collagen fibrils binding to myofibroblasts and pigment cells. The study revealed an associated with swelling significant increase in choroid thickness and volume density of the epithelium, interstitial spaces and vessels, which indicated inflammation.

CONCLUSION: The new fundamental data obtained during the study broadens the current understanding of lymphatic system elements presence in the human eye and their changes associated with primary open-angle glaucoma. This allows us to postulate the existence of a lymphatic (uveolymphatic) pathway of intraocular (tissue) fluid outflow, aimed at utilizing and excreting metabolic and cellular destruction products. Structural disturbances of the lymphatic outflow components play an important role in the mechanisms of primary open-angle glaucoma development.

KEYWORDS: lymphatic markers, ocular lymphatic system, ultrastructure, lymphatic outflow, primary open-angle glaucoma.

Не вызывает сомнения, что одной из значимых медико-социальных проблем современной офтальмологии является увеличение числа лиц, страдающих глаукомой — патологическим процессом, занимающим ведущее место в развитии слепоты и слепоты во всех странах мира, с высоким уровнем экономического ущерба [1-6].

Считается, что в основе патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) лежат морфофункциональные нарушения в органе зрения, обуславливающие повышение внутриглазного давления (ВГД), которое приводит к патологическим изменениям в дренажной системе глаза, влияющим на сопротивление оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ). Развитие патологического процесса

приводит к деструкции и дезорганизации соединительной ткани, фибриноидному набуханию в области трабекулярного аппарата и прогрессирующему склерозированию трабекулярной зоны. Таким образом, механический процесс создает условия для возрастания гидравлического сопротивления в трабекулярной зоне и росту ВГД, создает условия для экскавации решетчатой пластинки склеры и постепенной гибели аксонов ганглиозных клеток зрительного нерва [7-12].

Однако до настоящего времени многие аспекты патогенеза ПОУГ, включая роль нарушений цитокиновой регуляции и иммунометаболических изменений, способных приводить к развитию деструктивно-воспалительного процесса, остаются недостаточно изученными. При этом наибольший интерес для исследования представляют трабекулярный аппарат, цилиарное тело и хориоидея, поскольку нарушение их структуры способно привести к затруднению оттока ВГЖ и повышению ВГД, что замыкает порочный круг заболевания [13].

В то же время известно, что одной из важнейших интеграционных систем организма, играющей значимую роль в процессах выведения ксенобиотиков, продуктов, возникающих в процессе жизнедеятельности клеток, развития деструктивно-воспалительного процесса, метаболических нарушений и поддержания гомеостаза организма, является лимфатическая система [14-17].

В научной литературе до последнего времени существовали представления об отсутствии лимфатических элементов во внутренних структурах глаза, которые базировались на результатах классических исследований, проведенных в 70-х годах XX века [18], и возможная роль лимфатической системы в развитии заболеваний органа зрения практически не обсуждалась.

И только в последнее десятилетие, в результате развития методов иммуногистохимического исследования и появления молекулярных маркеров эндотелия лимфатических сосудов, таких как LYVE-1, Podoplanin (D2-40) и Prox-1, появились первые публикации, свидетельствующие о наличии элементов лимфатической системы в органе зрения [19-24].

Важной для понимания роли лимфатической системы в дренажной функции глаза является экспериментальная работа Kim M. et al. (2011). Авторами показано, что при введении люминесцентных микросфер в переднюю камеру глаза овцы они выявляются в просвете LYVE-1+ лимфатических каналов цилиарного тела экспериментального животного. Через четыре часа после инъекции метку обнаруживали в шейном, заглоточном и подчелюстном лимфатических узлах. Эти данные указывают на присутствие лимфатических каналов в цилиарном теле глаза человека, и что жидкость и растворенные в ней вещества оттекают, по меньшей мере частично, через лимфатическую систему [19].

Однако результаты, представленные в имеющихся научных публикациях, и вопрос о наличии и роли лимфатического пути оттока ВГЖ остаются предметом острой дискуссии [25].

Таким образом, данные о наличии элементов лимфатической системы в органе зрения и их роль в формировании оттока ВГЖ, учитывая значимость лимфатической системы в утилизации продуктов метаболизма и клеточной деструкции, остаются не общепринятыми и требуют дальнейшего изучения для создания методов патогенетически обоснованной терапии, профилактики и лечения пациентов с ПОУГ, что определяет актуальность исследований в этой области.

Цель настоящего исследования — выявить лимфатические структуры в органе зрения человека, изучить их ультраструктурную организацию и морфологические изменения в цилиарном теле и хориоидее при ПОУГ.

Материалы и методы

Для решения поставленной в настоящем исследовании цели и задач были взяты фрагменты энуклеированных по медицинским показаниям глаз больных (n=28). В основную группу вошли 17 глаз с диагнозом «терминальная стадия ПОУГ». В контрольную группу вошли 11 глаз с диагнозом «меланома хориоидеи». Меланома хориоидеи располагалась постэкваториально, без распространения на смежные ткани. Энуклеация проводилась по поводу заболевания, не влияющего на структурную организацию глаза.

В качестве критериев исключения из обеих групп являлось наличие у пациентов острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органа зрения, неоваскулярной глаукомы, увеита различной этиологии и локализации, тотального гемофтальма, опухолевых и аутоиммунных процессов любой локализации.

Офтальмологические методы исследования: всем пациентам диагноз ставился на основании стандартного офтальмологического обследования, включающего определение остроты зрения, бинокулярной офтальмоскопии, сферопериметрии, эхоофтальмографии, оптической когерентной томографии, измерения внутриглазного давления (ВГД).

Имуногистохимическое (ИГХ) исследование: для морфологического изучения биологические образцы фиксировали в 4% растворе параформальдегида, обрабатывали по стандартной гистологической методике и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и с использованием антител. Все этапы иммуногистохимической реакции (депарафинизация, демаскировка, инкубация с первичными антителами и т. д.) проводили согласно протоколам производителей антител. Использовали моноклональные

антитела к маркерам эндотелиоцитов кровеносных сосудов CD31 и CD34 («Novocastra», Германия); моноклональные тела к маркерам эндотелиоцитов лимфатических сосудов LYVE-1 («Abcam», Англия); Podoplanin («Monosan», Нидерланды) и Prox-1 («Covance», Германия); к маркеру рецептора фактора роста фибробластов FGFR («Abcam», Англия). Полученные препараты тканей глаза изучали в световом микроскопе Leica DME и фотографировали с помощью компьютерной программы Avignon.

Электронно-микроскопическое исследование: для исследования в электронном микроскопе образцы трабекулярного аппарата, цилиарного тела, хориоидеи размером до 1 мм³ фиксировали в 4% растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, дофиксировали в течение 1 часа в 1% растворе OsO₄ на фосфатном буфере (pH=7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон («Serva», Германия). Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм на ультратоме Leica UC7/FC7 (Германия/Швейцария), окрашивали толудиновым синим, изучали под световым микроскопом Leica DME и выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы толщиной 70-100 нм, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400 (Япония).

Морфометрическое исследование: морфометрический анализ проводили с помощью компьютерной программы Image J («WayneRasband», США) при увеличении микрофотографий в 400 раз. Оценивали объемные плотности интерстициальных пространств, сосудов и мышечных элементов с использованием закрытой тестовой системы из 315 (15×21) точек, площадь тестовой системы составляла 22 125 мкм² (125×177 мкм).

Статистические методы исследования

Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблицы и графиков. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 производства StatSoftInc (USA). Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Данные в графиках представлены в виде $M \pm m$, где M — средняя, m — ошибка средней. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$).

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом

Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015). У всех пациентов было получено информированное согласие на операции, забор энуклеированного глаза, а также использование данных исследования в научных целях.

Результаты

Первым этапом настоящего исследования являлось изучение структуры цилиарного тела пациентов контрольной группы. Результаты представлены на рис. 1.

Окрашивание препаратов глаза на маркеры эндотелиоцитов кровеносных сосудов CD31 и CD34 показало, что строма цилиарного тела равномерно пронизана большим количеством кровеносных капилляров, артериол и венул.

Наиболее крупные по размеру просветов кровеносные сосуды были расположены у основания цилиарных отростков. Форма просветов выявляемых кровеносных сосудов была преимущественно округлая или эллипсоидная (рис. 1А). При окрашивании препаратов глаза на маркеры эндотелиоцитов лимфатических сосудов LYVE-1 и Prox-1 в обоих случаях наблюдали подобие трабекул вдоль мышечных волокон цилиарного тела (рис. 1Б). Обнаруженные вытянутые клетки, образующие каналы, преимущественно вдоль мышечного волокна цилиарного тела, окрашивались на маркеры эндотелиоцитов лимфатических сосудов LYVE-1 и Prox-1 (рис. 1Б), не окрашивались на маркеры кровеносных сосудов CD31 и CD34 (рис. 1А) и не имели базальной мембраны. Они контактировали с коллагеновыми фибриллами (рис. 1В) и по структуре были сходны с фибробластами и их отростками, но не всегда окрашивались на маркер фибробластов. При электронно-микроскопическом анализе было выявлено, что вдоль мышечных волокон цилиарного тела располагаются клетки, которые имеют небольшое содержание органелл в вытянутых узких участках цитоплазмы, межклеточные контакты типа наложения и открытые межклеточные контакты (рис. 1В, Г). Исходя из данных иммуногистохимического анализа и ультраструктурной организации, мы определили данные клетки как фибробластоподобные клетки, экспрессирующие маркеры эндотелия лимфатических сосудов.

Развитие глаукоматозного процесса приводит к ряду изменений в структуре цилиарного тела. Данные представлены на рис. 2.

Наблюдалось значительное расширение интерстициальных пространств и возрастание просветов сосудов (рис. 2А).

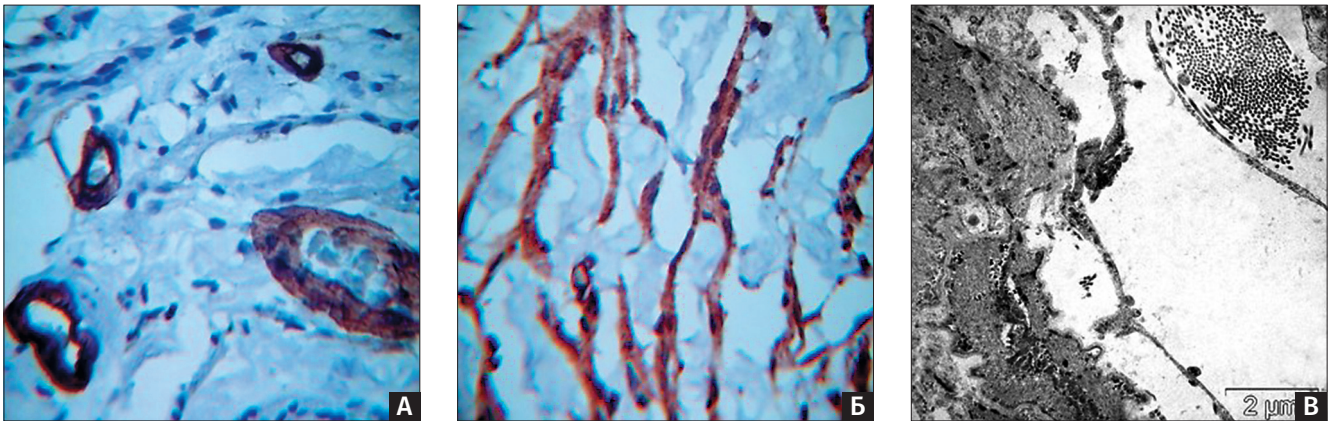


Рис. 1. Структура цилиарного тела в контрольной группе: А — CD31+, кровеносные сосуды в цилиарном теле глаза человека; Б — Prox-1+, лимфатические каналы вдоль пучков мышечных волокон цилиарного тела; В — лимфатический канал около гладкомышечного волокна цилиарного тела; Г — открытые межклеточные контакты в структуре лимфатического канала в цилиарном теле. Ув.: А, Б — $\times 400$; В, Г — $\times 8000$

Fig. 1. Ciliary structure in control group patients: А — CD31+, human ciliary blood vessels; Б — Prox-1+, lymphatic vessels along the ciliary muscle bundles; В — lymphatic vessel near the smooth muscle fiber of the ciliary body; Г — open cell junctions in the ciliary lymphatic channel structure. Magnification: А, Б — $\times 400$; В, Г — $\times 8000$

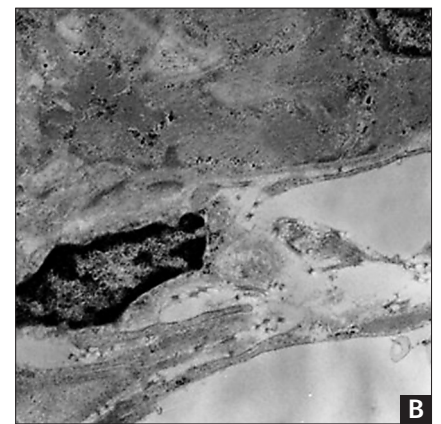
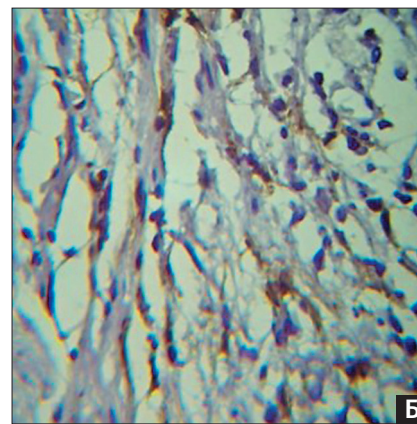
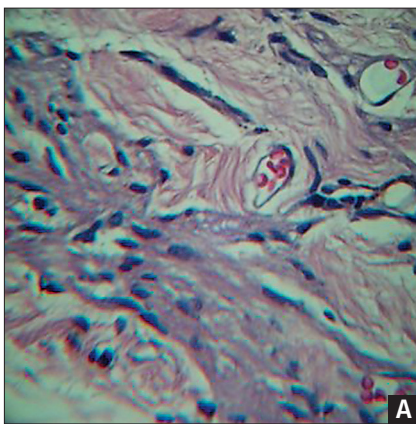


Рис. 2. Цилиарное тело при терминальной стадии ПОУГ: А — расширение интерстициальных пространств и возрастание просветов сосудов. Окраска гематоксилином и эозином; Б — слабая степень экспрессии маркера эндотелия лимфатических сосудов Podoplanin. ИГХ окрашивание на Podoplanin; В — нарушение структурной целостности клеток, ограничивающих лимфатический канал. Ув.: А, Б — $\times 400$; В — $\times 8000$

Fig. 2. Ciliary body in a patient with terminal POAG: А — dilatation of interstitial spaces and vessel lumens. Hematoxylin and eosin stain; Б — low degree expression of lymphatic vessel endothelium marker Podoplanin. IHC Podoplanin stain; В — cell structural integrity damage in the lymphatic vessel. Magnification: А, Б — $\times 400$; В — $\times 8000$

Иммуногистохимическое окрашивание препаратов цилиарного тела на Podoplanin выявило слабую степень экспрессии маркера эндотелия лимфатических сосудов при первичной открытоугольной глаукоме (рис. 2Б). Данный факт мог быть следствием

нарушения структурной целостности мембран фибробластоподобных клеток, образующих лимфатические каналы, при развитии глаукомы (рис. 2В).

Морфометрический анализ структуры цилиарного тела при терминальной стадии ПОУГ позволил

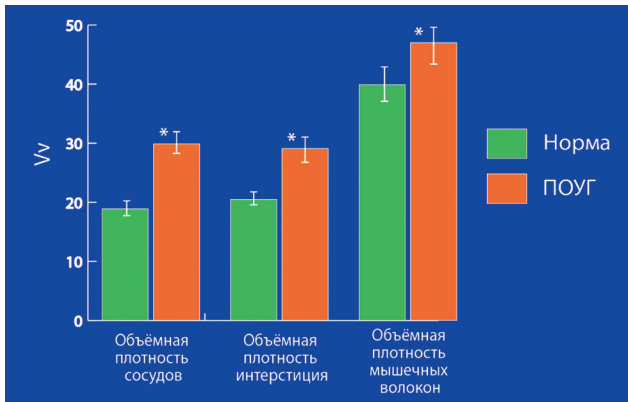


Рис. 3. Объемные плотности структур в цилиарном теле у пациентов с терминальной стадией ПОУГ и в контрольной группе, * — $p < 0,05$, достоверное отличие от значений в контрольной группе

Fig. 3. Ciliary body structures volume density in patients with terminal POAG and the control group, * — $p < 0,05$, significant difference from the control group values

выявить ряд изменений (рис. 3). Объемная плотность сосудов в цилиарном теле в контрольной группе составила $18,9 \pm 2,9$ мкм², а при терминальной стадии ПОУГ значение изучаемого показателя возросло на 54,5% и составило $29,2 \pm 3,9$ мкм², что было больше значения показателя в контрольной группе и достоверно от него отличалось ($p < 0,05$).

Объемная плотность интерстиция в цилиарном теле в контрольной группе составила $20,5 \pm 2,1$ мкм², а при терминальной стадии ПОУГ значение изучаемого показателя возросло на 42,1% и составило $29,1 \pm 3,6$ мкм², что было больше значения показателя в группе сравнения и достоверно от него отличалось ($p < 0,05$). При оценке объемной плотности мышечных волокон была установлена тенденция к её нарастанию при терминальной стадии ПОУГ ($39,9 \pm 4,7$ против $47,0 \pm 5,2$ мкм²), однако достоверности различий выявлено не было. Данные представлены на рис. 3.

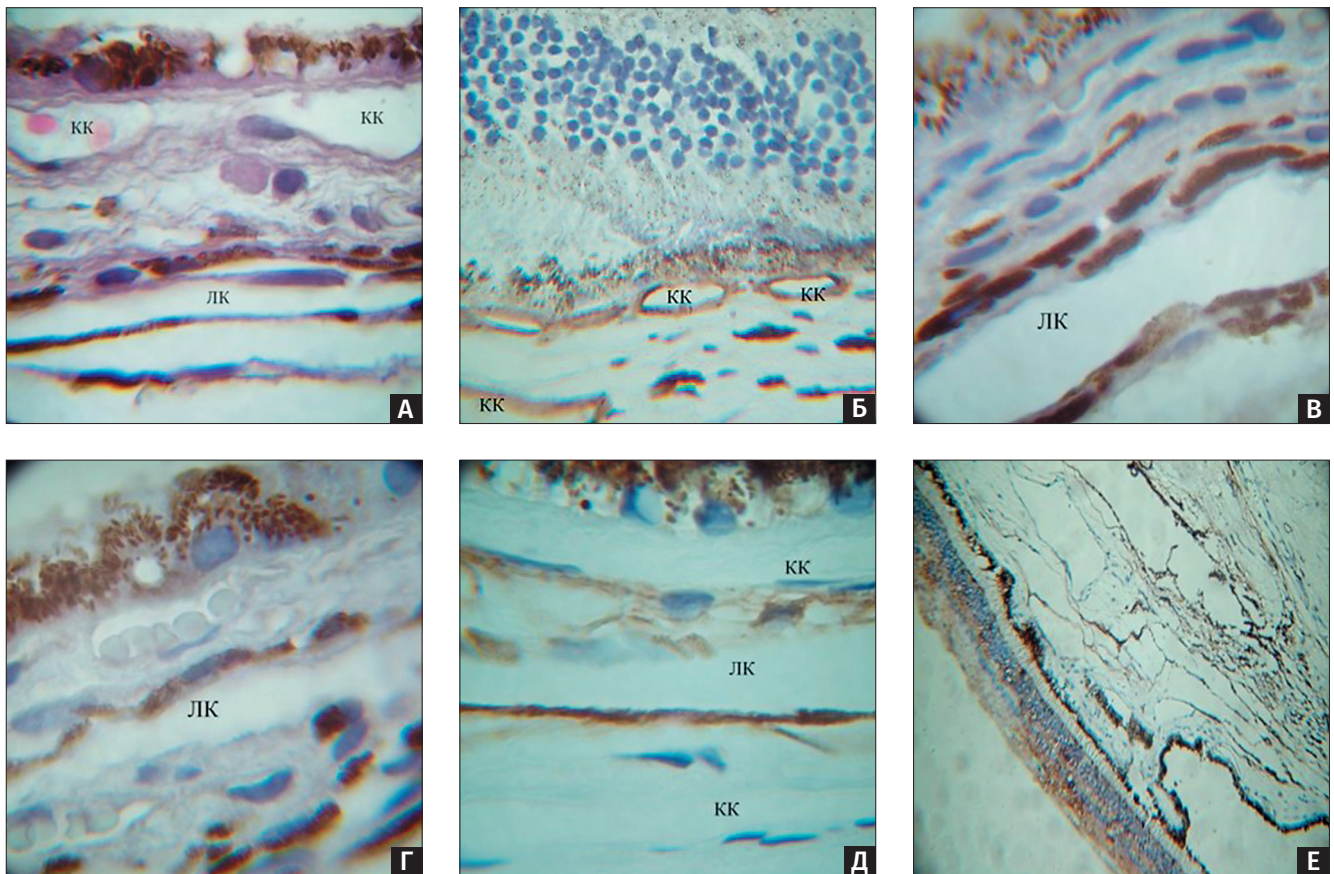


Рис. 4. Сосудистое русло хориоидеи в контрольной группе: А — структура хориокапиллярной пластинки. КК — просвет кровеносного капилляра, ЛК — просвет лимфатического канала. Окраска гематоксилином и эозином. Б, В, Г, Д, Е — ИГХ выявление маркеров: Б — CD34+, кровеносные сосуды; В — Prox-1+, лимфатический сосуд; Г — LYVE-1+, лимфатический сосуд; Д — Podoplanin+, лимфатический сосуд; Е — Podoplanin+, лимфатические сосуды на границе склеры и хориоидеи. Ув. $\times 900$

Fig. 4. Choroidal vascular bed in the control group patients: А — choriocapillary structure. КК — blood capillary lumen, ЛК — lymphatic channel lumen. Hematoxylin and eosin stain. Б, В, Г, Д, Е — IHC marker test: Б — CD34+, blood vessel; В — Prox-1+, lymphatic vessel; Г — LYVE-1+, lymphatic vessel; Д — Podoplanin+, lymphatic vessel; Е — Podoplanin+, lymphatic vessels on the border between sclera and choroid. Magnification $\times 900$

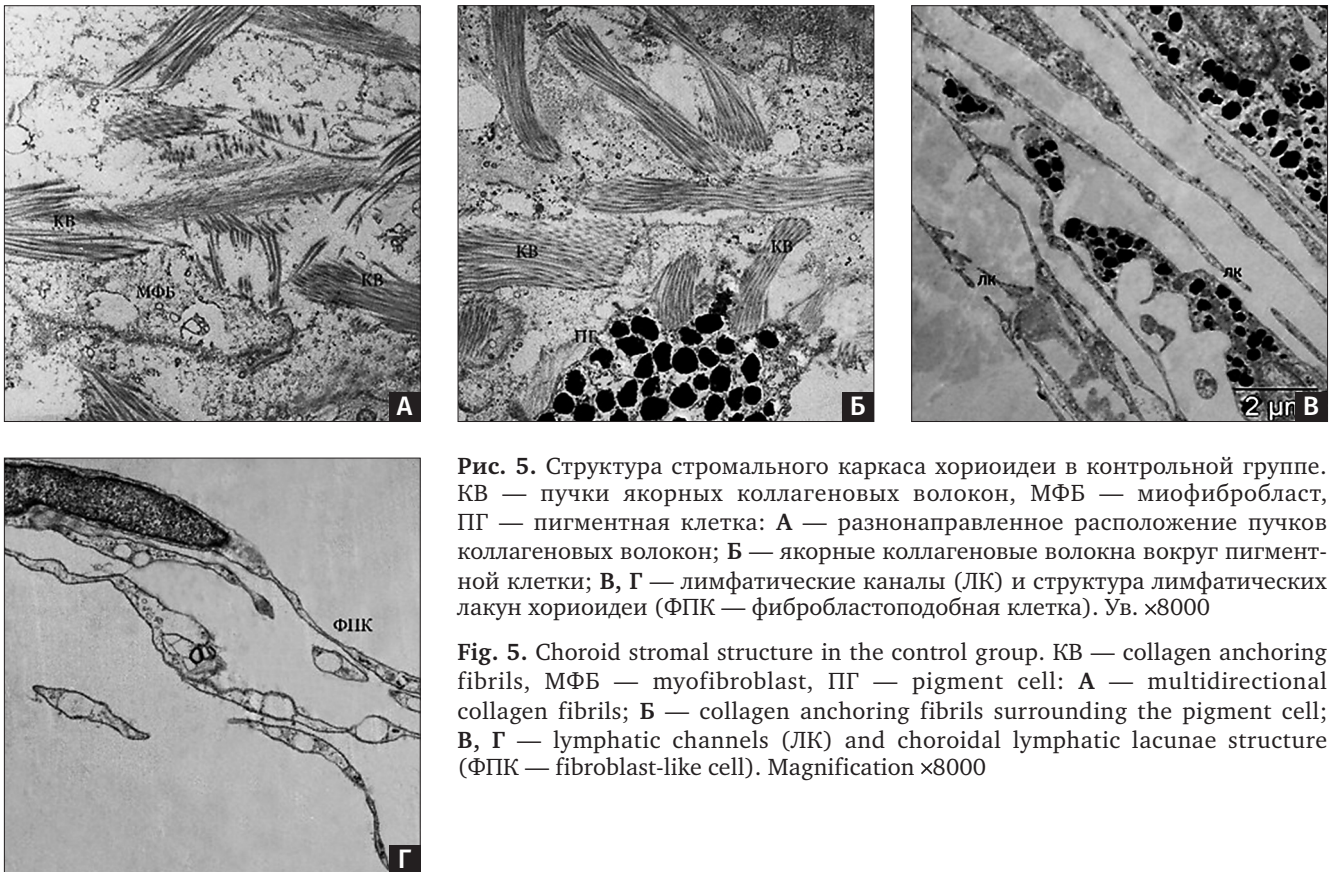


Рис. 5. Структура стромального каркаса хориоидеи в контрольной группе. KB — пучки якорных коллагеновых волокон, МФБ — миофибробласт, ПГ — пигментная клетка: А — разнонаправленное расположение пучков коллагеновых волокон; Б — якорные коллагеновые волокна вокруг пигментной клетки; В, Г — лимфатические каналы (ЛК) и структура лимфатических лакун хориоидеи (ФПК — фибробластоподобная клетка). Ув. $\times 8000$

Fig. 5. Choroid stromal structure in the control group. KB — collagen anchoring fibrils, МФБ — myofibroblast, ПГ — pigment cell: А — multidirectional collagen fibrils; Б — collagen anchoring fibrils surrounding the pigment cell; В, Г — lymphatic channels (ЛК) and choroidal lymphatic lacunae structure (ФПК — fibroblast-like cell). Magnification $\times 8000$

Таким образом, с помощью иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследования в цилиарном теле глаза человека выявлены лимфатические каналы, образованные вытянутыми фибробластоподобными клетками, экспрессирующими маркеры эндотелия лимфатических сосудов, и их отростками. Кроме того, показано наличие структурированных интерстициальных пространств — тканевых щелей, ограниченных коллагеновыми волокнами и фибробластами.

По терминологии М. Földi (1999), тканевые щели, содержащие тканевую жидкость, являются путями несосудистой микроциркуляции в интерстиции — прелимфатиками. Они находятся вблизи кровеносных сосудов, располагаются экстра- или интраадвентициально, либо окружают лимфатические капилляры. Следовательно, тканевая жидкость течет по структурированным интерстициальным пространствам — прелимфатикам.

Следующим этапом настоящего исследования было морфологическое и ультраструктурное изучение хориоидеи. Результаты представлены на рис. 4.

При окрашивании гематоксилином и эозином образцов хориоидеи пациентов контрольной группы в структуре хориокапиллярной пластинки выявляли пигментные клетки, кровеносные капилляры, коллагеновые волокна, фибробласты и каналы, похожие на лимфатические (рис. 4А).

Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелия кровеносных сосудов CD34 показало, что лежащие рядом со слоем пигментных клеток сосуды являются кровеносными капиллярами (рис. 4Б).

При иммуногистохимическом окрашивании на маркеры эндотелия лимфатических сосудов Prox-1, LYVE-1 и Podoplanin окрашивались клетки и их отростки, лежащие вдоль пигментных клеток и образующие каналы рядом с кровеносными капиллярами и сосудами. Данные каналы были отнесены к лимфатическим (рис. 4В,Г,Д).

Иммуногистохимическое выявление маркера эндотелия лимфатических сосудов Podoplanin на границе склеры и хориоидеи продемонстрировало наличие в данной области лимфатических структур (рис. 4Е).

При исследовании в электронном микроскопе (рис. 5) было выявлено, что строма хориокапиллярной пластинки пронизана пучками коллагеновых волокон, которые связаны с миофибробластами и пигментными клетками и, вероятно, играют роль каркаса, препятствующего значительному изменению размера данной части оболочки (рис. 5А,Б).

Электронно-микроскопическое исследование подтвердило, что лимфатические каналы располагаются между кровеносными капиллярами и кровеносными сосудами и образованы фибробластоподобными клетками и их отростками, миофибробластами и сопровождаются пигментными клетками (рис. 5В).

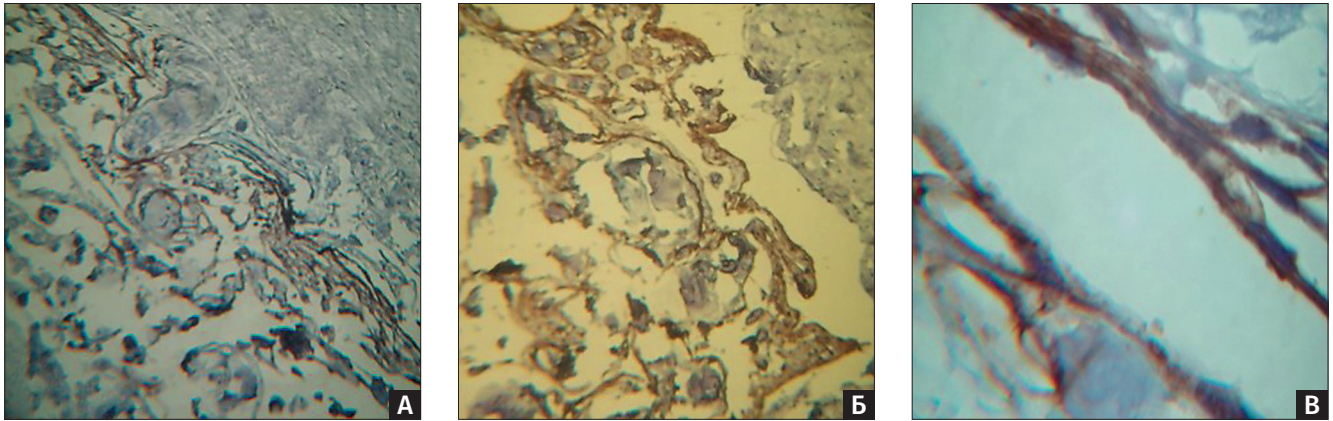


Рис. 6. Структура фрагмента глаза в контрольной группе, ИГХ выявление маркера лимфатических сосудов Podoplanin: А, Б — на границе склеры и решетчатой пластинки; В — структура оболочки зрительного нерва. Ув. $\times 400$

Fig. 6. Eye fragment structure, control group. IHC Podoplanin lymphatic vessels marker test: А, Б — on the border between sclera and choroid; В — optic nerve sheath structure. Magnification $\times 400$

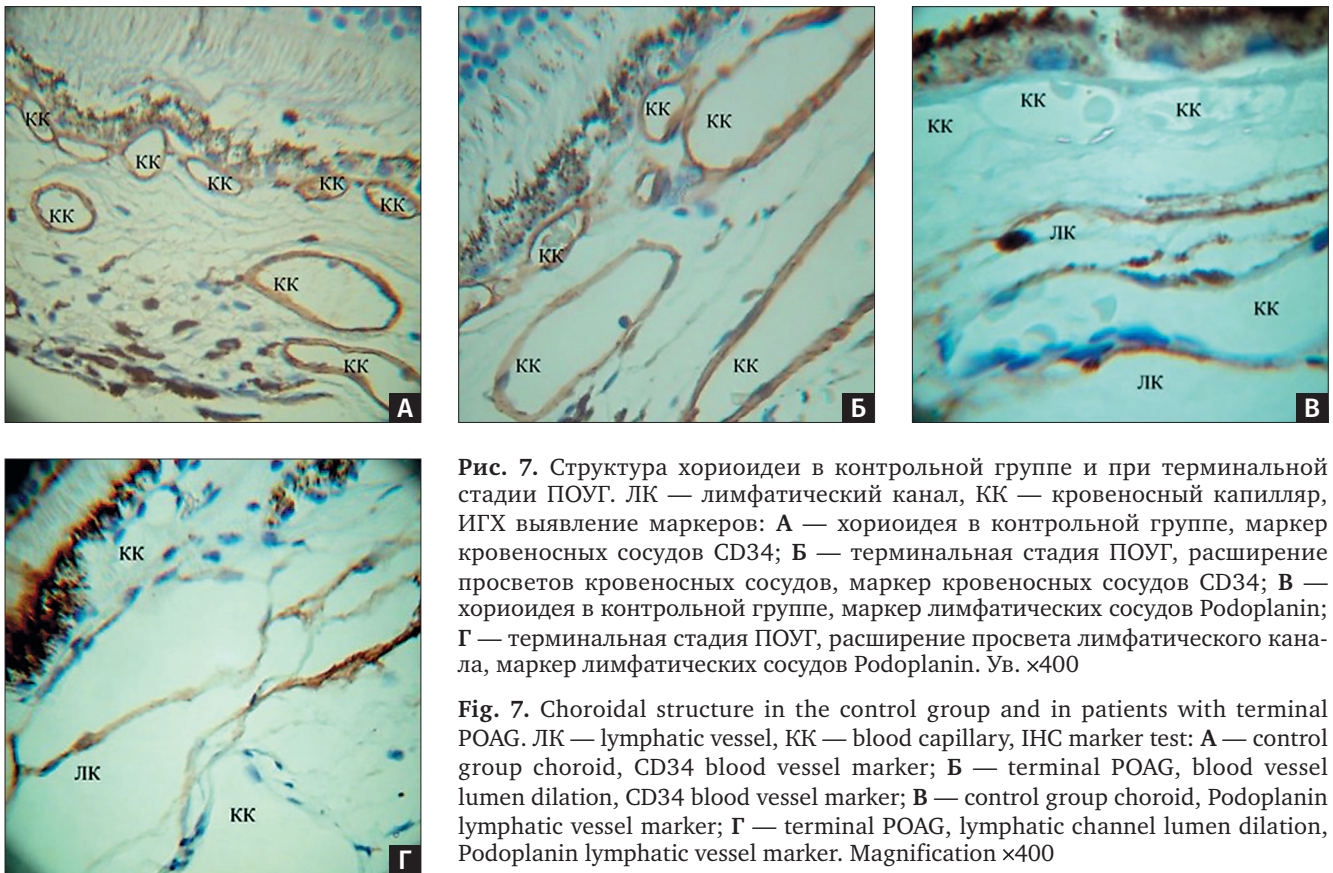


Рис. 7. Структура хориоидеи в контрольной группе и при терминальной стадии ПОУГ. ЛК — лимфатический канал, КК — кровеносный капилляр, ИГХ выявление маркеров: А — хориоидея в контрольной группе, маркер кровеносных сосудов CD34; Б — терминальная стадия ПОУГ, расширение просветов кровеносных сосудов, маркер кровеносных сосудов CD34; В — хориоидея в контрольной группе, маркер лимфатических сосудов Podoplanin; Г — терминальная стадия ПОУГ, расширение просвета лимфатического канала, маркер лимфатических сосудов Podoplanin. Ув. $\times 400$

Fig. 7. Choroidal structure in the control group and in patients with terminal POAG. ЛК — lymphatic vessel, КК — blood capillary, IHC marker test: А — control group choroid, CD34 blood vessel marker; Б — terminal POAG, blood vessel lumen dilation, CD34 blood vessel marker; В — control group choroid, Podoplanin lymphatic vessel marker; Г — terminal POAG, lymphatic channel lumen dilation, Podoplanin lymphatic vessel marker. Magnification $\times 400$

В переходной зоне между сосудистой оболочкой и склерой отмечали большие пространства, ограниченные удлиненными клетками, так называемые лакуны, которые предположительно рассматриваются как лимфатические структуры. Лимфатические лакуны были выстланы фибробластоподобными клетками, которые неплотно контактировали между собой и не были связаны пучками якорных

филаментов, которые бы ограничивали значительные изменения размеров лакун (рис. 5Г).

Учитывая предположение о существовании оттока ВГЖ по оболочкам зрительного нерва, представляло интерес выявление лимфатических структур на границе склеры и решетчатой пластинки зрительного нерва и в его оболочках в контрольной группе. Данные представлены на рис. 6.



Рис. 8. Структура лимфатических каналов хориоидеи при терминальной стадии ПОУГ: А — набухание перикапиллярных пространств; Б — нарушение связи якорных коллагеновых волокон с пигментными клетками; В — увеличение интерстициальных пространств и набухание клеток, выстилающих лимфатический канал: фибробластоподобной (ФПК), пигментной клетки (ПГ) и миофибробласта (МФБ). Ув. $\times 8000$

Fig. 8. Choroid lymphatic channels structure in patients with terminal POAG: А — pericapillary spaces swelling; Б — collagen anchoring fibrils and pigment cells binding defect; В — interstitial spaces' dilation and lymphatic channel lining cells swelling: fibroblast-like cell (ФПК), pigment cell (ПГ) and myofibroblast (МФБ). Magnification $\times 8000$

Было установлено, что Podoplanin+-окрашенные структуры визуализировались на границе между склерой и зрительным нервом — как в склере, так в области решетчатой пластинки (рис. 6А,Б), а также в оболочках зрительного нерва (рис. 6В).

При изучении материалов, полученных от пациентов с терминальной стадией ПОУГ, в хориоидеи были отмечены структурные изменения (рис. 7).

Было установлено возрастание просветов кровеносных сосудов и лимфатических каналов.

На рис. 8 представлены данные электронно-микроскопического исследования. Отмечалось набухание и увеличение размеров перикапиллярных пространств (рис. 8А), набухание стромы хориокапиллярной пластинки и нарушение связи якорных коллагеновых волокон с миофибробластами и пигментными клетками (рис. 8Б), а также набухание клеток, выстилающих лимфатические каналы, и увеличение размеров интерстиция (рис. 8В).

Морфометрический анализ структуры хориоидеи при терминальной стадии ПОУГ также позволил выявить ряд изменений. Данные представлены на рис. 9.

Объемная плотность эпителия в контрольной группе составила $14,8 \pm 2,3 \text{ мкм}^2$, а при терминальной стадии ПОУГ значение изучаемого показателя возрастало на 60,8% и составило $23,8 \pm 3,4 \text{ мкм}^2$, что было больше значения показателя в контрольной группе и достоверно от него отличалось ($p < 0,05$). Объемная плотность капилляров в контрольной группе составила $9,1 \pm 1,6 \text{ мкм}^2$, а при терминальной стадии ПОУГ значение изучаемого показателя возрастало на 63,7% и составило $14,9 \pm 2,8 \text{ мкм}^2$, что было больше значения показателя в контрольной группе и достоверно от него отличалось ($p < 0,05$).

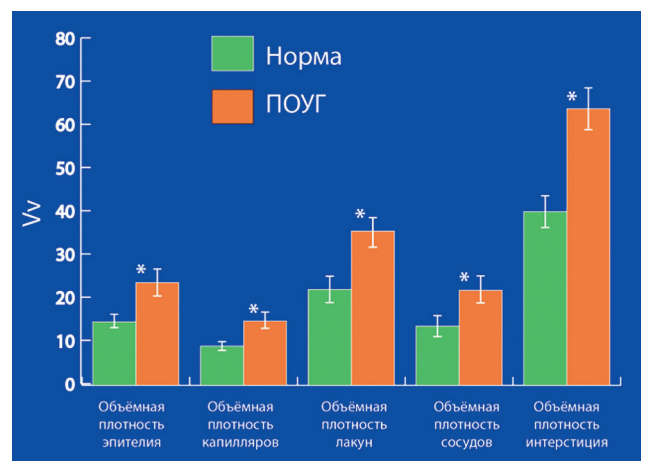


Рис. 9. Объемные плотности структур хориоидеи у пациентов с терминальной стадией ПОУГ, относительно контрольной группы; * — $p < 0,05$, достоверное отличие от значений в контрольной группе

Fig. 9. Choroid structures volume density in patients with terminal POAG and the control group, * — $p < 0,05$, significant difference from the control group values

Объемная плотность лакун в контрольной группе составила $22,2 \pm 3,5 \text{ мкм}^2$, а при терминальной стадии ПОУГ значение изучаемого показателя возрастало на 60,8% и составило $35,7 \pm 4,1 \text{ мкм}^2$, что было больше значения показателя в контрольной группе и достоверно от него отличалось ($p < 0,05$).

Объемная плотность сосудов в контрольной группе составила $13,7 \pm 1,9 \text{ мкм}^2$, а при терминальной стадии ПОУГ значение изучаемого показателя возрастало на 60,4% и составило $22,0 \pm 3,6 \text{ мкм}^2$, что было больше значения показателя в контрольной

группе и достоверно от него отличалось ($p < 0,05$). Объемная плотность сосудов в контрольной группе составила $40,2 \pm 5,3$ мкм², а при терминальной стадии ПОУГ значение изучаемого показателя возросло на 59,2% и составило $64,0 \pm 6,6$ мкм², что было больше значения показателя в контрольной группе и достоверно от него отличалось ($p < 0,05$).

Таким образом, было установлено увеличение толщины хориоидеи более чем на 60% при терминальной стадии ПОУГ по сравнению с контрольной группой, что было следствием отека и набухания компонентов стромы хориоидеи. При этом пропорционально увеличивались объемные плотности структур сосудистой оболочки, таких как эпителиальный слой, капилляры, сосуды и интерстициальные пространства.

Заключение

При использовании молекулярных маркеров эндотелиоцитов лимфатических сосудов в органе зрения выявлены структурные элементы лимфатической системы. В цилиарном теле, в тканях хориоидеи и супрахориоидального пространства, на границе склеры и решетчатой пластинки зрительного нерва, а также в оболочках зрительного нерва визуализированы тканевые щели (прелимфатики), лимфатические каналы и лакуны. Указанное позволяет сделать заключение о наличии в органе зрения кроме «оперативного» пути оттока ВГЖ, направленного на сброс воды и низкомолекулярных веществ непосредственно через систему шлеммова канала и его коллекторов в сосудистое русло, лимфатического (увеолимфатического) пути оттока внутриглазной (тканевой) жидкости, направленного на выведение и утилизацию крупномолекулярных продуктов метаболизма, а также появляющихся в циркуляции при развитии в органе зрения деструктивно-воспалительных, иммунных и других процессов биологически активных субстанций.

Вероятно, учитывая выявленное нами наличие лимфатических структур в органе зрения, особенно в оболочках зрительного нерва, такой отток может проходить через лимфатические структуры головного мозга, наличие которых было показано

в ряде исследований (синусы твердой мозговой оболочки имеют молекулярные маркеры лимфатических эндотелиальных клеток и могут выполнять функцию лимфатических путей оттока) [26]. Тем более было показано, что введение трассеров Evans blue в субарахноидальное пространство позволяет выявить метку через определенное время в шейных лимфатических узлах. Аналогичное продвижение маркера, вводимого в глаз овцы, было показано в исследованиях М. Kim et al. (2011) [19]. Однако такое допущение требует серьезного фундаментального подтверждения совместными исследованиями со специалистами, занимающимися изучением оттока цереброспинальной жидкости.

При первичной открытоугольной глаукоме обнаружены структурные изменения компонентов лимфатического (увеолимфатического) пути оттока, которые могут играть значительную роль в патогенезе заболевания. Так, в цилиарном теле выявлено расширение интерстициальных пространств, увеличение просветов венозных сосудов, а также уменьшение степени экспрессии маркера эндотелия лимфатических сосудов, что свидетельствует об отеке и воспалении в изучаемой области. В хориоидеи показано расширение просветов кровеносных сосудов и лимфатических каналов, набухание и увеличение размеров перикапиллярных пространств, набухание стромы хориокапиллярной пластинки и нарушение связи якорных коллагеновых волокон с миофибробластами и пигментными клетками, что также свидетельствует об отеке и наличии местного хронического воспаления в изучаемой области.

Таким образом, полученные в исследовании новые фундаментальные данные расширяют современные представления о наличии элементов лимфатической системы в органе зрения человека и изменении их структуры при первичной открытоугольной глаукоме. Указанное позволяет сформулировать концепцию о существовании лимфатического (увеолимфатического) пути оттока внутриглазной (тканевой) жидкости, направленного на утилизацию и выведение продуктов метаболизма и клеточной деструкции. Структурные нарушения компонентов лимфатического пути играют важную роль в механизмах развития первичной открытоугольной глаукомы.

Литература

1. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2011;3:97-100.
2. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2012;1:19-23.
3. Stevens G.A., White R.A., Flaxman S.R., Price H., Jonas J.B., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Pesudovs K., Resnikoff S., Taylor H., Bourne R.R. Vision Loss Expert Group. Global prevalence of visual impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990-2010. *Ophthalmology*. 2013;120:2377-2384. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.05.025.

References

1. Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Separate clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS and Georgia. Results of a multicentre open retrospective study (Part 1). *RMJ Clinical ophthalmology*. 2011;3:97-100. (In Russ.).
2. Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Separate clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS and Georgia. Results of a multicentre open retrospective study (Part 2). *RMJ Clinical ophthalmology*. 2012;1:19-23. (In Russ.).
3. Stevens G.A., White R.A., Flaxman S.R., Price H., Jonas J.B., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Pesudovs K., Resnikoff S., Taylor H., Bourne R.R. Vision Loss Expert Group. Global prevalence of visual impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990-2010. *Ophthalmology*. 2013;120:2377-2384. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.05.025.

4. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
5. Kymes S.M., Plotzke M.R., Li J.Z., Nichol M.B., Wu J., Fain J. The increased cost of medical services for people diagnosed with primary open-angle glaucoma: a decision analytic approach. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(1):74-81. doi: 10.1167/iov.09-5147.
6. Muratov S., Podbielski D.W., Jack S.M. Preference-based disease-specific health-related quality of life instrument for glaucoma: a mixed methods study protocol. *BMJ Open*. 2016;8(6): e012732. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012732.
7. Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: какая концепция более правомерна? *Офтальмологические ведомости*. 2008;4:63-67.
8. Еричев В.П., Егоров Е.А. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2014;6:98-105.
9. Heijl A., Leske M., 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;120:1268-1279.
10. Martus P., Stroux A., Budde W.M., Mardin C.Y., Korth M., Jonas J.B. Predictive factors for pro-gressive optic nerve damage in various types of chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;6:999-1009. doi: 10.1016/j.ajo.2004.12.056.
11. Андреева Л.Д., Журавлева А.Н. Распределение основных типов коллагена в склере глаукомных глаз. *Российский офтальмологический журнал*. 2009;1:4-9.
12. Кулешова О.Н., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Шведова Е.В. Ультроструктура эндотелия дренажной системы глаза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008;5:574-577.
13. Трунов А.Н., Бгатова Н.П., Еремина А.В., Дружинин И.Б., Пожидаева А.А., Трунова Л.А., Черных В.В. Новые подходы к оценке выраженности воспалительных нарушений в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Аллергология и иммунология*. 2016;17(2):107-111.
14. Negrini D., Moriondo A. Lymphatic anatomy and biomechanics. *J Physiol*. 2011;589:2927-2934. doi: 10.1113/jphysiol.2011.206672/
15. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск: Манускрипт 2012; 1104.
16. Петров С.Ю. Лимфатическая система глаза. *Национальный журнал глаукома*. 2014;3:58-62.
17. Николенко В.Н., Шугаева К.Я., Гусейнов Т.С. Современные представления о структурно-функциональной организации лимфатической системы в физиологических условиях и при патологии. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;1:37-39.
18. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev*. 1975; 55(3):383-417. doi: 10.1152/physrev.1975.55.3.383.
19. Kim M., Johnston M.G., Gupta N., Moore S., Yücel Y.H. A model to measure lymphatic drainage from the eye. *Exp Eye Res*. 2011; 93(5):586-591. doi: 10.1016/j.exer.2011.07.006.
20. Nakao S., Hafezi-Moghadam A., Ishibashi T. Lymphatics and Lymphangiogenesis in the Eye. *J Ophthalmology*. 2012; Article ID 783163, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/783163>
21. Yücel Y.H., Johnston M.G., Ly T., Patel M., Drake B., Gümmüş E., Fraenkl S., Moore S., Tobbia D., Armstrong D., Horvath E., Gupta N. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel "uveolymphatic" outflow pathway. *Exp Eye Res*. 2009;89(5):810-809. doi: 10.1016/j.exer.2009.08.010.
22. Birke K., Lütjen-Drecoll E., Kerjaschki D., Birke M.T. Expression of Podoplanin and other lymphatic markers in the human anterior eye segment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(1):344-354. doi: 10.1167/iov.08-3307.
23. Бородин Ю.И., Бгатова Н.П., Черных В.В., Трунов А.Н., Пожидаева А.А., Коненков В.И. Структура лимфатических капилляров ресничного тела глаза человека. *Морфология*. 2015;148(6):43-47.
24. Черных В.В., Дружинин И.Б., Еремина А.В., Ходжаев Н.С., Коненков В.И., Бородин Ю.И., Бгатова Н.П., Пожидаева А.А., Трунов А.Н. Роль лимфатической системы в увеосклеральном оттоке внутриглазной жидкости. *Офтальмохирургия*. 2015;2:74-79.
25. Schroedl F., Kaser-Eichberger A., Schlereth S.L., Bock F., Regenfuss B., Reitsamer H.A., Lütty G.A., Maruyama K., Chen L., Lütjen-Drecoll E., Dana R., Kerjaschki D., Alitalo K., De Stefano M.E., Junghans B.M., Heindl L.M., Cursiefen C. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(10):6440-6442. doi:10.1167/iov.14-15638.
26. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H., Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523(7560):337-341. doi: 10.1038/nature14432.
4. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121:2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
5. Kymes S.M., Plotzke M.R., Li J.Z., Nichol M.B., Wu J., Fain J. The increased cost of medical services for people diagnosed with primary open-angle glaucoma: a decision analytic approach. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150(1):74-81. doi: 10.1167/iov.09-5147.
6. Muratov S., Podbielski D.W., Jack S.M. Preference-based disease-specific health-related quality of life instrument for glaucoma: a mixed methods study protocol. *BMJ Open*. 2016; 8(6): e012732. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012732.
7. Nesterov A.P. Primary open-angle glaucoma: which concept is more legitimate? *Ophthalmologic vedomosti*. 2008;4:63-67. (In Russ.).
8. Eriчев V.P., Egorov E.A. Pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 2014;6:98-105. (In Russ.).
9. Heijl A., Leske M., 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; 120:1268-1279.
10. Martus P., Stroux A., Budde W.M., Mardin C.Y., Korth M., Jonas J.B. Predictive factors for pro-gressive optic nerve damage in various types of chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;6:999-1009. doi: 10.1016/j.ajo.2004.12.056.
11. Andreeva L.D., Zhuravleva A.N. Distribution of the main types of collagen in the sclera of glaucoma eyes. *Russian Ophthalmological J*. 2009;1:4-9. (In Russ.).
12. Kuleshova O.N., Nepomnyashchikh G.I., Aidagulova S.V., Shvedova E.V. Ultrastructure of the endothelium of the drainage system of the eye. *Bull Exper Biol Med*. 2008;5:574-577. (In Russ.).
13. Trunov A.N., Bgatova N.P., Eremina A.V., Druzhinin I.B., Pozhidaeva A.A., Trunova L.A., Chernykh V.V. New approaches to assessing the severity of inflammatory disorders in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Allergy and Immunology*. 2016;17(2):107-111. (In Russ.).
14. Negrini D., Moriondo A. Lymphatic anatomy and biomechanics. *J Physiol*. 2011; 589:2927-2934. doi: 10.1113/jphysiol.2011.206672/
15. Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarsky M.S. Lymphologiya [Lymphology]. Novosibirsk: Manuscript Publ., 2012. 1104 p.
16. Petrov S.Yu. Lymphatic system of the eye. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2014;3:58-62. (In Russ.).
17. Nikolenko V.N., Shugaeva K.Ya., Huseynov T.S. Modern ideas about the structural and functional organization of the lymphatic system in physiological conditions and in pathology. *Scientific review. Medical sciences*. 2016;1:37-39. (In Russ.).
18. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev*. 1975; 55(3):383-417. doi: 10.1152/physrev.1975.55.3.383.
19. Kim M., Johnston M.G., Gupta N., Moore S., Yücel Y.H. A model to measure lymphatic drainage from the eye. *Exp Eye Res*. 2011; 93(5):586-591. doi: 10.1016/j.exer.2011.07.006.
20. Nakao S., Hafezi-Moghadam A., Ishibashi T. Lymphatics and Lymphangiogenesis in the Eye. *J Ophthalmology*. 2012; Article ID 783163, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/783163>
21. Yücel Y.H., Johnston M.G., Ly T., Patel M., Drake B., Gümmüş E., Fraenkl S., Moore S., Tobbia D., Armstrong D., Horvath E., Gupta N. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel "uveolymphatic" outflow pathway. *Exp Eye Res*. 2009;89(5):810-809. doi: 10.1016/j.exer.2009.08.010.
22. Birke K., Lütjen-Drecoll E., Kerjaschki D., Birke M.T. Expression of Podoplanin and other lymphatic markers in the human anterior eye segment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1):344-354. doi: 10.1167/iov.08-3307.
23. Borodin Y.I., Bgatova N.P., Chernykh V.V., Trunov A.N., Pozhidaeva A.A., Konenkov V.I. Structure of lymphatic capillaries of the human ciliary body. *Morphology*. 2015;148(6):43-47. (In Russ.).
24. Chernykh V.V., Druzhinin I.B., Eremina A.V., Khodzhaev N.S., Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Bgatova N.P., Pozhidaeva A.A., Trunov A.N. The role of the lymphatic system in the uveoscleral outflow of the intraocular fluid. *Ophthalmosurgery*. 2015;2:74-79. (In Russ.).
25. Schroedl F., Kaser-Eichberger A., Schlereth S.L., Bock F., Regenfuss B., Reitsamer H.A., Lütty G.A., Maruyama K., Chen L., Lütjen-Drecoll E., Dana R., Kerjaschki D., Alitalo K., De Stefano M.E., Junghans B.M., Heindl L.M., Cursiefen C. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(10):6440-6442. doi:10.1167/iov.14-15638.
26. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H., Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523(7560):337-341. doi: 10.1038/nature14432.

Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса

Авдеев Р.В.¹, Александров А.С.², Бакунина Н.А.³, Белая Д.А.⁴, Брежнев А.Ю.⁵, Волжанин А.В.²⁶, Волкова Н.В.⁶, Габдрахманов Л.М.⁷, Газизова И.Р.⁸, Галимова А.Б.⁹, Гарькавенко В.В.¹⁰, Гетманова А.М.¹¹, Городничий В.В.², Гусаревич А.А.¹², Дорофеев Д.А.¹³, Дюкарева Ю.Ф.¹⁴, Завадский П.Ч.¹⁵, Захидов А.Б.¹⁶, Зверева О.Г.^{17,18}, Каримов У.Р.¹⁹, Кондракова И.В.², Куроедов А.В.^{2,20}, Ланин С.Н.²¹, Ловпаче Дж.Н.²², Молчанова Е.В.²³, Нагорнова З.М.²⁴, Онуфрийчук О.Н.²⁵, Петров С.Ю.²⁶, Рожко Ю.И.²⁷, Сангилбаева Ж.О.²⁸, Селезнев А.В.²⁴, Таштитова Л.Б.²⁸, Усманов С.В.¹⁷, Хохлова А.С.²⁹, Шахалова А.П.³⁰, Шевчук Р.В.³¹

¹ФГБОУ ВО ВГМА им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; ²ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва;

³ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва; ⁴ГБОУЗ «МОКБ им. П.А. Баяндина», Мурманск; ⁵ФГОУ ВО КГМУ, Курск;

⁶ФГАУ МНТК МГ им. С.Н. Федорова (филиал), Иркутск; ⁷ГБУЗ СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, Самара;

⁸ФГБОУ ВО С-ЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁹ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ, Уфа; ¹⁰ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск;

¹¹Областная больница № 1, отделение микрохирургии глаза, Брянск; ¹²НУЗ «Дорожная клиническая больница» ОАО «РЖД», Междорожный центр Микрохирургии глаза, Новосибирск; ¹³ГБУЗ ОКБ № 3, Челябинск;

¹⁴ГБУЗ «Городская поликлиника № 52», Москва; ¹⁵ИМФУП «Медицинский центр «Новое зрение», Минск, Беларусь;

¹⁶Клиника микрохирургии глаза ЧП «SAIF OPTIMA», Ташкент, Узбекистан; ¹⁷ТАУЗ РКОБ МЗРТ, Казань;

¹⁸ГБОУ УДПО КГМА, Казань; ¹⁹Офтальмологическая клиника «Гулистан Куз», Гулистан, Узбекистан;

²⁰ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; ²¹ГБУЗ ККОКБ им. П.Г. Макарова, Красноярск;

²²ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца, Москва; ²³ФГБОУ ВО ГМА, Омск; ²⁴ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ России, Иваново;

²⁵ГБУЗ ДЦ № 7 (глазной), Санкт-Петербург; ²⁶ФГБНУ НИИ ГБ, Москва; ²⁷ТУ РНПЦ РМ и ЭЧ, УО ГомГМУ, Гомель, Беларусь; ²⁸АО Казахский Ордена «Знак почета» НИИ ГБ, Казахстан; ²⁹ГБУЗ «ВКДЦ», Владивосток;

³⁰ЦЛКЗ «Тонус Амарис», Нижний Новгород; ³¹Первое Государственное медико-санитарное учреждение «Институт скорой помощи», Кишинев, Молдова.

Группа исследователей «Научный авангард» Российского глаукомного общества, 2011-2017®

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Белая Д.А., Брежнев А.Ю. и др. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса // Национальный журнал глаукома. 2018; 17(1):14-28.

Для контактов:

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить влияние отдельных показателей офтальмотонуса на прогрессирование заболевания у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МЕТОДЫ. В итоговый протокол комбинированного аналитического научно-клинического многоцентрового когортного исследования, проведенного в период с января по апрель 2017 г. на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Узбекистан), были включены данные 136 человек (237 глаз; мужчин — 52 (38,2%), женщин — 84 (61,8%)). На первом этапе был проведен ретроспективный анализ данных анамнеза заболевания и режимов проводимого лечения. Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. На момент включения в исследование производилась дополнительная документальная верификация стадии заболевания согласно действующей классификации глаукомы с дополнительным измерением тонометрического уровня внутриглазного давления (ВГД) (по Маклакову, грузом 10 г), исследованием морфометрических и функциональных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анамнез заболевания на момент финального обследования для пациентов с разными стадиями ПОУГ был сопоставим по времени и составил в среднем 4,3 (3,7; 5,8) года. За средний период наблюдения начальная стадия осталась таковой в 73,37% случаев, в 19,02% — перешла в развитую, в 4,35% — в далеко зашедшую, в 3,26% — в терминальную стадию; развитая стадия сохранилась в 59,52% случаев, перешла в далеко зашедшую — в 33,33%, в терминальную — в 7,15% случаев; далеко зашедшая стадия сохранилась в 54,55%, перешла в терминальную — в 45,45% случаев за период в 5 лет. Уровень ВГД на момент финального обследования у пациентов с разными стадиями ПОУГ достоверно

не отличался ($p=0,557$, $N=2,073$) и составлял в среднем 19 (17; 21) мм рт.ст. В результате лишь у пациентов с начальной стадией ПОУГ значение «средневзвешенного» уровня ВГД соответствует рекомендуемому Российским глаукомным обществом (РГО) уровню офтальмотонуса для данной стадии глаукомы, в то время как у пациентов с развитой, далеко зашедшей и терминальной стадиями ПОУГ этот показатель достоверно выше. «Оптимальный» уровень ВГД на практике достоверно не отличался ($p=0,597$, $N=1,882$) у пациентов с разными стадиями глаукомы и составлял в среднем 19,5 (18; 21) мм рт.ст., а уровень «интолерантного» ВГД от стадии к стадии имел отчетливую тенденцию роста ($p<0,001$; $N=32,175$). Для пациентов с начальной стадией ПОУГ стартовый режим в целом был эффективен, доля «декомпенсированных» глаз составила лишь 2,17%. У пациентов с развитой стадией декомпенсированный «средневзвешенный» уровень ВГД выявлен у 38,1% пациентов, в далеко зашедшей стадии — у 81,82%. Анализ динамики периметрических изменений за период наблюдения показал, что MD имел положительную динамику в 29,5% случаев, а в 70,5% случаях динамика MD была отрицательной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В данной работе были использованы классические и введены новые терминологические составляющие, характеризующие состояние офтальмотонуса в различные временные отрезки: «средневзвешенный» уровень ВГД, «оптимальный» уровень ВГД, «интолерантный» уровень ВГД. Результаты данного исследования могут быть использованы для коррекции существующих клинических рекомендаций и позволяют говорить о показателе «средневзвешенный» уровень ВГД как об одном из возможных предикторов заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, режимы лечения, «средневзвешенный» уровень ВГД, «оптимальный» уровень ВГД, «интолерантный» уровень ВГД, прогрессирование заболевания.

ENGLISH

Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels

AVDEEV R.V.¹, ALEXANDROV A.S.², BAKUNINA N.A.³, BELAYA D.A.⁴, BREZHNEV A.YU.⁵, VOLKOVA N.V.⁶, GABDRAKHMANOV L.M.⁷, GAZIZOVA I.R.⁸, GALIMOVA A.B.⁹, GARKAVENKO V.V.¹⁰, GETMANOVA A.M.¹¹, GORODNICHY V.V.², GUSAREVITCH A.A.¹², DOROFEEV D.A.¹³, DYUKAREVA Y.F.¹⁴, ZAVADSKY P.CH.¹⁵, ZAKHIDOV A.B.¹⁶, ZVEREVA O.G.^{17,18}, KARIMOV U.R.¹⁹, KONDRAKOVA I.V.², KUROYEDOV A.V.^{2,20}, LANIN S.N.²¹, LOVPACHE DZH.N.²², MOLCHANOVA E.V.²³, NAGORNOVA Z.M.²⁴, ONUFRIYCHUK O.N.²⁵, PETROV S.YU.²⁶, ROZHKO YU.I.²⁷, SANGILBAYEVA ZH.O.²⁸, SELEZNEV A.V.²⁴, TASHTITOVA L.B.²⁸, USMANOV S.V.¹⁷, VOLZHANIN A.V.²⁶, KHOHLOVA A.S.²⁹, SHAKHALOVA A.P.³⁰, SEVCIUC R.V.³¹

¹Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; ²Mandryka Central Clinical Hospital, Moscow; ³Pirogov City State Clinical Hospital N 1, Moscow; ⁴Bayandin Murmansk Regional Clinical Ophthalmology Hospital, Murmansk; ⁵State Medical University, Kursk; ⁶The Irkutsk Branch of the Fedorov Eye Microsurgery State Federal Institution, Irkutsk; ⁷Eroshevsky Samara Regional Clinical Ophthalmologic Hospital, Samara; ⁸North-West Federal Medical and Research Center, Saint-Petersburg; ⁹All-Russian Eye and Plastic Surgery Center, Ufa; ¹⁰Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsky State Medical University, Krasnoyarsk; ¹¹Regional Eye Hospital, Bryansk; ¹²Railway Clinical Hospital of the «Russian Railways», Center of Eye Microsurgery, Novosibirsk; ¹³Public Clinical City Hospital N 3, Chelyabinsk; ¹⁴State City Hospital N 52, Moscow; ¹⁵Medical Center "New Vision", Minsk, Belarus; ¹⁶«SAIF-OPTIMA» Eye Microsurgery Clinic, Tashkent, Uzbekistan; ¹⁷Region Clinical Ophthalmology Hospital, Kazan; ¹⁸State Medical Academy, Kazan; ¹⁹Region Ophthalmology Hospital, Gulistan, Uzbekistan; ²⁰Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²¹Makarov Ophthalmology Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ²²Helmholtz State Federal Research Ophthalmology Institute, Moscow; ²³State Medical Academy, Omsk; ²⁴State Medical Academy, Ivanovo; ²⁵Ophthalmic Diagnostic City Center №7, Saint-Petersburg; ²⁶Scientific and Research State Federal Ophthalmology Institute, Moscow; ²⁷State Hospital, Gomel, Belarus; ²⁸Kazakh Scientific-Research Institute of Eye Diseases, Almaty, Kazakhstan; ²⁹Pacific State Federal Medical University, Vladivostok; ³⁰Medical Clinical Center «Tonus Amaris», Nizhny Novgorod; ³¹Emergency Medicine Institute, Chisinau, Moldova.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Belaya D.A., Brezhnev A.Yu. et al. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018;17(1):14-28.

Abstract

PURPOSE: To determine the effect of some IOP level indicators on disease progression in patients with primary open-angle glaucoma.

METHODS: This combined, analytical scientific and clinical multicenter cohort study was conducted between January and April 2017. A total of 136 participants (237 eyes) from 30 academic referral centers from 6 (six) countries (Belarus, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Moldova, Russia, Uzbekistan) were enrolled — 52 (38.2%) males and 84 (61.8%) females. As a first step, glaucoma anamnesis and all treatment strategies were retrospectively evaluated. Glaucoma was diagnosed according to the differential diagnosis system and confirmed by special methods in all cases. All data concerning the stage of disease were verified repeatedly at the start of the study according to the current glaucoma classification and with additional IOP measurements (Maklakov tonometer, 10 g), morphometric and functional indicators research.

RESULTS: The history of the disease at the time of the final examination for patients with different stages of glaucoma was comparable in time and averaged 4.3 (3.7, 5.8) years. Over the average follow-up period, the initial stage did not progress in 73.37% of mild glaucoma cases, 19.02% of cases have progressed to moderate glaucoma, 4.35% have progressed to advanced glaucoma, 3.26% — to terminal glaucoma. Moderate glaucoma stage was preserved in 59.52% cases, in 33.33% it progressed to advanced glaucoma, in 7.15% — to terminal glaucoma. Advanced glaucoma stage remained without a progress in 54.55% cases, in 45.45% cases it has progressed to terminal glaucoma

during 5 years. Mean IOP level after follow-up period was 19 (17; 21) mm Hg and had no significant difference ($p=0.557$, $H=2.073$). Consequently, only in early-stage glaucoma cases the average «inter-visit» IOP value corresponded with values recommended as a target IOP by the Russian Glaucoma Society, whereas in other cases (moderate and advanced glaucoma) it was significantly higher. There was no significant difference ($p=0.597$, $H=1.882$) between «optimal» IOP-level in patients with different glaucoma stages, and «intolerant» IOP-level increased from stage to stage ($p<0.001$, $H=32.175$). The initial regimen was generally effective for patients with mild glaucoma with IOP level increase registered only in 2.17% cases. «Inter-visit» IOP-level was above recommended values in 38.1% cases in patients with moderate primary open-angle glaucoma, and in 81.82% in patients with advanced primary open-angle glaucoma. The analysis of visual field change during the follow-up period showed that MD increased in 29.5% cases and decreased in 70.5% cases.

CONCLUSION: In this paper we assessed IOP level not only using classical methods, but also introducing new terminology, such as the «inter-visit» IOP-level, the «optimal» IOP-level, the «intolerant» IOP-level, to characterize the IOP dynamics in different time intervals. The results of the study suggest that inter-visit IOP range can be one of the possible predictors of glaucomatous damage, and therefore can be useful for correction of existing clinical guidelines.

KEYWORDS: glaucoma, treatment regimen, the «inter-visit» IOP-level, the «optimal» IOP-level, the «intolerant» IOP-level, disease progression.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является важнейшей проблемой для отечественного здравоохранения, имеющей не только медицинское, но и социально-экономическое значение [2, 3]. Высокая распространенность, хронический, неуклонно прогрессирующий характер заболевания обуславливают важность своевременной диагностики и рационального подхода к стартовой терапии этого заболевания как для клинической медицины, так и для общественного здоровья в целом [4, 10].

Единственным неоспоримо подтвержденным способом стабилизации глаукомной оптической нейропатии (ГОН) является понижение внутриглазного давления (ВГД), которое может быть достигнуто медикаментозным, лазерным или хирургическим способами [5, 6, 8, 14, 17, 21]. В реальной амбулаторно-поликлинической практике выявление ПОУГ и выбор первого препарата для начала гипотензивной терапии осуществляется клиницистом с учетом действующих рекомендаций Российского глаукомного общества (РГО), согласно которым выбор стартовой терапии определяется уровнем офальмотонуса и стадией заболевания на момент диагностирования. Вместе с тем данные ряда многоцентровых исследований, проведенных по инициативе РГО в России и на постсоветском пространстве, заставляют задуматься о корректности сложившихся стереотипов в отношении стартовой терапии глаукомы. Кроме того, до настоящего времени нет четких критериев, определяющих возможность прогнозирования течения заболевания. В этой связи выбор оптимального стартового режима гипотензивного лечения с учетом стадии заболевания и ряда других сопутствующих причин становится приоритетом современного лечебно-диагностического процесса [7, 9, 25-29, 31, 33, 34].

Цель настоящего исследования — определить влияние отдельных показателей офальмотонуса на прогрессирование заболевания у больных с ПОУГ.

Материалы и методы

В итоговый протокол комбинированного аналитического научно-клинического многоцентрового когортного исследования, проведенного в период с января по апрель 2017 года на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Узбекистан), были включены данные 136 человек (237 глаз; мужчин — 52 (38,2%), женщин — 84 (61,8%)), что составило 75% от общего числа полученных исследователями анкет. Оценкой качества результатов заполнения анкет занимались два контролера. Исключенные анкеты содержали ошибки в виде дублирования данных, неверной трактовки определения смены режима и необоснованной (с точки зрения контролера) смены схем лечения. Для заполнения базы

данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии Google и Microsoft (обе — США) с предварительной кодировкой результатов, для исключения нарушения норм действующего законодательства. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием.

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ данных анамнеза заболевания и режимов проводимого лечения. Под понятием «режим» понимались различные варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения, использованные в тактике лечебно-диагностического процесса. Изучение режимов лечения подразумевало определение эффективности медикаментозной терапии (все группы антиглаукомных препаратов и их комбинации), лазерного и хирургического лечения, при этом за продолжительность одного режима принимались схемы, используемые не менее чем 3 (три) месяца от момента первого назначения, либо смены тактики. Всего анализу было подвергнуто 4 (четыре) последовательных смены схем лечения, в течение документально установленного анамнеза заболевания.

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Стадия глаукомы на момент первичного диагностирования заболевания устанавливалась по данным медицинской документации (на основании данных тонометрии, офтальмоскопии и разных видов периметрии). На момент включения в исследование производилась дополнительная документальная верификация стадии заболевания согласно действующей классификации глаукомы с дополнительным измерением тонометрического уровня ВГД (по Маклакову, грузом 10 г), исследованием морфометрических и функциональных показателей. При измерении уровня офальмотонуса во внимание принимались данные, полученные на момент диагностирования глаукомы, на момент каждой смены режима лечения и на момент включения в исследование. Во время финального исследования уровень ВГД во всех случаях исследовался в интервале от 9 до 12 часов утра. Степень компенсации офальмотонуса была рассчитана согласно официальным рекомендациям РГО (2015) об оптимальных характеристиках верхних границ офальмотонуса у больных глаукомой на фоне лечения.

При анализе результатов статической автоматической периметрии (САП) определяли среднее снижение светочувствительности сетчатки (MD) и его среднеквадратичное отклонение (PSD). Исследование вышеуказанных параметров производилось на компьютерных периметрах Humphrey 740i и 750i («Carl Zeiss Meditec Inc.», США, программа SITA Threshold, 30-2) и Octopus 900 («Haag-Streit», Switzerland, программа 32, G1).

Критерии включения и исключения

Критерии включения: пациенты европеоидной расы с начальной, развитой или далеко зашедшей стадиями ПОУГ (с псевдоэкзофалиативным синдромом (ПЭС) или без него, с разной степенью открытия угла передней камеры (УПК)), документально подтвержденными по состоянию на 01.01.2017 года, при этом в ходе лечебно-диагностического процесса должно было состояться не менее одной смены схемы лечения (например, замена одной группы препаратов на другую, переход от монотерапии к комбинированной терапии или от терапевтического к лазерному/хирургическому лечению и т.д.); на момент финального обследования пациенты могли получать любую антиглаукомную гипотензивную терапию или не получать ее по причине неудачно выполненной антиглаукомной операции; возраст пациентов — от 40 до 89 лет (молодой, пожилой и старческий возраст, согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения от 2012 г., www.who.int/ru); клиническая рефракция $\pm 6,0$ дптр и астигматизм $\pm 3,0$ дптр.

Критерии исключения: пациенты с любой другой формой ПОУГ и клинической рефракцией, нежели указано выше; выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических или периметрических методов исследования, или приводящие к неправильной трактовке их результатов; пациенты с любыми другими заболеваниями сетчатки (например, возрастная макулодистрофия, сухая форма — начиная со второй стадии, по классификации AREDS (2001), состояния после окклюзий и осложнений диабетической ретинопатии, макулодистрофия, влажная форма, в том числе на фоне интравитреальных инъекций препаратами ингибиторами ангиогенеза и др.); пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, затрудняющие проведение тонометрии; пациенты после проведенной интракапсулярной экстракции катаракты, «классической» экстракапсулярной экстракции катаракты или факоэмульсификации, прошедших с осложнениями (например, частичная потеря стекловидного тела, и в том числе в случае наличия послеоперационного астигматизма более ± 3 дптр); пациенты с любой формой отслойки сетчатки (оперированная или неоперированная); пациенты с общими (системными) заболеваниями, требующими гормональной терапии, как это принято согласно методике проведения клинических исследований — <https://clinicaltrials.gov/>

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов и обсуждением двумя другими исследователями.

Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего значения. Распределение количественных параметров приведено в соответствии с W-критерием Шапиро – Уилка. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, где Me — медиана, а $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ — квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t-критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок — Z-аппроксимация U-критерия Манна – Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z-аппроксимация T-критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H-критерий Краскела – Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $<0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов на момент диагностирования глаукомы (все стадии, без деления на гендерные подгруппы) составил 64,00 (59,35; 68,15) года, а на момент финального обследования — 69,00 (64,60; 73,70) лет. Таким образом, анамнез заболевания на момент финального обследования для пациентов с разными стадиями глаукомы был сопоставим по времени и составил в среднем 4,30 (3,70; 5,80) года (табл. 1).

Не было установлено статистически значимых различий в показателях возраста и анамнеза среди женщин и мужчин ($p > 0,05$). Вместе с тем включенные в исследование пациенты были крайне разнообразны по стадиям заболевания. Наиболее многочисленную группу составили пациенты с глаукомой, диагностированной на начальной стадии болезни ($n=184$, 77,63%), и существенно меньшие подгруппы — пациенты с развитой ($n=42$, 17,72%) и далеко зашедшей ($n=11$, 4,65%) стадиями глаукомы. В табл. 2 представлены периметрические данные в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностирования болезни.

Поскольку по условиям исследования стадия глаукомы определялась согласно общепринятой классификации по данным статической периметрии, то определение достоверности различий по параметру MD не имеет смысла — группы достоверно различались между собой. Табл. 2 иллюстрирует ухудшение светочувствительности сетчатки с ростом стадии глаукомы. Аналогично были проанализированы периметрические данные в зависимости от стадии глаукомы на момент финального обследования (табл. 3).

Таблица 1. Возрастные характеристики и анамнез пациентов на момент диагностирования глаукомы и на момент проведения финального обследования, $n=136$, $M \pm m$, Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), годы

Table 1. Age characteristics and anamnesis at the diagnosis verification and at the final examination timepoints, $n=136$, $M \pm m$, Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), years

	Возраст на момент диагностирования ПОУГ Age at diagnosis verification	Возраст на момент финального обследования Age at final examination	Продолжительность ПОУГ POAG duration
Мужчины/men, $n=52$	62,28 $\pm$ 1,14 63,6 (56,85; 67,70)	67,37 $\pm$ 1,14 68,1 (62,2; 73,60)	5,09 $\pm$ 0,23 4,55 (3,90; 6,20)
Женщины/women, $n=84$	64,63 $\pm$ 0,72 64,85 (60,3; 68,70)	69,48 $\pm$ 0,72 69,15 (65,6; 74,30)	4,85 $\pm$ 0,21 4,2 (3,50; 5,65)
Статистическая достоверность Statistical significance, p/U	$p=0,131$ $U=-1,511$	$p=0,177$ $U=-1,350$	$p=0,180$ $U=1,342$
Всего/Total, $n=136$	63,73 $\pm$ 0,63 64 (59,35; 68,15)	68,67 $\pm$ 0,63 69 (64,60; 73,70)	4,94 $\pm$ 0,16 4,3 (3,70; 5,80)

Таблица 2. Данные статической периметрии на момент диагностирования глаукомы, $n=237$, $M \pm m$, Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), дБ

Table 2. Automated perimetry data the diagnosis verification timepoint, $n=237$, $M \pm m$, Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), dB

Показатели периметрии Perimetry index	Начальная стадия Mild POAG, $n=184$	Развитая стадия Moderate POAG, $n=42$	Далеко зашедшая стадия Advanced POAG, $n=11$	Статистическая достоверность Statistical significance, p/U	Всего Total $n=237$
MD	-2,67 $\pm$ 0,11 -2,56 (-3,96; -1,62)	-8,28 $\pm$ 0,28 -7,64 (-9,75; -6,56)	-14,63 $\pm$ 0,75 -14,21 (-16,70; -12,28)	не имеет смысла, т.к. критерий включения — разные стадии no significance, since different disease stages serve as inclusion criteria	-4,22 $\pm$ 0,23 -3,22 (-5,37; -1,91)
PSD	3,08 $\pm$ 0,11 2,76 (1,92; 3,80)	5,99 $\pm$ 0,4 5,61 (4,39; 7,14)	9,04 $\pm$ 1,14 10,18 (5,74; 12,56)	$p_{1,2}<0,001$ $U_{1,2}=-7,107$ $p_{1,3}<0,001$ $U_{1,3}=-4,857$ $p_{2,3}=0,023$ $U_{2,3}=-2,281$	3,87 $\pm$ 0,16 3,16 (2,09; 4,81)

Примечание: $p_{1,2}<0,001$, $U_{1,2}=-7,107$ — степень статистической достоверности различий между начальной и развитой стадиями глаукомы; $p_{1,3}<0,001$, $U_{1,3}=-4,857$ — степень статистической достоверности различий между начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы; $p_{2,3}=0,023$, $U_{2,3}=-2,281$ — степень статистической достоверности различий между развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы.

Note: $p_{1,2}<0,001$, $U_{1,2}=-7,107$ — statistical significance between mild and moderate POAG; $p_{1,3}<0,001$, $U_{1,3}=-4,857$ — statistical significance between mild and advanced POAG; $p_{2,3}=0,023$, $U_{2,3}=-2,281$ — statistical significance between moderate and advanced POAG.

Выявлено типичное нарастание неоднородности периметрического дефекта от начальной к далеко зашедшей стадии глаукомы. Анамнез заболевания на момент финального обследования для пациентов с разными стадиями глаукомы был сопоставим по времени и составил в среднем 4,20 (3,70; 5,70) года (табл. 4).

За средний период наблюдения 4,2 года начальная стадия осталась таковой у 135 (73,37%) из 184 пациентов, у 35 (19,02%) — перешла в развитую, у 8 (4,35%) — в далеко зашедшую, у 6 (3,26%) — в терминальную стадию. За такой же (4,2 года) период наблюдения развитая стадия глаукомы сохранилась

у 25 (59,52%) из 42 пациентов, перешла в далеко зашедшую — у 14 (33,33%), в терминальную — у 3 (7,15%). В свою очередь, далеко зашедшая стадия сохранилась у 6 (54,55%) из 11 пациентов, перешла в терминальную — у 5 (45,45%) за период в 5 лет.

В данное исследование были включены только пациенты со средней толщиной роговицы в оптической зоне (ЦТР), что было сделано для исключения ошибки при оценке результатов тонометрии. Эти результаты представлены в табл. 5.

Показатель толщины роговицы в центральной оптической зоне достоверно не отличался у пациентов с разными стадиями ПОУГ ($p=0,416$;

Таблица 3. Данные статической периметрии на момент финального обследования, n=237, M±m, Me (Q_{25%}; Q_{75%}), дБ

Table 3. Automated perimetry data at the final examination timepoint, n=237, M±m, Me (Q_{25%}; Q_{75%}), dB

Показатели периметрии Perimetry index	Начальная стадия Mild POAG, n=135	Развитая стадия Moderate POAG, n=60	Далеко зашедшая стадия Advanced POG, n=28	Терминальная стадия Terminal POAG, n=14	Статистическая достоверность Statistical significance, p/H	Всего Total, n=237
MD	-2,7±0,14 -2,69 (-4,00; -1,21)	-8,25±0,25 -7,77 (-9,90; -6,45)	-14,58±0,45 -13,82 (-16,00; -12,84)	-25,17±1,09 -25,08 (-30,00; -21,49)	не имеет смысла, т.к. критерий включения — разные стадии / no significance, since different disease stages serve as inclusion criteria	-6,84±0,42 -4,84 (-9,68; -2,37)
PSD	3,01±0,14 2,48 (1,84; 3,87)	6,23±0,41 5,29 (4,18; 7,36)	8,03±0,69 7,04 (5,76; 10,22)	6,72±0,93 7,08 (5,11; 8,52)	p<0,001 H=95,459	4,64±0,21 3,91 (2,14; 6,06)

Таблица 4. Анамнез заболевания в зависимости от стадии глаукомы на момент обнаружения заболевания и проведения финального обследования, n=237, M±m, Me (Q_{25%}; Q_{75%}), годы

Table 4. Disease anamnesis according to glaucoma stages at the diagnosis verification and at the final examination timepoints, n=237, M±m, Me (Q_{25%}; Q_{75%}), годы

Стадия на момент финального обследования Disease stage at the final examination						
		Начальная Mild	Развитая Moderate	Далеко зашедшая Advanced	Терминальная Terminal	Всего Total
Стадия на момент диагностирования глаукомы Baseline disease stage	начальная стадия mild	4,72±0,14 4,20 (3,60; 5,40) n=135	5,43±0,34 4,80 (3,50; 6,90) n=35	5,36±1,25 4,45 (3,35; 5,20) n=8	5,05±0,46 4,70 (4,20; 6,30) n=6	4,90±0,14 4,20 (3,65; 5,75) n=184
	развитая стадия moderate	невозможно impossible	4,52±0,32 4,10 (3,50; 4,70) n=25	5,36±0,56 4,75 (4,20; 6,30) n=14	5,27±0,84 5,10 (3,90; 6,80) n=3	4,85±0,27 4,20 (3,60; 5,40) n=42
	далеко зашедшая стадия advanced	невозможно impossible	невозможно impossible	4,65±0,42 4,65 (4,20; 5,60) n=6	5,46±0,52 5,40 (4,70; 6,50) n=5	5,02±0,34 5,00 (4,2; 5,8) n=11
	терминальная стадия terminal	невозможно impossible	невозможно impossible	невозможно impossible	критерий исключения exclusion criteria	критерий исключения exclusion criteria
	Всего Total	4,72±0,14 4,20 (3,60; 5,40) n=135	5,05±0,25 4,15 (3,50; 6,55) n=60	5,21±0,45 4,7 (3,70; 5,70) n=28	5,24±0,3 5,15 (4,20; 6,50) n=14	4,89±0,12 4,2 (3,70; 5,70) n=237

H=2,846). Средние значения показателя ЦТР составили 540,41±2,22; 543,00 (520,00; 562,00) мкм, что соответствовало стандартным значениям по общепринятой классификации.

Одним из ключевых критериев эффективного лечения глаукомы и стабилизации ГОН для пациентов с разными стадиями болезни является соблюдение рекомендованных уровней офтальмотонуса и их своевременная коррекция. Величина офтальмотонуса и ее соответствие рекомендованным РГО значениям, наряду с неизменностью морфометри-

ческих показателей диска зрительного нерва (ДЗН) и данными стандартной автоматизированной периметрии, определяют выбор стартового режима терапии и коррекцию проводимого лечения в будущем. Нами было проведено изучение различий исследуемых подгрупп по уровням ВГД на момент диагностики ПОУГ и на момент финального обследования во всех исследуемых подгруппах (табл. 6, 7).

В предыдущих работах мы уже убеждались в том, что на момент обнаружения болезни в зависимости от стадии заболевания уровень ВГД статистически

Таблица 5. Средние показатели ЦТР на момент включения пациентов в исследование, $n=237$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, мкм

Table 5. Baseline average central cornea thickness (CCT), $n=237$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, μm

	Начальная стадия <i>Mild POAG</i> , $n=135$	Развитая стадия <i>Moderate POAG</i> , $n=60$	Далеко зашедшая стадия <i>Advanced POAG</i> , $n=28$	Терминальная стадия <i>Terminal POAG</i> , $n=14$	Статистическая достоверность <i>Statistical significance</i> , p/H	Всего <i>Total</i> , $n=237$
ЦТР CCT	542,74 $\pm$ 2,55 543,00 (526,00; 562,00)	540,12 $\pm$ 5,39 548,00 (502,00; 568,00)	530,43 $\pm$ 6,97 534,50 (503,00; 554,00)	539,14 $\pm$ 9,48 550,00 (526,00; 557,00)	$p=0,416$ $H=2,846$	540,41 $\pm$ 2,22 543,00 (520,00; 562,00)

Таблица 6. Уровень ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностирования заболевания, $n=237$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, мм рт.ст.

Table 6. IOP according to glaucoma stage at the diagnosis verification timepoint, $n=237$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, mm Hg

	Начальная стадия <i>Mild POAG</i> , $n=184$	Развитая стадия <i>Moderate POAG</i> , $n=42$	Далеко зашедшая стадия <i>Advanced POAG</i> , $n=11$	Статистическая достоверность <i>Statistical significance</i> , p/U	Всего <i>Total</i> , $n=237$
ВГД IOP	25,36 $\pm$ 0,22 25,00 (24,00; 27,00)	29,29 $\pm$ 0,59 30,00 (26,00; 32,00)	31,45 $\pm$ 1,91 30,00 (28,00; 37,00)	$p_{1,2}<0,001$ $U_{1,2}=-5,806$ $p_{1,3}<0,001$ $U_{1,3}=-3,583$ $p_{2,3}=0,566$ $U_{2,3}=-0,574$	26,34 $\pm$ 0,25 26,00 (24,00; 28,00)

Таблица 7. Уровень ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент финального обследования, $n=237$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, мм рт.ст.

Table 7. IOP according to glaucoma stage at the final examination timepoint, $n=237$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, mm Hg

	Начальная стадия <i>Mild POAG</i> , $n=135$	Развитая стадия <i>Moderate POAG</i> , $n=60$	Далеко зашедшая стадия <i>Advanced POAG</i> , $n=28$	Терминальная стадия <i>Terminal POAG</i> , $n=14$	Статистическая достоверность <i>Statistical significance</i> , p/H	Всего <i>Total</i> , $n=237$
ВГД IOP	19,13 $\pm$ 0,24 19,00 (17,00; 21,00)	19,22 $\pm$ 0,37 19,00 (17,00; 20,00)	20,04 $\pm$ 0,64 19,50 (18,00; 21,50)	20,14 $\pm$ 1,52 19,50 (16,00; 22,00)	$p=0,557$ $H=2,073$	19,32 $\pm$ 0,2 19,00 (17,00; 21,00)

достоверно варьирует [24, 27, 28]. Данное исследование подтверждает, что чем больше стадия заболевания, тем выше ВГД на момент диагностирования. Отсутствие достоверных различий при сравнении групп пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ на момент диагностирования заболевания объясняется небольшим количеством случаев далеко зашедшей ПОУГ, вошедших в исследование. На момент финального обследования не выявлено статистически достоверной разницы уровня ВГД во всех исследуемых подгруппах, причем целевые значения, рекомендованные РГО для пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы, не достигаются.

Прогрессирующий характер заболевания диктует необходимость объективной оценки состояния офтальмотонуса в течение всего периода наблюдения

пациента. Данные об уровне офтальмотонуса «на старте» и «на финише» исследования, а также данные об уровне офтальмотонуса в моменты смены режимов не дают представления о состоянии офтальмотонуса во временном отрезке «между» режимами и в течение всего анамнеза заболевания. В этой связи в данной работе мы сделали попытку ввести ряд новых терминологических составляющих, характеризующих фактическое состояние ВГД в разные временные отрезки.

С целью представления информации о состоянии офтальмотонуса во временном отрезке между режимами мы предлагаем использовать новый оригинальный термин — «средневзвешенный» уровень ВГД, который определяется средним уровнем ВГД, регистрируемым за установленный промежуток

Таблица 8. «Средневзвешенный» уровень ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент финального обследования, n=237, M±m, Me (Q_{25%}; Q_{75%}), мм рт.ст.

Table 8. «Average weighted» IOP level according to glaucoma stage at the final examination timepoint, n=237, M±m, Me (Q_{25%}; Q_{75%}), mm Hg

	Начальная стадия Mild POAG, n=135	Развитая стадия Moderate POAG, n=60	Далеко зашедшая стадия Advanced POAG, n=28	Терминальная стадия Terminal POAG, n=14	Статистическая достоверность Statistical significance, p/H	Всего Total, n=237
«Средне- взвешенное» ВГД «Average weighted» IOP	20,26±0,19 20,50 (18,90; 21,50)	20,21±0,28 20,45 (18,70; 22,10)	21,43±0,42 21,10 (19,95; 22,90)	22,11±0,76 22,25 (21,00; 24,70)	p=0,007; H=11,982 p _{1,2} =0,794; U=0,261 p _{1,3} =0,048; U=-1,980 p _{1,4} =0,004; U=-2,883 p _{2,3} =0,046; U=-1,994 p _{2,4} =0,008; U=-2,637 p _{3,4} =0,215; U=-1,241	20,5±0,15 20,60 (19,00; 22,00)

Примечание: p_{1,2}=0,794, U_{1,2}=0,261 — степень статистической достоверности различий между начальной и развитой стадиями глаукомы; p_{1,3}=0,048, U_{1,3}=-1,980 — степень статистической достоверности различий между начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы; p_{1,4}=0,004, U_{1,4}=-2,883 — степень статистической достоверности различий между начальной и терминальной стадиями глаукомы; p_{2,3}=0,046, U_{2,3}=-1,994 — степень статистической достоверности различий между развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы; p_{2,4}=0,008, U_{2,4}=-2,637 — степень статистической достоверности различий между развитой и терминальной стадиями глаукомы; p_{3,4}=0,215, U_{3,4}=-1,241 — степень статистической достоверности различий между далеко зашедшей и терминальной стадиями глаукомы.

Note: p_{1,2}=0,794, U_{1,2}=0,261 — statistical significance of the difference between mild and moderate glaucoma; p_{1,3}=0,048, U_{1,3}=-1,980 — statistical significance of the difference between mild and advanced glaucoma; p_{1,4}=0,004, U_{1,4}=-2,883 — statistical significance of the difference between mild and terminal glaucoma; p_{2,3}=0,046, U_{2,3}=-1,994 — statistical significance of the difference between moderate and advanced glaucoma; p_{2,4}=0,008, U_{2,4}=-2,637 — statistical significance of the difference between moderate and terminal glaucoma; p_{3,4}=0,215, U_{3,4}=-1,241 — statistical significance of the difference between advanced and terminal glaucoma.

времени (текущий уровень ВГД в период между режимами), который включает «приемлемый» и «неприемлемый» для врача уровни ВГД и пропорционален анамнезу заболевания. Для определения «средневзвешенного ВГД» мы предлагаем следующую формулу:

$$X = \frac{A_1 \times B_1 + A_n \times B_n}{T},$$

где X — «средневзвешенный» уровень ВГД,

A₁ — средний уровень ВГД режима₁,

B₁ — период использования режима₁,

A_n — средний уровень ВГД режима_n,

B_n — период использования режима_n,

T — продолжительность болезненности глаукомой.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что лишь у пациентов с начальной стадией ПОУГ значение «средневзвешенного» уровня ВГД соответствует рекомендуемому РГО уровню офтальмотонуса для данной стадии глаукомы, в то время как у пациентов с развитой, далеко зашедшей и терминальной стадиями ПОУГ этот показатель достоверно выше. Выявленная закономерность позволяет говорить о «средневзвешенном» уровне ВГД как об одном из возможных предикторов заболевания, а также сформировать еще один принцип необходимости смены режима лечения, в зависимости от вышеуказанного расчетного показателя.

В ряде многоцентровых исследований, проведенных по инициативе РГО в России и на постсоветском пространстве, неоднократно обсуждались безопасные диапазоны значений уровня офтальмотонуса для пациентов с различными стадиями ПОУГ [20-28].

Вместе с тем данные, представленные в табл. 7, свидетельствуют о том, что уровень ВГД на момент финального обследования у пациентов с разными стадиями ПОУГ достоверно не отличался (p=0,557, H=2,073) и составлял в среднем 19 (19,32±0,20; (17; 21)) мм рт.ст. Означает ли это, что при выборе метода понижения уровня ВГД клиницисты придерживаются одинаковых значений, вне зависимости от стадии? С целью анализа «оптимального» уровня ВГД, т. е. «приемлемого» для клиницистов уровня офтальмотонуса, достижение которого является сигналом к завершению подбора терапии, мы проанализировали искомое значение ВГД в зависимости от стадии на момент финального обследования (табл. 9).

Как следует из табл. 9, «приемлемый для клинициста» уровень ВГД на практике достоверно не отличался (p=0,597, H=1,882) у пациентов с разными стадиями глаукомы и составлял в среднем 19,5 (19,3±0,14; (18; 21)) мм рт.ст.

По аналогичному принципу мы проанализировали так называемый интолерантный уровень ВГД, т.е. то значение уровня офтальмотонуса, которое является для клинициста маркером необходимости смены режима лечения.

Логично было бы предположить, что по мере роста стадии ПОУГ предельное значение ВГД, настораживающее клинициста и требующее интенсификации терапии, должно уменьшаться. В действительности же мы видим (табл. 10) отчетливую тенденцию роста уровня «интолерантного» уровня ВГД от стадии к стадии (p<0,001, H=32,175).

Таблица 9. «Оптимальный» уровень ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент финального обследования, $n=237$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, мм рт.ст.

Table 9. «Optimal» IOP level according to glaucoma stage at the final examination timepoint, $n=237$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, mm Hg

	Начальная стадия Mild POAG, $n=135$	Развитая стадия Moderate POAG, $n=60$	Далеко зашедшая стадия Advanced POG, $n=28$	Терминальная стадия Terminal POAG, $n=14$	Статистическая достоверность Statistical significance, p/H	Всего Total, $n=237$
«Удобное» значение уровня ВГД за период наблюдения	19,16 $\pm$ 0,18 19,30	19,29 $\pm$ 0,29 19,30	19,64 $\pm$ 0,4 19,60	20,09 $\pm$ 0,7 20	$p=0,597$ $H=1,882$	19,30 $\pm$ 0,14 19,50
«Optimal» IOP level during the follow-up	(18,00; 20,70)	(18,00; 20,90)	(17,90; 21,00)	(18,00; 21,70)		(18,00; 21,00)

Таблица 10. «Интолерантный» уровень ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент финального обследования, $n=237$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, мм рт.ст.

Table 10. «Intolerable» IOP level according to glaucoma stage at the final examination timepoint, $n=237$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, mmHg

	Начальная стадия Mild POAG, $n=135$	Развитая стадия Moderate POAG, $n=60$	Далеко зашедшая стадия Advanced POG, $n=28$	Терминальная стадия Terminal POAG, $n=14$	Статистическая достоверность Statistical significance, p/H	Всего Total, $n=237$
«Интолерантное» ВГД за период наблюдения	22,9 $\pm$ 0,23 23	23,88 $\pm$ 0,38 23,5	25,11 $\pm$ 0,56 24,75	27,07 $\pm$ 0,56 27	$p<0,001$; $H=32,175$ $p_{1,2}=0,055$; $U=-1,921$ $p_{1,3}=0,001$; $U=-3,415$ $p_{1,4}<0,001$; $U=-4,835$ $p_{2,3}=0,065$; $U=-1,847$ $p_{2,4}<0,001$; $U=-3,585$ $p_{3,4}=0,016$; $U=-2,408$	23,66 $\pm$ 0,19 23,5
«Intolerable» IOP level during follow-up	(22,0; 24,5)	(22; 25)	(23; 26,5)	(26; 28)		(22; 25)

Примечание: $p_{1,2}=0,055$, $U_{1,2}=1,921$ — степень статистической достоверности различий между начальной и развитой стадиями глаукомы; $p_{1,3}=0,001$, $U_{1,3}=3,415$ — степень статистической достоверности различий между начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы; $p_{1,4}<0,001$, $U_{1,4}=-4,835$ — степень статистической достоверности различий между начальной и терминальной стадиями глаукомы; $p_{2,3}=0,065$, $U_{2,3}=-1,847$ — степень статистической достоверности различий между развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы; $p_{2,4}<0,001$; $U_{2,4}=-3,585$ — степень статистической достоверности различий между развитой и терминальной стадиями глаукомы; $p_{3,4}=0,016$, $U_{3,4}=-2,408$ — степень статистической достоверности различий между далеко зашедшей и терминальной стадиями глаукомы.

Note: $p_{1,2}=0,055$, $U_{1,2}=1,921$ — statistical significance of the difference between mild and moderate glaucoma; $p_{1,3}=0,001$, $U_{1,3}=3,415$ — statistical significance of the difference between mild and advanced glaucoma; $p_{1,4}<0,001$, $U_{1,4}=-4,835$ — statistical significance of the difference between mild and terminal glaucoma; $p_{2,3}=0,065$, $U_{2,3}=-1,847$ — statistical significance of the difference between moderate and advanced glaucoma; $p_{2,4}<0,001$; $U_{2,4}=-3,585$ — statistical significance of the difference between moderate and terminal glaucoma; $p_{3,4}=0,016$, $U_{3,4}=-2,408$ — statistical significance of the difference between advanced and terminal glaucoma.

Приоритетной задачей лечения пациентов с глаукомой является достижение рекомендованных уровней офтальмотонуса для каждой конкретной стадии. В табл. 11 представлены данные об уровне офтальмотонуса у пациентов с различными стадиями глаукомы на момент диагностирования заболевания, на момент финального исследования и за весь период наблюдения с момента диагностирования, ранжированные по степени компенсации ВГД, где «компенсированным» мы считали ВГД, находящееся в рекомендованном РГО для конкретной стадии диапазоне значений, «декомпенсированным» — значение ВГД, находящееся выше верхней границы рекомендованного РГО диапазона, и «суперкомпенсированным» — значение ВГД, находящееся ниже нижней границы рекомендованного РГО безопасного «коридора» (табл. 11).

Согласно представленным в табл. 11 данным, для пациентов с начальной стадией ПОУГ стартовый режим в целом был эффективен: доля «декомпенсированных» глаз составила лишь 2,17%. Но для пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями процент пациентов, получающих неэффективную терапию, оказался высок: декомпенсированный средневзвешенный уровень ВГД выявлен у 38,1% пациентов с развитой и 81,82% — с далеко зашедшей стадиями ПОУГ. На фоне назначения режимов № 2-4 включительно возрастает доля пациентов с начальной стадией ПОУГ, не получающих адекватной гипотензивной терапии (10,37%), а в группах с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ эта доля составляет 15,25 и 61,9% соответственно.

Таблица 11. Доля случаев с компенсацией ВГД на момент диагностирования глаукомы после назначения режима № 1 и на момент финального обследования на фоне применения режимов № 2-4, n (%)

Table 11. IOP compensation rate at the diagnosis verification timepoint after regimen №1 administration and at the final examination timepoint with regimens № 2-4, n (%)

Временная точка Timepoint	На момент диагностирования ПОУГ Diagnosis verification timepoint			На момент финального обследования Final examination timepoint		
Стадия Stage	начальная стадия mild stage	развитая стадия moderate stage	далеко зашедшая стадия advanced stage	начальная стадия mild stage	развитая стадия moderate stage	далеко зашедшая стадия advanced stage
Декомпенсация Decompensation	4 (2,17)	16 (38,10)	9 (81,82)	14 (10,37)	9 (15,25)	26 (61,90)
Компенсация Compensation	37 (20,11)	18 (42,86)	2 (18,18)	24 (17,78)	24 (40,68)	12 (35,71)
Суперкомпенсация Supercompensation	143 (77,72)	8 (19,04)	0 (0)	97 (71,85)	26 (44,07)	4 (9,52)
Всего Total	184	42	11	135	59	42

Прогрессирование глаукомы

Прогрессирование заболевания у пациентов, болеющих глаукомой, определяется изменением структурно-функциональных параметров. Показатель светочувствительности MD, характеризующий среднее отклонение, т.е. общую разницу между нормальной чувствительностью, с учетом возраста, и чувствительностью сетчатки у конкретного пациента, является наиболее информативным в определении динамики изменений. В этой связи на фоне изучения показателей уровня ВГД на разных этапах определения эффективности использования того или иного режима мы исследовали изменения полей зрения, а также сопоставили уровень ВГД и динамику MD (табл. 12). Мы посчитали необходимым разделить пациентов на 4 группы: с положительной динамикой MD за период наблюдения; с динамикой от 0 до -1 дБ/год; с динамикой от -1 до -2 дБ/год; и с динамикой более -2 дБ/год.

Было установлено, что за период наблюдения показатель MD имел положительную динамику в 29,5% (70 глаз) случаев. Этот факт можно объяснить флуктуациями или, возможно, эффектом лечения. Но в остальных случаях (70,5% (167 глаз)) MD имел отрицательную динамику: в половине случаев (50,6% (120 глаз)) MD ухудшился менее чем на -1 дБ/год, в 11,8% (28 глаз) значение MD ухудшилось на значения от -2 до -1 дБ/год, а в 8,1% (19 глаз) значение MD ухудшилось более чем на -2 дБ/год (табл. 12).

Как следует из представленных в табл. 12 данных, показатели ВГД на старте, «интолерантного» значения уровня ВГД, а также «средневзвешенного» значения офтальмотонуса были ниже в группе пациентов с установленным прогрессированием менее 1 дБ/год.

Анализ показателей уровня офтальмотонуса установил, что чем больше было значение ВГД на момент диагностирования, тем неблагоприятнее была динамика MD и, как следствие, глаукома

прогрессировала. Таким образом, на момент диагностирования показатель MD ухудшился более чем на -2 дБ/год на глазах, где уровень ВГД на старте был 28,0 (25,0; 30,0). Также важно отметить, что за время наблюдения в группах с разной отрицательной динамикой MD «неудобное» значение ВГД не опускалось ниже 23,4 мм рт.ст., а в группе с отрицательной динамикой MD более чем -2 дБ/год «неудобное» значение ВГД практически не отличалось от ВГД перед стартовым режимом лечения — оно снизилось только на 1 мм рт.ст. Этот факт указывает на то, что независимо от стадии глаукомы в 70,5% (167 глаз) случаев офтальмологи не торопятся более активно снижать уровень ВГД, допускают повышенные значения ВГД на более длительное время, и структурно-функциональные составляющие глаза изменяются в худшую сторону. В результате глаукома не стабилизируется, а прогрессирует. Полученные данные приводят нас к выводу, что если клиницисты допускают повышенный уровень «неудобного» значения ВГД, то и колебания ВГД во время назначенных режимов — «средневзвешенное» значение ВГД — тоже высокие. Представленные в таблице данные указывают на то, что за период наблюдения «средневзвешенное» значение ВГД было около 20,5 мм рт.ст., а в группе с отрицательной динамикой MD более чем -2 дБ/год «средневзвешенное» значение ВГД не опускалось ниже 23 мм рт.ст., и, соответственно, прогноз в этой группе пациентов будет хуже.

По аналогичному принципу в рамках представленного исследования нами была проанализирована динамика периметрических изменений и офтальмотонуса для пациентов с начальной стадией ПОУГ (табл. 13).

Примечательно, что в группе пациентов с начальной стадией ПОУГ, как и при анализе всех групп пациентов с ПОУГ без учета стадий, наибольшая скорость прогрессирования заболевания зафиксирована для тех пациентов, у которых

Таблица 12. Динамика показателей периметрии (MD) и тонометрии на момент диагностирования глаукомы, без учета стадий заболевания, $n=237$, $M \pm m$, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст./дБ

Table 12. Perimetry data (MD) and tonometry dynamics at the diagnosis verification timepoint not regarding the disease stage, $n=237$, $M \pm m$, Me (Q25%; Q75%), mm Hg/dB

Изменения MD MD changes	Уровень ВГД на момент диагностирования глаукомы IOP at diagnosis verification	«Интолерантное» значение уровня ВГД Intolerable IOP	«Средневзвешенное» значение уровня ВГД Average weighted IOP	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/T
MD>0 дБ/год (dB/year), n=70	25,81±0,46 25,00 (24,00; 27,00)	22,66±0,34 22,75 (21,00; 24,50)	20,01±0,28 20,20 (18,90; 21,40)	$p_{1,2}<0,001$; T=5,506 $p_{1,3}<0,001$; T=7,002 $p_{2,3}<0,001$; T=7,195
-1>MD>0 дБ/год (dB/year), n=120	26,28±0,32 26,00 (24,00; 28,00)	23,49±0,23 23,40 (22,00; 25,00)	20,39±0,19 20,60 (19,10; 21,65)	$p_{1,2}<0,001$; T=7,273 $p_{1,3}<0,001$; T=9,370 $p_{2,3}<0,001$; T=9,427
-2≥MD≥-1 дБ/год (dB/year), n=28	27±1,01 25,50 (24,00; 29,50)	24,65±0,6 24,65 (23,00; 27,00)	20,6±0,45 20,70 (18,65; 22,3)	$p_{1,2}=0,015$; T=2,247 $p_{1,3}<0,001$; T=4,600 $p_{2,3}<0,001$; T=4,201
MD>-2 дБ/год (dB/year), n=19	27,68±0,67 28,00 (25,00; 30,00)	26,92±0,74 27,00 (25,50; 30,00)	22,82±0,54 23 (21,5; 24,7)	$p_{1,2}=0,670$; T=0,426 $p_{1,3}<0,001$; T=3,783 $p_{2,3}<0,001$; T=3,724
Статистическая достоверность Statistical significance p/U	$p_{1,2}=0,219$; $U_{1,2}=-1,229$ $p_{1,3}=0,393$; $U_{1,3}=-0,853$ $p_{1,4}=0,010$; $U_{1,4}=-2,582$ $p_{2,3}=0,869$; $U_{2,3}=-0,165$ $p_{2,4}=0,057$; $U_{2,4}=-1,905$ $p_{3,4}=0,218$; $U_{3,4}=-1,233$	$p_{1,2}=0,069$; $U_{1,2}=-1,818$ $p_{1,3}=0,003$; $U_{1,3}=-2,990$ $p_{1,4}<0,001$; $U_{1,4}=-4,572$ $p_{2,3}=0,027$; $U_{2,3}=-2,208$ $p_{2,4}<0,001$; $U_{2,4}=-4,231$ $p_{3,4}=0,023$; $U_{3,4}=-2,273$	$p_{1,2}=0,311$; $U_{1,2}=-1,012$ $p_{1,3}=0,341$; $U_{1,3}=-0,952$ $p_{1,4}<0,001$; $U_{1,4}=-4,281$ $p_{2,3}=0,626$; $U_{2,3}=-0,487$ $p_{2,4}<0,001$; $U_{2,4}=-4,336$ $p_{3,4}=0,003$; $U_{3,4}=-2,971$	
Всего Total n=237	26,34±0,25 26,00 (24,00; 28,00)	23,66±0,19 23,50 (22,00; 25,00)	20,5±0,15 20,60 (19,00; 22,00)	$p_{1,2}<0,001$; T=9,174 $p_{1,3}<0,001$; T=13,096 $p_{2,3}<0,001$; T=13,110

уровень «средневзвешенного ВГД» был 23,4 (21,6; 24,4) мм рт.ст. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что уровень «средневзвешенного ВГД» в пределах 23,0 мм рт.ст. — тот фактор, который является предиктором быстрого прогрессирования ПОУГ как на начальной, так и на продвинутых стадиях заболевания, и требует более пристального внимания клиницистов в процессе принятия решения о смене тактики лечения.

Обращает на себя внимание и сопоставимость значений «интолерантного» уровня ВГД у пациентов с быстро прогрессирующей глаукомой: 27,00 (26,00; 30,00) для начальной стадии ПОУГ и 27,00 (25,50; 30,00) для всех групп пациентов, без учета стадий, что в очередной раз свидетельствует о том, что реально существующая ситуация, где при выборе тактики ведения пациента с глаукомой клиницисты придерживаются одинаковых уровней офтальмотонуса вне зависимости от стадии глаукомы, сохраняется на практике и приводит к печальной статистике слепоты от глаукомы.

Заключение

Комбинированное аналитическое научно-клиническое многоцентровое когортное исследование было проведено в период с января по апрель 2017 года на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран (Беларусь, Казахстан, Киргизия, Молдова, Россия, Узбекистан) силами 35 клиницистов. В данной

работе произведена попытка анализа режимов назначений, используемых у пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы, детальных характеристик уровня офтальмотонуса в разные периоды заболевания, выявления несовершенств действующей системы управления лечебно-диагностическим процессом и приведения ее к оптимальным научно обоснованным значениям.

Средний возраст пациентов на момент диагностирования глаукомы (все стадии, без деления на гендерные группы) составил 64,00 (59,35; 68,15) года, а на момент финального обследования — 69,00 (64,60; 73,70) лет. Таким образом, анамнез заболевания на момент финального обследования для пациентов с разными стадиями глаукомы был сопоставим по времени и составил в среднем 4,30 (3,70; 5,80) года.

Были установлены достоверные различия значений уровня офтальмотонуса на момент диагностирования заболевания у пациентов с разными стадиями глаукомы: пациенты с начальной стадией ПОУГ были моложе и имели более низкий уровень офтальмотонуса на момент диагностирования заболевания, чем больные с продвинутыми стадиями заболевания. За период наблюдения 4,30 (3,70; 5,80) года пациентов с начальной стадией стало меньше на 26,6%, за счет этого увеличилось количество больных с развитой и далеко зашедшей стадиями (на 42,8 и 60,7% соответственно) и «появилась» группа пациентов с терминальной стадией глаукомы (14 человек).

Таблица 13. Динамика показателей периметрии (MD) и тонометрии на момент диагностирования глаукомы у пациентов с начальной стадией заболевания, $n=184$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, мм рт.ст./дБ

Table 13. Perimetry data (MD) and tonometry dynamics at the diagnosis verification timepoint in patients with mild glaucoma, $n=184$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, mm Hg/dB

Изменения MD MD changes	Уровень ВГД на момент диагностирования глаукомы IOP at diagnosis verification	«Интолерантное» значение уровня ВГД Intolerable IOP	«Средневзвешенное» значение уровня ВГД Average weighted IOP	Статистическая достоверность Statistical significance, p/T
MD>0 дБ/год (dB/year), n=59	24,8±0,32 25,00 (24,00; 26,00)	22,6±0,38 23,00 (21,00; 25,00)	20,06±0,33 20,30 (18,70; 22,20)	$p_{1,2}<0,001$; T=4,572 $p_{1,3}<0,001$; T=6,348 $p_{2,3}<0,001$; T=6,586
-1<MD≤0 дБ/год (dB/year), n=95	25,68±0,33 25,00 (24,00; 28,00)	23,21±0,25 23,00 (22,00; 24,50)	20,42±0,22 20,60 (19,00; 21,70)	$p_{1,2}<0,001$; T=6,003 $p_{1,3}<0,001$; T=8,292 $p_{2,3}<0,001$; T=8,353
-2<MD≤-1 дБ/год (dB/year), n=17	24,71±0,86 25,00 (23,00; 26,00)	24,06±0,8 24,00 (22,00; 26,00)	20,21±0,6 20,50 (18,60; 22,20)	$p_{1,2}=0,535$; T=0,621 $p_{1,3}<0,001$; T=3,574 $p_{2,3}=0,001$; T=3,266
MD>-2 дБ/год (dB/year), n=13	26,46±0,57 27,00 (25,00; 28,00)	27,77±0,8 27,00 (26,00; 30,00)	22,96±0,71 23,40 (21,60; 24,40)	$p_{1,2}=0,026$; T=2,223 $p_{1,3}=0,002$; T=3,110 $p_{2,3}=0,001$; T=3,180
Статистическая достоверность Statistical significance, p/U	$p_{1,2}=0,143$; $U_{1,2}=-1,465$ $p_{1,3}=0,640$; $U_{1,3}=0,467$ $p_{1,4}=0,021$; $U_{1,4}=-2,317$ $p_{2,3}=0,216$; $U_{2,3}=1,237$ $p_{2,4}=0,219$; $U_{2,4}=-1,230$ $p_{3,4}=0,052$; $U_{3,4}=-1,939$	$p_{1,2}=0,329$; $U_{1,2}=-0,976$ $p_{1,3}=0,061$; $U_{1,3}=-1,870$ $p_{1,4}<0,001$; $U_{1,4}=-4,525$ $p_{2,3}=0,122$; $U_{2,3}=-1,546$ $p_{2,4}<0,001$; $U_{2,4}=-4,513$ $p_{3,4}=0,005$; $U_{3,4}=-2,835$	$p_{1,2}=0,492$; $U_{1,2}=-0,688$ $p_{1,3}=0,970$; $U_{1,3}=-0,037$ $p_{1,4}<0,001$; $U_{1,4}=-3,609$ $p_{2,3}=0,661$; $U_{2,3}=0,438$ $p_{2,4}<0,001$; $U_{2,4}=-3,745$ $p_{3,4}=0,006$; $U_{3,4}=-2,763$	—
Всего Total, n=184	25,36±0,22 25,00 (24,00; 27,00)	23,42±0,22 23,00 (22,00; 25,00)	20,47±0,18 20,60 (18,85; 22,20)	$p_{1,2}<0,001$; T=6,800 $p_{1,3}<0,001$; T=11,425 $p_{2,3}<0,001$; T=11,556

В данной работе были введены новые терминологические составляющие, характеризующие состояние офтальмотонуса в различные временные отрезки: «средневзвешенное ВГД», «оптимальное ВГД», «интолерантное ВГД». Установлено, что лишь у пациентов с начальной стадией ПОУГ значение «средневзвешенного ВГД» соответствует рекомендуемому РГО уровню офтальмотонуса для данной стадии глаукомы, в то время как у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ значение «средневзвешенного ВГД» было выше значений офтальмотонуса при финальном исследовании и «удобного» уровня ВГД в среднем на 1-1,5 мм рт.ст. Выявленная закономерность позволяет говорить о «средневзвешенном ВГД» как об одном из значимых прогностических параметров заболевания.

При анализе показателей статической периметрии установлено, что прогрессирование глаукомы, выраженное в отрицательной динамике индекса MD более чем на -2 дБ/год, соответствовало уровню «средневзвешенного ВГД» 23 мм рт.ст.: 23,00 (21,50; 24,70) для всех групп пациентов без учета стадий первичной открытоугольной глаукомы, 23,40 (21,60; 24,40) — для пациентов с начальной стадией глаукомы. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что уровень «средневзве-

шенного ВГД» в пределах 23 мм рт.ст. — тот фактор, который является предиктором быстрого прогрессирования ПОУГ как на начальной, так и на продвинутых стадиях заболевания, и требует более пристального внимания клиницистов в процессе принятия решения о смене тактики лечения.

Выявленная сопоставимость значений «неудобного ВГД» у пациентов с быстро прогрессирующей глаукомой — 27,00 (26,00; 30,00) для начальной стадии и 27,00 (25,50; 30,00) — для всех групп пациентов, без учета стадий, свидетельствует о том, что реально существующая ситуация, где при выборе тактики ведения пациента с ПОУГ клиницисты придерживаются одинаковых уровней офтальмотонуса вне зависимости от стадии ПОУГ, сохраняется на практике и приводит к печальной статистике слабовидения от глаукомы.

Таким образом, результаты данного исследования могут быть использованы для коррекции существующих клинических рекомендаций, трактующих основные принципы лечебно-диагностической тактики у больных с глаукомой, в зависимости от стадии заболевания, исходного уровня офтальмотонуса и предложенных новых терминологических составляющих, характеризующих уровень офтальмотонуса в разные временные отрезки.

Литература

1. Егоров Е.А., Васина М.В. Внутриглазное давление и толщина роговицы. *Глаукома*. 2006;2:34-36.
2. Куроедов А.В., Голубев С.Ю., Шафранов Г.В. *Глаукома*. 2005;2:7-19.
3. Либман Е.С., Чумаева Е.А., Елькина Я.Э. Эпидемиологические характеристики глаукомы. Глаукома: теории, тенденции, технологии. Сб. статей международной конференции, 4-й. М., 2006; 207-212.
4. Chen P.P. Blindness in patients with treated open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2003;110:726-733.
5. Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J. et al. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology*. 2013;120:512-519.
6. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011. WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 11-13 July 2006.
7. Grobbee D.E., Hoes A.W. Clinical epidemiology: principles, methods, and applications for clinical research. London, Jones and Bartlett Publ., 2009. 104-106 pp.
8. Heijl A., Bengtsson B., Hyman L., Leske M.C. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116:2271-2276.
9. Katz J., Tielsch J.M., Quigley H.A. et al. Automated suprathreshold screening for glaucoma: the Baltimore Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(12):3271-3277.
10. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1113-1124.
11. Quigley H.A., Addicks E.M., Green W.R. Optic nerve damage in human glaucoma: III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100(1):135-146.
12. Quigley H.A., Dunkelberger G.R., Green W.R. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(5):453-464.
13. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:262-267.
14. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 456.
15. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2011;3:97-100.
16. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2012;1:19-22.
17. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2012;2(8):57-69.
18. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулеэктомии. *Национальный журнал глаукома*. 2013;12(2):53-60.
19. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. *Офтальмологические ведомости*. 2014;7(1):19-27.
20. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(2):60-69.
21. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутой стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2015;8(1):43-60.
22. 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 продвинутой стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал*. 2015;8(3):10-22.

References

1. Egorov E.A., Vasina M.V. Intraocular pressure and thickness of the cornea. *Glaucoma*. 2006;2:34-36.
2. Kuroyedov A.V., Golubev S.Yu., Shafranov G.V. *Glaucoma*. 2005;2:7-19.
3. Liebman E.S., Chumaeva E.A., Yelkina Ya.E. Epidemiological features of glaucoma. *Glaucoma: theory, trends, technology Articles collection of the 4th international conference*. Moscow, 2006. 207-212 pp.
4. Chen P.P. Blindness in patients with treated open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2003;110:726-733.
5. Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J. et al. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology*. 2013;120:512-519.
6. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011. WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 11-13 July 2006.
7. Grobbee D.E., Hoes A.W. Clinical epidemiology: principles, methods, and applications for clinical research. London, Jones and Bartlett Publ., 2009. 104-106 pp.
8. Heijl A., Bengtsson B., Hyman L., Leske M.C. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116:2271-2276.
9. Katz J., Tielsch J.M., Quigley H.A. et al. Automated suprathreshold screening for glaucoma: the Baltimore Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(12):3271-3277.
10. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1113-1124.
11. Quigley H.A., Addicks E.M., Green W.R. Optic nerve damage in human glaucoma: III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100(1):135-146.
12. Quigley H.A., Dunkelberger G.R., Green W.R. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(5):453-464.
13. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:262-267.
14. Egorov E.A., Astahov Yu.S., Eriчев V.P. *Natsional'noe rukovodstvo po glaukome [Glaucoma: national guidelines]*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015; 456 p.
15. Egorov E.A., Kuroyedov 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.
16. Egorov E.A., Kuroyedov 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.
17. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Risk factors, pathogenesis development and progression of the results of a multicenter study of Russian glaucoma society. *Medical and biological problems of life*. 2012;2(8):57-69.
18. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2013;12(2):53-55.
19. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. The degree of mutual influence and the relationship between morphological and functional characteristics of primary open-angle glaucoma and macular degeneration. *Ophthalmologic vedomosti*. 2014;7(1):19-27.
20. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakynina N.A. et al. Prediction of the disease duration and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014;13(2):60-69.
21. Abyшева L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Ophthalmologic vedomosti*. 2015;8(1):43-60.
22. Kuroyedov 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;8(3):10-22.

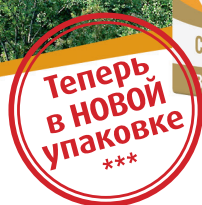
23. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2015;16(3):111-123.
24. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., 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.
25. 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.
26. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулярной дегенерации с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. *Офтальмология Восточная Европа*. 2013;4:15-25.
27. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа*. 2014;3(22):60-71.
28. 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.
29. Gordon M.O., Gao F., Beiser J.A. et al. The 10-year incidence of glaucoma among patients with treated and untreated ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1630-1631.
30. Brandt J.D., Beiser J.A., Gordon M.O. et al. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(5):717-722.
31. Coleman A.L., Gordon M.O., Beiser J.A. et al. Baseline risk factors for the development of primary open-angle glaucoma in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138(4): 684-685.
32. Brandt J.D., Beiser J.A., Kass M.A. et al. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779-1788.
33. Алексеев В.Н., Литвин И.Б. Влияние толщины роговицы на уровень внутриглазного давления и прогноз при первичной открытоугольной глаукоме. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2008;4:130.
34. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-720.
23. Aбышева 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.
24. 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. *Medical and biological problems of life*. 2014;2(12):74-84.
25. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Model of primary open-angle glaucoma outcomes. *Clinical medicine*. 2014; 92(12): 64-72.
26. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2013;4:15-25.
27. Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. The estimated age of the patients and the period of the disease for intensive treatment in primary glaucoma. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2014; 3(22):60-71.
28. Aбышева 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.
29. Gordon M.O., Gao F., Beiser J.A. et al. The 10-year incidence of glaucoma among patients with treated and untreated ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1630-1631.
30. Brandt J.D., Beiser J.A., Gordon M.O. et al. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(5):717-722.
31. Coleman A.L., Gordon M.O., Beiser J.A. et al. Baseline risk factors for the development of primary open-angle glaucoma in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138(4): 684-685.
32. Brandt J.D., Beiser J.A., Kass M.A. et al. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779-1788.
33. Alekseev V.N., Litvin I.B. Influence of the thickness of the cornea on the level of intraocular pressure and prognosis for primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2008;4:130.
34. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-720.

Поступила / Received / 28.12.2017

Окувайт® Форте

СИЛЬНЕЕ ВРЕМЕНИ

- 👁 Более **10 лет** рекомендация офтальмологов № 1*
- 👁 Комплекс ОКУВАЙТ® изучен в **4 международных** мультицентровых исследованиях**



СГР № RU.77.99.11.003.E.005344.11.16 от 15.11.2016

- 👁 Окувайт® Форте – сбалансированная формула лютеина и зеаксантина, витаминов и минералов, в основе которой лежат несколько международных исследований**
- 👁 Способствует улучшению функционального состояния сетчатки при возрастных изменениях
- 👁 Витамины С и Е в составе Окувайта способствуют укреплению сосудов глазного дна
- 👁 Имеет удобный режим приема: взрослым по 1 таблетке 1 раз в день

* 1-ое место по количеству рекомендаций (назначений) офтальмологами в категории «Витаминно-минеральные комплексы для зрения», по данным исследований компании ООО «Ипсос Комкон» PrIndex (Приндекс), проведенных с 2005 г. по 2016 г. в крупнейших городах России, данные по Окувайт® Лютеин и Окувайт® Лютеин Форте

** AREDS (2001 г., 3640 чел.) и AREDS2 (2013 г., 4203 чел.): субстанция, в дальнейшем используемая для производства ОКУВАЙТ, предоставлена компанией Bausch+Lomb в рамках программы R&D; LUNA: 2007 г., 136 чел, продолжительность приема ОКУВАЙТ до 24 недель; CARMA: 2009 г., 433 чел, продолжительность приема ОКУВАЙТ до 36 месяцев; на основании результатов исследований составлен обширный мета-анализ

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

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

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

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Исследование биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза на фоне терапии латанопростом

Антонов А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник;
Козлова И.В., к.м.н., старший научный сотрудник;
Решикова В.С., младший научный сотрудник;
Агаджанян Т.М., аспирант.

ФГБНУ «НИИГБ», отдел глаукомы, 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б.

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

Для цитирования: Антонов А.А., Козлова И.В., Решикова В.С., Агаджанян Т.М. Исследование биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза на фоне терапии латанопростом. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(1):30-35.

Резюме

ЦЕЛЬ. Исследовать изменение биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза, измеряемых с помощью метода двунаправленной пневмоаппланации роговицы, на фоне гипотензивной терапии аналогом простагландинов латанопростом в сравнении с лечением местными бета-адреноблокаторами.

МЕТОДЫ. Исследование проведено в двух группах пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой: основной — 320 пациентов (320 глаз) и контрольной — 200 пациентов (200 глаз). Исследование вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза и внутриглазного давления (ВГД) с помощью динамической двунаправленной пневмоаппланации роговицы выполняли на приборе Ocular Response Analyzer (ORA, «Reichert», США). Пациентам основной группы для снижения ВГД назначали инстилляцию латанопроста 0,005% (Пролатан, «Сентисс») 1 раз в сутки в вечернее время. В контрольной группе в качестве стартовой терапии применяли тимолола малеат 0,5% в инстилляциях 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Биомеханические параметры фиброзной оболочки глаза контролировали до начала лечения и через 6 месяцев, чтобы установить динамику показателей и оценить влияние терапии. В исследование включали только один глаз каждого пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В основной группе на фоне терапии латанопростом 0,005% выявлено снижение ВГД в среднем на 33%, одинаковое изменение двух показателей тонометрии, измеряемых с помощью двунаправленной аппланации. Фактор резистентности роговицы уменьшался, а роговичный гистерезис увеличивался, что привело к выравниванию их значений, которое характеризует нормализацию состояния фиброзной оболочки глаза. В контрольной группе изменение ВГД было выражено меньше. Биомеханические параметры изменялись аналогично, однако их равенство не было достигнуто.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование не выявило существенных изменений фиброзной оболочки глаза на фоне терапии латанопростом. Динамика биомеханических показателей, определяемых с помощью двунаправленной аппланации роговицы, была преимущественно связана со снижением ВГД. Более выраженные эффекты латанопроста в отношении роговицы и склеры в сравнении с тимололом, по-видимому, связаны с различной гипотензивной эффективностью препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, латанопрост, роговица, склера, биомеханические свойства, роговичный гистерезис, фактор резистентности роговицы.

Для контактов:

Антонов Алексей Анатольевич, e-mail: niigb.antonov@gmail.com

ENGLISH

The effect of prostaglandin analogue use on the corneoscleral biomechanical properties

ANTONOV A.A., Ph.D., Leading Research Associate;
KOZLOVA I.V., Ph.D., Senior Research Associate;
RESHCHIKOVA V.S., Junior Research Associate;
AGADZHANIAN T.M., Postgraduate student.

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.

For citations: Antonov A.A., Kozlova I.V., Reshchikova V.S., Agadzhanian T.M. The effect of prostaglandin analogue use on the corneoscleral biomechanical properties. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018;17(1):30-35.

Abstract

PURPOSE: To analyze the corneoscleral biomechanics changes in patients with latanoprost instillations compared to local beta-blockers therapy by means of bidirectional applanation tonometry.

METHODS: The study included 2 groups of patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma: the Main group comprised 320 patients (320 eyes), the Control group — 200 (200 eyes). To assess the fibrous tunic viscoelastic properties the patients underwent bidirectional applanation tonometry using Ocular Response Analyzer (ORA, «Reichert», USA).

Patients of the Main group received hypotensive latanoprost 0.005% (Prolatan, «Sentiss») instillations once daily in the evening, while the Control group received timolol maleate 0.5% solution twice daily with a 12-hour interval. Corneoscleral biomechanics was monitored prior to instillations administration and 6 months after to assess the dynamics and the treatment effect. The study included only one eye of each patient.

RESULTS: Patients of the Main group treated with latanoprost 0.005% showed an average IOP decrease by 33% with an equal change in both parameters measured with bidirectional applanation tonometry. Corneal resistance factor (CRF) decrease was accompanied by corneal hysteresis (CH) increase, equaling the parameters, which in turn indicated the fibrous tunic normal condition recovery. Similar changes in biomechanical parameters in the control group were expressed to a lesser degree leaving a discrepancy between CRF and CH levels.

CONCLUSION: The fibrous tunic of the eye showed no significant changes during latanoprost therapy. Biomechanical parameters dynamics measured by bidirectional corneal applanation was mostly related to IOP decrease. The effect of latanoprost on cornea and sclera was more pronounced, which can possibly be attributed to the difference in hypotensive efficacy between latanoprost and timolol maleate.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, latanoprost, cornea, sclera, biomechanical properties, corneal hysteresis, corneal resistance factor.

Исследования фиброзной оболочки глаза при глаукоме стали крайне популярны в последнее время, что связано с распространением метода двунаправленной пневмоаппланации роговицы. До 2005 г. работы, связанные со свойствами роговицы и склеры, в большинстве своем посвящены измерению толщины центральной части роговицы (ЦТР). Имеются исследования, указывающие на принципиальное значение ЦТР для выбора схемы гипотензивной терапии. J.D. Brandt et al. считают, что простагландины лучше понижают уровень внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с офтальмогипертензией и толщиной оптической зоны роговицы менее 550 мкм, чем бета-блокаторы [1]. В то же время у пациентов

с ЦТР более 590 мкм препараты данных групп снижают офтальмотонус одинаково. Работы по изучению ЦТР у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) имеют противоречивые результаты. Некоторые исследователи считают ЦТР фактором, предрасполагающим к развитию глаукомы на фоне офтальмогипертензии и отсутствию стабилизации глаукомной оптической нейропатии [2].

В настоящее время развитие прижизненных исследований биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза позволяет считать такой подход слишком упрощенным. Применение метода двунаправленной пневмоаппланации роговицы, реализованного в приборе Ocular Response Analyzer («Reichert», США) и его аналогах, позволяет опре-

делять показатели вязкоэластических свойств: фактор резистентности роговицы (CRF) и роговичный гистерезис (CH) [3]. Данные параметры, как указывают исследования последних лет, связаны как со свойствами роговицы, так и всей фиброзной оболочки и внутриглазным содержимым [4, 5]. Низкие значения роговичного гистерезиса считают самостоятельным фактором риска прогрессирования при глаукоме [6]. Выявлено, что при повышенном ВГД у пациентов с ПОУГ отмечается увеличение CRF и снижение CH. Нормализация офтальмотонуса сопровождается уменьшением CRF и увеличением CH, что свидетельствует о модулирующем влиянии ВГД на биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза [7].

Активно обсуждается вопрос изменения свойств роговицы и склеры у пациентов с глаукомой и роль гипотензивной терапии в данном процессе. Особое значение придается действию препаратов группы аналогов простагландинов, которым приписывают эффекты снижения биомеханических свойств роговицы и склеры, что ассоциировано с их механизмом действия [8, 9]. Получаемые разными авторами результаты противоречивы, многие исследователи недооценивают влияние изменения ВГД на измеряемые показатели.

Цель исследования — изучить изменение биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза, измеряемых с помощью метода двунаправленной пневмоаппланации роговицы, на фоне гипотензивной терапии аналогом простагландинов латанопростом в сравнении с лечением местными бета-адреноблокаторами.

Материалы и методы

Исследование проведено в двух группах пациентов с впервые выявленной ПОУГ: основной — 320 пациентов (320 глаз) и контрольной — 200 пациентов (200 глаз). Возраст исследуемых был ограничен диапазоном от 45 до 70 лет, чтобы исключить изменения биомеханических свойств тканей роговицы и склеры, характерные для лиц старческого возраста. Средний возраст достоверно не отличался в группах и составил на момент назначения терапии $59,8 \pm 6,5$ года. Половой состав групп также принципиально не различался, лица женского пола составляли 65% от общего числа пациентов.

Для получения более достоверных результатов с помощью биомеханического анализатора контролировали биометрические параметры фиброзной оболочки глаза. Толщина роговицы в центральной зоне была в диапазоне от 500 до 600 мкм, что отражает популяционное разнообразие показателя, исключая выраженные особенности. Величина переднезадней оси глаза не превышала 27 мм. Были исключены пациенты с аметропиями высокой степени и астигматизмом более 1 дптр.

Критерии включения в исследование помимо контроля возраста и биометрических параметров фиброзной оболочки глаза являлись контролем диагноза ПОУГ: признаки глаукомной оптической нейропатии по данным статической периметрии и оценке состояния нейроретинального пояса, повышение уровня ВГД, выявленное при проведении двунаправленной пневмоаппланации роговицы, гониоскопические признаки открытого угла передней камеры глаза.

Критериями исключения были лазерные и хирургические вмешательства на глазах, воспалительные заболевания в анамнезе, другие причины симптоматических гипертензий и вторичной глаукомы, а также состояния, затрудняющие проведение диагностических методов, в том числе острота зрения с коррекцией менее 0,4.

Исследование вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза и ВГД с помощью динамической двунаправленной пневмоаппланации роговицы выполняли на приборе Ocular Response Analyzer (ORA, «Reichert», США). Оптическая система данного анализатора контролирует положение центральной зоны роговицы в ходе всего процесса деформации. При достижении аппланации — сначала при движении роговицы кнутри, а затем кнаружи — регистрируют два значения давления (P_1 и P_2). Эти значения различаются из-за поглощения энергии воздушного импульса, связанного с биомеханическими свойствами фиброзной оболочки глаза.

Разность между P_1 и P_2 обозначают как роговичный гистерезис (CH). Среднее значение P_1 и P_2 оценивают как показатель ВГД, аналогичный результату тонометрии по Гольдману (IOPg). Кроме этого, на основании анализа данных, полученных при исследовании здоровых пациентов до и после рефракционной операции (LASIK), по формуле, нивелирующей влияние снижения толщины роговицы на показатель офтальмотонуса, рассчитывают роговично-компенсированное (т. е. не зависящее от биомеханических свойств роговицы) ВГД (IOPcc). Фактор резистентности роговицы (CRF), характеризующий ее упругие свойства, определяют с учетом величин P_1 и P_2 по формуле, дающей максимальную корреляцию данного показателя с ЦТР.

Пациентам основной группы для снижения ВГД назначали инстилляцию латанопроста 0,005% (Пролатан, «Сентисс») 1 раз в сутки в вечернее время. Данный дженерический препарат был выбран из фармакоэкономических соображений. Он показал хорошую эффективность и переносимость в ряде клинических исследований при более низкой стоимости терапии. Вспомогательные компоненты лекарства: натрия дигидрофосфата моногидрат (4,6 мг), натрия хлорид (4,1 мг), бензалкония хлорид (0,2 мг), безводный динатрия гидрофосфат (4,74 мг), вода для инъекций (до конечного объема 1 мл) — соответствуют составу оригинального препарата, что обеспечивает сходный профиль безопасности и биодоступности.

Таблица 1. Результаты исследования с помощью двунаправленной аппланации роговицы в основной группе, мм рт.ст.

Table 1. The results of studies using bidirectional applanation of the cornea in the main group, mm Hg

	Показатели тонометрии Tonometry parameters		Биомеханические параметры Biomechanical parameters	
	IOPg	IOPcc	CRF	CH
До лечения Before treatment	23,9±2,6	24,5±2,0	11,8±1,4	9,0±1,0
На фоне терапии During of therapy	15,8±2,2	16,4±2,1	10,5±1,5	10,4±1,4

В контрольной группе в качестве стартовой терапии применяли тимолола малеат 0,5% в инстилляциях 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Пациенты с непереносимостью терапии из-за аллергической реакции или других причин исключались из исследования. Достижение уровня целевого ВГД контролировали в обеих группах через 2-4 недели от начала лечения. Исследование продолжалось 6 месяцев, в течение которых пациенты непрерывно закапывали назначенный препарат. Биомеханические параметры фиброзной оболочки глаза контролировали до начала лечения и через 6 месяцев, чтобы установить динамику показателей и оценить влияние терапии. В исследование включали только один глаз каждого пациента.

Использовали методы параметрической статистики для описания и сравнения результатов, поскольку биомеханические параметры фиброзной оболочки глаза и показатели ВГД имеют нормальное распределение. Статистическая обработка проводилась в программе MS Excel 2016.

Результаты

Все пациенты хорошо переносили терапию латанопростом 0,005% (Пролатан, «Сентисс»). Небольшая группа отмечала в первые 1-2 недели применения препарата гиперемию конъюнктивы, которая в дальнейшем самостоятельно исчезала и не повлияла на продолжение лечения.

В основной группе на фоне терапии латанопростом 0,005% выявлено снижение ВГД в среднем на 33%, данный эффект соответствует литературным данным об эффективности аналогов простагландинов. Стоит отметить одинаковое изменение двух показателей тонометрии, измеряемых с помощью двунаправленной аппланации (табл. 1). Уровень роговично-компенсированного ВГД, по современным представлениям, является более важным прогностическим фактором при глаукоме, чем показатель тонометрии по Гольдману. Биомеханические параметры фиброзной оболочки глаза имеют сильную взаимосвязь с офтальмотонусом. При снижении ВГД CRF уменьшается, а CH увеличивается.

Данные изменения произошли в группе исследования, при этом показатели CRF и CH стали практически равны, что характеризует нормализацию состояния фиброзной оболочки глаза.

Контроль толщины роговицы в центральной зоне не выявил изменения этого показателя в процессе лечения. Существуют литературные указания на уменьшение ЦТР со временем у пациентов, получающих терапию аналогами простагландинов. В данной работе толщина роговицы в центральной зоне до назначения лечения составила в среднем 557 ± 28 мкм. На фоне терапии латанопростом в течение 6 месяцев ЦТР достоверно не изменилась и равнялась 553 ± 25 мкм.

Помимо исследования основных параметров биомеханический анализатор позволяет косвенно оценивать состояние слезной пленки. Прибор измеряет яркость инфракрасного излучения, отраженного от роговицы, и рассчитывает показатель качества слезной пленки (Tear Film Value). Применение препаратов, содержащих консервант, по мнению ряда исследователей, способствует разрушению слезной пленки и развитию синдрома «сухого глаза». Взгляды разных авторов на выраженность данного эффекта и сроки развития негативного влияния противоречивы. На фоне терапии препаратом Пролатан в течение 6 месяцев качество слезной пленки достоверно не изменилось. Показатель Tear Film Value до лечения равнялся в среднем $7,0 \pm 5,7$ (диапазон от -1,3 до 26,1). На фоне терапии он составил в среднем $6,9 \pm 5,6$ (от -7,9 до 34,7). Стоит отметить большую вариабельность значений качества слезной пленки у пациентов после назначения данного препарата.

В контрольной группе изменение ВГД было выражено меньше и следует отметить различие эффекта в отношении показателей роговично-компенсированного и аналогичного тонометрии по Гольдману давлений. Первый снизился в среднем на 26,7%, а второй — на 23,1% (табл. 2). Изменение биомеханических показателей происходило аналогично основной группе, однако, как и в случае ВГД, динамика была меньше. Показатели до лечения в обеих группах практически совпадали, что

Таблица 2. Результаты исследования с помощью двунаправленной аппланации роговицы в контрольной группе, мм рт.ст.

Table 2. The results of studies using bidirectional applanation of the cornea in the control group, mmHg

	Показатели тонометрии Tonometry parameters		Биомеханические параметры Biomechanical parameters	
	IOPg	IOPcc	CRF	CH
До лечения Before treatment	22,0±1,9	22,9±1,8	11,6±1,3	9,2±1,2
На фоне терапии During of therapy	16,9±1,7	16,8±1,8	11,1±1,4	10,7±1,4

определяется критериями отбора пациентов. На фоне терапии тимололом не достигнуто равенство показателей фактора резистентности и гистерезиса роговицы, несмотря на изначально более низкие показатели офтальмотонуса.

Показатель толщины роговицы в центральной зоне достоверно не отличался от основной группы, среднее значение до назначения терапии было 555 ± 28 мкм, на фоне терапии тимололом в течение 6 месяцев достоверно не изменилось и составило 561 ± 27 мкм.

Показатель качества слезной пленки при лечении тимололом немного снизился, однако изменение также не было достоверным. Значение Tear Film Value до лечения $7,4 \pm 5,9$ (диапазон от -1,2 до 31,4), на фоне терапии — $7,0 \pm 5,6$ (от -0,2 до 27). Данный эффект может быть связан с прямым действием бета-адреноблокатора или большей дозой консерванта из-за двукратных инстилляций в течение суток.

Обсуждение

Исследование биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза происходит одновременно с измерением показателей тонометрии. Очевидно, что характеристики вязкоэластического состояния оболочки находятся в тесной взаимосвязи с офтальмотонусом. Процесс двунаправленной аппланации роговицы является наиболее достоверным прижизненным способом оценки фиброзной оболочки глаза. Однако в настоящее время отсутствует возможность раздельного определения свойств роговицы и склеры, как и полностью тензионезависимое изучение их биомеханики. Исходя из этого, исследование фактора резистентности и гистерезиса роговицы позволяет лишь в определенной мере судить о воздействии какого-нибудь фактора на фиброзную оболочку.

В настоящей работе проведено сравнение эффекта терапии латанопростом и тимололом на результаты двунаправленной аппланации роговицы. Несмотря на небольшое различие в гипотензивном эффекте препаратов, выявлены тенденции

изменения биомеханических показателей. Конечные результаты не позволяют говорить о достоверном отличии в эффекте простагландинов на состояние фиброзной оболочки глаза. Важным моментом является сохранение постоянной разницы между роговично-компенсированным и аналогичным тонометрии по Гольдману давлениями на фоне терапии латанопростом в течение 6 месяцев. Данный показатель (IOPcc-IOPg) называется «поправкой тонометрии» и самостоятельно характеризует упругие свойства роговицы и склеры.

Следует отметить различие в конечных значениях CRF на фоне терапии. Более высокое значение в контрольной группе может быть расценено как признак влияния латанопроста на биомеханические свойства. Однако данное различие недостоверно и может быть также объяснено сравнительно высоким конечным ВГД на фоне действия тимолола.

Большой интерес представляет выраженность и скорость прогрессирования синдрома «сухого глаза» при терапии глаукомы. Динамика показателя качества слезной пленки в группах исследования не позволила установить значимого различия, но тенденция ухудшения при лечении тимололом говорит о потенциальной информативности данного метода контроля.

Для формирования окончательных представлений о воздействии гипотензивных препаратов на свойства и состояние фиброзной оболочки глаза и глазной поверхности необходимо увеличение количества обследуемых и удлинение периода наблюдения, что является предметом наших дальнейших работ.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование не выявило существенных изменений фиброзной оболочки глаза на фоне терапии латанопростом. Динамика биомеханических показателей, определяемых с помощью двунаправленной аппланации роговицы, была преимущественно связана со снижением ВГД. Более выраженные эффекты латанопроста в отношении роговицы и склеры в сравнении с тимололом,

по-видимому, связаны с различной гипотензивной эффективностью препаратов. В процессе наблюдения не установлено существенного воздействия на состояние слезной пленки, что может быть связано с недостаточным периодом наблюдения и назначением лечения впервые у данных пациентов. Полученные результаты подтверждают место

аналогов простагландинов в терапии глаукомы как препаратов первого выбора и указывают на высокое качество современных дженерических форм. Изучение представленных эффектов использования латанопроста при более продолжительном применении является предметом для дальнейших исследований.

Литература

1. Brandt J.D., Beiser J.A., Gordon M.O., Kass M.A., Ocular Hypertension Treatment Study G. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(5): 717-722. doi: 10.1016/j.ajo.2004.07.036.
2. Wang S.Y., Melles R., Lin S.C. The impact of central corneal thickness on the risk for glaucoma in a large multiethnic population. *J Glaucoma.* 2014; 23(9):606.
3. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):156-162. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.10.044.
4. Bueno-Gimeno I., España-Gregori E., Gene-Sampedro A., Lanzagorta-Aresti A., Piñero-Llorens D.P. Relationship among corneal biomechanics, refractive error, and axial length. *Optom Vis Sci.* 2014;91(5): 507-513.
5. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Новиков И.А., Антонов А.А., Сипливый В.И., Кузнецов А.В. Биометрические параметры фиброзной оболочки и биомеханические показатели. Сообщение 1. Влияние величины переднезадней оси, толщины и кривизны роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2011;127(3):3-5.
6. Medeiros F.A., Meira-Freitas D., Lisboa R., Kuang T.-M., Zangwill L.M., Weinreb R.N. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology.* 2013;120(8):1533-1540.
7. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Петров С.Ю., Антонов А.А., Решикова В.С. Особенности биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2012;11(4):7-11.
8. Meda R., Wang Q., Paoloni D., Harasymowycz P., Brunette I. The impact of chronic use of prostaglandin analogues on the biomechanical properties of the cornea in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(2):120-125. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308432. Epub 2016 May 9.
9. Wu N., Chen Y., Yu X., Li M., Wen W., Sun X. Changes in corneal biomechanical properties after long-term topical prostaglandin therapy. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155527. doi: 10.1371/journal.pone.0155527.

References

1. Brandt J.D., Beiser J.A., Gordon M.O., Kass M.A., Ocular Hypertension Treatment Study G. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(5): 717-722. doi: 10.1016/j.ajo.2004.07.036.
2. Wang S.Y., Melles R., Lin S.C. The impact of central corneal thickness on the risk for glaucoma in a large multiethnic population. *J Glaucoma.* 2014;23(9):606.
3. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):156-162. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.10.044.
4. Bueno-Gimeno I., España-Gregori E., Gene-Sampedro A., Lanzagorta-Aresti A., Piñero-Llorens D.P. Relationship among corneal biomechanics, refractive error, and axial length. *Optom Vis Sci.* 2014;91(5): 507-513.
5. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Novikov I.A., Antonov A.A., Sipliviy V.I., Kuznetsov A.V. Fibrous tunic biomechanics and biometric indices. Report 1. The impact of axial length, thickness and corneal curvature. *Vestn Oftalmol.* 2011;127(3):3-5.
6. Medeiros F.A., Meira-Freitas D., Lisboa R., Kuang T.-M., Zangwill L.M., Weinreb R.N. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology.* 2013;120(8):1533-1540.
7. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Reshchikova V.S. Peculiarities of biomechanical properties of the fibrous capsule of the eye in patients with primary open-angle glaucoma. *National Journal Glaucoma.* 2012;11(4):7-11.
8. Meda R., Wang Q., Paoloni D., Harasymowycz P., Brunette I. The impact of chronic use of prostaglandin analogues on the biomechanical properties of the cornea in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(2):120-125. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308432. Epub 2016 May 9.
9. Wu N., Chen Y., Yu X., Li M., Wen W., Sun X. Changes in corneal biomechanical properties after long-term topical prostaglandin therapy. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155527. doi: 10.1371/journal.pone.0155527.

Поступила / Received / 11.02.2018

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., Акопян А.И., Решикова В.С.; «Глаукома» № 2-2012 г.

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

ООО «РОМФАРМА»

121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, стр. 204, офис 623

E-mail: rompharm@mcn.ru; тел./факс: +7 (495) 269-00-39



ROMPHARM COMPANY

Гликозаминогликановый матрикс в профилактике конъюнктивально-склерального рубцевания при синустрабекулэктомии

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы;

Хачатрян Г.К., к.м.н., мл. науч. сотрудник отдела глаукомы.

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

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Еричев В.П., Хачатрян Г.К. Гликозаминогликановый матрикс в профилактике конъюнктивально-склерального рубцевания при синустрабекулэктомии. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(1):37-42.

Резюме

Наиболее частой причиной неуспеха антиглаукомной операции являются не только прогрессирующие дистрофические изменения в дренажной системе глаза, но и морфологические изменения в соединительнотканых структурах, что повышает риск рубцевания тканей в зоне хирургического вмешательства. Существующие профилактические приемы, в основе которых лежат методы медикаментозного воздействия на раневой процесс (например, применение антимацеллюлярных факторов) или технологические усовершенствования, не всегда дают желаемый результат. Именно поэтому одним из направлений хирургии рефрактерной глаукомы является применение дренажей и дренажных устройств.

ЦЕЛЬ. Изучить эффективность и безопасность дренажа iGen в хирургии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

МЕТОДЫ. Выполнена имплантация дренажа iGen 86 пациентам (35 мужчин, 51 женщина в возрасте от 55 до 79 лет, в среднем 65,9±9 года; 86 глаз). Среди всех пациентов со II стадией было 37 (43,1%), с III стадией — 49 (56,9%). У 52 пациентов (36 глаз, 60,5%) отмечалось умеренное повышение внутриглазного давления (ВГД), у 34 (39,5%) — значительное повышение ВГД. В дооперационном периоде среднее значение ВГД было 34,6±9,2 мм рт.ст. с минимальным уровнем ВГД 24,7 и максимальным — 56,5 мм рт.ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через неделю после операции уровень офтальмотонуса в среднем составил 15,1±11,3 мм рт.ст. К 30-му дню после операции ВГД в целом по группе повысилось на 2-3 мм рт.ст. и составило 17,8±6,4 мм рт.ст. В дальнейшие сроки наблюдения повышения уровня офтальмотонуса не было выявлено, и через 12 мес. после операции уровень ВГД составил 18,8±2,3 мм рт.ст. Абсолютный успех операции при имплантации дренажа iGen был отмечен у 37 (42,9%) пациентов. Относительный успех (нормализация ВГД без применения дополнительной гипотензивной терапии + нормализация ВГД с применением дополнительной гипотензивной терапии в среднем 1,8 препарата) получен у 71 (82,1%) пациента. Частота и характер осложнений зависели от исходного клинического статуса. Среди них: цилиохориоидальная отслойка сосудистой оболочки (10,4%), гиофама (10,4%), транзиторная гипертонзия (1,2%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выбор эксплантодренажа при повторной антиглаукомной операции зависит от преимущественной локализации рубцовой блокады вновь созданных путей оттока при предыдущих вмешательствах. В тех случаях, когда очевидной причиной неуспеха антиглаукомной операции являются конъюнктивально-склеральные сращения, предпочтения могут быть отданы коллагеновому дренажу iGen, интегральная эффективность которого составила 82,1%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, дренажи, внутриглазное давление.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, e-mail: erichev@reic.ru

ENGLISH

Glycosaminoglycan matrix in conjunctival-scleral scarring prevention after trabeculectomy

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Dept;

KHACHATRYAN G.K., Ph.D., Junior Research Associate of Glaucoma Dept.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Erichev V.P., Khachatryan G.K. Glycosaminoglycan matrix in conjunctival-scleral scarring prevention after trabeculectomy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018;17(1):37-42.

Abstract

The most frequent cause for glaucoma surgery failure apart from the progression of dystrophic changes in the eye's drainage system is morphological changes in connective tissue structures that increase the risk of scarring at the operation site. Since currently available preventive measures, that are either based on medically affecting the wound healing process (e.g. metabolic antagonists) or method improvements, do not always give the intended result, there are also other directions of glaucoma research, one of which focuses on the application of drainage devices and systems.

PURPOSE: to study the efficacy and safety of iGen drainage device in primary open-angle glaucoma surgery.

METHODS: The study group included 35 male and 51 female patients aged 55 to 79 years (mean age 65.9±9 years). All the patients of the study group (86 patients, 86 eyes) underwent an iGen drainage device implant. Among the patients, 37 (43.1%) had stage II glaucoma, 49 (56.9%) — stage III. Intraocular pressure (IOP) was moderately elevated in 52 patients (60.5%) and significantly elevated in 34 patients (39.5%). Mean IOP prior to the operation was 34.6±9.2 mm Hg with the minimum of 24.7 mm Hg and the maximum of 56.5 mm Hg.

RESULTS. One week follow-up showed mean IOP levels of 15.1±11.3 mm Hg. At day 30 of the post-surgical follow-up, IOP in the study group increased by 2–3 mm Hg and in average amounted to 17.8±6.4 mm Hg. Further observation showed no IOP increase, and at 12 months it equaled 18.8±2.3 mm Hg. Absolute success of iGen implantation was accomplished in 37 (42.9%) patients. Qualified success (IOP normalization without additional antihypertensive therapy + IOP normalization with additional antihypertensive therapy by 1.8 medications in average) was achieved in 71 (82.1%) patients. Complications frequency and characteristics depended on the initial clinical status and included ciliochoroidal detachment (10.4%), hyphema (10.4%), transient hypertension (1.2%).

CONCLUSION: The choice of explant drainage in repeated glaucoma surgery depends on predominant localization of cicatricial blockade of the outflow tracts created during previous surgeries. In cases when conjunctival-scleral adhesions served as the obvious cause of the surgery failure, iGen collagen drainage is preferable as having integral success rate of 82.1%.

KEYWORDS: glaucoma, drainage, intraocular pressure.

Достижение стойкой нормализации внутриглазного давления (ВГД) в пределах индивидуальной нормы — единственный с доказанной эффективностью способ сохранения зрительных функций при глаукоме. У большинства офтальмологов есть понимание того, что начинать лечение необходимо с назначения препаратов местного гипотензивного действия. Однако при продвинутых стадиях заболевания не всегда возможен длительный эффект консервативной терапии. В связи с этим наиболее надежным способом достижения стойкой нормализации ВГД следует признать хирургические вмешательства. Но клинический полиморфизм, так характерный для глаукомы, исключает наличие универсального хирургического пособия, одинаково успешного во всех случаях. В особенности это касается рефрактерной глаукомы [1].

Наиболее частой причиной неуспеха антиглаукомной операции являются не только прогрессирование дистрофических изменений в дренажной системе глаза, но и морфологические изменения в соединительнотканых структурах, что повышает риск рубцевания тканей в зоне хирургического вмешательства. По данным многих авторов, в разные сроки после фистулизирующих операций отмечено повышение внутриглазного давления, основной причиной которого является рубцовая блокада вновь созданных путей оттока [2]. Существующие профилактические приемы, в основе которых лежат методы медикаментозного воздействия на раневой процесс (например, применение антимацелитов) или технологические усовершенствования, не всегда дают желаемый результат. Именно поэтому одним из направлений хирургии

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям заболевания и степени компенсации ВГД, число пациентов, n

Table 1. Patient allocation according to the disease stage and IOP compensation degree, number of patients, n

Всего Total	Возраст, лет Age, years	Стадия глаукомы Glaucoma stage		Степень компенсации ВГД IOP compensation degree	
		II	III	B	C
86	65,9±9	37	49	52	34

рефрактерной глаукомы является применение дренажей и дренажных устройств.

При выборе эксплантодренажей следует учитывать характер и преимущественную локализацию рубцовой ткани в зоне предыдущих хирургических вмешательств. Именно корректный выбор типа дренажа, учитывающий клиническую ситуацию, предположительную причину неуспеха предыдущего вмешательства, обеспечивает длительный гипотензивный эффект и максимальную безопасность.

Наиболее частой причиной повышения ВГД в раннем послеоперационном периоде являются рубцовые изменения и, в частности, склероконъюнктивальные сращения. Уменьшение срока эффективности антиглаукомных операций за счет фиброза хирургически сформированных путей оттока наблюдается обычно у пациентов, имеющих в анамнезе предшествующие гипотензивные вмешательства (как лазерные, так и хирургические) и/или хронический вялотекущий воспалительный процесс в глазу [3, 4]. В этих случаях избыточное рубцевание провоцируется локальной инфильтрацией тканей провоспалительными иммунными комплексами. Именно поэтому в подобных ситуациях предпочтение отдается дренажной хирургии.

Кроме того, в мировой литературе широко представлены данные, указывающие на то, что длительно проводимая местная консервативная терапия сама по себе провоцирует избыточный воспалительный ответ в послеоперационном периоде. Последнее связано с токсическим действием на ткани глазного яблока содержащегося в инстиллируемых препаратах бензалкония гидрохлорида. В каждом конкретном случае успех или неудача при хирургическом лечении глаукомы определяются течением последовательных стадий раневого процесса.

Большое число способов борьбы с избыточным рубцеванием можно условно разделить на медикаментозные и хирургические. К последним относятся применение дренажей и дренажных устройств. Одним из таких дренажей является биодеструктируемый коллагеновый дренаж iGen.

Цель — изучить эффективность и безопасность дренажа iGen в хирургии первичной открытоугольной глаукомы.



Рис. 1. Дренаж iGen

Fig. 1. iGen drainage device

Материалы и методы

Дренаж iGen представляет собой пористый гликозаминогликановый матрикс, состоящий из коллагена и хондроитинсульфата. Имеет круглую или прямоугольную форму, диаметр его в зависимости от модели составляет 6-8 мм, толщина 4 мм, размер пор варьирует от 20 до 200 мкм (рис. 1). При необходимости в ходе операции имплантату можно придать желаемую форму и размер. Через 30-90 дней происходит биодеструкция дренажа с формированием разлитой фильтрационной подушки и нормально функционирующим путем оттока.

Нами была выполнена имплантация дренажа iGen 86 пациентам (35 мужчин, 51 женщина в возрасте от 55 до 79 лет, в среднем 65,9±9 лет; 86 глаз). Среди всех пациентов со II стадией было 37 (43,1%), с III стадией — 49 (56,9%). У 52 пациентов (36 глаз, 60,5%) отмечалось умеренное повышение ВГД, у 34 (39,5%) — значительное повышение ВГД (табл. 1). В дооперационном периоде среднее значение ВГД было 34,6±9,2 мм рт.ст. с минимальным уровнем ВГД 24,7 и максимальным — 56,5 мм рт.ст.

Медицинским показанием для проведения хирургического лечения являлось отсутствие нормализации ВГД на максимальном режиме и ухудшение зрительных функций.

Всем пациентам были проведены следующие обследования: авторефрактометрия, визометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия,

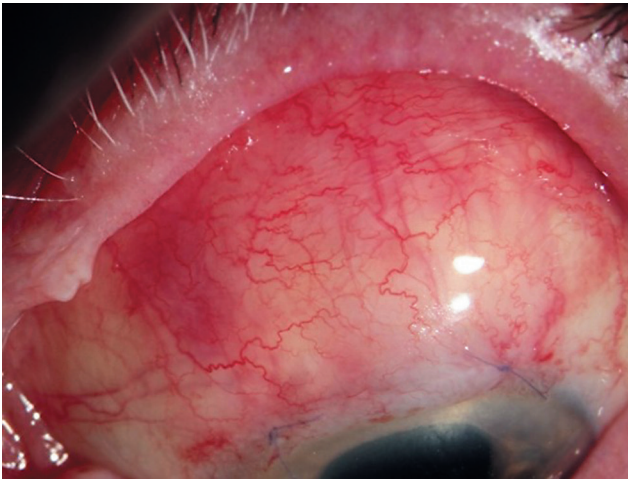


Рис. 2. Внешний вид зоны вмешательства при имплантации дренажа iGen на 7-е сутки

Fig. 2. Operation site 7 days after iGen drainage device implantation

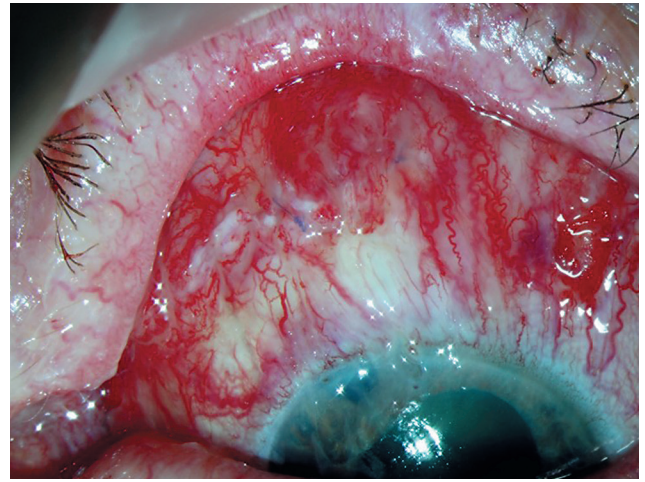


Рис. 4. Асептическая воспалительная реакция в раннем послеоперационном периоде

Рис. 4. Sterile inflammatory reaction in the early postoperative period

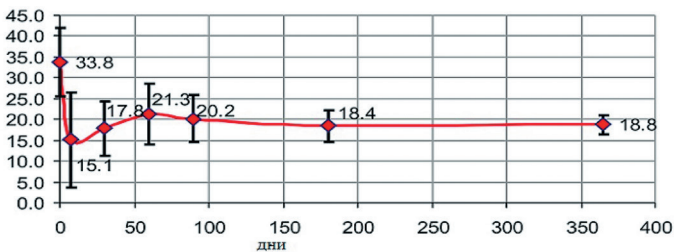


Рис. 3. Динамика ВГД у пациентов с имплантированным дренажом iGen

Fig. 3. IOP dynamics after iGen drainage device implantation

гониоскопия, статическая периметрия, исследование биомеханических свойств роговицы, определение индивидуальной нормы ВГД.

У 66 (76,7%) больных ранее уже были выполнены операции по поводу глаукомы, 20 (23,3%) пациентов оперированы впервые. Среди 66 прооперированных пациентов 23 (34,8%) ранее были оперированы однократно, 16 (24,2%) — дважды и 27 (40,9%) — многократно. Основанием для применения дренажа был высокий риск возможной рубцовой блокады вновь созданных путей оттока.

Клинические признаки указывали на то, что причиной повышения ВГД после ранее выполненных операций были преимущественно конъюнктивно-склеральные сращения в зоне хирургического вмешательства, что и послужило основанием для выбора именно этой модели дренажа.

Дренаж iGen (рис. 1) представляет собой пористый гликозаминогликановый матрикс, состоящий из коллагена и хондроэтин-6-сульфата. Применение трехмерных коллагеновых гликозаминогликанов и ко-полимеров приводит к снижению регенерации миофибробластов, фибробластов и секретируемого экстрацеллюлярного матрикса (коллагена), в результате чего не возникает формирования грубой

рубцовой ткани. Дренаж имеет круглую форму, диаметр его в зависимости от модели составляет 6-8 мм, толщина 4 мм, размер пор варьирует от 20 до 200 мкм. При необходимости в ходе операции имплантату можно придать желаемую форму и размер [5].

Сразу после операции пористая структура iGen действует как резервуар для внутриглазной жидкости. Имплантат придавливает склеральный лоскут и не позволяет ВГД снижаться слишком быстро, предотвращая развитие выраженной гипотонии. Образующиеся в ходе асептической воспалительной реакции фибробласты растут не хаотично, а упорядоченно по пористым туннелям iGen. Через 30-90 дней происходит биодеструкция дренажа с формированием разлитой фильтрационной подушки и нормально функционирующим путем оттока [3, 4].

Пациентам выполняли синустрабекулэктомию, на завершающем этапе которой имплантировали дренаж субконъюнктивально: перед окончательным ушиванием конъюнктивы непрерывным или узловым швом на месте хирургического вмешательства на склере укладывали моделированной (круглой или продолговатой) формы имплантат (рис. 2).

Все пациенты после операции до 7 дней находились в условиях стационара, где ежедневно осуществлялись соответствующая терапия и врачебный контроль. В дальнейшем мониторинг осуществляли через 1 неделю, 1, 3, 6, 12, 24 мес. Максимальный срок наблюдения — 32 мес.

Результаты и обсуждение

Гипотензивный эффект мы оценивали как абсолютный и как относительный. Под абсолютным успехом мы понимали нормализацию ВГД без дополнительной гипотензивной терапии. Относительный эффект — нормализация офтальмотонуса с дополнительной медикаментозной терапией.

Таблица 2. Послеоперационные осложнения у пациентов с имплантированным дренажом iGen

Table 2. Postoperative complications in patients with iGen implant

Осложнения Complications		Число глаз, n Number of eyes, n	%
Ранние Early complications	гифема / hyphema	9	10,4
	мелкая передняя камера shallow anterior chamber	11	14,3
	ЦХО / ciliochoroidal detachment	9	10,4
	транзиторная гипертензия transient hypertension	1	1,2

Через неделю после операции уровень офтальмотонуса в среднем составил $15,1 \pm 11,3$ мм рт.ст. К 30-му дню после операции ВГД в целом по группе повысилось на 2-3 мм рт.ст. и составило $17,8 \pm 6,4$ мм рт.ст. В дальнейшие сроки наблюдения повышения уровня офтальмотонуса не было выявлено и через 12 мес. после операции ВГД составило $18,8 \pm 2,3$ мм рт.ст. (рис. 3).

Абсолютный успех операции при имплантации дренажа iGen был отмечен у 37 (42,9%) пациентов.

У оставшихся пациентов на разных этапах после хирургического лечения произошло повышение ВГД, в связи с чем была назначена дополнительная медикаментозная терапия, которая оказалась эффективной в 34 (39,3%) случаях. Таким образом, относительный успех (нормализация ВГД без применения дополнительной гипотензивной терапии + нормализация ВГД с применением дополнительной гипотензивной терапии в среднем 1,8 препарата) получен у 71 (82,1%) пациента. У 15 пациентов (15 глаз, 17,4%) не было достигнуто компенсации ВГД, что потребовало дополнительного вмешательства. Двум из этих пациентов выполнена лазерная эндоскопическая циклодеструкция. Другим пациентам, ранее многократно оперированным, потребовалось проведение диодлазерной трансклеральной контактной циклодеструкции, которая привела к компенсации ВГД во всех случаях.

Существенных изменений остроты зрения (ОЗ) в течение всего срока наблюдения не отмечено. Среднее значение ОЗ составило 0,4 с допустимой коррекцией аметропии.

Поля зрения у всех пациентов на всем протяжении исследования оставались стабильными.

Частота и характер осложнений зависели от исходного клинического статуса (табл. 2). Гифема с уровнем в передней камере не более 3 мм была отмечена у 9 (10,4%) пациентов. Во всех случаях произошло полное рассасывание крови в течение нескольких дней после консервативной терапии.

Мелкая передняя камера и ЦХО были отмечены у 20 (24,7%) пациентов на 3-5 день после операции. Во всех случаях медикаментозная терапия привела к прилеганию оболочек на 7-й день.

Гипертензия в раннем послеоперационном периоде была отмечена у одного пациента (1,2%). Причиной повышения офтальмотонуса стала выраженная асептическая воспалительная реакция в зоне хирургического вмешательства, что привело к рубцовой блокаде путей оттока (рис. 4). Именно поэтому консервативные усилия были не эффективны. Для компенсации уровня ВГД потребовалось дополнительное хирургическое вмешательство.

В одном случае была частичная несостоятельность конъюнктивального шва у ранее многократно оперированного пациента. В течение всего периода наблюдения проба Зейделя была отрицательной, что исключало необходимость наложения дополнительных швов.

В отдаленные сроки наблюдения осложнений у пациентов нами не отмечено.

Клиническое наблюдение

Пациент И., 72 года, диагноз: OD — амавроз; OS — вторичная неоваскулярная IIIc многократно оперированная глаукома, незрелая осложненная катаракта, состояние после многократного введения анти-VEGF препаратов по поводу неоваскуляризации (рубцеоза радужки).

При поступлении острота зрения OD – 0 (ноль), OS – 0,3 с коррекцией; ВГД на OD – 48 мм рт.ст., на OS – 39 мм рт.ст. (гипотензивный режим: тимолол малеат 2 раза в день, бринзоламид 2 раза в день, бримонидин 2 раза в день в оба глаза). Пациенту была проведена антиглаукомная операция с использованием антиметаболита. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, и на 7-й день после операции пациент был выписан с уровнем ВГД 9 мм рт.ст.

На 14-й день после операции ВГД повысилось до 38 мм рт.ст. Биомикроскопически визуализировалась плоская фильтрационная подушка, что свидетельствовало о рубцевании ранее созданных путей оттока. При повторной госпитализации была проведена ревизия фильтрационной подушки с дополнительной имплантацией дренажа iGen. После операции ВГД снизилось до 6 мм рт.ст. и сохранялось таковым в течение всего срока наблюдения (18 мес).

Заключение

Особенности раневого процесса при антиглаукомных операциях являются мощным фактором, сказывающимся на гипотензивном эффекте хирургического вмешательства. Основной причиной этого является рубцовая блокада вновь созданных путей оттока. Одним из направлений, имеющих целью повышение гипотензивной эффективности хирургических вмешательств, является применение

дренажей и дренажных устройств. Выбор эксплантодренажа при повторной антиглаукомной операции зависит от преимущественной локализации рубцовой блокады вновь созданных путей оттока при предыдущих вмешательствах. В тех случаях, когда очевидной причиной неуспеха антиглаукомной операции являются конъюнктивально-склеральные сращения, предпочтения могут быть отданы коллагеновому дренажу iGen, интегральная эффективность которого составила 82,1%.

Литература

1. Еричев В.П. Рефрактерная глаукома: особенности лечения. *Вестник офтальмологии*. 2000;116(5):8-10.
2. Астахов Ю.С., Егоров Е.А., Брезель Ю.А. Хирургическое лечение «рефрактерной» глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2006; 2(1):25-27.
3. Бабушкин А.Э. Борьба с рубцеванием в хирургии глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 1990;6:66-70.
4. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Романенко С.Я., Нерсесов Ю.Э., Новиков С.В. Применение полимерного эластичного магнитного дренажа на этапе непроникающей глубокой склерэктомии в хирургии открытоугольной глаукомы. *Глаукома*. 2004;3(2):38-45.
5. Арефьева Ю.А. Новые возможности хирургии глаукомы: iGen-рассасывающийся коллагеновый имплант для антиглаукоматозных операций. *Новое в офтальмологии*. 2008; 3:27.
6. Chiou A.G., Mermoud A., Underahl J.P., Schnyder C.C. An ultrasound biomicroscopic study of eyes deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmology*. 1998;105(4):746-750.
7. Dietlein T.S., Lappas A., Rosentreter A. Secondary subconjunctival implantation of a biodegradable collagen-glycosaminoglycan matrix to treat ocular hypotony following trabeculectomy with mitomycin C. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(8):985-988.

References

1. Erichev V.P. Refractory glaucoma: treatment features. *Vestn oftalmol*. 2000;116(5):8-10.
2. Astakhov Yu.S., Egorov E.A., Brezel Yu.A. Surgical treatment of refractory glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2006; 2(1):25-27.
3. Babushkin A.E. Struggle with scarring in glaucoma surgery. *Vestn oftalmol*. 1990; 6:66-70.
4. Beliy Yu.A., Tereschenko A.V., Romanenko S.Ya., Nerserov Yu.E., Novikov S.V. Polymeric elastic magnet drainage applying at the non-penetrating surgery of open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2004; 3(2):38-45.
5. Arefieva Yu.A. New abilities in glaucoma surgery: the iGen dissolving collagen drainage for antiglaucoma operations. *Novoe v oftalmologii*. 2008; 3:27.
6. Chiou A.G., Mermoud A., Underahl J.P., Schnyder C.C. An ultrasound biomicroscopic study of eyes deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmology*. 1998;105(4):746-750.
7. Dietlein T.S., Lappas A., Rosentreter A. Secondary subconjunctival implantation of a biodegradable collagen-glycosaminoglycan matrix to treat ocular hypotony following trabeculectomy with mitomycin C. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(8):985-988.

Поступила / Received / 27.12.2017

Непроникающая глубокая склерэктомия и имплантация дренажа Ex-Press R-50 в хирургическом лечении глаукомы

Першин К.Б., д.м.н., профессор, медицинский директор сети офтальмологических клиник¹;

Пашинова Н.Ф., д.м.н., главный врач¹;

Цыганков А.Ю., к.м.н., научный референт медицинского директора¹;

Соловьева Г.М., к.м.н., врач¹;

Баталина Л.В., к.м.н., заведующая отделением рефракционной хирургии¹;

Гурмизов Е.П., к.м.н., главный врач²;

Кашников В.В., д.м.н., главный врач³;

Ганичев Г.А., главный врач⁴;

Малютин И.С., к.м.н., главный врач⁵.

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

²Офтальмологический центр «Эксимер», 191023, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Апраксин переулок, 6;

³Офтальмологический центр «Эксимер», 630005, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, 58;

⁴Офтальмологический центр «Эксимер», 603022, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Кулибина, 3;

⁵Офтальмологический центр «Эксимер», 344011, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, Гвардейский переулок, 4.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Соловьева Г.М., Баталина Л.В., Гурмизов Е.П. и др. Непроникающая глубокая склерэктомия и имплантация дренажа Ex-Press R-50 в хирургическом лечении глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018;17(1):43-53.

Резюме

ЦЕЛЬ. Анализ средне- и долгосрочных результатов имплантации мини-шунта Ex-PRESS в лечении глаукомы.

МЕТОДЫ. Непроникающая глубокая склерэктомия с имплантацией мини-шунта Ex-PRESS R-50 проведена на 198 глазах 177 пациентов с неконтролируемой и/или рефрактерной к медикаментозной терапии глаукомой в период с 2011 по 2014 гг. Критерии исключения пациентов: наличие неоваскулярной, закрытоугольной или врожденной глаукомы, предшествующие офтальмологические оперативные вмешательства в течение последних 6 месяцев, необходимость одномоментной комбинированной хирургии катаракты и глаукомы. В исследование включен 161 пациент (176 глаз). В анамнезе у 126 (77,6%) пациентов отмечено проведение других антиглаукомных хирургических вмешательств, у 108 (67%) пациентов была выполнена факосмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ, 43 (26,7%) пациентам проведена витрэктомия, при этом все хирургические вмешательства были выполнены в сроки более 6 месяцев перед настоящим

исследованием. Стандартное плановое офтальмологическое обследование всем пациентам выполняли до хирургического вмешательства и в сроки 1 день, 7 дней, 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев после имплантации дренажа. У части пациентов осмотры проводили также в 48 (n=44; 27,3%) и 60 (n=21; 13%) месяцев после операции. Дополнительно проведено разделение пациентов на группу 1 («факичная» глаукома; n=53; 32,9%) и группу 2 (артифакичная глаукома; n=108; 78,3%).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний период наблюдения составил 43,7±2,9 месяцев. Средний возраст пациентов на момент хирургического вмешательства 72,4±9,6 года, из них 63 (39,1%) мужчины и 98 (60,9%) женщины. Отмечено снижение внутриглазного давления (ВГД) по сравнению с дооперационными значениями 32,3±8,7 до 6,2±7,7 мм рт.ст. через 1 неделю, 11,9±5,8 мм рт.ст. через 1 месяц, 12,5±4,0 — через 2 месяца, 12,7±4,8 — через 3 месяца, 12,1±4,5 — через 6 месяцев, 11,7±4,2 — через 12 месяцев, 12,9±5,1 мм рт.ст. через 18 месяцев после хирургического вмешательства.

Для контактов:

Цыганков Александр Юрьевич, e-mail: alextsyganov1986@yandex.ru

В срок наблюдения 24 месяца отмечено снижение ВГД до $15,3 \pm 6,6$ мм рт.ст., а в сроки наблюдения 36 месяцев — до $17,5 \pm 6,8$ мм рт.ст. (45,8%). У 44 (27,3%) пациентов через 48 месяцев отмечено превышение уровня границы «успеха» — $22,4 \pm 8,0$ мм рт.ст. В срок 60 месяцев после операции при анализе динамики ВГД у 21 (13%) пациента средний его уровень составил $26,1 \pm 8,2$ мм рт.ст. У пациентов отмечено статистически незначимое изменение МКОЗ с $0,61 \pm 0,25$ в предоперационном периоде до $0,57 \pm 0,31$ во время последнего осмотра ($p > 0,1$). Показано значимое снижение количества принимаемых антиглаукомных препаратов, при этом в срок наблюдения 24 месяца после хирургического вмешательства оно составило $0,55 \pm 1,1$ против $2,7 \pm 0,9$ в дооперационном периоде ($p = 0,002$), а в срок наблюдения 36 месяцев — $0,89 \pm 1,2$ ($p = 0,01$). Во всех исследуемых случаях в послеоперационном периоде (10–14 дней) проводили ежедневный массаж фильтрационной зоны. У 94 (58,4%) пациентов выполнено ИАГ-лазерное воздействие на шунт в различные послеоперационные сроки. Из осложнений наиболее часто отмечали транзиторную гипотонию в раннем послеоперационном периоде, симптом Зейделя, а также инкапсулирование фильтрационной подушки, которое требовало дополнительного амбулаторного вмешательства. В максимальный срок наблюдения 36 месяцев несколько лучшие результаты получены во 2-й группе (среднее ВГД $15,9 \pm 4,2$ против $17,3 \pm 4,4$ мм рт.ст. в группе 1, $p > 0,1$). Аналогичные отличия получены и для количества антиглаукомных препаратов ($0,81 \pm 0,9$ в группе 2 против

$0,97 \pm 1,1$ в группе 1, $p > 0,1$). Несколько большие различия получены для максимально скорректированной остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения ($0,62 \pm 0,26$ во 2-й группе против $0,38 \pm 0,21$ в 1-й группе, $0,05 < p < 0,1$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Имплантация мини-шунта Ex-PRESS показана в осложненных случаях рефрактерной глаукомы при неэффективности ранее проведенных вмешательств или невозможности компенсации ВГД на максимально возможном режиме приема антиглаукомных препаратов. Относительная простота техники имплантации, небольшой процент осложнений и высокая эффективность в среднесрочном периоде наблюдения позволяют рекомендовать применение данного устройства для использования в офтальмохирургической практике. Оптимальные результаты возможны при имплантации мини-шунта под поверхностный склеральный лоскут и особом режиме послеоперационного ведения пациента, позволяющем поддерживать функционирование шунта и обеспечивать толерантное ВГД. Имплантация мини-шунта Ex-PRESS R-50 приводит к несколько лучшим, но статистически незначимым функциональным результатам у пациентов с артериальной гипотонией, однако в связи со снижением эффекта в отдаленные (до 5 лет) сроки наблюдения данное хирургическое вмешательство не является операцией первого выбора у данной группы пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, рефрактерная глаукома, псевдоэкзофиолиативная глаукома, Ex-PRESS, непроницающая глубокая склерэктомия.

ENGLISH

Non-penetrating deep sclerectomy with Ex-Press R-50 drainage implantation in glaucoma surgical treatment

PERSHIN K.B., Med.Sc.D., Professor, Medical director¹;

PASHINOVA N.F., Med.Sc.D., Chief physician¹;

TSYGANKOV A.IU., M.D., Ph.D., Scientific advisor¹;

SOLOV'eva G.M., M.D., Ph.D.¹;

BATALINA L.V., M.D., Ph.D., Head of refractive surgery department¹;

GURMIZOV E.P., M.D., Ph.D., Chief physician²;

KASHNIKOV V.V., Med.Sc.D., Chief physician³;

GANICHEV G.A., Chief physician⁴;

MALYUTINA I.S., M.D., Ph.D., Chief physician⁵.

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

²Ophthalmological center «Eximer», 6 Apraksin per., St.-Petersburg, Russian Federation, 191023;

³Ophthalmological center «Eximer», 58 Sem' i Shamshinih str, Nobosibirsk, Russian Federation, 630005;

⁴Ophthalmological center «Eximer», 3 Kulibina str., Nizhnij Novgorod, Russian Federation, 603022;

⁵Ophthalmological center «Eximer», 4 Gvardeiskij per., Rostov-na-Donu, Russian Federation, 344011.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Iu., Solov'eva G.M., Batalina L.V., Gurmizov E.P., Kashnikov V.V., Ganichev G.A., Malyutina I.S. Non-penetrating deep sclerectomy with Ex-Press R-50 drainage implantation in glaucoma surgical treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018;17(1):43-53.

Abstract

PURPOSE: Analysis of the medium- and long-term results of the mini-shunt Ex-PRESS implantation in glaucoma surgical treatment.

METHODS: Non-penetrating deep sclerectomy with the mini-shunt Ex-PRESS R-50 implantation was performed in 198 eyes of 177 patients with uncontrolled and/or refractory glaucoma between 2011 and 2014. Exclusion criteria for patients: signs of neovascularisation, close-angle or congenital glaucoma, previous ophthalmologic surgeries during the last 6 months, the need for simultaneous combined cataract and glaucoma surgery. The study included 161 patients (176 eyes). A review of the patients' anamnesis revealed a history of previous glaucoma surgical procedures in 126 (77.6%) patients, cataract phacoemulsification with IOL implantation in 108 (67%) patients and vitrectomy in 43 (26.7%) cases. All surgical interventions were undertaken within a period of more than 6 months before the present study. A standard ophthalmologic examination was performed in all patients prior to surgery and on days 1 and 7, as well as 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 and 36 months after the drainage implantation. In a number of patients, examinations were also performed 48 (n=44, 27.3%) and 60 (n=21, 13%) months after the operation. In addition, patients were divided into group I («phakic» glaucoma, n=53; 32.9%) and group II (pseudophakic glaucoma, n=108; 78.3%).

RESULTS: The mean follow-up period was 43.7 ± 2.9 months. The mean age of patients at the time of surgery was 72.4 ± 9.6 years, with 63 (39.1%) male and 98 (60.9%) female patients. IOP decrease compared to preoperative values of 32.3 ± 8.7 mmHg amounted to 6.2 ± 7.7 mmHg after 1 week, 11.9 ± 5.8 mmHg after 1 month, 12.5 ± 4.0 mmHg after 2 months, 12.7 ± 4.8 mmHg after 3 months, 12.1 ± 4.5 mmHg after 6 months, 11.7 ± 4.2 mmHg after 12 months, 12.9 ± 5.1 mmHg 18 months after surgery. At the follow-up period of 24 months, the IOP decreased to 15.3 ± 6.6 mmHg, and at follow-ups of 36 months to 17.5 ± 6.8 mmHg (45.8%). In 44 (27.3%) patients 48 months later, the IOP level exceeded the compensation level with average values of 22.4 ± 8.0 mmHg. In 60 months after the operation 21 (13%) patients had a mean IOP level of 26.1 ± 8.2 mmHg. A statistically insignificant change in BCVA from 0.61 ± 0.25 in the preoperative period to 0.57 ± 0.31 during the last exami-

nation was observed ($p > 0.1$). There was a significant decrease in the number of glaucoma instillations with the average numbers of 0.55 ± 1.1 and 0.89 ± 1.2 24 and 36 months after the surgery respectively, compared to 2.7 ± 0.9 prior to the surgery ($p = 0.002$ and $p = 0.01$). In all the investigated cases, a daily massage of the filtration zone was performed during the postoperative period. In 94 (58.4%) patients, the IAG laser procedure was performed on the shunt at various postoperative times. Postoperative complications included a transient hypotension in the early (10-14 days) postoperative period, Seidel's symptom and bleb encapsulation, which required additional intervention. At the maximum follow-up period of 36 months, somewhat better results were obtained in group II (mean IOP 15.9 ± 4.2 mmHg vs. 17.3 ± 4.4 mmHg in group I, $p > 0.1$). Similar differences were obtained for the number of glaucoma drugs taken (0.81 ± 0.9 in group II against 0.97 ± 1.1 in group I, $p > 0.1$). Larger differences were obtained for BCVA during the long-term follow-up period (0.62 ± 0.26 in group II versus 0.38 ± 0.21 in group I, $0.05 < p < 0.1$).

CONCLUSION: Ex-PRESS mini-shunt implantation is indicated in patients with refractory glaucoma when with previous interventions and maximum antihypertension regimen proved insufficient to compensate intraocular pressure level. Relative simplicity of the implantation technique, a small percentage of complications and a high efficiency in the medium term observation period make it possible to recommend the use of this device for wide ophthalmic surgical practice. Optimal results are possible with the implantation of a mini-shunt under the superficial scleral flap and a special mode of postoperative management of the patient, which allows to maintain the functioning of the shunt and to provide a tolerant intraocular pressure. Implantation of the mini-shunt Ex-PRESS R-50 in patients with pseudophakia results in slightly better but statistically insignificant functional results, however, due to the reduction in the effect in long-term (up to 5 years) follow-up, this surgical intervention is not an operation of first choice for this group of patients.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, refractory glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, Ex-PRESS, non-penetrating deep sclerectomy.

Актуальность

Глаукома — заболевание, характеризующееся развитием прогрессирующей оптической нейропатии и потерей ганглиозных клеток сетчатки [1]. При наличии толерантности к антиглаукомным препаратам и/или прогрессировании глаукомы, а также развитии рефрактерной глаукомы, несмотря на максимально возможный режим локальной терапии, вторым этапом лечения служит проведение перфорирующих или неперфорирующих хирургических вмешательств с целью предотвращения повреждения ганглиозных клеток. Трабекулэктомия, впервые предложенная в 1968 г., относится к широко распространенным фильтрационным хирургическим вмешательствам при глаукоме [2, 3]. Несмотря на возможность достижения контроля за уровнем внутриглазного давления (ВГД) [2, 4, 5],

выполнение трабекулэктомии может быть ассоциировано с рядом угрожающих зрению осложнений [6, 7]. С целью минимизации частоты развития послеоперационных осложнений были предложены другие неперфорирующие фильтрационные хирургические методики, наибольшее распространение из которых получила непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) [8]. По сравнению с трабекулэктомией для НГСЭ отмечен меньший уровень осложнений при сопоставимой эффективности контроля за ВГД [9-12]. Согласно данным С.Ю. Анисимовой с соавт., имплантация коллагенового дренажа «Ксенопласт» приводит к компенсации офтальмотонуса и сохранению зрительных функций в отдаленном периоде наблюдения в большинстве случаев, несмотря на наличие далеко зашедшей

глаукомы [12]. Несмотря на первые обнадеживающие результаты, иногда даже такие эффективные хирургические вмешательства, как глубокая склерэктомия с имплантацией коллагенового дренажа, оказываются малоэффективны и требуют проведения повторных операций, что привело к разработке и внедрению большого числа различных дренажных устройств с целью исключения или уменьшения рубцевания в зоне фильтрации, а также активации прямого оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) по новому естественному или увеальному пути [13-15].

В конце 1990-х годов для упрощения трабекулэктомии была предложена имплантация дренажа Ex-PRESS. Данное устройство представляет собой миниатюрный бесклапанный дренаж, выполненный из нержавеющей медицинской стали и предназначенный для усиления эффекта антиглаукомной хирургии [16-18]. Мини-шунт Ex-PRESS R-50 с внутренним диаметром 50 нм изначально имплантировали под конъюнктивальный лоскут [19, 20], однако в дальнейшем в связи с наличием послеоперационных осложнений технику имплантации модифицировали [21-24]. В нашей клинике имплантация данного устройства проводится с 2011 г.

Цель исследования — анализ средне- и долгосрочных результатов имплантации мини-шунта Ex-PRESS в лечении глаукомы.

Материалы и методы

НГСЭ с имплантацией мини-шунта Ex-PRESS R-50 проведена на 198 глазах 177 пациентов с неконтролируемой и/или рефрактерной к медикаментозной терапии глаукомой в период с 2011 по 2014 гг. в рамках проспективного, нерандомизированного исследования.

Отбор пациентов осуществляли по следующим критериям: наличие глаукомы, определяемое как уровень ВГД выше 21 мм рт.ст. на фоне максимально переносимой медикаментозной терапии и/или признаки прогрессирования дефектов полей зрения и/или экскавации диска зрительного нерва и истончения перипапиллярной сетчатки по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Критерии исключения пациентов: наличие неоваскулярной, закрытоугольной или врожденной глаукомы, предшествующие офтальмологические оперативные вмешательства в течение последних 6 месяцев, необходимость одномоментной комбинированной хирургии катаракты и глаукомы. Таким образом, в исследование включен 161 пациент (176 глаз). Распределение пациентов по стадиям глаукомы: II стадия — 18% (n=29), III стадия — 75% (n=121), IV стадия — 7% (n=11). В анамнезе у 126 (77,6%) пациентов отмечено проведение других антиглаукомных хирургических вмешательств, у 108 (67%) пациентов была выполнена факэмульсификация

катаракты с имплантацией ИОЛ, 43 (26,7%) пациентам проведена витрэктомия, при этом все хирургические вмешательства были выполнены в сроки более 6 месяцев перед имплантацией шунта. В подавляющем большинстве случаев предшествующие хирургические вмешательства были комбинированными (факэмульсификация и витрэктомия, факэмульсификация и НГСЭ).

Дополнительно для оценки влияния предшествующей факэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ проведено разделение пациентов на группу 1 («факичная» глаукома; n=53; 32,9%) и группу 2 (артифакичная глаукома; n=108; 78,3%), куда были включены как пациенты с псевдофакичной глаукомой (n=25; 15,5%), так и с ранее выявленными ПОУТ и псевдоэкссфолиативной глаукомой после факэмульсификации катаракты (n=83; 51,6%).

Стандартное плановое офтальмологическое обследование всем пациентам выполняли до хирургического вмешательства и в сроки 1 день, 7 дней, 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев после имплантации дренажа. У части пациентов осмотры проводили также через 48 (n=44; 27,3%) и 60 (n=21; 13%) месяцев после операции. В дальнейшем пациентов наблюдали в клинике 1 раз в полгода, при необходимости запрашивали медицинскую информацию по месту жительства. Обследование включало визометрию с определением максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) вдаль, тонометрию по Маклакову и пневмотонометрию, биомикроскопию, гониоскопию и офтальмоскопию с оценкой состояния диска зрительного нерва (ДЗН). Автоматическую периметрию выполняли с использованием аппарата Zeiss HFA-750i (Германия). При обследовании в послеоперационном периоде проводили оценку фильтрационной подушки, глубины передней камеры, наличия клеток и степени помутнения в передней камере и положения шунта по данным гониоскопии.

Все хирургические вмешательства выполнены в основном в условиях капельной анестезии, иногда применяли ретробульбарную или субконъюнктивальную анестезию. Конъюнктиву и тенонову капсулу отсепааровывали на уровне лимба. Выкраивали 5×4 мм поверхностный склеральный лоскут толщиной около 300 нм — ½ толщины склеры. Далее при помощи губки (спонжа) под склеральный и конъюнктивальный лоскуты в течение 30-60 секунд проводили аппликацию 0,2 мг/мл (0,02%) раствора митомицина С. В задней части склерального ложа кзади от шлеммова канала иссекали прямоугольный лоскут в глубоких слоях склеры размером 4×2×0,5 мм, при этом вскрытие самого шлеммова канала не проводили. С помощью 21G иглы выполняли парацентез около 1 мм кзади от сине-белой переходной зоны. Мини-шунт Ex-PRESS имплантировали через парацентез в переднюю камеру, при этом ВГЖ перемещалась в интрасклеральное



Рис. 1. Мини-шунт Ex-PRESS R-50 через 7 дней после хирургического вмешательства

Fig. 1. Ex-PRESS R-50 Mini Glaucoma Shunt 7 days after the implantation

пространство. Далее переднюю камеру заполняли низкомолекулярным вискоэластиком для поддержания ее глубины и создания устойчивости к оттоку ВГЖ. Имплантат накрывали поверхностным склеральным лоскутом и затем ушивали двумя 10-0 нейлоновыми швами. Конъюнктиву и тенонову капсулу ушивали двумя непрерывными рассасывающимися 8-0 швами. Внешний вид имплантированного мини-шунта по данным биомикроскопии представлен на рис. 1.

Мини-шунт Ex-PRESS R-50 («Alcon», США) разработан для усиления субсклеральной фильтрации внутриглазной жидкости. Дренаж выполнен из биосовместимой нержавеющей стали, что было показано в одном из патоморфологических исследований [17]. Общая длина шунта составляет 2,5 мм, длина внутриглазной порции — 2,0 мм. Внешний диаметр составляет приблизительно 400 нм (27G), а внутренний 50 нм. Описаны следующие характеристики мини-шунта Ex-PRESS R-50: 1) дистальный конец шунта закруглен для предотвращения повреждения радужки; 2) отверстие, через которое происходит дренаж ВГЖ, расположено на противоположной стороне плоскости радужки, что позволяет избежать ущемления ее стромы; 3) шпора, расположенная в дистальной части шунта, предотвращает смещение шунта; 4) верхняя заточка острия на проксимальном конце обеспечивает точное и контролируемое введение шунта [16].

Результаты хирургического вмешательства оценивали как «полный успех» при достижении ВГД без медикаментозной терапии >6 мм рт.ст. и ≤ 18 мм рт.ст. «Относительный успех» включал те же критерии для ВГД, но при применении медика-

Таблица 1. Предоперационные характеристики пациентов

Table 1. Preoperative patient characteristics

Характеристика Characteristic	Значение Value
Число пациентов, n Number of patients, n	161
Средний возраст, годы ($M \pm m$) Average age, years ($M \pm m$)	72,4 $\pm$ 9,6
Мужчины/женщины Men/women	63/98
ВГД, мм рт.ст. ($M \pm m$) IOP, mm Hg ($M \pm m$)	32,3 $\pm$ 8,7
Соотношение вертикального диаметра экскавации диаметру зрительного нерва ($M \pm m$) Vertical cup/disc ratio ($M \pm m$)	0,9 $\pm$ 0,1
Стадии глаукомы Glaucoma stage	
II	29 (18%)
III	121 (75%)
IV	11 (7%)
Число антиглаукомных препаратов, n ($M \pm m$) Number of glaucoma medications, n ($M \pm m$)	2,7 $\pm$ 0,9
Период наблюдения, мес ($M \pm m$) Follow-up period, months ($M \pm m$)	43,7 $\pm$ 2,9

ментозной терапии. Критериями «неуспеха» служило ВГД более 18 мм рт.ст. и/или необходимость последующей антиглаукомной хирургии, а также удаления имплантата.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica 10.1 («StatSoft», США). Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (m), минимальных ($\min$) и максимальных ($\max$) значений, размаха вариации R_v (разность $\max - \min$). Для оценки достоверности полученных результатов при сравнении средних показателей использовался t-критерий Стьюдента и ранговой критерий Уилкоксона. Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$, доверительный интервал 95%.

Результаты

Мини-шунт Ex-PRESS R-50 имплантирован в 176 глаз 161 пациента в период с 2011 по 2014 годы. Средний период наблюдения составил 43,7 $\pm$ 2,9 (36-64) месяца. Средний возраст пациентов (63 мужчин, 39,1%; 98 женщин, 60,9%) на момент хирургического вмешательства 72,4 $\pm$ 9,6 года (табл. 1).

Таблица 2. Виды глауком в дооперационном периоде

Table 2. Виды глауком в дооперационном периоде

Характеристика Characteristic	Число пациентов, n (%) Number of patents, n (%)
Первичная открыто- угольная глаукома Primary open-angle glaucoma	67 (41,6)
Псевдоэкзофиативная глаукома Pseudoexfoliation glaucoma	59 (36,6)
Псевдофакичная глаукома Pseudophakic glaucoma	25 (15,5)
Нормотензивная глаукома Normotensive glaucoma	9 (5,6)
Посттравматическая глаукома Post-traumatic glaucoma	1 (0,6)

Таблица 3. Послеоперационные осложнения

Table 3. Postoperative complications

Характеристика Characteristic	Число пациентов, n (%) Number of patents, n (%)
Транзиторная гипотония Transient hypotony	15 (9,3)
Симптом Зейделя Seidel's symptom	11 (6,8)
Отслойка сосудистой оболочки Choroidal detachment	3 (1,8)
Мелкая передняя камера Shallow anterior chamber	9 (5,6)
Инкапсулирование фильтрационной подушки Bleb incapsulation	61 (37,9)

Предоперационные диагнозы представлены в табл. 2. Из 161 пациента в 77,6% случаев (n=126) в анамнезе отмечены от 1 до 3 хирургических антиглаукомных вмешательств (лазерная иридотомия, иридопластика, фильтрационные операции или НГСЭ).

При выполнении тонометрии отмечено снижение ВГД по сравнению с дооперационными значениями с $32,3 \pm 8,7$ до $6,2 \pm 7,7$ мм рт.ст. (80,8% снижения) через 1 неделю, $11,9 \pm 5,8$ мм рт.ст. (63,2% снижения) через 1 месяц, $12,5 \pm 4,0$ мм рт.ст. (61,3% снижения) через 2 месяца, $12,7 \pm 4,8$ мм рт.ст. (60,7% снижения) через 3 месяца, $12,1 \pm 4,5$ мм рт.ст. (62,5% снижения) через 6 месяцев, $11,7 \pm 4,2$ мм рт.ст. (63,8% снижения) через 12 месяцев, $12,9 \pm 5,1$ мм рт.ст. (60,1% снижения) через 18 месяцев после хирургического вмешательства. В срок наблюдения 24 месяца

отмечено снижение ВГД до $15,3 \pm 6,6$ мм рт.ст. (47,3% снижения), а в сроки наблюдения 36 месяцев — до $17,5 \pm 6,8$ мм рт.ст. (45,8%), что несколько выше, чем в предыдущие сроки наблюдения ($p > 0,05$), и может свидетельствовать об ослаблении гипотензивного эффекта. В срок наблюдения 36 месяцев значения ВГД были максимально приближены к границе «успеха» (18 мм рт.ст.). У 44 (27,3%) пациентов доступна динамика ВГД через 48 месяцев после операции, при этом отмечено превышение уровня границы «успеха» — $22,4 \pm 8,0$ мм рт.ст. В срок 60 месяцев после операции при анализе динамики ВГД у 21 (13%) пациента средний его уровень составил $26,1 \pm 8,2$ мм рт.ст., что свидетельствует о значительном ослаблении гипотензивного эффекта оперативного вмешательства в долгосрочном периоде наблюдения. Динамика ВГД в зависимости от срока наблюдения представлена на рис. 2.

У пациентов отмечено статистически незначимое изменение МКОЗ с $0,61 \pm 0,25$ в предоперационном периоде до $0,57 \pm 0,31$ во время последнего осмотра ($p > 0,1$).

Показано значимое снижение количества принимаемых антиглаукомных препаратов, при этом в срок наблюдения 24 месяца после хирургического вмешательства оно составило $0,55 \pm 1,1$ против $2,7 \pm 0,9$ в дооперационном периоде ($p = 0,002$), а в срок наблюдения 36 месяцев — $0,89 \pm 1,2$ ($p = 0,01$).

Во всех исследуемых случаях в раннем (до 10-14 дней) послеоперационном периоде проводили ежедневный массаж фильтрационной зоны. У 94 (58,4%) пациентов выполнено ИАГ-лазерное воздействие на шунт в различные послеоперационные сроки. Возможными механизмами воздействия при данном вмешательстве служит как непосредственный термический эффект лазера, нагревающего металл и растворяющего «пробку» в просвете дренажа, так и его действие на прилегающие ткани, что обеспечивает фильтрацию ВГЖ не только через дренаж, но и снаружи от имплантированного устройства [20].

В табл. 3 приведены послеоперационные осложнения. Гипотонию определяли при уровне ВГД менее 6 мм рт.ст. в течение более 2 недель, мелкую переднюю камеру — при наличии иридокорнеального контакта на периферии, симптом Зейделя — при признаках ликеджа ВГЖ из фильтрационной подушки, отслойку сосудистой оболочки по данным эхографии и инкапсулирование фильтрационной подушки, приводящее к росту ВГД. Наиболее часто отмечали транзиторную гипотонию в раннем послеоперационном периоде, симптом Зейделя, а также инкапсулирование фильтрационной подушки, которое требовало дополнительного амбулаторного вмешательства. В конце периода наблюдения общий уровень «успеха» составил 68 и 84% для «полного» и «относительного» успеха соответственно. В 19 (11,8%) случаях уровень ВГД превысил допустимые

(18 мм рт.ст.) значения, что потребовало выполнения повторных вмешательств. У 7 (4,3%) пациентов выполнена эксплантация дренажа Ex-PRESS и синустрабекулэктомия с имплантацией коллагенового дренажа «Ксенопласт» в переднюю камеру по методике, предложенной С.Ю. Анисимовой с соавт. [12], в связи с отсутствием гипотензивного эффекта в сроки наблюдения более 3 месяцев.

Дополнительно проведен анализ послеоперационных результатов в группах 1 (без предшествующей факоэмульсификации; $n=53$; 32,9%) и 2 (артифакция; $n=108$; 78,3%). В максимальный срок наблюдения 36 месяцев несколько лучшие результаты получены во 2-й группе (среднее ВГД $15,9 \pm 4,2$ против $17,3 \pm 4,4$ мм рт.ст. в 1-й группе), однако данные отличия не были статистически достоверными ($p > 0,1$). Аналогичные отличия получены и для количества принимаемых в виде инстилляций антиглаукомных препаратов ($0,81 \pm 0,9$ в группе 2 против $0,97 \pm 1,1$ в группе 1, $p > 0,1$). Несколько большие различия получены для МКОЗ в отдаленном периоде наблюдения ($0,62 \pm 0,26$ в группе 2 против $0,38 \pm 0,21$ в группе 1, различия значимы на уровне тенденции, $0,05 < p < 0,1$), однако данную разницу можно объяснить наличием у пациентов 1-й группы помутнений хрусталика различной степени. Частота и характер послеоперационных осложнений в исследуемых группах не различались. Таким образом, проведение НГСЭ с имплантацией мини-шунта Ex-PRESS R-50 приводит к несколько лучшим, но статистически незначимым функциональным результатам у пациентов с артифакцией, однако в связи со снижением эффекта в отдаленные (до 5 лет) сроки наблюдения данное хирургическое вмешательство не является операцией первого выбора у данной группы пациентов.

Обсуждение

Применение при глаукоме дренажных устройств как фильтрующих вмешательств впервые описано в 1907 г. [25]. К основной области их применения относят лечение сложных рефрактерных случаев глаукомы после отсутствия успеха от других хирургических вмешательств [16].

В конце 1990-х годов впервые были предложены миниатюрные дренажные устройства для хирургии глаукомы [16-20]. Дренаж Ex-PRESS R-50, предназначенный для субконъюнктивального введения, разработан для замены трабекулэктомии [17-20]. Согласно данным трехлетнего наблюдения за 26 пациентами, которым имплантировали данный дренаж, в исследовании С.Е. Traverso et al. общий уровень успеха с достижением ВГД менее 21 мм рт.ст. во время последнего осмотра на фоне приема гипотензивных препаратов или без таковых составил 76,9% [19]. В ряде других исследований показаны аналогичные результаты, но вместе

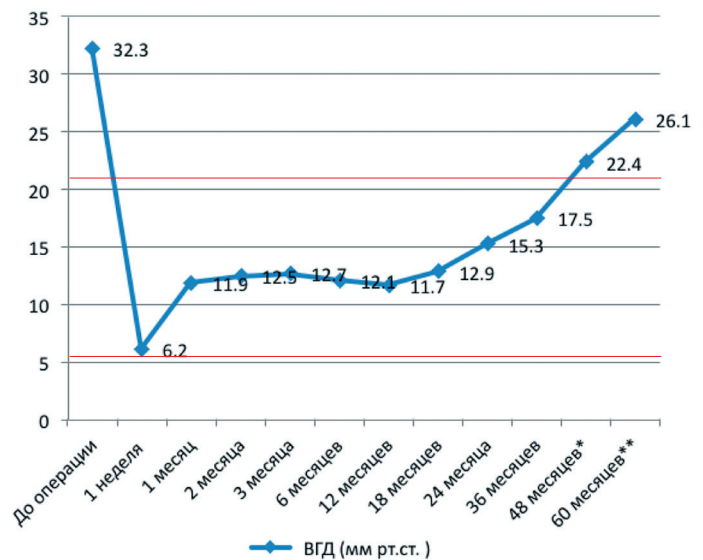


Рис. 2. Динамика ВГД у пациентов после имплантации мини-шунта Ex-PRESS в зависимости от срока наблюдения. Красными линиями обозначены границы «успеха» хирургического лечения.

Примечание: * — 44 (27,3%) пациента из 161; ** — 21 (13%) пациент из 161

Fig. 2. IOP dynamics after Ex-PRESS R-50 Mini Glaucoma Shunt dependin on the follow-up time point. Red lines show surgical success.

Note: * — 44 (27,3%) patients out of 161; ** — 21 (13%) patient out of 161

с тем описана и значительная частота послеоперационных осложнений, включая эрозию (протрузию дренажа) конъюнктивы, обструкцию дренажа и его дислокацию. В большинстве подобных случаев авторам приходилось эксплантировать дренажное устройство [21, 22, 26, 27].

Основываясь на полученных данных, были предприняты попытки разработки альтернативной хирургической техники имплантации дренажа. Основной идеей внедрения нового метода послужил тот факт, что поверхностный склеральный лоскут, выкраиваемый в ходе трабекулэктомии или глубокой склерэктомии, может служить защитой и предотвращать вышеуказанные осложнения [23, 24, 28]. Согласно данным Е. Dahan и Т.Р. Carmichael, имплантация дренажа Ex-PRESS R-50 под склеральный лоскут относится к безопасным и эффективным хирургическим вмешательствам [23]. В рамках ретроспективного исследования 100 глаз Maris et al. показали схожий гипотензивный эффект после имплантации дренажа Ex-PRESS R-50 под склеральный лоскут и меньший уровень гипотонии по сравнению с трабекулэктомией через 11 месяцев после оперативного вмешательства [24]. Soupin et al. сообщают об аналогичных удовлетворительных результатах после имплантации данного дренажа под склеральный лоскут при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) [28].

В работе M. Gavric et al. оценивали эффективность имплантации мини-шунта Ex-PRESS под поверхностный склеральный лоскут при ПОУГ и рефрактерной глаукоме. Всего в исследование было включено 35 пациентов (44 глаза), из них пациенты с ПОУГ составили 60% ($n=21$), а с псевдоэкзофиативной глаукомой 40% ($n=14$). Средний период наблюдения составил 8,6 месяца. Основные показатели оценивали в динамике от 1 дня до 12 месяцев после операции. Среднее снижение ВГД через 1 год составило 52,8%, а использование гипотензивных препаратов — 77%. Из послеоперационных осложнений авторы отмечают гипотонию (3,5%), внутриглазные кровоизлияния (3,5%) и обструкцию шунта (3,5%). Авторы отмечают эффективность используемой хирургической техники, несмотря на развитие ряда вышеуказанных осложнений [29]. В нашей работе частота послеоперационных осложнений была сопоставима с исследованием M. Gavric et al.

D. Lankaranian et al. описали собственный опыт имплантации мини-шунтов Ex-PRESS R-50 и T-50 у 100 пациентов (100 глаз) с предшествующей катарактальной или антиглаукомной хирургией. Устройство имплантировали под склеральный лоскут, срок наблюдения составил 27 месяцев (минимальный — 1 год). Полный успех отмечен в 60%, частичный — в 24% случаев. Авторами показано снижение ВГД с $27,7 \pm 9,1$ мм рт.ст. до операции до $14,02 \pm 5,1$ мм рт.ст., а также количества принимаемых препаратов с $2,73 \pm 1,1$ до $0,72 \pm 1,06$ в послеоперационном периоде ($p < 0,001$). К причинам неуспеха авторы относят неконтролируемое ВГД (11%), несостоятельность фильтрационной подушки (4%) и персистирующую гипотонию (1%). Вероятность успеха у пациентов с предшествующей хирургией катаракты и трабекулэктомией через 3 года наблюдений составляла 60 и 50,9% соответственно [30].

Данные длительного наблюдения за пациентами, которым был имплантирован мини-шунт Ex-PRESS, представили А.В. Куроедов с соавт. Обследовано 10 пациентов (10 глаз), средний возраст которых составил 66,5 года. Средний срок наблюдения за пациентами после имплантации Ex-PRESS мини-шунта составил $46,11 \pm 20,72$ месяца (минимальный — 10 мес., максимальный — 72 мес.). Средний уровень ВГД — $19,1 \pm 0,99$ мм рт.ст. (минимальный — 18, максимальный — 21 мм рт.ст.), у 3 (30%) пациентов компенсация офтальмотонуса была достигнута с помощью дополнительного назначения местной гипотензивной терапии. Различий в состоянии плотности эндотелиальных клеток между парными глазами на момент исходного и финального обследований выявлено не было ($p > 0,05$). Авторы заключают, что продолжительный гипотензивный эффект после имплантации мини-шунта остается несомненным конкурентным преимуществом для выбора дренирующего устройства в качестве метода антиглаукомного хирургического вмешательства [31].

Представляет интерес работа Н.В. Волковой и Т.Н. Юрьевой, в которой авторы предприняли попытку оценить гипотензивный эффект модифицированной имплантации мини-шунта Ex-PRESS на морфогенез путей оттока ВГЖ. Всего авторами выполнено 47 имплантаций мини-шунта: в 10 случаях по оригинальной технологии; в 37 — по модифицированной. Период послеоперационного наблюдения составил 12-24 месяцев. Pentacam-исследование позволило оценить условия независимого положения мини-шунта относительно структур угла передней камеры (УПК). Оценка морфогенеза путей оттока, причин декомпенсации ВГД и длительности гипотензивного эффекта определены в процессе ультрабиомикроскопического (УБМ) мониторинга. Авторы предлагают с целью стабильного и независимого положения дренажа Ex-PRESS для дисцизии склеры использовать иглу 30G с направлением вкола под углом 3-5° от поверхности радужки; для увеличения объема интрасклеральной полости (ИСП) — выкраивать склеральный желобок. Предложенные нюансы модифицированной имплантации, согласно Н.В. Волковой и Т.Н. Юрьевой, исключают гиперфильтрацию, дислокацию дренажа и тенденцию к рубцеванию в раннем послеоперационном периоде. При адекватно сформированных путях оттока ВГЖ ($n=38$) уровень ВГД в 1-е сутки после операции составил 14 ± 3 мм рт.ст., к 6 мес. — 19 ± 3 мм рт.ст. и был стабилен на протяжении всего периода наблюдения. Высота ИСП после Ex-PRESS-шунтирования составила 0,15-0,199 мм, высота скана — $2,2 \pm 0,43$ мм при адекватно сформированных путях оттока ВГЖ. По данным УБМ-мониторинга, в 28 (59,6%) случаях пути оттока ВГЖ сформированы адекватно; в 10 (21,3%) — дополнительно назначен транспальпебральный массаж; в 7 (14,9%) — пути оттока ВГЖ частично склерозированы, дополнительно назначена гипотензивная терапия; в 2 (4,2%) — пути оттока несостоятельны. Авторы заключают, что показанием к имплантации Ex-PRESS является исходно широкий профиль (43-45° и более) открытого УПК или предварительное выполнение лазерной иридэктомии при узком УПК. Несомненным преимуществом имплантации Ex-PRESS является создание «несмыкаемой» внутренней фистулы. Исследование морфогенеза путей оттока ВГЖ после имплантации Ex-PRESS в неосложненных случаях выявило формирование классической фильтрационной подушки, несмотря на незначительную высоту интрасклерального канала. Причиной срыва гипотензивного эффекта модифицированной имплантации мини-шунта Ex-PRESS является неадекватная воспалительная реакция в зоне интрасклерального канала или фильтрационной подушки [32].

Помимо описанных выше случаев рефрактерной глаукомы имплантация мини-шунта Ex-PRESS представляется перспективной и для витреоретинальных пациентов с вторичной глаукомой,

вызванной эмульгированием силиконового масла. А.В. Сидорова с соавт. описали собственный опыт наблюдения за 35 пациентами (35 глаз) после операции по поводу отслойки сетчатки. ВГД до операции составляло от 27 до 43 мм рт.ст. на максимальном гипотензивном режиме. Всем пациентам выполнялась имплантация Ex-PRESS по модифицированной методике в комбинации с имплантацией гидрогелевого дренажа. Офтальмологическое обследование до и после операции было дополнено УБМ и ОКТ переднего отрезка глаза. В послеоперационном периоде пациенты были обследованы на 1, 7, 15 сутки после операции и через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев. Согласно полученным авторами данным, в раннем послеоперационном периоде признаков воспалительной реакции отмечено не было. В 5 (14%) случаях выявлена гифема, а в 2 (6%) случаях — цилиохориоидальная отслойка. В раннем послеоперационном периоде гипотензивный эффект был достигнут во всех случаях, уровень ВГД на первые сутки после операции в среднем составил $10,3 \pm 3,4$ мм рт.ст. К 6 месяцам наблюдения средний уровень ВГД составил $15,7 \pm 4,1$ мм рт.ст. К 18 месяцам среднее ВГД составило $20,7 \pm 5,3$ мм рт.ст., при этом гипотензивные капли были назначены в 23 случаях. По данным ОКТ, в ИСП наблюдались точечные включения, гидрогелевый дренаж сформировал дополнительное депо для скопления и оттока пузырьков эмульгированного силикона, который визуализировался и субконъюнктивально. Авторы заключают, что применение комбинации Ex-PRESS и гидрогелевого дренажа при вторичной глаукоме, вызванной эмульгированием силикона у пациентов с оперированной отслойкой сетчатки, пролонгирует гипотензивный эффект антиглаукоматозной операции [33].

Преимущества имплантации дренажа Ex-PRESS для лечения рефрактерной глаукомы описаны в большом количестве работ. Однако есть исследования, в которых приводятся доказательства отсутствия значимых различий между НГСЭ с имплантацией Ex-PRESS и традиционной трабекулэктомией. L.D. Wagshal et al. сравнивали результаты обоих хирургических вмешательств через 1 год наблюдения. Всего в исследование вошли 64 пациента. Критерии исключения пациентов: наличие предшествующей глазной хирургии за исключением фактоэмульсификации или 1 трабекулэктомии, наличие увеита и пролапса стекловидного тела в переднюю камеру. Критерии полного и частичного успеха были аналогичны таковым в нашем исследовании. В группу Ex-PRESS вошли 33 пациента, в группу трабекулэктомии — 31. Показатели ВГД в дооперационном периоде между группами статистически не отличались. Базовое ВГД и через 1 год наблюдений составило $22,0 \pm 6,8$ против $22,7 \pm 10,3$ мм рт.ст. ($p=0,76$) и $11,6 \pm 4,5$ против $11,3 \pm 4,5$ мм рт.ст. ($p=0,81$) в группах трабекулэктомии и Ex-PRESS

соответственно. Уровень полного успеха составил 57% против 70% ($p=0,28$) в группах трабекулэктомии и Ex-PRESS соответственно. Статистически значимых различий в продолжительности хирургического вмешательства, количестве принимаемых препаратов, остроте зрения, центральной толщине роговицы, количестве эндотелиальных клеток, частоте осложнений между группами не выявлено [34]. В нашей работе сравнение с пациентами, которых оперировали методом трабекулэктомии, не проводилось.

Отдельного внимания заслуживает вопрос экономической эффективности имплантации дренажа Ex-PRESS по сравнению с трабекулэктомией и другими антиглаукомными операциями. В литературе доступны единичные работы, при этом показано, что при отсутствии значимых различий в эффективности (65% уровень полного успеха в группе Ex-PRESS против 55% в группе трабекулэктомии, $p=0,49$) стоимость имплантации и ведения пациентов первой группы на 956 у.е. выше, чем второй [35]. В настоящем исследовании имплантация мини-шунта Ex-PRESS показала высокую эффективность в среднесрочном (до 3 лет) периоде наблюдения, однако в дальнейшем компенсация ВГД не была удовлетворительной. По нашему мнению, высокая стоимость устройства не ассоциирована с ожидаемыми результатами в долгосрочном периоде наблюдения, в связи с чем необходимо усовершенствование как самого шунта, так и техники операции, а также проведение дальнейших исследований на репрезентативной выборке пациентов.

Заключение

Имплантация мини-шунта Ex-PRESS показана в осложненных случаях рефрактерной глаукомы при неэффективности ранее проведенных вмешательств или невозможности компенсации ВГД на максимально возможном режиме приема антиглаукомных препаратов. Относительная простота техники имплантации, небольшой процент осложнений и высокая эффективность в среднесрочном периоде наблюдения позволяют рекомендовать применение данного устройства для использования в офтальмохирургической практике. Оптимальные результаты возможны при имплантации мини-шунта под поверхностный склеральный лоскут и особом режиме послеоперационного ведения пациента, позволяющего поддерживать функционирование шунта и обеспечивать толерантное ВГД. Имплантация мини-шунта Ex-PRESS R-50 приводит к несколько лучшим, но статистически незначимым функциональным результатам у пациентов с артификацией, однако в связи со снижением эффекта в отдаленные (до 5 лет) сроки наблюдения данное хирургическое вмешательство не является операцией первого выбора у данной группы пациентов.

Литература

- Weinreb R.N., Khaw P.T. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004; 22(363):1711-1720. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16257-0.
- Watson P.G., Jakeman C., Ozturk M., Barnett M.F., Barnett F., Khaw K.T. The complications of trabeculectomy (a 20-year follow-up). *Eye*. 1990; 4:425-438. doi: 10.1038/eye.1990.54.
- Lim K.S., Allan B.D.S., Lloyd A.W., Muir A., Khaw P.T. Glaucoma drainage devices; past, present, and future. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82:1083-1089.
- Mills R.P., Reynolds A., Emond M.J., Barlow W.E., Leen M.M. Long-term survival of Molteno glaucoma drainage devices. *Ophthalmology*. 1996;103:299-305. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30700-8.
- Akafo S.K., Goulstine D.B., Rosenthal A.R. Long-term post trabeculectomy intraocular pressures. *Acta Ophthalmol*. 1992;70:312-316. doi: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb08570.x.
- Stewart W.C., Shields M.B. Management of anterior chamber depth after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 1988; 106:41-44. doi: 10.1016/0002-9394(88)90910-5.
- Savastano M.C., Savastano A., Sbordon S., Forte R., Piccirillo V., Costagliola C., Savastano S. Shallow anterior chamber after trabeculectomy: risk reduction by use of removable compression sutures. *J Glaucoma*. 2016;25(2):223-227. doi: 10.1097/IJG.0000000000000151.
- Федоров С.Н., Козлов В.И., Тимошкина Н.Т., Шарова А.Б., Ерескин Н.Н., Козлова Е.Е. Непроницающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия*. 1989;1(3):52-55.
- Khaw P.T., Wells A.P., Lim K.S. Surgery for glaucoma in the 21st century. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:710-711. doi: 10.1136/bjo.86.7.710.
- Jonescu-Cuypers C., Jacobi P.C., Konen W., Krieglstein G. Primary viscocanalostomy versus trabeculectomy in white patients with open-angle glaucoma. A randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2001; 108:254-258. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00514-5.
- Ambresin A., Shaarawy T., Mermoud A. Deep sclerectomy with collagen implant in one eye compared with trabeculectomy in the other eye of the same patient. *J Glaucoma*. 2002; 11:214-220. doi: 10.1097/00061198-200206000-00009.
- Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В. Отдаленные результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием стойкого к биодеструкции коллагенового дренажа. *Национальный журнал глаукома*. 2011;2:28-33.
- Shaarawy T., Karlen M., Schnyder C.C., Achache F., Sanchez E., Mermoud A. Five-year results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:1770-1778. doi: 10.1016/s0886-3350(01)01032-x.
- Shaarawy T., Mansouri K., Schnyder C.C., Ravinet E., Achache F., Mermoud A. Long-term results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:1225-1231. doi: 10.1016/j.jcrs.2003.10.035.
- Bissig A., Roy S., Rivier D., Zaninetti M., Shaarawy T., Mermoud A., Roy S. Ten years follow-up after deep sclerectomy with collagen implant. *J Glaucoma*. 2008;17:680-686. doi: 10.1097/ijg.0b013e318182ed9e.
- Mermoud A. Ex-PRESS implant. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:396-397. doi: 10.1136/bjo.2004.061689.
- Nyska A., Glovinsky Y., Belkin M., Epstein Y. Biocompatibility of the Ex-PRESS miniature glaucoma drainage implant. *J Glaucoma*. 2003; 12:275-280. doi: 10.1097/00061198-200306000-00017.
- Sugiyama T., Shibata M., Kojima S., Ueki M., Ikeda T. The first report on intermediate-term outcome of Ex-PRESS glaucoma filtration device implanted under scleral flap in Japanese patients. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1063-6. doi: 10.2147/OPHTH.S23129.
- Traverso C.E., De Feo F., Messas-Kaplan A., Denis P., Levartovsky S., Sellem E., Badalà F., Zagorski Z., Bron A., Gandolfi S., Belkin M. Long term effect on IOP of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS) in combined surgery with phacoemulsification. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:425-429. doi: 10.1136/bjo.2004.058032.
- Kanner E.M., Netland P.A., Sarkisian S.R. Jr, Du H. Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under a scleral flap alone or combined with phacoemulsification cataract surgery. *J Glaucoma*. 2009; 18(6):488-91. doi: 10.1097/IJG.0b013e31818fb44e.
- Stewart R.M., Diamond J.G., Ashmore E.D., Ayyala R.S. Complications following Ex-PRESS glaucoma shunt implantation. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:340-341. doi: 10.1016/j.ajo.2005.02.033.

References

- Weinreb R.N., Khaw P.T. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004; 22(363):1711-1720. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16257-0.
- Watson P.G., Jakeman C., Ozturk M., Barnett M.F., Barnett F., Khaw K.T. The complications of trabeculectomy (a 20-year follow-up). *Eye*. 1990; 4:425-438. doi: 10.1038/eye.1990.54.
- Lim K.S., Allan B.D.S., Lloyd A.W., Muir A., Khaw P.T. Glaucoma drainage devices; past, present, and future. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82:1083-1089.
- Mills R.P., Reynolds A., Emond M.J., Barlow W.E., Leen M.M. Long-term survival of Molteno glaucoma drainage devices. *Ophthalmology*. 1996;103:299-305. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30700-8.
- Akafo S.K., Goulstine D.B., Rosenthal A.R. Long-term post trabeculectomy intraocular pressures. *Acta Ophthalmol*. 1992;70:312-316. doi: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb08570.x.
- Stewart W.C., Shields M.B. Management of anterior chamber depth after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 1988; 106:41-44. doi: 10.1016/0002-9394(88)90910-5.
- Savastano M.C., Savastano A., Sbordon S., Forte R., Piccirillo V., Costagliola C., Savastano S. Shallow anterior chamber after trabeculectomy: risk reduction by use of removable compression sutures. *J Glaucoma*. 2016;25(2):223-227. doi: 10.1097/IJG.0000000000000151.
- Fedorov S.N., Kozlov V.I., Timoshkina N.T., Sharova A.B., Ereskin N.N., Kozlova E.E. Deep sclerectomy in open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery*. 1989;1(3):52-55.
- Khaw P.T., Wells A.P., Lim K.S. Surgery for glaucoma in the 21st century. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:710-711. doi: 10.1136/bjo.86.7.710.
- Jonescu-Cuypers C., Jacobi P.C., Konen W., Krieglstein G. Primary viscocanalostomy versus trabeculectomy in white patients with open-angle glaucoma. A randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2001; 108:254-258. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00514-5.
- Ambresin A., Shaarawy T., Mermoud A. Deep sclerectomy with collagen implant in one eye compared with trabeculectomy in the other eye of the same patient. *J Glaucoma*. 2002; 11:214-220. doi: 10.1097/00061198-200206000-00009.
- Anisimova S.Ju., Anisimov S.I., Rogacheva I.V. Long-term results of surgical treatment of refractory glaucoma with biodestruction resistant collagen antiglaucomatous drainage. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2011;2:28-33.
- Shaarawy T., Karlen M., Schnyder C.C., Achache F., Sanchez E., Mermoud A. Five-year results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:1770-1778. doi: 10.1016/s0886-3350(01)01032-x.
- Shaarawy T., Mansouri K., Schnyder C.C., Ravinet E., Achache F., Mermoud A. Long-term results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:1225-1231. doi: 10.1016/j.jcrs.2003.10.035.
- Bissig A., Roy S., Rivier D., Zaninetti M., Shaarawy T., Mermoud A., Roy S. Ten years follow-up after deep sclerectomy with collagen implant. *J Glaucoma*. 2008;17:680-686. doi: 10.1097/ijg.0b013e318182ed9e.
- Mermoud A. Ex-PRESS implant. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:396-397. doi: 10.1136/bjo.2004.061689.
- Nyska A., Glovinsky Y., Belkin M., Epstein Y. Biocompatibility of the Ex-PRESS miniature glaucoma drainage implant. *J Glaucoma*. 2003; 12:275-280. doi: 10.1097/00061198-200306000-00017.
- Sugiyama T., Shibata M., Kojima S., Ueki M., Ikeda T. The first report on intermediate-term outcome of Ex-PRESS glaucoma filtration device implanted under scleral flap in Japanese patients. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1063-6. doi: 10.2147/OPHTH.S23129.
- Traverso C.E., De Feo F., Messas-Kaplan A., Denis P., Levartovsky S., Sellem E., Badalà F., Zagorski Z., Bron A., Gandolfi S., Belkin M. Long term effect on IOP of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS) in combined surgery with phacoemulsification. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:425-429. doi: 10.1136/bjo.2004.058032.
- Kanner E.M., Netland P.A., Sarkisian S.R. Jr, Du H. Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under a scleral flap alone or combined with phacoemulsification cataract surgery. *J Glaucoma*. 2009; 18(6):488-91. doi: 10.1097/IJG.0b013e31818fb44e.
- Stewart R.M., Diamond J.G., Ashmore E.D., Ayyala R.S. Complications following Ex-PRESS glaucoma shunt implantation. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:340-341. doi: 10.1016/j.ajo.2005.02.033.

22. Rivier D., Roy S., Mermoud A. Ex-PRESS R-50 miniature glaucoma implant insertion under the conjunctiva combined with cataract extraction. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33:1946-1952. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.06.069.
23. Dahan E., Carmichael T.R. Implantation of a miniature glaucoma device under a scleral flap. *J Glaucoma*. 2005; 14:98-102. doi: 10.1097/01.jig.0000151688.34904.b7.
24. Maris P.J.G. Jr, Ishida K., Netland P.A. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. *J Glaucoma*. 2007;16:14-19. doi: 10.1097/01.jig.0000243479.90403.cd.
25. Першин К.Б., Лих И.А., Кашников В.В., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. Новые возможности дренажной хирургии рефрактерной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(4): 82-94.
26. Wamsley S., Moster M.R., Rai S., Alvim H.S., Fontanarosa J. Results of the use of the Ex-PRESS miniature glaucoma implant in technically challenging, advanced glaucoma cases: a clinical pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:1049-1051. doi: 10.1016/j.ajo.2004.06.024.
27. Tavolato M., Babighian S., Galan A. Spontaneous extrusion of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS). *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:753-755.
28. Coupin A., Li Q., Riss I. Ex-PRESS miniature glaucoma implant inserted under a scleral flap in open-angle glaucoma surgery: a retrospective study. *J Fr Ophthalmol*. 2007;30:18-23.
29. Gavrić M., Gabrić N., Jagić J., Cović A. Clinical experience with Ex-PRESS Mini Glaucoma Shunt implantation. *Coll Antropol*. 2011; 35 Suppl 2:39-41.
30. Lankaranian D., Razeghinejad M.R., Prasad A., Fakhraie G., Freitas D.J., Ichhpujani P., Moster M.R. Intermediate-term results of the Ex-PRESS miniature glaucoma implant under a scleral flap in previously operated eyes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39(5):421-428. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02481.x.
31. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю., Фомин Н.Е. Результаты продолжительного наблюдения за пациентами с первичной открытоугольной глаукомой после имплантации мини-шунта Ex-PRESS®. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2015;3:131-136.
32. Волкова Н.В., Юрьева Т.Н. Морфогенез путей оттока и оценка гипотензивного эффекта модифицированной имплантации мини-шунта Ex-PRESS. *Офтальмохирургия*. 2013;3:66-71.
33. Сидорова А.В., Ходжаев Н.С., Старостина А.В. Возможности применения ExPRESS-шунта в лечении вторичной глаукомы, вызванной эмульгированием силиконового масла у пациентов после витрореетинальных вмешательств. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(2):57-62.
34. Wagschal L.D., Trope G.E., Jinapriya D., Jin Y.P., Buys Y.M. Prospective Randomized Study Comparing Ex-PRESS to Trabeculectomy: 1-Year Results. *J Glaucoma*. 2015; 24(8):624-629. doi: 10.1097/IJG.0000000000000029.
35. Patel H.Y., Wagschal L.D., Trope G.E., Buys Y.M. Economic analysis of the Ex-PRESS miniature glaucoma device versus trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2014;23(6):385-390. doi: 10.1097/IJG.0b013e31827a06f4.
22. Rivier D., Roy S., Mermoud A. Ex-PRESS R-50 miniature glaucoma implant insertion under the conjunctiva combined with cataract extraction. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33:1946-1952. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.06.069.
23. Dahan E., Carmichael T.R. Implantation of a miniature glaucoma device under a scleral flap. *J Glaucoma*. 2005; 14:98-102. doi: 10.1097/01.jig.0000151688.34904.b7.
24. Maris P.J.G. Jr, Ishida K., Netland P.A. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. *J Glaucoma*. 2007;16:14-19. doi: 10.1097/01.jig.0000243479.90403.cd.
25. Pershin K.B., Likh I.A., Kashnikov V.V., Pashinova N.F., Tsyganov A.Iu. New approaches to refractory glaucoma drainage surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2016;15(4): 82-94.
26. Wamsley S., Moster M.R., Rai S., Alvim H.S., Fontanarosa J. Results of the use of the Ex-PRESS miniature glaucoma implant in technically challenging, advanced glaucoma cases: a clinical pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:1049-1051. doi: 10.1016/j.ajo.2004.06.024.
27. Tavolato M., Babighian S., Galan A. Spontaneous extrusion of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS). *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:753-755.
28. Coupin A., Li Q., Riss I. Ex-PRESS miniature glaucoma implant inserted under a scleral flap in open-angle glaucoma surgery: a retrospective study. *J Fr Ophthalmol*. 2007;30:18-23.
29. Gavrić M., Gabrić N., Jagić J., Cović A. Clinical experience with Ex-PRESS Mini Glaucoma Shunt implantation. *Coll Antropol*. 2011; 35 Suppl 2:39-41.
30. Lankaranian D., Razeghinejad M.R., Prasad A., Fakhraie G., Freitas D.J., Ichhpujani P., Moster M.R. Intermediate-term results of the Ex-PRESS miniature glaucoma implant under a scleral flap in previously operated eyes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39(5):421-428. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02481.x.
31. Kuroedov A.V., Ogorodnikova V.Ju., Fomin N.E. Long-term results of Ex-PRESS® mini-shunt implantation in glaucoma patients. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2015;3:131-136.
32. Volkova N.V., Jur'eva T.N. The morphogenesis of the aqueous outflow pathways and the assessment of hypotensive effect of the EX-PRESS mini-shunt implantation. *Ophthalmosurgery*. 2013;3:66-71.
33. Sidorova A.V., Hodzhaev N.S., Starostina A.V. The potential of ExPRESS Mini Glaucoma Shunt implantation in the treatment of secondary glaucoma induced by silicone oil emulsification in patients after vitrectomy. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2017; 16(2):57-62.
34. Wagschal L.D., Trope G.E., Jinapriya D., Jin Y.P., Buys Y.M. Prospective Randomized Study Comparing Ex-PRESS to Trabeculectomy: 1-Year Results. *J Glaucoma*. 2015; 24(8):624-629. doi: 10.1097/IJG.0000000000000029.
35. Patel H.Y., Wagschal L.D., Trope G.E., Buys Y.M. Economic analysis of the Ex-PRESS miniature glaucoma device versus trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2014;23(6):385-390. doi: 10.1097/IJG.0b013e31827a06f4.

Поступила / Received / 22.01.2018

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



30 одноразовых
тюбик-капельниц по 0,5 мл



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



30 одноразовых
тюбик-капельниц по 0,5 мл



Флакон 10 мл

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

ПО 1 КАПЛЕ 4 РАЗА В ДЕНЬ,
1 КАПЛЮ 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. №: ПМ 015841/01 от 30.09.2009.

Регенерация

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

Структурно-функциональные характеристики у пациентов с простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. Часть 1

ЭКГАРДТ В.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней¹;
ДОРОФЕЕВ Д.А., врач-офтальмолог офтальмологического отделения поликлиники².

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

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

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

Для цитирования: Экгарт В.Ф., Дорофеев Д.А. Структурно-функциональные характеристики у пациентов с простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. Часть 1. Национальный журнал глаукома. 2018;17(1):55-69.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить особенности структурно-функциональных характеристик у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ) (и на парном глазу без глаукомы) и офтальмогипертензией (ОГ).

МЕТОДЫ. На старте заболевания: среднее значение уровня внутриглазного давления (ВГД); среднее отклонение светочувствительности сетчатки (MD) и стандартное отклонение светочувствительности (PSD) при пороговой периметрии. На момент включения в исследование: визометрия, тонометрия, эластотонометрия, компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография, пахиметрия (Spectralis OCT, «Heidelberg Engineering», Германия), кераторефрактометрия, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов орбиты (данные будут представлены во второй части публикации).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Статистически значимо, с учетом возраста пациентов, толще слой нервных волокон сетчатки (СНВС) был только в группе «ПЭГ-» по сравнению

с ПОУГ и ПЭГ, и не отличался от групп ОГ и нормы, что вполне согласуется с полученными функциональными отличиями (MD) по группам. Таким образом, группы наблюдения сопоставимы по структурно-функциональным характеристикам, и вполне согласуются с общепринятыми изменениями при глаукоме в начальной стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Структурно-функциональные изменения на начальной стадии при ПОУГ и ПЭГ вполне сопоставимы с нормой и ОГ, более того, в группе «ПЭГ-» наиболее сохранены показатели структурно-функциональных характеристик. Таким образом, на начальной стадии патологического процесса структурно-функциональные характеристики не могут быть достоверными маркерами в постановке диагноза и прогнозе развития глаукомного процесса, что особенно актуально для пациентов с ОГ и «ПЭГ-».

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

Для контактов:

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

ENGLISH

Structural and functional characteristics of patients with simple primary and pseudoexfoliation open-angle glaucoma and ocular hypertension. Part 1

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

DOROFEEV D.A., M.D., ophthalmology Department².

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

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Structural and functional characteristics of patients with simple primary and pseudoexfoliation open-angle glaucoma and ocular hypertension. Part 1. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):55-69.

Abstract

OBJECTIVE: To study the features of structural and functional characteristics in patients with primary open-angle glaucoma (POAG), pseudoexfoliation glaucoma (PEG) (including the fellow eye without glaucoma) and ocular hypertension (OH).

METHODS: At the onset of the disease we analyzed the average intraocular pressure level; the average retinal photosensitivity deviation (MD) and the standard photosensitivity deviation (PSD), measured in the course of threshold perimetry. At the time of inclusion in the study the patients underwent visometry, tonometry, elastotonometry, computer perimetry, optical coherence tomography, pachymetry (Spectralis OCT, "Heidelberg Engineering", Germany), kerato-refractometry, orbital vessels ultrasound dopplerography (USDG) (data will be presented in the second part of the publication).

RESULTS: Taking into account the patients' age, we noted a statistically significant increase of the retinal fiber nerve layer (RFNL) thickness only in the «PEG-» group

compared to POAG and PEG, with no significant differences from the OH and norm groups, which fully agrees with the functional differences (MD) obtained by groups. Thus, the observation groups are comparable in terms of their structural characteristics, and it is consistent with the generally accepted changes at the initial stage of glaucoma.

CONCLUSION: Structural and functional changes at the initial stages of POAG and PEG are quite comparable with normal and OH patients, moreover in the «PEG-» group we observed the most prominent invariability of structural and functional characteristics. Thus, at the initial stage of the pathological process, the structural and functional characteristics cannot serve as reliable markers in diagnosing and predicting the development of glaucoma process, which is especially important for patients with OH and PEG-.

KEYWORDS: glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, intraocular pressure level, PEG, pseudoexfoliation glaucoma, USDG.

Актуальность

Повышение уровня внутриглазного давления (ВГД), рассматривается как один из основных факторов риска развития глаукомы [1–38], вторым важным фактором риска развития глаукомы является псевдоэкзофолиативный синдром (ПЭС), а псевдоэкзофолиативная глаукома (ПЭГ) в отечественной литературе рассматривается как разновидность открытоугольной глаукомы, которая развивается на фоне ПЭС [39, 40]. Распространение ПЭС в некоторых регионах РФ достигает 80% [41], что вызывает научный интерес исследователей к изучению широко распространенной ПЭГ. Бесспорным является факт наличия целого ряда генетических, морфологических и клинических особенностей,

характеризующих данное заболевание [42]. В свою очередь, ПЭС — генерализованное состояние [43, 44], и отложения псевдоэкзофолиативного материала (ПЭМ) выявляются в экстраокулярных органах и тканях, таких как: кожа, сердце, легкие, сосудистая стенка [43, 45, 46]. Однако если на продвинутых стадиях глаукомы диагностика заболевания в большинстве случаев не представляет затруднений, то выявление начальной стадии глаукомы в ряде случаев вызывает затруднение и требует поиска дополнительных диагностических предикторов [37]. Таким образом, предполагая структурно-функциональные отличия при пограничных состояниях, таких как офтальмогипертензия (ОГ)

и контрлатеральный глаз при односторонней ПЭГ, по сравнению с ПЭГ и первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), была сформулирована цель настоящего исследования — изучить особенности структурно-функциональных характеристик у пациентов с ПОУГ, ПЭГ (и на парном глазу без глаукомы) и ОГ.

Материалы и методы

Работа выполнена в период с 2011 г. по июль 2017 г. на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска; проанализированы данные аналитического наблюдательного исследования «случай-контроль». Под наблюдением находилось 1370 пациентов, в соответствии с критериями включения и невключения предметом исследования стали 290 пациентов (540 глаз) с ПОУГ, ПЭГ, офтальмогипертензией (ОГ) и здоровые люди.

Итоговый протокол исследования содержал данные наблюдений на старте заболевания: среднее значение уровня ВГД, полученного после шестикратного измерения в течение 3-х дней утром и вечером; среднее отклонение светочувствительности сетчатки (MD) и стандартное отклонение светочувствительности (PSD) при пороговой периметрии. На момент включения в исследование всем пациентам проведена визометрия, тонометрия, эластотониметрия (пятикратно в течение 3-х месяцев, для расчетов использовалось среднее значение), компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография макулярной зоны и диска зрительного нерва (ДЗН), пахиметрия (Spectralis OCT, «Heidelberg Engineering», Германия), кераторефрактометрия, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов орбиты с измерением ВГД и артериального давления (АД) непосредственно перед УЗДГ, с использованием аппарата общего назначения Toshiba Aplio XG с линейным датчиком 5-12 МГц с применением стандартной программы для малых органов (данные будут представлены во второй части публикации).

Среди обследованных пациентов было 243 (83%) женщины и 47 (17%) мужчин. Правые глаза были представлены в 273 (50,5%) случаях, левые — в 267 (49,5%). Средний возраст всех пациентов на момент включения в исследование составил 67,75 (62,8;74,5), $67,84 \pm 8,7$ года; у мужчин — 67,7 (63,3;73,2), $67,1 \pm 8,8$ года; у женщин — 67,8 (62,8;74,6), $67,9 \pm 8,8$ года ($t=0,573$, $p=0,56$).

ПОУГ была установлена на 140 (25,9%) глазах — 1-я группа пациентов (возраст 69,7 (64,1;76,1); $69,7 \pm 9,0$ лет).

ПЭГ определена на 104 (19,2%) глазах — 2-я группа пациентов, возраст 70,2 (67,1;76,6); $71,2 \pm 6,6$ года.

У всех пациентов с ПОУГ и ПЭГ была установлена начальная стадия глаукомы [47].

ОГ установлена на 116 (21,5%) глазах — 3-я группа пациентов (возраст 64,3 (60,1;68,6); $64,3 \pm 8,4$ года).

В 4-ю группу (норма) вошли 125 (23,1%) глаз здоровых людей (в возрасте 63,6 (58,7;68,6); $63,7 \pm 8,3$ года).

В отдельную 5-ю группу «ПЭГ-» выделены 55 (10,3%) контрлатеральных глаз с односторонней ПЭГ (средний возраст пациентов составил 69,6 (65,4;75,0); $70,2 \pm 7,3$ года).

Из сопутствующей патологии были выявлены: артериальная гипертензия, гипотония, сахарный диабет; сопутствующей патологией органа зрения были: катаракта, артефакция (после неосложненной факосмульсификации), возрастная макулярная дегенерация (ВМД) (по классификации AREDS не более 2 стадии).

Распределение сопутствующей патологии представлено в табл. 1, 2. Как и следовало ожидать, распределение сопутствующих заболеваний по группам статистически значимо отличалось от теоретически ожидаемого ($\chi^2=3553,5$, $p=0,01$; $\chi^2=105,7$, $p=1,188e-13$).

Статистические показатели световой чувствительности и возраст по группам наблюдения представлены в табл. 3.

Пациенты с офтальмогипертензией и нормой были моложе, и показатели светочувствительности их сетчатки были выше по сравнению с пациентами из групп ПОУГ, ПЭГ и «ПЭГ-», однако при сравнении показателей светочувствительности сетчатки с учетом возраста пациентов ковариационный анализ выявил статистические отличия по показателю MD на момент выявления заболевания в группе «ПЭГ-», при сравнении с группами ПОУГ и ПЭГ ($T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=2,233$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,0130$; $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=2,561$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,00535$), она была выше. Также установлено что показатель MD в группе ОГ был достоверно больше показателя MD в группе нормы ($T_{\text{ОГ vs N}}=2,534$; $p_{\text{ОГ vs N}}=0,00578$). По показателю PSD статистически значимые отличия выявлены во всех группах с диагнозом глаукомы по сравнению с группами без глаукомы, а также при ОГ показатель был меньше по сравнению с группой «ПЭГ-», что вполне соотносится с большей диагностической ценностью данного показателя на начальных стадиях глаукомного процесса [42, 48].

Уровень ВГД на момент выявления заболевания отличался по группам (табл. 4). Кроме того, важно отметить, что максимальный, минимальный и средний уровень ВГД, как показано в нашем предыдущем исследовании, значительно отличаются между собой [33, 34], поэтому для анализа использовался средний уровень ВГД.

Таблица 1. Распределение сопутствующей общесоматической патологии по группам

Table 1. Coexisting somatic pathology prevalence in the groups

Патология Pathology	ПОУГ/POAG, n=140 (25,9%)	ПЭГ/PEG, n=104 (19,2%)	ОГ/ОН, n=116 (21,5%)	Норма/Norm, n=125 (23,1%)	«ПЭГ-»/unilateral PEG, n=55 (10,3%)
АГ/АН	73	70	60	52	32
АГ/СД АН+DM	18	8	9	7	6
Гипотония Hypotension	11	11	12	17	5
Гипотония СД Hypotension+DM	0	0	0	2	0
Без патологии No somatic pathology	32	14	33	43	11
СД/DM	6	1	2	4	1

$\chi^2=3553,5$; $p=0,01$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет. **Note:** AH — arterial hypertension, DM — diabetes mellitus.

Таблица 2. Распределение сопутствующей офтальмологической патологии по группам

Table 2. Ophthalmic pathology in the groups

Патология Pathology	ПОУГ/POAG, n=140 (25,9%)	ПЭГ/PEG, n=104 (19,2%)	ОГ/ОН, n=116 (21,5%)	Норма/Norm, n=125 (23,1%)	«ПЭГ-»/unilateral PEG, n=55 (10,3%)
Артифакция Pseudophakia	37	22	10	15	13
Артифакция+ВМД Pseudophakia+AMD	13	10	2	2	5
ВМД/AMD	0	0	4	9	0
Катаракта Cataract	64	54	67	51	30
Катаракта/ВМД Cataract+AMD	15	16	14	9	6
Без патологии No ophthalmic pathology	11	2	19	39	1

$\chi^2=105,7$; $p=1,188e-13$

Примечание: ВМД — возрастная макулярная дегенерация. **Note:** AMD — age-related macular degeneration.

На момент выявления заболевания статистически значимо были больше уровни ВГД в группах ПОУГ, ПЭГ и ОГ, на фоне гипотензивного лечения ВГД достоверно снизилось с ≈ 25 до ≈ 22 мм рт.ст., и на момент включения в исследование максимальный уровень ВГД наблюдался у пациентов с ОГ ($23,6$ ($22,1$; $25,0$); $23,69 \pm 1,9$ мм рт.ст.). Эластоподъем, характеризующий биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза, на момент включения в исследование хотя и был ниже в группе ПОУГ (с учетом возраста пациентов) по сравнению со всеми остальными группами, находился в пределах средних значений [49, 50] (рис. 1).

Центральная толщина роговицы в момент диагностирования заболевания у всех пациентов составила 543 (523 ; 562); $541,8 \pm 30,7$ мкм, распределение по группам и значимость статистических отличий представлены в табл. 5.

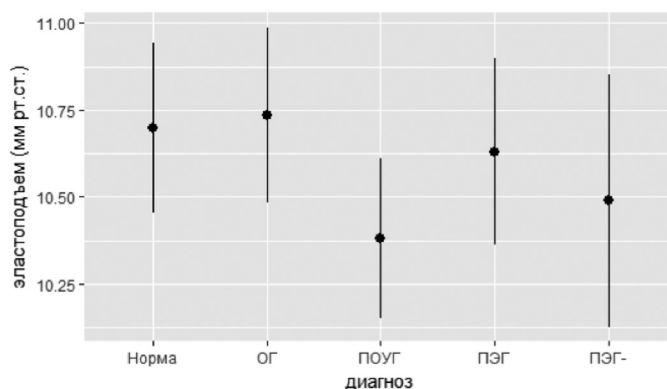


Рис. 1. 95% доверительные интервалы эластоподъема по группам the groups наблюдения с учетом возраста пациентов

Fig. 1. 95% confidence interval of elastic elevation in groups accounted for patients' age

Таблица 3. Возраст пациентов и светочувствительность сетчатки на момент выявления заболевания
 Table 3. Patients's age and retinal light sensitivity at baseline (moment of the diagnosis establishment)

Диагноз Diagnosis	Возраст (лет) Age (years)	MD (дБ/dB)	PSD (дБ/dB)
ПОУГ/POAG, n=140 (25,9%)	69,7 (64,1;76,1); 69,7±9,0	-1,59 (-3,19;-2,14); -2,15±2,94	3,29 (2,60;4,4); 3,53±1,34
ПЭГ/PEG, n=104 (19,2%)	70,2 (67,1;76,6); 71,2±6,6	-1,65 (-3,36;-2,40); -2,40±3,59	3,47 (2,65;3,73); 3,73±1,62
ОГ/ОН, n=116 (21,5%)	64,3 (60,1;68,6); 64,3±8,4	-0,18 (-1,00;-0,27); -0,27±1,39	2,47 (1,96;3,07) 2,52±0,89
Норма/norm, n=125 (23,1%)	63,6 (58,7;68,6); 63,7±8,3	-0,70 (-2,10;0,21); -1,07±1,95	2,62 (2,1;3,3); 2,76±1,03
«ПЭГ-» /unilateral PEG, n=55 (10,3%)	69,6 (65,4;75,0); 70,2±7,3	-1,0 (-2,18;-1,26); -1,26±2,38	2,86 (2,49;3,61); 3,12±1,08
Статистическая значимость Statistical significance	$W_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=6522$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,16$ $W_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=11108$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=4,063e-07$ $W_{\text{ПОУГ vs Н}}=12208$; $p_{\text{ПОУГ vs Н}}=2,844e-08$ $W_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=3814,5$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,92$ $W_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=9124,5$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=5,373e-11$ $W_{\text{ПЭГ vs Н}}=9942$; $p_{\text{ПЭГ vs Н}}=5,39e-12$ $W_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=3171,5$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,26$ $W_{\text{ОГ vs Н}}=7673$; $p_{\text{ОГ vs Н}}=0,43$ $W_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=1843$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=8,466e-06$ $W_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=1897,5$; $p_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=1,744e-06$	$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=-0,554$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,71024$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=-4,972$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=1$ $T_{\text{ПОУГ vs Н}}=-2,464$; $p_{\text{ПОУГ vs Н}}=0,99298$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=2,233$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,0130$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-5,089$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=1$ $T_{\text{ПЭГ vs Н}}=-2,778$; $p_{\text{ПЭГ vs Н}}=0,99717$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=2,561$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,00535$ $T_{\text{ОГ vs Н}}=2,534$; $p_{\text{ОГ vs Н}}=0,00578$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=-1,709$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,95600$ $T_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,254$; $p_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,39978$	$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=1,235$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,10876$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=6,031$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=1,53e-09$ $T_{\text{ПОУГ vs Н}}=4,122$; $p_{\text{ПОУГ vs Н}}=2,17e-05$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=-1,955$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,9744$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=6,693$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=2,76e-11$ $T_{\text{ПЭГ vs Н}}=4,935$; $p_{\text{ПЭГ vs Н}}=5,36e-07$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=-2,825$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,99755$ $T_{\text{ОГ vs Н}}=-1,956$; $p_{\text{ОГ vs Н}}=0,97453$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=2,792$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,00271$ $T_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=1,287$; $p_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,09936$

За период наблюдения в группах ПОУГ и ПЭГ статистически значимо изменилась ЦТР — достоверно уменьшилась на 6 и 4 мкм соответственно ($V_{\text{ПОУГ}}=4785$; $p_{\text{ПОУГ}}=7,993e-10$; $V_{\text{ПЭГ}}=1947$; $p_{\text{ПЭГ}}=0,01$), что, скорее всего, связано с применением гипотензивной терапии.

На момент включения в исследование некоррегированная (МНОЗ) и коррегированная (МКОЗ) острота зрения, рефракция, кератометрия, ПЗО представлены в табл. 6 и 7.

МНОЗ статистически значимо не отличалась ни в одной группе, однако МКОЗ была несколько ниже в группах ПОУГ и ПЭГ, хотя и была близка к 1,0, по сравнению с ОГ и группой нормы. Рефракция достоверно отличалась лишь в группах ПОУГ и «ПЭГ-», и была более гиперметропична примерно на 0,75 дптр в группе «ПЭГ-» ($W=2800$; $p=0,003$).

Кератометрические показатели и ПЗО были сопоставимы во всех группах ($p>0,005$).

Критерии включения и невключения

Критерии включения: регион проживания — город Челябинск; пациенты с ПОУГ, ПЭГ, ОГ¹ и здоровые пациенты, в группу «ПЭГ-» вошли контрлатеральные глаза пациентов с односторонней ПЭГ (с углом передней камеры средней ширины), возраст

¹ В группу офтальмогипертензия отнесены пациенты с повышенным ВГД, имеющие факторы риска развития глаукомы (глаукома у родственников, тонкая роговица, изменение переднего отрезка глаза, изменения в области головки зрительного нерва, предполагаемая длительная продолжительность жизни) и при этом нормальные поля зрения и отсутствие изменений по данным ОСТ.

на момент включения в исследования — от 45 до 89 лет (средний, пожилой и старческий возраст, по классификации Всемирной Организации Здравоохранения от 2012 г., www.who.int/ru); клиническая рефракция в диапазоне $\pm 6,0$ дптр и астигматизм $\pm 3,0$ дптр; длина переднезадней оси (ПЗО) не более 28 мм; показатель центральной толщины роговицы (ЦТР) — любой; режим местной антиглаукомной гипотензивной терапии — на момент включения в исследование любой. Критерии невключения: любая другая форма первичной глаукомы, кроме указанной выше; выраженные помутнения оптических сред, препятствующие выполнению периметрических исследований с помощью стандартной автоматической периметрии (САП); заболевания сетчатки (возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — кроме первой и второй стадий по классификации AREDS, состояния после окклюзий сосудов сетчатки, диабетическая ретинопатия и др., как это принято согласно методике проведения клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov>); оперативное офтальмологическое лечение в анамнезе, травмы и заболевания органа зрения, затрудняющие проведение тонометрии по Маклакову, а также общие заболевания, требующие гормональной терапии.

Верификация диагнозов и методы

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Диагноз глаукомы была установлен на основании данных офтальмоскопии, тонометрии по Маклакову грузом 10 г, САП,

Таблица 4. Распределение уровня ВГД по группам наблюдения, на момент верификации диагноза, включения в исследование (данные эластотонетрии*), мм рт.ст.

Table 4. Baseline IOP in groups (elastotonometry*), mm Hg

ВГД (мм рт.ст.) IOP (mm Hg)	ПОУГ/ POAG, n=140 (25,9%)	ПЭГ/PEG, n=104 (19,2%)	ОГ/ОН, n=116 (21,5%)	Норма/ norm, n=125 (23,1%)	«ПЭГ-»/ unilateral PEG, n=55 (10,3%)	Статистическая значимость Statistical significance
Выявление заболевания Diagnosis verification	25 (24;27) 25,63±2,6	25,35 (24;27,7) 25,79±3,3	25 (24;26); 25,08±1,8	23 (21,1;24); 22,81±2,1	23 (21;24,5); 22,81±2,2	W_{поуг} vs пэг=6893; p_{поуг} vs пэг=0,47 W_{поуг} vs ог=8998; p_{поуг} vs ог=0,13 W_{поуг} vs n=; p_{поуг} vs n=2,2e-16 W_{пэг} vs «пэг-»=6195,5; p_{пэг} vs «пэг-»=2,5e-11 W_{пэг} vs ог=6926,5; p_{пэг} vs ог=0,055 W_{пэг} vs n=10182; p_{пэг} vs n=1,377e-13 W_{ог} vs «пэг-»=4436,5; p_{ог} vs «пэг-»=1,045e-08 W_{ог} vs n=11684; p_{ог} vs n=2,2e-16 W_n vs «пэг-»=5065,5; p_{ог} vs «пэг-»=3,682e-10 W_n vs «пэг-»=3404; p_n vs «пэг-»=0,918
P ₅	17,0 (16,0;18,0); 17,24±1,7	17,0 (15,5;18,1); 16,99±2,0	18,25 (17,19,1); 18,18±1,9	17 (16;17,5); 16,85±1,6	16,1 (15;17,5); 16,48±1,52	W_{поуг} vs пэг=7926; p_{поуг} vs пэг=0,23 W_{поуг} vs ог=5643; p_{поуг} vs ог=2,57e-0,5 W_{поуг} vs n=9982,5; p_{поуг} vs n=0,04 W_{пэг} vs «пэг-»=4873,5; p_{пэг} vs «пэг-»=0,003 W_{пэг} vs ог=3934,5; p_{пэг} vs ог=8,44e-0,6 W_{пэг} vs n=6709,5; p_{пэг} vs n=0,67 W_{ог} vs «пэг-»=3254,5; p_{ог} vs «пэг-»=0,15 W_{ог} vs n=10454; p_{ог} vs n=2,95e-0,9 W_{ог} vs «пэг-»=4840,5; p_{ог} vs «пэг-»=4,66e-0,8 W_n vs «пэг-»=3897,5; p_n vs «пэг-»=0,152
P ₁₀	22,0 (21,0;24,0); 22,0±1,88	22,0 (20,88;24,0); 22,46±2,19	23,6 (22,1;25,0); 23,69±1,9	22,3 (21,2;23,5); 22,33±1,6	21,5 (20,0;23,0); 21,68±1,7	W_{поуг} vs пэг=7442,5; p_{поуг} vs пэг=0,76 W_{поуг} vs ог=5220,5; p_{поуг} vs ог=8,28e-0,7 W_{поуг} vs n=8967; p_{поуг} vs n=0,72 W_{пэг} vs «пэг-»=4778,5; p_{пэг} vs «пэг-»=0,008 W_{пэг} vs ог=3958,5; p_{пэг} vs ог=1,06e-05 W_{пэг} vs n=6510,5; p_{пэг} vs n=0,98 W_{ог} vs «пэг-»=3432; p_{ог} vs «пэг-»=0,03 W_{ог} vs n=10366; p_{ог} vs n=7,68e-09 W_{ог} vs «пэг-»=4980,5; p_{ог} vs «пэг-»=3,08e-09 W_n vs «пэг-»=4239; p_n vs «пэг-»=0,01
P ₁₅	27,0 (26,0;); 27,64±2,0	27,0 (25,95;29); 27,65±2,4	29,0 (27,5;30,1); 28,89±1,9	27,1 (26,3;29,0); 27,52±1,7	27,0 (25,8;28,0); 26,99±1,9	W_{поуг} vs пэг=7490; p_{поуг} vs пэг=0,69 W_{поуг} vs ог=5059; p_{поуг} vs ог=1,96e-07 W_{поуг} vs n=8759,5; p_{поуг} vs n=0,98 W_{пэг} vs «пэг-»=4519; p_{пэг} vs «пэг-»=0,05 W_{пэг} vs ог=3945,5; p_{пэг} vs ог=9,40e-06 W_{пэг} vs n=6347; p_{пэг} vs n=0,75 W_{ог} vs «пэг-»=3248,5; p_{ог} vs «пэг-»=0,15 W_{ог} vs n=10212; p_{ог} vs n=3,99e-08 W_{ог} vs «пэг-»=4858; p_{ог} vs «пэг-»=3,35e-08 W_n vs «пэг-»=4050; p_n vs «пэг-»=0,05
Эластоподъем Elastic elevation	10,4 (9,5;11,0); 10,4±1,1	10,5 (10,0;11,5); 10,6±1,2	10,9 (10,0;11,93); 10,7±1,4	10,9 (10,0;11,5); 10,6±1,4	11,0 (9,5;11,2); 10,5±1,1	W_{поуг} vs пэг=6317; p_{поуг} vs пэг=0,07 W_{поуг} vs ог=6838; p_{поуг} vs ог=0,02 W_{поуг} vs n=7584; p_{поуг} vs n=0,06 W_{пэг} vs «пэг-»=3434,5; p_{пэг} vs «пэг-»=0,24 W_{пэг} vs ог=5746; p_{пэг} vs ог=0,54 W_{пэг} vs n=6431,5; p_{пэг} vs n=0,89 W_{ог} vs «пэг-»=2961; p_{ог} vs «пэг-»=0,71 W_{ог} vs n=7537; p_{ог} vs n=0,59 W_{ог} vs «пэг-»=3456; p_{ог} vs «пэг-»=0,37 W_n vs «пэг-»=3537,5; p_n vs «пэг-»=0,75
Статистическая значимость Statistical significance	V ₀ vs 10=8693; p ₀ vs 10=2,2e-16	V ₀ vs 10=4042; p ₀ vs 10=1,138e-12	V ₀ vs 10=4303; p ₀ vs 10=2,158e-08	V ₀ vs 10=2935,5; p ₀ vs 10=0,02	V ₀ vs 10=900,5; p ₀ vs 10=0,003	С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения достоверный p-уровень значимости принят 0,005 Allowing for the Bonferroni correction for multiple comparisons, p-value considered significant at 0,005
С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения достоверный p-уровень значимости принят 0,016 Allowing for the Bonferroni correction for multiple comparisons, p-value considered significant at 0,016						

Примечание: * — модифицированная эластотонетрия по Аветисову С.Э., Бубновой И.А., Антонову А.А., грузом 5; 10; 15 г [49].

Note: * — modified elastotonometry by Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A., using weights of 5; 10; 15 g [49].

Таблица 5. ЦТР по группам наблюдения, на момент верификации диагноза и включения в исследование, мкм

Table 5. Baseline central corneal thickness (CCT) in groups, μm

Отличий по группам наблюдения с учетом возраста не выявлено $p>0,05$ <i>Nosignificant difference accounting for age was found</i>	ПОУГ/POAG, $n=140$ (25,9%)	ПЭГ/PEG, $n=104$ (19,2%)	ОГ/ОН, $n=116$ (21,5%)	Норма/norm, $n=125$ (23,1%)	«ПЭГ-»/unilateral PEG, $n=55$ (10,3%)
ЦТР в начале заболевания CCT at the diagnosis verification timepoint	546 (533;562) 545 $\pm$ 28	532 (515;550) 534 $\pm$ 31	549 (526;567) 546 $\pm$ 27	542 (518;563) 540 $\pm$ 32	535 (519;560) 538 $\pm$ 34
ЦТР на момент включения в исследование Baseline CCT	541 (525;558) 539 $\pm$ 28	530 (514;546) 530 $\pm$ 29	548 (526;564) 545 $\pm$ 28	543 (519;563) 542 $\pm$ 29	540 (518;554) 554 $\pm$ 28
Статистическая значимость на момент диагностирования и включения в исследование Statistic significance at corresponding timepoints	$V=4785$; $p=7,993e-10$	$V=1947$; $p=0,01$	$t=1,7051$; $p=0,09$	$t=-1,59$; $p=0,11$	$t=0,523$; $p=0,60$

Таблица 6. Острота зрения и рефракция на момент включения в исследование

Table 6. Baseline visual acuity and refraction

Диагноз Diagnosis	МНОЗ NCVA	МКОЗ BCVA	Рефракция (дптр) Refraction (dprr)
ПОУГ/POAG, $n=140$ (25,9%)	0,5 (0,3;0,7); 0,49 $\pm$ 0,28	0,9 (0,7;1); 0,82 $\pm$ 0,19	0,0 (-1,5;1,0); -0,39 $\pm$ 2,17
ПЭГ/PEG, $n=104$ (19,2%)	0,5 (0,3;0,7); 0,49 $\pm$ 0,27	0,9 (0,7;1,0); 0,82 $\pm$ 0,2	0,25 (-1,0;1,25); 0,20 $\pm$ 1,76
ОГ/ОН, $n=116$ (21,5%)	0,5 (0,2;0,7); 0,51 $\pm$ 0,31	1,0 (0,9;1,0); 0,91 $\pm$ 0,14	0,0 (-1,0;1,8); 0,10 $\pm$ 2,13
Норма/Norm, $n=125$ (23,1%)	0,7 (0,3;0,8); 0,56 $\pm$ 0,33	1,0 (0,8;1,0); 0,90 $\pm$ 0,14	0,0 (-1,0;0,75); -0,29 $\pm$ 2,28
«ПЭГ-» /unilateral PEG, $n=55$ (10,3%)	0,5 (0,25;0,7); 0,5 $\pm$ 0,29	0,9 (0,7;1,0); 0,85 $\pm$ 0,17	0,75 (-0,5;1,5); 0,59 $\pm$ 2,10
Статистическая значимость Statistical significance	$W_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=7264,5$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,97$ $W_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=7832$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,62$ $W_{\text{ПОУГ vs Н}}=7432,5$; $p_{\text{ПОУГ vs Н}}=0,03$ $W_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=3752$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,78$ $W_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=3883$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=0,75$ $W_{\text{ПЭГ vs Н}}=5605$; $p_{\text{ПЭГ vs Н}}=0,07$ $W_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=2799$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,82$ $W_{\text{ОГ vs Н}}=6507,5$; $p_{\text{ОГ vs Н}}=0,16$ $W_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=3221,5$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,91$ $W_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=3855,5$; $p_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,19$	$W_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=7156$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,81$ $W_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=5536$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=2,5e-06$ $W_{\text{ПОУГ vs Н}}=6502$; $p_{\text{ПОУГ vs Н}}=0,00013$ $W_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=3440$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,23$ $W_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=4316,5$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=6,49e-05$ $W_{\text{ПЭГ vs Н}}=5030$; $p_{\text{ПЭГ vs Н}}=0,001$ $W_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=2619$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,36$ $W_{\text{ОГ vs Н}}=7806,5$; $p_{\text{ОГ vs Н}}=0,23$ $W_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=3857,5$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,01$ $W_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=3929,5$; $p_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,09$	$W_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=6138$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,03$ $W_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=6915$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,04$ $W_{\text{ПОУГ vs Н}}=8467,5$; $p_{\text{ПОУГ vs Н}}=0,65$ $W_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=2800$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,003$ $W_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=5972$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=0,89$ $W_{\text{ПЭГ vs Н}}=7260,5$; $p_{\text{ПЭГ vs Н}}=0,12$ $W_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=2485,5$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,17$ $W_{\text{ОГ vs Н}}=7954$; $p_{\text{ОГ vs Н}}=0,19$ $W_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=2824$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,22$ $W_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=2563$; $p_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,006$

С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения достоверный p -уровень значимости принят 0,005
Allowing for the Bonferroni correction for multiple comparisons, p -value considered significant at 0,005

Note: NCVA — non-corrected visual acuity, BCVA — best-corrected visual acuity.

выполненной на периметре для определения поля зрения Centerfield II, OCULUS «Optikgerate GmbH» (Germany) с использованием программы пороговой периметрии Threshold 30-2. При анализе результатов САП определяли среднюю светочувствительность сетчатки (MD) и стандартное отклонение светочувствительности сетчатки (PSD).

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение (нормальность распределения

Таблица 7. Кератометрия и ПЗО на момент включения в исследование
Таблица 7. *Baseline keratometry and anterior-posterior axis of the eye*

Диагноз Diagnosis	Keratometry (dioptries)	Кератометрия (мм) Keratometry (mm)	ПЗО (мм) AP-axis (mm)
ПОУГ/POAG, n=140 (25,9%)	44,75 (44;45,5); 44,73±1,3	7,55 (7,41;7,66); 7,54±0,22	23,65 (23,00;24,8); 23,90±1,27
ПЭГ/PEG, n=104 (19,2%)	44,5 (43,5;45,25); 44,46±1,5	7,58 (7,45;7,76); 7,60±0,28	23,75 (23,20;24,32); 23,83±1,03
ОГ/ОН, n=116 (21,5%)	44,62 (43,75;46,0); 44,7±1,5	7,55 (7,34;7,7); 7,58±0,28	23,70 (23,07;24,20); 23,69±1,00
Норма/Norm, n=125 (23,1%)	44,5 (43,75;45,25); 44,5±1,27	7,54 (7,42;7,70); 7,56±0,24	23,80 (23,30;24,40); 23,80±1,06
«ПЭГ-» /unilateral PEG, n=55 (10,3%)	44,0 (43,25;45,25); 44,31±1,5	7,66 (7,44;7,82); 7,62±0,25	23,80 (23,30;24,45); 23,78±1,10

С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения достоверный p-уровень значимости принят 0,005, при сравнении всех групп $p > 0,005$
Allowing for the Bonferroni correction for multiple comparisons, p-value considered significant at 0,005, when comparing all groups $p > 0,005$

проверялась с помощью теста Шапиро – Уилка, гомогенность дисперсии — с помощью теста Бартлетта), представлены в формате $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате Me (Q25%; Q75%), где Me — медиана, Q25% и Q75% — квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения 2 независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t-критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких выборок использовался критерий Уилкоксона. Для анализа групп наблюдения с учетом различий возраста наблюдаемых использовался ковариационный анализ с поправкой Тьюки на множественные сравнения. Для анализа отличий эмпирического распределения номинативных данных по сравнению с теоретическим для двумерных таблиц сопряженности использовался χ^2 Пирсона. С целью анализа взаимосвязи между признаками при нормальном распределении применяли коэффициент корреляции Пирсона, а при отличном от нормального распределения применялся коэффициент корреляции Спирмена, а критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $< 0,05$, при сравнении межгрупповых отличий использовалась поправка Бенферрони на множественные сравнения.

Результаты и обсуждение

Средний срок наблюдения с момента постановки диагноза по всем группам составил 3,55 (1,0;5,7); $4,33 \pm 4,3$ года, распределение продолжительности наблюдения по группам представлено в табл. 8, ожидаемо продолжительность наблюдения за здоровыми пациентами и за пациентами с офтальмогипертензией были меньше.

Уровень офтальмотонуса на момент включения в исследование достоверно снизился в группах, получающих лечение (табл. 4). За период наблюдения пациентам была усилена терапия, распределение терапии на старте заболевания и на момент включения в исследование представлены в табл. 9 и 10.

Всего на старте лечения использовалось 11 различных сочетаний лечения, 9 пациентам проведено оперативное лечение — синустрабекулэктомия (СТЭ: 5 пациентам из группы ПЭГ, 2 пациентам из группы ПОУГ и одному пациенту с офтальмогипертензией). На момент включения в исследование количество различных сочетаний лекарственных препаратов и оперативного лечения составило 18. Оперативное лечение потребовалось на 31 глазу: 17 глаз с ПЭГ, 8 глаз с ПОУГ и 5 глаз группы «ПЭГ-», а также на одном глазу у пациента с офтальмогипертензией.

С момента начала заболевания до включения в исследование светочувствительность сетчатки изменилась во всех группах: соответственно за 4,9 (2,6;6,6); $5,84 \pm 5,0$ и 4,7 (2,1;6,4); $5,31 \pm 4,4$ года статистически достоверно показатель MD уменьшился, а PSD увеличился в группе ПОУГ; в группах ПЭГ и ОГ достоверно уменьшился только MD за 4,7 (2,1;6,4); $5,31 \pm 4,4$ и 3,3 (0,9;5,1); $3,96 \pm 3,8$ года соответственно; незначительно, но все же уменьшился PSD у здоровых пациентов за 1,1 (0,1;3,9); $2,20 \pm 2,4$ года, что вполне можно объяснить эффектом «научения» в процессе повторяющихся обследований; в группе «ПЭГ-» за 3,2 (0,95;4,9); $4,22 \pm 4,6$ года незначительно уменьшился только MD, но также статистически значимо.

Таким образом, для пациентов, наблюдающихся больше года ($n=413$), в среднем по всем наблюдениям изменения светочувствительности сетчатки MD произошли за год на $-0,13$ ($-0,43;0,04$); $-0,24 \pm 0,68$ дБ в год, а PSD на $0,00$ ($-0,17;0,17$); $-0,001 \pm 0,54$ дБ. Однако, как и следовало ожидать, по группам изменения светочувствительности

Таблица 8. Продолжительность наблюдения по группам
Table 8. Follow-up duration

	ПОУГ/POAG, n=140 (25,9%)	ПЭГ/PEG, n=104 (19,2%)	ОГ/ОН, n=116 (21,5%)	Норма/norm, n=125 (23,1%)	«ПЭГ-»/unilateral PEG, n=55 (10,3%)
Продолжительность наблюдения (лет) <i>Folow-up duration (years)</i>	4,9 (2,6;6,6); 5,84±5,0	4,7 (2,1;6,4); 5,31±4,4	3,3 (0,9;5,1); 3,96±3,8	1,1 (0,1;3,9); 2,20±2,4	3,2 (0,95;4,9); 4,22±4,6
Статистическая значимость <i>Statistical significance</i>	$W_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=7569$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,59$ $W_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=10243$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,0003$ $W_{\text{ПОУГ vs N}}=13580$; $p_{\text{ПОУГ vs N}}=8,65e-15$ $W_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=4902$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,003$ $W_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=7324$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=0,006$ $W_{\text{ПЭГ vs N}}=9770,5$; $p_{\text{ПЭГ vs N}}=5,53e-11$ $W_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=3506,5$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,01$ $W_{\text{ОГ vs N}}=9381,5$; $p_{\text{ОГ vs N}}=7,98e-05$ $W_{\text{ОГ vs ПЭГ}}=3185$; $p_{\text{ОГ vs ПЭГ}}=0,98$ $W_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=2392,5$; $p_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=0,001$				
С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения достоверный p-уровень значимости принят 0,005 Allowing for the Bonferroni correction for multiple comparisons, p-value considered significant at 0,005					

Таблица 9. Терапия на старте заболевания
Table 9. Therapeutic regimen at diagnosis verification

	ПОУГ/POAG, n=140 (25,9%)	ПЭГ/PEG, n=104 (19,2%)	ОГ/OH, n=116 (21,5%)	Норма/norm, n=125 (23,1%)	«ПЭГ-»/unilateral PEG, n=55 (10,3%)
АМ / α -А	1	1	0	0	1
ББ / BB	62	35	22	0	11
ББ+АМ / BB + α -А	2	0	0	0	1
ББ+ИКА / BB+CAI	4	2	1	0	3
ББ+ПГ / BB+PA	1	5	0	0	1
ББ+ПГ+ИКА / BB+PA+CAI	2	4	0	0	1
ББ+ПГ+ИКА+АМ / PA+ α -А	0	1	0	0	0
ББ+СТЭ / BB+trabeculectomy	2	1	2	0	0
Нет / no regimen	1	20	45	125	19
ПГ / PA	64	32	47	0	18
СТЭ / trabeculectomy	0	4	0	0	0
$\chi^2=356,51$; $p=2,2e-16$					

Примечание: АМ — адrenomиметики; ББ — бета-блокаторы; ИКА — ингибиторы карбоангидразы; ПГ — аналоги простагландинов; СТЭ — синустрабекулэктомия.

Note: α -А — adrenoceptor agonist; BB — beta-blockers; CAI — carbonic anhydrase inhibitor; PA — prostaglandin analogues.

сетчатки разнились. Так, в группе ПОУГ (n=129) изменения за год светочувствительности сетчатки составили MD -0,23 (-0,58;0,0); -0,31±0,59 и PSD 0,05 (-0,08;0,28); 0,15±0,52 дБ. В группе ПЭГ (n=88) MD изменился на -0,32 (-0,69;0,0); -0,45±0,72 и PSD — на 0,0025 (-0,12;0,0001); 0,0001±0,42 дБ в год. При ОГ (n=86) и норме (n=69) изменения были менее выраженные: MD на -0,03 (-0,21;0,08); -0,02±0,46; а PSD на -0,01 (-0,25;0,05); -0,1±0,35 дБ и MD на 0,0 (-0,3;0,1); -0,05±0,53, PSD -0,03 (-0,23; 0,0); -0,17±0,76 дБ соответственно, в группе «ПЭГ-» (n=41) за год светочувствительность сетчатки MD также изменялась на -0,14 (-0,39;0,05); -0,34±1,1 дБ; а PSD на 0,0 (-0,16;0,13); 0,01±0,55 дБ в год. Таким образом, несмотря на существенное снижение ВГД

на фоне гипотензивного лечения при обоих вариантах глаукомы, как было показано и в предыдущем нашем исследовании [40, 41], прогрессирование глаукомного процесса продолжалось, но скорость прогрессирования была выше при ПЭГ, статистическая значимость представлена в табл. 11, необходимы дальнейшие исследования для объяснения причин более быстрого прогрессирования глаукомного процесса при ПЭГ.

Таким образом, на момент включения в исследование статистически значимые отличия, с учетом возраста пациентов, MD был выше в группе «ПЭГ-» по сравнению с группами ПОУГ и ПЭГ, а PSD ниже во всех группах без глаукомы по сравнению с группами ПОУГ и ПЭГ.

Таблица 10. Терапия в момент включения в исследование

Table 10. Baseline therapeutic regimen

	ПОУГ/POAG, n=140 (25,9%)	ПЭГ/PEG, n=104 (19,2%)	ОГ/ОН, n=116 (21,5%)	Норма/norm, n=125 (23,1%)	«ПЭГ-»/unilateralPEG, n=55 (10,3%)
ББ+ИКА/BB+CAI	2	0	0	0	0
ББ+ИКА+АМ+СТЭ BB+CAI+α-A+trabeculectomy	0	1	0	0	0
ББ+ПГ / BB+PA	42	16	14	0	6
ББ+ПГ+АМ / BB+PA+α-A	2	0	0	0	0
ББ+ПГ+ИКА / BB+PA+CAI	45	28	10	0	7
ББ+ПГ+ИКА+АМ BB+PA+CAI+α-A	0	2	2	0	1
ББ+ПГ+ИКА+АМ+НГСЭ BB+PA+CAI+α-A+NPDS	1	1	0	0	1
ББ+ПГ+ИКА+АМ+СТЭ BB+PA+CAI+α-A+trab	0	4	0	0	1
ББ+ПГ+ИКА+АМ+СТЭ+НГСЭ BB+PA+CAI+α-A	1	1	0	0	1
ББ+ПГ+ИКА+СТЭ BB+PA+CAI+trabeculectomy	3	2	0	0	1
ББ+ПГ+СТЭ BB+PA+trabeculectomy	1	2	0	0	0
НГСЭ / NPDS	0	1	0	0	0
Нет / Noregimen	0	1	55	125	18
ПГ / PA	41	40	32	0	18
ПГ+ИКА / PA+CAI	0	0	2	0	0
ПГ+НГСЭ / PA+NPDS	0	1	0	0	0
ПГ+СТЭ / PA+trabeculectomy	2	1	0	0	1
СТЭ / trabeculectomy	0	3	1	0	0
$\chi^2=438,89$; $p=2,2e-16$					

Примечание: АМ — адrenomиметики; ББ — бета-блокаторы; ИКА — ингибиторы карбоангидразы; ПГ — аналоги простагландинов; СТЭ — синустрабекулэктомия; НГСЭ — непроникающая глубокая склерэктомия.

Note: α-A — adrenoceptor agonist; BB — beta-blockers; CAI — carbonic anhydrase inhibitor; PA — prostaglandin analogues, NPDS — non-penetrating deep sclerectomy.

Вместе с тем показатель PSD в группах ПОУГ и ПЭГ был сопоставим, так же как и в группах ОГ и нормы, и лишь у пациентов с «ПЭГ-» PSD был достоверно выше по сравнению с пациентами без глаукомы, в то же время не отличался от ПОУГ и ПЭГ, что идет вразрез с данными MD. Это несоответствие, вероятно, можно объяснить разной чувствительностью и специфичностью данных характеристик на начальных стадиях глаукомы.

С момента выявления заболевания до включения в исследование показатель MD хоть и несколько уменьшился, но соотносился со всеми остальными группами на прежнем уровне, а MD в группе ОГ уменьшился более значимо и перестал отличаться от группы норма. В то же время показатель PSD с момента выявления заболевания изменился в группах с глаукомой в сторону увеличения, а в группах

ОГ и нормы остался на прежнем уровне, хотя в абсолютных значениях стал несколько меньше, а в группе «ПЭГ-» остался на прежнем уровне и в результате стал достоверно отличаться и в группах «ПЭГ-» с нормой.

В результате статистически значимые изменения с момента выявления заболевания до включения в исследование по показателю MD наблюдались во всех группах, кроме нормы, а по показателю PSD — в группах ПОУГ, ОГ (на уровне статистически значимой тенденции) и нормы, но при ПОУГ произошло его увеличение, а в группах нормы и ОГ — уменьшение.

Таким образом, динамика показателей светочувствительности сетчатки за год статистически значимо менялась в группах с глаукомой и без нее, но при состояниях, угрожаемых развитием глаукомы (пациенты с ОГ и «ПЭГ-»), сохраняется тенденция к ухудшению светочувствительности сетчатки,

Таблица 11. Светочувствительность сетчатки на момент включения в исследование и статистическая значимость в сравнении с началом заболевания

Table 11. Baseline retinal light-sensitivity and its statistical significance in relation to the disease onset

Диагноз Diagnosis	MD (дБ, dB)	PSD (дБ, dB)	Статистическая значимость при сравнении с выявлением заболевания Statistical significance in relation to the disease manifestation
ПОУГ/POAG, n=140 (25,9%)	-2,78 (-4,88;-1,37); -3,85±4,26	3,38 (2,50;5,20); 4,10±2,33	$V_{MD}=6594$; $p_{MD}=5,981e-11$ $V_{PSD}=2657,5$; $p_{PSD}=0,0016$
ПЭГ/PEG, n=104 (19,2%)	-2,54 (-5,64;-1,4); -4,79±5,98	3,23 (2,43;5,50); 4,00±2,14	$V_{MD}=3332$; $p_{MD}=1,98e-09$ $V_{PSD}=1922,5$; $p_{PSD}=0,3145$
ОГ/ОН, n=116 (21,5%)	-0,4 (-1,11;0,10); -0,59±1,39	2,20 (1,68;2,69) 2,30±0,77	$V_{MD}=2582,5$; $p_{MD}=0,01774$ $V_{PSD}=2336$; $p_{PSD}=0,074$
Норма/Norm, n=125 (23,1%)	-0,66 (-2,10;0,11); -1,12±1,82	2,30 (1,86;2,94); 2,48±1,05	$V_{MD}=1298,5$; $p_{MD}=0,74$ $V_{PSD}=1902$; $p_{PSD}=0,0009$
«ПЭГ-» /unilateral PEG, n=55 (10,3%)	-1,4 (-2,59;-0,44); -1,96±2,19	2,88 (2,40;3,62); 3,16±1,38	$V_{MD}=712,5$; $p_{MD}=0,02$ $V_{PSD}=525$; $p_{PSD}=0,73$
Статистическая значимость Statistical significance	Статистическая значимость изменений за год. $W_{POUG \text{ vs } PEG}=6342$; $p_{POUG \text{ vs } PEG}=0,14$ $W_{POUG \text{ vs } OG}=4192,5$; $p_{POUG \text{ vs } OG}=0,002$ $W_{POUG \text{ vs } N}=3555,5$; $p_{POUG \text{ vs } N}=0,01$ $W_{POUG \text{ vs } «ПЭГ-»}=1744$; $p_{POUG \text{ vs } «ПЭГ-»}=0,001$ $W_{PEG \text{ vs } OG}=2428$; $p_{PEG \text{ vs } OG}=4,46e-05$ $W_{PEG \text{ vs } N}=2067$; $p_{PEG \text{ vs } N}=0,0006$ $W_{PEG \text{ vs } «ПЭГ-»}=997$; $p_{PEG \text{ vs } «ПЭГ-»}=4,49e-05$ $W_{OG \text{ vs } N}=3240$; $p_{OG \text{ vs } N}=0,32$ $W_{OG \text{ vs } «ПЭГ-»}=1622$; $p_{OG \text{ vs } «ПЭГ-»}=0,46$ $W_N \text{ vs } «ПЭГ-»=1164$; $p_N \text{ vs } «ПЭГ-»=0,12$		
С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения достоверный p-уровень значимости принят 0,005 Allowing for the Bonferroni correction for multiple comparisons, p-value considered significant at 0,005			

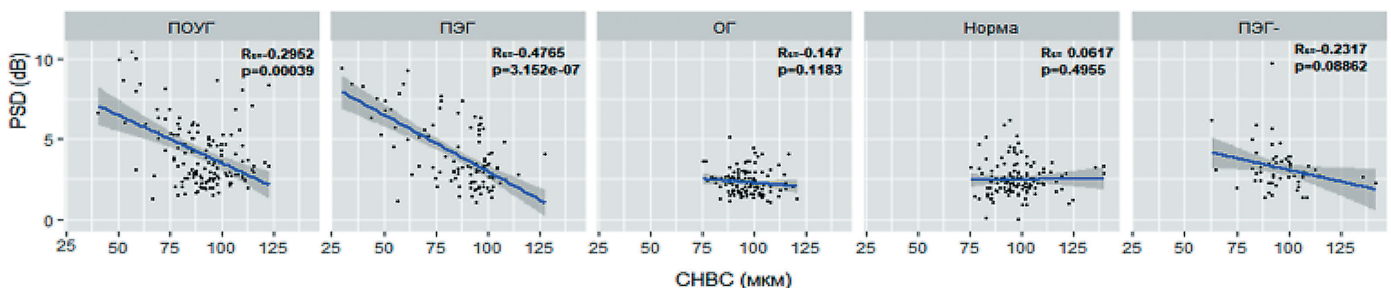


Рис. 2. Корреляция структурных и функциональных изменений по группам наблюдения

Fig. 2. Correlation between structural and functional changes in groups

что ставит перед нами вопрос: в какой момент необходимо принять решение о постановке диагноза и назначении лечения?

В табл. 12 представлены данные толщины слоя нервных волокон сетчатки (CHBC) в среднем и по сегментам ДЗН. Известно, что толщина CHBC взаимосвязана с размером ДЗН [43, 44], в нашем исследовании размеры ДЗН были сопоставимы во всех группах как по данным ОСТ, так и по данным НРТ.

Статистически значимо с учетом возраста пациентов толще CHBC был только в группе «ПЭГ-» по сравнению с ПОУГ и ПЭГ, что вполне согласуется с полученными функциональными отличиями (MD) по группам. Таким образом, группы наблюдения

сопоставимы по структурно-функциональным характеристикам и вполне согласуются с общепринятыми изменениями при глаукоме в начальной стадии, с учетом возраста пациентов. При этом и показатель PSD статистически значимо коррелировал с толщиной CHBC по группам в целом ($R_s=0,277$; $p=6,476e-11$), корреляция структурных и функциональных изменений по группам отражена на рис. 2.

Ограничения

Прием пациентами гипотензивных препаратов, как местных, так и системных, стал важным ограничением исследования, так как невозможно

Таблица 12. Распределение толщины СНВС по группам наблюдения на момент включения в исследование (данные OCT)

Table 12. Baseline retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) in groups according to OCT data

Группы Groups	Среднее CHNC AveRNFL	Нижний сегмент СНВС Inferior segment RNFL	Верхний сегмент СНВС Superior segment RNFL	Носовой сегмент СНВС Nasal segment RNFL	Височный сегмент СНВС Temporal segment RNFL
ПОУГ/POAG	92 (81,7;100); 90,2±15,6	115 (99,7;129,2); 112,6±25,9	113 (97;126,2); 110,5±23,8	66 (57;79); 67,69±14,9	69 (60;79); 70,6±15,5
ПЭГ/PEG	92 (75,7;98); 85,64±18,86	116 (87,7;126); 106,3±28,8	108,5 (93;119,2); 103,2±25	67 (56,7;79,2); 67,6±18,1	65 (55;74); 64,8±15,7
ОГ/ОН	97 (91;102); 96,9±9,1	125 (116;133); 125±13,9	117,5 (110,2;128); 119,2±13,8	73,5 (65;82,7); 73,1±13,3	70 (63,2;79); 71,1±12,5
Норма/Norm	97,5 (91;103); 98,4±11,8	122 (112;132); 122,9±18,5	122,5 (110,8;132,2); 122,2±18,8	72 (60;85); 72,2±17,4	73 (65;82); 74,7±15,2
«ПЭГ-»/ unilateral PEG	94 (91;104,5); 96,8±13,4	122 (108,5;134); 121,7±18,7	116 (107,5;127,5); 118,5±1,6	72 (65;79,5); 72,7±12,6	69 (64,5;77,5); 71,3±13,5
Статистическая значимость Statistical significance	$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=-2,32$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,98964$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=-3,037$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,99875$ $T_{\text{ПОУГ vs Н}}=-3,858$; $p_{\text{ПОУГ vs Н}}=0,99994$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=2,997$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,00142$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-4,932$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs Н}}=-5,704$; $p_{\text{ПЭГ vs Н}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=4,664$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=1,97e-06$ $T_{\text{ОГ vs Н}}=-0,754$; $p_{\text{ОГ vs Н}}=0,77432$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,498$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,30949$ $T_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=-0,088$; $p_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,53492$	$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=-2,027$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,97842$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=-3,744$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,99990$ $T_{\text{ПОУГ vs Н}}=-3,0118$; $p_{\text{ПОУГ vs Н}}=0,99867$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=2,615$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,00459$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-5,313$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs Н}}=-4,660$; $p_{\text{ПЭГ vs Н}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=4,071$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=2,7e-05$ $T_{\text{ОГ vs Н}}=0,778$; $p_{\text{ОГ vs Н}}=0,21844$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=-0,414$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,66062$ $T_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,191$; $p_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,42439$	$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=-2,611$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,9954$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=-2,804$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,9974$ $T_{\text{ПОУГ vs Н}}=-3,945$; $p_{\text{ПОУГ vs Н}}=1,0$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=2,450$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,0073$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-4,985$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs Н}}=-6,056$; $p_{\text{ПЭГ vs Н}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=4,368$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=7,54e-06$ $T_{\text{ОГ vs Н}}=-1,072$; $p_{\text{ОГ vs Н}}=0,8579$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,158$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,4373$ $T_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=-0,680$; $p_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,7515$	$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,004$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,4986$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=-2,516$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,9939$ $T_{\text{ПОУГ vs Н}}=-2,116$; $p_{\text{ПОУГ vs Н}}=0,9826$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=2,033$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,0213$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-2,313$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=0,9894$ $T_{\text{ПЭГ vs Н}}=-1,937$; $p_{\text{ПЭГ vs Н}}=0,9734$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=1,937$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,0266$ $T_{\text{ОГ vs Н}}=0,437$; $p_{\text{ОГ vs Н}}=0,3312$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=-0,016$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,5064$ $T_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,326$; $p_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,3732$	$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=-2,872$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,99788$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,429$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,33423$ $T_{\text{ПОУГ vs Н}}=-1,470$; $p_{\text{ПОУГ vs Н}}=0,92886$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,364$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,35789$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-2,250$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=0,98758$ $T_{\text{ПЭГ vs Н}}=-4,029$; $p_{\text{ПЭГ vs Н}}=0,99997$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=2,581$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,0056$ $T_{\text{ОГ vs Н}}=-1,871$; $p_{\text{ОГ vs Н}}=0,96906$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,678$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,24891$ $T_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=-0,780$; $p_{\text{Н vs «ПЭГ-»}}=0,78221$

исключить их влияние на динамику глаукомного процесса. Большинство пациентов получали несколько гипотензивных препаратов, поэтому не представляется возможным оценить индивидуальные эффекты каждого препарата по отдельности и тем более утверждать, что гипотензивное консервативное или оперативное воздействие не оказывает трофического эффекта, как показано в многочисленных исследованиях, изучавших влияние гипотензивных препаратов (простагландины [51, 52], бета-блокаторы [53], ингибиторы карбоангидразы [54, 55]) на регионарную гемодинамику [56, 57], что трактуется в настоящее время как нейротрофический эффект.

Вторым важным ограничением данной работы является территориальная и временная разобщенность OCT, КП, однако разница в проведении иссле-

дований не превышала 1 месяца, и, вероятно, при стабилизированном течении глаукомного процесса исключено искажение результатов по этой причине.

Заключение

Структурно-функциональные изменения при ПОУГ и ПЭГ на начальной стадии вполне сопоставимы с нормой и ОГ, более того, в группе «ПЭГ-» выявлены наиболее сохраненные показатели структурно-функциональных характеристик. Таким образом, на начальной стадии патологического процесса структурно-функциональные характеристики не могут быть достоверными маркерами в постановке диагноза и прогнозе развития глаукомного процесса, что особенно актуально для пациентов с ОГ и «ПЭГ-».

References

1. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Медико-экономическое многоцентровое исследование эффективности и стоимости местной гипотензивной терапии для пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ. *Офтальмология Восточная Европа*. 2015;3(26):35-51.
1. Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Medico-economic multicenter study of local hypotensive therapy efficacy and cost for patients with primary open-angle glaucoma in CIS. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2015;3(26):35-51.

2. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования российского глаукомного общества. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2012;2(8):57-69.
3. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулодистрофии с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния Multicentre stu. *Офтальмология Восточная Европа*. 2013;4:15-26.
4. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;6(3):9-16.
5. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии. *Национальный журнал глаукома*. 2013;12(2):53-60.
6. Онуфрийчук О.Н., Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Морфофункциональные изменения макулярной области сетчатки при «сухой» форме возрастной макулодистрофии (обзор). *РМЖ Клиническая Офтальмология*. 2013;14(3):123-130.
7. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А., Шаймов Т.Б., Деев Р.В. О размерах диска зрительного нерва. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(6):850-853.
8. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. *Офтальмологические ведомости*. 2014;7(1):19-27.
9. Дорофеев Д.А. Факторы риска прогрессирования глаукомы. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2014;(1-2):29-35.
10. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа*. 2014;3(22):60-71.
11. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина*. 2014;92(12):64-72.
12. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Моделирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Точка зрения Восток – Запад*. 2014;(1):94-95.
13. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Оценка клинично-инструментальных данных исследования органа зрения у больных первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(2):24-28.
14. Дорофеев Д.А., Экгардт В.Ф., Шаймов Т.Б., Деев Р.В. Повесть о размерах диска зрительного нерва. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2014;(1-2):36-40.
15. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(2):60-69.
16. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2014;9(2):74-84.
17. Дорофеев Д.А. Роль врача-офтальмолога в реализации профилактического направления национального проекта «Здоровье». *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2007;9(7):2007.
18. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Показатели офтальмотонуса на фоне различных схем местной гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой (многоцентровое исследование). *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;44(2):23-32.
19. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2015;8(1):52-69.
2. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Risk factors, pathogenic factors in progression of glaucoma by results of multicenter study of Russian Glaucoma society. *Medical and biological problems*. 2012;2(8):57-69.
3. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2013;4:15-26.
4. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. A clinical and epidemiological study of risk factors of glaucoma development and progression. *Russian Ophthalmological J*. 2013;6(3):9-16.
5. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2013;12(2):53-60.
6. Onufriichuk O.N., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Morphofunctional retinal changes in patients with non-neovascular age-related macular degeneration (literal review). *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2013;14(3):123-130.
7. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A., Shaimov T.B., Deev R.V. About the optic disc size. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2013;94(6):850-853.
8. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. A cross-impact degree and morpho-functional correlation characteristics between primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration. *Ophthalmologic vedomosti*. 2014;7(1):19-27.
9. Risk factors for the progression of glaucoma. *Bulletin of the Council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2014; (1-2):29-35.
10. Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Projected age of patients and disease duration for intensive therapeutic and prophylactic actions in primary glaucoma. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2014;3(22):60-71.
11. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S. et al. A model of primary open-angle glaucoma: manifestations and outcomes. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(12):64-72.
12. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Duration of the disease and the patients' age modeling at different primary open-angle glaucoma stages. *Tochka zreniya Vostok – Zapad*. 2014; (1): 94-95.
13. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Evaluation of clinical and instrumental data of eyes examination in patients with primary open-angle glaucoma and macular degeneration. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2014;9 (2): 24-28.
14. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A., Shaimov T.B., Deev R.V. et al. Tale about the size of optic nerve head. *Bulletin of the Council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2014;(1-2):36-40.
15. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinskii A.S. et al. Prediction of disease duration and age of patients with different primary open-angle glaucoma changes. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014;13(2):60-69.
16. Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur. *Medical and biological problems of life*. 2014; 9(2):74-84.
17. Dorofeev D.A. The role of the ophthalmologist in the implementation of the preventive direction of the national project "Health". *Electronic scientific and educational bulletin "Health and education in the XXI century"*. 2007;9(7):2007.
18. Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. The parameters of intraocular pressure related to different schemes of local hypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Problems of health and ecology*. 2015; 44(2):23-32.
19. Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Ophthalmologic vedomosti*. 2015;8(1):52-69.

20. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Клинико-математическая модель первичной открытоугольной глаукомы манифестирования и исходы. *Новости глаукомы*. 2015; (1):55-63.
21. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Эффективность и затраты на местную гипотензивную терапию у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;43(1):28-38.
22. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. 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.
23. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал*. 2015;8(3):10-22.
24. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У., Арджевнишвили Т.Д. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(2):19-34.
25. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Уровни внутриглазного давления при различном местном гипотензивном лечении при первичной открытоугольной глаукоме (многоцентровое исследование). *Офтальмология Восточная Европа*. 2016;28(1):27-42.
26. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Новости глаукомы*. 2016;(1):72-81.
27. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *Новости глаукомы*. 2016;(1):61-71.
28. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Тактика ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на практике: варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2016;15(1):170-185.
29. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У., Арджевнишвили Т.Д. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(2):19-34.
30. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Новости глаукомы*. 2016;(1):123-132.
31. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *РМЖ. Клиническая Офтальмология*. 2017;(2):74-82.
32. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2017;17(1):105-117.
33. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Гипотензивный эффект аналогов простагландинов в лечении простой и псевдоэкзофиальной открытоугольной глаукомы. *Отражение*. 2017;1(1):40-46.
34. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Возможности стартовой терапии простой и псевдоэкзофиальной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов при продвинутых стадиях заболевания. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(1):28-37.
35. Лоскутов И.А., Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Клиническая эффективность лютеинсодержащих препаратов при лечении пациентов с сочетанной патологией: первичной открытоугольной глаукомой и сухой формой возрастной макулярной дегенерацией. *Медицина*. 2017;(2):14-28.
36. Дорофеев Д.А. Эффективность лютеинсодержащих нутрицевтиков у пациентов с сочетанием первичной открытоугольной глаукомы и «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации (промежуточные результаты). *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*. 2017;18(3):165-170.
20. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Model of open angle glaucoma: manifestation and outcomes. *Glaucoma news*. 2015;(1):55-63.
21. Kuroedov A.V., Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. The efficiency and cost of local hypotensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma in CIS. *Problems of health and ecology*. 2015;43(1):28-38.
22. Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2015;16(3):111-123.
23. Kuroedov A.V., Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Cost-effectiveness ratio of local hypotensive treatment of patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma (a multicenter study). *Russian Ophthalmological Journal*. 2015;8(3):10-22.
24. Aбыsheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U., Ardzhevishvili T.D. et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016; 15(2):19-34.
25. Kuroedov A.V., Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Intraocular pressure level in various local antihypertensive therapy in primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Ophthalmology*. Eastern Europe. 2016;28(1):27-42.
26. Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Glaucoma news*. 2016;(1):72-81.
27. Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *Glaucoma news*. 2016;(1):61-71.
28. Kuroedov A.V., Aбыsheva L.D., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Management of primary open-angle glaucoma in practice: variants of medical, laser and surgical treatment. *Medical and biological problems*. 2016;15(1):170-185.
29. Aбыsheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U., Ardzhevishvili T.D. et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016;15(2):19-34.
30. Kuroedov A.V., Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Cost-effectiveness medical IOP-lowering treatment study in patients with moderate and advanced primary-open glaucoma (multicenter study). *Glaucoma news*. 2016;(1):123-132.
31. Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Arapiev M.U. et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017;(2):74-82.
32. Avdeev R.V., Aleksandroa A.S., Bakunina N.A., Basinskii A.S. et al. Structural and functional diagnostic criteria in assessing the probability of suspected glaucoma and the early-stage glaucoma. *Medical and biological problems*. 2017;17(1):105-117.
33. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Prostaglandin analogs efficiency in the treatment of simple and pseudoexfoliative open angle glaucoma. *Reflection*. 2017;1(1):40-46.
34. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Effects of prostaglandin analogues initial treatment on simple open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma in advanced stages. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017;16(1):28-37.
35. Loskutov I.A., Ekgardt V.F., Dorofeev D.A., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Clinical efficacy of lutein-containing drugs in the treatment of patients with combined pathology of primary open-angle glaucoma and non-exudative age-related macular degeneration. *Medicine*. 2017; (2): 14-28.
36. Dorofeev D.A. Clinical efficacy of lutein-containing nutraceuticals in the treatment of patients with a combination of primary open-angle glaucoma and a «dry» form of age-related macular degeneration (intermediate results) *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017;18(3): 165-170.

37. Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У., Бакунина Н.А. и др. Подозрение и начальная стадия глаукомы: дифференциально-диагностические критерии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(4):5-15.
38. Ловпаче Д.Н., Дорофеев Д.А. Фармакоэкономическая целесообразность применения бесконсервантной терапии при лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с синдромом «сухого глаза» (промежуточные результаты). *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*. 2017;18(3):195-200.
39. Hollo G. Exfoliation syndrome and systemic cardiovascular diseases. *J Glaucoma*. 2014;23(8 Suppl 1):9-11. doi: 10.1097/jig.0000000000000116.
40. Visontai Z., Horvath T., Kollai M., Hollo G. Decreased cardiovascular regulation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2008;17(2):133-138. doi: org/10.1097/jig.0b013e3181379d67.
41. Баранов В.И., Брежнев А.Ю. Псевдоэкзофолиативный синдром в Центральной России: клинико-эпидемиологическое исследование. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;5(1):22-24.
42. Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Куроедов А.В. Псевдоэкзофолиативная глаукома и простая первичная открытоугольная глаукома: найти 10 отличий. *Офтальмологические ведомости*. 2012; 5(4): 45-50.
43. Streeten B.W., Li Z.Y., Wallace R.N., Eagle R.C., Keshgegian A.A. Pseudoexfoliative fibrillography in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* (Chicago, 1960) 1992; 110(12):1757-1762. doi: 10.1001/archophth.1992. 01080240097039.
44. Cahill M., Early A., Stack S., Blayney A.W., Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye (Lond)*. 2002;16(3):261-266. doi: 10.1038/sj.eye.6700011.
45. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O.H. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):921-937. doi: 10.1016/j.ajo.2006.01.047.
46. Ritch R., Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(4):265-315. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00196-x.
47. Нестеров А.П., Бунин А.Я. О новой классификации первичной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1977;5:38.
48. Bengtsson B., Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):343-353. doi:10.1016/j.ajo.2007.09.038.
49. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Еще раз о диагностических возможностях эластотометрии. *Вестник офтальмологии*. 2008;124(5):19-22.
50. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2009;9(4):30-33.
51. Tamaki Y., Nagahara M., Araie M., Tomita K., Sandoh S., Tomidokoro A. Topical latanoprost and optic nerve head and retinal circulation in humans. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001;17(5):403-411. doi: 10.1089/108076801753266785.
52. Makimoto Y., Sugiyama T., Kojima S., Azuma I. Long-term effect of topically applied isopropyl unoprostone on microcirculation in the human ocular fundus. *Jpn J Ophthalmol*. 2002;46(1):31-35. doi: 10.1016/s0021-5155(01)00454-3.
53. Tamaki Y., Araie M., Tomita K., Nagahara M. Effect of topical betaxolol on tissue circulation in the human optic nerve head. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999;15(4):313-321. doi: org/10.1089/jop.1999.15.313.
54. Tamaki Y., Araie M., Muta K. Effect of topical dorzolamide on tissue circulation in the rabbit optic nerve head. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(5):386-391. doi: 10.1016/s0021-5155(99)00093-3.
55. Ohguro I., Ohguro H. The effects of a fixed combination of 0.5% timolol and 1% dorzolamide on optic nerve head blood circulation. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(4):392-396. doi: 10.1089/jop.2011.0243.
56. Mayama C., Araie M. Effects of antiglaucoma drugs on blood flow of optic nerve heads and related structures. *Jpn J Ophthalmol*. 2013;57(2):133-149. doi: 10.1007/s10384-012-0220-x.
57. Costa V.P., Harris A., Stefánsson E., Flammer J., Krieglstein G.K., Orzalesi N. et al. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(6):769-805. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00064-8.
57. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U., Bakunina N.A. et al. Suspected glaucoma and early stage glaucoma: differential diagnostic criteria. *Russian Ophthalmological J*. 2017;10(4):5-15.
58. Lovpache Dzh.N., Dorofeev D.A. Pharmacoeconomic expediency of the use of preservative-free therapy in the treatment of primary open-angle glaucoma in patients with the dry eyes syndrome (intermediate results) *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017;18(3):195-200.
39. Hollo G. Exfoliation syndrome and systemic cardiovascular diseases. *J Glaucoma*. 2014;23(8 Suppl 1):9-11. doi: 10.1097/jig.0000000000000116.
40. Visontai Z., Horvath T., Kollai M., Hollo G. Decreased cardiovascular regulation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2008;17(2):133-8. doi: org/10.1097/jig.0b013e3181379d67.
41. Baranov V.I., Brezhnev A.Yu. Pseudoexfoliation syndrome in Central Russia: a clinical and epidemiological study. *Russian Ophthalmological J*. 2012;5(1):22-24.
42. Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Kuroedov A.V. Pseudoexfoliative glaucoma vs primary open angle glaucoma. *Ophthalmologic vedomosti*. 2012; 5(4):45-50.
43. Streeten B.W., Li Z.Y., Wallace R.N., Eagle R.C., Keshgegian A.A. Pseudoexfoliative fibrillography in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* (Chicago, 1960) 1992; 110(12):1757-1762. doi: 10.1001/archophth.1992. 01080240097039.
44. Cahill M., Early A., Stack S., Blayney A.W., Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye (Lond)*. 2002;16(3):261-266. doi: 10.1038/sj.eye.6700011.
45. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O.H. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):921-937. doi: 10.1016/j.ajo.2006.01.047.
46. Ritch R., Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(4):265-315. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00196-x.
47. Nesterov A.P., Bunin A.Ya. On the new classification of primary glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 1977;5:38.
48. Bengtsson B., Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):343-353. doi:10.1016/j.ajo.2007.09.038.
49. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Investigation of the biomechanical properties of the cornea in patients with non-motensive and primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 2008;124(5):19-22.
50. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. The study of the effect of the corneal biomechanical properties on the intraocular pressure measurement. *The siberian scientific medical journal*. 2009;9(4):30-3.
51. Tamaki Y., Nagahara M., Araie M., Tomita K., Sandoh S., Tomidokoro A. Topical latanoprost and optic nerve head and retinal circulation in humans. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001;17(5):403-411. doi: 10.1089/108076801753266785.
52. Makimoto Y., Sugiyama T., Kojima S., Azuma I. Long-term effect of topically applied isopropyl unoprostone on microcirculation in the human ocular fundus. *Jpn J Ophthalmol*. 2002;46(1):31-35. doi: 10.1016/s0021-5155(01)00454-3.
53. Tamaki Y., Araie M., Tomita K., Nagahara M. Effect of topical betaxolol on tissue circulation in the human optic nerve head. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999;15(4):313-321. doi: org/10.1089/jop.1999.15.313.
54. Tamaki Y., Araie M., Muta K. Effect of topical dorzolamide on tissue circulation in the rabbit optic nerve head. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(5):386-391. doi: 10.1016/s0021-5155(99)00093-3.
55. Ohguro I., Ohguro H. The effects of a fixed combination of 0.5% timolol and 1% dorzolamide on optic nerve head blood circulation. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(4):392-396. doi: 10.1089/jop.2011.0243.
56. Mayama C., Araie M. Effects of antiglaucoma drugs on blood flow of optic nerve heads and related structures. *Jpn J Ophthalmol*. 2013;57(2):133-149. doi: 10.1007/s10384-012-0220-x.
57. Costa V.P., Harris A., Stefánsson E., Flammer J., Krieglstein G.K., Orzalesi N. et al. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(6):769-805. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00064-8.

Поступила / Received / 18.01.2017

Этапы развития хирургии глаз в период государственной независимости Республики Таджикистан

Соди́кова Д.Н., советник министра здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан¹, врач-офтальмолог детского глазного отделения²;
КАРИМ-ЗАДЕ Х.Д., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии³;
САЛИМОВА Р.Г., врач-офтальмолог детского глазного отделения².

¹Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, 734000, Республика Таджикистан, Душанбе, ул. Шевченко, 69;

²Государственное учреждение Национальный медицинский центр «Шифобахш» Республики Таджикистан, 734064, Республика Таджикистан, Душанбе, ул. И. Сомони, 59;

³Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, 734003, Республика Таджикистан, Душанбе, пр. Рудаки, 139.

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

Для цитирования: Соди́кова Д.Н., Карим-заде Х.Д., Салимова Р.Г. Этапы развития хирургии глаз в период государственной независимости Республики Таджикистан. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(1):70-74.

Резюме

В статье рассмотрено развитие офтальмологии за период независимости Республики Таджикистан. Благодаря проведению мероприятий по обновлению нормативной правовой базы офтальмологической службы, оптимизации и модернизации существовавшей в 90-х годах материально-технической базы, реорганизации службы на всех уровнях оказания специализированной помощи в поликлиниках и стационарах, на сегодняшний день в учреждениях офтальмологической службы страны оказывается помощь, начиная с первичной медико-санитарной помощи, как на уровне сельского центра здоровья, так и охвата высокотехнологичной медицинской помощью на уровне учреждений третичного звена. Внедрение новых методов диагностики, лечения и оперативных вмешательств, особенно в области витреоретинальной, ультразвуковой и лазерной хирургии, позволило значительно сократить количество пациентов, выезжающих на лечение за пределы республики. Введение в практику малоинвазивной хирургии свело к минимуму количество

осложнений во время операций, позволило значительно сократить среднюю продолжительность пребывания больного на койке с одновременным улучшением показателей занятости офтальмологических коек в республиканских учреждениях, которая за последние 5 лет составила примерно 91% от общего числа.

Таким образом, совершенствование методов диагностики и лечения глазных заболеваний, направленное на улучшение эффективности офтальмологической помощи больным, связано с развитием микрохирургической техники, оптимизацией коечного фонда, модернизацией материально-технической базы и усилением кадрового потенциала и с началом нового этапа развития высокотехнологичной службы офтальмологии требует разработки программы развития офтальмологической помощи, экономически и клинически приемлемой для Республики Таджикистан как развивающейся страны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: офтальмология, офтальмохирургия, хирургия глаза, Таджикистан.

Для контактов:

Соди́кова Дилором Нуруллоевна, e-mail: diloroms1959@mail.ru

ENGLISH

Stages of the development of eye surgery in the period of state independence of the Republic of Tajikistan

SODIKOVA D.N., Advisor to the Minister of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan¹, ophthalmologist of the Children's Eye Department²;

KARIM-ZADE KH.D., M.D., associate professor of the Department of Ophthalmology³;

SALIMOVA R.G., ophthalmologist of the Children's Eye Department².

¹Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan, 69 Shevchenko str., Dushanbe, Republic of Tajikistan, 734000;

²State institution National Medical Center «Shifobahsh» of the Republic of Tajikistan, 59 I. Somoni ave., Dushanbe, Republic of Tajikistan, 734064;

³Avicenna Tajik State Medical University, 139 Rudaki Ave., Dushanbe, Republic of Tajikistan, 734003.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Sodikova D.N., Karim-zade Kh.D., Salimova R.G., Stages of the development of eye surgery in the period of state independence of the Republic of Tajikistan. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018;17(1):70-74.

Abstract

The article describes the development of ophthalmology during the period of independence of the Republic of Tajikistan. Due to an update of the normative legal base of the ophthalmologic service, and efforts to optimize and modernize the material and technical base that existed in the 1990s, reorganize the service of specialized care in polyclinics and hospitals at all levels, today the ophthalmic care will be provided in all eye institutions of the country, including primary health care at the level of the rural health center and the high-tech medical care at the tertiary level. The introduction of new methods of diagnosis, treatment and surgical interventions, especially in the field of vitreoretinal, ultrasound and laser surgery, significantly reduced the number of patients leaving to other regions for treatment. The introduction of minimally invasive surgery minimized the number of complications during surgery, significantly reducing

the average duration of the patient's stay at the hospital and simultaneously improving the occupancy rates of ophthalmologic beds in the republican institutions, which for the last 5 years accounted for approximately 91% of the total.

Thus, the improvement methods of diagnosis and treatment of eye diseases aimed at enhancing the effectiveness of ophthalmic care for patients is associated with the development of microsurgical techniques, bed capacity optimization, material and technical base modernization and human resources strengthening and with the beginning of a new stage in the development of high-tech ophthalmology service it requires the development of a new ophthalmic care program, economically and clinically acceptable for the Republic of Tajikistan, as a developing country.

KEYWORDS: ophthalmology, ophthalmic surgery, eye surgery, Tajikistan.

Стабильная политическая обстановка в республике, новые социально-экономические отношения позволяют пересмотреть организацию специализированной помощи и качество предоставляемых пациентам медицинских услуг. Концепция реформирования здравоохранения Республики Таджикистан диктует необходимость выработки приоритетов в улучшении организации офтальмологической помощи населению.

Активизация процесса улучшения предоставления медицинских услуг, особенно после внедрения высоких технологий в диагностике и лечении больных, развитие новых специализированных государственных и частных учреждений, наряду

с реформированием услуг общественного здравоохранения и увеличением объема инвестиций в государственную инфраструктуру, являются основными элементами «Национальной стратегии здоровья населения Республики Таджикистан на период 2010-2020 годы» [1, 2].

В посланиях Президента Республики Таджикистан Маджлиси Оли неоднократно подчёркивалось, что одним из стратегических направлений развития здравоохранения является повышение доступности, качества и сокращение затратности медицинской помощи на основе внедрения ресурсосберегающих технологий и переноса части её объёмов из стационарного сектора в амбулаторный. За годы

независимости республики под руководством Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан была проведена работа по обновлению нормативной правовой базы офтальмологической службы страны, обусловленной процессами реструктуризации всей системы здравоохранения Таджикистана [3, 4]. Создание новых типов медицинских учреждений и связанные с этим изменения функций специализированных служб предопределили изменения и в структуре предоставления услуг больным с заболеваниями глаз. Только в области офтальмологии за 25 лет были приняты более 20 новых отраслевых нормативных правовых актов республиканского, областного и районного уровней, пересмотрены и утверждены положения медицинских центров, госпитальных, лечебно-диагностических и образовательных учреждений, служб и организаций системы социальной защиты населения, включающих учреждения по оказанию помощи слепым и слабовидящим пациентам. В нынешних учреждениях офтальмологической службы страны помощь оказывается как на уровне сельского центра здоровья, начиная с первичной медико-санитарной, так и на уровне учреждений третичного звена — охват высокотехнологичной медицинской помощью.

Особую значимость в последнее десятилетие приобретает развитие хирургии глаза. Если офтальмохирургию Таджикистана советского времени можно охарактеризовать как период развития микрохирургии глаза с внедрением прогрессивных методов диагностики и лечения, позволившим офтальмологической службе быть передовой дисциплиной здравоохранения Таджикистана, то развитие глазной хирургии в период приобретения государственной независимости можно назвать высокотехнологичным периодом, включающим применение компьютерных технологий, лазерной хирургии, развитие модернизированной имплантологии, широкое использование миниинвазивных методов операций, предпочтительность органосохраняющих операций, расцвет пластической хирургии.

Безусловно, обязательным фактором восстановления и совершенствования офтальмологической службы национальной системы здравоохранения являлась оптимизация и модернизация существовавшей в 90-х годах материально-технической базы [5, 6]. Эта задача решалась путем определения неэффективных структур с разработкой мер по их исправлению. С учётом приоритетов, отражённых в «Стратегическом плане рационализации медицинских учреждений Республики Таджикистан на период 2011-2020 гг.», в эти годы проводилась активная реорганизация службы на всех уровнях оказания специализированной помощи в поликлиниках и стационарах. Последнее достигалось путем сокращения или усиления их потенциала, поисков дополнительных источников по финансированию,

реструктуризацией, а также сокращением необоснованных расходов. Именно в 1998-2008 годах наряду с институциональным развитием кадрового потенциала активно проводилась реструктуризация учреждений здравоохранения, включившая и глазную службу Таджикистана [7-10]. В настоящее время в государственных и частных офтальмологических учреждениях выполняется широкий спектр глазных операций. Если в 2008-2010 гг. активно стала внедряться факоемульсификация катаракты, ныне ставшая привычной операцией, то в последние годы приоритетным направлением развития становится витреоретинальная хирургия. Сегодня современные методы диагностики и лечения предоставляются на базе глазных отделений и центров Национального медицинского центра Республики Таджикистан и Республиканского клинического центра офтальмологии, а также в Областном центре микрохирургии глаза Согдийской области, офтальмологических областных больницах Хатлонской области и ГБАО. Поистине ведущую роль сыграло в этом направлении развитие частной офтальмологической службы [11]. Предоставляемая хирургическая помощь с применением высокотехнологичных методов диагностики и лечения пациентов в клиниках «Шифо», «Солим Мед», «Дармонгохи Ибни Сино», «Балх», «Асан» в г. Душанбе, «Центр микрохирургии глаза «Корнеа» в г. Худжанде позволила обеспечить потребность в специализированной помощи больным с витреотракционным синдромом, отслойкой сетчатки различной этиологии, гемофтальмами, пролиферативной диабетической ретинопатией и особенно с травмами и ранениями глаза.

Именно внедрение новых методов диагностики, лечения и оперативных вмешательств, особенно в области витреоретинальной, ультразвуковой и лазерной хирургии, позволило значительно сократить количество пациентов, выезжающих на лечение за пределы республики. Внедрение в практику малоинвазивной хирургии свело к минимуму количество осложнений во время операций. Немаловажное значение в снижении заболеваемости глазной патологией имеет применение новых офтальмологических препаратов, их комбинированное использование с терапевтическими и хирургическими методами лечения.

За последнее десятилетие развития глазной хирургии в офтальмологических учреждениях Таджикистана накоплен достаточный опыт при лечении патологии сетчатки, глаукомы, роговицы, ранее считавшимися затратными и проблемными аспектами здравоохранения [12-14].

На нынешнем этапе ведущими офтальмологическими учреждениями республики ежегодно предоставляется специализированная неотложная и плановая помощь более чем 20 000 глазным пациентам на амбулаторном и стационарном уровнях, из которых более 10 000 больных являются

пациентами хирургического профиля. На базе государственных и частных офтальмологических клиник страны ежегодно осуществляются более 5000 операций, в том числе около 2000 экстренных и плановых операций на органах зрения с применением современных высоких технологий. Внедрение высокотехнологичных методов лечения позволило значительно сократить среднюю продолжительность пребывания больного на койке с одновременным улучшением показателей занятости офтальмологических коек в республиканских учреждениях, которая за последние 5 лет составила примерно 91% от общего числа [15].

Применение современных инновационных методов лечения и диагностики, а также оснащение учреждений уникальной офтальмологической хирургической аппаратурой требуют совершенствования профессионального уровня и клинического опыта офтальмологов, изменения мышления и навыков для работы на сложном дорогостоящем оборудовании. Уровень квалификации офтальмологических кадров с каждым годом увеличивается, но в настоящее время предъявляются более высокие требования к курсам повышения квалификации и программам подготовки специалистов. За последние годы в республике подготовлено свыше 50 офтальмологов и более 70 офтальмологов переобучены новейшим высокотехнологичным методам бесшовной хирургии и хирургии малых разрезов при таких заболеваниях органа зрения, как катаракта, глаукома, отслойка сетчатки, гемофтальм, травма и ранения глаза и их последствия, диабетическая ретинопатия. В настоящее время офтальмологическая помощь населению республики обеспечивается 327 офтальмологами, обеспеченность офтальмологами в области

на 10 000 населения составляет 0,92. Укомплектованность врачами-офтальмологами в республике составляет 91,5%, вакантных должностей в республике 12, что составляет 8,5% [15]. Только за последние 10 лет 59 офтальмологов прошли курсы специализации и усовершенствования в офтальмологических учреждениях Российской Федерации, США, Израиля, Австрии, Германии, Индии, Ирана, Украины, Казахстана.

Нужно отметить, что освоение новых технологий, наряду с предоставлением значительных преимуществ лечения, предполагает и увеличение требований к качеству проводимых хирургических операций. Также в условиях рыночной экономики, наличия различных техногенных факторов риска возникает необходимость рационализации подходов в освоении имеющихся финансовых бюджетных средств, привлечении альтернативных источников финансирования для покрытия возрастающих расходов на закупку современных медицинских средств, в том числе анестезиологического, экстренного хирургического профиля, которые, к сожалению, в настоящее время не могут быть обеспечены только из бюджетных средств [16].

Таким образом, совершенствование методов диагностики и лечения глазных заболеваний, направленное на улучшение эффективности офтальмологической помощи больным, связано с развитием микрохирургической техники, оптимизацией коечного фонда, модернизацией материально-технической базы и усилением кадрового потенциала и с началом нового этапа развития высокотехнологичной службы офтальмологии требует разработки программы развития офтальмологической помощи, экономически и клинически приемлемой для Республики Таджикистан как развивающейся страны.

Литература

1. Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан на период 2010-2020 годы. Душанбе: Министерство здравоохранения Республики Таджикистан, 2010; 158.
2. Гаибов А.Г., Шарипов А.С., Пиров Д.Д. Некоторые аспекты управления основными детерминантами и пути улучшения динамики общественного здоровья в Таджикистане. Центрально-Азиатский Научно-практический журнал по общественному здравоохранению 2007; 6(1):4-10.
3. Khodjamurodov G., Sodiqova D., Akkaziya B., Rechel B. Tajikistan: health system review. *Health Systems in Transition*, 2016; 18(1):1-114.
4. Концепция реформы здравоохранения в Таджикистане. Душанбе: Постановление правительства Республики Таджикистан №94 от 04.03.2002.
5. McKee M., Figueras J., Chenet L. Health sector reform in the former Soviet Republics of Central Asia. *Int J Health Plann Manage.* 1998; 13(2):131-47. doi: 10.1002/(SICI)1099-1751(199804/06)13:2<131::AID-HPM506>3.0.CO;2-8.
6. Mirzoev T.N., Green A.T., Newell J.N. Progress towards health reform in Tajikistan. *Journal of Health Organization and Management.* 2007; 21(6):495-505. doi: 10.1108/14777260710834292.
7. Приказ № 236 от 26 июня 1998 года о постепенном переходе к реорганизованной первичной медико-санитарной помощи на основе принципа врачей общей практики (для семейных врачей) за 1998-2000 годы. Душанбе: Министерство здравоохранения и социальной защиты; 1998.

References

1. National health strategy of Republic of Tajikistan population for 2010-2020. Dushanbe, Ministry of Healthcare of Republic of Tajikistan, 2010. 158 p.
2. Gaibov A.G., Sharipov A.S., Pirov D.D. Some aspects of management of basic determinants and ways of improving public health dynamics in Tajikistan. *Journal of Central Asian Health Service Research* 2007; 6(1):4-10.
3. Khodjamurodov G., Sodiqova D., Akkaziya B., Rechel B. Tajikistan: health system review. *Health Systems in Transition*, 2016; 18(1):1-114.
4. Conception on health reform in Tajikistan. Dushanbe, The Decree of Government of Republic of Tajikistan №94, 04.03.2002.
5. McKee M., Figueras J., Chenet L. Health sector reform in the former Soviet Republics of Central Asia. *Int J Health Plann Manage.* 1998; 13(2):131-47. doi: 10.1002/(SICI)1099-1751(199804/06)13:2<131::AID-HPM506>3.0.CO;2-8.
6. Mirzoev T.N., Green A.T., Newell J.N. Progress towards health reform in Tajikistan. *Journal of Health Organization and Management.* 2007; 21(6):495-505. doi: 10.1108/14777260710834292.
7. Order No.236 from 26 June 1998 on the gradual transition to reorganized primary health care based on the principle of general practitioners (family doctors), for 1998-2000. Dushanbe, Ministry of Health and Social Protection, 1998.

8. Программа основных медико-санитарных услуг для граждан Республики Таджикистан и правила (сооплата) оказания медицинских услуг в государственных медицинских учреждениях за счет юридических и физических лиц. Душанбе: Министерство здравоохранения и социальной защиты; 2005.
9. Rechel B., Khodjamurodov G. International involvement and national health governance: the basic benefit package in Tajikistan. *Soc Sci Med.* 2010; 70(12):1928-32. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.02.029.
10. Rechel B, Ahmedov M, Akkazieva B, Katsaga A, Khodjamurodov G, McKee M. Lessons from two decades of health reform in Central Asia. *Health Policy Plan.* 2012; 27(4):281-287. doi:10.1093/heapol/czr040.
11. Стратегия развития частного сектора. Душанбе: 2007.
12. Ахророва З.Д. Первичная глаукома в Таджикистане (клинико-эпидемиологические и медико-социальные исследования). *Клиническая офтальмология.* 2002; 3(2):51-55.
13. Тошматов Д.А., Холматова Р.С., Юнусова З.И., Каримзода Х.Д., Худжамкулов Б.Е. Заболеваемость болезнями глаз в Республике Таджикистан. *Здоровье и общество.* 2011; 20-22.
14. Тошматов Д.А., Ползик Е.В. Заболеваемость болезнями глаз и инвалидность в результате них в республике Таджикистан. *Уральский медицинский журнал.* 2011; 10(88):143-147.
15. Статистический сборник «Здоровье населения и здравоохранение в Республике Таджикистан». Душанбе; 2016.
16. Салимзода Н.Ф. Основные принципы разработки стратегических и текущих планов здравоохранения. *Вестник Авиценны.* 2016; 2(67):105-112.
8. The program of basic medical and sanitary services to the citizens of the Republic of Tajikistan and the regulations (co-payment) of rendering medical services in the state health care facilities from the account of juridical and physical persons. Dushanbe, Ministry of Health and Social Protection, 2005.
9. Rechel B., Khodjamurodov G. International involvement and national health governance: the basic benefit package in Tajikistan. *Soc Sci Med.* 2010; 70(12):1928-32. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.02.029.
10. Rechel B, Ahmedov M, Akkazieva B, Katsaga A, Khodjamurodov G, McKee M. Lessons from two decades of health reform in Central Asia. *Health Policy Plan.* 2012; 27(4):281-287. doi:10.1093/heapol/czr040.
11. Private sector development strategy. Dushanbe, 2007.
12. Ahrorova Z.D. Primary glaucoma in Tadjikistan. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2002; 3(2):51-55.
13. Toshmatov D.A., Kholmatova R.S., Yunusova Z.I., Karimzoda Kh.J., Khudzhankulov B.E. Eye diseases in the Republic of Tajikistan. *Zdorov'ye i obshchestvo.* 2011; 20-22.
14. Toshmatov D.A., Polzik E.V. Incidence of eye diseases and resulting disabilities in the republic of Tajikistan. *Ural medical journal.* 2011; 10(88):143-147.
15. Statistical compendium "Health of population and health care service of the Republic of Tajikistan". Dushanbe, 2016.
16. Salimzoda N.F. Main principles of the strategic and current plans development in healthcare sector. *Bulletin of Avicenna.* 2016; 2(67):105-112.

Поступила / Received / 16.12.2017

OPTOPOL
technology

СОКТ Copernicus REVO NX

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ, ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА, РОГОВИЦЫ И СКЛЕРЫ
ОКТ-АНГИОГРАФИЯ. 3D ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СОСУДИСТЫХ СПЛЕТЕНИЙ СЕТЧАТКИ И ХОРИОИДЕИ



- Скорость 110 000 А-сканов/сек
- Проведение всех измерений в автоматическом режиме
- Голосовые подсказки в процессе измерения
- Панорамное сканирование сетчатки 12 мм + 12 мм
- Визуализация хориоидеи

Stormoff®

Тел.: (495) 780-0792; (495) 780-7691
(495) 956-0557

www.stormoff.com
oko@stormoff.com

Частота распространенности симптомов первичной сосудистой дисрегуляции в России

Лоскутов И.А., д.м.н., заведующий офтальмологическим отделением НКЦ ОАО «РЖД»¹;

Фотина С.А., врач-офтальмолог²;

Митяева Е.Н., врач-офтальмолог, заведующая отделением офтальмологии².

¹Научный клинический центр ОАО «РЖД», 123567, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, 84;

²ГБУ Московской области «Мытищинская городская клиническая больница», 141009, Российская Федерация, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24.

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

Для цитирования: Лоскутов И.А., Фотина С.А., Митяева Е.Н. Частота распространенности симптомов первичной сосудистой дисрегуляции в России. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(1):75-84.

Резюме

ЦЕЛЬ. Протестировать и сравнить относительную частоту симптомов, относящихся к первичной сосудистой дисрегуляции (ПСД), в случайной выборке из населения России.

МЕТОДЫ. Случайно выбранные представители населения Москвы и Московской области заполняли опросники, содержащие 15 вопросов, относящихся к признакам и симптомам ПСД (90 мужчин, 69 женщин, всего 159 человек).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В российской популяции наиболее часто встречались такие симптомы, как: низкое артериальное давление, уменьшенное чувство жажды, усиленное обоняние, склонность к перфекционизму, длительное время засыпания.

Из данных литературы известно, что преобладающие по частоте симптомы отличались от российских в корейской и швейцарской популяциях (варьировали в зависимости от географической зоны).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Были получены данные о распространенности симптомов и признаков, характерных для ПСД в России, и выделены преобладающие среди них. Относительная частота симптомов и признаков ПСД в неотобранной средней популяции отличается между разными странами. Поэтому, если диагноз ПСД основывается на самооценке своего состояния пациентами, они должны быть сравнены с частотой симптомов и признаков в соответствующей популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная сосудистая дисрегуляция, синдром Фламмера, ГНД, сосудистая ауторегуляция.

ENGLISH

Primary vascular dysregulation symptoms prevalence in Russia

LOSKUTOV I.A., Med.Sc.D., Head of the Ophthalmology Department¹;

FOTINA S.A., M.D.²;

MITYAEVA E.N., M.D., Head of the Ophthalmology Department².

¹Russian Railways Scientific Medical Center, 84 Volokolamskoe shosse, Moscow, Russian Federation, 123567;

²Mytishchi Municipal Clinical Hospital, 24, Komintern st., Mytishchi, Russian Federation, 141009.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Loskutov I.A., Fotina S.A., Mityaeva E.N. Primary vascular dysregulation symptoms prevalence in Russia. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018;17(1):75-84.

Для контактов:

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

Abstract

PURPOSE: To test and compare the relative prevalence of primary vascular dysregulation (PVD) symptoms in randomly selected population group in Russia.

METHODS: Subjects of randomly selected population group of Moscow and Moscow region filled out a questionnaire containing 15 questions related to signs and symptoms of primary vascular dysregulation (159 people: 90 male, 69 female).

RESULTS: In Russian population the most frequent symptoms are the following: low blood pressure, reduced sense of thirst, increased sense of smell, a tendency toward perfectionism, a long sleep onset time.

From the literature we know that predominant symptoms differed in Russian population from those in Korean and Swiss populations (depending on geographical area).

CONCLUSION: Data on PVD signs and symptoms prevalence in Russia and was obtained. The relative frequency of different PVD signs and symptoms in randomly selected average population varies between different countries. Therefore, if the diagnosis of PVD is based on patients' self-reported signs and symptoms, they should be compared to general prevalence of signs and symptoms in relevant population.

KEYWORDS: primary vascular dysregulation, Flammer syndrome, NTG, vascular autoregulation.

Первичная сосудистая дисрегуляция (ПСД), или синдром Фламмера, относится к предрасположенности индивидуума реагировать различно на некоторые стимулы, такие как холод или физический и эмоциональный стресс. Хотя ПСД — распространенное состояние, оно не очень четко сформулировано в литературе. Наиболее выраженный признак синдрома — это сосудистая дисрегуляция, включающая вазоспазм. Тем не менее ПСД включает в себя множество дополнительных признаков и симптомов. Основные признаки — артериальная гипотензия, холодные конечности, усиленный ответ на холод. Дополнительные потенциальные признаки и симптомы — сниженное ощущение жажды, шум в ушах, удлиненное время засыпания, низкая масса тела. Люди с ПСД имеют повышенную чувствительность к боли, повышенную чувствительность к некоторым лекарственным препаратам (например, блокаторам кальциевых каналов, системным бета-блокаторам) и повышенную чувствительность к запахам. Они часто страдают от головных болей и мигреней. Под воздействием психологического стресса возникает неоднородность перфузии кожи (преходящие красные и белые пятна на коже). ПСД встречается чаще у женщин, чем у мужчин, и у работников умственного труда, чем у «синих воротничков». Вдобавок их типичная черта — тенденция к перфекционизму [1, 2].

В отношении глазной перфузии субъекты с ПСД часто имеют ослабленную ауторегуляцию, усиленную пространственную иррегулярность сосудов, более жесткие ретинальные сосуды и сниженную нейроваскулярную связь. ПСД-синдром связан со многими офтальмологическими заболеваниями, такими как глаукома нормального давления (ГНД), артериальная и венозная ретинальные окклюзии, передняя ишемическая оптиконейропатия, компартмент-синдром зрительного нерва, синдром Susac, центральная серозная хориоретинопатия, наследственная оптическая нейропатия Leber, пигментный ретинит [1-3].

Сосудистый эндотелий — это тонкий слой клеток, выстилающий внутренние части артерий, вен, капилляров, лимфатических сосудов, образуя

барьер между просветом сосуда и окружающими тканями. Этот слой является важным для гемостаза, барьерной функции, иммунных и воспалительных реакций, ангиогенеза и особенно в регулировании сосудистого тонуса. У людей с ПСД функции эндотелия изменяются. Однако эндотелиопатию при ПСД не следует путать с эндотелиальной дисфункцией, которая наблюдается при таких заболеваниях, как сахарный диабет или атеросклероз.

Дисрегуляция в анатомически здоровых сосудах может возникать вторично по отношению к другим болезням, таким как воспаление в отдаленных органах (вторичная сосудистая дисрегуляция — ВСД). ВСД не является частью синдрома Фламмера. Тем не менее, если сосудистая дисрегуляция возникает у людей без причинного фактора, она называется первичная сосудистая дисрегуляция — ПСД. Сочетание ПСД с группой дополнительных сосудистых и несосудистых симптомов и признаков раньше называлось ПСД-синдромом, но чтобы обозначить полностью это состояние и избежать путаницы, был предложен термин «синдром Фламмера» [4].

Цель исследования — протестировать, используя опросники, относительную частоту связанных с ПСД симптомов и признаков в случайной выборке из популяции в России (Москва и Московская область).

Материалы и методы

С июля по декабрь 2016 г. были опрошены случайно выбранные взрослые люди в общественных местах Москвы и Московской области, их просили заполнить опросник. Общее число опрошенных 159 человек, из них 90 мужчин и 69 женщин. Возраст опрошенных варьировал от 17 до 70 лет. Опросник был разработан доктором Фламмером из Университетской клиники Берна [1]. Опросник состоит из 15 вопросов, каждый из которых описывает симптом или состояние, характерное для синдрома Фламмера. Ответы основаны на собственной оценке опрошенных своего состояния и степени выраженности того или иного симптома со следующими вариантами: «часто», «иногда», «никогда»

и «я не знаю». Опросники заполнялись анонимно, обозначался только пол и возраст опрошенных. Детали и результаты опроса в российской популяции представлены в табл. 1 и 2. Так как синдром Фламмера не очень широко описан в литературе, нет четких критериев выбора вопросов для выяснения симптомов ПСД. Мы воспользовались той же схемой опросника, что и наши швейцарские коллеги.

Результаты и обсуждение

В изучаемой популяции 5 из 15 симптомов (низкое АД, сниженное чувство жажды, частые головные боли, усиленное обоняние, склонность к перфекционизму) встречались чаще других; 5 из 15 симптомов (холодные стопы, кисти, ощущение холода, головокружение, повышенная чувствительность к некоторым препаратам, преходящие кожные пятна) встречались у опрашиваемых реже всего. Преобладание позитивных («позитивные» означает точное наличие симптома) и негативных («негативные» означает четкое отсутствие признака) ответов показано в табл. 1 и 2.

Не было найдено существенной взаимосвязи между полом и соответствующими пунктами опросников ($p > 0,1$).

По имеющимся данным литературы, синдром Фламмера встречается в разных популяциях с разной частотой, о чем свидетельствуют аналогичные исследования, проведенные в этих странах [1].

В аналогичном исследовании, проведенном в Корее, где исследовалась частота симптомов ПСД, сравнивали данные выборок из корейской и швейцарской популяций. Данные корейских коллег показали разницу в частоте встречаемости тех или иных симптомов ПСД в зависимости от географической зоны: 7 из 15 симптомов (повышенная чувствительность к запахам, повышенная болевая чувствительность, усиленная реакция на некоторые лекарственные препараты, низкий индекс массы тела, холодные руки и/или ноги, головные боли) определялись значительно чаще в швейцарской, чем в корейской популяции. 5 симптомов (преходящие кожные пятна, тенденция к перфекционизму, длительное время засыпания, шум в ушах и головокружение) встречались значительно чаще у корейцев, чем у швейцарцев (табл. 3, 4).

Результаты этого исследования показывают, что относительная частота симптомов ПСД в популяциях может значительно разниться от одной географической зоны к другой. Мы можем только размышлять о потенциальных причинах этих различий: может быть, из-за разницы генетического фона, разницы в самооценке, влиянии образования, культурных факторов, факторов окружающей среды, питания и т.д.

Хотелось бы подчеркнуть, что пункты нашего опросника были выбраны на основании их отношения к синдрому Фламмера из литературы. Тем не

Таблица 1. Преобладание позитивных ответов относительно симптомов ПСД в России

Table 1. The most frequent positive answers about PVD signs in Russia

Преобладание наиболее позитивных ответов в опроснике <i>The most frequent positive answers in the questionnaire</i>	В случайной выборке из популяции России (%) <i>A random sample of Russian population (%)</i>
Холодные руки и/или ноги <i>Cold extremities</i>	10,6
Ослабленное чувство жажды <i>Weakened thirst perception</i>	13,2
Низкое АД <i>Low blood pressure</i>	11,9
Головокружение <i>Vertigo</i>	6,9
Усиленная реакция на некоторые препараты <i>Excessive reaction to some drugs</i>	0
Мигрени <i>Migraines</i>	1,9
Головные боли <i>Headaches</i>	13,2
Шум в ушах <i>Tinnitus (Ear buzzing)</i>	5
Низкая масса тела <i>Low body mass</i>	3,8
Ощущение холода <i>Feeling of cold</i>	3,8
Долгое время засыпания <i>Delayed sleep onset</i>	11,3
Повышенная чувствительность к запахам <i>Hyperosmia</i>	23,9
Повышенная болевая чувствительность <i>Hyperalgesia</i>	5,7
Преходящие кожные пятна (красные или белые) <i>Transient skin rash (red or white spots)</i>	2,5
Тенденция к перфекционизму <i>Perfectionism tendencies</i>	45,9

менее этот отбор остается в какой-то мере случайным, и мы не можем исключить возможность, что какие-либо другие симптомы не были упущены. Кроме того, опросники дают ответы о субъективном восприятии и не всегда могут иметь объективную оценку [1].

Синдром Фламмера — это комплекс симптомов и признаков, которые могут проявляться как у здоровых, так и у больных людей. Его медицинское значение в том, что субъекты по-разному реагируют на определенные стимулы, такие как холод,

Таблица 2. Преобладание наиболее негативных ответов относительно симптомов ПСД в России
 Table 2. The most frequent negative answers about PVD signs in Russia

Преобладание наиболее негативных ответов в опроснике <i>The most frequent negative answers in the questionnaire</i>	В случайной выборке из популяции России (%) <i>A random sample of Russian population (%)</i>
Холодные руки и/или ноги <i>Cold extremities</i>	52,8
Ослабленное чувство жажды <i>Weakened thirst perception</i>	3,8
Низкое АД <i>Low blood pressure</i>	40,3
Головокружение <i>Vertigo</i>	45,3
Усиленная реакция на некоторые препараты <i>Excessive reaction to some drugs</i>	46,5
Мигрени <i>Migraines</i>	42,1
Головные боли <i>Headaches</i>	24,5
Шум в ушах <i>Tinnitus (Ear buzzing)</i>	27,7
Низкая масса тела <i>Low body mass</i>	8,8
Ощущение холода <i>Feeling of cold</i>	51,6
Долгое время засыпания <i>Delayed sleep onset</i>	28,9
Повышенная чувствительность к запахам <i>Hyperosmia</i>	26,4
Повышенная болевая чувствительность <i>Hyperalgesia</i>	43,4
Преходящие кожные пятна (красные или белые) <i>Transient skin rash (red or white spots)</i>	69,8
Тенденция к перфекционизму <i>Perfectionism tendencies</i>	4,4

физический и эмоциональный стресс, и этот аггравированный ответ может вызвать болезнь. Синдром Фламмера назван в честь швейцарского врача J. Flammer, в знак признания его вклада в этой области и своих наблюдений, ведущих к определению данного фенотипа.

В клинической практике подозрение на ПСД (синдром Фламмера) часто основывается на ответах самого пациента о наличии тех или иных симптомов. Эти симптомы чаще встречаются у людей с ПСД, чем в общей неотобранной популяции.

Синдром Фламмера, или ПСД, связан с характерными физическими и психологическими особенностями и набором дополнительных симптомов и признаков [1, 3, 4].

Наиболее выраженное проявление сосудистой дисрегуляции — вазоспазм, представляющий собой обратимую диспропорцию спазма артерий, которая вызывает временное уменьшение питания в соответствующих органах или их частях. Спазм сосудов был известен в медицине на протяжении десятилетий, например, в сетчатке, особенно в контексте мигрени [5]. Недостаточная или ненадлежащая адаптация глазного кровотока, несмотря на анатомически здоровые сосуды и отсутствие болезни, которая могла бы являться причиной, называется сосудистой дисрегуляцией. Безвредные красные и белые пятна на лице и шее в ответ на стресс у некоторых людей иллюстрируют основную характеристику ПСД: кровоснабжение определенного органа временно некорректно адаптируется к нуждам органа. Это может быть недостаточная или чрезмерная перфузия где-то в организме. Хотя у предрасположенных людей кровоснабжение может быть нормальным или незначительно измененным при нормальных условиях, тогда как в ответ на некоторые стимулы, такие как холод, физический и эмоциональный стресс, оно может выраженно меняться.

Физические и психологические условия

В литературе есть данные о том, что синдром Фламмера возникает чаще у женщин, чем у мужчин [4]; у стройных людей чаще, чем у тучных; у пациентов с системной артериальной гипотонией, чем у больных с гипертонией; у людей с сидячей работой, чем у тех, кто работает на открытом воздухе; у людей, занимающихся наукой, чем у «голубых воротничков», и у азиатов чаще, чем у европеоидов [1, 4]. Большинство пациентов с синдромом Фламмера — физически и психически активные, усердные и успешные в своей работе. Хотя эти индивидуумы живут с этим синдромом на протяжении всей жизни, симптомы начинают особенно проявляться в период полового созревания и смягчаются с возрастом, у женщин особенно в течение нескольких лет после менопаузы. Большинство пациентов с синдромом Фламмера указывают, что один или оба родителя страдают от таких же симптомов, поэтому, скорее всего, это наследственное состояние.

Симптомы

Люди с синдромом Фламмера страдают от целого ряда симптомов [1, 3, 4, 6, 7], основные из которых представлены в табл. 1-4. Ведущие симптомы включают холодные руки и/или ноги, низкое артериальное давление, увеличиваемое время наступления сна, сдвиг циркадного ритма, сниженное чувство жажды; люди с этим синдромом хотят меньше пить, но обычно пьют достаточно, так как они

Таблица 3. Преобладание позитивных ответов относительно симптомов ПСД в Швейцарии и Корее
 Table 3. The most frequent positive answers about PVD signs in Switzerland and Korea

Преобладание наиболее позитивных ответов в опроснике <i>The most frequent positive answers in the questionnaire</i>	В выборке из популяции Швейцарии (%) <i>A random sample of Swiss population (%)</i>	В выборке из популяции Кореи (%) <i>A random sample of Korean population (%)</i>
Холодные руки и/или ноги <i>Cold extremities</i>	20	23
Ослабленное чувство жажды <i>Weakened thirst perception</i>	15	12
Низкое АД <i>Low blood pressure</i>	12	18
Головокружение <i>Vertigo</i>	5	8
Усиленная реакция на некоторые препараты <i>Excessive reaction to some drugs</i>	4	3
Мигрени <i>Migraines</i>	4	2
Головные боли <i>Headaches</i>	9	7
Шум в ушах <i>Tinnitus (Ear buzzing)</i>	7	6
Низкая масса тела <i>Low body mass</i>	51	24
Ощущение холода <i>Feeling of cold</i>	13	10
Долгое время засыпания <i>Delayed sleep onset</i>	24	11
Повышенная чувствительность к запахам <i>Hyperosmia</i>	26	4
Повышенная болевая чувствительность <i>Hyperalgesia</i>	8	3
Преходящие кожные пятна (красные или белые) <i>Transient skin rash (red or white spots)</i>	7	9
Тенденция к перфекционизму <i>Perfectionism tendencies</i>	30	41

осознают необходимость пить. Как правило, эти субъекты являются исключительно чувствительными, это включает повышенную болевую чувствительность, усиленное восприятие грозы или повышенную чувствительность к запахам, усиленный ответ на большую высоту (горная болезнь) и повышенную чувствительность к вибрации. Чувствительность к определенным лекарственным препаратам также увеличивается (например, блокаторы кальциевых каналов и системные бета-адреноблокаторы). Индивидуумы с синдромом Фламмера переносят эти препараты так же, но только в меньших дозах, чем их обычно назначают. Они часто явно указывают на звон в ушах и мышечные судороги. Если люди с мигренью страдают от синдрома Фламмера, они часто сталкиваются с продромальными симптомами, в том числе зрительной аурой перед приступом боли [5].

Признаки

Пациенты с синдромом Фламмера, как правило, имеют ряд общих (табл. 1-4) и офтальмологических (табл. 5) признаков [4]. Ведущие симптомы включают снижение температуры дистальных отделов тела (кисти, стопы и роговица), хотя температура тела остается нормальной или даже слегка повышенной. При стрессе температура кожи становится более неоднородной, это можно наблюдать с помощью термографии. Иногда эти проявления настолько выражены, что на коже возникают видимые пятна. Хотя изначально скорость кровотока в различных органах бывает нормальной или незначительно сниженной, она выражено замедляется при провокации. При капилляроскопии ногтевого ложа наблюдается длительное прекращение кровотока после холодной провокации. Артериальное давление обычно низкое или может упасть, когда эти

Таблица 4. Преобладание наиболее негативных ответов относительно симптомов ПСД в Швейцарии и Корее

Table 4. The most frequent negative answers about PVD signs in Switzerland and Korea

Преобладание наиболее негативных ответов в опроснике <i>The most frequent negative answers in the questionnaire</i>	В выборке из популяции Швейцарии (%) <i>A random sample of Swiss population (%)</i>	В выборке из популяции Кореи (%) <i>A random sample of Korean population (%)</i>
Холодные руки и/или ноги <i>Cold extremities</i>	39	49
Ослабленное чувство жажды <i>Weakened thirst perception</i>	12	10
Низкое АД <i>Low blood pressure</i>	57	62
Головокружение <i>Vertigo</i>	46	34
Усиленная реакция на некоторые препараты <i>Excessive reaction to some drugs</i>	45	62
Мигрени <i>Migraines</i>	82	85
Головные боли <i>Headaches</i>	38	46
Шум в ушах <i>Tinnitus (Ear buzzing)</i>	74	64
Низкая масса тела <i>Low body mass</i>	3	11
Ощущение холода <i>Feeling of cold</i>	34	48
Долгое время засыпания <i>Delayed sleep onset</i>	65	47
Повышенная чувствительность к запахам <i>Hyperosmia</i>	27	72
Повышенная болевая чувствительность <i>Hyperalgesia</i>	48	66
Преходящие кожные пятна (красные или белые) <i>Transient skin rash (red or white spots)</i>	65	34
Тенденция к перфекционизму <i>Perfectionism tendencies</i>	19	8

люди встают (ортостатическая гипотония), или во время сна (ночная гипотония). С возрастом артериальное давление может нормализоваться или даже повыситься [4]. Уровень эндотелина-1 в циркулирующей крови часто немного увеличивается. Экспрессия генов лимфоцитов (и, возможно, в других клетках) количественно изменяется. Анализ вариабельности сердечного ритма выявляет вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатического влияния, а частота безболевого ишемии миокарда увеличивается [5, 8, 9].

Интересно, что у индивидуумов с ПСД глазной кровотоком коррелирует с кровотоком в конечностях, хотя такой корреляции нет при отсутствии ПСД. ПСД предрасполагает пациентов к определенным заболеваниям глаз, таким как окклюзия центральных артерии и вены сетчатки или центральной серозная хориоретинопатия. Это также явный

фактор риска для развития глаукомы, особенно глаукомы нормального давления (ГНД).

Рассматривая сосудистую оболочку с точки зрения трофики зрительного нерва, важно остановиться еще на одном аспекте. В хориоидеи имеется нервное сплетение, представленное многочисленными внутренними вегетативными ганглиями, образующими автономную периваскулярную сеть вокруг сосудов хориоидеи. Нарушение автономной регуляции хориоидального кровотока чревато развитием хронических заболеваний сетчатки и зрительного нерва, включая нейродегенеративную патологию. С возрастом происходит снижение автономной регуляции хориоидального кровотока. В одной из недавних работ есть исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных ГНД путем определения показателей вариабельности сердечного ритма [8, 9].

Таблица 5. Глазные признаки синдрома Фламмера у здоровых в остальном индивидуумах [4]

Table 5. Flammer syndrome ocular signs in healthy individuals [4]

Глазные признаки синдрома Фламмера <i>Flammer syndrome ocular signs</i>	Частота <i>Frequency</i>
Снижение способности к ауторегуляции глазного кровотока <i>Impaired autoregulation of ocular blood flow</i>	+++
Корреляция между кровотоком ГЗН и периферическим кровотоком <i>Correlation between ONH and peripheral blood flow</i>	++
Повышенная жесткость ретинальных сосудов <i>Increased rigidity of retinal blood vessels</i>	++
Повышенная пространственная иррегулярность ретинальных сосудов <i>Increased dimensional irregularity of retinal vessels</i>	++
Уменьшенная нейроваскулярная связь (эндотелиопатия) <i>Endotheliopathy</i>	+++
Дополнительные признаки у пациентов с ГНД <i>Additional signs in patient with normal-tension glaucoma</i>	
Геморрагии на ДЗН <i>ONH haemorrhages</i>	++
Увеличенное ретинальное венозное давление <i>Increased retinal venous pressure</i>	++
Активация ретинальных астроцитов <i>Retinal astrocyte activation</i>	++
Усиленное сопротивление кровотоку в ретробульбарных сосудах <i>Increased resistance in the retrobulbar vessels</i>	++
Увеличенный окислительный стресс <i>Increased oxidative stress</i>	+
Компартмент-синдром ДЗН <i>Optic nerve compartment syndrome</i>	+
Флюктуирующие диффузные дефекты в поле зрения <i>Fluctuating diffuse defects in the vision field</i>	++

Примечание/Note: +++ — часто/frequently; ++ — обычно/usually; + — иногда/rarely.

ПСД имеет особое значение при глаукоме. Если глаукоматозное повреждение возникает или прогрессирует несмотря на то, что ВГД в пределах нормы, наиболее часто причиной становятся сосудистые факторы. Здоровые индивидуумы с ПСД и больные с прогрессирующей глаукомой, несмотря на нормальное внутриглазное давление (ВГД), имеют следующие общие характеристики: сниженную ауторегуляцию, более жесткие сосуды сетчатки, сниженную нейроваскулярную связь, корреляцию между глазным кровотоком и кровотоком области ногтевого ложа [2], повышенный уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) и измененную экспрессию генов в циркулирующих лимфоцитах. Ночная гипотония может частично быть обусловлена снижением обратного захвата натрия в проксимальных почечных канальцах за счет стимуляции выработки простагландина Е2 и ЭТ-1. Хотя ПСД приводит к сосудисто-индуцированному повреждению в глазах, его влияние на сердце, в частности на коронарную микроциркуляцию, нуждается в дальнейшем изучении [5].

В глазах индивидуумов с синдромом Фламмера ауторегуляторный ответ на повышение ВГД или на понижение артериального давления снижается или даже отсутствует. Измененная ауторегуляция объясняет, почему в таких случаях глазной кровоток коррелирует с периферическим кровотоком. Глаукома у пациентов с синдромом Фламмера имеет дополнительные признаки (табл. 5) [4].

Открытоугольная глаукома (ОУГ) — это мультифакторное заболевание, которое развивается в результате взаимодействия генетических и негенетических факторов. Перфузионное давление и сосудистые факторы, вероятно, вовлечены в это взаимодействие.

Различные факторы риска развития глаукомы были исследованы в системной и глазной гемодинамиках. Каждый фактор риска сложным образом связан друг с другом. ВГД-опосредованный механический стресс, сосудистый стресс, связанный с АД, и нарушенная ауторегуляция комплексно связаны друг с другом в развитии и прогрессировании ОУГ. Ежедневно повторяющиеся случаи ишемии-реперфузии в структурах глаза могут играть роль в ангиопатогенезе ГНД.

Хотя синдром Фламмера довольно распространенный и в основном доброкачественный синдром, он может способствовать возникновению и прогрессированию серьезных заболеваний, таких как нормотензивная глаукома.

Как правило, пациенты, у которых развиваются глаукоматозные повреждения, несмотря на нормальное ВГД, или пациенты с прогрессирующей глаукомной оптиконейропатией, несмотря на хорошо контролируемое ВГД, очень часто страдают синдромом Фламмера. Хотя этот вид глаукоматозного повреждения в основном такой же, как у больных с высоким ВГД, есть различия. Ретинальное венозное давление в среднем выше, штрихообразные кровоизлияния встречаются чаще, астроциты сетчатки чаще активированы, увеличивается окислительный стресс, чаще возникает синдром сдавления зрительного нерва, сосудистый пучок ДЗН в меньшей степени смещен в носовую сторону [1, 3, 4].

Сосудистая патология должна считаться наиболее важным этиологическим фактором, особенно в глазах с ГНД с системными и глазными гемодинамическими факторами риска, а также в глазах, показывающих прогрессию центральных дефектов полей зрения. Хотя научно обоснованных методов лечения, базирующихся на сосудистой этиологии, до сих пор не хватает, клиницисты и исследователи должны быть осведомлены о возможном васкулярном патогенезе глаукомы. Есть данные о взаимосвязи прогрессирования первичной ОУГ и снижения глазной перфузии.

В настоящее время наибольшую актуальность ПСД имеет в диагностике и изучении патогенеза ГНД [2, 7, 8, 10, 11]. Так как синдром Фламмера проявляется нарушением системной сосудистой регуляции, а в частности глазного кровотока, и неадекватной реакцией на внешние стимулы, то при оценке клинического состояния больных ГНД следует больше внимания уделять общесоматическому статусу, так как это имеет большое значение при назначении им лечения. Взаимосвязь между уровнем АД — важным признаком синдрома Фламмера — и развитием ГОН до сих пор остается дискуссионной. Полагают, что основную роль играет не само по себе АД, а глазное перфузионное давление. Суточные колебания перфузионного давления, как было показано в работе J. Choi et al., играют непосредственную роль в прогрессировании ГНД [10]. Полагают, что колебания перфузионного давления определяются прежде всего наличием ПСД. И хотя роль ПСД в патогенезе глаукомной оптической нейропатии (ГОН) обсуждается уже на протяжении многих лет, только в недавних исследованиях благодаря применению современных технологий удалось получить подтверждения тому, что сбой ауторегуляции ретинального кровообращения в условиях провокационных тестов происходит именно у больных ГНД, но не у здоровых лиц [8, 12, 13].

Как показывают исследования, при ПСД возникает усиление симпатической реакции вегетативной нервной системы, 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 симпатoadреналовых влияний на артериолы и капилляры, а также вследствие снижения активности парасимпатических влияний на ретинальные сосуды [8, 9, 12].

Известно, что сама по себе ПСД не приводит к дефициту кровообращения в ДЗН, но реализуется через нарушение ауторегуляции. Можно предположить, что именно сбой ауторегуляции является причиной сниженного кровотока у таких пациентов. Было выявлено изменение показателей вариабельности сердечного ритма у больных с ГНД после проведения холодового теста, которое свидетельствует об активации симпатического звена регуляции кровотока и является более информативным, чем определение перфузионного давления [8, 14].

Таким образом, при оценке клинического состояния больных с ГНД следует больше внимания уделять общесоматическому статусу, так как это имеет большое значение при назначении им лечения [15-17].

Как и мозг, сетчатка может нормально функционировать, только если гематоретинальный барьер (ГРБ) остается нетронутым. ГРБ повреждается при воспалении, а также вследствие гипоксии. Поэтому кровоток и барьерная дисфункция связаны. Молекулы, такие как эндотелин-1, которые участвуют в регуляции просвета сосуда, также влияют на барьерную функцию. Макулярный отек является одним из возможных проявлений гипоксии.

Ретинальные кровоизлияния могут возникнуть из-за разрыва сосуда. Эти кровоизлияния, как правило, большие и могут проникать в стекловидное тело. Небольшие кровоизлияния, однако, могут также возникать, если гематоретинальный барьер нарушен на уровне эндотелиальных клеток (например, путем экспрессии VEGF и ЭТ-1) и базальной мембраны (посредством металлопротеиназы-9 (ММП-9)). Действительно, количество ретинальных кровоизлияний у больных сахарным диабетом коррелирует с концентрацией ММП-9 в стекловидном теле.

Штрихообразные кровоизлияния на границе ДЗН также могут возникнуть в контексте глаукомы. У этих больных VEGF, ЭТ-1, ММП-9 увеличиваются в циркулирующей крови, особенно у пациентов с глаукомой и ПСД, что объясняет высокую распространенность таких кровоизлияний у пациентов с ГНД. Как известно, эти молекулы могут диффундировать из сосудистой оболочки в соседние ткани. Однако они также могут быть экспрессированы местно нервной тканью в случаях локальной

гипоксии, что объясняет, почему частота кровоизлияний в некоторой степени уменьшается после снижения ВГД. Если ГРБ «открыт» на уровне эндотелиальных клеток, это может привести к высвобождению воды и молекул небольшого размера, таких как флуоресцеин. Если в то же время базальная мембрана ослаблена посредством ММП-9, эритроциты могут также просачиваться [5, 6, 10].

Сетчатка — это уникальная ткань, где микроциркуляция может быть непосредственно визуализирована. Таким образом, она открывает возможность для обнаружения в микроциркуляторном русле изменений, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия или ишемическая болезнь. Анализ ретинальных сосудов представляет информацию о структуре, а также функции сосудов, и эта информация может быть легко повторно получена с течением времени. Однако его клиническое применение лишь недавно получило некоторое внимание [5].

Несмотря на множество симптомов и признаков, большинство индивидуумов с синдромом Фламмера — здоровые люди. С одной стороны, они могут даже быть относительно защищены от некоторых заболеваний, таких как атеросклероз или сахарный диабет 2 типа, так как метаболический синдром встречается реже у пациентов с низким артериальным давлением, низким индексом массы тела или высокой физической активностью. С другой стороны, эти люди имеют повышенный риск развития некоторых других заболеваний [5, 7], таких как ГНД. Люди с синдромом Фламмера часто жалуются на шум в ушах и иногда даже внезапную потерю слуха, в основном с хорошим восстановлением. Сосудистые окклюзии обычно возникают у пожилых пациентов с атеросклерозом. У пациентов с синдромом Фламмера сосудистые окклюзии (включая синдром Susac, переднюю ишемическую оптиконейропатию и инфаркты миокарда) могут возникать, хотя и редко, в молодом возрасте и при отсутствии факторов риска для атеросклероза. Это особенно характерно для окклюзии вен сетчатки. Требуется дальнейшего изучения, могут ли некоторые формы микрососудистой стенокардии, такие как стенокардия Принцметала, быть связаны с синдромом Фламмера.

Литература

1. Konieczka K., Choi H.J., Koch S. Frequency of Symptoms and Signs of primary vascular dysregulation in swiss and korean population. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2014; 231(4):344-347. doi: 10.1055/s-0034-1368239.
2. Konieczka K., Chackathayil T.N., Frankl S. Primary vascular dysregulation and glaucoma. *Russian J Glaucoma.* 2015; 14(1):20-26.
3. Flammer J., Konieczka K., Flammer A.J. The primary vascular dysregulation syndrome, implications for eye diseases. *EPMA J.* 2013; 4(1):14. doi: 10.1186/1878-5085-4-14.

Таким образом, синдром Фламмера имеет отношение к различным глазным болезням и распознавание этого синдрома клинически полезно в диагностике различных глазных болезней [5, 9, 12-14]. Диагноз синдрома Фламмера может быть подтвержден с помощью анамнестических данных и специальных обследований. Однако «золотой стандарт» еще предстоит определить [8, 9, 12]. Объективные измерения, такие как ответ на холодовое воздействие капилляров ногтевого ложа (капиллярная микроскопия), световой ответ сосудов (исследование на анализаторе ретинальных сосудов) и количественная оценка экспрессии генов лимфоцитов, часто недоступны в практике. Тем не менее подозрение на ПСД часто основывается на оценке симптомов самим пациентом. Для повышения надежности не следует полагаться на малое число симптомов. В идеале диагноз ПСД должен быть подтвержден объективными методами [3, 5]. Надеемся, дальнейшие исследования обеспечат появление диагностических инструментов для ПСД.

Заключение

Были получены данные о распространенности симптомов и признаков, характерных для ПСД, в России и выделены преобладающие среди них. Относительная частота симптомов и признаков ПСД в средней популяции отличается между разными странами. Основываясь на результатах наших исследований, мы рекомендуем сравнение симптомов у пациентов случайной выборки с соответствующей частотой этих симптомов в общей популяции этой же области или страны.

В заключение хотим отметить, что в этом исследовании мы предоставляем данные об относительной частоте симптомов ПСД в случайной выборке из популяции России. Частота характерных для синдрома Фламмера симптомов отличается в разных странах. Постоянные дополнительные исследования оценивают частоту этих симптомов и признаков в других популяциях.

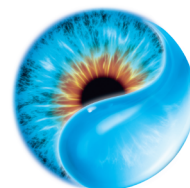
Дальнейшие исследования должны привести к более краткому определению, точному диагнозу и выявлению инструментов для распознавания людей в группе риска. Это может в конечном итоге привести к более эффективному и более индивидуальному подходу.

References

1. Konieczka K., Choi H.J., Koch S. Frequency of Symptoms and Signs of primary vascular dysregulation in swiss and korean population. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2014; 231(4):344-347. doi: 10.1055/s-0034-1368239.
2. Konieczka K., Chackathayil T.N., Frankl S. Primary vascular dysregulation and glaucoma. *Russian J Glaucoma.* 2015; 14(1):20-26.
3. Flammer J., Konieczka K., Flammer A.J. The primary vascular dysregulation syndrome, implications for eye diseases. *EPMA J.* 2013; 4(1):14. doi: 10.1186/1878-5085-4-14.

4. Konieczka K., Ritch R., Traverso C.E., Kim D.M. et al. Flammer syndrome. *EPMA J.* 2014; 5(1):11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
5. Нефедова Д.М. Мигрень как фактор риска развития первичной открытоугольной глаукомы. СПб: Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2010; 15.
6. Mozaffarieh M., Fontana Gasio P., Schotzau A., Orgul S., Flammer J., Krauchi K. Thermal discomfort with cold extremities in relation to age, gender, and body mass index in a random sample of a Swiss urban population. *Popul Health Metr.* 2010;8:17. doi: 10.1186/1478-7954-8-17.
7. Flammer J., Konieczka K., Bruno R.M., Virdis A., Flammer A.J., Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J.* 2013; 34(17):1270-1278. doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd023.
8. Курышева Н.И., Царегородцева М.А., Иртегова Е.Ю., Рябова Т.Я., Шлапак В.Н. Глазное перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления. *Национальный журнал глаукома.* 2011; 3:11-15.
9. Курышева Н.И., Трубилин В.Н., Царегородцева М.А., Рябова Т.Я., Шлапак В.Н., Иртегова Е.Ю. Особенности вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой нормального давления. *Офтальмология.* 2012; 9(1):44-48.
10. Choi J., Kook S.M. Systemic and ocular hemodynamic risk factors in glaucoma. *Biomed Res Int.* 2015;18141905. doi: 10.1155/2015/141905.
11. Choi J., Kim K.H., Jeong J. et al. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(2):104-111. doi:10.1167/iov.06-0615.
12. Курышева Н.И., Царегородцева М.А., Рябова Т.Я., Шлапак В.Н. Перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2011; 1:9.
13. Konieczka K., Fränkl S., Todorova M.G., Henrich P.B. Unstable oxygen supply and glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014;231(2):121-126. doi: 10.1055/s-0033-1360242.
14. Бакшинский П.П. Механизмы интегральной регуляции глазного кровотока. *Глаукома.* 2007;1:47-58.
15. Бирич Т.А., Чекина А.Ю. Глаукома нормального давления (особенности клиники, лечения). Белорусский государственный медицинский университет. Федоровские чтения, 2013.
16. Mozaffarieh M., Osusky R., Schotzau A., Flammer J. Relationship between optic nerve head and finger blood flow. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:136-141.
17. Leske M.C. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20:73-78. doi: 10.1097/ICU.0b013e32831eef82.
4. Konieczka K., Ritch R., Traverso C.E., Kim D.M. et al. Flammer syndrome. *EPMA J.* 2014; 5(1):11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
5. Nefedova D.M. Migraine as a risk factor for primary open-angle glaucoma. Saint Petersburg, Abstract of a PhD dissertation, 2010. 15 p.
6. Mozaffarieh M., Fontana Gasio P., Schotzau A., Orgul S., Flammer J., Krauchi K. Thermal discomfort with cold extremities in relation to age, gender, and body mass index in a random sample of a Swiss urban population. *Popul Health Metr.* 2010;8:17. doi: 10.1186/1478-7954-8-17.
7. Flammer J., Konieczka K., Bruno R.M., Virdis A., Flammer A.J., Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J.* 2013; 34(17):1270-1278. doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd023.
8. Kuryshcheva N.I., Tsaregorodtseva M.A., Irtegov E.Yu., Ryabova T.Ya., Shlapak V.N. Ocular perfusion pressure and primary vascular dysregulation in normal tension glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2011;3:11-15.
9. Kuryshcheva N.I., Trubilin V.N., Tsaregorodtseva M.A., Ryabova T.Y., Shlapak V.N., Irtegov E.Y. Autonomic innervation of the cardio-vascular system in normal tension glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2012; 9(1):44-48. doi:10.18008/1816-5095-2012-1-44-48.
10. Choi J., Kook S.M. Systemic and ocular hemodynamic risk factors in glaucoma. *Biomed Res Int.* 2015;18141905. doi: 10.1155/2015/141905.
11. Choi J., Kim K.H., Jeong J. et al. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(2):104-111. doi:10.1167/iov.06-0615.
12. Kuryshcheva N.I., Tsaregorodtseva M.A., Ryabova T.Y., Shlapak V.N. Perfusion pressure and primary vascular dysregulation in patients with normal tension glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2011; 1:9.
13. Konieczka K., Fränkl S., Todorova M.G., Henrich P.B. Unstable oxygen supply and glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014;231(2):121-126. doi: 10.1055/s-0033-1360242.
14. Bakshinsky P.P. Mechanisms of integral regulation of ocular blood flow. *Glaucoma.* 2007;1:47-58.
15. Birich T.A., Chekina A.Yu. Glaucoma normal'nogo davleniya (osobennosti kliniki, lecheniya) [Normal-pressure glaucoma (management features)]. Belarusian state medical University. Fedorovskie chteniya, 2013.
16. Mozaffarieh M., Osusky R., Schotzau A., Flammer J. Relationship between optic nerve head and finger blood flow. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:136-141.
17. Leske M.C. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20:73-78. doi: 10.1097/ICU.0b013e32831eef82.

Поступила / Received / 09.01.17



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



Клиническая оценка эффективности азоксимера бовгиалуронидазы в профилактике избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы;
Петров С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;
Макарова А.С., к.м.н., научный сотрудник отдела глаукомы.

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

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

Для цитирования: Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С. Клиническая оценка эффективности азоксимера бовгиалуронидазы в профилактике избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018;17(1):86-100.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить эффективность и безопасность препарата «Лонгидаза 1500 МЕ лиофилизат для приготовления раствора для инъекций» при субконъюнктивальном введении для профилактики избыточного рубцевания после антиглаукомной операции.

МЕТОДЫ. В исследование включено 90 пациентов (90 глаз) с диагнозом первичной открытоугольной глаукомы, требующих проведения повторной синустрабекулэктомии (СТЭ). Среднее исходное внутриглазное давление (ВГД) — $28,7 \pm 9,8$ мм рт.ст., количество применяемых гипотензивных препаратов — $2,6 \pm 0,5$. Всем больным была выполнена первичная СТЭ не ранее 6 месяцев.

Больные были рандомизированы в 3 группы: в группе 1 препарат вводили однократно спустя 7 дней после СТЭ; в группе 2 препарат вводили спустя 7 и 14 дней после СТЭ; в группе 3 проводили стандартную противовоспалительную послеоперационную терапию (фиксированная комбинация дексаметазона и тобрамицина (Тобрадекс) и раствор непафенака (Неванак) 4 раза в день 1 месяц).

До операции, спустя 6 и 12 месяцев проводили визометрию, статическую периметрию и конфокальную ретиальную томографию. На 1 сутки, через 1 неделю, 1, 3, 6 и 12 месяцев проводили тонометрию, исследование степени оксигенации гемоглобина (SO_2) и компьютеризованную оценку гиперемии области фильтрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На 1-е сутки после СТЭ уровень SO_2 снизился приблизительно на 1/3 во всех группах со значимой разницей между 1 и 3-й группами ($p=0,0166$) и тенденцией

к восстановлению спустя 1 неделю. Во 2-й группе уровень SO_2 снизился в период с 1 по 3-й месяц после СТЭ. В остальных периодах разница SO_2 между группами была незначительной.

Степень гиперемии спустя 1 месяц в группе 1 снижалась с $27,3 \pm 4,3$ до $23,5 \pm 4,4\%$. Повторная инъекция в группе 2 поддерживала гиперемию на прежнем уровне. В контрольной группе отмечено существенное снижение гиперемии с $26,9 \pm 4,5$ до $18,1 \pm 3,2\%$ (межгрупповая разница достоверна во всех случаях). К 3 месяцу происходило существенное снижение гиперемии ($11,9 \pm 3,2$, $11,5 \pm 3,6$ и $12,0 \pm 3,4\%$ соответственно) без достоверной разницы между группами с возвращением к условной норме к 6 месяцу.

При оценке области фильтрации по Вюрцбургской шкале нормализация наблюдалась к 1 месяцу после СТЭ с достоверным преимуществом в группах 1 и 2 ($9,52 \pm 1,48$ и $9,15 \pm 1,67$ соответственно; $8,53 \pm 1,83$ в группе контроля) с сохранением тенденции до 1 года.

Уровень ВГД не отличался в разных группах в сроке до 3 месяцев. Спустя 6 месяцев отмечено повышение ВГД в группе контроля на $1,1-1,3$ мм рт.ст. без достоверной разницы.

Полный успех вмешательства (достижение целевого ВГД без гипотензивной терапии и нидлинга) составлял 82, 81 и 70% в 1, 2 и 3-й группах соответственно. При применении нидлинга и местной гипотензивной терапии эффективность вмешательств оказалась сопоставима: 86, 84 и 87% соответственно. Частота осложнений между группами значимо не отличалась.

Для контактов:

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследования подтверждают высокий уровень травматизма повторной СТЭ. Инъекции Лонгидазы рядом с областью фильтрации не оказали выраженного влияния на обмен кислорода ни в количестве 1, ни 2 инъекций. Введение Лонгидазы несколько задерживает снижение гиперемии, наступившее в контрольной группе спустя 1 неделю. Во всех группах была выявлена значимая отрицательная линейная зависимость между уровнем SO_2 и степенью гиперемии области фильтрации, что говорит о тесной взаимосвязи между степенью гиперемии и потреблением кислорода тканью.

При оценке по Вюрцбургской шкале группы 1 и 2 в период до 1 года превышали по качественным характеристикам фильтрационных подушек контрольную группу. Не отмечено разницы между 1 и 2 инъекциями по влиянию на уровень ВГД.

Выполнение субконъюнктивных инъекций Лонгидазы в целом не влияет на частоту послеоперационных осложнений, связанных с повторной синустрабекулэктомией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, синустрабекулэктомия, лонгидаза, лиофилизат, сатурация.

ENGLISH

Clinical evaluation of the efficacy of azoxime boviolaluronidase in the prevention of excessive scarring after surgical treatment of glaucoma

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Dept;

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

MAKAROVA A.S., Ph.D., Research associate.

Glaucoma Department of the Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Erichev V.P., Petrov S.Yu., Makarova A.S. Clinical evaluation of the efficacy of azoxime boviolaluronidase in the prevention of excessive scarring after surgical treatment of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018;17(1):86-100.

Abstract

PURPOSE: To study the efficacy and safety of "Longidaze® lyophilisate for solution for injections 1500 IE" in subconjunctival injections for wound healing regulation after glaucoma surgery.

METHODS: 90 patients (90 eyes) with primary open-angle glaucoma, demanding repeated trabeculectomy, were enrolled into study. Average baseline IOP was 28.7 ± 9.8 mmHg, average amount of hypotensive drugs was 2.6 ± 0.5 . All the patients underwent primary trabeculectomy in the course of last 6 months.

Patients were randomized into 3 groups: group 1 received one Longidaze® injection 7 days after trabeculectomy; group 2 received 2 Longidaze® injections — 7 and 14 days after trabeculectomy respectively; group 3 received common anti-inflammatory postoperative treatment (dexamethasone and tobramycin fixed combination ("Tobradex") and nepafenac solution ("Nevanac") 4 times daily for 1 month).

Before the operation, and 6 and 12 months after visometry, static perimetry and confocal retinal tomography were performed. In 1 day, 1 week, 1, 3, 6 and 12 months after the operation tonometry, hemoglobin saturation (SO_2) assessment and computerized evaluation of filtration zone hyperemia were performed.

RESULTS: On the first day after trabeculectomy the SO_2 level decreased approximately by 1/3 in all groups with a significant difference between groups 1 and 3 ($p=0.0166$), showing a recovery trend in 1 week. In group 2 SO_2 level had been decreasing since month 1 till month 3 after trabeculectomy. The SO_2 difference between groups during the other periods wasn't statistically significant.

By the end of the first month after the surgery hyperemia level in group 1 decreased from 27.3 ± 4.3 to $23.5 \pm 4.4\%$. A repeated injection in group 2 maintained hyperemia at the initial level. In the control group hyperemia level decreased significantly from 26.9 ± 4.5 to $18.1 \pm 3.2\%$ (the difference between groups is significant in all cases). A significant decrease of hyperemia (11.9 ± 3.2 , 11.5 ± 3.6 and $12.0 \pm 3.4\%$) occurred by month 3 without any significant difference between groups, with overall hyperemia level returning to normal by month 6.

The filtering bleb assessment according to the Wuerzburg bleb classification score revealed the indices' normalization by the end of the first month after trabeculectomy with a significant advantage in groups 1 and 2 (9.52 ± 1.48 and 9.15 ± 1.67 ; 8.53 ± 1.83 in control group), maintaining the trend during the first year.

IOP level didn't differ in the groups till month 3. By month 6 IOP level in the control group increased by 1.1-1.3 mm Hg without significant difference.

Absolute trabeculectomy success (reaching target IOP without hypotensive drugs and needling) equaled 82, 81 and 70% in groups 1, 2 and 3 correspondingly. Qualified trabeculectomy success with postoperative use of needling and hypotensive therapy appeared to be comparable, equaling 86, 84 and 87%. Complications rate didn't differ significantly between the groups.

CONCLUSION: The study results confirm a high level of injury associated with repeated trabeculectomy. Both single and repeated Longidaze® injections didn't significantly affect the oxygen metabolism in the filtration zone. Longidaze® injection slightly slowed the decrease of hyperemia,

which appeared in the control group 1 week after the surgery. A significant negative linear dependency between SO_2 level and filtration zone hyperemia was detected in all groups, revealing a close connection between hyperemia level and oxygen consumption by the tissues.

According to the Wuerzburg bleb classification score, blebs characteristics in groups 1 and 2 during the follow-up period exceeded those of the control group. No significant difference between 1 or 2 injections was noted in terms of IOP change.

Subconjunctival Longidaze® injections generally do not affect the postoperative complications rate, related to trabeculectomy.

KEYWORDS: glaucoma, trabeculectomy, longidaze, lyophilisate, saturation.

Повторная синустрабекулэктомия (СТЭ) — выраженное травмирующее воздействие на ткани оперируемой области, благодаря чему, согласно классификации В.П. Еричева, она отнесена ко 2 классу рефрактерности с высоким риском избыточного рубцевания и требует в этом отношении специфического подхода. Именно гипотензивная эффективность фистулизирующей операции с повышенной степенью рефрактерности может быть критерием оценки дополнительных противорубцовых мероприятий, в частности, местной ферментной терапии, призванной нормализовать метаболизм зоны хирургического вмешательства и снизить выраженность рубцовых процессов в отдаленном периоде.

Известны попытки улучшить результаты антиглаукомных операций путем профилактики избыточного рубцевания с помощью применения в послеоперационном периоде различных протеолитических ферментов (гиалуронидазы, фибринолизина, коллалазина, папаина) в виде инстилляций и субконъюнктивальных инъекций. Назначение ферментных препаратов после формирования путей оттока внутриглазной жидкости патогенетически обосновано, так как подавляет естественный процесс воспаления в зоне вмешательства и, соответственно, препятствует образованию соединительной ткани. Под влиянием протеолитических ферментов замедляется процесс образования соединительной ткани, она «размягчается», увеличивается ее проницаемость для камерной влаги. Однако из-за необходимости использования больших объемов дорогостоящих ферментных препаратов, это предложение не получило широкого распространения [1-3].

Введение под конъюнктиву 750 ЕД раствора фибринолизина после микрохирургических антиглаукомных операций дает более выраженный гипотензивный эффект и увеличивает отток внутриглазной жидкости, что объясняется лизисом фибрина и сгустков крови, блокирующих пути оттока [4].

Г.С. Полуниным была оценена эффективность применения препарата Лекозим в микрохирургии глауком [2]. Это комбинированный ферментный препарат, состоящий из четырех протеиновых фракций: 10% папаина, 16% лизоцима, 50% химопапаина и 24% протеиназы. Папаин, химопапаин и протеиназа — протеолитические ферменты, лизоцим — это энзим с выраженным муколитическим действием, характерная особенность которого — разрушение мукополисахаридных структур соединительной ткани. Данный препарат был апробирован в клинике у 127 больных с различными формами глауком после трабекулэктомии, трабекулотомии, синустомии, иридоциклоретракции и комбинированных операций. Применение препарата проводилось в виде инъекций под конъюнктиву в дозе 1 ФИП ежедневно на курс 10 инъекций с 5-14 дня после операции. У ряда больных инъекции были начаты в более поздние сроки. Показанием к назначению препарата было повышение внутриглазного давления (ВГД) в раннем послеоперационном периоде (до 1 месяца). Контрольная группа аналогичных больных (97 пациентов) получала в послеоперационном периоде пальцевый массаж. В результате нормализация ВГД была достигнута в 59% случаев (в контрольной группе лишь в 21% случаев), однако 43% пациентов потребовалось назначить медикаментозный режим. У 41% больных (в контрольной группе у 79%), несмотря на проводимое лечение, нормализация ВГД достичь не удалось. Однако при этом автор отмечает, что у всех этих больных препарат был назначен в более поздние сроки — с 7-14 дня после операции. Таким образом, наибольшая терапевтическая эффективность определяется при назначении протеолитических препаратов в ранние сроки после операций, поскольку в это время из операционной раны удаляется фибрин, который служит остовом для дальнейшего формирования соединительной ткани. Однако данный препарат не получил широкого распространения в клинической практике при микрохирургии глауком.

Эффективным средством воздействия на соединительную ткань является гиалуронидаза. Это фермент, специфическим субстратом которого служит гиалуроновая кислота. Последняя является мукополисахаридом, в состав которого входят ацетилглюкозамин и глюкуроновая кислота. Гиалуроновая кислота обладает высокой вязкостью; ее биологическое значение заключается главным образом в том, что она является цементирующим веществом соединительной ткани. Гиалуронидаза вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина глюкуроновой кислоты и тем самым уменьшает ее вязкость. Гиалуронидаза содержится в разных тканях организма. Соотношением системы «гиалуроновая кислота — гиалуронидаза» в значительной степени регулируется проницаемость тканей. Под влиянием гиалуронидазы гликозаминогликаны теряют свои основные свойства: вязкость, способность связывать воду, ионы металлов, затрудняется формирование коллагеновых белков в волокнах, увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, увеличивается эластичность соединительной ткани, что проявляется в уменьшении отека ткани, уплощении рубцов, увеличении объема движения суставов, уменьшении контрактур и предупреждении их формирования, уменьшении спаечного процесса. Действие ее обуславливает размягчение рубцов, увеличение проницаемости тканей, улучшение условий подвижности жидкости в межтканевых пространствах. При этом, согласно Г.Л. Старкову, лучшие результаты терапии она дает на ранних стадиях процессов [3].

Гиалуронидазу применяют в офтальмологии в терапии таких заболеваний, как гемофтальм (для быстрого рассасывания кровоизлияний), кератиты (для более тонкого рубцевания пораженных участков роговицы). При этом используется 0,1% раствор для инстилляций в глаза, также рядом авторов препарат рекомендуется вводить ретробульбарно, под конъюнктиву и под кожу виска [3].

Зарубежные авторы отмечают, что внутримышечные инъекции гиалуронидазы приводили к удалению эритроцитов из передней камеры экспериментальных животных. Авторы считают, что наряду с рассасыванием сгустка крови гиалуронидаза увеличивает проницаемость трабекулы [5, 6].

Рекомендовано использовать электрофорез с гиалуронидазой в послеоперационном периоде после антиглаукомных операций при блокировании новообразованных путей оттока водянистой влаги в сроки до года после операции (Киселев Г.А., 1984). Но данных, подтверждающих эффективность этого метода, в литературе не обнаружено.

Однако препараты на основе гиалуронидазы (Лидаса, Alidasa, Hyalasa, Hyalidasa, Hyasa, Hyason, Widasa и др.) в лечении патологических состояний соединительной ткани малоэффективны, так как

при внутримышечном введении быстро инактивируются ингибиторами сыворотки крови. Проблема эффективного воздействия на процесс образования соединительной ткани лежит в основе стабилизации фермента гиалуронидазы и подавления синтеза макрофагами провоспалительных цитокинов (фибробласт-стимулирующих факторов) при их высоком уровне в организме. Таким лекарственным препаратом является Лонгидаза (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия, регистрационный № ЛС-000764 от 07.05.10). Она представляет собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем, аналогом полиоксидония. Последний обладает собственной фармакологической активностью: иммуномодулятор, детоксикант, антиоксидант, обладает умеренно выраженными противовоспалительными свойствами. Конъюгация гиалуронидазы с полиоксидонием увеличивает активность фермента, устойчивость к денатурации и действию ингибиторов, снижает его аллергизирующие свойства. Отличительной особенностью полиоксидония служит способностью препарата воздействовать на иммунную систему в зависимости от ее состояния у конкретного пациента, т.е. повышать исходно сниженные, или понижать исходно повышенные показатели, что делает возможным назначение препарата без предварительного иммунологического исследования [7].

Лонгидаза — комплексное лекарственное средство, обладающее ферментативной (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия. Лонгидаза обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью, но терапевтический эффект Лонгидазы как ферментного препарата значительно выше благодаря пролонгированному действию, стабилизации фермента, повышению устойчивости к действию ингибиторов, наличию других фармакологических свойств, привнесенных в препарат носителем: хелатирующих, антирадикальных, иммуномодулирующих, противовоспалительных. Данный препарат ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления, повышает резистентность организма к инфекциям и гуморальный иммунитет. Лонгидаза не обладает антигенными свойствами, митогенной, поликлональной активностью, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

Клинические исследования Лонгидазы были проведены в 7 научно-клинических центрах г. Москвы у больных с различными заболеваниями. Во всех случаях препарат назначался по схеме: по 3000 ЕД внутримышечно и/или внутрирубцово 1 раз в 3-5 дней общим курсом 5-10 инъекций на фоне стандартной терапии. У всех больных инфильтративным туберкулезом легких наблюдалась выраженная

положительная клинико-рентгенологическая динамика в виде значительного рассасывания инфильтративных изменений в легких. Закрытие полостей распада наступило у 78,9%, прекращение бацилловыделения — у 91,7% больных. У пациентов со спаечным процессом в малом тазу в результате проведенного лечения с окклюзией одной или двух маточных труб после терапии в 89% случаев стали проходимы одна или обе трубы. При последующем периоде наблюдения в течение года у пациентов с диагнозом «трубно-перитонеальное бесплодие» отмечено наступление беременности в 66,6% случаев [8].

При использовании препарата на фоне базисной терапии у больных с интерстициальным циститом отмечено значительное уменьшение болевого синдрома, увеличение эффективного объема мочеиспускания и в большинстве случаев прекращение никтурии. Терапевтический эффект оказался стойким и сохранялся на протяжении 6 месяцев наблюдения у 83,3% больных [9]. В результате проведенного лечения при хроническом неспецифическом простатите исчезают или становятся менее интенсивными боли и парестезии, уменьшается дизурия, улучшаются показатели мочеиспускания [10]. У пациентов с ограниченной склеродермией было отмечено исчезновение или побледнение венчика периферического роста, уменьшение размера очагов, восстановление эластичности кожи, уменьшение плотности, отсутствие новых очагов поражения, уменьшение субъективных ощущений в 93,3% случаев [11].

У пациентов с рубцовой деформацией кожи было отмечено уменьшение размера рубца и деформации кожи, стихание болевых ощущений, парестезий и зуда, нормализация окраски рубца, выравнивание рубца по отношению к неизменной коже. У 23% пациентов с остаточной рубцовой деформацией представлялось возможным проведение последующей пластической операции с минимальным риском образования вторичных гипертрофических и келоидных рубцов. В офтальмологии препарат активно применяется off-label.

Биомикроскопическое экспериментальное исследование местной токсичности ферментного препарата Лонгидаза, проведенное В.Ф. Шмыревой с соавт. [12, 13], показало наличие местной воспалительной реакции на введение препарата в виде отека и гиперемии конъюнктивы 2 степени, сравнимой с реакцией на инъекции стерильной воды, однако носящей несколько более выраженный и устойчивый характер. Ежедневные инъекции вызвали более выраженную и более стойкую местную реакцию, чем инъекции, проводимые через день. При этом увеличение дозы препарата с 1500 до 3000 ЕД не вызвало существенного усиления явлений отека и гиперемии тканей. По результатам биомикроскопии на первом этапе экспери-

ментального исследования наименьшая местная реакция в виде отека и гиперемии конъюнктивы глаз наблюдалась при субконъюнктивальных инъекциях препарата Лонгидаза в дозах 1500 и 3000 ЕД № 5 в режиме через день. Данные гистологического исследования подтвердили, что при таком использовании препарата проявления местной аутоиммунной реакции со стороны ткани конъюнктивы также выражены в наименьшей степени. Это позволило продолжить экспериментальные исследования, используя данные о безопасности применения 5 субконъюнктивальных инъекций Лонгидазы в дозах 1500 и 3000 ЕД с интервалом через день.

В результате экспериментального изучения противорубцовой эффективности препарата Лонгидаза при применении его в послеоперационном периоде при фильтрующих операциях было установлено, что инъекции Лонгидазы вызывают незначительную по остроте и продолжительности воспалительную реакцию в ткани конъюнктивы. 2-3 инъекции Лонгидазы по 1500 ЕД не усиливают воспалительную реакцию, а в строме конъюнктивального локуста после трех инъекций уже проявляются ингибирующие свойства препарата в отношении структур соединительной ткани. При увеличении дозы до 3000 ЕД эти свойства проявляются уже после 2 инъекций, воспалительный процесс купируется в течение 10 дней.

Цель настоящего исследования — изучить в клинике эффективность и безопасность препарата «Лонгидаза» 1500 МЕ лиофилизат для приготовления раствора для инъекций» в виде субконъюнктивальных инъекций для профилактики избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы.

Материалы и методы

В 2014-2015 гг. на базе отдела глаукомы ФГБНУ «НИИ глазных болезней» было набрано 90 пациентов (90 глаз), требующих проведения повторной синустрабекулэктомии. Всем больным с диагнозом первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) в сроки не ранее 6 месяцев была выполнена СТЭ в качестве стартового вмешательства.

Критерии включения:

- диагноз ПОУГ II-III стадии с некомпенсацией ВГД на медикаментозном режиме;
- выполненное ранее на этом глазу фистулизирующее антиглаукомное вмешательство не ранее 6 месяцев.

Критериями исключения:

- вторичная глаукома;
- наличие анамнестических указаний на увеит;
- наличие в анамнезе других офтальмологических операций;
- синдром «сухого глаза» средней или высокой степеней;

Таблица 1. Предоперационные показатели в исследуемых группах
 Table 1. Group characteristics prior to the surgery

Показатели Characteristics	Группы / Groups		
	Группа 1 (1 инъекция) n=30 Group 1 (1 injection) n=30	Группа 2 (2 инъекции) n=30 Group 2 (2 injections) n=30	Группа 3 (контроль) n=30 Group 3 (control) n=30
Возраст (годы) Age (years)	73,0±6,3	71,3±7,5	69,7±8,2
Стадия глаукомы (II/III) Glaucoma stage (II/III)	8/22	10/20	11/19
Степень компенсации ВГД (b/c, мм рт.ст.) IOP compensation degree (b/c, mmHg)	13/17	16/14	12/18
Острота зрения BCVA	0,6±0,3	0,6±0,3	0,6±0,3
Статическая периметрия Automated perimetry			
стандартное отклонение, MD (дБ) Mean deviation, MD (dB)	-18,7±3,6	-17,4±4,2	-18,3±3,8
паттерн стандартного отклонения, PSD (дБ) Pattern Standard Deviation, PSD (dB)	15,8±2,8	14,6±2,5	13,8±2,6
Гейдельбергская ретинальная томография, HRT Heidelberg Retinal Tomography, HRT			
площадь НРП, rim area (мм²/мм²)	0,66±0,2	0,68±0,2	0,71±0,2
объем НРП, rim volume (мм³/мм³)	0,16±0,1	0,12±0,1	0,13±0,1
Пневмотонометрия (мм рт.ст.) Pneumotonometry (mmHg)	28,5 ±8,5	29,3±7,4	28,6±4,5

– индивидуальная непереносимость препаратов Гиалуронидаза, Полиоксидоний, Лонгидаза;

– местное и внутримышечное применение ферментных препаратов на основе гиалуронидазы (Лидазы, Ронидаза и др.) менее чем за 2 месяца до включения в исследование.

Средний возраст больных составил 72,1±9,3 года. Среднее исходное внутриглазное давление (ВГД) — 28,7±9,8 мм рт.ст., а число применяемых препаратов до операции — 2,6±0,5 (включая фиксированные комбинации). Распределение по полу: 37 (41%) мужчин и 53 (59%) женщины (табл. 1).

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

Оценку полей зрения проводили методом статической периметрии на приборах Humphrey Field Analyzer II 750 и Humphrey Field Analyzer II 750i («Zeiss», Германия). Стратегия зависела от исходного состояния зрительных функций и проводилась двумя методами: скрининговая программа (FF-120) с использованием трехзонной стратегии

по 120 точкам и пороговое исследование центрального поля зрения в пределах 30° от точки фиксации взгляда с использованием программы 30-2 SITA-Standard и периферического поля зрения от 30° до 60° с использованием программы 60-4 SITA-Standard. При оценке полученных результатов анализировали индексы среднего отклонения (mean deviation — MD) и среднеквадратичного отклонения (pattern standart deviation — PSD), рассчитываемые прибором автоматически с учетом собственной базы данных. Оценку стадии глаукомы осуществляли на основании классификации первичной глаукомы по данным статической автоматической периметрии по рекомендациям «Глаукома. Национальное руководство» (2013) [20].

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

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

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

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

1. Полный успех: достижение ВГДц без дополнительной гипотензивной терапии.
2. Признанный успех: достижение ВГДц на фоне дополнительной гипотензивной терапии.
3. Неудача: превышение ВГДц, зафиксированное на двух различных визитах.
4. Полная неудача: превышение ВГДц, с учетом гипотензивной терапии, требующее реоперации.

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

После включения пациенты были рандомизированы для получения сопоставимых групп по стадии нейропатии и уровню предоперационного офтальмотонуса для выполнения инъекций исследуемого препарата и согласно протоколу локального Биомедицинского этического комитета ФГБУ НИИ ГБ РАМН № 24 от 20.10.2014 г.

Всем пациентам выполняли повторную СТЭ с дистальным конъюнктивальным разрезом. Препарат Лонгидаза вводили субконъюнктивально с помощью шприца для инсулиновых инъекций в зону, смежную с фильтрационной подушкой, в количестве 1500 МЕ, разведенной, согласно инструкции по медицинскому применению, в 0,5 мл воды для инъекций.

Группа 1 — препарат вводили однократно спустя 7 дней после вмешательства.

Группа 2 — препарат вводили первый раз спустя 7 дней после вмешательства, вторую инъекцию выполняли в той же концентрации в ту же зону спустя 14 дней после операции.

Группа 3 — контрольная, проводили стандартную противовоспалительную послеоперационную терапию: в послеоперационном периоде инстиллировали фиксированную комбинацию дексаметазона и тобрамицина (Тобрадекс) и раствор непафенака (Неванак) по 4 раза в день в течение месяца.

Тип исследования: проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование.

Для измерения степени оксигенации гемоглобина (SO₂) применяли оборудование и методику, описанные ранее [14]. Пациент находился в положении сидя за щелевой лампой в темной комнате. Микродатчик, состоящий из окончаний передающего (кварцевое моноволокно Ø 600 мкм) и воспринимающего отраженный свет (кварцевое моноволокно Ø 200 мкм) световодов, вручную фиксировали либо в непосредственном контакте с поверхностью конъюнктивы, либо на небольшом расстоянии (до 1 мм) от нее с тем, чтобы избежать влияния надавливания на ее оптические свойства, а также расположить на необходимом расстоянии от датчика исследуемый венозный сосуд. Через воспринимающий световод свет поступал в спектрометр, управляемый персональным компьютером с помощью специального программного обеспечения, рассчитывающего исследуемые параметры. Для каждого участка производили 5 измерений с последующим расчетом средних значений SO₂ для данной зоны в программной среде Microsoft Office Excel. Для исследования метаболизма бульбарной конъюнктивы были выбраны конъюнктивальные вены в области фильтрационной подушки.

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

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

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

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

Таблица 2. Динамика уровня оксигенации гемоглобина (SO_2) после повторной СТЭ с субконъюнктивной инъекцией Лонгидазы в послеоперационном периоде

Table 2. Blood oxygen saturation (SO_2) dynamics after repeated trabeculectomy with subconjunctival Longidaze injection in early postoperative period

Группы Groups	Сроки проведения исследования Assessment timepoint						
	До Before	1 сут. 1 day	1 нед. 1 week	1 мес. 1 month	3 мес. 3 months	6 мес. 6 months	1 год 1 year
Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	55,3±3,6	36,0±4,1	37,8±3,5	39,7±2,8	50,8±3,7	55,7±3,4	54,6±3,0
Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	54,8±3,3	35,2±4,4	37,7±3,0	38,5±3,2	48,3±3,4	55,5±2,6	55,5±4,5
Группа 3 (контроль) Group 3 (control)	54,3±2,9	34,4±5,2	37,1±4,1	43,3±2,4	50,4±2,9	54,5±3,2	54,9±3,7
Сравнения Comparison							
p (1-2)	0,3072	0,1850	0,8489	0,0053	0,0001	0,6408	0,0977
p (1-3)	0,0292	0,0166	0,1956	0,0001	0,3959	0,0109	0,5296
p (2-3)	0,2494	0,2416	0,2390	0,0001	0,0001	0,0162	0,3043

Результаты

Показатель степени оксигенации гемоглобина

Уровень оксигенации гемоглобина в глубоких венах во всех группах до операции значимо не отличался. Измерение SO_2 в конъюнктивных венах в области фильтрационной подушки на 1 сутки после вмешательства продемонстрировало существенное снижение уровня оксигенации приблизительно на 1/3 от исходных значений, соответственно на 19,3, 19,6 и 19,9%, со значимой разницей только

между 1 и 3-й группами ($p=0,0166$). Выраженность аутоиммунной воспалительной реакции в 1 сутки, косвенно характеризуемая повышением поглощения кислорода травмированными тканями, оказалась сопоставимой во всех трех группах.

Спустя 1 неделю во всех группах отмечена тенденция к восстановлению показателя сатурации венозной крови без статистически значимой разницы в среднем на 2-3%, что может свидетельствовать о постепенном начале нормализации обменных процессов в зоне хирургического вмешательства.

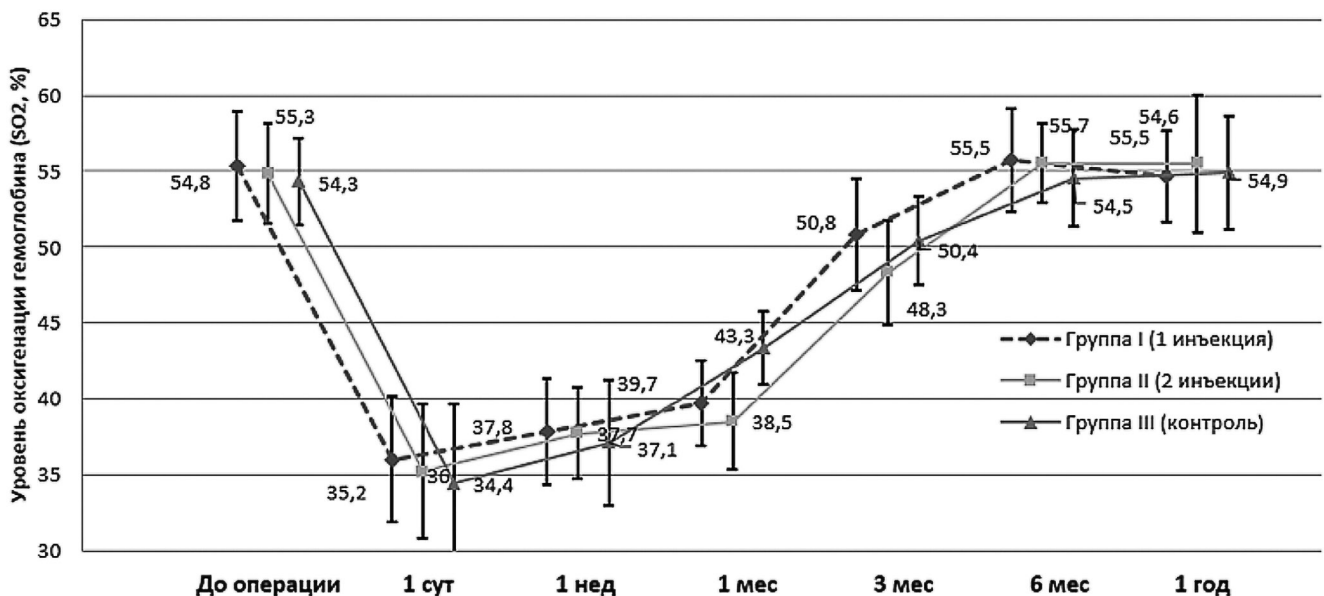


Рис. 1. Сравнительная динамика уровня оксигенации гемоглобина (SO_2) после повторной СТЭ с субконъюнктивной инъекцией Лонгидазы в послеоперационном периоде

Fig. 1. Blood oxygen saturation (SO_2) comparative dynamics after repeated trabeculectomy with subconjunctival Longidaze injection in early postoperative period

Таблица 3. Динамика степени гиперемии области ФП после повторной СТЭ с субконъюнктивной инъекцией Лонгидазы в послеоперационном периоде (Н, %)

Table 3. Bleb hyperemia dynamics after repeated trabeculectomy with subconjunctival Longidaze in early postoperative period (H, %)

Группы Groups	Сроки проведения исследования Assessment timepoint					
	1 сут. 1 day	1 нед. 1 week	1 мес. 1 month	3 мес. 3 months	6 мес. 6 months	1 год 1 year
Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	23,8±2,9	27,3±4,3	23,5±4,4	11,9±3,2	6,6±2,1	6,5±1,9
Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	24,6±2,7	26,7±4,7	27,2±3,9	11,5±3,6	6,4±1,8	6,5±2,2
Группа 3 (контроль) Group 3 (control)	24,5±3,3	26,9±4,5	18,1±3,2	12,0±3,4	6,4±1,8	6,5±2,0
Сравнения Comparison						
p (1-2)	0,0448	0,3474	0,0001	0,4073	0,4705	1,0000
p (1-3)	0,1127	0,5212	0,0001	0,8306	0,4705	1,0000
p (2-3)	0,8148	0,7589	0,0001	0,3139	1,0000	1,0000

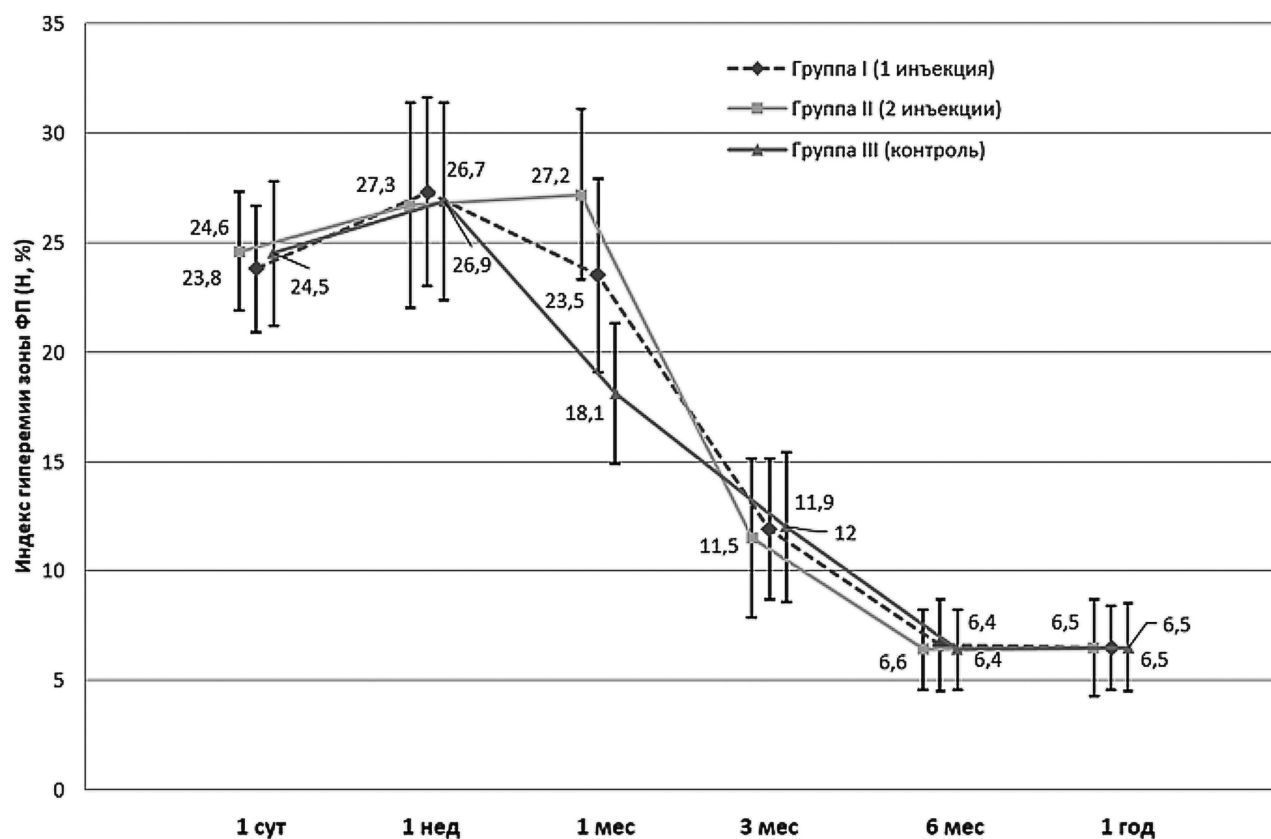


Рис. 2. Динамическая оценка состояния степени гиперемии зоны ФП, %

Fig. 2. Bleb hyperemia dynamics, %

С 1 по 3 месяц после операций (стадия ремодуляции рубца) уровень оксигенации во 2-й группе (с 2 инъекциями) несколько ниже (разница достоверна) соответствующего показателя в других группах, что теоретически может быть обусловлено

более поздним проведением самой повторной инъекции. В сроки 6-12 месяцев состояние оксигенации нормализовалось во всех группах практически до предоперационного уровня без достоверной разницы между группами (табл. 2, рис. 1).

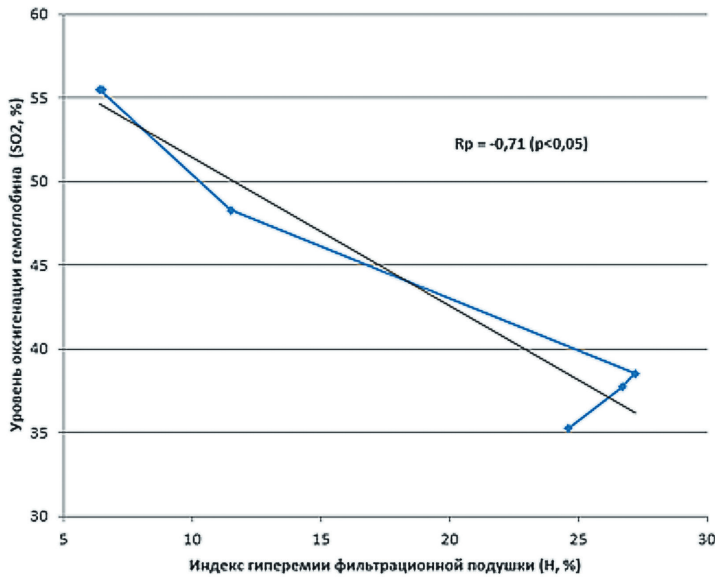


Рис. 3. Корреляционная зависимость между уровнем оксигенации гемоглобина и гиперемией фильтрационной подушки после однократной инъекции Лонгидазы

Fig. 3. Correlation between blood oxygen saturation and bleb hyperemia after a single Longidaze injection

Таким образом, инъекции Лонгидазы фактически не оказывают выраженного воздействия на степень оксигенации гемоглобина в зоне операции в ранние сроки. Некоторое различие в сатурации было установлено на 1-3 месяце после вмешательства, которое может быть обусловлено различием в числе и сроках инъекций.

Степень гиперемии фильтрационных подушек

Разница в степени гиперемии зоны ФП в 1 сутки после операции оказалась незначительна, что подтверждает корректность рандомизации и однотипность выполняемого вмешательства. К концу первой недели отмечено малозначимое недостоверное увеличение гиперемии фильтрационных подушек во всех группах (от 2,1 до 3,5%). Спустя 1 месяц в группе с 1 инъекцией Лонгидазы степень гиперемии снижалась с $27,3 \pm 4,3$ до $23,5 \pm 4,4\%$. Выполнение повторной инъекции препарата во 2-й группе поддерживало гиперемию в зоне фильтрации практически на прежнем уровне. В контрольной группе отмечено существенное снижение гиперемии с $26,9 \pm 4,5$ до $18,1 \pm 3,2\%$ (межгрупповая разница достоверна во всех случаях). К 3 месяцу после операции степень гиперемии существенно снижалась соответственно до $11,9 \pm 3,2$, $11,5 \pm 3,6$ и $12,0 \pm 3,4\%$ без достоверной разницы между группами, достигая условных нормативов уже к 6 месяцу. Недостоверное повышение гиперемии в срок к 1 году после СТЭ теоретически могло быть связано с назначением в ряде случаев дополнительной местной гипотензивной терапии (табл. 3, рис. 2).

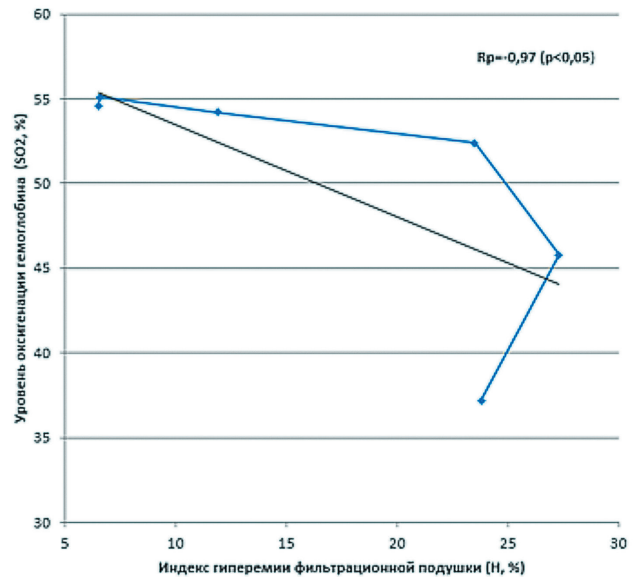


Рис. 4. Корреляционная зависимость между уровнем оксигенации гемоглобина и гиперемией фильтрационной подушки после двукратной инъекции Лонгидазы

Fig. 4. Correlation between blood oxygen saturation and bleb hyperemia after a repeated Longidaze injection

Для выявления корреляции между уровнем оксигенации и гиперемией фильтрационной зоны была рассчитана зависимость между указанными параметрами отдельно для каждой исследуемой группы.

После однократной инъекции Лонгидазы выявлена значимая отрицательная линейная зависимость между уровнем SO_2 и уровнем H: коэффициент корреляции Пирсона $R_p = -0,71$, что по шкале Чеддока соответствует высокой степени зависимости (рис. 3).

После двукратной инъекции Лонгидазы также выявлена значимая отрицательная линейная зависимость между уровнем SO_2 и уровнем H: коэффициент корреляции Пирсона $R_p = -0,97$, что по шкале Чеддока соответствует очень высокой степени зависимости (рис. 4).

В группе контроля также выявлена значимая отрицательная линейная зависимость между уровнем SO_2 и уровнем H: коэффициент корреляции Пирсона $R_p = -0,98$, что по шкале Чеддока соответствует очень высокой степени зависимости (рис. 5).

Установленная корреляция свидетельствует о тесной взаимосвязи между степенью гиперемии в зоне фильтрации и потреблением кислорода в исследуемой ткани.

Суммарный индекс Вюрцбургской клинкоморфологической классификации

Данный индекс рассчитывается сложением балльных показателей степени васкуляризации, наличия штопорообразных сосудов, степени инкапсуляции и наличия конъюнктивных микрокист.

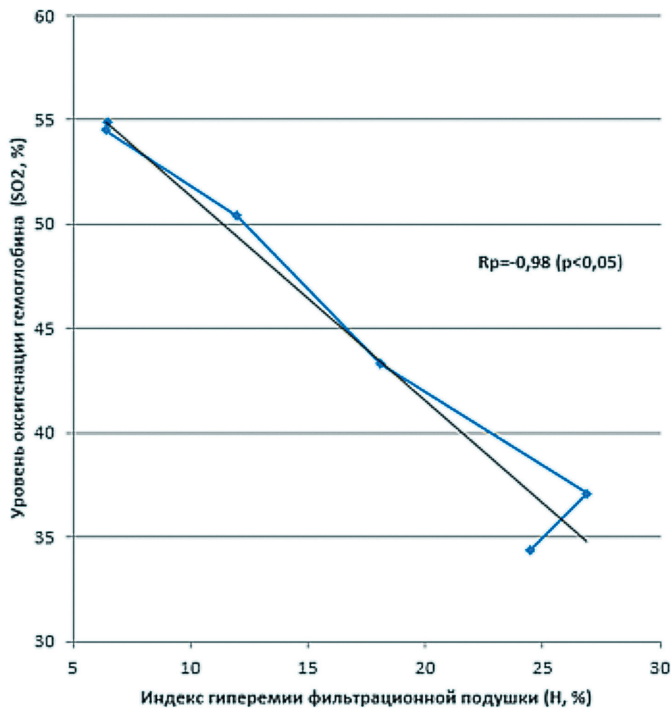


Рис. 5. Корреляционная зависимость между уровнем оксигенации гемоглобина и гиперемией фильтрационной подушки без дополнительных инъекций

Fig. 5. Correlation between blood oxygen saturation and bleb hyperemia without additional injections

Как видно на графике (рис. 6) и по данным, представленным в табл. 4, динамика суммарного индекса в целом схожа для исследуемых групп и несколько отличается в контрольной группе. Комплексная нормализация оцениваемых параметров наблюдается к 1 месяцу после вмешательства,

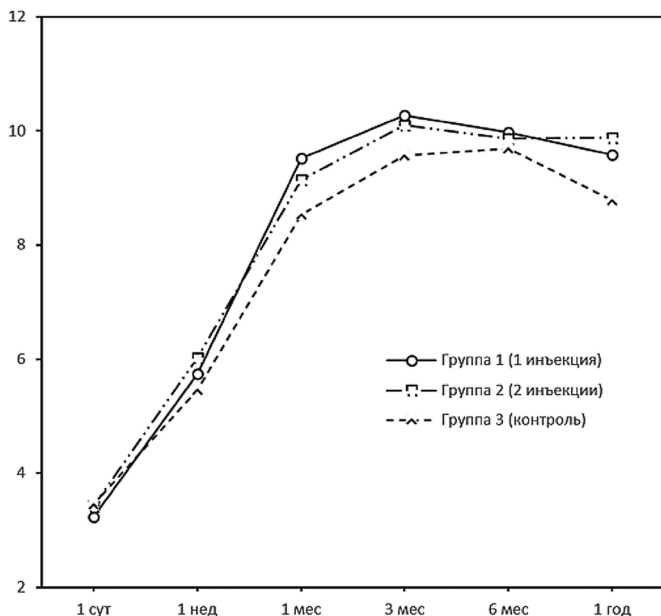


Рис. 6. Динамика суммарного индекса WBCS (баллы)

Fig. 6. Average total WBCS score dynamics (баллы)

с достоверным преимуществом в группах после введения Лонгидазы: $9,52 \pm 1,48$ при 1 инъекции, $9,15 \pm 1,67$ при двух инъекциях и $8,53 \pm 1,83$ баллов в группе контроля. Далее, в сроки до 1 года, выявленная тенденция сохраняется: опытные группы продолжают лидировать по качественным характеристикам фильтрационных подушек с разной степенью достоверности во все сроки наблюдения.

Внутриглазное давление

Уровень предоперационного значения офтальмотонуса в группах отличался незначимо, составив соответственно $28,5 \pm 8,5$, $29,3 \pm 7,4$ и $28,6 \pm 4,5$ мм рт.ст., что подтверждало сопоставимость рандомизированных групп. В 1 сутки после операции снижение ВГД оказалось вполне сопоставимо между группами без достоверной межгрупповой разницы: $8,3 \pm 3,8$, $8,4 \pm 5,8$ и $7,9 \pm 8,3$ мм рт.ст.

Следует отметить, что подобная тенденция схожих уровней ВГД без достоверной межгрупповой разницы сохранялась в сроки 1 недели, 1 и 3 месяцев после операции. Также не отмечено разницы в уровне офтальмотонуса между группами с 1 и 2 инъекциями Лонгидазы.

Только спустя 6 месяцев был зафиксирован более высокий уровень ВГД в группе контроля на 1,1-1,3 мм рт.ст. без достоверной разницы (табл. 5, рис. 7-10).

Частота хирургического успеха

К концу наблюдения полный успех вмешательства (достижение ВГДц без гипотензивной терапии и нидлинга) составил 82% в группе с 1 инъекцией, 81% в группе после 2 инъекций и 70% — в группе контроля. Однако, благодаря дополнительным мерам в виде нидлинга и местной гипотензивной терапии, общий гипотензивный эффект вмешательств оказался вполне сопоставим: 86, 84 и 87% соответственно.

Для этого в группе контроля пришлось выполнить нидлинг в 9% (0% в опытных группах), гипотензивная терапия была назначена в 4% (по 1% в каждой опытной группе), а комбинация из нидлинга и терапии позволила нормализовать офтальмотонус в группе контроля в 3% (по 2% в опытных группах) (табл. 6). Неудача зафиксирована соответственно в 14, 16 и 13% случаев.

Частота осложнений

Выполнение субконъюнктивных инъекций Лонгидазы в целом не повлияло на уровень послеоперационных осложнений повторной СТЭ. Наличие гифемы после вмешательства было отмечено соответственно в 11, 12 и 12%. Деадаптацию дистального конъюнктивного шва визуализировали в 1, 2 и 2%. Нарушение его герметичности по причине выполнения массажа или нидлинга, как и наличие наружной фильтрации, не превышало 2-3%.

Таблица 4. Суммарный индекс Вюрцбургской клинко-морфологической классификации ФП в различные сроки после повторной СТЭ (баллы, $M \pm \sigma$)

Table 4. Average total bleb score according to Wurzburg bleb classification score at different timepoints after trabeculectomy (points, $M \pm \sigma$)

Группы Groups	Сроки проведения исследования Assessment timepoint					
	1 сут. 1 day	1 нед. 1 week	1 мес. 1 month	3 мес. 3 months	6 мес. 6 months	1 год 1 year
Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	3,24±0,65	5,75±1,19	9,52±1,48	10,27±0,83	9,98±0,86	9,58±1,87
Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	3,43±1,86	6,02±1,46	9,15±1,67	10,10±0,96	9,86±1,67	9,88±1,45
Группа 3 (контроль) Group 3 (control)	3,46±0,35	5,46±1,86	8,53±1,83	9,57±1,45	9,69±1,34	8,79±1,46
Сравнения Comparison						
p (1-2)	0,3361	0,1533	0,0989	0,1819	0,5237	0,2064
p (1-3)	0,0032	0,1906	0,0001	0,0001	0,4705	0,0001
p (2-3)	0,8742	0,0188	0,0131	0,0026	1,0000	0,0001

Таблица 5. Средние значения ВГД для исследуемых групп в разные сроки наблюдения, мм рт.ст.

Table 5. Average IOP in groups at different timepoints, mm Hg

Группы Groups	Сроки проведения исследования Assessment timepoint						
	До Before	1 сут. 1 day	1 нед. 1 week	1 мес. 1 month	3 мес. 3 months	6 мес. 6 months	1 год 1 year
Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	28,5±8,5	8,3±3,8	9,1±6,8	13,3±2,9	14,6±6,8	15,2±7,3	14,9±8,4
Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	29,3±7,4	8,4±5,8	8,3±5,8	12,7±7,2	14,3±5,9	15,0±4,5	13,3±6,3
Группа 3 (контроль) Group 3 (control)	28,6±4,5	7,9±8,3	8,5±6,7	13,3±8,8	14,8±6,3	16,3±6,9	14,5±8,7
Сравнения Comparison							
p (1-2)	0,4786	0,8855	0,3718	0,4405	0,7393	0,8158	0,1292
p (1-3)	0,9173	0,6617	0,5304	1,0000	0,8294	0,2748	0,7412
p (2-3)	0,4199	0,6220	0,8219	0,5983	0,5631	0,1161	0,2653

Таблица 6. Гипотензивная эффективность повторной СТЭ с субконъюнктивальной инъекцией Лонгидазы в послеоперационном периоде, число глаз, %

Table 6. Hypotensive efficacy of a repeated trabeculectomy повторной СТЭ с субконъюнктивальной инъекцией Лонгидазы в послеоперационном периоде, число глаз, %

Группы Groups	Полный успех Absolute success	Частичный успех Qualified success			Общий успех Total success	Неудача Failure
		терапия therapy	нидлинг needling	нидлинг + терапия needling + therapy		
Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	74 (82%)	1 (1%)	–	2 (2%)	77 (86%)	13 (14%)
Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	73 (81%)	1 (1%)	–	2 (2%)	76 (84%)	14 (16%)
Группа (контроль) Group 3 (control)	63 (70%)	4 (4%)	8 (9%)	3 (3%)	78 (87%)	12 (13%)

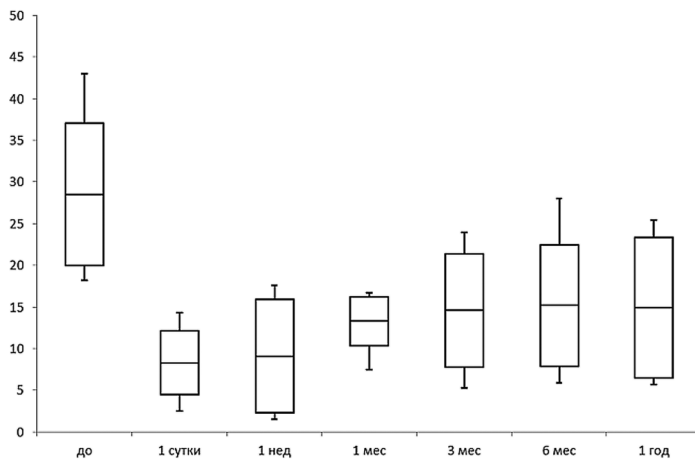


Рис. 7. Динамика уровня офтальмотонуса от дооперационного значения до окончания периода наблюдения (1 год) в группе после 1 инъекции Лонгидазы (группа 1)

Fig. 7. IOP dynamics from baseline to the end of the follow-up period (1 year) in patients with a single Longidaze injection (Group 1)

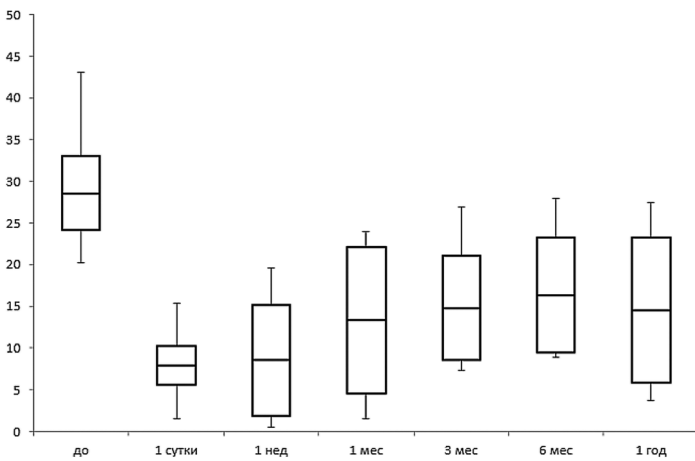


Рис. 9. Динамика уровня офтальмотонуса от дооперационного значения до окончания периода наблюдения (1 год) в группе без дополнительных инъекций (группа 3)

Fig. 9. IOP dynamics from baseline to the end of the follow-up period (1 year) in patients with no additional injections (Group 3)

Клинически значимая отслойка сосудистой оболочки была зафиксирована в 8, 9 и 10% и устранена хирургически соответственно в 4, 4 и 6% случаев (табл. 7).

Заключение

Проведенное исследование показало, что хирургическая травма существенным образом влияла на обменные процессы в зоне операции, повышая потребление кислорода на 1 сутки после вмешательства в среднем на 1/3 от исходных показателей ($p=0,0166$). Естественное течение обменных процессов, стимулируемое местной инстилляционной противовоспалительной терапией, способствовало постепенной нормализации оксигенации крови

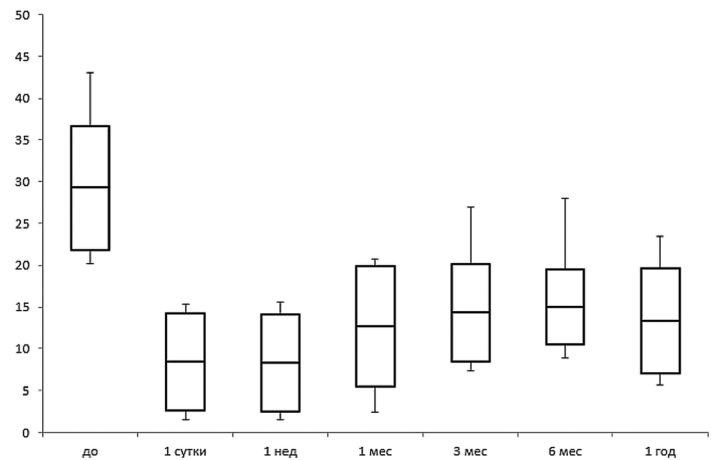


Рис. 8. Динамика уровня офтальмотонуса от дооперационного значения до окончания периода наблюдения (1 год) в группе после 2 инъекций Лонгидазы (группа 2)

Fig. 8. IOP dynamics from baseline to the end of the follow-up period (1 year) in patients with a repeated Longidaze injection (Group 2)

в исследуемой зоне, что уже к концу 1 недели приводило к снижению потребления кислорода на 3-5%. Инъекции Лонгидазы в смежную с фильтрационной подушкой зону не оказали выраженного влияния на обмен кислорода в области самой подушки ни в количестве 1, ни 2 инъекций, даже незначительно сместив сроки обменной реабилитации, оцениваемой по сатурации венозной крови, при сравнении с группой контроля.

Высокий коэффициент конъюнктивальной гиперемии в зоне операции, превышающий условную норму в 3,7 раза, подтверждает высокий уровень травматизма повторной СТЭ. Проведение инъекций Лонгидазы в некоторой степени задержало снижение гиперемии, наступившее в контрольной группе уже спустя 1 неделю. К 3 месяцам после операции разница в степени гиперемии между группами нивелировалась, а к 6 месяцам — достигала предоперационных значений. Во всех трех группах была оценена корреляция между уровнями оксигенации и гиперемии фильтрационной зоны, продемонстрировавшая значимую отрицательную линейную зависимость между уровнем SO_2 и Н, что свидетельствовало о тесной взаимосвязи между степенью гиперемии в зоне фильтрации и потреблением кислорода в исследуемой ткани.

Расчет суммарного индекса Вюрцбургской клинико-морфологической классификации фильтрационных подушек показал в целом схожую динамику для исследуемых групп и некоторое отличие в контрольной группе: в сроки до 1 года опытные группы лидировали по качественным характеристикам фильтрационных подушек с разной степенью достоверности во все сроки наблюдения.

Начиная от 1 недели и до конца срока наблюдения отмечена тенденция к увеличению уровня офтальмотонуса без достоверной межгрупповой

Таблица 7. Послеоперационные осложнения

Table 7. Postoperative complications

Группы/Groups Осложнения/complications	Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	Группа 3 (контроль) Group 3 (control)
Гифема <i>HypHEMA</i>	10 (11%)	11 (12%)	11 (12%)
Деадаптация конъюнктивного разреза <i>Conjunctival incision disadaptation</i>	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)
Нарушение герметичности разреза конъюнктивы при выполнении массажа или нидлинга <i>Conjunctival incision permeation during massage or needling</i>	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)
Наружная фильтрация <i>External filtration</i>	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)
Цилиохориоидальная отслойка <i>Ciliochoroidal detachment</i>	7 (8%)	8 (9%)	9 (10%)
Цилиохориоидальная отслойка, потребовавшая хирургического лечения <i>Ciliochoroidal detachment, requiring surgical treatment</i>	4 (4%)	4 (4%)	5 (6%)

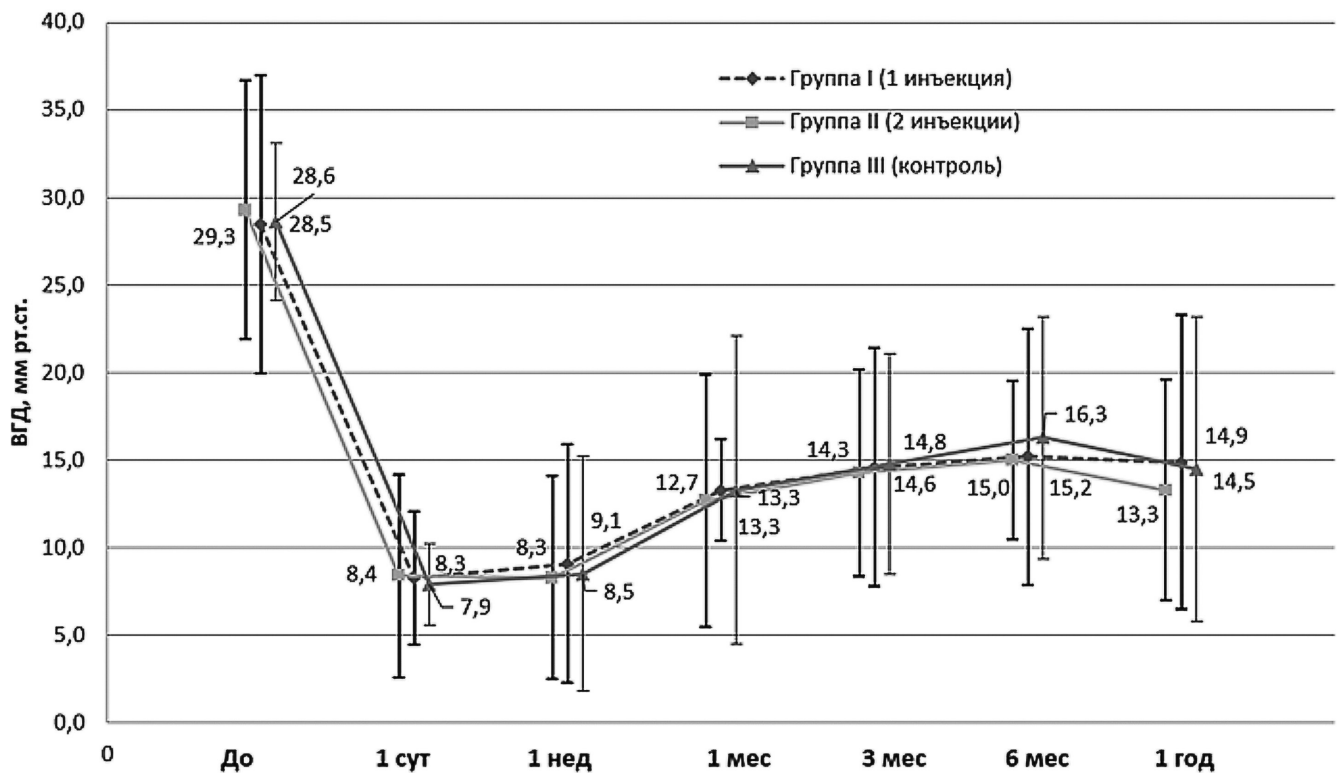


Рис. 10. Динамика уровня офтальмотонуса от дооперационного значения до окончания периода наблюдения (1 год) в исследуемых группах

Fig. 10. IOP dynamics from baseline to the end of the follow-up period (1 year) in all groups

разницы, сохраняясь в сроки от 1 недели до 3 месяцев после операции. Немаловажным является то, что не было отмечено разницы в уровне офтальмотонуса между группами после 1 и 2 инъекций Лонгидазы. Спустя 6 месяцев был зафиксирован более высокий уровень ВГД в группе контроля на 1,1-1,3 мм рт.ст. без достоверной разницы.

К концу наблюдения полный успех вмешательства (достижение ВГДц без гипотензивной терапии и нидлинга) составил 82% в группе с 1 инъекцией, 81% в группе с 2 инъекциями и 70% в группе контроля. Однако, благодаря дополнительным мерам в виде нидлинга и местной гипотензивной терапии, общий гипотензивный эффект вмешательств оказался

вполне сопоставим: 86, 84 и 87% соответственно. Для этого в группе контроля пришлось выполнить нидлинг в 9% (0% в опытных группах), гипотензивная терапия была назначена в 4% (по 1% в каждой

опытной группе), а комбинация из нидлинга и терапии позволила нормализовать офтальмотонус в группе контроля в 3% (по 2% в опытных группах). Неудача зафиксирована соответственно в 14, 16 и 13%.

Литература

1. Егоров Е.А., Лопухина И.Ю. Применение триамцинолона ацетонида (Кеналог-40) для лечения заболеваний глаз. *Офтальмологический журнал*. 1980; 4:212.
2. Полунин Г.С. Показания и способы ферментотерапии в офтальмологической практике. М.: Дисс. д-ра мед. наук, 1990;207.
3. Старков Г.Л., Савиных В.И. Ферментотерапия в офтальмологии. Кемерово: Кемеровское книжное издательство 1977;124.
4. Копущинская Р.Ф., Андреев С.В., Прокопьева С.В. и др. Применение фибринолизина после микрохирургических антиглаукоматозных операций. *Офтальмологический журнал*. 1978;3:200-202.
5. Forrester J.V., Edgar W., Prentice C.R. et al. The effect of fibrinolytic inhibition in the resolution of experimental vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(6):810-814.
6. Friberg T.R. Advances in the treatment of vitreous disease. *JAMA*. 1982;247(11):1623-1626.
7. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Карапутадзе Н.Т. Физико-химические принципы создания лонгидазы. *Иммунология*. 2006;2:1-5.
8. Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата Лонгидазы 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазе. *Иммунология*. 2006;2:12-14.
9. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Безопасность и эффективность инъекций Лонгидазы в дозе 3000 МЕ больным, страдающим интерстициальным циститом. *Иммунология*. 2006;2:9-11.
10. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидазы в терапии хронического простатита. *Иммунология*. 2006;2:6-8.
11. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К. и др. Современные подходы к терапии ограниченной склеродермии. *Иммунология*. 2006;2:15-16.
12. Шмырева В.Ф., Иванова А.С., Федоров А.А. и др. Медико-биологическое исследование Лонгидазы. Часть 1. *Национальный журнал глаукома*. 2011;10(4):5-10.
13. Шмырева В.Ф., Иванова А.С., Федоров А.А. и др. Медико-биологическое исследование Лонгидазы. Часть 2. *Национальный журнал глаукома*. 2012;11(1):6-11.
14. 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.

References

1. Egorov E.A., Lopukhina I.Yu. Triamcinolone acetonide (Kenalog-40) in eye diseases treatment. *Ophthalmologicheskij zhurnal*. 1980; 4:212.
2. Polunin G.S. Indications and ways of enzymotherapy in ophthalmology. Moscow, Dr.Med.Sc. Dissert., 1990;207 p.
3. Starkov G.L., Savinykh V.I. Fermentoterapiya v oftalmologii [Enzymotherapy in ophthalmology]. Kemerovo, Kemerovsoye knizhnoe izdatelstvo Publ., 1977. 124 p.
4. Kopuschinskaya R.F., Andreev S.V., Prokopieva S.V. et al. Use of fibrinolysin after microsurgical glaucoma operations. *Oftalmologicheskij zhurnal*. 1978;3:200-202.
5. Forrester J.V., Edgar W., Prentice C.R. et al. The effect of fibrinolytic inhibition in the resolution of experimental vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(6):810-814.
6. Friberg T.R. Advances in the treatment of vitreous disease. *JAMA*. 1982;247(11):1623-1626.
7. Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Karaputadze N.T. The physical-chemical principles of Longidaza creation. *Immunologiya*. 2006;2:1-5.
8. Petrovich E.A., Kolesov A.A., Manukhin I.B. Longidaza 3000 IU safety and efficiency for treatment of patients with commissura process in true pelvis. *Immunologiya*. 2006;2:12-14.
9. Zaitsev A.V., Pushkar' D.Yu. The safety and efficiency for Longidaza 3000 IU injection in patients with interstitial cystitis. *Immunologiya*. 2006;2:9-11.
10. Pushkar D.Yu., Zaitsev A.V., Segal A.S. Longidaza in therapy of chronic prostatitis. *Immunologiya*. 2006;2:6-8.
11. Dvornikov A.S., Khamaganova I.V., Skripkin Yu.K., Bogush P.G. The present-day approaches to localized scleroderma therapy. *Immunologiya*. 2006;2:15-16.
12. Shmyrova V.F., Ivanova A.S., Fedorov A.A., Petrov S.Yu., Makarova A.S. Medical and biologic research of longidaza. Part 1. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2011;10(4):5-10.
13. Shmyrova V.F., Ivanova A.S., Fedorov A.A., Petrov S.Yu., Makarova A.S. Medical and biologic research of longidaza. Part 2. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2012;11(1):6-11.
14. Shmyrova 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.

Поступила / Received / 25.12.2017

Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: основные аспекты, формирующие сосудистую теорию патогенеза глаукомы. Часть 3

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.

Для цитирования: Курышева Н.И. Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: основные аспекты, формирующие сосудистую теорию патогенеза глаукомы. Часть 3. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(1):101-112.

Резюме

В данной части обзора представлены результаты клинических исследований, позволяющих предположить, что нарушение глазной гемодинамики может быть одним из пусковых факторов развития и прогрессирования глаукомы. Хотя факт первичности сосудистых нарушений при глаукоме все еще не доказан, существует рабочая концепция, допускающая их роль в патогенезе глаукомы. Она включает в себя теории венозной дисфункции, первичной сосудистой дисрегуляции и биомеханических нарушений на уровне решетчатой мембраны склеры. Так, при глаукоме имеется повышение пульсационного венозного давления, а отсутствие пульсации центральной вены сетчатки является неблагоприятным прогностическим признаком. В патогенезе глаукомы есть общие черты с окклюзиями вен сетчатки: для обеих характерна

сосудистая дисрегуляция, касающаяся не только артериального, но и венозного русла. Окклюзия капилляров решетчатой мембраны склеры ослабляет как ее саму, так и проходящие через нее аксоны. Поскольку проблема циркуляторных расстройств при глаукоме находится в стадии обсуждения, на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по лечению, направленному на улучшение глазной гемодинамики при данной патологии. С учетом ауторегуляции глазного кровотока, действующей в широких пределах внутриглазного и перфузионного давления, назначение сосудистых препаратов с целью улучшения глазного кровотока проблематично.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, глаукомная оптиконейропатия, глазной кровоток, гематоофтальмический барьер, задние цилиарные артерии, патогенез.

ENGLISH

Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: the leading concepts of vascular theory. Part 3

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.

For citations: Kuryshcheva N.I. Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: the leading concepts of vascular theory. Part 3. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018;17(1):101-112.

Для контактов:

Курышева Наталия Ивановна, e-mail: e-natalia@list.ru

Abstract

The review presents the results of clinical studies, which suggest that ocular hemodynamics disorder can be one of the triggers of glaucoma development and progression. While the fact that vascular disorders are primary in glaucoma still has not been proved, there is a working concept admitting their role in glaucoma pathogenesis. It includes a theory of venous dysfunction, primary vascular dysregulation and biomechanical disorders at the scleral membrane level. In glaucoma there is an increase in pulsatile venous pressure, and the lack of central retinal vein pulsation is an unfavorable prognostic. Glaucoma pathogenesis has some common features with retinal vein occlusion: both are characterized by vascular dysregulation, not only

in arterial, but also venous bed. Occlusion of the scleral membrane's capillaries weakens both the membrane and axons passing through it. Since the problem of circulatory disorders in glaucoma is still under discussion, currently there are no definitive treatment recommendations aimed at improving ocular hemodynamics in this disease. Taking into account that the ocular blood flow autoregulation is active in a wide range of IOP and perfusion pressure conditions, prescribing vasoactive drugs in order to improve the ocular blood flow is questionable.

KEYWORDS: glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, ocular blood flow, hemato-ophthalmic barrier, posterior ciliary artery, pathogenesis.

Гипотеза о вовлечении циркуляторных расстройств в патогенез глаукомы оптической нейропатии (ГОН) имеет под собой три серьезных теоретических обоснования.

1. В отличие от сетчатки, зрительный нерв получает кровоснабжение из задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА), которые, проходя через хориоидею, проникают к головке зрительного нерва. Хориоидальный кровоток имеет свои особенности, одной из которых является наличие зон водораздела, обосновывающих локализацию уязвимых при глаукоме участков диска зрительного нерва (ДЗН), лишенных кровоснабжения (см. часть 1 обзора). Специфические дефекты полей зрения при глаукоме в значительной степени связывают именно с этими зонами [1].

2. Капилляры перипапиллярной сетчатки тоже имеют свои особенности, а именно: большую протяженность от артериол до венул. Поэтому они наиболее подвержены компрессии в результате повышенного ВГД. Именно такие капилляры сосредоточены в верхней и нижней областях перипапиллярной сетчатки, что соответствует локализации аркуатных дефектов полей зрения, столь характерных для глаукомы [2].

3. Капилляры ДЗН также подвержены механическому стрессу в результате формирования глаукомной экскавации диска зрительного нерва (ЭДЗН). Поскольку решетчатая мембрана склеры (РМС) наиболее прогибается в центре и наименее в темпоральной зоне, то это может объяснять сохранность аксонов, проходящих через височный отдел ДЗН от макулы.

Именно эти три предпосылки послужили основой для многочисленных последующих морфологических и клинических исследований с целью обосновать роль циркуляторных расстройств в патогенезе ГОН.

Так, впервые в работах D. Anderson, A. Hendrickson было показано, что при глаукоме страдает быстрый аксоплазматический ток [3], в отличие от медленного, задействованного в патогенезе отека ДЗН [4, 5]. Примечательно, что именно быстрый

аксоплазматический ток нарушается при повышении ВГД [6]. Позднее было обнаружено, что блокада аксоплазматического тока более связана с нарушением кровотока в зрительном нерве (ЗН), чем с прогибом РМС в результате офтальмогипертензии [7], хотя с этим согласны далеко не все исследователи. Тем не менее многие из них считают, что разделение патогенеза ГОН на «механический» и «сосудистый» механизмы является искусственным [7-9], поскольку, во-первых, они взаимосвязаны, во-вторых, накоплено немало фактов в пользу и того, и другого.

Клиническое обоснование роли циркуляторных расстройств в патогенезе ГОН

Глаукома — это нейродегенеративное заболевание, сутью которого является медленно прогрессирующая гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов от апоптоза [10]. Тот факт, что ишемия является важной причиной апоптоза ГКС, не вызывает сомнений [11, 12]. Во многих работах было показано, что именно ишемия лежит в основе дисфункции нейронов, изменяя их цитоскелет [13], а также активизирует глутаматкальциевый каскад, приводя к апоптозу ГКС через эксайтотоксический феномен [14]. Снижение ретробульбарного кровотока при глаукоме ассоциируется с морфологическими изменениями ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), что неоднократно упоминается в литературе [15-17]. По нашим данным, в норме и при начальной глаукоме толщина СНВС в нижневисочном секторе перипапиллярной сетчатки имела высокую корреляцию с диастолической скоростью кровотока в ЗКЦА ($r=0,747$, $p<0,001$) и плотностью капиллярного русла в ДЗН, измеренного методом ОКТ-ангиографии ($r=0,590$, $p<0,001$). Меньшей плотности капиллярного русла в перипапиллярной сетчатке соответствовал больший объем потерь ганглиозного комплекса ($r=-0,42$, $p<0,001$) [18]. Подобные наблюдения легко объяснимы: меньшему объему нервной ткани требуется меньшее кровоснабжение.

В то же время в некоторых работах подчеркивается, что при начальной глаукоме и при офтальмогипертензии, напротив, истончению СНВС соответствует повышенный ретробульбарный кровоток [19, 20].

Мы также отмечали, что у больных в препериметрическую стадию глаукомы наблюдается большая толщина хориоидеи по сравнению с нормой, что косвенно указывает на более высокий уровень кровотока в преламинарной порции ЗН именно на ранних этапах развития заболевания. В продвинутые стадии, напротив, наблюдалось истончение хориоидеи в перипапиллярной области. Эти данные совпадают с наблюдениями других авторов [21-24].

Обратную корреляционную связь между показателями глазного кровотока и морфометрическими характеристиками ДЗН, а также состоянием зрительных функций в начале заболевания многие авторы объясняют наличием ауторегуляции глазного кровотока, которая имеет место в норме и сохраняется на ранних этапах глаукомы. Действительно, как было отмечено нами в недавних исследованиях, в норме более высоким показателям кровотока в глазной артерии и ЗКЦА соответствовало удлинение латентности и снижение амплитуда пика P100 зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на вспышку. Иными словами, ухудшение зрительных функций в начале заболевания сопровождается повышением (можно предположить, компенсаторным) кровотока в ткани. Между тем по мере прогрессирования глаукомы эти корреляционные связи меняли свой характер, и высокая прямая зависимость между обсуждаемыми параметрами наблюдалась в продвинутые стадии глаукомы [25]. Как отмечает Siesky, благодаря ауторегуляции глазного кровотока в норме и при начальной глаукоме в отдельных участках перипапиллярной сетчатки, соответствующих зонам истончения СНВС, кровоток может быть действительно усилен, однако постепенно он снижается [26].

Следует также иметь в виду высокую вариабельность кровотока в сетчатке и зрительном нерве (ЗН) даже в течение суток, что характерно именно для глаукомы и объясняется флуктуациями перфузионного давления, свойственными этому заболеванию [27, 28], особенно при ГНД [29].

Уместно, кроме того, вспомнить, что разные отделы сетчатки по-разному реагируют на дефицит кровотока. Наиболее уязвимы в этом плане нижние ее отделы, что объясняет, в частности, более частую локализацию дефектов поля зрения при глаукоме в верхней гемисфере [30]. Соответствие дефектов полей зрения секторам сетчатки, имеющим дефицит кровотока, выражено как при ГНД [31], так и при глаукоме с высоким ВГД [32]. С точки зрения структурных изменений при глаукоме в литературе подчеркивается, что именно в нижних отделах чаще страдают крупные ганглиозные клетки

сетчатки [33], появляются геморрагии по краю ДЗН [34], возникают перипапиллярная атрофия хориоидеи [35] и сужение невральное ободка [36].

СНВС в нижних отделах сетчатки более выражен, что требует большего кровоснабжения [37]. Chung et al. (1999) отмечали, что нижневисочные отделы перипапиллярной сетчатки более восприимчивы к вазоконстрикции кровоснабжающих их сосудов, нежели верхние [38]. Применяв анализатор сосудов сетчатки, Kotliar et al. (2008) отмечали изменение стенки капилляров, наиболее выраженное в нижневисочной перипапиллярной сетчатке [39].

Таким образом, если рассматривать объем кровотока, приходящегося на единицу площади нервных волокон в нижних отделах, то здесь имеется явный дефицит кровоснабжения [38]. Примечательно, что это наблюдение находило подтверждение как в результате аутопсийных исследований, так и при флуоресцентной ангиографии больных глаукомой, в том числе при ГНД [40]. Более выраженной ЭДЗН и сужению неврального ободка соответствовали зоны пониженного кровоснабжения [41]. В литературе неоднократно высказывалось предположение, что сниженный перипапиллярный кровоток может быть предиктором структурных изменений в ДЗН и появления дефектов ПЗ [42-46].

Следует особо подчеркнуть, что речь идет именно о локальном снижении кровотока либо в перипапиллярном отделе [47], либо в ДЗН [40], либо на уровне решетчатой мембраны склеры, что характерно для псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ) [48]. Таким образом, резюмируя данные литературы по этой проблеме, Siesky et al. высказали предположение, что, хотя первичность сосудистых изменений при глаукоме все еще не доказана, определение дефицита кровотока в ДЗН и перипапиллярной сетчатке могут быть весьма перспективными в ранней диагностике глаукомы [26]. Однако для этого необходим информативный и доступный метод исследования капиллярного русла.

Обследуя больных с разными стадиями глаукомы и выполняя им ОКТ-ангиографию, мы убедились, что наиболее выраженное снижение плотности капилляров наблюдается в нижних отделах макулы и перипапиллярной сетчатки. Причем это происходит уже на ранних стадиях глаукомного процесса. Указанные изменения выявляются ранее, чем снижение толщины СНВС и ганглиозного комплекса, определяемые методом ОКТ, и имеют высокую корреляцию со всеми структурными показателями, а также с такими чувствительными функциональными тестами, как исследование зрительно вызванных потенциалов (ЗВП) и паттерн электроретинография. По мере перехода глаукомы в продвинутые стадии происходит особенно значительное снижение плотности капиллярной сети в нижневисочном секторе перипапиллярной сетчатки [38, 49].

Таким образом, в литературе накоплены данные клинических наблюдений, позволяющие предположить важную роль циркуляторных расстройств в развитии ГОН. Каковы же основные аспекты, формирующие сосудистую теорию патогенеза глаукомы? Можно выделить три основных (см. ниже).

Роль венозного кровотока глаза в развитии ГОН

Еще в XIX веке ученые-офтальмологи обращали внимание на влияние состояния вен и венозного кровотока на внутриглазное давление (ВГД).

Одним из первых эту проблему в 70-х годах XIX в. начал исследовать казанский профессор Е.В. Адамюк. В своих работах он высказывал мнение о том, что давление внутри глаза находится в зависимости от состояния кровообращения в нем. Причину повышения ВГД он видел в задержке кровообращения внутри глаза, главным образом — в вортикозных венах. Другие же изменения в глазу, наблюдаемые при глаукоме, как считал ученый, представляются следствием затруднения оттока крови. В своей диссертации «К учению о внутриглазном кровообращении и давлении» (1867) [50] автор, изучая гидро- и гемодинамику при глаукоме, доказал, что нарушенный отток венозной крови приводит к повышению ВГД. Более того, при его значительном увеличении ретинальные артерии оказываются суженными, а вены, наоборот, расширенными.

В 1924 г. Hiroishi экспериментально показал прямую связь между венозной системой и ВГД. Он заменил часть водянистой влаги глаза окрашенным изотоническим раствором, что позволило ему исследовать появление красителя в шлеммовом канале и в эписклеральных венах. Автор заметил, что пережатие яремной вены полностью останавливало отток красителя из передней камеры и существенно увеличивало ВГД [51].

Надо отметить, что Schoenberg (1929) впервые сконструировал специальный воротник для компрессии яремных вен и пришел к заключению: «этот момент единственно верный — внутриглазное давление изменяется под влиянием компрессии яремных вен» [52].

В 1937 г. Otto Meyer опубликовал клинический случай сочетания открытоугольной глаукомы и латентного эндофлебита яремных вен, обратив внимание на важность нормального венозного оттока из бассейна головного мозга при ПОУГ. Он указал на важнейшую роль состояния внутренней яремной вены при названной им «эндогенной» глаукоме и особо подчеркнул влияние состояния венозной стенки яремной вены на свободный отток венозной крови из полости черепа [53]. Автор отметил, что клинически не выявляемый хронический пролиферативный эндофлебит яремных вен влияет на венозный отток из головного мозга, а также

на все дистальные вены, включая эписклеральные, которые непосредственно связаны со шлеммовым каналом. Был сделан вывод: ведущим фактором нормального оттока из передней камеры глаза является разница давления в яремной вене, эписклеральных венах и шлеммовом канале.

Д.И. Судакевич (1971), описывая в своей книге наблюдения патологоанатомических вскрытий пациентов, страдавших при жизни первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), заметил, что помимо атеросклеротических изменений артерий во всех случаях были значительно изменены хориоидальные вены, которые имели широкие просветы. При этом в хориоиде наблюдались застойные явления [54].

А.П. Нестеров (1995) описывал «особую роль» венозного давления в формировании уровня офтальмотонуса. Автор отметил, что сдавление вортикозных вен во время операций сопровождается резким повышением офтальмотонуса, которое продолжается в течение нескольких последующих дней. Он заметил, что при переходе тела в положение Тренделенбурга* внутриглазное давление «немедленно и стойко увеличивается» и предложил шейную дифференциальную компрессионную пробу для суждения о состоянии венозной системы глаза [55].

Результаты этого эксперимента показывают, что при возрастании венозного давления происходит быстрый и вместе с тем стойкий подъем офтальмотонуса. А.П. Нестеров считал, что «немедленное повышение внутриглазного давления обусловлено увеличением кровенаполнения глаза», и подчеркивал, что «в практическом плане эти наблюдения указывают на необходимость избегать всякого давления на вены шеи (тугих воротничков, галстуков) у больных глаукомой».

В настоящее время исследователи сходятся во мнении, что при офтальмогипертензии происходит повышение давления в ЦВС и вортикозных венах. В результате снижается разница между давлением в артериях и венах и нормальная перфузия крови в глазном яблоке становится невозможной. Однако при этом немедленно включаются компенсаторные механизмы, благодаря существующей ауторегуляции кровотока глаза. Их цель — не только поддерживать нормальным диаметр артериол, капилляров и венул, но и сохранить в них адекватным давление крови, чтобы не произошло отека ДЗН [58].

Следует, однако, отметить, что, несмотря на очевидную роль венозного кровотока глаза при глаукоме, его измерению посвящено не так много работ, и в целом венозный кровоток при глаукоме изучен недостаточно. Это объясняется прежде всего отсутствием надежных методов его оценки. Положение усугубляется высокой анатомической вариабельностью венозного русла глаза (см. часть 1 обзора).

*положение Тренделенбурга — положение, при котором голова и плечевой пояс располагаются ниже таза (примечание автора).

В литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные данной проблеме. Так, снижение скорости кровотока в ЦВС при ПОУГ, в том числе и при ГНД, отмечалось в работах Wolf et al. (1993) [57] и H. Kaiser (1997) [58]. Кроме того, было обнаружено повышение давления в ЦВС, что также авторы связывали со снижением скорости кровотока в ней [59, 60]. В результате они пришли к заключению, что это может быть обусловлено сужением ЦВС в месте выхода из глазного яблока. W. Morgan (2004), изучая пульсацию центральной вены сетчатки (ЦВС), установил, что офтальмодинамическое давление, вызывающее эту пульсацию, коррелировало с дефектами полей зрения у больных глаукомой [61].

По данным Plange et al. (2006), диастолическая скорость кровотока в ЦВС имела высокую корреляцию с объемом ретинального ободка ДЗН ($r=0,56$) и толщиной слоя нервных волокон сетчатки ($r=0,49$) [40]. Интересен тот факт, что скорость кровотока в ЦВС не коррелировала ни с возрастом больных, ни с уровнем ВГД, равно как не было выявлено корреляции между ВГД и морфометрическими показателями ДЗН и толщиной слоя нервных волокон сетчатки (RNFLT).

По данным Е.Э. Луцевич и А.Е. Васильевой (2013), систолическая скорость кровотока в ЦВС коррелировала с функциональными и морфометрическими характеристиками зрительного нерва, особенно при глаукоме нормального давления (ГНД) [64].

По нашим данным, в норме и в начальной стадии глаукомы имеется обратная корреляционная связь между параметрами венозного кровотока и толщиной СНВС, чего не наблюдается в продвинутой стадии глаукомы. Эти результаты мы объяснили сохраненной ауторегуляцией глазного кровотока, которая нарушается по мере прогрессирования заболевания [49]. Проведя сравнительное исследование глазного кровотока при глаукоме повышенного давления (ГПД) и при ГНД, мы обнаружили достоверное его снижение во всех сосудах, участвующих в кровоснабжении сетчатки и ДЗН в обеих группах больных глаукомой по сравнению с контролем. Несмотря на сходство клинических характеристик, показатели скорости артериального кровотока при ГНД несколько превосходили таковые при ГПД (достоверность отличий $p<0,05$). В то же время результаты показали снижение кровотока в ЦВС, а также в вортикозных венах и верхней глазной вене при обеих формах ПОУГ, причем в некоторых венах глаза показатели кровотока при ГНД были достоверно ниже, чем при ГПД. В контроле морфометрические показатели коррелировали только с параметрами кровотока в ЗКЦА. Напротив, при глаукоме морфофункциональные показатели в большей степени коррелировали с данными венозного кровотока (особенно при ГНД) и в меньшей степени — артериального [63]. Было установлено,

что параметры венозного кровотока имели высокую корреляцию с характеристиками ганглиозного комплекса сетчатки и толщиной СНВС [64], а также с амплитудой компонента P100 стандартных ЗВП [65]. Известно, что компонент P100 стандартных ЗВП 1° отвечает за магноцеллюлярную зрительную систему. Именно эти нейроны, как известно, вовлекаются в глаукомный процесс одними из первых. Наши дальнейшие исследования показали, что скорость кровотока в ЦВС и вортикозных венах позволяет дифференцировать больных с перепериметрической глаукомой от здоровых лиц [49, 66]. Таким образом, эти результаты дают возможность предположить, что ранние патологические процессы в нейронах сетчатки при глаукоме развиваются на фоне нарушения венозной гемодинамики.

В этом плане с точки зрения диагностики и мониторинга глаукомы весьма важно учитывать наличие спонтанной пульсации ЦВС, которая определяется так называемым пульсационным венозным давлением (Venous Pulsation Pressure, или VPP). Оно равно ВГД, при котором пульсация ЦВС становится заметной. Полагают, что при глаукоме VPP повышено, а отсутствие пульсации ЦВС является неблагоприятным прогностическим признаком, который ассоциируется с прогрессированием ГОН (Morgan, 2016). Многочисленные исследования Jonas, Sisler, Seo, Lowe и особенно Jonas и Morgan были направлены на определение пульсационного венозного давления как важного фактора патогенеза ГОН и взаимосвязи глаукомы с ретинальными венозными окклюзиями. Результаты этих исследований детально освещены в недавнем обзоре W. Morgan [67].

Почему повышение давления в ЦВС имеет такое важное значение? Это во многом обусловлено развитием капиллярного стаза. Он является следствием даже кратковременного повышения ВГД в результате микроповреждения в артериолах (это может произойти на уровне РМС или в результате артериолоспазма). Капиллярный стаз немедленно влечет за собой стаз в прилегающей вене, что передается в ЦВС. Причина тому — турбулентность кровотока в ретроламинарной части ЦВС, возникающая при подъеме ВГД и при падении давления в этой части вены ниже офтальмотонуса. Может случиться так, что подъем ВГД окажется слишком кратковременным для включения процессов ауторегуляции кровотока. В итоге это приведет к снижению перфузионного давления. Далее кратковременный стаз сопровождается притоком медиаторов воспаления, лейкоцитов и других индуцирующих тромбоз факторов. Таким образом, нарушение венозного оттока из глаза может вызвать серьезные микроциркуляторные нарушения.

Важно понимать, что кратковременные подъемы ВГД и снижение перфузионного давления (ПД) не приводят сразу к аксональному повреждению:

сетчатка может выдержать повышение ВГД даже в течение часа, а аксоны — недели и месяцы после развития локальной ишемии, в то время как глазная микроциркуляция повреждается уже через несколько минут после возникновения даже умеренных перепадов ВГД. Именно это лежит в основе дальнейших процессов, приводящих к апоптозу нейронов. Возможно, поражение микрососудистого русла (артериол, венул и капилляров) при глаукоме играет не менее важную роль, чем подъем ВГД, и нарушению венозного оттока по более крупным сосудам глаза отводится не последнее место в патогенезе ГОН. Еще одним предположением является то, что особенности архитектоники ЦВС, главным образом в месте ее прохождения через РМ склеры, также создают предпосылки для развития венозного стаза на фоне флуктуаций ВГД. Более того, эти особенности могут носить наследственный характер.

Следует учесть еще несколько обстоятельств, имеющих отношение к венозному кровотоку. Эндотелий венозной стенки более чувствителен к действию эндотелина-1 (ЕТ-1), чем артериальной, а венозная стенка при глаукоме менее устойчива к механическому давлению, чем артериальная. При ишемии возможна артериализация венозной стенки, что повышает сопротивление венозному кровотоку [68].

Однако, по мнению S. Hayreh (2011), существует мало научно значимых свидетельств того, что давление ЦВС играет значительную роль в гемоперфузии ДЗН и в его ишемии [69]. Это, возможно, объясняется тем, что изменение в давлении венозного кровотока не является столь значительным, по сравнению с артериальным кровообращением. Основываясь на результатах собственных исследований, S. Hayreh утверждает, что повышение ВГД всего на несколько миллиметров ртутного столба не может нарушить кровообращение в ДЗН и вызвать необратимое аксональное повреждение, если системное АД не является очень низким. Проведенные им экспериментальные исследования по преходящей острой ишемии сетчатки у обезьян показали, что она не вызывает явного повреждения сетчатки, если продолжается не более 100 мин. Для того чтобы сетчатке было нанесено тотальное или почти тотальное необратимое повреждение, ишемия должна действовать в течение примерно 4 часов. Аналогичным образом обстоит дело с нарушением мозгового кровотока. Также известно, что аксоны могут выдерживать значительно более длительные и более тяжелые ишемические нарушения, чем ганглиозные клетки во всей нервной системе: ишемия длительностью в несколько секунд не может вызвать необратимое повреждение аксонов ДЗН [70, 71]. Кроме того, по мнению S. Hayreh, развитие ГОН не сопряжено с ухудшением циркуляции в ЦВС, что обосновано им на примере большого числа ангиографий ЦВС при глаукоме [71].

Cioffi and Van Buskirk (1996) выдвинули интригующую концепцию: венозный дренаж в преламинарной области и перипапиллярной сосудистой оболочке происходит по двум противоположным направлениям и в связи с этим «уникальная обособленная система венозного оттока» в ДЗН может играть роль в ишемических нарушениях ДЗН [72].

По мнению S. Hayreh, имеются свидетельства в пользу первой части этой концепции, поскольку венозное дренирование в преламинарной области является центростремительным в центральную вену сетчатки, в то время как в прилегающей перипапиллярной сосудистой оболочке — центробежным, в вортикозные вены. Однако это не всегда так. Бывают глаза с крупным перипапиллярным венозным сосудистым сплетением, дренирующим сосудистую оболочку глаза. Указанные сосуды выходят из глазного яблока в перипапиллярной области и называются хориовагинальными венами (chorio-vaginal veins). Также существует связь между ЦВС и перипапиллярными венами сосудистого сплетения в преламинарной области, которая отвечает за развитие обычно наблюдаемых коллатералей ресничных артерий сетчатки (ошибочно называемых шунтами ресничных артерий зрительного нерва).

Все дело в том, что внутренняя стенка вен, подобно эндотелию артерий и капилляров, функционирует под влиянием разнообразных сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов. Основным из них следует отметить эндотелин-1 и фактор роста эндотелия, ответственный за проницаемость сосудистой стенки. Указанные вещества могут синтезироваться как непосредственно сосудистой стенкой, так и диффундировать из окружающих тканей, например, из перицитов мышечной стенки сосудов или из артериальной крови, благодаря близкому расположению вен и артерий в месте перекреста.

Что общего между тромбозами ЦВС и глаукомой?

На молекулярном уровне для обоих заболеваний характерно повышенное образование таких субстанций, как гипоксия-индуцирующий фактор (HIF-1 α), эндотелин-1 (ЕТ-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эритропоэтин. Все перечисленные агенты могут приводить как к спазму сосуда, так и к повышению проницаемости сосудистой стенки. Считается, что при глаукоме указанные факторы могут диффундировать через проницаемую стенку хориоидальных сосудов к головке зрительного нерва. Именно там ранее всего и возникает спазм ретинальных сосудов и повышение их проницаемости, что в крайнем случае проявляется в виде геморрагий по краю ДЗН [73]. Примечательно, что и то, и другое явление сопровождаются повышением внутривенозного давления [74]. Предполагают, что для глаукомы, как и для окклюзий вен сетчатки, характерна сосудистая дисрегуляция, касающаяся не только артериального, но и венозного русла [75, 76].

Роль первичной сосудистой дисрегуляции в патогенезе глаукомы

В 1985 г. С. Phelps и J. Corbett впервые указали на еще один возможный механизм развития ГОН, в частности при глаукоме нормального давления (ГНД), а именно — на первичную сосудистую дисрегуляцию (ПСД) [77]. Одним из доказательств, которые приводили авторы в пользу данного тезиса, явилось указание на то, что больные ГНД часто страдают мигренью. Более того, сочетание ГНД с мигренью повышает риск прогрессирования ГОН в 2,5 раза (Leske, 2007) [78]. Позднее это подтвердили и другие авторы, а роль сосудистой дисрегуляции все более активно стала обсуждаться в литературе. Полагают, что в случае ГОН она сводится к нарушению глазной гемоперфузии по крайней мере у части больных глаукомой [79-83].

В условиях ПСД происходит сбой ауторегуляции, и тогда перфузия глаза определяется другими факторами. Было замечено, что у больных с ишемическими заболеваниями зрительного нерва имеется связь регуляции глазного кровотока с показателями сердечного и дыхательного ритмов, иными словами — с параметрами, характеризующими вариабельность сердечного ритма (ВСР). Избыточная активность симпатического звена вегетативной нервной системы — одна из возможных причин, ведущих как к ПСД, так и к снижению перфузионного давления в сосудах сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи.

Исследование вариабельности сердечного ритма у пациентов с ПСД выявило существенные нарушения в балансе симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, а именно — было отмечено явное преобладание симпатической иннервации [83]. В одной из недавних работ мы провели исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой путем определения показателей вариабельности сердечного ритма. Результаты продемонстрировали преобладание тонуса симпатической нервной системы над парасимпатической у больных ГНД по сравнению с больными ГПД и здоровыми лицами. Параметры регионарного кровотока в основных сосудах, питающих зрительный нерв, коррелировали с показателями вариабельности сердечного ритма [84].

Важнейшей причиной и непосредственным признаком ПСД является повышенный уровень эндотелина-1 (ЕТ-1) в крови [81], что было рассмотрено в части 2 обзора.

Нередко о наличии ПСД у больных глаукомой судят на основе данных анамнеза (холодные руки, ноги, пониженное чувство жажды и т. д.). В нормальных условиях глазной кровотока при ПСД может быть не нарушен, однако сбой происходит в условиях провокационных тестов, например, холодового. Поскольку при ПСД сосуды сетчатки в целом менее склонны к дилатации, сохраняя напряженность

сосудистой стенки, то при нагрузочных тестах не происходит достаточного расширения артерий. Этим обстоятельством и объясняется нестабильность глазной перфузии у лиц, страдающих ПСД [79, 80].

Согласно данным Park et al. (2012), дисфункция автономной регуляции сосудистого тонуса является причиной развития дефектов полей зрения, расположенных близко к точке фиксации, что особенно часто встречается у больных ГНД [85].

Известно, что сама по себе ПСД не приводит к дефициту кровообращения в ДЗН, но реализуется через нарушение ауторегуляции. В целом ауторегуляция позволяет сохранять стабильным кровотоки в ДЗН и сетчатке даже при значительных колебаниях АД и ВГД [86]. Именно это обстоятельство делает проблематичным активное воздействие на глазной кровотоки путем назначения сосудорасширяющих препаратов. Было показано, что это может повлечь обратную реакцию — снижение глазной гемоперфузии [87].

Важная причина нарушенного нейроваскулярного взаимодействия — дисфункция сосудистого эндотелия [88]. Примечательно, что повышенное ВГД при этом не играет непосредственной роли: было показано, что при стимуляции сетчатки светом кратковременное повышение ВГД не влияет на характер сосудистого ответа. Возможно, имеют значение и другие факторы, например, сбой в работе астроцитов. Но доказательств этому пока не получено [89].

В работах J. Flammer и руководимой им научной группы Университета Базеля на протяжении многих лет проводились исследования, которые позволили сформулировать теорию о роли ПСД в развитии глаукомы и ряда других глазных заболеваний. Хотя J. Flammer не отождествляет понятие ПСД с дисфункцией автономной нервной системы, в этих двух состояниях много общего, в частности реакция сосудов на провокационные тесты, такие как охлаждение. Роль ПСД в патогенезе ГОН на сегодня принята научным офтальмологическим сообществом, о чем свидетельствует появление в 2014 г. нового термина — синдрома Фламмера [90].

Взаимосвязь биомеханической и сосудистой теорий патогенеза ГОН

Burgoyne описывает суть глаукомы как патологический процесс, вовлекающий не только невральную ткань (ГКС, аксоны, пучки нервных волокон), но и соединительную ткань, прежде всего в РМС [91]. Главным патологическим (пусковым) фактором автор считает ВГД, которое проявляется в двух видах: 1) непосредственное давление (stress) на окружающие ткани, включая мелкие капилляры, и 2) растяжение соединительных тканей (strain), которое также влечет за собой механическое поражение

окружающих тканей. В своей концепции автор допускает нарушение кровотока как в ретробульбарных сосудах, так и в капиллярах ДЗН и особенно РМС, полагая, что и тот, и другой страдают вследствие эффекта stress/strain. Так, за счет эффекта растяжения склеры (strain) нарушается кровоток в ЗКЦА, а следовательно, и в круге Цинна – Галера. Сдавлению подвергаются также веточки пиллярных артерий, кровоснабжающих ретроламинарную часть ЗН [92].

Кровоток в самих капиллярах РМС в нормальных условиях в значительной степени связан с систолическим АД. Полагают, что он может нарушаться в результате вазоспазма. Однако при повышении ВГД происходит сдавление ЗКЦА, проникающих в хориоидею, ламинарный и ретроламинарный отделы ЗН. Полагают, что это сдавление имеет место на уровне перипапиллярной склеры. Другим важным патологическим фактором является затруднение диффузии трофических субстанций из капилляров РМС к аксонам, проходящим через РМС. На этом пути им необходимо преодолеть эндотелий капилляров, базальную мембрану перипапиллярных, экстраклеточный матрикс перекладин РМС, базальную мембрану астроцитов и сами астроциты с их отростками. Возрастные изменения любой из указанных мембран, а также изменения экстраклеточного матрикса РМС в результате повышения ВГД приводят к ухудшению трофики аксонов, постепенно вызывая их атрофию. Примечательно, что это может происходить даже в том случае, если кровоток в капиллярах РМС

сохранен. Хотя, как полагает Burgoyne, наиболее вероятно, что в условиях повышенного ВГД возможна окклюзия этих капилляров, что ослабляет как саму РМС, так и проходящие через нее аксоны.

Еще одной причиной повреждения капилляров РМС считают повышение жесткости склеры, дефицит в ней эластических волокон. В результате повышенного ВГД и растяжения склеры возникают компрессионные и «стригущие» эффекты, действующие на капилляры. Возможно и сочетание неблагоприятных факторов, например, в случае ночного падения перфузионного давления крови в капиллярах [93]. Кроме того, повышение ВГД вызывает утолщение базальных мембран астроцитов и перипапиллярных, что затрудняет поступление трофических веществ в аксоны [94].

Заключение

Изложенные выше данные свидетельствуют о том, что несмотря на отсутствие единой точки зрения на патогенез ГОН, можно заключить, что он многообразен, включает в себя как механические, так и сосудистые и метаболические факторы. В зависимости от генетически обусловленных анатомических и физиологических особенностей у разных пациентов могут преобладать те или иные механизмы патогенеза. Поэтому, согласно современным представлениям, в выборе лечения и мониторинга больных невозможно игнорировать ни один из них.

Литература

1. Hayreh S.S. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(5):595-624. doi: 10.1016/s1350-9462(01)00005-2.
2. Alterman M., Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. II. Possible role in Bjerrum scotoma. *Br J Ophthalmol.* 1968;52(1):26-31. doi: 10.1136/bjo.52.1.26.
3. Anderson D.R., Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1974; 13:771-783.PMID: 4137635.
4. Wirtschafter J.D., Rizzo F.J., Smiley B.C. Optic nerve axoplasm and papilledema. *Surv Ophthalmol.* 1975;20(3):157-189. doi:10.1016/0039-6257(75)90001-6.
5. Hayreh S. Optic disc edema in raised intracranial pressure. *Arch Ophthalmol.* 1977; 95(9):1553-1565. doi: 10.1001/archophth.1977.04450090075006.
6. Sossi N., Anderson D.R. Blockage of axonal transport in optic nerve induced by elevation of intraocular pressure. Effect of arterial hypertension induced by angiotensin I. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(1):94-97. doi:10.1001/archophth.1983.01040010096017.
7. Hayreh S.S., March W., Anderson D.R. Pathogenesis of block of rapid orthograde axonal transport by elevated intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 1979;28:515-523. doi: 10.1016/0014-4835(79)90039-3.
8. Van Buskirk E.M. Glaucomatous optic neuropathy. *J Glaucoma.* 1994;3:2-4. doi: 10.1097/00061198-199400321-00002.
9. Van Buskirk E.M., Cioffi G.A. Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1992; 113:447-452. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76171-9.
10. Engin K.N., Yemisci B., Bayramoglu S.T., G Ner N.T., Zyurt O., Karahan E. Structural and functional evaluation of glaucomatous neurodegeneration from eye to visual cortex using 1.5T MR Imaging: a pilot study. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2014;5:341. doi: 10.4172/2155-9570.1000341.

References

1. Hayreh S.S. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(5):595-624. doi: 10.1016/s1350-9462(01)00005-2.
2. Alterman M., Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. II. Possible role in Bjerrum scotoma. *Br J Ophthalmol.* 1968;52(1):26-31. doi: 10.1136/bjo.52.1.26.
3. Anderson D.R., Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1974; 13:771-783.PMID: 4137635.
4. Wirtschafter J.D., Rizzo F.J., Smiley B.C. Optic nerve axoplasm and papilledema. *Surv Ophthalmol.* 1975;20(3):157-189. doi:10.1016/0039-6257(75)90001-6.
5. Hayreh S. Optic disc edema in raised intracranial pressure. *Arch Ophthalmol.* 1977; 95(9):1553-1565. doi: 10.1001/archophth.1977.04450090075006.
6. Sossi N., Anderson D.R. Blockage of axonal transport in optic nerve induced by elevation of intraocular pressure. Effect of arterial hypertension induced by angiotensin I. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(1):94-97. doi:10.1001/archophth.1983.01040010096017.
7. Hayreh S.S., March W., Anderson D.R. Pathogenesis of block of rapid orthograde axonal transport by elevated intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 1979;28:515-523. doi: 10.1016/0014-4835(79)90039-3.
8. Van Buskirk E.M. Glaucomatous optic neuropathy. *J Glaucoma.* 1994;3:2-4. doi: 10.1097/00061198-199400321-00002.
9. Van Buskirk E.M., Cioffi G.A. Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1992; 113:447-452. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76171-9.
10. Engin K.N., Yemisci B., Bayramoglu S.T., G Ner N.T., Zyurt O., Karahan E. Structural and functional evaluation of glaucomatous neurodegeneration from eye to visual cortex using 1.5T MR Imaging: a pilot study. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2014;5:341. doi: 10.4172/2155-9570.1000341.

11. Nickells R.W. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *J Glaucoma*. 1996;5(5):345–356. doi: 10.1097/00061198-199610000-00010.
12. 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.
13. 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/iov.09-4692.
14. Romano C., Price M.T., Almlı T., Olney J.W. Excitotoxic neurodegeneration induced by deprivation of oxygen and glucose in isolated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(2):416–423.
15. Januleviciene I., Sliesoraityte I., Siesky B., Harris A. Diagnostic compatibility of structural and haemodynamic parameters in open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(5):552–557. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01091.x.
16. Kargi S.H., Altın R., Koksall M. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye*. 2005;19(5):575–579. doi: 10.1038/sj.eye.6701582.
17. Kuryшева N.I., Parshunina O.A., Shatalova E.O., Kiseleva T.N. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res*. 2016;24:1-7. doi: 10.1080/02713683.2016.1184281.
18. Курьшева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В. ОКТ-ангиография и цветное доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. *Офтальмология*. 2016;13(2):102-110.
19. Berisha F., Feke G.T., Hirose T., McMeel J.W., Pasquale L.R. Retinal blood flow and nerve fiber layer measurements in early-stage open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(3):466-472. doi:10.1016/j.ajo.2008.04.034.
20. Feke G.T., Schwartz B., Takamoto T. Optic nerve head circulation in untreated ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(12):1088–1092. doi: 10.1136/bjo.79.12.1088.
21. Harris A., Kagemann L., Chung H.S. The use of dye dilution curve analysis in the quantification of indocyanine green angiograms of the human choroid. *Ophthalmol Imag Diag*. 1998;11:331–337. doi: 10.1016/s0896-1549(05)70060-2.
22. Duijm H.F., van den Berg T.J., Greve E.L. A comparison of retinal and choroidal hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(5):644–656. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71077-3.
23. Stalmans I., Harris A., Vanbellinghen V., Zeyen T., Siesky B. Ocular pulse amplitude in normal tension and primary open angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17(5):403–407. doi: 10.1097/ijg.0b013e31815c5f2c.
24. Punjabi O.S., Ho H.K., Kniestedt C., Bostrom A.G., Stamper R.L., Lin S.C. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude comparisons in different types of glaucoma using dynamic contour tonometry. *Curr Eye Res*. 2006;31(10):851–862. doi: 10.1080/02713680600899887.
25. Kuryшева N. New technologies in diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Int J of Pharm Bio Sci*. 2016;7(3):100–106.
26. Siesky B., Harris A., Amireskandari A., Marek B. Glaucoma and ocular blood flow: an anatomical perspective. *Expert Rev Ophthalmol*. 2012. doi: 10.1586/eop.12.41.
27. Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L., Cook R.J., Trope G.E. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):561–567. doi: 10.1167/iov.04-1033.
28. Choi J., Kim K.H., Jeong J., Cho H.S., Lee C.H., Kook M.S. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(1):104–111. doi: 10.1167/iov.06-0615.
29. Choi J., Jeong J., Cho H.S., Kook M.S. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(3):831–836. doi: 10.1167/iov.05-1053.
30. Hart W.M. Jr., Becker B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology*. 1982;89(3):268–279. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34798-3.
31. Sato E.A., Ohtake Y., Shinoda K., Mashim Y., Kimura I. Decreased blood flow at neuroretinal rim of optic nerve head corresponds with visual field deficit in eyes with normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(7):795–801. doi: 10.1007/s00417-005-0177-2.
11. Nickells R.W. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *J Glaucoma*. 1996;5(5):345–356. doi: 10.1097/00061198-199610000-00010.
12. 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.
13. 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/iov.09-4692.
14. Romano C., Price M.T., Almlı T., Olney J.W. Excitotoxic neurodegeneration induced by deprivation of oxygen and glucose in isolated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(2):416–423.
15. Januleviciene I., Sliesoraityte I., Siesky B., Harris A. Diagnostic compatibility of structural and haemodynamic parameters in open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(5):552–557. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01091.x.
16. Kargi S.H., Altın R., Koksall M. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye*. 2005;19(5):575–579. doi: 10.1038/sj.eye.6701582.
17. Kuryшева N.I., Parshunina O.A., Shatalova E.O., Kiseleva T.N. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res*. 2016;24:1-7. doi: 10.1080/02713683.2016.1184281.
18. Kurisheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V. OCT angiography and color Doppler mapping in the study of hemoperfusion retina and optic nerve in glaucoma. *Oftalmologiya*. 2016; 13(2):102-110.
19. Berisha F., Feke G.T., Hirose T., McMeel J.W., Pasquale L.R. Retinal blood flow and nerve fiber layer measurements in early-stage open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(3):466-472. doi:10.1016/j.ajo.2008.04.034.
20. Feke G.T., Schwartz B., Takamoto T. Optic nerve head circulation in untreated ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(12):1088–1092. doi: 10.1136/bjo.79.12.1088.
21. Harris A., Kagemann L., Chung H.S. The use of dye dilution curve analysis in the quantification of indocyanine green angiograms of the human choroid. *Ophthalmol Imag Diag*. 1998;11:331–337. doi: 10.1016/s0896-1549(05)70060-2.
22. Duijm H.F., van den Berg T.J., Greve E.L. A comparison of retinal and choroidal hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(5):644–656. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71077-3.
23. Stalmans I., Harris A., Vanbellinghen V., Zeyen T., Siesky B. Ocular pulse amplitude in normal tension and primary open angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17(5):403–407. doi: 10.1097/ijg.0b013e31815c5f2c.
24. Punjabi O.S., Ho H.K., Kniestedt C., Bostrom A.G., Stamper R.L., Lin S.C. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude comparisons in different types of glaucoma using dynamic contour tonometry. *Curr Eye Res*. 2006;31(10):851–862. doi: 10.1080/02713680600899887.
25. Kuryшева N. New technologies in diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Int J of Pharm Bio Sci*. 2016;7(3):100–106.
26. Siesky B., Harris A., Amireskandari A., Marek B. Glaucoma and ocular blood flow: an anatomical perspective. *Expert Rev Ophthalmol*. 2012. doi: 10.1586/eop.12.41.
27. Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L., Cook R.J., Trope G.E. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):561–567. doi: 10.1167/iov.04-1033.
28. Choi J., Kim K.H., Jeong J., Cho H.S., Lee C.H., Kook M.S. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(1):104–111. doi: 10.1167/iov.06-0615.
29. Choi J., Jeong J., Cho H.S., Kook M.S. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(3):831–836. doi: 10.1167/iov.05-1053.
30. Hart W.M. Jr., Becker B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology*. 1982;89(3):268–279. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34798-3.
31. Sato E.A., Ohtake Y., Shinoda K., Mashim Y., Kimura I. Decreased blood flow at neuroretinal rim of optic nerve head corresponds with visual field deficit in eyes with normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(7):795–801. doi: 10.1007/s00417-005-0177-2.

32. Resch H., Schmidl D., Hommer A. Correlation of optic disc morphology and ocular perfusion parameters in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(7):544–549. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.4457.x.
33. Glovinsky Y., Quigley H.A., Dunkelberger G.R. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(3):484–491.
34. Airaksinen P.J., Mustonen E., Alanko H.I. Optic disc hemorrhages. Analysis of stereophotographs and clinical data of 112 patients. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(10):1795–1801. doi: 10.1001/archophth.1981.03930020669009.
35. Jonas J.B., Gusek G.C., Naumann G.O. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:352.
36. Hitchings R.A., Spaeth G.L. The optic disc in glaucoma. I: classification. *Br J Ophthalmol.* 1976;60(11):778–785. doi: 10.1136/bjo.60.11.778.
37. Harris A., Ishii Y., Chung H.S. Blood flow per unit retinal nerve fibre tissue volume is lower in the human inferior retina. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(2):184–188. doi: 10.1136/bjo.87.2.184.
38. Chung H.S., Harris A., Halter P.J. Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(10):2448–2453.
39. Kotliar K.E., Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M. Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(4):424–433. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01072.x.
40. Plange N., Kaup M., Weber A., Arend K., Remky A. Retrobulbarhaemodynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(12):1501–1504. doi: 10.1136/bjo.2006.099853.
41. Plange N., Kaup M., Weber A., Remky A., Arend O. Fluorescein filling defects and quantitative morphologic analysis of the optic nerve head in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(2):195–201. doi: 10.1001/archophth.122.2.195.
42. Jonas J.B., Harazny J., Budde W.M., Mardin C.Y., Papastathopoulos K.I., Michelson G. Optic disc morphometry correlated with confocal laser scanning Doppler flowmetry measurements in normal-pressure glaucoma. *J Glaucoma.* 2003;12(3):260–265. doi: 10.1097/00061198-200306000-00014.
43. Yaeoda K., Shirakashi M., Fukushima A. Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81(3):253–259. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00073.x.
44. Deokule S., Vizzeri G., Boehm A., Bowd C., Weinreb R.N. Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2010; 19(5):293–298. doi: 10.1097/jg.0b013e3181b6e5b9.
45. Michelson G., Langhans M.J., Groh M.J. Perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1996; 5(2):91–98. doi: 10.1097/00061198-199604000-00003.
46. Hafez A.S., Bizzarro R.L., Lesk M.R. Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1022–1031. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00632-9.
47. Logan J.F., Rankin S.J., Jackson A.J. Retinal blood flow measurements and neuroretinal rim damage in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1049–1054. doi: 10.1136/bjo.2003.034884.
48. Harju M., Vesti E. Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239(4):271–277. doi: 10.1007/s004170100269.
49. Курешева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В. ОКТ-ангиография и цветное доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. *Офтальмология.* 2016; 13(2):102–110.
50. Адамчук Е.В. К учению о внутриглазном кровообращении и давлении. Казань, 1867;86 с.
51. Hiroishi. Ueber das Verhaeltnis zwischen Augendruck und Blutdruck in den episcleralen Venen und den Wirbelvenen. *Arch f Ophthal.* 1924; CXIII. doi: 10.1007/bf01856533.
52. Schoenberg M.J. Prismoscopic perimetry of the macular area: a new method of mapping out paracentral scotomas and other defects in the visual fields. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1929;27:245–262.
53. Meyer Otto. Die Latente chronische Entzündung der Jugarlarvenen. *Zentralblf Innere Med.* 1924;37:212. doi: 10.1007/978-3-642-99239-1-10.
32. Resch H., Schmidl D., Hommer A. Correlation of optic disc morphology and ocular perfusion parameters in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(7):544–549. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.4457.x.
33. Glovinsky Y., Quigley H.A., Dunkelberger G.R. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(3):484–491.
34. Airaksinen P.J., Mustonen E., Alanko H.I. Optic disc hemorrhages. Analysis of stereophotographs and clinical data of 112 patients. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(10):1795–1801. doi: 10.1001/archophth.1981.03930020669009.
35. Jonas J.B., Gusek G.C., Naumann G.O. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:352.
36. Hitchings R.A., Spaeth G.L. The optic disc in glaucoma. I: classification. *Br J Ophthalmol.* 1976;60(11):778–785. doi: 10.1136/bjo.60.11.778.
37. Harris A., Ishii Y., Chung H.S. Blood flow per unit retinal nerve fibre tissue volume is lower in the human inferior retina. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(2):184–188. doi: 10.1136/bjo.87.2.184.
38. Chung H.S., Harris A., Halter P.J. Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(10):2448–2453.
39. Kotliar K.E., Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M. Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(4):424–433. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01072.x.
40. Plange N., Kaup M., Weber A., Arend K., Remky A. Retrobulbarhaemodynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(12):1501–1504. doi: 10.1136/bjo.2006.099853.
41. Plange N., Kaup M., Weber A., Remky A., Arend O. Fluorescein filling defects and quantitative morphologic analysis of the optic nerve head in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(2):195–201. doi: 10.1001/archophth.122.2.195.
42. Jonas J.B., Harazny J., Budde W.M., Mardin C.Y., Papastathopoulos K.I., Michelson G. Optic disc morphometry correlated with confocal laser scanning Doppler flowmetry measurements in normal-pressure glaucoma. *J Glaucoma.* 2003;12(3):260–265. doi: 10.1097/00061198-200306000-00014.
43. Yaeoda K., Shirakashi M., Fukushima A. Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81(3):253–259. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00073.x.
44. Deokule S., Vizzeri G., Boehm A., Bowd C., Weinreb R.N. Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2010; 19(5):293–298. doi: 10.1097/jg.0b013e3181b6e5b9.
45. Michelson G., Langhans M.J., Groh M.J. Perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1996; 5(2):91–98. doi: 10.1097/00061198-199604000-00003.
46. Hafez A.S., Bizzarro R.L., Lesk M.R. Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1022–1031. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00632-9.
47. Logan J.F., Rankin S.J., Jackson A.J. Retinal blood flow measurements and neuroretinal rim damage in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1049–1054. doi: 10.1136/bjo.2003.034884.
48. Harju M., Vesti E. Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239(4):271–277. doi: 10.1007/s004170100269.
49. Kurisheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V. OCT angiography and color Doppler mapping in the study of hemoperfusion retina and optic nerve in glaucoma. *Oftalmologiya.* 2016;13(2):102–110.
50. Adamyuk E.V. K ucheniju o vnutriglaznom krovoobraschenii i davlenii [To the doctrine of intraocular circulation and pressure]. Kazan, 1967;86 p.
51. Hiroishi. Ueber das Verhaeltnis zwischen Augendruck und Blutdruck in den episcleralen Venen und den Wirbelvenen. *Arch f Ophthal.* 1924; CXIII. doi: 10.1007/bf01856533.
52. Schoenberg M.J. Prismoscopic perimetry of the macular area: a new method of mapping out paracentral scotomas and other defects in the visual fields. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1929;27:245–262.
53. Meyer Otto. Die Latente chronische Entzündung der Jugarlarvenen. *Zentralblf Innere Med.* 1924;37:212. doi: 10.1007/978-3-642-99239-1-10.

54. Судакевич Д.М. Архитектоника системы внутриглазного кровоснабжения. М.: Медицина, 1971;70-80.
55. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина 1995;256.
56. Anderson D.R., Davis E.B. Glaucoma, capillaries and pericytes. Preliminary evidence that carbon dioxide relaxes pericyte contractile tone. *Ophthalmologica*. 1996;210(5):280-284. doi: 10.1159/000310726.
57. Wolf S., Arend O., Sponsel W.E., Schulte K., Cantor L.B., Reim M. Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorrheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1993;100(10):1561-1566. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31444-2.
58. Kaiser H., Flammer J., Hendrickson P. Ocular Blood Flow. *Karger Basel*. 1997;120-127.
59. Meyer-Schwickerath R., Kleinwächter T., Firsching R., Papenfuss H.D. Central retinal venous outflow pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(12):783-788. doi: 10.1007/bf00184090.
60. Levine D.N. Spontaneous pulsation of the retinal veins. *Microvasc Res*. 1998;56(3):154-165. doi: 10.1006/mvre.1998.2098.
61. Morgan W.H., Hazelton M.L., Azar S.L., House P.H., Yu D.Y., Cringle S.J., Balaratnasingam C. Retinal venous pulsation in glaucoma and glaucoma suspects. *Ophthalmology*. 2004;111:1489-1494. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.12.053.
62. Луцевич Е.Э., Васильева А.Е., Макашова Н.В., Антонова Л.Н., Страздэн Е.Ю. Состояние венозного краниального и брахиоцефального кровотока у больных ПОУГ. *Национальный журнал глаукома*. 2013;4:30-42.
63. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Иртегова Е.Ю. Особенности венозного кровотока глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома*. 2012;4:24-31.
64. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Ходак Н.А. Влияние венозного кровотока глаза на состояние комплекса ганглиозных клеток сетчатки у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология*. 2013;1:26-31.
65. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Ходак Н.А. Исследование биоэлектрической активности и регионарной гемодинамики при глаукоме. *Клиническая офтальмология*. 2012;3:91-94.
66. Курышева Н.И. Новые технологии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2015; 14(2):22-31.
67. Morgan W.H., Hazelton, M.L., Yu D.-Y. Retinal venous pulsation: Expanding our understanding and use of this enigmatic phenomenon. *Progress Retinal Eye Res*. 2016. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.06.003.
68. Takahashi T., Nagaoka T., Yanagida H. A mathematical model for the distribution of hemodynamic parameters in the human retinal microvascular network. *J Biorheol*. 2009;23:77-86. doi: 10.1007/s12573-009-0012-1.
69. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathies. Springer, 2011: 456. doi: 10.1007/978-3-642-11852-4.
70. Hayreh S.S., Jonas J.B. Optic disk and retinal nerve fiber nerve damage after transient central retinal artery occlusion: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(6):786-795. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00384-6.
71. Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Kimura A., Sanon A. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res*. 2004;78:723-736. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00214-8.
72. Cioffi G.A., Van Buskirk M.E. Vasculature of the anterior optic nerve and peripapillary choroid. *The glaucomas*, 1996;177-188.
73. Rankin S., Drance S. Peripapillary focal retinal arteriolar narrowing in openangle glaucoma. *Glaucoma*. 1996;5(1):22-28. doi: 10.1097/00061198-199602000-00005.
74. Jonas J. Ophthalmodynamometric assessment of the central retinal vein collapse pressure in eyes with retinal vein stasis or occlusion. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol*. 2003;241(19):367-370. doi: 10.1007/s00417-003-0643-7.
75. Fraenkl S., Mozaffarieh M., Flammer J. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *Europ Association Predictive, Preventive And Personalized Medicine J*. 2010;1(3):253-261. doi: 10.1007/s13167-010-0025-2.
76. Flammer J., Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J*. 2015;6:21. doi: 10.1186/s13167-015-0043-1.
77. Phelps C.D., Corbett J.J. Migraine and low tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;25(8):1105-1108.
54. Sudahevich D.M. Arhitektonika sistemy vnutriglaznogo krovosnabzheniya. [The architectonics intraocular of blood circulation system]. Moscow: Meditsina, 1971;70-80.
55. Nesterov A.P. Glaukoma [Glaucoma]. Moscow, Meditsina Publ., 1995; 256 p.
56. Anderson D.R., Davis E.B. Glaucoma, capillaries and pericytes. Preliminary evidence that carbon dioxide relaxes pericyte contractile tone. *Ophthalmologica*. 1996;210(5):280-284. doi: 10.1159/000310726.
57. Wolf S., Arend O., Sponsel W.E., Schulte K., Cantor L.B., Reim M. Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorrheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1993;100(10):1561-1566. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31444-2.
58. Kaiser H., Flammer J., Hendrickson P. Ocular Blood Flow. *Karger Basel*. 1997;120-127.
59. Meyer-Schwickerath R., Kleinwächter T., Firsching R., Papenfuss H.D. Central retinal venous outflow pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(12):783-788. doi: 10.1007/bf00184090.
60. Levine D.N. Spontaneous pulsation of the retinal veins. *Microvasc Res*. 1998;56(3):154-165. doi: 10.1006/mvre.1998.2098.
61. Morgan W.H., Hazelton M.L., Azar S.L., House P.H., Yu D.Y., Cringle S.J., Balaratnasingam C. Retinal venous pulsation in glaucoma and glaucoma suspects. *Ophthalmology*. 2004;111:1489-1494. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.12.053.
62. Lutsevich E.E., Vassilieva A.E., Makashova N.V., Antonova L.N., Strazden E.U. Cranial and brachiocephalic venous blood flow in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'niy zhurnal glaukoma*. 2013;4:30-42.
63. Kurisheva N.I., Kiseleva T.N., Irtegovaya E.Y. Features of ocular venous blood flow with primary open-angle glaucoma. *Glaukoma*. 2012; 4:24-31.
64. Kurisheva N.I., Kiseleva T.N., Khodal N.A. Influence of venous blood flow in the eyes of the state complex of retinal ganglion cells in patients with primary open-angle glaucoma. *Oftalmologiya*. 2013;1:26-31.
65. Kurisheva N.I., Kiseleva T.N., Khodal N.A. The study of bioelectrical activity and regional hemodynamics in glaucoma. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2012;3:91-94.
66. Kurisheva N.I. New technologies in the diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Natsionalniy jurnal glaukoma*. 2015;14(2):22-31.
67. Morgan W.H., Hazelton, M.L., Yu D.-Y. Retinal venous pulsation: Expanding our understanding and use of this enigmatic phenomenon. *Progress Retinal Eye Res*. 2016. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.06.003.
68. Takahashi T., Nagaoka T., Yanagida H. A mathematical model for the distribution of hemodynamic parameters in the human retinal microvascular network. *J Biorheol*. 2009;23:77-86. doi: 10.1007/s12573-009-0012-1.
69. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathies. Springer, 2011: 456. doi: 10.1007/978-3-642-11852-4.
70. Hayreh S.S., Jonas J.B. Optic disk and retinal nerve fiber nerve damage after transient central retinal artery occlusion: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(6):786-795. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00384-6.
71. Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Kimura A., Sanon A. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res*. 2004;78:723-736. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00214-8.
72. Cioffi G.A., Van Buskirk M.E. Vasculature of the anterior optic nerve and peripapillary choroid. *The glaucomas*, 1996;177-188.
73. Rankin S., Drance S. Peripapillary focal retinal arteriolar narrowing in openangle glaucoma. *Glaucoma*. 1996;5(1):22-28. doi: 10.1097/00061198-199602000-00005.
74. Jonas J. Ophthalmodynamometric assessment of the central retinal vein collapse pressure in eyes with retinal vein stasis or occlusion. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol*. 2003;241(19):367-370. doi: 10.1007/s00417-003-0643-7.
75. Fraenkl S., Mozaffarieh M., Flammer J. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *Europ Association Predictive, Preventive And Personalized Medicine J*. 2010;1(3):253-261. doi: 10.1007/s13167-010-0025-2.
76. Flammer J., Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J*. 2015;6:21. doi: 10.1186/s13167-015-0043-1.
77. Phelps C.D., Corbett J.J. Migraine and low tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;25(8):1105-1108.

78. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114:1965-1972. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016.
79. Drance S.M., Douglas G.R., Wijsman K., Schulzer M., Britton R.J. Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(1):35-39. doi: 10.1016/0002-9394(88)90118-3.
80. Feke G.T., Pasquale L.R. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology*. 2008;115(2):246-252. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.04.055.
81. Flammer J., Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):317-321. doi: 10.3129/i08-056.
82. Nicoleta M.T. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):337-341. doi: 10.3129/i08-063.
83. Anderson D., Vollenweider S., Cann J. Heart-rate variability in women during 40-hour prolonged wakefulness. *Chronobiology International*. 2010;27(8):1609-1628. doi: 10.3109/07420528.2010.504317.
84. Курышева Н.И., Трубилин В.Н., Царегородцева М.А., Рябова Т.Я., Шлапак В.Н., Иртегова Е.Ю. Особенности вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой нормального давления. *Офтальмология*. 2012;9(1):44-49.
85. Park H., Jung K., Park S., Park C. Visual field characteristics in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction and abnormal peripheral microcirculation. *Am J Ophthalmol*. 2012;54:466-475. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.028.
86. Tielsch J.M., Katz J., Sommer A., Quigley H.A., Javitt J.C. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(2):216-221. doi: 10.1001/archophth.1995.01100020100038.
87. Flammer J., Orgül S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17(2):267-289. doi: 10.1016/s1350-9462(97)00006-2.
88. Riva C.E., Logean E., Falsini B. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24:183-215. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.07.002.
89. Garhofer G., Resch H., Weigert G., Lung S., Simader C., Schmetterer L. Short-term increase of intraocular pressure does not alter the response of retinal and optic nerve head blood flow to flicker stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1721-1725. doi: 10.1167/i0vs.04-1347.
90. Konieczka K., Ritch R., Traverso C., Kim D., Kook M., Golubnitschaja O., Erb C., Reitsamer H., Kida T., Kuryшева N., Yao K. Flammer syndrome. *The EPMA Journal*. 2014;5:11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
91. Burgoyne C.F., Downs J.C. Premise and prediction—how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma*. 2008;17:318-328. doi: 10.1097/ijg.0b013e31815a343b.
92. Langham M., Farell R., O'Brien V. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol*. 1989;67(191):9-13. doi: 10.1111/j.1755-3768.1989.tb07080.x.
93. Hayreh S.S., Bill A., Sperber G.O. Effects of high intraocular pressure on the glucose metabolism in the retina and optic nerve in old atherosclerotic monkeys. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;32(12):745-752. doi: 10.1007/bf00184278.
94. Hernandez M.R., Miao H., Lukas T. Astrocytes in glaucomatous optic neuropathy. *Progress Brain Res* 173:353-373. doi: 10.1016/s0079-6123(08)01125-4.
78. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114:1965-1972. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016.
79. Drance S.M., Douglas G.R., Wijsman K., Schulzer M., Britton R.J. Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(1):35-39. doi: 10.1016/0002-9394(88)90118-3.
80. Feke G.T., Pasquale L.R. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology*. 2008;115(2):246-252. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.04.055.
81. Flammer J., Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):317-321. doi: 10.3129/i08-056.
82. Nicoleta M.T. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):337-341. doi: 10.3129/i08-063.
83. Anderson D., Vollenweider S., Cann J. Heart-rate variability in women during 40-hour prolonged wakefulness. *Chronobiology International*. 2010;27(8):1609-1628. doi: 10.3109/07420528.2010.504317.
84. Kurisheva N.I., Trubilin V.N., Tsaregorodceva M.A., Ryabova T.Y., Shlapak V.N., Irtegov E.Y. Specifics of cardiovascular system autonomic innervation in patients with normal-pressure glaucoma. *Oftalmologiya*. 2012;9(1):44-49.
85. Park H., Jung K., Park S., Park C. Visual field characteristics in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction and abnormal peripheral microcirculation. *Am J Ophthalmol*. 2012;54:466-475. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.028.
86. Tielsch J.M., Katz J., Sommer A., Quigley H.A., Javitt J.C. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(2):216-221. doi: 10.1001/archophth.1995.01100020100038.
87. Flammer J., Orgül S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17(2):267-289. doi: 10.1016/s1350-9462(97)00006-2.
88. Riva C.E., Logean E., Falsini B. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24:183-215. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.07.002.
89. Garhofer G., Resch H., Weigert G., Lung S., Simader C., Schmetterer L. Short-term increase of intraocular pressure does not alter the response of retinal and optic nerve head blood flow to flicker stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1721-1725. doi: 10.1167/i0vs.04-1347.
90. Konieczka K., Ritch R., Traverso C., Kim D., Kook M., Golubnitschaja O., Erb C., Reitsamer H., Kida T., Kuryшева N., Yao K. Flammer syndrome. *The EPMA Journal*. 2014;5:11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
91. Burgoyne C.F., Downs J.C. Premise and prediction—how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma*. 2008;17:318-328. doi: 10.1097/ijg.0b013e31815a343b.
92. Langham M., Farell R., O'Brien V. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol*. 1989;67(191):9-13. doi: 10.1111/j.1755-3768.1989.tb07080.x.
93. Hayreh S.S., Bill A., Sperber G.O. Effects of high intraocular pressure on the glucose metabolism in the retina and optic nerve in old atherosclerotic monkeys. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;32(12):745-752. doi: 10.1007/bf00184278.
94. Hernandez M.R., Miao H., Lukas T. Astrocytes in glaucomatous optic neuropathy. *Progress Brain Res* 173:353-373. doi: 10.1016/s0079-6123(08)01125-4.

Поступила / Received / 06.09.2016

Ретроспективный взгляд на роль соединительной ткани в патогенезе глаукомы

Памяти учителей посвящается

Сеннова Л.Г., к.м.н., доцент.

Кафедра глазных болезней ИПО, ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89.

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

Для цитирования: Сеннова Л.Г. Ретроспективный взгляд на роль соединительной ткани в патогенезе глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(1):113-116.

Резюме

Вопросы патогенеза открытоугольной глаукомы, с которыми связаны ранняя диагностика, лечение, профилактика заболевания, остаются одними из наиболее сложных и важных проблем офтальмологии. В решении этой проблемы определенная роль принадлежала куйбышевской проблемной научно-исследовательской лаборатории по изучению глаукомы, одним из основных направлений которой явилось изучение роли соединительной ткани в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы.

ЦЕЛЬ. Провести ретроспективный анализ морфологических исследований по комплексному изучению характера изменений соединительной ткани как переднего отрезка (дренажная система), так и заднего (зрительный нерв), выполненных в проблемной научно-исследовательской лаборатории по изучению глаукомы.

Отмечено, что нарастающая при глаукоме дезорганизация соединительнотканых компонентов дренажной системы глаза является причиной нарушения циркуляции внутриглазной жидкости. Идентичная картина отмечается в соединительнотканых компонентах решетчатой пластинки зрительного нерва. Уменьшение плотности соединительной ткани решетчатой пластинки в начале глаукомного процесса и истончение решетчатой пластинки в поздних стадиях являются кардинальными признаками изменения соединительной ткани поддерживающего остова зрительного нерва. Изучение микроциркуляторного русла хориоидеи при глаукоме показало, что изменения сосудов вторичны по отношению к изменениям соединительной ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, соединительная ткань, дренажная система глаза, зрительный нерв, решетчатая пластинка, хориоидея.

ENGLISH

A retrospective analysis of the role of connective tissue in the pathogenesis of glaucoma

SENNOVA L.G., Ph.D., assistant professor.

Department of Eye Diseases, Institute of Professional Education, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya st., Samara, Russian Federation, 443099.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Sennova L.G. A retrospective analysis of the role of connective tissue in the pathogenesis of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):113-116.

Для контактов:

Сеннова Людмила Георгиевна, e-mail: soniya1944@mail.ru

Abstract

Open-angle glaucoma pathogenesis, which is important for early diagnosis, treatment and prevention of the disease, remains one of the most difficult and important problems of ophthalmology. A significant role in solving this problem belonged to Kuibyshev Glaucoma Research Laboratory, one of the main directions of which was to study the role of connective tissue in primary open-angle glaucoma pathogenesis.

The purpose of this work is to conduct a retrospective analysis of comprehensive morphological studies of the nature of changes in connective tissue of both anterior segment (drainage system) and the posterior segment (optic nerve) performed in the Glaucoma Research Laboratory.

It is noted that growing disorganization of eye drainage system's connective tissue components, which happens due to glaucoma, is a cause of disturbance of the intraocular fluid circulation. A similar pattern is noted in the connective tissue components of the cribriform plate. The decrease in the density of the connective tissue of the cribriform plate at the beginning of the glaucoma process and thinning of the cribriform plate in later stages are critical signs of changes in connective tissue supporting the optic nerve. The study of the choroid microvasculature in glaucoma showed that the changes in the vessels are secondary to the connective tissue pathology.

KEYWORDS: glaucoma, connective tissue, drainage system, optic nerve, cribriform plate, choroid.

До настоящего времени вопросы патогенеза глаукомы, с которыми связаны ранняя диагностика, лечение, профилактика заболевания, остаются одной из наиболее сложных и важных проблем офтальмологии. В решении этой проблемы определенная роль принадлежала проблемной научно-исследовательской лаборатории по изучению глаукомы, открытой по инициативе членкорреспондента АМН СССР, профессора Т.И. Ерошевского при кафедре глазных болезней Куйбышевского медицинского института им. Д.И. Ульянова в 1965 г. Лаборатория была представлена рядом отделов, одним из них был морфологический, основным направлением исследований которого явилось изучение роли соединительной ткани в патогенезе открытоугольной глаукомы (ОУГ).

Правильность выбранного направления подтверждается интересом к изучению роли соединительной ткани при глаукоме целого ряда современных исследований [1-6].

Цель настоящей работы — провести ретроспективный анализ морфологических исследований по комплексному изучению характера изменений соединительной ткани как переднего отрезка глаза (дренажная система), так и заднего (зрительный нерв), выполненных в проблемной лаборатории по глаукоме.

Патогенез глаукомы тесно связан с процессами старения [7], и в отечественной науке начало изучению возрастных особенностей структурных компонентов дренажной системы глаза как соединительнотканного образования было положено Н.И. Затулиной (1977). Впервые в офтальмологии, используя классификацию внеклеточных диспротеинозов [8] в оценке изменений соединительной ткани, Н.И. Затулина пришла к выводу, что при физиологическом старении изменения дренажной системы глаза ограничиваются поверхностной фазой дезорганизации соединительной ткани в виде мукоидного набухания и плазматического пропитывания типа фибриноидного набухания без фибрина.

Изучая все отделы дренажной системы глаза при разных стадиях глаукомного процесса, Н.И. Затулина отмечала, что патологический процесс захватывает как ткань склеры, так и трабекулу. Ранняя стадия глаукомы характеризуется сочетанием поверхностной и глубокой деструкции соединительнотканых компонентов. По мере прогрессирования процесса изменения нарастают от плазматического пропитывания типа фибриноидного набухания без фибрина и с фибрином, в ранних стадиях, до склероза, гиалиноза с наличием участков фибриноидного некроза в терминальной стадии глаукомы. Морфологические изменения дренажной системы глаза при глаукоме носят инволюционную направленность, но их отличает большая глубина поражения ее соединительнотканых компонентов, связанная со стадией глаукомного процесса, а не с возрастом [9].

Исследования Н.И. Затулиной были продолжены [10, 11] уже с использованием комплекса гистохимических методик, нацеленных на изучение основного волокнистого компонента соединительной ткани — коллагеновых волокон. Гистологическое, гистохимическое изучение коллагеновых волокон дренажной системы глаза в динамике глаукомного процесса показало выраженную их дезорганизацию, захватывающую одновременно как ткань склеры, так и трабекулярную ткань. Повышение устойчивости коллагеновых структур к коллагеназе при всех стадиях глаукомы свидетельствует об особой жесткости коллагена при данном заболевании, что объясняется повышением прочности внутренних химических связей. При прогрессировании глаукомного процесса отмечается накопление нейтральных мукополисахаридов и качественное и количественное перераспределение кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов) с преобладанием хондроитинсульфатов, что оказывает влияние на структуру коллагена и приводит к усилению его внутримолекулярного сцепления, способствуя развитию процесса склероза [12-14].

Особый интерес представляют морфологические исследования, выполненные Н.В. Панормовой по изучению заднего сегмента глазного яблока (зрительного нерва), где реализуются патогенетические механизмы, приводящие к возникновению глаукомной экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) и последующей его атрофии [15]. Предметом изучения было состояние соединительнотканых компонентов решетчатой пластинки (РП) зрительного нерва. Оно включало изучение плотности соединительной ткани в РП зрительного нерва, а также определение толщины РП при физиологическом старении, сосудистой патологии (атеросклероз, сахарный диабет, гипертоническая болезнь), в динамике глаукомного процесса с использованием морфометрии и последующего проведения системного многофакторного математического анализа с целью выявления ведущего патогенетического звена происхождения экскавации ДЗН.

Отмечено, что РП, ее склеральная часть, представленная соединительной тканью, имеет асимметричное строение, тоньше на височной половине. Возрастные изменения РП сопровождаются некоторой гомогенизацией соединительной ткани, однако в целом архитектура РП менялась мало. При наличии сосудистой патологии отмечалось усиление гомогенизации и гиалинизации коллагеновых пучков и достоверное уменьшение толщины РП, особенно при атеросклерозе и сахарном диабете. Плотность соединительной ткани менялась меньше. Что касается гипертонической болезни, то для нее свойственен более значительный гиалиноз. При глаукоме морфометрические исследования с последующим многофакторным анализом выявили большую значимость роли плотности соединительной ткани РП при начальной стадии глаукомы. Она превосходила значимость всех остальных факторов. Измененная плотность является отражением патологии жесткого каркаса (склерального отдела) РП и является ведущим патогенетическим звеном начинающейся глаукомной атрофии зрительного нерва. При прогрессировании глаукомной оптической нейропатии наблюдается выраженный дистрофический процесс, исчезновение поддерживающей ткани зрительного нерва и как следствие этого — атрофия нервной ткани. Итак, уменьшение плотности соединительной ткани РП в начале глаукомного процесса и истончение РП в его поздних стадиях являются двумя кардинальными признаками изменения соединительной ткани поддерживающего остова зрительного нерва.

Литература

1. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М.: Медицинское информационное агентство, 2008; 352 с.
2. Журавлева А.Н. Склеральный компонент в глаукомном процессе. В кн.: Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT-клуб России. М., 2009; 105-200.

Поскольку в патогенезе развития глаукомной оптической нейропатии определенная роль отводится сосудистому фактору, не меньший интерес представляют морфологические исследования хориоидеи при глаукоме, выполненные Н.В. Панормовой [16]. Впервые изучались расщепленные препараты хориоидеи при общей сосудистой патологии, в динамике глаукомного процесса. Отмечена однотипность изменения хориоидеи: расширение капилляров, уменьшение сосудистой плотности хориокапиллярного слоя, что приводит к нарастающей редукции кровообращения. Однако при глаукоме в динамике процесса более выражены редукция хориокапилляров и изменения со стороны стенки сосудов, а также зашлакованность хориокапиллярного слоя, что превращает его в гомогенную ткань. Страдает при глаукоме и отводящее звено (венулы) хориоидеи. Вены находились в состоянии атрофии, а при атеросклерозе, гипертонической болезни — в состоянии гипертрофии. Проводилось математическое моделирование изменений хориоидеи при глаукоме и рассчитывался интегральный показатель. На основании полученных данных был сделан вывод, что только к далеко зашедшей стадии глаукомы изменения хориоидеи близки к таковым при атеросклерозе. Видимо, не сосудистой оболочкой определена ведущая роль в патогенезе глаукомы.

Выполненные исследования по изучению характера изменений соединительнотканых компонентов дренажной системы глаза, зрительного нерва при разных стадиях глаукомы, сердечно-сосудистой патологии легли в предложенную концепцию патогенеза первичной ОУГ [17]. Нарастающая при глаукоме дезорганизация соединительнотканых компонентов дренажной системы глаза является причиной нарушения циркуляции внутриглазной жидкости (ВГЖ). Идентичная картина отмечается в соединительнотканых компонентах РП зрительного нерва, приводящая первоначально к уменьшению плотности ее соединительной ткани, изменению архитектуры, с последующим истончением РП и нарастающей атрофией зрительного нерва. Изучение микроциркуляторного русла хориоидеи при глаукоме показало, что изменения сосудов вторичны по отношению к патологии соединительной ткани.

Проведенные исследования свидетельствуют, что начальным звеном в патогенезе первичной ОУГ является нарастающая дезорганизация, деструкция соединительной ткани как переднего, так и заднего отрезков глаза.

References

1. Volkov V.V. Glaukoma otkrytougolnaya [Open-angle glaucoma]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2008. 352 p.
2. Zhuravleva A.N. Scleral component in glaucoma process. In: Glaucoma: theories, tendencies, technologies. Russian HRT club. Moscow, 2009, 105-200 pp.

3. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнат'ева Н.Ю. Структурно-биомеханические свойства теноновой капсулы глаз пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. В кн.: Глаукома: теории, тенденции, технология. HRT-клуб России. М., 2015; 101-103.
4. Мостовой Е.Н., Шмырева В.Ф., Никитин А.К. Математическое моделирование изменения величины прогиба решетчатой пластинки после декомпрессионных операций на зрительном нерве. В кн.: Биомеханика глаза, М., 2007; 143-147.
5. Светлова О.В., Кошиц И.Н. Старение оболочек глаза – возможное ключевое звено в патогенезе открытоугольной глаукомы. В кн.: VII съезд офтальмологов России: Сб. науч. ст. М.: 2000; 1:193.
6. Светикова Л.А., Иомдина Е.Н. и др. Изучение структурных особенностей соединительной ткани век у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(4):12-18.
7. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Мединформ, 2008; 360.
8. Струков А.И. Патологическая анатомия. М.: Медицина, 1971; 600.
9. Затулина Н.И. Структурно-функциональные взаимоотношения дренажной системы глаза человека при физиологическом старении и первичной глаукоме. Куйбышев: Дисс. докт. мед. наук. 1977; 415.
10. Сеннова Л.Г. Возрастные изменения содержания мукополисахаридов дренажной зоны глаза (гистохимическое исследование). *Вестник офтальмологии*. 1978; 1:14-16.
11. Сеннова Л.Г. О характере изменений коллагеновых образований дренажной системы глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмологический журнал*. 1980; 4:228-231.
12. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969; 375.
13. Утевская Л.А. Возраст и структура коллагена. В кн.: Молекулярные и функциональные основы онтогенеза. М., 1970; 72-98.
14. Шехтер А.В. Функциональное взаимодействие клеточных и внеклеточных компонентов соединительной ткани (элементы системного анализа). В кн.: Физиология и патология соединительной ткани. Всесоюзная конференция, 5-я. Тез. докл. Новосибирск, 1980; 1:20-22.
15. Панормова Н.В., Сеннова Л.Г., Ильичева Т.С. Изучение микроциркуляции при первичной открытоугольной глаукоме. Всероссийский съезд офтальмологов, 5-й. Материалы. Уфа, 1987; 151-152.
16. Затулина Н.И., Панормова Н.В., Сеннова Л.Г. Концепция патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. В кн.: Съезд офтальмологов России, 7-й. М.; 2000; 1:131.
3. Iomdina E.N., Arytyunyan L.L., Ignat'eva N.Yu. Structure and biomechanical characteristics of Tenon's capsule of patients suffering from primary open-angle glaucoma. In: *Glaucoma: theories, tendencies, technologies*. Russian HRT club. Moscow, 2015. 101-103 pp.
4. Mostovoy E.N., Shmyreva V.F., Nikitin A.K. Mathematical modeling of laminate cribrosa deflection change after decompression surgery on the optic nerve. In: *Biomechanics of the eye*. Moscow, 2007. 143-147 pp.
5. Svetlova O.V., Koshits I.N. Aging of eye tunics – probable key part in the open-angle glaucoma pathogenesis. In: *VII congress of ophthalmologists in Russia*. Moscow, 2000; 1:193 p.
6. Svetikova L.A., Iomdina E.N. et al. Study of eyelids connective tissue structural features in patients suffering from primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016; 15(4):12-18.
7. Nesterov A.P. *Glaucoma* [Glaucoma]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2008. 360 p.
8. Strukov A.I. *Patologicheskaya anatomiya* [Pathological anatomy]. Moscow, Meditsina Publ., 1971. 600 p.
9. Zatulina N.I. Structure and functional relationship of eye drainage system in physiological aging and primary glaucoma. Samara, D.Med. Sc. dissertation, 1977. 415 p.
10. Sennova L.G. Age-related changes of mucopolysaccharides in drainage system of the eye (histochemical study). *Vestn oftalmol*. 1977; 1:14-16.
11. Sennova L.G. About changes of collagen composition in drainage system of the eye in primary open-angle glaucoma. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1980; 4:228-231.
12. Slutsky L.I. *Biokhimiya normalnoy i patologicheskii izmenennoy soedinitel'noy tkani* [Biochemistry of normal and pathologically changed connective tissue]. Leningrad, Meditsina Publ., 1969. 375 p.
13. Utevskaia L.A. Age and structure of collagen. In: *Molekulyarnye i funktsional'nye osnovy ontogeneza* [Molecular and functional basis of ontogenesis]. Moscow, 1970. 72-98 pp.
14. Shekhter A.V. Functional collaboration of cellular and extracellular connective tissue components (elements of systematic analysis). In: *Fiziologiya i patologiya soedinitel'noy tkani* [Physiology and pathology of connective tissue]. Theses of all-Soviet 5th conference. Novosibirsk, 1980. 1:20-22.
15. Panormova N.V. Morphological study of connective tissue carcass of the optic nerve in primary open-angle glaucoma and vascular pathology. *Vestn oftalmol*. 1998; 4:14-18.
16. Panormova N.V., Sennova L.G., Il'icheva T.S. Study of microcirculation in primary open-angle glaucoma. In: *Materials of the 5th Russian congress of ophthalmologists*. Ufa, 1987. 151-152 pp.
17. Zatulina N.I., Panormova N.V., Sennova L.G. Concept of primary open-angle glaucoma pathogenesis. In: *VII congress of ophthalmologists in Russia*. Moscow, 2000; 1:131 pp.

Поступила / Received / 27.12.2017



СИЛА
СКОРОСТЬ
КОНТРОЛЬ

ПРОЛАТАН®

латанопрост 0,005%

ПРОфессиональный*
ПРОгрессивный

ЛАТАНопрост



ЛП-002748 от 10.12.2014

Информация для медицинских и фармацевтических работников



ООО «Сентисс Рус»:
111033, г. Москва, ул. Золоторожский Вал, д. 11, стр. 21
Тел.: +7 (495) 229-76-63, факс: +7 (495) 229-76-64
e-mail: sentiss@sentisspharma.com

*Отпускается по рецепту врача

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

 **ГЕРОФАРМ**

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.