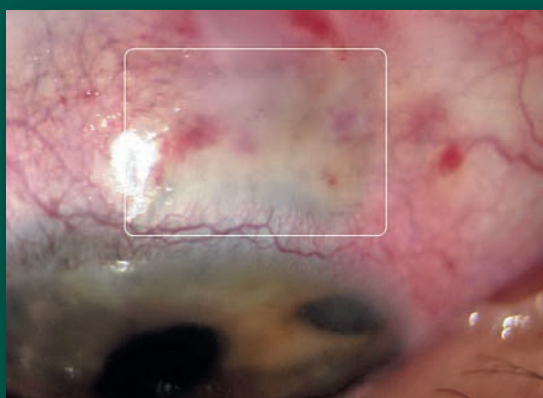


НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

National Journal of Glaucoma

№ 3 / Том 17 / 2018



В НОМЕРЕ:

Псевдоглаукомные изменения зрительного нерва
при кератоконусе

Композитный дренаж у детей с постувеальной глаукомой

Эндоскопическая лазерная циклопластика при глаукоме
с плоской радужкой

Силикониндуцированная офтальмогипертензия

Суточный мониторинг ВГД: возможности и перспективы



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
Medical Research and Practice Journal

УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ и НОЧЬЮ

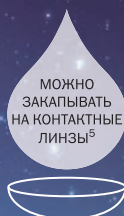
ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ, БЕСПОКОЯЩЕЙ **ПОСТОЯННО**,
В ТЕЧЕНИЕ ВСЕГО ДНЯ, ДАЖЕ С УТРА¹

Катионорм



Медицинское изделие.
РУ № РЗН 2013/783 04.07.2013

- Единственная⁴ в РФ катионная эмульсия для увлажнения глаз⁵
- Способствует восстановлению всех 3 слоев слезы¹
- Без консервантов⁵



МОЖНО
ЗАКАПЫВАТЬ
НА КОНТАКТНЫЕ
ЛИНЗЫ⁵

УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ

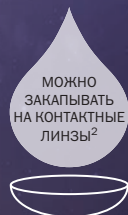
ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ,
БЕСПОКОЯЩЕЙ **ЭПИЗОДИЧЕСКИ**¹

Окутиарз®



Медицинское изделие.
РУ № РЗН2015/2737 от 19.06.2015

- Содержит гиалуроновую кислоту 0,15% **сверхвысокой** молекулярной массы²
- Без консервантов²



МОЖНО
ЗАКАПЫВАТЬ
НА КОНТАКТНЫЕ
ЛИНЗЫ²

УВЛАЖНЕНИЕ НОЧЬЮ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ,
БЕСПОКОЯЩЕЙ **ЭПИЗОДИЧЕСКИ**¹

ОФТАГЕЛЬ®



РУ П N012493/01 от 28.09.2011

- Для пролонгированного увлажнения, в т.ч. в ночное время^{1,3}
- Содержит максимальную среди глазных форм концентрацию карбомера 0,25% в РФ⁴

*Ясное зрение для жизни

1. Бржеский В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике, Клиническая офтальмология. 2018, № 1
2. Инструкция по применению раствора офтальмологического увлажняющего Окутиарз®
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Офтагель®
4. По данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также открытых источников (официальных сайтов компаний, публикаций), март 2018
5. Инструкция по применению глазных капель Катионорм

ООО «САНТЭН»: Россия, 105064, Москва, Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 19, офис 402, +7 (495) 980 8079. www.santen.com

Реклама. PP-CATION-RU-0009

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

«Национальный журнал глаукома»

Номер 3, 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 Мошетова 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: сентябрь 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 ООО «Буки Веди».

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

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Гапонько О.В., Куроедов А.В., Городничий В.В.,

Кондракова И.В., Криницына Е.А.

Традиционные и современные морфометрические характеристики нейроретинального пояса в диагностике начальной стадии глаукомы..... 3

Подтынных Е.В., Комаровских Е.Н.

Псевдоглаукомные изменения зрительного нерва и сетчатки у больных с кератоконусом..... 15

Корнеева А.В., Лоскутов И.А., Вовк Т.Н., Митяева Е.Н.,

Калугина О.Н.

Влияние степени пигментации элементов угла передней камеры на гипотензивную эффективность Трилактана у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой 25

Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Ибейд Б.Н.А., Арестова Н.Н.

Эффективность комбинированного дренажа у детей с посттравматической глаукомой..... 34

Маркова А.А., Горбунова Н.Ю., Поздеева Н.А.

Эндоскопическая лазерная циклопластика в лечении закрытоугольной глаукомы с плоской радужкой 41

Еричев В.П., Антонов А.А., Козлова И.В.

Объективизация критериев оценки эффективности нейроретинотекторной терапии глаукомы 50

Алексеев И.Б., Самойленко А.И., Белкин В.Е., Абрамова О.И.,

Алипов Д.Г.

Силикониндуцированная офтальмогипертензия 59

Барбос Ю.А., Чердиченко Н.Л., Карпов С.М.

Анализ заболеваемости глаукомой населения Ставропольского края 65

Обзор литературы

Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Куроедов А.В., Петров С.Ю.,

Антонов А.А.

Суточный мониторинг внутриглазного давления: возможности и перспективы..... 77

Еричев В.П., Панюшкина Л.А.

Теоретическое обоснование нейротекторной терапии при глаукоме как инволюционно зависимой патологии 86

Казанова С.Ю.

Анализ приверженности лечению пациентов с хроническими заболеваниями 97

Имена

Мошетова Лариса Константиновна 111

Фото на обложке:

1. Фото переднего отрезка глаза. Фильтрационная подушечка не выражена. Под конъюнктивой просматривается дренаж «Глаутекс».
2. «Двугорбый» профиль радужки при проведении корнеокомпрессии.

«National Journal of Glaucoma»

«Natsional'nyi zhurnal glaukoma»

No. 3, Vol. 17, 2018

Medical Research and Practice Journal.

ISSN 2078-4104; ISSN online 2311-6862

Registered in the Federal Service for

monitoring communications, information

technology and mass communications

(Roskomnadzor). Registration number

«ПИ ФС77-55297» on 04 of September, 2013.

Founder: Russian Academy of Medical Sciences

Research Institute of Eye Diseases RAMS.

Editor-in-chief

Erich 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 september 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) 248-74-43

E-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

http://eng.glaucomajournal.ru/

Publishing House address:

107023 Moscow, Zhuravleva square,

build. 10, office 202.

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

E-mail: aprilpublish@mail.ru

Printed by «Buki Vedi».

CONTENTS

Original articles

Gaponko O.V., Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V., Kondrakova I.V.,
Krinitysyna E.A.

Traditional and modern morphometric characteristics
of the neuroretinal rim in early glaucoma diagnosis..... 3

Podtynnyh E.V., Komarovskikh E.N.

Morphometric changes of optic nerve and retina
in keratoconus patients similar to changes
in glaucoma..... 15

Korneeva A.V., Loskoutov I.A., Vovk T.N., Mityaeva E.N.,
Kalugina O.N.

Influence of the anterior chamber angle pigmentation grade
on the hypotensive efficacy of the Trilaktan in patients
with primary open-angle glaucoma 25

Katargina L.A., Denisova E.V., Ibaïd B.N.A., Arestova N.N.

The efficacy of composite drainage implantation
in childhood uveitic glaucoma 34

Markova A.A., Gorbunova N.Y., Pozdeyeva N.A.

Endoscopic laser cycloplasty in treatment of patients
with angle-closure glaucoma and plateau iris 41

Erich V.P., Antonov A.A., Kozlova I.V.

Objective criteria of neuroprotective glaucoma
treatment efficacy..... 50

Alekseev I.B., Samoylenko A.I., Belkin V.E., Abramova O.I.,
Alipov D.G.

Silicone-induced ophthalmohypertension 59

Barbos Yu.A., Cherednichenko N.L., Karpov S.M.

Analysis of glaucoma incidence in the Stavropol region 65

Reviews

Brezhnev A.Y., Baranov V.I., Kuroyedov A.V., Petrov S.Yu.,
Antonov A.A.

24-hour intraocular pressure monitoring: opportunities
and challenges..... 77

Erich V.P., Panyushkina L.A.

Theoretical substantiation of neuroprotective therapy
in glaucoma as an involution-dependent pathology 86

Kazanova S.Yu.

Analysis of treatment adherence in chronic disease patients 97

Names

Moshetova Larisa Konstantimovna..... 111

Cover photos:

1. Photo of the eye anterior segment, the bleb is not prominent.

Glautex drainage is visible under the conjunctiva.

2. «Two-humped» iris profile during corneal compression.

Традиционные и современные морфометрические характеристики нейроретинального пояска в диагностике начальной стадии глаукомы

Гапонько О.В., к.м.н., врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2};
Куроедов А.В., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, начальник отделения^{1,2};
Городничий В.В., врач-офтальмолог¹;
Кондракова И.В., врач-офтальмолог¹;
Криницына Е.А., клинический ординатор².

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

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

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

Для цитирования: Гапонько О.В., Куроедов А.В., Городничий В.В., Кондракова И.В., Криницына Е.А. Традиционные и современные морфометрические характеристики нейроретинального пояска в диагностике начальной стадии глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(3):3-14.

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнить традиционные морфометрические характеристики нейроретинального пояска и нового показателя «расстояние от края мембраны Бруха до внутренней пограничной мембраны» (MRW) при диагностике глаукомы у пациентов с начальной стадией болезни.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 82 человека (82 правых глаза, 25 женщин и 57 мужчин). Основную группу (группа 1) составили 45 пациентов (45 глаз) с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы, группу контроля (группа 2) составили 37 здоровых человек (37 глаз). Проводились исследования: тонометрия по Маклакову грузом 10 г, статическая автоматическая периметрия, контурная периметрия, Гейдельбергская ретинотомиография и спектральная оптическая когерентная томография. В исследовании были изучены средние/общие и секторальные морфометрические показатели диска зрительного нерва (ДЗН): площадь и экскавация, площадь и объем нейроретинального пояска (НРП), средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и новый показатель — MRW.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При сравнении полученных результатов площадей ДЗН и экскавации не было установлено статистически значимых различий в группе лиц с начальной стадией глаукомы и в группе контроля. Была отмечена тенденция истончения слоя СНВС во всех секторах у пациентов группы 1, по сравнению с группой 2, но статистически значимые различия были установлены в т. н.

«классических» секторах: в верхне- и нижнетемпоральных, а также за счет этого и в целом. Были установлены статистически значимые различия во всех секторах НРП, за исключением темпорального. Наибольшие различия были обнаружены при сравнении верхнетемпорального сектора ($p < 0,00007$; $Z = 3,96$). Истончение НРП в этом секторе ДЗН соответствовало обнаруженным изменениям толщины СНВС. Анализ характеристик MRW установил достоверность различий в верхнетемпоральном секторе ($p < 0,04$; $Z = 2,07$), но вместе с тем в других случаях статистически значимых различий между исследуемыми группами установлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследования установили, что в подавляющем большинстве случаев изменения у больных с начальной глаукомой обнаруживаются при анализе традиционных показателей НРП (площадь и объем), а также при исследовании толщины СНВС в патогномичных секторах ДЗН. Изучение нового показателя НРП (MRW) установило его значимость в диагностике начальной стадии, но пока лишь при анализе ограниченного числа секторов ДЗН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, нейроретинальный поясок, слой нервных волокон сетчатки, мембрана Бруха, внутренняя пограничная мембрана, минимальное расстояние от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны, Гейдельбергская ретинотомиография, оптическая когерентная томография.

Для контактов:

Гапонько Олеся Владимировна, e-mail: onlyi@mail.ru

ENGLISH

Traditional and modern morphometric characteristics of the neuroretinal rim in early glaucoma diagnosis

GAPONKO O.V., Ph.D., M.D., Assistant Professor^{1,2};

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

GORODNICHY V.V., M.D.¹;

KONDRAKOVA I.V., M.D.¹;

KRINITSYNA E.A., resident².

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

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Gaponko O.V., Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V., Kondrakova I.V., Krinitsyna E.A.

Traditional and modern morphometric characteristics of the neuroretinal rim in early glaucoma diagnosis.

Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2018; 17(3):3-14.

Abstract

PURPOSE: To compare the traditional morphometric characteristics of the neuroretinal rim and the new indicator «Bruch's membrane opening – minimum rim width» (MRW) in the diagnosis of early primary-open glaucoma.

METHODS: The study included 82 people (82 right eyes, 25 women and 57 men). The main group (group 1) consisted of 45 patients (45 eyes) with the mild stage of primary open-angle glaucoma, the control group (group 2) consisted of 37 healthy people (37 eyes). The research was conducted: Maklakov tonometry (10 g.), standard automated perimetry (SAP), contour perimetry (Heidelberg Edge Perimetry, HEP), the Heidelberg retinotomography (HRT) and spectral optical coherence tomography (OCT). The study examined the mean/global and sectoral morphometric parameters of the optic nerve disc: area and cup, the area and volume of the neuroretinal rim, the retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) and the new indicator — MRW.

RESULTS: No statistically significant differences were found in the ONH and cup area groups. There was a tendency toward RNFL thinning in all sectors in group 1 patients compared to group 2, but statistically significant differences were found in the «classic» sectors: inferior and superior temporal, as well as in global values. Statistically

significant differences were found in all sectors of the rim area/volume, except the temporal one. The greatest differences were found when comparing the superior temporal sector ($p < 0.00007$; $Z = 3.96$). The rim thinning of the in this sector are corresponded to the changes in the thickness of the RNFL detected above. The analysis of the characteristics determining the state of the minimum distance from the edge of the MRW established the reliability of differences in the superior temporal sector ($p < 0.04$; $Z = 2.07$), but at the same time, in other cases, statistically significant differences between the studied groups were not found.

CONCLUSION: The results of the study found that in the majority of cases, changes in patients with early glaucoma are found in the analysis of traditional rim parameters (area and volume), as well as in the study of the RNFL in the specific rim sectors. The study of a new index of the rim — MRW, has established its importance in the diagnosis of the early glaucoma, but so far only in the analysis of a limited number of rim sectors.

KEYWORDS: primary-open glaucoma, neuroretinal rim, retinal nerve fiber layer, Bruch's membrane open, internal limiting membrane, minimum rim width, Heidelberg retinal tomography, optical coherence tomography.

Диагностика глаукомы с целью установления ее начальных проявлений и определения прогрессирования остаются одними из самых значимых приоритетов современной глаукоматологии [1]. Сложная «архитектура» строения головки зрительного нерва и популяционное разнообразие — это лишь одна сторона трудностей, возникающих при ежедневной рутинной диагностике начальной стадии первичной открыто-

угольной глаукомы (ПОУГ) [2, 3]. В настоящий момент исследователи солидарны во мнениях об актуальности поиска, точной регистрации и анализа новых критериев, способных быть более информативными при диагностике ПОУГ, нежели существующие [4-8]. Последние двадцать с небольшим лет при использовании приборов в диагностике и мониторинге заболевания последовательно учитывались: состояние экскавации, нейроретинального

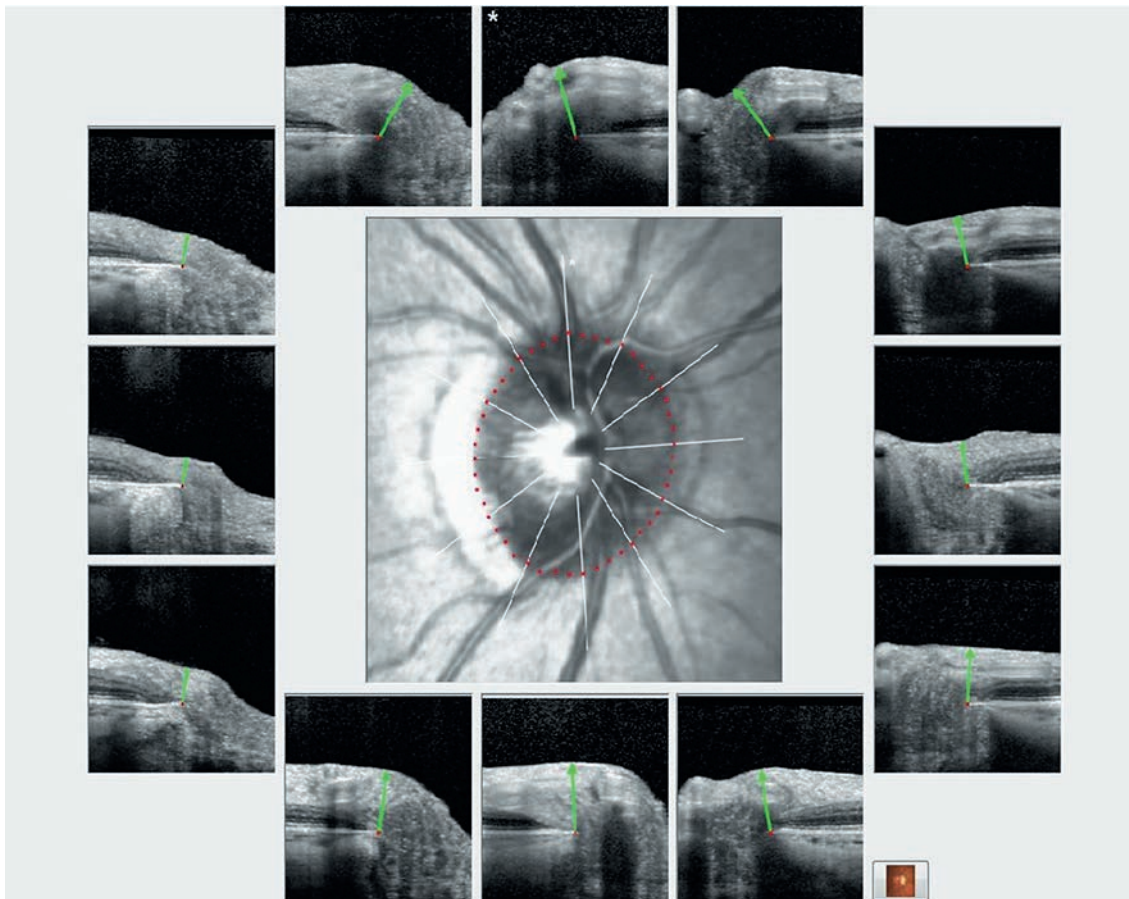


Рис. 1. Пример определения объективных границ ДЗН при помощи их идентификации на секторальных В-сканах. По центру: фундус-изображение ДЗН с визуализацией его границ (точки красного цвета). По периметру: В-сканы, соответствующие радиальным линиям (отмечены белым цветом). Зеленые линии-стрелки на радиальных В-сканах соответствуют самому короткому расстоянию от края МБ до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (MRW). Прибор Spectralis (версия программного обеспечения Glaucoma Module Premium Edition 6,0, «Heidelberg Engineering», Германия)

Fig. 1. An example of determining the objective contour of the ONH with its identification on sectoral B-scans. Center: fundus image of the ONH with the visualization of its contour (the red point). Perimeter: B-scans corresponding to radial lines (marked in white). The green arrow lines on the radial V-scans represent the shortest distance from the edge of the MB to the nearest point on the inner contour membrane (MRW). Spectralis device (software version Glaucoma Module Premium Edition 6.0, «Heidelberg Engineering», Germany)

пояска (НПП), слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), в первую очередь вокруг диска зрительного нерва (ДЗН), и с некоторых пор — идентификация слоев ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов, а также состояние пигментного эпителия, хориоидеи и решетчатой мембраны [4, 8-11]. Разнообразие методов диагностики (Гейдельбергская ретиноматография (HRT), оптическая когерентная томография (ОКТ), включая ее «ангио» разновидность (A-ОКТ), вариант с «перестраиваемой» частотой (SWEPT-SOURS) и адаптивной оптикой, а также отдельные комбинации методик) позволило повысить процент обнаружения заболевания на начальной стадии [4, 6, 10, 12]. Вместе с тем дискуссия о диагностических возможностях применения приборов с разными принципами работы все еще сохраняется [4, 6, 9, 12].

Приблизительно около трех лет назад стала активно продвигаться клиническая ценность изучения состояния мембраны Бруха (Bruch's membrane, МБ) у больных с глаукомой, а вместе с этим и возможность изучения новых маркеров диагностики — минимального расстояния (диаметра) между двумя противоположными краями МБ (Bruch's membrane opening, ВМО) и самого короткого расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (Internal limiting membrane, ILM) [13-29]. Такое расстояние было принято обозначать термином «минимальная ширина» (minimum rim width, MRW) (рис. 1, 2А, Б).

Отдельными авторами были установлены несоответствия этого показателя с «классическими» характеристиками, определяющими глаукомную оптическую нейропатию (ГОН), и доказано, что

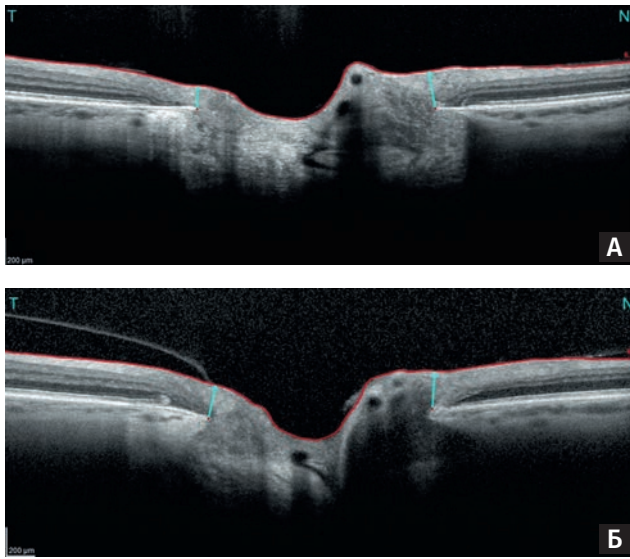


Рис. 2. В-сканы ДЗН, выполненные с использованием спектральной модели ОКТ, правый глаз: А — здорового человека; Б — больного с начальной стадией глаукомы. Стрелками голубого цвета обозначено найденное автоматически самое короткое расстояние от края МБ до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (MRW). Прибор Spectralis (версия программного обеспечения Glaucoma Module Premium Edition 6.0, «Heidelberg Engineering», Германия)

Fig. 2. B-scans of the right eye performed using the SOCT model: A — a healthy person; Б — a patient with an early glaucoma. Blue arrows indicate the shortest distance from the edge of the MB to the nearest point of the inner contour membrane (MRW). Spectralis device (software version Glaucoma Module Premium Edition 6.0, «Heidelberg Engineering», Germany)

именно показатель ВМО-MRW позволяет проводить наиболее точный расчет минимальной ширины НРП [13, 30-35]. Более того, были определены статистически значимые корреляции между MRW и периметрическими индексами, а также доказана высокая эффективность применения вышеуказанных параметров именно в ранней диагностике глаукомы [36].

Целесообразность проведения исследований данной анатомической области объясняется, в частности, данными о неполноценности экстрацеллюлярного матрикса в области ДЗН и возрастными изменениями МБ, проявляющимися ее утолщением и снижением эластичности, ведущим к образованию в ней дефектов, кальцификации и фрагментации [37]. Помимо этого, установленные разрешающие возможности современных поколений ОКТ позволили доказать *in vivo* смещение МБ кзади как вследствие возрастного истончения хориоидеи, так и при предположении об изменении сосудистой оболочки при прогрессировании ГОН [11]. Кроме этого, обнаружение некоторых изменений МБ при глаукоме может дать отдельные представления о ее роли в гематоэнцефалическом барьере [20].

Основанием продолжения исследования стала наша опубликованная ранее работа, в которой мы не нашли достоверных изменений показателя MRW при сравнении у больных с начальной стадией глаукомы и в группе контроля, определив перспективы данной диагностики как вида динамического наблюдения [36].

Цель настоящего исследования — сравнение традиционных морфометрических характеристик нейроретинального пояска и его нового показателя «расстояние от края мембраны Бруха до внутренней пограничной мембраны» при диагностике глаукомы у пациентов с начальной стадией болезни.

Материалы и методы

Научно-клиническое выборочное комбинированное наблюдательное исследование проводилось на базе офтальмологического отделения ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ в период с июля 2016 г. по январь 2018 г. В итоговый протокол исследования были включены данные 82 человек (82 правых глаза; 25 женщин, 57 мужчин), из которых 45 пациентов (45 глаз) были с верифицированной начальной стадией ПОУГ (1-я группа), а 37 человек (37 глаз) не болели глаукомой, составив контрольную группу наблюдения (2-я группа). Во всех случаях диагноз «ПОУГ» был установлен ранее в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования [38, 39]. Средний возраст пациентов с глаукомой составил 75 (68; 79) лет, лиц контрольной группы — 62 (60; 70) года ($p < 0,000007$). Формирование группы контроля за счет лиц более молодого возраста было преднамеренным, что обусловлено необходимостью исключения выраженных возрастных изменений мембраны Бруха, которые, как было обнаружено ранее, прогрессируют у лиц старше 65 лет [11, 20]. Помимо рутинного офтальмологического исследования, включающего также измерение уровня внутриглазного давления (ВГД) по Маклакову (грузом 10 г) с пересчетом полученных данных с учетом их истинных значений по переводной линейке Нестерова - Егорова, были применены дополнительные высокотехнологичные методы диагностики. Исследование площади ДЗН, показателей НРП и экскавации производились методом сканирующей лазерной офтальмоскопии при помощи Heidelberg Retina Tomograph 3 (версия программы 1.9.10.0, «Heidelberg Engineering», Германия). Оптическая когерентная томография (ОКТ) была выполнена для изучения показателей толщины СНВС и MRW — «расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны». Эти измерения производились с использованием прибора Spectralis (версия программного

обеспечения Glaucoma Module Premium Edition 6.0, «Heidelberg Engineering», Германия). Статическая компьютерная периметрия выполнялась на аппаратах Humphrey 750i («Carl Zeiss Meditec Inc.», США) и контурном периметре Heidelberg Edge Perimeter (HEP, «Heidelberg Engineering», Германия). Для определения показателей средней светочувствительности сетчатки (MD) и ее стандартного отклонения (PSD) использовались сопоставимые программы пороговой периметрии SITA Threshold (24-2) и Flicker-Defined Form (соответствует программе ASTA Standard, 24-2). Все внесенные в протокол исследования производились одновременно в интервале от 10 до 12 часов утра.

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 10.0, StatSoft Inc., США) с последующей выборочной проверкой полученных результатов и обсуждением двумя исследователями. Приводимые параметры представлены в формате: Me (Q25%; Q75%), где Me — медиана, Q25% и Q75% — квартили. 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. С целью анализа взаимосвязи между признаками использовали непараметрический ранговый γ -коэффициент корреляции Спирмена, а критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $<0,05$.

Результаты

Средний возраст женщин основной группы (группа 1) составил 75 (64; 76,5) лет, мужчин — 76 (69; 79) лет, а средний возраст женщин контрольной группы (группа 2) составил 61 (56; 66) год, мужчин — 66 (60; 71,5) лет и достоверно не отличался при внутригрупповых сравнениях ($p>0,05$). Установленная продолжительность болезненности глаукомой у лиц основной группы в целом составила 5 (1; 7) лет, для женщин — 4,5 (1,5; 7) года, для мужчин — 5 (0,75; 7) лет ($p>0,05$).

В работе не изучались режимы назначений, практикуемых у больных с начальной стадией глаукомы. Уровень офтальмотонуса (Po) у лиц основной и контрольной групп также статистически достоверно не отличался и составил у пациентов 1-й группы на фоне проводимого лечения 17 (15; 18) мм рт.ст., а у лиц контрольной группы (2 группа) — 16 (15; 18) мм рт.ст. ($p>0,05$). У женщин с начальной стадией глаукомы он составил 17 (14,5; 18,5) мм рт.ст., а пациентов-мужчин — 16 (15; 18) мм рт.ст. В группе 2 уровень ВГД у женщин составил 18 (15; 18) мм рт.ст., а у мужчин — 16 (15; 17,5) мм рт.ст. Внутригрупповые сравнения этих значений у женщин и мужчин не обнаружили статистически значимых различий ($p>0,05$).

Показатели средней светочувствительности сетчатки (MD) и ее стандартного отклонения (PSD) при использовании программы пороговой периметрии статического автоматического периметра HFA составили для обеих групп соответственно: -2,58 (-3,72; -1,92) и -1,59 (-1,99; -1,23) дБ ($p<0,000016$; $Z=4,31445$) и 1,63 (1,51; 2,19) и 1,69 (1,44; 1,87) дБ ($p>0,05$). При использовании периметрического теста на приборе HEP статистически достоверных различий в показателях периметрических индексов между группами установлено не было. Так, значения показателей MD составили -2,08 (-4,9; -1,23) и -2,02 (-3,02; -1,18) дБ, а показатели PSD: 2,27 (1,4; 3,89) и 1,87 (1,4; 1,23) дБ (оба $p>0,05$).

В качестве традиционных диагностических морфометрических «мишеней» для анализа были выбраны показатели: площадь ДЗН и ее экскавация, площадь и объем НРП, средняя толщина СНВС, а в качестве современной морфометрической характеристики — величина самого короткого расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны.

При сравнении результатов, характеризующих площадь ДЗН и ее экскавацию, не было установлено статистически значимых различий. В обеих группах размеры ДЗН соответствовали классическим средним размерам, согласно современной классификации [6]. У лиц с начальной стадией глаукомы площадь ДЗН составила 1,73 (1,59; 1,92) мм², у лиц контрольной группы — 1,87 (1,69; 2,09) мм² ($p>0,05$). Площадь экскавации у больных 1-й группы составила 0,47 (0,29; 0,62) мм², а пациентов 2-й группы — 0,41 (0,32; 0,49) мм² ($p>0,05$). Сравнение вышеуказанных показателей в гендерных подгруппах также не выявило статистически достоверных различий ($p>0,05$).

В табл. 1-3 представлены общие и секторальные характеристики СНВС (по данным ОКТ), НРП (по данным HRT) и минимального расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (по данным ОКТ).

Согласно приведенным в табл. 1 данным, была отмечена тенденция истончения слоя СНВС во всех секторах у пациентов группы 1, по сравнению с группой 2, но статистически значимые различия были установлены лишь в так называемых «классических» секторах: в верхне- и нижнетемпоральных, а также за счет этого и в целом ($p<0,05$).

При дополнительном анализе состояния толщины СНВС верхнего и нижнего секторов ДЗН (по данным HRT) и этого показателя в целом не было установлено статистически значимых различий между группами ($p>0,05$). Так, толщина СНВС верхнего сектора ДЗН для группы 1 составила 287 (276; 297) мкм, а для группы 2 — 292 (276; 298) мкм. Толщина СНВС для нижнего сектора ДЗН в группе 1 составила 283 (276; 294) мкм, в группе 2 — 287 (277; 296) мкм. Общий показатель толщины СНВС в группе 1 был

Таблица 1. Средняя толщина СНВС у пациентов с начальной стадией глаукомы и у здоровых лиц, мкм, n=82, Me (Q_{25%}; Q_{75%})

Table 1. Mean RNFL in early glaucoma patients and healthy control group, micron, n=82, Me (Q_{25%}; Q_{75%})

	G ¹	TS ²	NS ³	N ⁴	NI ⁵	TI ⁶	T ⁷
Группа 1, n=45 Group 1, n=45	93 (87; 100)	115 (103; 130)	104 (95; 126)	80 (71; 85)	105 (92; 121)	139 (128; 148)	66 (62; 74)
Группа 2, n=37 Group 2, n=37	98 (90; 105)	134 (118; 150)	114 (97; 130)	83 (76; 89)	111 (94; 128)	151 (133; 166)	67 (62; 77)
Достоверность отличий, p/Z Statistical significance, p/Z	p<0,04 Z=2,00	p<0,0002 Z=3,63	нд	нд	нд	p<0,03 Z=2,18	нд/ns

Примечание: сектора ДЗН пронумерованы начиная со средних/общих значений (G), далее по часовой стрелке начиная с верхнего темпорального (TS): G¹ — общие средние значения, TS² — верхний темпоральный сектор, NS³ — верхний назальный сектор, N⁴ — назальный сектор, NI⁵ — нижний назальный сектор, TI⁶ — нижний темпоральный сектор, T⁷ — темпоральный сектор; нд — не достоверно.

Note: ONH sectors are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ — general average values, TS² — temporal superior sector, NS³ — nasal superior sector, N⁴ — nasal sector, NI⁵ — nasal inferior sector, TI⁶ — temporal inferior sector, T⁷ — temporal sector; ns — no significance.

285 (276; 297) мкм, а в группе 2 — 289 (277; 298) мкм. Таким образом, учитывать данные суммированные показатели при диагностике начальной стадии заболевания следует с соответствующими ограничениями.

Далее был проведен анализ состояния площади и объема НРП в обеих группах (табл. 2).

Были установлены статистически значимые различия во всех секторах НРП, за исключением темпорального, что в целом согласовывается с утверждениями о западении височного сектора и последующем более позднем разрушении папилломакулярного пучка, возникающих только на продвинутых стадиях заболевания. Наибольшие различия были обнаружены в верхнетемпоральном секторе (p<0,00007; Z=3,96). Истончение НРП в этом секторе ДЗН соответствовало и обнаруженным выше изменениям толщины СНВС (табл. 1).

Следующим этапом стал анализ состояния минимальной ширины НРП, измеренного от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (табл. 3).

Анализ характеристик НРП, определяющих состояние минимальной ширины (расстояния) от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны, обнаружил достоверность различий в верхнетемпоральном секторе (p<0,04; Z=2,07), но вместе с тем в других случаях статистически значимых различий между исследуемыми группами установлено не было. Таким образом, учитывая обнаруженные ранее изменения толщины СНВС, площади и объема НРП в этом секторе ДЗН, анализ изменений в верхнетемпоральном секторе с анализом определения ширины (расстояния) НРП от края мембраны Бруха до внутренней пограничной мембраны

может быть принят как дополнительный при диагностике начальной стадии глаукомы.

Для уточнения этого предположения был выполнен корреляционный анализ, с целью определения взаимоотношений приведенных выше морфометрических показателей между данными НРП/СНВС, периметрическими индексами и состоянием минимального расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (табл. 4-6).

Во всех случаях, в которых была обнаружена статистически достоверная связь, корреляции носили умеренный (в подавляющем большинстве случаев) и средний (в меньшем числе случаев) положительный характер. Таким образом, большим значениям площади и объема НРП соответствовали большие значения минимального расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны, и наоборот. Подавляющее большинство статистически значимых корреляций практически равномерно распределились в группе 1 между показателями площади (n=32) и объема НРП (n=40). В то же время количество таких корреляций в группе 2 составило лишь 6 и 9 соответственно. Максимальное число положительных значений в обеих группах было установлено в нижне- и верхнетемпоральных секторах ДЗН (14 и 21 результат соответственно), что подтверждает первичное равномерное изменение данных зон при развитии заболевания. Следует подчеркнуть, что у здоровых лиц количество выявленных статистически значимых корреляций было незначительным (18,75% по показателю «площадь НРП» и 22,5% по показателю «объем НРП»), и в основном они локализовались в нижнетемпоральном

Таблица 2. Средняя площадь (S) и объем (V) НРП у пациентов с начальной стадией глаукомы и у здоровых лиц, мм² и мм³, n=82, Me (Q_{25%}; Q_{75%})

Table 2. Mean rim area (S) and volume (V) in early glaucoma patients and healthy control group, mm² and mm³, n=82, Me (Q_{25%}; Q_{75%})

	G ¹		TS ²		NS ³		N ⁴		NI ⁵		TI ⁶		T ⁷	
	S, мм ²	V, мм ³	S, мм ²	V, мм ³	S, мм ²	V, мм ³	S, мм ²	V, мм ³	S, мм ²	V, мм ³	S, мм ²	V, мм ³	S, мм ²	V, мм ³
Группа 1, n=45 Group 1, n=45	1,29 (1,09; 1,42)	0,30 (0,23; 0,39)	0,15 (0,13; 0,18)	0,03 (0,02; 0,04)	0,19 (0,15; 0,21)	0,06 (0,03; 0,07)	0,36 (0,31; 0,41)	0,1 (0,07; 0,14)	0,18 (0,16; 0,21)	0,06 (0,04; 0,08)	0,16 (0,14; 0,19)	0,03 (0,02; 0,04)	0,22 (0,17; 0,28)	0,02 (0,01; 0,03)
Группа 2, n=37 Group 2, n=37	1,53 (1,28; 1,66)	0,40 (0,31; 0,46)	0,20 (0,16; 0,24)	0,04 (0,04; 0,06)	0,21 (0,19; 0,25)	0,07 (0,05; 0,08)	0,41 (0,37; 0,47)	0,13 (0,11; 0,16)	0,23 (0,19; 0,25)	0,08 (0,06; 0,09)	0,19 (0,16; 0,25)	0,04 (0,03; 0,06)	0,25 (0,20; 0,29)	0,02 (0,02; 0,03)
Достоверность отличий, p/Z Statistical significance, p/Z	p<0,0001 Z=3,76	p<0,007 Z=3,36	p<0,00007 Z=3,96	p<0,0005 Z=3,44	p<0,004 Z=2,84	p<0,02 Z=2,34	p<0,001 Z=3,25	p<0,001 Z=3,19	p<0,001 Z=3,12	p<0,004 Z=2,83	p<0,007 Z=2,68	p<0,01 Z=2,57	нд	нд

Примечание: сектора ДЗН пронумерованы начиная со средних/общих значений (G), далее по часовой стрелке начиная с верхнего темпорального (TS): G¹ — общие средние значения, TS² — верхний темпоральный сектор, NS³ — верхний назальный сектор, N⁴ — назальный сектор, NI⁵ — нижний назальный сектор, TI⁶ — нижний темпоральный сектор, T⁷ — темпоральный сектор; нд — недостоверно.

Note: sectors of the ONH are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ — general average values, TS² — temporal superior sector, NS³ — nasal superior sector, N⁴ — nasal sector, NI⁵ — nasal inferior sector, TI⁶ — temporal inferior sector, T⁷ — temporal sector; ns — no significance.

Таблица 3. Минимальное расстояние от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны у пациентов с начальной стадией глаукомы и у здоровых лиц, n=82, мкм, Me (Q_{25%}; Q_{75%})

Table 3. «Bruch's membrane opening-minimum rim width» in early glaucoma patients and healthy control group, n=82, micron, Me (Q_{25%}; Q_{75%})

	G ¹	TS ²	NS ³	N ⁴	NI ⁵	TI ⁶	T ⁷
Группа 1, n=45 Group 1, n=45	287 (240; 351)	259 (222; 341)	327 (254,5; 388)	347 (277; 400)	369 (289; 429)	293 (240; 374)	205 (172; 252)
Группа 2, n=37 Group 2, n=37	309 (293; 342)	309 (268; 349)	344 (301; 398)	336 (312; 375)	400 (369; 434)	334 (305; 360)	223 (198; 251)
Достоверность отличий, p/Z Statistical significance, p/Z	нд/нс	p<0,04 Z=2,07	нд/нс	нд/нс	нд/нс	нд/нс	нд/нс

Примечание: сектора ДЗН пронумерованы начиная со средних/общих значений (G), далее по часовой стрелке начиная с верхнего темпорального (TS): G¹ — общие средние значения, TS² — верхний темпоральный сектор, NS³ — верхний назальный сектор, N⁴ — назальный сектор, NI⁵ — нижний назальный сектор, TI⁶ — нижний темпоральный сектор, T⁷ — темпоральный сектор; нд — недостоверно.

Note: sectors of the ONH are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ — general average values, TS² — temporal superior sector, NS³ — nasal superior sector, N⁴ — nasal sector, NI⁵ — nasal inferior sector, TI⁶ — temporal inferior sector, T⁷ — temporal sector; ns — no significance.

Таблица 4. Характер взаимоотношений между площадью/объемом НРП и минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны у пациентов с начальной стадией глаукомы и у здоровых лиц, n=82

Table 4. Correlation between rim area/volume and «Bruch's membrane opening-minimum rim width» in a early glaucoma patients and healthy control group, n=82

	НРП, G ¹		НРП, TS ²		НРП, NS ³		НРП, N ⁴		НРП, NI ⁵		НРП, TI ⁶		НРП, T ⁷	
	S	V	S	V	S	V	S	V	S	V	S	V	S	V
MRW, G ¹	нд ^{8,9}	0,47	0,45	0,52	нд	0,39	нд	0,34	нд	0,51	0,33	0,51	0,36	0,42
	нд ⁹	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	0,39	0,45	нд	нд
MRW, TS ²	нд	0,37	0,46	0,61	нд	0,36	нд	нд	нд	0,41	нд	0,49	0,33	0,46
	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	0,37	0,36	нд	нд
MRW, NS ³	нд	0,44	0,39	0,55	нд	0,45	нд	нд	нд	0,43	нд	0,53	нд	0,44
	нд	0,34	нд	нд	нд	0,48	нд	нд	нд	нд	0,33	0,45	нд	нд
MRW, N ⁴	нд	0,52	0,36	0,49	нд	0,44	нд	0,45	нд	0,51	нд	0,45	нд	0,34
	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
MRW, NI ⁵	0,33	0,40	0,49	0,41	нд	нд	нд	нд	0,46	0,59	0,51	0,52	0,37	нд
	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	0,39	0,51	0,59	нд	нд
MRW, TI ⁶	нд	0,39	0,50	0,41	нд	нд	нд	нд	0,32	0,43	0,49	0,54	0,43	0,43
	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	0,33	0,56	0,68	нд	нд
MRW, T ⁷	нд	0,41	0,44	0,43	нд	нд	нд	нд	нд	0,43	0,37	0,51	0,44	0,51
	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	0,34	нд

Примечание: сектора ДЗН пронумерованы начиная со средних/общих значений (G), далее по часовой стрелке начиная с верхнего темпорального (TS): G¹ — общие средние значения, TS² — верхний темпоральный сектор, NS³ — верхний назальный сектор, N⁴ — назальный сектор, NI⁵ — нижний назальный сектор, TI⁶ — нижний темпоральный сектор, T⁷ — темпоральный сектор; ^{8,9} — первое значение в ячейке относится к группе 1, второе — к группе 2; нд — недостоверно.

Note: sectors of the ONH are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ — general average values, TS² — temporal superior sector, NS³ — nasal superior sector, N⁴ — nasal sector, NI⁵ — nasal inferior sector, TI⁶ — temporal inferior sector, T⁷ — temporal sector; ^{8,9} — the first value in the cell belongs to group 1, the second — to group 2; ns — no significance.

секторе ДЗН. Отсутствие корреляций у лиц контрольной группы предполагает сохранность НРП и возможные физиологические особенности строения разных ДЗН.

В табл. 5 приведены корреляционные взаимоотношения между средней толщиной СНВС и минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны у пациентов с начальной стадией глаукомы и здоровых лиц.

При анализе корреляционных взаимоотношений СНВС и MRW обращает внимание меньшее число обнаруженных статистически достоверных значений. В группе больных с начальной стадией глаукомы (1-я группа) таких взаимоотношений выявлено 25, а в группе 2 — лишь 6 (24%). Во всех случаях обнаруженный характер взаимоотношений в обеих группах был прямым умеренным и средним, а локализация основных изменений была установлена в нижнетемпоральном и верхненазальном секторах ДЗН, т. е. в его противоположных полюсах. Таким образом, основная последовательность изменений происходит в нижнетемпоральном, что подтверждается данными изменений НРП в этой же зоне, и в меньшей степени — в верхненазальном,

что требует дополнительного изучения. Для группы 1 были характерны в основном средние показатели значений, в то время как в группе 2 связь была более слабой.

Далее были установлены взаимоотношения между показателями периметрических индексов и минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (табл. 6).

Ни в одном из случаев при использовании «классической» автоматической периметрии не было установлено статистически достоверных корреляционных взаимоотношений, что может свидетельствовать в пользу недостаточной чувствительности и специфичности данного метода у больных с начальной стадией болезни и приоритетах структурной диагностики на этом этапе болезни. В то же время при применении контурной периметрии во всех случаях были обнаружены умеренные и средние положительные корреляции между показателями MD и MRW и обратные корреляции с той же силой связи между показателями PSD и MRW. Такие результаты позволяют рекомендовать оба прибора в едином комплексе при диагностике начальной стадии ПОУГ.

Таблица 5. Характер взаимоотношений между средней толщиной СНВС и минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны у пациентов с начальной стадией глаукомы и здоровых лиц, n=82

Table 5. Correlation between RNFLT and «Bruch's membrane opening-minimum rim width» in early glaucoma patients and healthy control group, n=82

	CHBC, G ¹	CHBC, TS ²	CHBC, NS ³	CHBC, N ⁴	CHBC, NI ⁵	CHBC, TI ⁶	CHBC, T ⁷
MRW, G ¹	0,48 ⁸ нд ⁹	нд нд	0,41 нд	нд нд	нд нд	0,62 нд	нд нд
MRW, TS ²	0,49 нд	0,40 0,41	нд нд	нд нд	нд нд	0,60 0,37	нд 0,40
MRW, NS ³	0,55 нд	нд нд	0,45 0,34	нд нд	нд нд	0,66 нд	нд нд
MRW, N ⁴	0,37 нд	нд нд	0,42 нд	нд нд	нд нд	0,48 нд	нд нд
MRW, NI ⁵	0,47 нд	нд нд	0,45 нд	0,30 нд	0,32 нд	0,58 0,39	нд нд
MRW, TI ⁶	0,56 нд	0,33 нд	0,38 нд	0,33 нд	нд нд	0,71 0,53	нд нд
MRW, T ⁷	0,44 нд	нд нд	0,31 нд	нд нд	нд нд	0,61 нд	нд нд

Примечание: сектора ДЗН пронумерованы начиная со средних/общих значений (G), далее по часовой стрелке начиная с верхнего темпорального (TS): G¹ — общие средние значения, TS² — верхний темпоральный сектор, NS³ — верхний назальный сектор, N⁴ — назальный сектор, NI⁵ — нижний назальный сектор, TI⁶ — нижний темпоральный сектор, T⁷ — темпоральный сектор; ^{8,9} — первое значение в ячейке относится к группе 1, второе — к группе 2; нд — недостоверно.

Note: sectors of the ONH are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ — general average values, TS² — temporal superior sector, NS³ — nasal superior sector, N⁴ — nasal sector, NI⁵ — nasal inferior sector, TI⁶ — temporal inferior sector, T⁷ — temporal sector; ^{8,9} — the first value in the cell belongs to group 1, the second — to group 2; ns — no significance.

Таблица 6. Характер взаимоотношений между показателями периметрических индексов и минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны у пациентов с начальной стадией глаукомы и у здоровых лиц при использовании двух автоматических периметров, n=82

Table 6. Correlation between SAP and HEP MD/PSD and «Bruch's membrane opening-minimum rim width» in early glaucoma patients and healthy control group, n=82

		MRW, G ¹	MRW, TS ²	MRW, NS ³	MRW, N ⁴	MRW, NI ⁵	MRW, TI ⁶	MRW, T ⁷
HFA	MD	нд ⁸ нд ⁹	нд нд	нд нд	нд 0,47	нд нд	нд нд	нд нд
	PSD	нд нд	нд нд	нд нд	нд нд	нд нд	нд нд	нд нд
HEP	MD	0,56 нд	0,57 нд	0,53 нд	0,53 нд	0,46 нд	0,47 нд	0,44 нд
	PSD	-0,54 нд	-0,52 нд	-0,54 нд	-0,55 нд	-0,48 нд	-0,41 нд	-0,36 нд

Примечание: сектора ДЗН пронумерованы начиная со средних/общих значений (G), далее по часовой стрелке начиная с верхнего темпорального (TS): G¹ — общие средние значения, TS² — верхний темпоральный сектор, NS³ — верхний назальный сектор, N⁴ — назальный сектор, NI⁵ — нижний назальный сектор, TI⁶ — нижний темпоральный сектор, T⁷ — темпоральный сектор; ^{8,9} — первое значение в ячейке относится к группе 1, второе — к группе 2; нд — недостоверно.

Note: sectors of the ONH are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ — general average values, TS² — temporal superior sector, NS³ — nasal superior sector, N⁴ — nasal sector, NI⁵ — nasal inferior sector, TI⁶ — temporal inferior sector, T⁷ — temporal sector; ^{8,9} — the first value in the cell belongs to group 1, the second — to group 2; ns — no significance.

Ограничения

Ограничения данного исследования могут касаться возрастных характеристик исследуемых групп. Действительно, основная группа была достоверно старше, но такой выбор был осознанным (см. раздел «Материалы и методы»). Кроме этого, были использованы два морфометрических метода диагностики (HRT и ОКТ), обладающие разной доказанной чувствительностью и специфичностью.

Заключение

В работе проведено исследование структуры ДЗН и СНВС, а также выполнены периметрические исследования на двух разных статических автоматических периметрах у пациентов с начальной стадией глаукомы и лиц контрольной группы с целью определения возможностей диагностики и определения значимости нового структурного показателя, характеризующего состояние НПП.

Результаты исследования установили, что в подавляющем большинстве случаев изменения у больных с начальной глаукомой обнаруживаются при анализе традиционных показателей НПП (площадь и объем), а также при исследовании толщины слоя нервных волокон сетчатки в патологических секторах ДЗН. Изучение нового показателя НПП, характеризующего самое короткое расстояние от края мембраны Бруха до ближайшей точки вну-

тренней пограничной мембраны, установило его значимость в диагностике начальной стадии, но пока лишь при анализе ограниченного числа секторов ДЗН. В частности, речь идет о верхнетемпоральном секторе ДЗН. Мы по-прежнему полагаем, что установленное отсутствие достоверных изменений показателя MRW в основной и контрольной группах в остальных секторах ДЗН может служить ориентиром для определения прогностической значимости этого параметра в условиях лишь динамического наблюдения, а не при первичной диагностике. Таким образом, обнаруживаемое «традиционное» истончение НПП в целом со временем будет приводить и к изменению расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны.

Установленные прямые корреляции между морфометрическими показателями НПП, при использовании разных методов диагностики, позволяют положительно трактовать их возможности на этом этапе диагностики.

Полученные результаты предполагают продолжение начатой работы. С нашей точки зрения, целесообразно объединение ряда морфометрических и функциональных показателей, включающих указанные в работе параметры ОКТ и НЕР, с целью создания оптимальных универсальных индексов, способствующих определению наличия или отсутствия начальной стадии глаукомы.

Литература

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 456.
2. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. Офтальмология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 904.
3. Weinreb R.N., Garway-Heath T., Leung C. et al. Diagnosis of primary-open glaucoma: WGA consensus series-10. Amsterdam, Kugler Publications, 2017; 228 p.
4. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпресс-информ; 2006; 136.
5. Куроедов А.В., Городничий В.В., Александров А.С. и др. Индикаторы информативности развития глаукомы при структурно-топографическом анализе диска зрительного нерва (на примере изучения результатов лазерной поляриметрии и компьютерной ретиномографии). *Глаукома*. 2007; 3:10-16.
6. Куроедов А.В., Городничий В.В. Компьютерная ретиномография (HRT): диагностика, динамика, достоверность. М.: Издательский центр МНТК «Микрохирургия глаза»; 2007: 236.
7. Куроедов А.В., Городничий В.В. Информативность стереометрических и интегральных показателей топографической структуры диска зрительного нерва у больных глаукомой по данным компьютерной ретиномографии. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2007; 3:92-97.
8. Куроедов А.В. Компьютерная ретиномография (HRT): дополнительные возможности и перспективы применения. *Глаукома*. 2007; 4:38-52.
9. Курышева Н.И. Роль методов визуализации диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки в ранней диагностике глаукомы. *Глаукома*. 2007; 1:16-20.

References

1. Egorov E.A., Astahov Yu.S., Erichev V.P. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchikh vrachei [National guidelines on glaucoma for practitioners]. Moscow, GEOTAR-MEDIA Publ., 2015. 456 p. (In Russ.).
2. Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroev V.V., Takhchidi Kh.P. Oftal'mologiya: natsional'noe rukovodstvo. [Ophthalmology: National guidance]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2018; 904 p. (In Russ.).
3. Weinreb R.N., Garway-Heath T., Leung C. et al. Diagnosis of primary-open glaucoma: WGA consensus series-10. Amsterdam, Kugler Publications, 2017. 228 p.
4. Kurysheva N.I. Glaukomnaya opticheskaya neiropatiya [Glaucoma optic neuropathy]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2006. 136 p. (In Russ.).
5. Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V., Aleksandrov A.S. et al. Information indicators of glaucoma development at structural topographic analysis of ONH (as an example study the results of laser scanning polarimetry and Heidelberg Retina Tomography). *Glaucoma*. 2007; 3:10-16. (In Russ.).
6. Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V. Komp'yuternaya retinotomografiya (HRT): diagnostika, dinamika, dostovernost' [Computerized Retinotomography (HRT): diagnosis, dynamics, reliability]. Moscow, Publishing Center of Fyodorov Eye Microsurgery Complex; 2007. 236 p. (In Russ.).
7. Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V. Informativity of stereometric and integral indices of topographic optic nerve disc structure by computer retinotomography in glaucoma patients. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2007; 3:92-97. (In Russ.).
8. Kuroyedov A.V. Heidelberg Retina Tomograph (HRT): additional potentialities and perspective. *Glaucoma*. 2007; 4:38-52. (In Russ.).
9. Kurysheva N.I. The role of visualization methods of optic disc and retinal nerve fiber layer in early diagnosis of glaucoma. *Glaucoma*. 2007; 1:16-20. (In Russ.).

10. Курышева Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомы. М.: АКСи-М; 2015: 148.
11. Курышева Н.И., Киселева Т.И., Ардзевнишвили Т.Д. и др. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом ОКТ. *Национальный журнал глаукома*. 2013; 3:73-82.
12. Мачехин В.А., Манаенкова Г.Е. Параметры диска зрительного нерва при различных стадиях открытоугольной глаукомы по данным лазерного сканирования ретинотомографа HRT-II. *Глаукома*. 2005; 4:3-9.
13. Povazay B., Hofer B., Hermann B. et al. Minimum distance mapping using three-dimensional optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *J Biomed Opt.* 2007; 12(4):1-8. doi: org/10.1117/1.2773736.
14. Badala F., Nouri-Mahdavi K., Raoof D.A. et al. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144(5):724-732. doi: 10.1016/j.ajo.2007.07.010.
15. Saarela V., Karvonen E., Stoor K. et al. The Northern Finland Birth Cohort Eye Study: Design and baseline characteristics. *BMC Ophthalmol.* 2013; 13(5):51-57. doi: 10.1186/1471-2415-13-51.
16. Reis A.S., O'Leary N., Yang H. et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(4):1852-1860. doi: 10.1167/iov.11-9309.
17. Chauhan B.C., Burgoyne C.F. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156(2):218-227. doi: 10.1016/j.ajo.2013.04.016.
18. Choi J.A., Kim J.S., Park H.Y. et al. The foveal position relative to the optic disc and the retinal nerve fiber layer thickness profile in myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(3):1419-1426. doi: 10.1167/iov.13-13604.
19. Chauhan B.C., O'Leary N., Almobarak F.A. et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology.* 2013; 120(3):535-543. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.055.
20. Curcio C.A., Johnson M. Structure, function, and pathology of Bruch's membrane. In: Eds. Rickmann C.B., LaVail M.M., Anderson R.E. et al. *Retinal degenerative diseases. Mechanisms and Experimental Therapy.* Springer, 2016. 854 p. doi: 10.1007/978-3-319-17121-0.
21. Belghith A., Bowd C., Medeiros F.A. et al. Does the location of Bruch's Membrane opening change over time? Longitudinal analysis using San-Diego automated layer segmentation algorithm (SALSA). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(2):675-682. doi: 10.1167/iov.15-17671.
22. Kromer R., Spitzer M.S. Bruch's membrane opening minimum rim width measurement with SD-OCT: a method to correct for the opening size of Bruch's membrane. *Hindawi J Ophthalmol.* 2017; 2017:8963267. doi: 10.1155/2017/8963267.
23. Rhodes L.A., Huisinigh C.E., Quinn A.E. et al. Comparison of Bruch's membrane opening-minimum rim width among those with normal ocular health by race. *Am J Ophthalmol.* 2017; 174(2):113-118. doi: 10.1016/j.ajo.2016.10.022.
24. Chauhan B.C., Danthurebandara V.M., Sharpe G.P. et al. Bruch's membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in a normal white population: A Multicenter Study. *Ophthalmology.* 2015; 122(9):1786-1794. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.001.
25. Enders P., Schaub F., Adler W. et al. The use of Bruch's membrane opening-based optical coherence tomography of the optic nerve head for glaucoma detection in microdiscs. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(4):530-535. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308957.
26. Hwang Y.H., Kim M.K., Ahn S.I. Consistency of Bruch membrane opening detection as determined by optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2016; 25(11):873-878. doi: 10.1097/IJG.0000000000000448.
27. Johnstone J., Fazio M., Rojananuangnit K. et al. Variation of the axial location of Bruch's membrane opening with age, choroidal thickness, and race. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(3):2004-2009. doi: 10.1167/iov.13-12937.
28. Nakanishi H., Suda K., Yoshikawa M. et al. Association of Bruch's membrane opening and optic disc morphology to axial length and visual field defects in eyes with primary open-angle glaucoma. *Graves Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 256(3):599-610. doi: 10.1007/s00417-017-3874-8.
29. Park K., Kim J., Lee J. Reproducibility of Bruch's membrane opening-minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2017; 26(11):1041-1050. doi: 10.1097/IJG.0000000000000787.
10. Kurysheva N.I. Opticheskaya kogerentnaya tomografiya v diagnostike glaukomy. [Optical coherence tomography in glaucoma diagnosis]. Moscow, AKSI-M Publ., 2015. 148 p. (In Russ.).
11. Kurysheva N.I., Kiseleva T.I., Ardzhnevishvili T.D. et al. The choroid and glaucoma: choroidal thickness measurement by means of optical coherence tomography. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2013; 3:73-82. (In Russ.).
12. Machehin V.A., Manaenkova G.E. Optic disc parameters at different stages of open-angle glaucoma by laser scanning retinotomography HRT-II. *Glaucoma*. 2005; 4:3-9. (In Russ.).
13. Povazay B., Hofer B., Hermann B. et al. Minimum distance mapping using three-dimensional optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *J Biomed Opt.* 2007; 12(4):1-8. doi: org/10.1117/1.2773736.
14. Badala F., Nouri-Mahdavi K., Raoof D.A. et al. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144(5):724-732. doi: 10.1016/j.ajo.2007.07.010.
15. Saarela V., Karvonen E., Stoor K. et al. The Northern Finland Birth Cohort Eye Study: Design and baseline characteristics. *BMC Ophthalmol.* 2013; 13(5):51-57. doi: 10.1186/1471-2415-13-51.
16. Reis A.S., O'Leary N., Yang H. et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(4):1852-1860. doi: 10.1167/iov.11-9309.
17. Chauhan B.C., Burgoyne C.F. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156(2):218-227. doi: 10.1016/j.ajo.2013.04.016.
18. Choi J.A., Kim J.S., Park H.Y. et al. The foveal position relative to the optic disc and the retinal nerve fiber layer thickness profile in myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(3):1419-1426. doi: 10.1167/iov.13-13604.
19. Chauhan B.C., O'Leary N., Almobarak F.A. et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology.* 2013; 120(3):535-543. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.055.
20. Curcio C.A., Johnson M. Structure, function, and pathology of Bruch's membrane. In: Eds. Rickmann C.B., LaVail M.M., Anderson R.E. et al. *Retinal degenerative diseases. Mechanisms and Experimental Therapy.* Springer, 2016. 854 p. doi: 10.1007/978-3-319-17121-0.
21. Belghith A., Bowd C., Medeiros F.A. et al. Does the location of Bruch's Membrane opening change over time? Longitudinal analysis using San-Diego automated layer segmentation algorithm (SALSA). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(2):675-682. doi: 10.1167/iov.15-17671.
22. Kromer R., Spitzer M.S. Bruch's membrane opening minimum rim width measurement with SD-OCT: a method to correct for the opening size of Bruch's membrane. *Hindawi J Ophthalmol.* 2017; 2017:8963267. doi: 10.1155/2017/8963267.
23. Rhodes L.A., Huisinigh C.E., Quinn A.E. et al. Comparison of Bruch's membrane opening-minimum rim width among those with normal ocular health by race. *Am J Ophthalmol.* 2017; 174(2):113-118. doi: 10.1016/j.ajo.2016.10.022.
24. Chauhan B.C., Danthurebandara V.M., Sharpe G.P. et al. Bruch's membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in a normal white population: A Multicenter Study. *Ophthalmology.* 2015; 122(9):1786-1794. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.001.
25. Enders P., Schaub F., Adler W. et al. The use of Bruch's membrane opening-based optical coherence tomography of the optic nerve head for glaucoma detection in microdiscs. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(4):530-535. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308957.
26. Hwang Y.H., Kim M.K., Ahn S.I. Consistency of Bruch membrane opening detection as determined by optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2016; 25(11):873-878. doi: 10.1097/IJG.0000000000000448.
27. Johnstone J., Fazio M., Rojananuangnit K. et al. Variation of the axial location of Bruch's membrane opening with age, choroidal thickness, and race. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(3):2004-2009. doi: 10.1167/iov.13-12937.
28. Nakanishi H., Suda K., Yoshikawa M. et al. Association of Bruch's membrane opening and optic disc morphology to axial length and visual field defects in eyes with primary open-angle glaucoma. *Graves Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 256(3):599-610. doi: 10.1007/s00417-017-3874-8.
29. Park K., Kim J., Lee J. Reproducibility of Bruch's membrane opening-minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2017; 26(11):1041-1050. doi: 10.1097/IJG.0000000000000787.

30. Reis A.S.C., Zangalli C.S., Abe R.Y. et al. Intra- and interobserver reproducibility of Bruch's membrane opening minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(7):548-555. doi: 10.1111/aos.13464.
31. Hua R., Gangwani R., Guo L. et al. Detection of preperimetric glaucoma using Bruch membrane opening, neural canal and posterior pole asymmetry analysis of optical coherence tomography. *Sci Rep.* 2016; 6:21743. doi: 10.1038/srep21743.
32. Enders P., Adler W., Schaub F. et al. Optimization strategies for Bruch's membrane opening minimum rim area calculation: sequential versus simultaneous minimization. *Sci Rep.* 2018; 32(2):314-323. doi: 10.1038/eye.2017.306.
33. Страхов В.В., Корчагин В.В., Попова А.А. Биомеханический аспект формирования глаукомной экскавации. *Национальный журнал глаукома.* 2015; 3:58-71.
34. Курышева Н.И. Ответ на статью В.В. Страхова с соавт. «Биомеханический аспект формирования глаукомной экскавации». *Национальный журнал глаукома.* 2015; 4:66-71.
35. Taniguchi E.V., Paschalis E.I., Li D. et al. Thin minimal rim width at Bruch's membrane opening is associated with glaucomatous paracentral visual field loss. *Clin Ophthalmol.* 2017; 11:2157-2167. doi: 10.2147/OPTH.S149300.
36. Нестерова А.А., Загребин В.Л. Старение сетчатки (дегенерация, регресс, апоптоз) и связь с геронтоофтальмическими заболеваниями. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2012; 1:90-93.
37. Гапонко О.В., Куроедов А.В., Городничий В.В. и др. Новые морфометрические маркеры диагностики глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2016; 1:1-5.
38. Нестеров А.П., Бунин А.Я. О новой классификации первичной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 1977; 5:38-42.
39. Mills R.P., Budenz D.L., Lee P.P. et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141(1):24-30. doi: 10.1016/j.ajo.2005.07.044.
30. Reis A.S.C., Zangalli C.S., Abe R.Y. et al. Intra- and interobserver reproducibility of Bruch's membrane opening minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(7):548-555. doi: 10.1111/aos.13464.
31. Hua R., Gangwani R., Guo L. et al. Detection of preperimetric glaucoma using Bruch membrane opening, neural canal and posterior pole asymmetry analysis of optical coherence tomography. *Sci Rep.* 2016; 6:21743. doi: 10.1038/srep21743.
32. Enders P., Adler W., Schaub F. et al. Optimization strategies for Bruch's membrane opening minimum rim area calculation: sequential versus simultaneous minimization. *Sci Rep.* 2018; 32(2):314-323. doi: 10.1038/eye.2017.306.
33. Strakhov V.V., Korchagin N.V., Popova A.A. The biomechanical aspect of the pathological optic disc cupping development in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2015; 3:58-71. (In Russ.).
34. Kuryshcheva N.I. The comments to the paper of Prof. Strakhov V.V. "The biomechanical aspect of the pathological optic disc cupping development in glaucoma". *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2015; 4:66-71. (In Russ.).
35. Taniguchi E.V., Paschalis E.I., Li D. et al. Thin minimal rim width at Bruch's membrane opening is associated with glaucomatous paracentral visual field loss. *Clin Ophthalmol.* 2017; 11:2157-2167. doi: 10.2147/OPTH.S149300.
36. Nesterova A.A., Zagrebin V.L. Aging retina (degeneration, apoptosis, regression) and link with gerontoophthalmic diseases. *Volgogradsky nauchno-meditsinsky zhurnal.* 2012; 1:90-93. (In Russ.).
37. Gaponko O.V., Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V. et al. New morphometric diagnostic markers of glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2016; 1:1-5. (In Russ.).
38. Nesterov A.P., Bunin A.Ja. New classification of primary glaucoma. *Vestn oftalmol.* 1977; 5:38-42. (In Russ.).
39. Mills R.P., Budenz D.L., Lee P.P. et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141(1):24-30. doi: 10.1016/j.ajo.2005.07.044.

Поступила / Received / 09.05.2018

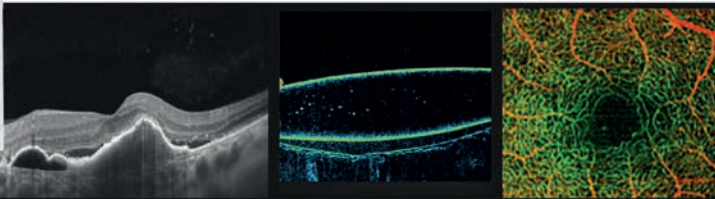


OPTOPOL
technology

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

Псевдоглаукомные изменения зрительного нерва и сетчатки у больных с кератоконусом

Подтынных Е.В., врач-офтальмолог¹;
Комаровских Е.Н., д.м.н., профессор².

¹Краснодарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, 350012, Российская Федерация, Краснодар, ул. Красных партизан, 6;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, 4.

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

Для цитирования: Подтынных Е.В., Комаровских Е.Н. Псевдоглаукомные изменения зрительного нерва и сетчатки у больных с кератоконусом. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(3):15-23.

Резюме

В сообщении приведены данные, выявленные при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ) у больных с разными стадиями кератоконуса. Наиболее изучены и подробно описаны морфометрические изменения на глазном дне при первичной открытоугольной глаукоме. Однако абсолютно не использованы возможности ОКТ для исследования головки зрительного нерва (ГЗН) и перипапиллярной сетчатки у больных с кератоконусом, что определяет научную новизну и актуальность настоящего исследования.

ЦЕЛЬ. Изучение морфометрических изменений головки зрительного нерва и перипапиллярной области сетчатой оболочки у больных с кератоконусом с помощью ОКТ.

МЕТОДЫ. Все пациенты с кератоконусом прошли через комплексное стандартное офтальмологическое обследование. Морфометрические параметры ГЗН и толщину нервных волокон сетчатки (СНВС) в перипапиллярной области исследовали с помощью ОКТ. Кроме того, проводилась компьютерная кератотопография, ОКТ роговой оболочки, ультразвуковая биомикроскопия, эндотелиальная (зеркальная) микроскопия и другие методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст обследованных больных с кератоконусом составил $28,43 \pm 0,89$ года. Острота зрения без коррекции — $0,39 \pm 0,04$ ($\sigma = 0,33$), с коррекцией повысилась до $0,58 \pm 0,04$. Среднее значение толщины роговой оболочки было $459,19 \pm 4,55$ мкм, что в 1,1-1,2 раза меньше нормальных значений. Истинное внутриглазное давление (ВГД) составило $11,35 \pm 0,07$ мм рт.ст. Толщина СНВС при кератоконусе была более чем в 3 раза меньше, чем у здоровых лиц аналогичного возраста. При всех

стадиях кератоконуса экскавация ГЗН была большой — до 0,73 диаметра ГЗН, что позволило предположить, что кератоконус развивается у лиц, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). Изменения со стороны сердца выявлены у 22 из 31 обследованных с помощью эхокардиографии больных с кератоконусом, что составило 70,9%. При триплексном сканировании артерий экстракраниального отдела брахиоцефальной системы с помощью УЗИ-сканера ACUSON S2000 сосудистые изменения были выявлены у 13 (41,9%) из 31 больных. Выявленные при кератоконусе изменения на глазном дне, похожие на глаукомные, мы расценили как проявления псевдоглаукомной оптической нейроретинопатии, развившейся на фоне системной неполноценности соединительной ткани, что послужило основой для нового понимания патогенеза кератоконуса и изменения диагностической и лечебной тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. С помощью ОКТ были обнаружены морфометрические изменения головки зрительного нерва, нервных волокон перипапиллярной зоны сетчатой оболочки у больных с разными стадиями кератоконуса, что определяет научную новизну и актуальность настоящего сообщения и меняет представление о кератоконусе как патологии переднего отдела глаза. Полагаем, что изменения корнеосклеральной капсулы глаза при кератоконусе являются только «вершиной айсберга». В патологический процесс вовлекаются глубокие структуры глаза — сетчатая оболочка и зрительный нерв.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кератоконус, морфометрические изменения, головка зрительного нерва, перипапиллярная сетчатка, оптическая когерентная томография.

Для контактов:

Комаровских Елена Николаевна, e-mail: Komarovskih_e.n@mail.ru

ENGLISH

Morphometric changes of optic nerve and retina in keratoconus patients similar to changes in glaucoma

PODTYNNYH E.V., M.D.¹;

KOMAROVSKIKH E.N., Med.Sc.D., Professor².

¹Krasnodar branch of Fyodorov Eye Microsurgery Complex, 6 Krasnykh Partisan st., Krasnodar, Russian Federation, 350012;

²Kuban State Medical University, Russian Federation, 4 Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation, 350063.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Podtynnyh E.V., Komarovskikh E.N. Morphometric changes of optic nerve and retina in keratoconus patients, related to changes in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(3):15-23.

Abstract

The article contains optical coherence tomography (OCT) assessment of patients with different stages of keratoconus. OCT method has previously been successfully used for diagnostics and monitoring of the optic nerve head (ONH) and retina condition in glaucoma. The morphometric changes of the eye fundus in primary open-angle glaucoma have been studied and described in detail. However, the potential of OCT assessment of ONH and peripapillary retina in keratoconus patients has not been previously realized, which defines the scientific novelty and relevance of the present study.

PURPOSE: To study morphometric changes of ONH, peripapillary retina and ganglion cells complex (GCC) in keratoconus patients by means of optical coherence tomography.

METHODS: All keratoconus patients underwent standard ophthalmological examination. Morphometric parameters of the ONH and peripapillary thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) were studied by means of OCT. The complex examination also included computer assisted corneal topography, corneal OCT, ultrasound biomicroscopy, endothelial microscopy and other research methods.

RESULTS: The average age of the surveyed keratoconus patients was 28.43 ± 0.89 years. Non-corrected visual acuity (NCVA) amounted to 0.39 ± 0.04 ($\sigma = 0.33$), best corrected visual acuity (BCVA) — 0.58 ± 0.04 . The average value of the corneal thickness was 459.19 ± 4.55 μm , which is 1.1-1.2 times less than normal values. The true intraocular pressure equaled 11.35 ± 0.07 mm Hg. RNFL thickness in keratoconus patients

was more than 3 times lower than in healthy individuals of similar age. Keratoconus patients of all stages manifested with optic nerve cup enlargement up to 0.73 which allowed suggesting that keratoconus occurs in people suffering from undifferentiated connective tissue dysplasia. Echocardiography revealed heart indices changes in 70.9% (22 of 31) of surveyed keratoconus patients. Triplex scanning of the extracranial parts of the brachiocephalic arteries (ACUSON S2000 ultrasound scanner) found vascular changes in 41.9% (13 out of 31) of keratoconus patients. Fundus changes similar to those found in glaucoma patients were regarded as manifestations of pseudoglaucomatous optic neuropathy development due to a systemic connective tissue deficiency. These findings led to a new understanding of keratoconus pathogenesis and changes in diagnostic and treatment tactics.

CONCLUSION: OCT helped reveal morphometric changes of the ONH and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with different keratoconus stages, which define the scientific novelty of this research and change the idea of keratoconus as a pathology constrained to the anterior eye segment. We believe that corneoscleral changes in keratoconus eyes are only “the tip of the iceberg”, while the pathological process actually involves deeper structures — retina and the optic nerve.

KEYWORDS: keratoconus, morphometric changes, optic nerve head, peripapillary retina, optical coherence tomography.

Кератоконус является хроническим, дистрофическим, наследственным и двусторонним (в 96% случаев) заболеванием с характерным прогрессирующим истончением, деформацией и конусовидным выпячиванием роговой оболочки. Патологические изменения, возникающие в подростковом и молодом возрасте, приводят к развитию неправильного астигматизма, помутнению роговой оболочки, выраженному снижению остроты зрения и в дальнейшем — к инвалидизации

в трудоспособном возрасте. Поэтому проблема кератоконуса имеет большое медико-социальное значение для мировой офтальмологии в целом и для России в частности [1-3].

По результатам исследования CLEK, частота кератоконуса в мире составляет от 4 до 600 человек на 100 тыс. населения [4], по сообщениям ВОЗ — от 2 до 17%. Кератоконус является самой распространённой формой дистрофии роговицы, по данным Национального Глазного Института США, поражая

одного из 2 000 американцев. Причинами кератоконуса считаются наследственные, эндокринные, обменные, иммунологические, аллергические и другие нарушения, что свидетельствует не только о мультифакторной природе заболевания, но и об отсутствии достаточных научных знаний о его природе. Наиболее признанной является наследственно-метаболическая теория этиопатогенеза кератоконуса [5-8]. Основой патологических изменений роговой оболочки при кератоконусе считается нарушение синтеза и созревания коллагена. Изменения структуры экстрацеллюлярного матрикса, ослабление связей между фибриллами и матриксом, разделение и смещение коллагеновых волокон, ослабление поперечных межколлагеновых связей, деформация и удлинение коллагеновых волокон, происходящие при кератоконусе, приводят к снижению прочности роговой оболочки вдвое. Патологические изменения при кератоконусе происходят и в склере [9]. При этом отсутствуют сведения о состоянии других отделов глазного яблока у больных с кератоконусом. Между тем вовлечение в патологический процесс наружной оболочки глаза не может не отразиться на более глубоких структурах. Возможно, этим объясняются не всегда удовлетворительные функциональные результаты после хирургических вмешательств на роговой оболочке у больных с кератоконусом.

Большая часть твёрдой соединительной ткани является фиброзной и состоит из волокон коллагена и эластина. Нарушения синтеза и созревания коллагена, лежащие в основе изменений роговой оболочки при кератоконусе [10, 11], аналогичны изменениям, происходящим при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Несмотря на то что многие авторы рассматривают ряд глазных заболеваний (миопия, астигматизм, гиперметропия, подвывих и вывих хрусталика, отслойка сетчатки) как глазные проявления НДСТ, и они хорошо изучены, причинно-следственные связи между кератоконусом и несовершенством соединительной ткани до настоящего времени не исследовались, и сведения об этом в доступной офтальмологической литературе практически отсутствуют. Между тем известно, что у 60-67% больных с кератоконусом обнаруживаются сопутствующие заболевания соединительной ткани [11].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) занимает особое место среди новых технологий современной офтальмологии. Сведения по использованию ОКТ в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы и при ее мониторинге достаточно широко представлены в офтальмологической литературе [12, 13]. Однако абсолютно не использованы возможности ОКТ для исследования головки зрительного нерва (ГЗН) и перипапиллярной сетчатки у больных с кератоконусом, что определяет научную новизну и актуальность настоящего

исследования. Для южных регионов России проблема кератоконуса имеет особо важное медико-социальное значение, обусловленное, помимо устойчивых тенденций к увеличению заболеваемости и расширению возрастного диапазона пациентов, признанием избыточного ультрафиолетового излучения одной из причин возникновения кератоконуса.

Материалы и методы

В исследование были включены 72 больных с кератоконусом всех стадий (136 глаз). В группе обследованных были лица от 15 до 50 лет, средний возраст составил $28,43 \pm 0,89$ ($\sigma = 7,45$) года. Преобладали мужчины — 53 (73,6%), 102 глаза; женщин было 19 (26,4%), 34 глаза.

Критерии включения: с учетом критериев исключения из исследования, указанных ниже, обследованы больные с верифицированным диагнозом кератоконуса всех стадий, обоих полов, с достаточно прозрачными средами глаз для проведения исследований с помощью ОКТ; без возрастных ограничений.

Критерии исключения: в исследование не включены пациенты со вторичными кератэктазиями и острым кератоконусом, посттравматическими изменениями роговой оболочки, последствиями перенесенных травм глазного яблока, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глаз, больные глаукомами и с подозрением на нее, со всеми стадиями катаракт (за исключением начальной), больные, ранее подвергавшиеся хирургическим (за исключением кросслинкинга) или лазерным операциям в переднем и/или заднем отделах глазного яблока, пациенты с эндокринными офтальмопатиями, с патологией сетчатой оболочки и зрительного нерва, больные сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, другими клиническими состояниями, могущими повлиять на чистоту проводимого исследования. Диагноз кератоконуса устанавливался после комплексного обследования, включающего традиционные (жалобы; визометрия без коррекции и с переносимой коррекцией; кераторефрактометрия; офтальмомикроскопия переднего и заднего отделов глазного яблока; обследование с помощью Шаймпфлюг-камеры; пневмотонометрия (Ро); офтальмоскопия; компьютерная кератотопография; ОКТ роговой оболочки) и специальные методы (ультразвуковая биомикроскопия; эндотелиальная зеркальная микроскопия; ультразвуковая эхобиометрия; эхоофтальмография; ОКТ заднего отдела глазного яблока). При ОКТ с помощью Cirrus HD-OCT фирмы «Carl Zeiss Meditec» (Германия) оценивали морфометрические параметры ГЗН и перипапиллярной сетчатки (средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС, мкм); симметрия слоя нервных волокон сетчатки на двух глазах (СНВС, %)); площадь ГЗН (мм²); площадь нейроретинального

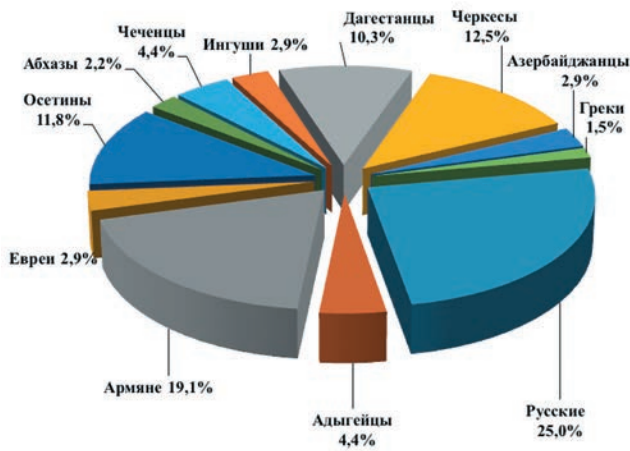


Рис. 1. Распределение пациентов с кератоконусом в зависимости от национальной принадлежности, уд. вес, %

Fig. 1. Ethnic distribution of keratoconus patients, %

пояска (НРП) (мм^2); объем экскавации ГЗН (мм^3); соотношение площади экскавации и площади ГЗН по горизонтали и вертикали (Э/ГЗН). Толщину СНВС измеряли в 4 меридианах — SNIT (superior, nasal, inferior, temporalis) и рассчитывали среднее суммарное и значения по отдельным меридианам.

Для статистической обработки материала использовали персональный компьютер на базе процессора Intel R Core TM 2 Duo CPU E 7400 с тактовой частотой 2,8 GHz, операционная система Windows XP и прикладные программные продукты (Visual Basic for Excel XP) на Microsoft Office 2010. Статистическая обработка результатов исследования проведена с расчетом средних значений и их ошибки ($M \pm m$), σ — стандартного (среднеквадратичного) отклонения, критерия Стьюдента с расчетом уровня достоверности (p). Статистически значимыми приняты различия, соответствовавшие ($p \leq 0,05$), недостоверными — при $p > 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возрастной диапазон пациентов составил 15–50 лет, средний возраст $28,43 \pm 0,89$ года ($\sigma = 7,45$). При проведении мультицентрового исследования кератоконуса в 16 медицинских центрах США (CLEK) с участием 1 209 пациентов при выявлении кератоконуса их средний возраст составил 39 лет [4, 7], что достойно удивления, так как известно, что возникновение кератоконуса приходится на юношеский и молодой возраст. Острота зрения без коррекции составила в среднем $0,39 \pm 0,04$ ($\sigma = 0,33$), с коррекцией повысилась до $0,58 \pm 0,04$ ($\sigma = 0,29$). Внутриглазное давление (P_o) было в пределах «низкой нормы» — $11,35 \pm 0,07$ мм рт.ст. ($\sigma = 2,88$). Средний размер переднезаднего размера глаз составил $24,05 \pm 0,12$ мм ($\sigma = 1,03$). Среднее значение толщины роговой оболочки было $459,19 \pm 4,55$ мкм ($\sigma = 37,27$), что значительно уступает норме.

Некоторыми авторами высказывается мнение, что этнические особенности оказывают влияние на частоту возникновения кератоконуса. Заболеваемость выше в южных и высокогорных районах, а также среди представителей монголоидной расы, мусульман, армян, греков и евреев [14, 15], то есть так называемых старых, или древних народов. Среди обследованных нами больных с кератоконусом абсолютное большинство составили представители Северного Кавказа и Закавказья, греки, армяне, евреи — 54 (75%), славян было значительно меньше — 18 (25%) человек. Брачная структура в популяциях древних народов свидетельствует о сохраняющейся генетической изолированности и высоком уровне близкородственных связей, так как межнациональные браки не распространены, что приводит к накоплению генетических «поломок» и увеличению частоты наследственной патологии. По-видимому, именно этим объясняются нами полученные результаты (рис. 1).

Полученные нами данные свидетельствуют об участии наследственного фактора в патогенезе кератоконуса, который генетически неоднороден, чаще наследуется по аутосомно-доминантному и реже — по аутосомно-рецессивному типу [4, 6, 7]. Однако у подавляющего большинства обследованных пациентов наследственность была неотягощена (92,9%). Родители страдали кератоконусом в 1,4%, братья (сестры) и прочие родственники — в 1,4 и 4,3% соответственно. Кроме того, в южных регионах России действует фактор избыточного УФ-излучения — одна из причин расширения возрастного диапазона и увеличения заболеваемости кератоконусом [5, 9, 11, 14, 15], что требует отдельного изучения.

Имеющиеся особенности глазного дна у больных с кератоконусом послужили основанием для проведения морфометрических исследований ГЗН и перипапиллярной зоны сетчатой оболочки с помощью спектральной ОКТ. В результате были получены средние значения морфометрических характеристик ГЗН и СНВС у 72 больных разными стадиями кератоконуса на 136 глазах, представленные в табл. 1.

Полученные нами средние значения морфометрических данных ГЗН и СНВС сопоставимы с показателями больных первичной открытоугольной глаукомой или глаукомой псевдонормального давления, однако разница в возрасте и характере патологии не позволяет проводить сравнение. К сожалению, данных о морфометрических параметрах ГЗН и перипапиллярной сетчатки условно здоровых молодых людей недостаточно. По сообщению Р.Д. Мухамедеева (2015) [16], полученные им показатели СНВС у испытуемых 19–28 лет могут использоваться в виде справочных величин для сравнения, чем мы и воспользовались. Сравнив полученные нами данные с данными условно

Таблица 1. Средние значения морфометрических показателей головки зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки у больных с кератоконусом (n=136 глаз)

Table 1. The mean values of ONH and RNFL morphometric indices in keratoconus patients (n=136 eyes)

Показатели Indicators	M±m	Макс./мин. Max/min	δ	Mo	Me
Площадь ГЗН, мм ² ONH area, mm ²	1,98±0,05	[4,26; 1,11]	0,45	1,65	1,90
Площадь НРП, мм ² Rim area, mm ²	1,51±0,04	[2,52; 0,79]	0,31	1,37	1,46
Э/ГЗН, абс. знач. cup/disc ratio, abs. value	0,45±0,01	[0,73; 0,07]	0,14	0,46	0,47
Э/ГЗН верт., абс. знач. vertical cup/disc ratio, abs. value	0,58±0,04	[0,71; 0,10]	0,29	0,70	0,55
Объем экскавации, мм ³ cup volume, mm ³	0,12±0,01	[0,70; 0,01]	0,13	0,11	0,10
Средняя толщина СНВС, мкм Average RNFL thickness, μm	92,60±1,18	[118; 63]	9,87	103,0	93,0
Симметрия СНВС, % RNFL symmetry, %	84,7±1,29	[97; 39]	10,83	89,0	89,0

здоровых лиц репрезентативного возраста, приведенными Р.Д. Мухамедеевым [16], Т. Liu et al. [17] и L. Solé González et al. [18], мы убедились, что толщина СНВС у больных с кератоконусом была статистически значимо меньше и составила 92,60±9,87 (M±σ) против 281,66±9,34 мкм (p≤0,05) [16]; 281,3±14,5 (p≤0,05) [17] и 280,33±10,34 мкм (p≤0,05) [18]. Толщина СНВС при кератоконусе была в 3,02-3,04 раза меньше, чем у условно здоровых лиц репрезентативного возраста. На рис. 2 представлены средние, максимальные и минимальные значения толщины СНВС в разных меридианах (SNIT) у больных с кератоконусом без деления по стадиям заболевания.

Все пациенты были разделены на 4 клинические группы в зависимости от стадии процесса: I стадия кератоконуса была на 55 (40,4%) глазах; II — на 36 (26,5%) глазах; III — на 38 (27,9%) глазах и IV стадия — на 7 (5,2%) глазах. Глаз больных с IV стадией кератоконуса было недостаточно, поэтому данные этой группы нельзя считать полностью достоверными. Возраст больных был в пределах 15-50 лет, но статистически значимых различий среди групп в возрастном и гендерном аспекте не было, что позволило нам не приводить эти данные. Морфометрические данные ГЗН при разных стадиях кератоконуса представлены на рис. 3-7. Несмотря на некоторый разброс минимальных, средние значения площади ГЗН во всех клинических группах были примерно одинаковы и статистически значимо не различались (p>0,05) (рис. 3).

Площадь ГЗН во всех группах была примерно одинакова, что позволило проводить дальнейший анализ полученных данных, где представлены

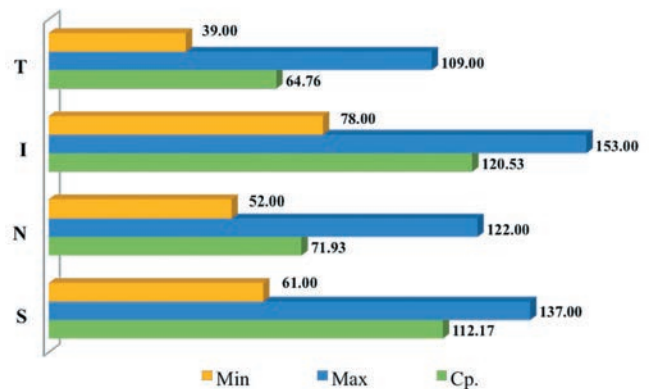


Рис. 2. Средние, максимальные и минимальные значения толщины СНВС по 4 меридианам у больных с кератоконусом всех стадий, мкм

Fig. 2. The average, maximum and minimum values of 4 meridians of RNFL thickness in keratoconus patients of all stages, μm

средние, максимальные и минимальные значения соотношения экскавации и площади ГЗН у больных с разными стадиями кератоконуса (рис. 4). Начиная с I стадии кератоконуса экскавация ГЗН, по данным ОКТ, была в своих максимальных значениях до 0,71. Во II стадии кератоконуса максимальный размер Э/ГЗН составил 0,67, при III стадии Э/ГЗН доходила до 0,73, в IV стадии — до 0,69. Однако статистически значимых различий ее средних значений в зависимости от стадии кератоконуса, выявлено не было (p>0,05) (рис. 4).

На рис. 5 отражены морфометрические данные по размерам экскавации ГЗН по вертикали. Здесь отмечается тренд увеличения максимального

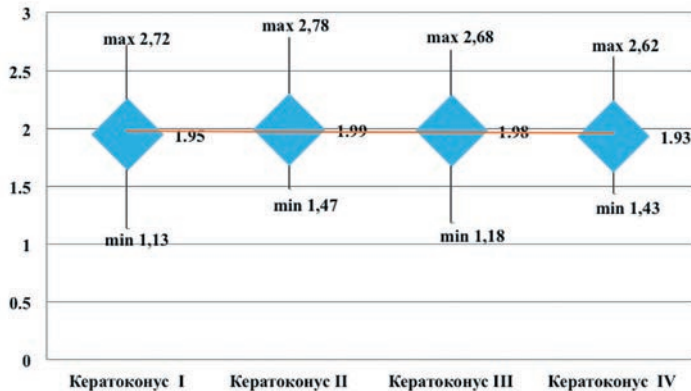


Рис. 3. Средние, максимальные, минимальные значения и линия тренда среднего значения площади головки зрительного нерва у больных с разными стадиями кератоконуса, мм²

Fig. 3. Average, maximum, and minimum values and the trend line of average ONH area in patients with different stages of keratoconus, mm²

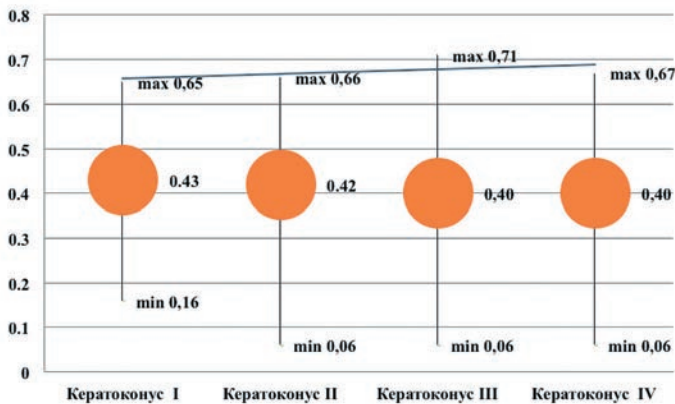


Рис. 5. Средние, максимальные, минимальные значения и линия тренда максимального значения Э/ГЗН по вертикали у больных с разными стадиями кератоконуса, абс. знач.

Fig. 5. Average, maximum, minimum values and trend line for maximum vertical cup/disc ratio in patients with different stages of keratoconus, abs. values



Рис. 7. Средние, максимальные, минимальные значения и линия тренда среднего значения площади НРП у больных с разными стадиями кератоконуса, мм

Fig. 7. The average, maximum, minimum values and trend line for average rim area in patients with different stages of keratoconus, mm

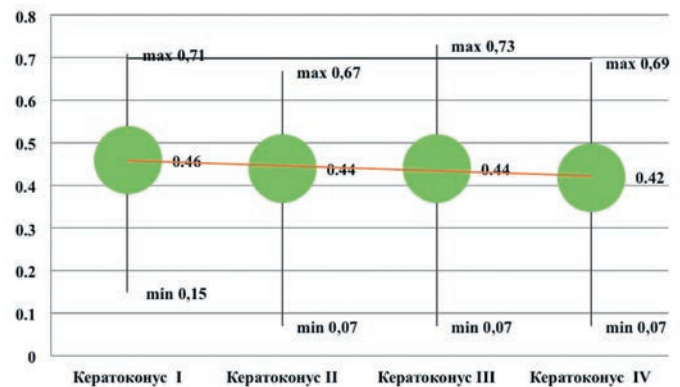


Рис. 4. Средние, максимальные, минимальные значения и линия тренда среднего значения Э/ГЗН у больных с разными стадиями кератоконуса, абс. знач.

Fig. 4. Average, maximum, and minimum values and the trend line of average cup/disc ratio in patients with different stages of keratoconus, abs. values

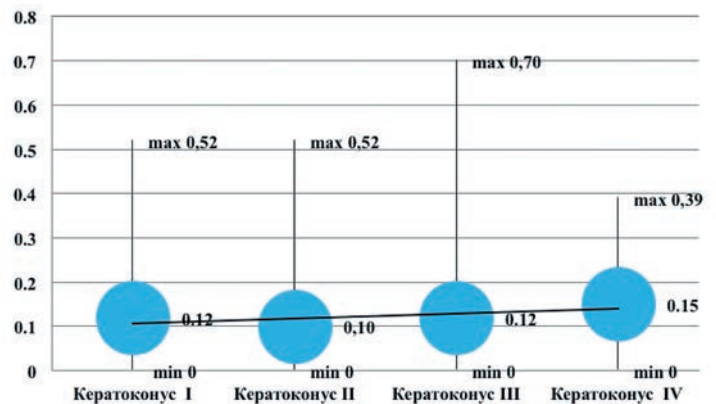


Рис. 6. Средний, максимальный, минимальный объем и линия тренда среднего объема экскавации ГЗН у больных с разными стадиями кератоконуса, мм³

Fig. 6. The average, maximum, minimum and average volume trend line for optic nerve cup in patients with different stages of keratoconus, mm³

размера экскавации по мере прогрессирования процесса. Данные по IV группе в силу ее малочисленности не представляются нам убедительными, но мы сочли возможным их использование в анализе (так сказать, «с правом совещательного голоса»).

Данные по объему Э/ГЗН при разных стадиях кератоконуса представлены на рис. 6. Зависимости между объемом Э/ГЗН и стадией заболевания не выявлено, при всех стадиях кератоконуса были потери объема ГЗН, что соответствует динамике уменьшения площади нейроретинального пояса (НРП), представленной на рис. 7. Тренд среднего значения площади НРП отрицательный, однако разница в показателях между группами статистически не значима ($p \geq 0,05$).

Таким образом, проводя морфометрические исследования у больных с кератоконусом, мы столкнулись с ситуацией, когда необходимо было найти

объяснение большим размерам экскавации ГЗН. Мы предположили, что, несмотря на нормальный уровень ВГД и молодой возраст пациентов с кератоконусом, большая Э/ГЗН может быть результатом слабости решетчатой пластинки склеры (РПС). Известно, что в основе патологических изменений роговой оболочки при кератоконусе лежат нарушения синтеза и созревания коллагена. Изменения структуры экстрацеллюлярного матрикса, ослабление связей между фибриллами и матриксом, разделение и смещение коллагеновых волокон, ослабление поперечных межколлагеновых связей, деформация и удлинение коллагеновых волокон, происходящие при кератоконусе, приводят к снижению прочности роговой оболочки вдвое. Аналогичные патологические изменения происходят в склере. Тонкая, перфорированная пластинка (мембрана) склеры является ее частью, соединительнотканым образованием, сетью коллагеновых трабекул, через которые проходят пучки нервных волокон сетчатки. По результатам исследований нами было высказано предположение, что кератоконус развивается у лиц, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). И при кератоконусе, и при НДСТ происходят нарушения синтеза и созревания коллагена. Те изменения ГЗН и СНВС, которые мы наблюдаем на глазном дне у больных с кератоконусом, похожи на глаукомные, но не связаны с глаукомой и имеют иной механизм развития, возможно, подобный изменениям при глаукоме псевдонормального давления.

Известны более 200 наследственных коллагенопатий (дисплазий соединительной ткани), обусловленных мутациями, при которых нарушается синтез и распад коллагенов, служащих структурной основой соединительной ткани (СТ). НДСТ является генетически детерминированным нарушением развития СТ в эмбриональном и постнатальном периодах с прогрессирующим течением. Изменения сердечно-сосудистой системы при НДСТ определяют патогенез клапанного, сосудистого и аритмического синдромов. Для клапанного синдрома характерны изолированные и комбинированные пролапсы клапанов сердца. При аритмическом синдроме наблюдаются нарушения сердечного ритма, в том числе экстрасистолии, тахикардии, миграции водителя ритма, разные виды блокад и прочие нарушения [19, 20].

Для подтверждения гипотезы о том, что кератоконус может являться еще одним проявлением недифференцированной НДСТ, мы провели больным с кератоконусом дополнительные обследования сердечно-сосудистой системы: двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ) — основной метод диагностики пролапса митрального клапана (ПМК) на сегодняшний день [20], и триплексное сканирование артерий экстракраниального отдела брахиоцефальной системы, которые осуществляли с помощью УЗИ-сканера ACUSON S2000. 31 пациенту с кератоконусом всего

было проведено 51 исследование: ЭхоКГ — 30, сканирование сосудов — 21. Женщин было 4, что составило 12,9% от общего числа, мужчин соответственно 87,1%. Шестерых (19,4%) пациентов можно было отнести к условным «славянам», остальные 80,6% были представителями кавказских народностей и этносов, в том числе древних. Возрастной диапазон обследованных был 16-50 лет.

Изменения со стороны сердца выявлены у 22 больных из 31, что составило 70,9%. Сосудистые изменения диагностированы у 13 (41,9%) пациентов. По данным [19, 20], обнаружение пролапса митрального клапана (ПМК) с частотой в 3-17% считается широкой распространенностью. В нашем исследовании ПМК был выявлен у 15 человек (48,4%), что, несомненно, свидетельствует о наличии системного поражения СТ при кератоконусе. ПМК сопровождался регургитацией 1 степени, створки митрального клапана пролабировали в полость левого предсердия на 3-6 мм. Пролапс трикуспидального клапана был выявлен в 5 случаях, чаще в сочетании с ПМК (в 4 случаях), регургитация 2 степени была в двух случаях. У одного пациента 40-летнего возраста было обнаружено уплотнение аорты, легкое уплотнение створок аортального, митрального и трикуспидального клапанов, с регургитацией на всех клапанах и легочной артерии. У трех пациентов в полости левого желудочка была обнаружена дополнительная хорда. Ширина аорты варьировала от 23 до 33 мм. Таким образом, полученные нами данные соответствовали клапанному синдрому НДСТ.

Был выявлен один случай миграции водителя ритма, относящийся к аритмическому синдрому НДСТ, подтвержденный при дополнительном обследовании больного А., 19 лет, страдающего двусторонним кератоконусом. Пациент — местный житель Кабардино-Балкарии, был проконсультирован кардиологом. При проведении суточного ЭКГ-мониторирования наблюдались эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям во время сна, с вариативностью частоты сердечных сокращений от 56 до 134 уд/мин., выявлена желудочковая экстрасистолия 2 градации по Ryan. Назначено лечение.

У 13 (41,9%) пациентов были выявлены различные проявления сосудистого синдрома НДСТ, которые заключались в гипоплазии позвоночных артерий (ПА), аномальном уровне их вхождения в костный канал, сужении диаметра ПА и значительной асимметрии линейной скорости кровотока с двух сторон, неравномерном ходе ПА в костном канале, самых разных сочетаниях вышеописанных сосудистых аномалий.

Таким образом, при дополнительном обследовании больных с кератоконусом были выявлены клапанный, аритмический и сосудистый синдромы, являющиеся проявлениями НДСТ, что подтвердило наши предположения [20].

Известно, что при кератоконусе наблюдаются процессы апоптоза кератоцитов роговой оболочки, нарушения структуры коллагеновых волокон, порядка и расположения пластин стромы, снижение плотности эндотелиальных клеток, «разряжение» стромы, в результате чего роговая оболочка теряет свою сферичность [5]. Полагаем, апоптоз при кератоконусе затрагивает и склеру как часть фиброзной капсулы, и ее решетчатую пластинку. Потеря устойчивости РПС происходит как вследствие НДСТ, так и вследствие апоптоза, о чем свидетельствует появление экскавации ГЗН и истончение СНВС даже при нормальном офтальмотонусе. Системная неполноценность СТ распространяется на все соединительнотканые структуры глаза, в том числе на сетчатую оболочку и зрительный нерв. Таким образом, все структуры и ткани глазного яблока у больных с НДСТ являются неполноценными по качеству остова. Из этого процесса нельзя исключить коллагеновые образования — хрусталик и стекловидное тело, а также водянистую влагу как один из видов СТ, аналогично тому, как кровь, лимфа, межклеточная, спинномозговая, синовиальная и прочие жидкости организма являются видами СТ [10], но эти аспекты требуют отдельного изучения.

Наличие большой экскавации ГЗН, уменьшение толщины СНВС, низкая острота зрения, зачастую наблюдаемые после успешных рефракционных операций при восстановленной сферичности роговицы и практически эметропической рефракции глаза — все это «укладывается» в картину псевдоглаукомной оптической нейроретинопатии, выявленной нами уже в начальной стадии кератоконуса. Исходя из этого, на этапе диагностики больным с подозрением на кератоконус мы рекомендуем проведение ОКТ заднего отдела глазного яблока с исследованием морфометрических параметров ГЗН и перипапиллярной сетчатки, проведение двухмерной ЭхоКГ и триплексного сканирования артерий экстракраниального отдела брахиоцефальной системы, консультацию кардиолога. Необходимо принимать во внимание этническую принадлежность пациента.

Литература

1. Аbugova T.D. Клиническая классификация первичного кератоконуса. *Современная оптометрия*. 2010; 5:17-20.
2. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Новиков И.А., Антонов А.А. Биометрические параметры фиброзной оболочки и биомеханические показатели. Сообщение 2. Влияние топографических особенностей кератоконуса. *Вестник офтальмологии*. 2011; 3:7-10.
3. Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Шацких А.В., Мерзлов Д.Е., Авраменко С.А. Экспериментальное обоснование эффективности различных методов доставки рибофлавина в строму роговицы как начального этапа выполнения УФ-кросслинkingа. *Офтальмохирургия*. 2014; 1:24-29.
4. Davis L.J. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(2):489-500.
5. Севостьянов Е.Н., Горскова Е.Н., Эггардт В.Ф. Кератоконус. Челябинск: УГМАДО; 2005: 18.

В стадии диагностированного кератоконуса при наличии большого размера Э/ГЗН и изменений СНВС, особой этнической принадлежности, наличии кардиологических синдромов (вкпе свидетельствующих о неблагоприятном фоне в виде НДСТ), больной входит в «группу риска», для которой характерны прогрессирование заболевания и недостаточная эффективность хирургического лечения. Поэтому пациентам этой группы показано раннее хирургическое лечение с последующим назначением нейрорепротекции и медикаментозной терапии для стабилизации соединительной ткани. При отсутствииотягощающих факторов больному с кератоконусом рекомендуется «золотой стандарт» лечения.

Заключение

До настоящего времени внимание офтальмологов по отношению к кератоконусу концентрировалось на роговой оболочке и только в последнее время — на склере. Полагаем, что изменения корнеосклеральной оболочки глаза являются только «вершиной айсберга». В патологический процесс вовлекаются и глубокие структуры глаза, изменения которых выявлены при проведении настоящего исследования. Нами впервые выдвинуто предположение о том, что кератоконус является глазным синдромом НДСТ, наряду с такими, как висцеральный, вегетативный, неврологический, аритмический, клапанный, сосудистый, синдром внезапной смерти и пр. Возможно, полученные данные изменяют наши представления о кератоконусе как самостоятельной нозологической единице. Генетически детерминированным является не изменение роговой оболочки, а причина этого изменения — генетически детерминированная неполноценность соединительной ткани. В результате изучения псевдоглаукомных изменений на глазном дне нами также высказаны предположения о наличии неглаукомной оптической нейроретинопатии у больных с кератоконусом, подтверждением чему служат морфометрические изменения ГЗН и СНВС, выявленные с помощью ОКТ.

References

1. Abugova T.D. Clinical classification of primary keratoconus. *Modern optometry*. 2010; 5:17-20. (In Russ.).
2. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Novikov I.A., Antonov A.A. Biometric parameters of the fibrous sheath and biomechanical indicators. Message 2. The influence of topographical features of keratoconus. *Vestn oftalmol*. 2011; 3:7-10. (In Russ.).
3. Malyugin B.E., Izmailova S.B., Shatskikh A.V., Merzlov D.E., Avramenko S.A. Experimental substantiation of effectiveness of different methods of delivery of Riboflavin to the corneal stroma as the initial stage of UV-crosslinking. *Ophthalmosurgery*. 2014; 1:24-29. (In Russ.).
4. Davis L.J. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(2):489-500.
5. Sevost'yanov E.N., Gorskova E.N., Ekgardt V.F. Keratokonius [Keratoconus]. Chelyabinsk, UGMADO Publ.; 2005; 18 p. (In Russ.).

6. Rabinowitz Y.S. Major Review Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998; 42(4):297-319. doi: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7.
7. Kennedy R.H., Bourne W.M., Dyer J.A. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986; 101(3):267-273. doi: 10.1016/0002-9394(86)90817-2.
8. Galvis V., Tello A., Sherwin T., Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye.* 2015; 29(7):63. doi: 10. 1038.
9. Егорова Г.Б., Рогова А.Я. Кератоконус. Методы диагностики и мониторинга. *Вестник офтальмологии.* 2013; 1: 61-66.
10. Хисматуллина З.Н. Биохимические изменения соединительной ткани при старении и других патологических процессах. *Вестник Казанского технологического университета.* 2012; 8:237-243.
11. Dupps W.J., Wilson S.E. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res.* 2006; 83:709-720. doi: 10.1016/j.exer.2006.03.015.
12. Lumbroso B., Rispoli M. Practical Handbook of OCT (Retina, Choroid, Glaucoma). Jaypee Brothers Medical Publishers. 2012; 205. doi: 10.5005/jp/books/11576.
13. Tan O., Li G., Lu A.T., Varma R., Huang D. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology.* 2008; 115:949-956.
14. Кандаян М.А., Егиазарян А.В. К вопросу о заболеваемости кератоконусом и инвалидизации вследствие его среди подростково-призывной молодежи Республики Армении. *Вестник офтальмологии.* 2001; 117(3):42-43.
15. Assiri A.A., Yousuf B.I., Quantock A.J., Murphy P.J. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89:1403-1406. doi: 10.1136/bjo.2005.074955.
16. Мухаммадеев Р.А. Толщина сетчатки в макулярной области в норме в молодом возрасте. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2015; 12:147-150.
17. Liu T., Hu A. Y., Kaines A., Yu F., Schwartz D., Hubschman J.P. A pilot study of normative data for macular thickness and volume measurements using cirrus high-definition optical coherence tomography. *Retina.* 2011; 31(9):1944-1950. doi: 10.1097/iae.0b013e31820d3f13.
18. Solé González L., Abreu Gonzalez R., Alonso Plasencia M., Abreu Reyes P. Normal macular thickness and volume using spectral domain optical coherence tomography in a reference population. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013; 88(9):352-358. doi: 10.1016/j.oftal.2013.01.005.
19. Друк И.В., Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Дрокина О.В. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования. *Лечащий врач.* 2014; 6:72-75.
20. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: Политекст-НордВест; 2012: 160.
6. Rabinowitz Y.S. Major Review Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998; 42(4):297-319. doi: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7.
7. Kennedy R.H., Bourne W.M., Dyer J.A. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am. J Ophthalmol.* 1986; 101(3):267-273. doi: 10.1016/0002-9394(86)90817-2.
8. Galvis V., Tello A., Sherwin T., Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye.* 2015; 29(7):63. doi: 10. 1038.
9. Egorova G.B., Rogova A.Ya. Keratoconus. Methods of diagnosis and monitoring. *Vestn oftalmol.* 2013; 1:61-66. (In Russ.).
10. Khismatullina Z.N. Biochemical changes in connective tissue during aging and other pathological processes. *Bulletin of Kazan technological University.* 2012; 8:237-243. (In Russ.).
11. Dupps W.J., Wilson S.E. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res.* 2006; 83:709-720. doi: 10.1016/j.exer.2006.03.015.
12. Lumbroso B., Rispoli M. Practical Handbook of OCT (Retina, Choroid, Glaucoma). Jaypee Brothers Medical Publishers. 2012; 205. doi: 10.5005/jp/books/11576.
13. Tan O., Li G., Lu A.T., Varma R., Huang D. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology.* 2008; 115:949-956.
14. Kandayan M.A., Egiazaryan A.V. On the issue of the incidence of keratoconus and its disability among young people of the Republic of Armenia. *Vestn oftalmol.* 2001; 117(3):42-43. (In Russ.).
15. Assiri A.A., Yousuf B.I., Quantock A.J., Murphy P.J. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89:1403-1406. doi: 10.1136/bjo.2005.074955.
16. Mukhamadeev R.A. The thickness of the retina in the macular area is normal at a young age. *Bulletin of Orenburg State University.* 2015; 12:147-150. (In Russ.).
17. Liu T., Hu A. Y., Kaines A., Yu F., Schwartz D., Hubschman J.P. A pilot study of normative data for macular thickness and volume measurements using cirrus high-definition optical coherence tomography. *Retina.* 2011; 31(9):1944-1950. doi: 10.1097/iae.0b013e31820d3f13.
18. Solé González L., Abreu Gonzalez R., Alonso Plasencia M., Abreu Reyes P. Normal macular thickness and volume using spectral domain optical coherence tomography in a reference population. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013; 88(9):352-358. doi: 10.1016/j.oftal.2013.01.005.
19. Druk I.V., Nechaeva G.I., Lyalyukova E.A., Drokina O.V. Cardiovascular syndrome of connective tissue dysplasia in young people: frequency of registration, formation factors. *Lechaschiy vrach.* 2014; 6:72-75. (In Russ.).
20. Zemtsovskii E.V., Malev E.G. Malye anomalii serdtsa i displasticheskie fenotipy. [Small anomalies of the heart and dysplastic phenotypes]. Saint-Petersburg Polytex-NordWest Publ.; 2012: 160 p.

Поступила / Received / 07.06.2018

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., Аюбян 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

Влияние степени пигментации элементов угла передней камеры на гипотензивную эффективность Трилактана у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Корнеева А.В., к.м.н., врач-офтальмолог¹;

Лоскутов И.А., д.м.н., заведующий офтальмологическим отделением²;

Вовк Т.Н., к.м.н., врач-офтальмолог, главный врач¹;

Митяева Е.Н., заведующая офтальмологическим отделением³;

Калугина О.Н., врач-офтальмолог².

¹ООО «Три-3», 129301, Российская Федерация, Москва, ул. Бориса Галушкина, 3;

²Офтальмологическое отделение Научно-практического центра ООО «РЖД», 123567, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, 84;

³ГБУЗ МО «Мытищинская государственная 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: Корнеева А.В., Лоскутов И.А., Вовк Т.Н., Митяева Е.Н., Калугина О.Н. Влияние степени пигментации элементов угла передней камеры на гипотензивную эффективность Трилактана у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 3:25-33.

Резюме

ЦЕЛЬ. Анализ влияния степени пигментации структур угла передней камеры (УПК) (трабекулярной сети в частности) на гипотензивную эффективность 0,005% российского латанопроста (Трилактан, «Solopharm») у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МЕТОДЫ. Клиническое исследование базировалось на оценке клинико-функционального состояния 120 пациентов (150 глаз) в возрасте от 42 до 87 лет с ПОУГ. Начальная стадия глаукомы была диагностирована на 102 (68%) глазах, развитая — на 36 (24%) глазах, далеко зашедшая — на 12 (8%). Пациенты были разделены на три группы: пациенты с впервые выявленной глаукомой, ранее терапию не получавшие; пациенты с ранее установленным диагнозом ПОУГ, получавшие гипотензивную терапию β -блокаторами либо ингибиторами карбоангидразы (ИКА), но при недостаточном гипотензивном эффекте; пациенты с ранее установленным диагнозом ПОУГ, получавшие монотерапию препаратами АПГ не более 2-х месяцев. Препарат Трилактан назначался 1 раз в сутки на ночь (в 20 часов). Гипотензивный эффект оценивали через 1, 4 и 8 недель. Срок наблюдения составил 8 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На фоне 8-недельной монотерапии Трилактаном было отмечено снижение офтальмотонуса

с 1-й недели инстилляции до 30% от исходного уровня тонометрического внутриглазного давления (ВГД), в качестве дополнительного препарата — до 20%. Статистически значимой зависимости степени снижения офтальмотонуса от выраженности пигментации структур УПК 0-3 степеней выявлено не было. Однако при выраженной пигментации (4 балла) УПК гипотензивный эффект, выражавшийся в снижении среднего уровня ВГД, был больше, однако разница не оказалась статистически достоверной ($p > 0,05$). Исходный уровень ВГД в данной группе был также более низким.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследуемый препарат Трилактан показал хороший гипотензивный эффект, сопоставимый с оригинальным препаратом, как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами. Статистически значимой зависимости степени снижения офтальмотонуса от выраженности пигментации структур УПК выявлено не было. Влияние аналогов простагландинов на состояние трабекулярной сети и улучшение трабекулярного оттока представляется перспективным для дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, пигментация угла, латанопрост, гипотензивный эффект.

Для контактов:

Корнеева Алина Владимировна, e-mail: a-bel@mail.ru

ENGLISH

Influence of the anterior chamber angle pigmentation grade on the hypotensive efficacy of the Trilaktan in patients with primary open-angle glaucoma

KORNEEVA A.V., Ph.D., ophthalmologist¹;

LOSKOUTOV I.A., Med.Sc.D., head of the ophthalmological department²;

VOVK T.N., Ph.D., chief ophthalmologist¹;

MITYAEVA E.N., head of the ophthalmological department³;

KALUGINA O.N., ophthalmologist².

¹LLC «Tri-Z-MSK», 3 Borisa Galushkina Str., Moscow, Russian Federation, 129301;

²Science clinical center Russian railways (Ophthalmology Department), 84 Volokolamsk highway, Moscow, Russian Federation, 123567;

³Mytishchi clinical hospital, 24 Kominterny Str., Mytishchi, Moscow Region, Russian Federation, 141009.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Korneeva A.V., Loskoutov I.A., Vovk T.N., Mityaeva E.N., Kalugina O.N. Influence of the anterior chamber angle pigmentation grade on the hypotensive efficacy of the Trilaktan in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 3:25-33.

Abstract

PURPOSE: To analyze the influence of the anterior chamber angle pigmentation on the hypotensive effect of 0.005% of Russian latanoprost (Trilactan, "Solopharm") in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

METHODS: The study was based on clinical and functional data of 120 patients (150 eyes) aged 42 to 87 years with primary open-angle glaucoma. The early stage of glaucoma was diagnosed in 102 (68%) eyes, moderate — in 36 (24%) eyes, advanced stage — in 12 (8%). Patients were divided into three groups: patients with treatment-naïve glaucoma; patients with a previously diagnosed POAG who received hypotensive therapy (β-blockers, or inhibitors of carbonic anhydrase); patients who received monotherapy with prostaglandin analogues for less than 2 months. Trilactan was administered once a day (at 8 pm). The hypotensive effect was evaluated after 1, 4 and 8 weeks. The observation period lasted 8 weeks.

RESULTS: The intraocular pressure reduced by 30% from the baseline level of tonometric intraocular pressure (IOP). On the 4th week of observation the hypotensive effect reached 32%, as an additional drug up to 20%. There was no statistically significant dependence between hypotensive effect and the anterior chamber angle pigmentation grade.

CONCLUSION: Trilactan showed hypotensive effect both in monotherapy and in combination with other antihypertensive drugs, comparable to the original drug. The effect of prostaglandin analogues on the condition of the trabecular meshwork, and an improvement of trabecular outflow seem promising for further studies.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, angle pigmentation, latanoprost, hypotensive effect.

Актуальность

Проблема консервативного лечения глаукомы является одной из наиболее важных в офтальмологии ввиду большого медико-социального значения данного заболевания, неутешительных статистических данных, указывающих на высокие показатели распространенности глаукомы и тяжести исходов заболевания, нередко ведущих к слепоте и инвалидности [1-4]. Нарушение зрения вследствие глаукомы значительно снижает качество жизни пациентов; лица с глаукомой в три раза чаще сообщают о трудностях с повседневной деятельностью (например,

чтением, ходьбой и вождением) по сравнению с людьми, глаукомой не страдающими [3, 5].

Одним из основных факторов прогрессирования данного заболевания является повышенное внутриглазное давление (ВГД). Рядом проспективных клинических рандомизированных исследований, в том числе Early Manifest Glaucoma Study (EMTG) [6] и Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) [7], было четко показано преимущество снижения ВГД в профилактике прогрессирования глаукомы. Важность снижения уровня

ВГД для сохранения зрительных функций была доказана целым рядом клинических исследований [8-15]. Более того, ранее выполненные исследования продемонстрировали, что снижение ВГД на 1 мм рт.ст. связано с уменьшением риска глаукомного прогрессирования на 10-19% [9, 16]. Одним из основных направлений в лечении глаукомы является снижение ВГД местными гипотензивными средствами. При этом препаратами первого выбора являются аналоги простагландинов (АПГ). Так, недавно выполненное исследование United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKTGS) показало, что АПГ в качестве монотерапии значительно снижают риск прогрессирования глаукомы в течение двух лет в сравнении с плацебо [17]. АПГ стали препаратами первого выбора благодаря своей доказанной высокой эффективности в снижении ВГД, колеблющейся в диапазоне от 31 до 33% при однократном использовании, и отличному профилю безопасности с небольшим количеством местных и системных побочных эффектов [18, 19]. Кроме того, АПГ эффективны в контроле суточных колебаний ВГД [4, 19], что также немаловажно в стабилизации глаукомного процесса.

Одним из АПГ является латанопрост — эффективный препарат для местного применения, имеющий благоприятный профиль переносимости при длительном применении, гипотензивная эффективность которого доказана в ходе ряда исследований [20-22]. Основным недостатком АПГ является их относительно высокая стоимость. В условиях нестабильности политической ситуации наличие на фармацевтическом рынке российских дженериков оригинальных препаратов (выгодно отличающихся по стоимости), которые являются препаратами первого выбора в лечении такого распространенного заболевания как глаукома, представляется крайне важным. Следует также отметить, что латанопрост внесен Всемирной Организацией Здравоохранения в число основных лекарственных средств, в перечень наиболее важных медикаментов, необходимых в базовой системе здравоохранения [23]. В связи с вышеперечисленным появление на фармацевтическом рынке российского 0,005% латанопроста — препарата Трилактан — решает проблему высокой стоимости препарата, с одной стороны, и импортозамещения, — с другой. Снижение стоимости лечения, однократность инстилляций, хорошая переносимость препарата позволяют повысить комплаентность пациентов с глаукомой.

Гипотензивный эффект латанопроста, как и любого АПГ, связывают с увеличением оттока водянистой влаги через увеосклеральный тракт [24] посредством разрежения экстрацеллюлярного матрикса [24-26]. АПГ оказываются эффективными даже в условиях закрытого угла передней камеры (УПК) [20, 21]. Однако в публикациях, посвященных механизму действия данной группы препаратов, также отводится роль трабекулярной сети в гипотензивном

эффекте АПГ [27, 28]. Трабекулярная сеть представляет собой основной путь оттока водянистой влаги из передней камеры глаза и играет огромную роль в регуляции ВГД, являясь основной мишенью фармакологического воздействия при глаукоме. А нарушение фильтрационной способности трабекулярной сети является одним из основных механизмов в патогенезе повышения ВГД [29]. Клетки трабекулярной сети и шлеммова канала вовлечены в процесс оттока водянистой влаги, однако механизмы этой вовлеченности на молекулярном уровне до конца не изучены. Специфические рецепторы, которые присутствуют на этих клетках и могут вызывать эффекты снижения ВГД, в значительной степени неизвестны до сих пор. В научной литературе авторами проводился анализ изменений дренажной системы при глаукоме, осуществлялись попытки объяснить развитие заболевания механической блокадой передних путей оттока вследствие закупорки фильтрационных путей гранулами пигмента [30]. Отмечается факт наличия в трабекулярной сети функциональных (FP) рецепторов, и им отводится вероятная опосредованная роль в гипотензивном эффекте АПГ, вероятно, за счет замедленного увеличения внутриклеточного высвобождения кальция через накопление инозитолфосфата при стимуляции простагландиновых рецепторов клеток трабекулярной сети, благодаря чему изменяется форма и размер клеток [31, 32]. Функция и назначение этих индуцированных АПГ внутриклеточных везикул не очевидны. Отмечается также роль металлопротеиназ, нейтральных протеаз, которые инициируют деградацию внеклеточного матрикса, и играют важную роль в регулировании сопротивления потоку через трабекулярную сеть [27]. Кроме того, состояние дренажной зоны рассматривается в аспекте изменения пигментации под влиянием продолжительного применения АПГ [33]. В последние годы отечественными исследователями установлено достоверное увеличение содержания гранул меланина в трабекулярной сети пациентов, длительно получавших антиглаукомную гипотензивную терапию с применением АПГ, а также определена тенденция к усилению апоптоза фибробластов трабекулярной сети с прогрессированием данного состояния у пациентов с глаукомой [34].

Однако, несмотря на значительный прогресс в развитии фоторегистрационных, иммуногистохимических, гистологических исследований, данная научная проблема не изучена, и к ней в некоторой степени незаслуженно утрачен интерес мирового научного сообщества.

В связи с этим цель настоящего исследования — анализ влияния такой характеристики, как степень пигментации структур угла передней камеры (трабекулярной сети, в частности), на гипотензивную эффективность 0,005% российского латанопроста (Трилактан, «Solopharm») у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Таблица 1. Динамика изменений среднего уровня ВГД на фоне применения Трилактана у пациентов с ПОУГ по выделенным группам

Table 1. Mean intraocular pressure changes in various Trilactan-treated groups

Срок наблюдения <i>Observation period</i>	ВГД по Маклакову, мм рт.ст. ($p < 0,05$) <i>IOP (Maklakov tonometry, mmHg)</i>		
	группа 1 (впервые выявленная глаукома) <i>Group 1 (first time revealed glaucoma)</i>	группа 2 (усиление гипотензивного режима) <i>Group 2 (augmentation of hypotensive treatment)</i>	группа 3 (замена препарата) <i>Group 3 (change of hypotensive drug)</i>
Первичный осмотр <i>Primary examination</i>	27,8±1,9	24,2±1,2	20,6±1,3
Через 1 неделю <i>In 1 week</i>	20,1±1,2	20,1±1,3	20,5±1,2
Через 4 недели <i>In 4 weeks</i>	19,2±1,6	19,0±1,2	20,2±1,3
Через 8 недель <i>In 8 weeks</i>	19,3±1,4	19,2±1,3	20,1±1,4

Материалы и методы

Клиническое исследование базировалось на оценке клиничко-функционального состояния 120 пациентов (150 глаз) в возрасте от 42 до 87 лет (средний возраст $68,04 \pm 6,6$ года) с ПОУГ. Начальная стадия глаукомы была диагностирована на 102 (68%) глазах, развитая — на 36 (24%), далеко зашедшая — на 12 (8%) глазах. Распределение по полу было следующим: мужчин — 42 (35,0%), женщин — 78 (65,0%). Диагноз «первичная открытоугольная глаукома» был верифицирован в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследований.

Всем пациентам выполняли общепринятое офтальмологическое обследование. Оценивали показатели тонометрии по Маклакову (Pt) и истинного ВГД (Po) при первичном осмотре, а также на 1, 4 и 8-й неделе. Динамика функциональных изменений оценивалась на периметре Humphrey («Carl Zeiss», Германия). Морфометрические изменения ДЗН оценивались на оптическом когерентном томографе Cirrus («Carl Zeiss», Германия). При осмотре линзой Гольдмана ширину УПК и степень пигментации трабекулы оценивали на основании классификации, предложенной А.П. Нестеровым (1973). Степень пигментации трабекулы, согласно классификации А.П. Нестерова, отражали в баллах от 0 до 4-х: отсутствие пигмента в трабекуле обозначают цифрой «0»; слабую пигментацию ее задней части — 1 балл; интенсивную пигментацию той же части — 2; интенсивную пигментацию всей трабекулярной зоны — 3 балла; интенсивную пигментацию всех структур передней стенки УПК — 4 балла.

Пациенты были разделены на три группы: 1) пациенты с впервые выявленной глаукомой, ранее терапию не получавшие; 2) пациенты с ранее установленным диагнозом ПОУГ, получавшие гипотензивную терапию β -блокаторами либо ингибиторами карбоангидразы (ИКА), но при недостаточном гипотензивном эффекте; 3) пациенты с ранее установленным диагнозом ПОУГ, получавшие монотерапию препаратами АПГ не более 2-х месяцев.

Все пациенты заполнили форму информированного согласия на исследование. Препарат Трилактан назначался 1 раз в сутки на ночь (в 20 часов).

Критериями отбора также являлось отсутствие антиглаукомной операции, лазерной трабекулопластики или иридэктомии в анамнезе. Пациенты с историей предшествующей длительной терапии любым АПГ, переднего увеита или гифемы были исключены из исследования.

Статистический анализ результатов исследований проведен с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и Excel 2016.

Результаты и обсуждение

В группе 1 исходный средний уровень ВГД составлял $27,8 \pm 1,9$ мм рт.ст., на фоне лечения препаратом Трилактан через 1 неделю — $20,2 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Через 4 недели после начала инстилляций дженерика уровень офтальмотонуса снизился до $19,2 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). На 8-й неделе применения препарата показатели ВГД сохранялись на приблизительно том же уровне. В группе 2 исходный средний уровень ВГД на фоне инстилляций β -блокаторов и ИКА был $24,2 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), при добавлении к терапии Трилактана через 1 неделю уровень офтальмотонуса

Таблица 2. Динамика изменений среднего уровня ВГД на фоне применения Трилактана у пациентов с ПОУГ в зависимости от степени пигментации УПК

Table 2. Mean intraocular pressure changes in patients with different angle pigmentation grade in Trilactan-treated groups

Срок наблюдения Observation period	Степень пигментации УПК (баллы, 0-4) Grade of anterior chamber angle pigmentation (points)				
	0	1	2	3	4
Первичный осмотр Primary examination	25,8±1,2	25,5±1,4	24,2±1,4	24,8±1,7	23,4±1,3
Через 1 неделю In 1 week	20,8±1,6	20,6±1,2	20,4±1,2	20,5±1,6	20,2±1,2
Через 4 недели In 4 weeks	20,1±1,4	19,6±1,6	19,4±1,5	19,4±1,5	19,5±1,2
Через 8 недель In 8 weeks	20,2±1,4	19,6±1,4	19,5±1,7	19,1±1,6	19,1±1,3

снизился до 20,1±1,3 мм рт.ст. ($p>0,05$), через 4 недели — до 19,0±1,2 мм рт.ст. ($p<0,05$), через 8 недель показатели были примерно те же. В группе 3 на фоне приема препаратов АПГ исходный средний уровень ВГД соответствовал 20,6±1,3 мм рт.ст. ($p<0,05$), при переводе пациентов на Трилактан через 1 неделю уровень офтальмотонуса составлял 20,5±1,2 мм рт.ст., через 4 недели уровень офтальмотонуса составлял 20,2±1,3 мм рт.ст. ($p<0,05$), через 8 недель показатели практически не изменились (табл. 1).

Таким образом, на фоне 8-недельной монотерапии Трилактаном было отмечено снижение офтальмотонуса с 1-й недели инстилляций на 30% от исходного уровня тонометрического ВГД. Имело место снижение как тонометрического, так и истинного ВГД (Рт на 30%, Ро на 32%). К 4-й неделе наблюдения гипотензивный эффект составлял 32%.

В отношении 10 глаз (6,7% общего количества) за период наблюдения было принято решение перейти на фиксированную комбинацию ввиду недостаточной гипотензивной эффективности монотерапии латанопростом, в отношении 5 глаз (3,3% общего количества) было принято решение о выполнении селективной лазерной трабекулопластики.

Пациенты также были разделены на группы в зависимости от степени выраженности пигментации структур угла передней камеры (табл. 2).

По результатам анализа, нами не было выявлено статистически значимой зависимости степени снижения офтальмотонуса от выраженности пигментации структур угла передней камеры 0-3 степеней. Однако при выраженной пигментации УПК гипотензивный эффект был более выражен, однако статистически данная разница также оказалась не значима ($p>0,05$). Исходный уровень ВГД в данной группе был также более низким.

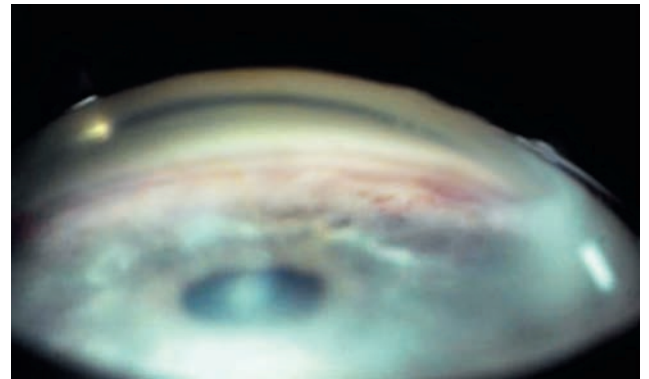


Рис. 1. Пациент Н. Экзогенная пигментация УПК отсутствует. Пациент был переведен на фиксированную комбинацию ввиду отсутствия достижения давления цели

Fig. 1. Patient N. Exogenous pigmentation of the anterior chamber angle is absent. The patient was administered with a fixed combination due to inaccessibility of target pressure

В качестве примера приведены рис. 1, 2 с иллюстрацией гониоскопической картины. У пациента Н. (рис. 1) экзогенная пигментация элементов УПК отсутствует. Ввиду отсутствия достижения давления цели пациент был переведен на режим с фиксированной комбинацией (АПГ + тимолол) с добавлением ИКА. У пациентов Л. (рис. 2А) и Д. (рис. 2Б) экзогенная пигментация элементов УПК, в частности трабекулярной зоны, хорошо выражена (4 балла), гипотензивный эффект латанопроста в этих случаях был максимален.

Наличие пигмента в структурах УПК (вне контекста наличия пигментной глаукомы) воспринимается как признак «доброкачественности» глаукомного процесса, с наибольшей вероятностью достигается гипотензивный эффект на медикаментах. Кроме того, у врача есть надежды на большую эффективность лазерных воздействий при

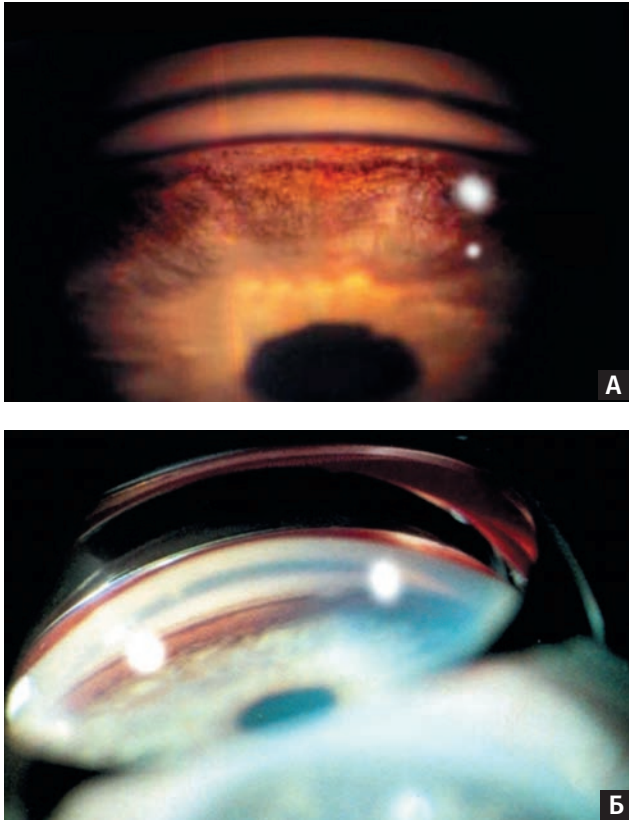


Рис. 2. Пациенты Л. (А) и Д. (Б). Наблюдалось снижение уровня ВГД на 32% от исходного

Fig. 2. Patients L. (A) and D. (B). A decrease of IOP by 32% from the baseline was observed

отсутствии должного эффекта от медикаментозного лечения [35, 36]. Безусловно, ответ на гипотензивную терапию в значительной мере определяется такими факторами, как индивидуальные особенности строения УПК и цилиарного тела, особенностями регионарной гидро- и гемодинамики, стадий глаукомного процесса на момент начала терапии. Необходим дальнейший анализ с применением гистохимических, гистологических исследований. Нами лишь приводятся выявленные в ходе данного исследования клинические особенности, учитывая доступные методы исследования.

Побочные эффекты на фоне применения препарата Трилактан чаще всего имели транзиторный характер, проявлялись кратковременной гиперемией конъюнктивы (на 10 (6,6%) глазах) и ощущением дискомфорта, который купировался применением слезозаместительной терапии. Многие отмечали удобство использования в связи с наличием на флаконе страйк-упора. По причине развития тяжелых побочных эффектов препарат отменен не был.

При длительном применении аналогов простагландинов отмечается накопление пигмента в УПК, которое также может приводить к необратимому изменению цвета радужной оболочки [37-41].

При этом пигментные изменения более выражены на периферии радужки, чем в зрачковой зоне, либо наблюдается увеличение поверхностной пигментации радужной оболочки с «зернистым» внешним видом [42]. Это увеличение содержания пигмента в радужной оболочке, по-видимому, хорошо переносится глазом, хотя в ряде случаев происходит дисперсия пигмента в УПК. Накопление пигмента связывают с дефицитом симпатической иннервации [43]. Латанопроп, по-видимому, увеличивает количество меланоцитов, синтезируя меланин и повышая содержание меланина в этих клетках. При этом гистологические исследования радужной оболочки показывают, что АПГ индуцируют синтез меланина в меланоцитах стромы, однако данное побочное действие проявляется, по данным литературы, не ранее чем через 18-24 недели после начала лечения [44]. Клинические исследования, проводимые в Скандинавии, Великобритании, США, выявили, что при применении латанопроста в течение года частота пигментации радужной оболочки составляла 11, 23 и 12% соответственно, частота данного побочного эффекта была ниже у азиатов, нежели у европейцев [37]. В то же время у японских пациентов, получавших латанопроп, частота пигментации радужки в ряде исследований отмечалась выше и составила 24,6% (через 12 месяцев) и 79,5% (через 24 месяца) [40], и 26,4% (через 6 месяцев) и 51,6% (через 12 месяцев) [39]. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что частота пигментации радужной оболочки вследствие терапии латанопростом в японской популяции может быть эквивалентна или выше, чем встречаемость среди белого населения.

В связи с тем что, по данным литературы, побочный эффект в виде изменения пигментации радужной оболочки и элементов угла передней камеры развивается у пациентов не ранее чем через 4-5 месяцев непрерывного применения, в данном исследовании он еще не сформировался. Нами проводилась оценка исходного уровня пигментации элементов УПК. Влияние усиления пигментации на фоне применения АПГ на гипотензивный эффект является дискуссионным и, вероятно, предметом дальнейших исследований. Согласно результатам 5-летних клинических исследований, накопление пигмента в склеророговичной трабекулярной сети или иных отделах передней камеры глаза при применении Трилактана не отмечается [46]. Исследователями было выявлено отсутствие влияния индуцированной пигментации на выраженность гипотензивного эффекта АПГ [47]. Статистически достоверной разницы между увеличением пигментации радужки и возрастом, полом, одновременным использованием других офтальмологических растворов, особенностями глаукомного процесса и длительностью наблюдения обнаружено не было [47].

Заключение

Исследуемый препарат Трилактан показал хороший сопоставимый с оригинальным препаратом гипотензивный эффект как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами. Снижение ВГД в группе первичных пациентов составило 31% от исходного уровня, в группе пациентов на гипотензивной терапии при добавлении Трилактана произошло снижение ВГД на 20% от исходного уровня. В группе пациентов, ранее получавших оригинальный латанопрост, уровень ВГД достоверно не изменился. Стабильное снижение и поддержание ВГД на необходимом уровне прослеживались на протяжении всего срока наблюдения и были сопоставимы с таковыми при применении оригинального препарата.

Литература

1. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11):844-851. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
3. Freeman E.E., Munoz B., West S.K., Jampel H.D. et al. Glaucoma and quality of life: the Salisbury eye evaluation. *Ophthalmol.* 2008; 115(2):233-238. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.04.050.
4. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2014. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.001.
5. Hyman L.G., Komaroff E., Heijl A., Bengtsson B. et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Treatment and vision-related quality of life in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmol.* 2005; 112(9): 1505-1513. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.03.028.
6. Heijl A., Bengtsson B., Chauhan B.C., Lieberman M.F. et al. A comparison of visual field progression criteria of 3 major glaucoma trials in early manifest glaucoma trial patients. *Ophthalmol.* 2008; 115:1557-1565. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.02.005.
7. Gillespie B.W., Musch D.C., Guire K.E., Mills R.P. et al. The collaborative initial glaucoma treatment study: Baseline visual field and test-retest variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44:2613-2620. doi: 10.1167/iovs.02-0543.
8. Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J., Hendrikse F. et al. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmol.* 2013; 120(3):512-519. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.005.
9. Chauhan B.C., Mikelberg F.S., Balaszi A.G., LeBlanc R.P. et al. Canadian Glaucoma Study: 2. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126:1030-1036. doi: 10.1001/archophth.126.8.1030.
10. Adatia F.A., Damji K.F. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician.* 2005; 51:1229-1237.
11. Bagnis A., Papadia M., Scotto R., Traverso C.E. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011; 16(2):293-307. doi: 10.1517/14728214.2011.563733.
12. Curran M.P., Orman J.S. Bimatoprost/timolol: a review of its use in glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging.* 2009; 26(2): 169-184. doi: 10.2165/0002512-200926020-00008.
13. Gheith M.E., Mayer J.R., Siam G.A., Monteiro de Barros D.S. et al. Managing refractory glaucoma with a fixed combination of bimatoprost (0.03%) and timolol (0.5%). *Clin Ophthalmol.* 2008; 2(1): 15-20. doi: 10.2147/opth.s1175.
14. McKinnon S.J., Goldberg L.D., Peeples P., Walt J.G. et al. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care.* 2008; 14(1):20-27.
15. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(6):701-713. doi: 10.1001/archophth.120.6.701.

Это подтверждает результаты мультицентровых рандомизированных исследований о стабильном высоком гипотензивном эффекте латанопроста при длительном применении [48]. Местные и системные побочные эффекты при использовании Трилактана не отличались от побочных эффектов данной группы препаратов по частоте встречаемости. Экономическая доступность препарата Трилактан расширяет возможности использования латанопроста в лечении пациентов с ПОУГ.

Таким образом, российский латанопрост 0,005% (Трилактан) может быть рекомендован для терапии больных ПОУГ наравне с оригинальным латанопростом.

References

1. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11):844-851. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
3. Freeman E.E., Munoz B., West S.K., Jampel H.D. et al. Glaucoma and quality of life: the Salisbury eye evaluation. *Ophthalmol.* 2008; 115(2):233-238. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.04.050.
4. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2014. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.001.
5. Hyman L.G., Komaroff E., Heijl A., Bengtsson B. et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Treatment and vision-related quality of life in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmol.* 2005; 112(9): 1505-1513. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.03.028.
6. Heijl A., Bengtsson B., Chauhan B.C., Lieberman M.F. et al. A comparison of visual field progression criteria of 3 major glaucoma trials in early manifest glaucoma trial patients. *Ophthalmol.* 2008; 115:1557-1565. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.02.005.
7. Gillespie B.W., Musch D.C., Guire K.E., Mills R.P. et al. The collaborative initial glaucoma treatment study: Baseline visual field and test-retest variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44:2613-2620. doi: 10.1167/iovs.02-0543.
8. Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J., Hendrikse F. et al. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmol.* 2013; 120(3):512-519. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.005.
9. Chauhan B.C., Mikelberg F.S., Balaszi A.G., LeBlanc R.P. et al. Canadian Glaucoma Study: 2. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126:1030-1036. doi: 10.1001/archophth.126.8.1030.
10. Adatia F.A., Damji K.F. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician.* 2005; 51:1229-1237.
11. Bagnis A., Papadia M., Scotto R., Traverso C.E. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011; 16(2):293-307. doi: 10.1517/14728214.2011.563733.
12. Curran M.P., Orman J.S. Bimatoprost/timolol: a review of its use in glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging.* 2009; 26(2): 169-184. doi: 10.2165/0002512-200926020-00008.
13. Gheith M.E., Mayer J.R., Siam G.A., Monteiro de Barros D.S. et al. Managing refractory glaucoma with a fixed combination of bimatoprost (0.03%) and timolol (0.5%). *Clin Ophthalmol.* 2008; 2(1): 15-20. doi: 10.2147/opth.s1175.
14. McKinnon S.J., Goldberg L.D., Peeples P., Walt J.G. et al. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care.* 2008; 14(1):20-27.
15. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(6):701-713. doi: 10.1001/archophth.120.6.701.

16. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(10):1268–1279. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
17. Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C., Lascaratos G. et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:1295–1304. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62111-5.
18. van der Valk R., Webers C.A., Schouten J.S., Zeegers M.P. et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmol*. 2005; 112:1177–1185. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.01.042.
19. Konstas A.G., Maltezos, A.C., Gandhi S., Hudgins A.C. et al. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128:15–20.
20. Aung T., Chan Y.H., Chew P.T. EXACT Study Group. Degree of angle closure and the intraocular pressure-lowering effect of latanoprost in subjects with chronic angle-closure glaucoma. *Ophthalmol*. 2005; 112:267–271. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.08.024.
21. Crawford K., Kaufman P.L. Pilocarpine antagonizes prostaglandin F2 alpha-induced ocular hypotension in monkeys. Evidence for enhancement of uveoscleral outflow by prostaglandin F2 alpha. *Arch Ophthalmol*. 1987; 105:1112–1116. doi: 10.1001/archophth.1987.01060080114039.
22. Татаринцева А.О. Опыт применения первого Российского латанопроста 0,005% (Трилаттан) в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмологические ведомости*. 2018; 11(1):67-70. doi: 10.17816/ov11167-70.
23. WHO Model List of Essential Medicines. World Health Organization (October 2013) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
24. Patel S.S., Spencer C.M. Latanoprost. A review of its pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 1996; 9(5):363–378. doi: 10.2165/00002512-199609050-00007. PMID 8922563.
25. Lei T.C., Masihzadeh O., Kahook M.I., Ammar D.A. et al. Imaging the effects of prostaglandin analogues on cultured trabecular meshwork cells by coherent anti-stokes Raman scattering. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(9):5972-5980. doi: 10.1167/iovs.13-12065.
26. Егоров Е.А. Офтальмофармакология: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 592 с.
27. Toris C.B., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53(1):107–120. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.010.
28. Millard L.H., Woodward D.F., Stamer W.D. The role of the prostaglandin EP4 receptor in the regulation of human outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:3506–3513.
29. Weinreb R.N., Aunq T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma. *JAMA*. 2014; 311(18):1901-1911. doi: 10.1001/jama.2014.3192.
30. Lutjen-Drecoll E., Rohen J.W. Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes. In: Rich R., Shields M.B., Krupin T., eds. *The Glaucomas*, 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1996:89-123.
31. Anthony T.I., Pierce K.L., Stamer W.D., Regan J.W. Prostaglandin F2a receptors in the human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39:315-321.
32. Alvarado J.A., Iguchi R., Martinez J., Trivedi S. et al. Similar effects of selective laser trabeculoplasty and prostaglandin analogs on the permeability of cultured Schlemm canal cells. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150:254–264. doi: 10.1016/j.ajo.2010.03.012.
33. Cracknell K.P., Grierson I., Hogg P. et al. Melanin in the trabecular meshwork is associated with age, POAG but not latanoprost treatment. A mask morphometric Study. *Exp Eye Res*. 2006; 82:986-993.
34. Огородникова В.Ю., Куроедов А.В., Егоров А.Е. Возможные механизмы вовлечения внутриклеточных структур в алгоритм метаболических реакций глаукомной оптической нейропатии. *Национальный журнал глаукома*. 2011; 2:67-72.
35. Wasyluk J.T., Piekarniak-Woźniak A., Grabska-Liberek I. The hypotensive effect of selective laser trabeculoplasty depending on iridocorneal angle pigmentation in primary open angle glaucoma patients. *Arch Med Sci*. 2014; 10(2):306-308. doi: 10.5114/aoms.2014.42583.
16. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(10):1268–1279. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
17. Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C., Lascaratos G. et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:1295–1304. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62111-5.
18. van der Valk R., Webers C.A., Schouten J.S., Zeegers M.P. et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmol*. 2005; 112:1177–1185. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.01.042.
19. Konstas A.G., Maltezos, A.C., Gandhi S., Hudgins A.C. et al. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128:15–20.
20. Aung T., Chan Y.H., Chew P.T. EXACT Study Group. Degree of angle closure and the intraocular pressure-lowering effect of latanoprost in subjects with chronic angle-closure glaucoma. *Ophthalmol*. 2005; 112:267–271. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.08.024.
21. Crawford K., Kaufman P.L. Pilocarpine antagonizes prostaglandin F2 alpha-induced ocular hypotension in monkeys. Evidence for enhancement of uveoscleral outflow by prostaglandin F2 alpha. *Arch Ophthalmol*. 1987; 105:1112–1116. doi: 10.1001/archophth.1987.01060080114039.
22. Tatarintseva A.O. The experience of the first Russian latanoprost 0.005% (Trilactan) use in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology journal*. 2018; 11(1):67-70. (In Russ.). doi: 10.17816/ov11167-70.
23. WHO Model List of Essential Medicines. World Health Organization (October 2013) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
24. Patel S.S., Spencer C.M. Latanoprost. A review of its pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 1996; 9(5):363–378. doi: 10.2165/00002512-199609050-00007. PMID 8922563.
25. Lei T.C., Masihzadeh O., Kahook M.I., Ammar D.A. et al. Imaging the effects of prostaglandin analogues on cultured trabecular meshwork cells by coherent anti-stokes Raman scattering. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(9):5972-5980. doi: 10.1167/iovs.13-12065.
26. Egorov E.A. Ophthalmopharmacology: guide for doctors. Moscow. GEOTAR-Media, 2009: 592 p. (In Russ.).
27. Toris C.B., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53(1):107–120. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.010.
28. Millard L.H., Woodward D.F., Stamer W.D. The role of the prostaglandin EP4 receptor in the regulation of human outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:3506–3513.
29. Weinreb R.N., Aunq T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma. *JAMA*. 2014; 311(18):1901-1911. doi: 10.1001/jama.2014.3192.
30. Lutjen-Drecoll E., Rohen J.W. Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes. In: Rich R., Shields M.B., Krupin T., eds. *The Glaucomas*, 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1996:89-123.
31. Anthony T.I., Pierce K.L., Stamer W.D., Regan J.W. Prostaglandin F2a receptors in the human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39:315-321.
32. Alvarado J.A., Iguchi R., Martinez J., Trivedi S. et al. Similar effects of selective laser trabeculoplasty and prostaglandin analogs on the permeability of cultured Schlemm canal cells. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150:254–264. doi: 10.1016/j.ajo.2010.03.012.
33. Cracknell K.P., Grierson I., Hogg P. et al. Melanin in the trabecular meshwork is associated with age, POAG but not latanoprost treatment. A mask morphometric Study. *Exp Eye Res*. 2006; 82:986-993.
34. Ogorodnikova V.Yu., Kuroedov A.V., Egorov A.E. Possible mechanisms of involving intracellular structures in the algorithm of metabolic reactions of glaucoma optic neuropathy. *Glaucoma National Journal*. 2011; 2:67-72. (In Russ.).
35. Wasyluk J.T., Piekarniak-Woźniak A., Grabska-Liberek I. The hypotensive effect of selective laser trabeculoplasty depending on iridocorneal angle pigmentation in primary open angle glaucoma patients. *Arch Med Sci*. 2014; 10(2):306-308. doi: 10.5114/aoms.2014.42583.

36. Соколовская Т.В., Дога А.В., Магарамов Д.А., Кочеткова Ю.А. Лазерная активация трабекулы в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2015; 1:27–31.
37. Wistrand P.J., Stjernschantz J., Olsson K. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv Ophthalmol*. 1997; 41:129–138. doi: 10.1016/s0039-6257(97)80020-3.
38. Chiba T., Kashiwagi K., Kogure S., Abe K. et al. Iridial pigmentation induced by latanoprost ophthalmic solution in Japanese glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2001; 10:406–410. doi: 10.1097/00061198-200110000-00008.
39. Hara T. Increased iris pigmentation after use of latanoprost in Japanese brown eyes (in Japanese). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2001; 105:314–321. doi: 10.1016/s0021-5155(01)00432-4.
40. Ogawa I., Imai K. Iridial pigmentation and hypertrichosis of eyelids caused by latanoprost instillation (in Japanese). *J Eye*. 2000; 17: 429–433.
41. Yamamoto T., Kitazawa Y. Iris-color change developed after topical isopropyl unoprostone treatment. *J Glaucoma*. 1997; 6:430–432. doi: 10.1097/00061198-199712000-00014.
42. Teus M.A., Arranz-Marquez E., Lucea-Suescun P. Incidence of iris color change in latanoprost treated eyes. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86:1085–1088. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02259-6.
43. Еричев В.П., Якубова Л.В. Клиническая оценка безопасности долгосрочного применения Ксалатана. *Глаукома*. 2004; 1(3):76–79.
44. Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2007; 4:144–146.
45. Ogawa I., Imai K. Iridial pigmentation and hypertrichosis of eyelids caused by latanoprost instillation (in Japanese). *J Eye*. 2000; 17: 429–433.
46. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Трилатан ЛП-004254 от 19.04.17.
47. Chiba T., Kashiwagi K., Chiba N., Ishijima K. et al. Comparison of iridial pigmentation between latanoprost and isopropyl unoprostone: a long term prospective comparative study. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87:956–959. doi: 10.1136/bjo.87.8.956.
48. Zhang W.Y., Wan Po A.L., Dua H.S., Azuara-Blanco A. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85(8):983–990. doi: 10.1136/bjo.85.8.983.
49. Sokolovskaya T.V., Doga A.V., Magaramov D.A., Kochetkova Y.A. Laser activation of trabecula in treatment of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery*. 2015; 1:27–31. (In Russ.).
50. Wistrand P.J., Stjernschantz J., Olsson K. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv Ophthalmol*. 1997; 41:129–138. doi: 10.1016/s0039-6257(97)80020-3.
51. Chiba T., Kashiwagi K., Kogure S., Abe K. et al. Iridial pigmentation induced by latanoprost ophthalmic solution in Japanese glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2001; 10:406–410. doi: 10.1097/00061198-200110000-00008.
52. Hara T. Increased iris pigmentation after use of latanoprost in Japanese brown eyes (in Japanese). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2001; 105:314–321. doi: 10.1016/s0021-5155(01)00432-4.
53. Ogawa I., Imai K. Iridial pigmentation and hypertrichosis of eyelids caused by latanoprost instillation (in Japanese). *J Eye*. 2000; 17: 429–433.
54. Yamamoto T., Kitazawa Y. Iris-color change developed after topical isopropyl unoprostone treatment. *J Glaucoma*. 1997; 6:430–432. doi: 10.1097/00061198-199712000-00014.
55. Teus M.A., Arranz-Marquez E., Lucea-Suescun P. Incidence of iris color change in latanoprost treated eyes. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86:1085–1088. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02259-6.
56. Eriчев V.P., Yakubova L.V. Clinical safety assessment of long-term use of Xalatan. *Glaucoma*. 2004; 1(3):76–79. (In Russ.).
57. Egorov E.A. Undesirable effects of hypotensive treatment. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2007; 4:144–146. (In Russ.).
58. Ogawa I., Imai K. Iridial pigmentation and hypertrichosis of eyelids caused by latanoprost instillation (in Japanese). *J Eye*. 2000; 17: 429–433.
59. Manual for using the Trilaktan LP-004254 at 19.04.17. (In Russ.).
60. Chiba T., Kashiwagi K., Chiba N., Ishijima K. et al. Comparison of iridial pigmentation between latanoprost and isopropyl unoprostone: a long term prospective comparative study. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87:956–959. doi: 10.1136/bjo.87.8.956.
61. Zhang W.Y., Wan Po A.L., Dua H.S., Azuara-Blanco A. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85(8):983–990. doi: 10.1136/bjo.85.8.983.

Поступила / Received / 20.06.2018



Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на журнал

«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»по каталогу «Газеты и журналы» агентства
Роспечать в любом отделении связи.

Подписной индекс:

37353

Эффективность комбинированного дренажа у детей с посттравматической глаукомой

КАТАРГИНА Л.А., д.м.н., профессор, зам. директора, руководитель отдела патологии глаз у детей;

ДЕНИСОВА Е.В., к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей;

ИБЕЙД Б.Н.А., аспирант отдела патологии глаз у детей;

АРЕСТОВА Н.Н., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии глаз у детей.

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19.

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

Для цитирования: Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Ибейд Б.Н.А., Арестова Н.Н. Эффективность комбинированного дренажа у детей с посттравматической глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(3):34-39.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность синустрабекулэктомии (СТЭ) с имплантацией дренажа Глаутекс у детей с посттравматической глаукомой (ПТГ).

МЕТОДЫ. Проведен анализ результатов СТЭ с имплантацией дренажа Глаутекс у 11 детей в возрасте от 4 до 15 лет с ПТГ, из них у 4 антиглаукоматозная операция была повторной.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Относительная эффективность операции (на фоне и без гипотензивных медикаментов) составила 72,7, 54,5 и 45,4%, абсолютная — 36,4, 27,3 и 27,3% в сроки 3, 12 и 24 месяца после вмешательства соответственно. Некомпенсация глаукомы во всех случаях была обусловлена рубцеванием в области фильтрационной подушки (ФП). У всех пациентов с длительной компенсацией глаукомы операция с дренажом Глаутекс была первым гипотензивным вмешательством, а эффективность повторных операций была меньше, чем первичных. Существенной разницы в эффективности операции в факичных глазах и в случаях афакии или афакии у пациентов, получавших и не получавших системную иммуносупрессивную терапию, а также в зависимости

от этиологии увеита (ревматоидный, неясной этиологии) выявлено не было.

Нежелательными явлениями были: в 1 случае — прорезывание дренажа через конъюнктиву через 3,5 недели после операции с заживлением конъюнктивы на фоне медикаментозного лечения после удаления обнажившегося фрагмента дренажа, в 1 случае — плоская цилиохориоидальная отслойка, которая прилегла на фоне медикаментозной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. СТЭ с имплантацией дренажа Глаутекс, особенно проведенная в качестве повторного гипотензивного вмешательства, недостаточно эффективна у детей с ПТГ в силу чрезвычайно интенсивного избыточного рубцевания в экстрасклеральной и склеральной зонах операции при данной форме глаукомы. Необходимы дальнейшие исследования с целью поиска эффективных методов хирургического лечения и профилактики избыточной пролиферации при ПТГ у детей.

Ключевые слова: посттравматическая глаукома, дети, синустрабекулэктомия, дренажная хирургия глаукомы, дренаж Глаутекс, рубцевание.

Для контактов:

Ибейд Бахааеддин Н.А., e-mail: ibaid87@gmail.com

ENGLISH

The efficacy of composite drainage implantation in childhood uveitic glaucoma

KATARGINA L.A., Med.Sc.D., Professor, Deputy director, Head of the Department;

DENISOVA E.V., Ph.D., Senior Research Associate;

IBAIID B.N.A., Postgraduate student;

ARESTOVA N.N., Med.Sc.D., Associate Professor.

Department of Eye Pathology in Children and Adolescents, Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogryazevskaya st., Moscow, Russian Federation, 105062.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Katargina L.A., Denisova E.V., Ibaidd B.N.A., Arestova N.N. The efficacy of composite drainage implantation in childhood uveitic glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(3):34-39.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the efficacy of trabeculectomy with Glautex drainage implantation in children with uveitic glaucoma (UG).

METHODS: We analyzed the results of trabeculectomy with Glautex drainage implantation in 11 children with UG aged 4-15 years, including 4 children who already previously underwent glaucoma surgery.

RESULTS: Qualified success rate 3, 12 and 24 months after the surgery (with and without hypotensive medications) amounted to 72.7, 54.5 and 45.4% respectively, absolute success — to 36.4, 27.3 and 27.3%. IOP decompensation in all cases was caused by excessive wound healing in the filtering bleb area. All patients with long-term glaucoma compensation Glautex drainage implantation was the first glaucoma surgery they underwent, and the efficiency of repeated operations was lower than that of primary ones. There were no significant differences in the efficacy of operations in phakic eyes and in cases of arthiphakia

or aphakia. The results also showed no clear dependence on systemic immunosuppressive therapy or lack thereof, and on uveitis etiology (rheumatoid, idiopathic).

Postoperative adverse effects included 1 case of drainage eruption through the conjunctiva 3.5 weeks after the operation with conjunctival healing after the removal of the exposed drainage fragment followed by topical medical treatment, and 1 case of flat ciliochoroidal detachment, which reversed after medical treatment.

CONCLUSION: Trabeculectomy with Glautex drainage implantation, especially if performed as a repeated hypotensive surgical intervention, is not effective enough in children with UG due to extremely intense excessive scarring in extra-scleral and scleral areas of the surgical site. Further research is needed to find effective methods of surgical treatment and excessive proliferation prevention in children with UG.

KEYWORDS: uveitic glaucoma, children, trabeculectomy, glaucoma drainage surgery, Glautex drainage, scarring.

Постувеальная глаукома (ПУГ) является одним из наиболее частых и тяжелых осложнений увеитов детского возраста и одной из наиболее сложных форм вторичных глауком, плохо поддающихся как медикаментозному, так и хирургическому лечению [1-6].

Установлено, что наиболее частым механизмом повышения внутриглазного давления (ВГД) при увеитах в детском возрасте является пре- и трабекулярная ретенция оттоку [1, 4]. В данных случаях, при некомпенсации глаукомы на фоне гипотензивной терапии, наибольшее распространение получили фистулизирующие операции, в первую очередь синустрабекулэктомия (СТЭ) и ее модификации. Общеизвестным является факт снижения эффективности фистулизирующих антиглаукоматозных операций в отдаленные сроки, что обусловлено

процессами рубцевания вновь созданных путей оттока и особенно актуально у детей с ПУГ в связи с наличием целого комплекса факторов риска избыточной пролиферации, включая воспалительный процесс, молодой возраст, наличие неоваскуляризации и пролиферативных изменений в передней камере.

Одним из направлений профилактики избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций является имплантация дренажей. Биорезорбируемый дренаж Глаутекс состоит из композиции на основе полилактида (полимолочной кислоты) и полиэтиленгликоля и представляет собой пористую биорезорбируемую в течение 4-8 месяцев обычными метаболическими путями пленку белого цвета, имеющую форму прямоугольной муфты (замкнутого кольца) 2,8×2,0×0,15 мм с диаметром пор 30-50 мкм. Дренаж производится компанией

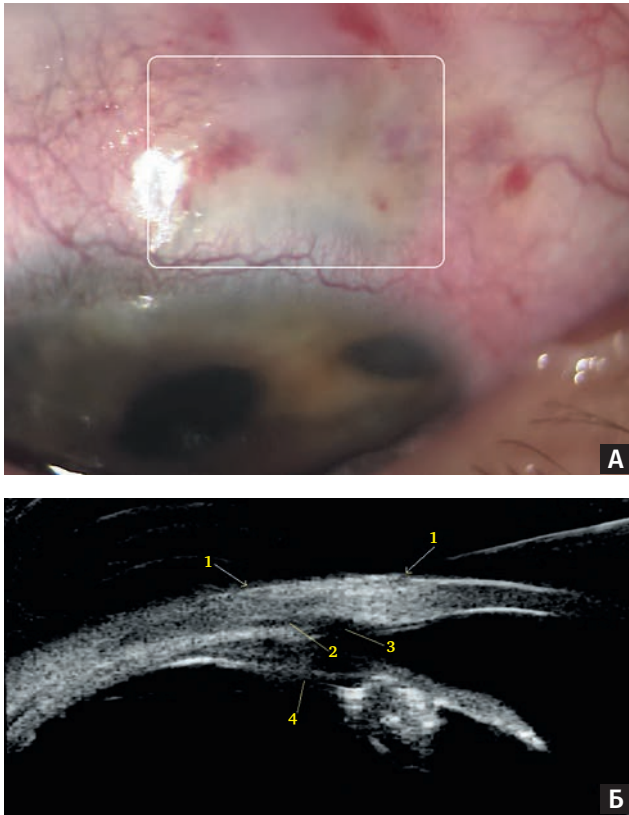


Рис. 1. Пациентка Ш., 3 мес. после операции с дренажом Глаутекс

А. Фото переднего отрезка глаза. Филтрационная подушечка не выражена. Под конъюнктивой просматривается дренаж Глаутекс

Б. Картина УБМ. Виден дренаж Глаутекс (1) на поверхности склерального лоскута, филтрационная подушка отсутствует, интрасклеральная полость не выражена (2), визуализируются внутренняя фистула (3) и базальная колобома (4)

Fig. 1. Patient Sh., 3 months after Glautex drainage implantation.

А — photo of the anterior segment of the eye, the filtering bleb is not prominent. Glautex drainage is visible under the conjunctiva

Б — UBM-scan. Glautex drainage (1) is visible on the surface of the scleral flap, the filtering bleb is absent, the intrascleral cavity is not clear (2), the internal fistula (3) and basal coloboma (4) are visualized

«ХайБиТек» (Россия) и, согласно инструкции производителя, располагается вокруг сформированного склерального лоскута, препятствует формированию конъюнктивно-склеральных и склеро-склеральных сращений, а также сращений по ребру склерального лоскута и может быть использован при всех видах антиглаукоматозных операций с формированием склерального лоскута.

В немногочисленных исследованиях установлена эффективность фистулизирующих операций с дренажом Глаутекс, в большинстве случаев проведенной у взрослых пациентов с первичной открыто-

угольной глаукомой (ПОУГ) [7-10]. Изучения эффективности применения дренажа Глаутекс у детей с ПУГ не проводилось.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность СТЭ с имплантацией дренажа Глаутекс у детей с ПУГ.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов СТЭ с имплантацией дренажа Глаутекс у 11 детей (8 девочек, 3 мальчика) в возрасте от 4 до 15 лет (в среднем $11,1 \pm 0,9$ года), 11 глаз с ПУГ.

Всем детям до операции проводилось комплексное офтальмологическое обследование включающее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, тонометрию, тонографию, ультразвуковое А и В-сканирование, морфометрическое исследование сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН) (оптическая когерентная томография, ОКТ), компьютерную периметрию. Повторные обследования проводили в сроки 7, 14 дней и 1, 3, 6, 12, 18, 24 месяцев после хирургического лечения.

У большинства — 9 детей — был передний увеит, у 1 — периферический, у 1 — панувеит. У 5 пациентов была установлена ассоциация воспалительного процесса в глазу с ювенильным идиопатическим артритом, у остальных этиологию увеита установить не удалось.

У всех пациентов глубина передней камеры была в норме, а при гониоскопии выявлялись гониосинехии различной протяженности. Частичная осложненная катаракта наблюдалась в 4 глазах, 6 глаз были артефактными, 1 — афакичным.

Ранее (за 8 мес. — 3 года 10 мес. до настоящей операции) на 4 (36,4%) глазах была проведена СТЭ, у 7 (63,6%) детей антиглаукоматозная операция была первичной. У большинства (9 пациентов) на момент операции увеит был в стадии ремиссии, минимальная активность воспалительного процесса наблюдалась в 2 глазах. Местную противовоспалительную терапию (инстиляции глюкокортикоидов от 1 раза в день через день до 4 раз в день) получали 10 детей, системную иммуносупрессивную терапию (чаще метотрексат) — 7.

Все пациенты до операции находились на максимальном гипотензивном режиме (во всех случаях — ингибиторы карбоангидразы, бета-адреноблокаторы, альфа-адреномиметики, у 3 — в сочетании с аналогами простагландинов, 8 детей получали внутрь ацетазоламид). На данном гипотензивном режиме ВГД до операции колебалось от 25 до 43 мм рт.ст., составляя в среднем $30,1 \pm 2,1$ мм рт.ст.

Всем пациентам проведена стандартная СТЭ. На заключительном этапе операции дренаж Глаутекс (модель DMA) надевался на поверхностный склеральный лоскут, который затем фиксировался двумя узловыми швами (викрил 8/0).

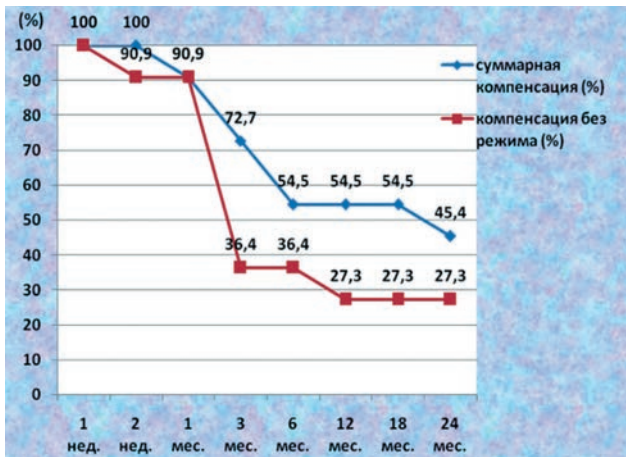


Рис. 2. Суммарная и абсолютная эффективность СТЭ с дренажом Глаутекс у детей с постувеальной глаукомой

Fig. 2. Qualified and absolute success after trabeculectomy with Glautex drainage implantation in childhood uveitic glaucoma

Эффективность вмешательства оценивали по компенсации глаукомы в различные сроки после операции. Компенсацией считали ВГД 24 мм рт.ст. и ниже при отсутствии прогрессирования глаукомных изменений ДЗН и поля зрения. Оценивали также состояние зоны операции с помощью биомикроскопии, гониоскопии и ультразвуковой биомикроскопии (УБМ). Длительность наблюдения в послеоперационном периоде составила от 24 до 33 месяцев, в среднем — $25,0 \pm 0,8$ мес.

Результаты

Операция во всех случаях протекала гладко. В ранние сроки после операции (до 7 дней) хороший гипотензивный эффект отмечен в 100% случаев. Однако уже через 2 недели после операции одному пациенту была добавлена гипотензивная терапия, а через месяц у него наблюдалась некомпенсация ВГД, что было обусловлено образованием конъюнктивально-склеральных сращений и отсутствием формирования фильтрационной подушечки (ФП). У остальных 10 (90,9%) детей через 1 месяц после вмешательства ВГД было в пределах нормы без гипотензивных препаратов.

В раннем послеоперационном периоде (до 1 месяца) у 1 ребенка выявлена плоская цилиохориоидальная отслойка, которая на 7-й день прилегла на фоне медикаментозной терапии. В 1 случае наблюдалось прорезывание дренажа через конъюнктиву через 3,5 недели после операции, несмотря на тщательное ее зашивание в конце вмешательства. После удаления обнажившегося фрагмента дренажа отмечено заживление конъюнктивы на фоне медикаментозного лечения.

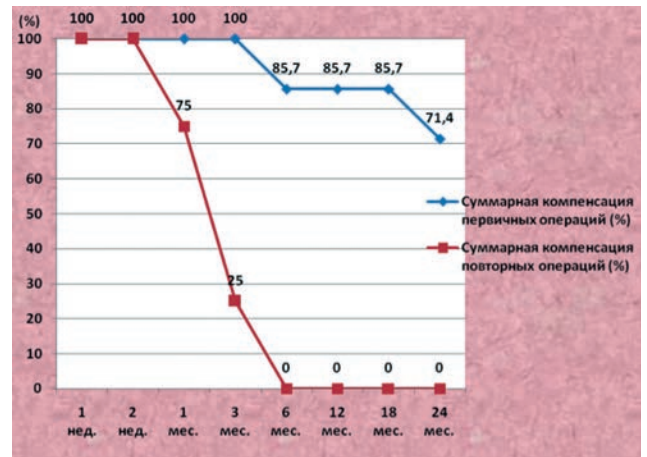


Рис. 3. Сравнительная эффективность первичных и повторных ТЭ с дренажом Глаутекс у детей с постувеальной глаукомой

Fig. 3. Comparative efficacy of primary and repeated trabeculectomy with Glautex drainage implantation in childhood uveitic glaucoma

У 5 (45,4%) пациентов на 18-30 день после операции проведена ИАГ-лазерная рефистулизация в связи с выявлением при гониоскопии в области внутренней фистулы иридоабуллярных сращений различной протяженности (по краям послеоперационной колобомы радужки — в 3 глазах, закрывающих фистулу на 1/3 — в 1 случае, на 2/3 — в 1). Во всех случаях просвет фистулы полностью освобожден от сращений без рецидивов в ходе дальнейшего наблюдения.

В сроки 3 месяца после вмешательства компенсация глаукомы как без, так и на фоне гипотензивной терапии (относительная эффективность операции) отмечена в 8 (72,7%) глазах, при этом без гипотензивной терапии (абсолютная эффективность) — только в 4 (36,4%). Следует отметить, что у всех пациентов в эти сроки дренаж визуализировался под конъюнктивой, однако ФП была плоской или отсутствовала. При УБМ в зоне операции наблюдалась едва заметная или плоская ФП, интрасклеральная полость была выражена слабо или отсутствовала при визуализации дренажа на поверхностном склеральном лоскуте, сохранности внутренней фистулы и базальной колобомы (рис. 1Б).

В сроки 6, 12 и 18 месяцев после операции компенсация ВГД отмечена у 6 (54,5%) пациентов, через 24 месяца — у 5 (45,4%). При этом компенсация ВГД без гипотензивного лечения сохранялась через 6 месяцев после вмешательства в 4 (36,4%) глазах, через 12-24 месяца — в 3 (27,3%) (рис. 2). Некомпенсация глаукомы во всех случаях была обусловлена рубцеванием в области ФП.

Анализ показал, что у всех 5 пациентов с длительной (24 месяца и более) компенсацией глаукомы операция с дренажом Глаутекс была первым

гипотензивным вмешательством, а эффективность повторных операций была меньше, чем первичных. Так, при повторных вмешательствах длительность компенсации ВГД без гипотензивных медикаментов составила от 2 недель до 1 месяца, на фоне гипотензивной терапии — от 3 недель до 12 месяцев (рис. 3). В то же время существенной разницы в эффективности операции в факических глазах и в случаях артификации или афакии у пациентов, получавших и не получавших системную иммуносупрессивную терапию, а также в зависимости от этиологии увеита (ревматоидный, неясной этиологии) выявлено не было.

Острота зрения до операции с дренажом Глаутекс варьировала от 0,02 до 1,0. В ближайшие сроки (1 месяц) после операции она не изменилась. В конце периода наблюдения у пациентов с компенсацией глаукомы острота зрения не изменилась в 3, улучшилась в 1 (после нормализации ВГД) и ухудшилась в 1 (вследствие прогрессирования катаракты) случае. У пациентов с компенсацией глаукомы ВГД в конце периода наблюдения составило от 17 до 24 мм рт.ст., в среднем — $20,8 \pm 1,4$ мм рт.ст.

Обсуждение

Согласно полученным данным, после проведения СТЭ с имплантацией дренажа Глаутекс у детей с ПУГ через 12 месяцев после операции компенсация глаукомы наблюдалась в 54,5% глаз, при этом без гипотензивной терапии — лишь в 27,3%, а стойкий (24 месяца и более) гипотензивный эффект сохранился только в 45,4 и 27,3% случаев соответственно. У 6 (54,5%) детей отмечена некомпенсация ВГД в сроки от 1 до 21 месяцев после операции, в том числе у 4 — до резорбции дренажа, что потребовало проведения других антиглаукомных вмешательств (повторная СТЭ — в 4, диодциклоагуляция — в 2 случаях). При этом эффективность повторных операций с дренажом Глаутекс была ниже, чем первичных.

Полученные нами результаты оказались ниже наблюдаемых у взрослых пациентов преимущественно с ПОУГ. Так, А.Ю. Слонимский с соавт. (2012) выполнили гипотензивные вмешательства с дренажом Глаутекс у 152 взрослых пациентов (158 глаз), из них у 33 пациентов (35 глаз) с рефрактерной глаукомой. Авторы отмечают компенсацию ВГД во всех случаях в сроки наблюдения от 6 до 12 месяцев, однако не анализируют отдаленные результаты операции [7].

М.М. Бикбов и И.И. Хуснитдинов (2017) изучили эффективность СТЭ у 138 взрослых пациентов (148 глаз) с различными видами глаукомы, из них в 56,1% случаев СТЭ с дренажом Глаутекс

была повторной антиглаукомной операцией. Авторами прослежена зависимость результатов вмешательства от вида глаукомы. Так, в сроки через 3 года после операции абсолютный и относительный эффект наблюдались при ПОУГ в 79,7 и 85,5% из 69 случаев, при артификационной глаукоме — в 73,3 и 83,3% из 30, при постuveальной — в 55,5 и 66,4% из 9, при неоваскулярной — лишь в 30,4 и 39,1% из 23 случаев. Сравнения результатов первичных и повторных операций авторами не проводилось [8].

Б.О. Сулеева с соавт. (2015) изучили эффективность ТЭ с дренажом Глаутекс у 12 пациентов. Авторы не указывают форму глаукомы, а также первичным или повторным было гипотензивное вмешательство с дренажом Глаутекс. В течение года наблюдения абсолютная эффективность вмешательства составила 100%, относительная — 83,3% [9].

А.В. Степанов с соавт. (2015) представили результаты модифицированной СТЭ с имплантацией дренажа Глаутекс в супрахориоидальное пространство и интрасклеральным расположением его поверхностного листка у 15 пациентов с рефрактерной посттравматической глаукомой. Нормализация ВГД достигнута в 14 (93,3%) случаях в сроки наблюдения от 6 до 15 месяцев [10].

Таким образом, полученные нами результаты были ниже, чем у взрослых пациентов с рефрактерными глаукомами, и сходными с наблюдаемыми при неоваскулярной глаукоме. Очевидно, это обусловлено наличием целого комплекса факторов риска избыточного рубцевания при ПУГ у детей. Следует отметить, что применение 5-фторурацила для профилактики избыточной пролиферации при ПУГ у детей, по нашим данным, оказалось более эффективным, чем имплантация дренажа Глаутекс — компенсация ВГД достигнута в 100, 92, 90 и 86% из 17 случаев через 6, 12, 18 и 24 месяца после операции соответственно [11].

Заключение

Модифицированная СТЭ с имплантацией дренажа Глаутекс, особенно проведенная в качестве повторного гипотензивного вмешательства, недостаточно эффективна у детей с ПУГ в силу чрезвычайно интенсивного избыточного рубцевания в экстрасклеральной и склеральной зонах операции при данной форме глаукомы. Необходимы дальнейшие исследования с целью поиска эффективных методов хирургического лечения и профилактики избыточной пролиферации при ПУГ у детей.

Литература

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. Медицина, 2000.
2. Foster C.S., Havrlikova K., Baltatzis S., Christen W.G., Merayo-Llves J. Secondary glaucoma in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(5):576-579. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078005576.x.
3. Kaur S., Kaushik S., Singh Pandav S. Pediatric Uveitic Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2013; 7(3):115-117. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1147.
4. Kontaniemi K., Sihto-Kauppi K. Occurrence and management of ocular hypertension and secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: An observational series of 104 patients. *Clin Ophthalmol.* 2007; 1(4):455-459.
5. Sijssens K.M., Rothova A., Berendschot T.T., de Boer J.H. Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis. *Ophthalmology.* 2006; 113(5):853-859. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.01.043>.
6. Stroh I.G., Moradi A., Burkholder B.M., Hornbeak D.M., Leung T.G., Thorne J.E. Occurrence of and risk factors for ocular hypertension and secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 25(4):503-512. doi: 10.3109/09273948.2016.1142573.
7. Слонимский А.Ю., Алексеев И.Б., Долгий С.С. Новые возможности профилактики избыточного рубцевания в хирургии глауком. *Офтальмология.* 2012; 9(3):36-40.
8. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И. Анализ эффективности фистулизирующих операций с дренажом "Глаутекс". *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2017; 2:82-85.
9. Сулеева Б.О., Иманбаева С.С., Джапаркулов А.Е., Николайчук Л.Н., Рыстанбаева А.Н. Оптимизация хирургического лечения глаукомы: опыт применения дренажа "Глаутекс". 2015. Размещено на <http://www.allbest.ru/> (ссылка https://revolution.allbest.ru/medicine/00568093_0.html).
10. Степанов А.В., Тедеева Н.Р., Гамзаева У.Ш., Луговкина К.В. Новая дренажная операция для лечения рефрактерной посттравматической глаукомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2015; 8(2):54-58.
11. Хватова А.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В. Эффективность трабекулэктомии с применением цитостатиков в лечении постувеальной глаукомы у детей. *Офтальмохирургия.* 2002; 3:37-40.

References

1. Katargina L.A., Khvatova A.V. Jendogennye uveity u detej i podrostkov. [Endogenous uveitis in children and adolescents]. *Medicine*, 2000. (In Russ.).
2. Foster C.S., Havrlikova K., Baltatzis S., Christen W.G., Merayo-Llves J. Secondary glaucoma in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(5):576-579. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078005576.x.
3. Kaur S., Kaushik S., Singh Pandav S. Pediatric Uveitic Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2013; 7(3):115-117. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1147.
4. Kontaniemi K., Sihto-Kauppi K. Occurrence and management of ocular hypertension and secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: An observational series of 104 patients. *Clin Ophthalmol.* 2007; 1(4):455-459.
5. Sijssens K.M., Rothova A., Berendschot T.T., de Boer J.H. Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis. *Ophthalmology.* 2006; 113(5):853-859. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.01.043>.
6. Stroh I.G., Moradi A., Burkholder B.M., Hornbeak D.M., Leung T.G., Thorne J.E. Occurrence of and risk factors for ocular hypertension and secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 25(4):503-512. doi: 10.3109/09273948.2016.1142573.
7. Slonimsky A.Yu., Alekseev I.B., Dolgiy S.S. New possibilities for preventing excessive scarring in glaucoma surgery. *Ophthalmology.* 2012; 9(3):36-40. (In Russ.).
8. Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. Analysis of the efficacy of fistulizing operations with Glautex drainage. *RJM Clinical ophthalmology.* 2017; 2:82-85. (In Russ.).
9. Suleeva B.O., Imanbaeva S.S., Dzhabarkulov A.E., Nikolaychuk L.N., Rystanbaeva A.N. Optimization of surgical treatment of glaucoma: the experience of the drainage "Glautex." 2015. It is placed on <http://www.allbest.ru/> (link https://revolution.allbest.ru/medicine/00568093_0.html). (In Russ.).
10. Stepanov A.V., Tedeeva N.R., Gamzaeva U.S., Lugovkina K.V. A new drainage operation for the treatment of refractory post-traumatic glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal.* 2015; 8(2):54-58. (In Russ.).
11. Khvatova A.V., Katargina L.A., Denisova E.V. Efficacy of trabeculectomy with the use of cytostatics in the treatment of uveitic glaucoma in children. *Ophthalmic surgery.* 2002; 3:37-40. (In Russ.).

Поступила / Received / 13.03.18

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)
- 👁️ Гиалуроновая кислота 0,2% (уно-дозы)
- 👁️ 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

ЗАЖИВЛЕНИЕ РОГОВИЦЫ

- 👁️ Декспантенол способствует заживлению
- 👁️ Карбомер (гелевая форма): облегчает неприятные ощущения, пролонгирует контакт действующего вещества с роговицей

Максимальная концентрация
декспантенола 5%¹



Гель глазной 5 г и 10 г

Лекарственное средство,
Рег. № ПН 015847/01 от 30.09.2009.

Регенерация

1. Максимальная концентрация среди глазных форм на рынке РФ 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), март 2018

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

Эндоскопическая лазерная циклопластика в лечении закрытоугольной глаукомы с плоской радужкой

Маркова А.А., врач-офтальмолог отделения амбулаторной хирургии и консервативных методов лечения¹;

Горбунова Н.Ю., кандидат медицинских наук, заведующая глаукомным отделением^{1,2};

Поздеева Н.А., доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе^{1,2}.

¹Чебоксарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, 428028, Российская Федерация, Чебоксары, пр. Тракторостроителей, д. 10;

²ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, 428032, Российская Федерация, Чебоксары, ул. Красная площадь, д. 3.

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

Для цитирования: Маркова А.А., Горбунова Н.Ю., Поздеева Н.А. Эндоскопическая лазерная циклопластика в лечении закрытоугольной глаукомы с плоской радужкой. Национальный журнал глаукома. 2018; 3:41-49.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить эффективность и безопасность эндоскопической лазерной циклопластики в лечении пациентов с закрытоугольной глаукомой (ЗУГ) с плоской радужкой.

МЕТОДЫ. Исследование включает 15 пациентов (13 женщин, 2 мужчин, 23 глаза) с ЗУГ с плоской радужкой. В 24,7% случаев наблюдалась I стадия глаукомы, в 34,8% — II, в 30,4% — III стадия. Средний возраст пациентов составлял $69,1 \pm 8,7$ года. Уровень внутриглазного давления (ВГД) до операции на фоне гипотензивной терапии колебался от 17 до 30 мм рт.ст. (среднее значение $22 \pm 3,4$ мм рт.ст.). Среднее количество закапываний составляло $3,1 \pm 1,8$. Всем пациентам выполняли тонометрию, тонографию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка и ультразвуковую биомикроскопию (УБМ). Срок наблюдения составил 3 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех пациентов отмечено улучшение остроты зрения в послеоперационном периоде. Во всех случаях наблюдалось снижение уровня ВГД с $22 \pm 3,4$ до операции

до $19,3 \pm 2,2$ мм рт.ст. через 3 месяца и повышение коэффициента легкости оттока с $0,18 \pm 0,06$ мм³/мин·мм рт.ст. (до операции) до $0,34 \pm 0,05$ мм³/мин·мм рт.ст. через 3 месяца. По результатам ОКТ, через 3 месяца угол передней камеры (УПК) открыт, средняя ширина его составляет $32,6 \pm 3,5^\circ$. При проведении УБМ наблюдалось увеличение морфометрических показателей передней камеры на фоне уменьшения средней длины цилиарных отростков с $512,1 \pm 118,6$ до операции до $403,3 \pm 112,4$ мкм через 3 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. После проведения эндоскопической лазерной циклопластики во всех случаях наблюдалось снижение уровня ВГД без применения гипотензивной терапии и открытие УПК, что позволило избежать развития приступов повышения ВГД и прогрессирования глаукомного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная закрытоугольная глаукома с плоской радужкой, эндоскопическая лазерная циклопластика, внутриглазное давление.

Для контактов:

Маркова Анна Александровна, e-mail: dr.anya@list.ru

ENGLISH

Endoscopic laser cycloplasty in treatment of patients with angle-closure glaucoma and plateau iris

MARKOVA A.A., M.D., Ambulatory surgery and Conservative Treatment Department¹;

GORBUNOVA N.Y., Ph.D., Head of the Glaucoma Department^{1,2};

POZDEYEVA N.A., Med.Sc.D., Deputy Director for Science^{1,2}.

¹Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 10 pr. Tractorostroiteley, Cheboksary, Russian Federation, 428028;

²Postgraduate Medical Institute, 3 Red Square, Cheboksary, Russian Federation, 428032.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Markova A.A., Gorbunova N.Y., Pozdeyeva N.A. Endoscopic laser cycloplasty in treatment of patients with angle-closure glaucoma and plateau iris. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2018; 3:41-49.

Abstract

PURPOSE: To study efficacy and safety of endoscopic laser cycloplasty in treatment of patients with angle-closure glaucoma with plateau iris.

METHODS: The study included 15 patients (23 eyes) with angle-closure glaucoma with plateau iris, 13 women, 2 men. Mild glaucoma was diagnosed in 24.7% of cases; moderate — in 34.8 %; advanced — in 30.4 %. Mean age was 69.1±8.7 years. Intraocular pressure (IOP) level before surgery with medical therapy ranged from 17 to 30 mm Hg (mean of 22±3.4 mm Hg). Mean number of hypotensive instillations used by the patients — 3.1±1.8. During the postoperative period all patients underwent tonometry, tonography, anterior segment OCT and ultrasonic biomicroscopy (UBM). Follow-up period was 3 months.

RESULTS: All patients had an improvement of visual acuity during the postoperative period. In all cases we observed

a decrease in IOP from 22±3.4 mm Hg (before surgery) to 19.3±2.2 mm Hg (in 3 months) and an increase of the aqueous humor outflow facility coefficient from 0.18±0.06 mm³/min·mm Hg (prior to the surgery) to 0.34±0.05 mm³/min·mm Hg (in 3 months). According to OCT data in 3 months, the anterior chamber angle remained open with a mean width of 32.6±3.5 degrees. UBM results showed an increase in morphometric values of the anterior chamber angle with a reduction in ciliary processes length from 512.1±118.6 μm before surgery to 403.3±112.4 in 3 months.

CONCLUSION: Endoscopic laser cycloplasty in all the cases allowed for IOP reduction without hypotensive therapy and glaucoma progression halt due to opening of the anterior chamber angle and eliminating risk of IOP increase.

KEYWORDS: angle-closure glaucoma, plateau iris, endoscopic laser cycloplasty, intraocular pressure.

Глаукома по праву считается одной из наиболее тяжелых глазных патологий, приводящих к значительному снижению зрения и инвалидизации. По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в 2009 г. общая пораженность населения среди лиц старше 40 лет составляет 1,5% [1], первичная заболеваемость взрослого населения выросла по сравнению с 2002 г. на 22,6% [2]. Заболевание находится на 4 месте среди причин развития слепоты в мире, и количество ослепших от глаукомы составляет 13% от общего числа слепых на Земле [3].

Одной из форм является первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ), которая характеризуется более неблагоприятным прогнозом, возникает, как правило, у лиц старше 40 лет и составляет 20-30% всех случаев [4]. В основе патогенеза ЗУГ — временная или постоянная блокада дренажной системы

в углу передней камеры (УПК) корнем радужки или гониосинехиями.

Различают три основных патогенетических механизма блокады УПК: блокада на уровне радужки (относительный зрачковый блок), которая встречается наиболее часто, на уровне цилиарного тела (синдром плоской радужки) и на уровне хрусталика (хрусталиковый блок) [5].

Одной из форм является закрытоугольная глаукома с плоской радужкой, которая, по данным различных авторов, выявляется примерно в 30% случаев ПЗУГ [6]. В основе патогенеза заболевания лежит аномалия строения и положения радужки и цилиарного тела. В этом случае корень радужки короткий, а отростки цилиарного тела увеличены в размере и ротированы вперед. Это приводит к механическому смещению корня радужки, сужению или полному закрытию УПК за счет перифе-

рической складки радужки и затруднению оттока внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть [7]. Помимо этого, корень радужки смещается кпереди относительно ресничной части цилиарного тела, что еще больше закрывает УПК. В результате затрудняется отток внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть, что вызывает повышение внутриглазного давления (ВГД) и развитие глаукомы.

Существуют различные способы лечения ПЗУГ с плоской радужкой, одним из которых является медикаментозная терапия. В ряде работ было продемонстрировано, что в 43% случаев у пациентов на фоне применения пилокарпина наблюдались повторные приступы глаукомы, увеличение продолжительности передних синехий и прогрессирование глаукомной нейропатии. Это позволило авторам сделать вывод о малой эффективности долгосрочной терапии [8, 9].

В лечении ПЗУГ с плоской радужкой используются лазерные операции, такие как лазерная иридэктомия и аргоновая лазерная иридопластика [10]. Однако их выполнение не изменяет анатомическую особенность строения и положения цилиарного тела и его отростков, следовательно, не способствует обратному смещению корня радужки и открытию трабекулярной зоны, что было подтверждено в ряде исследований [11-13].

Патогенетически обосновано у этой категории пациентов выполнение факэмульсификации катаракты или прозрачного хрусталика [14, 15]. Однако Tran et al. провели ультразвуковое исследование переднего отрезка до и после экстракции катаракты на глазах с синдромом плоской радужки, и ни в одном случае исследование не показало изменение конфигурации цилиарного тела, несмотря на то что глубина передней камеры увеличивалась, а угол был открытым [16].

Следовательно, большой интерес представляют хирургические вмешательства, способные устранить патогенетический механизм закрытия угла передней камеры, а именно положение отростков цилиарного тела. К таковым относится эндоскопическая лазерная коагуляция цилиарных отростков, которая была разработана в начале 90-х годов прошлого столетия как способ лечения различных форм глаукомы. С тех пор появилось множество публикаций, показывающих эффективность и безопасность этого метода, применяемого как самостоятельно, так и в комбинации с экстракцией катаракты [17-32].

В течение последних нескольких лет стали появляться зарубежные статьи о применении эндоскопической циклофотокоагуляции (ЭЦФК) в качестве способа лечения ЗУГ с плоской радужкой (эндоскопическая лазерная циклопластика) [33-36], суть которой заключается в воздействии на цилиарные отростки лазером низкой мощности в области их средней и задней трети. Это приводит к их сокра-

щению и смещению назад, соответственно в этом же направлении подтягивается корень радужки и тем самым открывается УПК и трабекулярная сеть. Помимо этого механизма не исключается гипотензивный эффект за счет частичного снижения продукции внутриглазной жидкости.

Цель работы — изучение эффективности и безопасности эндоскопической лазерной циклопластики в лечении больных ЗУГ с плоской радужкой.

Материалы и методы

Было прооперировано 15 пациентов (13 (85%) женщин и 2 (15%) мужчин, 23 глаза) с ЗУГ с плоской радужкой на разных стадиях развития. Средний возраст больных — $69,1 \pm 8,7$ года. В 24,7% случаев наблюдалась I стадия глаукомы, в 34,8% — II, в 30,4% — III стадия. Все пациенты до операции применяли гипотензивную терапию, среднее количество закапываний в сутки — $3,1 \pm 1,8$.

В 8 (35%) случаях пациентам ранее была выполнена базальная лазерная иридэктомия, в 4 (17%) — глубокая склерэктомия, в 2 (9%) — лазерная гониопластика, в 9 (39%) — оперативного вмешательства ранее не проводилось.

До и после оперативного вмешательства проводили визо- и рефрактометрию, ультразвуковую биометрию, измерение ВГД при помощи тонометра Маклакова, тонографию с использованием тонографа Model 30 Classic («Medtronic Solan Assistance», США), исследование лабильности зрительного нерва, компьютерную периметрию с помощью периметра Oculus («Optikgeräte GmbH», Германия), измерение количества белка и клеток воспаления во влаге передней камеры на приборе FC-2000 («Kowa», Япония), оптическую когерентную томографию переднего отрезка на приборе Visante OCT Model 1000 («Carl Zeiss Meditec Inc.», USA), при помощи ультразвуковой биомикроскопии (УБМ, «Paradigm», США) определяли структуру, толщину цилиарного тела, состояние угла передней камеры, положение цилиарных отростков до вмешательства и после проведения лазерной операции в восьми меридианах.

Некорректируемая острота зрения (НКОЗ) до операции составила $0,3 \pm 0,2$, с коррекцией (КОЗ) — $0,7 \pm 0,3$ по таблице Сивцева.

Уровень ВГД (по Маклакову) до операции был от 17 до 30 мм рт.ст. (в среднем $22 \pm 3,4$ мм рт.ст.).

По данным тонографии, до операции P_0 — $18,3 \pm 3,7$ мм рт.ст., коэффициент легкости оттока C — $0,18 \pm 0,06$ мм³/мин•мм рт.ст., минутный объем продукции водянистой влаги F — $1,4 \pm 0,4$ мм³/мин, коэффициент Беккера — $112,5 \pm 56,9$.

Среднее значение переднезадней оси глаза, по данным ультразвуковой биометрии, составило $22,8 \pm 1,2$ мм, глубины передней камеры — $2,6 \pm 0,4$ мм, толщины хрусталика — $4,7 \pm 0,5$ мм.

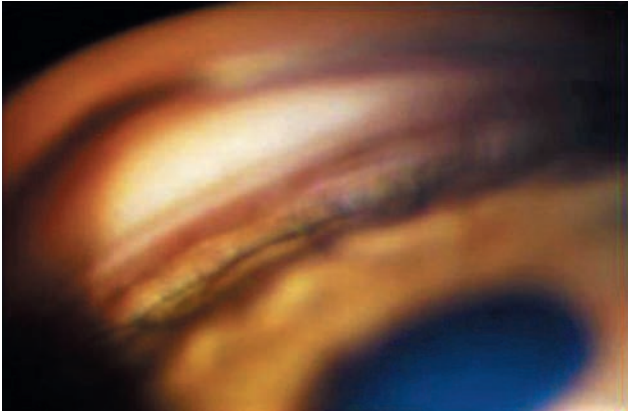


Рис. 1. «Двугорбый» профиль радужки при проведении корнеокомпрессии

Fig. 1. «Two-humped» iris profile during corneal compression

При проведении гониоскопии до операции УПК был закрыт во всех случаях на всем протяжении, при корнеокомпрессии выявлялся характерный «двугорбый» профиль радужки, трабекулярная зона оставалась прикрытой прикорневой складкой радужки (рис. 1).

По данным ОСТ Visante, УПК до операции закрыт во всех отведениях, средняя глубина передней камеры — $2,2 \pm 0,4$ мм (рис. 2).

По данным лазерной тиндалеметрии, средний показатель потока белка — $10,8 \pm 3,8$ ф/мс (нормальное значение $3,05 \pm 0,94$ ф/мс в $0,5 \text{ мм}^3$) [37].

При проведении ультразвуковой биомикроскопии УПК закрыт, наблюдается прямой профиль радужки, сужение иридоцилиарной борозды, вплоть до её полного закрытия, цилиарные отростки массивные и ротированы в заднюю камеру. При проведении морфометрических измерений дистанция «трабекула - радужка 250» не определялась, дистанция «трабекула - радужка 500» составила $63,5 \pm 21,1$ мкм, «трабекула - цилиарные отростки 500» — $519,9 \pm 54,5$ мкм, глубина задней камеры — $412,9 \pm 93,4$ мкм, максимальная длина цилиарных отростков — $512,1 \pm 118,6$ мкм (рис. 3, 4).

Первым этапом всем пациентам проводилась ультразвуковая факоэмульсификация катаракты по стандартной методике через роговичный разрез 2,2 мм с использованием системы Infiniti Vision System («Alcon», США). После имплантации интраокулярной заднекамерной линзы всем пациентам выполнялась интраоперационная гониоскопия, которая показывала, что, несмотря на углубление передней камеры, сохраняется прикорневая складка радужки, закрывающая трабекулярную зону. После этого в переднюю камеру и под радужку вводили адгезивный вискоэластичный препарат для механического расширения прикорневой зоны радужки и лучшей визуализации цилиарных отростков. Эндоциклопластику выполняли с использованием

эндоскопической системы Endo Optiks («Beaver Visitec», США), которая имеет рабочий зонд, включающий канал для лазера длиной волны 810 нм, гелий-неоновый луч прицела, эндоволоконное освещение в виде ксеноновой лампы мощностью 175 Вт и видеокамеру. В нашем случае применялся прямой зонд 20 G через роговичный тоннель для факоэмульсификации (заявка на патент RU 2017130955).

Эндонаконечник располагали перпендикулярно цилиарным отросткам (ЦО), коагулируя их среднюю и заднюю часть. Начальная мощность лазерного излучения соответствовала 250 мВт, при необходимости её увеличивали на 50 мВт до достижения необходимого эффекта, который заключался в побелении и сокращении ЦО и подтягивании их и корня радужки к плоской части цилиарного тела. Нами применялись параметры: мощность — от 250 до 400 мВт (среднее значение $331,3 \pm 54,4$ мВт), непрерывный режим воздействия, протяженность лазерного воздействия 7-8 часовых меридианов (от 14-15 до 21-22 ч), среднее количество коагулятов — 36. После коагуляции остатки вискоэластика удаляли вымыванием 0,9% физиологическим раствором. После окончания процедуры выполняли субконъюнктивальную инъекцию антибиотика и глюкокортикостероида.

Всем пациентам после операции в течение четырех недель назначали инстилляцию антибактериальных и нестероидных противовоспалительных препаратов. Гипотензивную терапию назначали в течение 3 недель после операции.

Статистическая обработка результатов исследования заключалась в подсчете среднего арифметического значения (М), стандартного отклонения среднего арифметического значения (σ). В таблицах информация представлена в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и обсуждение

Ни в одном случае интраоперационных осложнений отмечено не было. На следующий день после операции в 1 (4,4%) случае отмечена воспалительная реакция (нити фибрина в передней камере), которая купировалась на следующий день после медикаментозной терапии, в 2 (8,7%) случаях — небольшой отек роговицы, проходящий на фоне медикаментозной терапии на 4-5 сутки после операции. На момент повторного осмотра (через 1 месяц) осложнений отмечено не было.

После операции острота зрения значительно повысилась в 22 случаях (95,7%), в одном случае выраженного улучшения отмечено не было, что было связано с выраженной стадией глаукомной оптической нейропатии. Показатели изменения остроты зрения представлены в табл. 1.

Показатели компьютерной периметрии и лабильности зрительного нерва за исследуемый период значительно не изменились ни в одном случае.

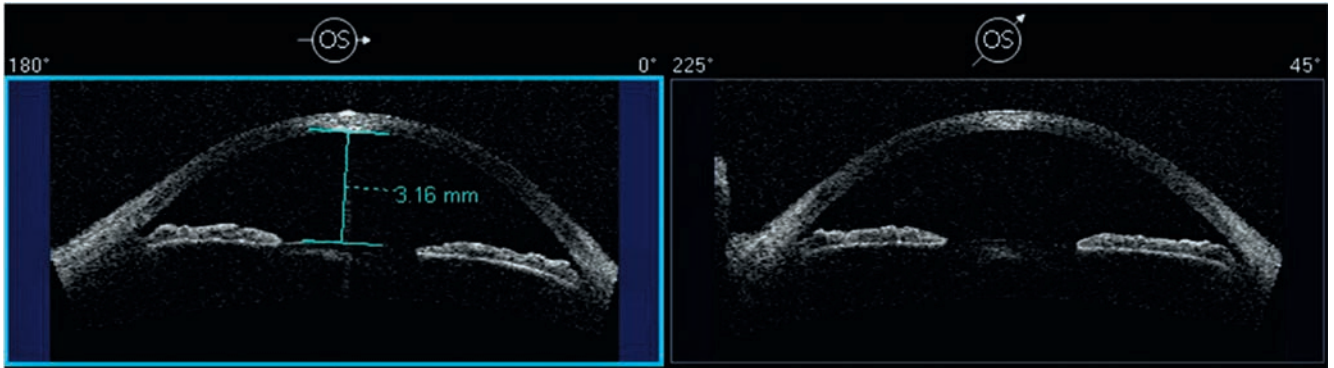


Рис. 2. ОКТ до вмешательства: глубина передней камеры 3,16 мм; визуализируется прикорневая складка радужки, прикрывающая УПК, а также плоский профиль радужки

Fig. 2. OCT prior to surgery: anterior chamber depth — 3.16 mm; an iridial fold near the root, closing the anterior chamber angle (ACA) as well as plateau iris can be visualized

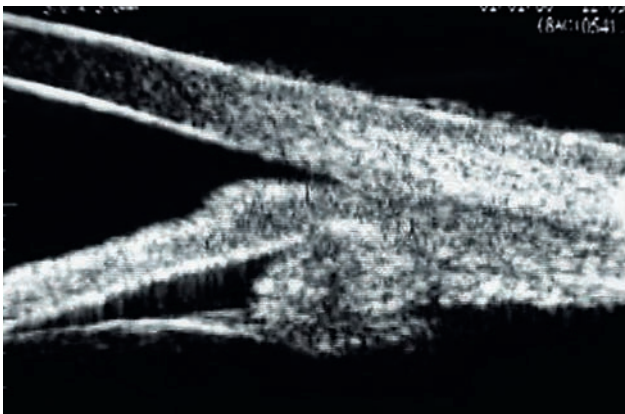


Рис. 3. УБМ до операции: УПК закрыт, массивные роти- рованные цилиарные отростки, сужение иридоцили- арной борозды, прямой профиль радужки с прикорневой складкой, переднее положение корня радужки

Fig. 3. UBM before the operation: ACA is closed, massive ro- tated ciliary processes, iridociliary space narrowing, plateau iris, an iridial folding near the root, anteriorly displaced iris root



Рис. 4. Максимальная длина цилиарных отростков до операции 670 мкм

Fig. 4. Maximum ciliary processes length before the operation — 670 mkm

Таблица 1. Показатели остроты зрения до и после вмешательства

Table 1. Visual acuity before and after the operation

	До операции <i>Before the operation</i>	После операции <i>After the operation</i>	Через 1 месяц <i>1 month after</i>	Через 3 месяца <i>3 months after</i>
НКОЗ NCVA	0,3±0,2	0,7±0,3	0,6±0,2	0,6±0,1
КОЗ BCVA	0,7±0,3	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,2

После операции отмечалось достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня ВГД во всех случаях, средний уровень на следующий день после операции составил $17,7 \pm 1,5$ мм рт.ст., через 1 месяц — $18,4 \pm 2,8$ мм рт.ст., через 3 месяца — $19,3 \pm 2,2$ мм рт.ст.

Всем пациентам помимо противовоспалительной терапии рекомендовалось закапывание гипотензивных капель в течение 3 недель после операции.

При осмотре через 1 месяц один человек применял инстилляцию гипотензивных капель (двукратная инстиляция фиксированной комбинации β -блокатор + ингибитор карбоангидразы) по рекомендации офтальмолога по месту жительства (со слов пациента, было зафиксировано повышение ВГД до 22 мм рт.ст. при измерении по Маклакову), один пациент через 2 месяца после операции

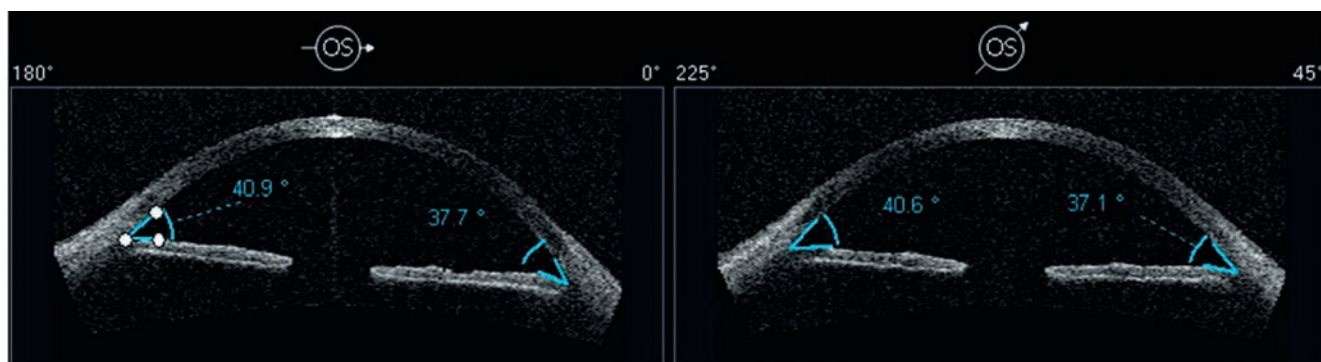


Рис. 5. Оптическая когерентная томография через 3 месяца после операции (УПК открыт, ширина УПК колеблется от 37 до 41°).

Fig. 5. OCT 3 months after the surgery (ACA is open with a width of 37-41°)

Таблица 2. Показатели тонографии до и после вмешательства

Table 2. Tonography before and after the operation

	P_o , мм рт.ст. (mm Hg)	C , мм ³ /мин·мм рт.ст. (mm ³ /min·mm Hg)	F , мм ³ /мин (mm ³ /min)	КБ P_o/C
До операции Before the operation	18,3±3,7	0,18±0,06	1,4±0,4	112,5±56,9
1 месяц после операции 1 month after	14,6±2,1	0,3±0,05	1,1±0,6	63,7±16,0
3 месяца после операции 3 months after	15,3±2,7	0,34±0,05	1,8±0,9	45,9±9,9

Таблица 3. Глубина передней камеры по результатам оптической когерентной томографии

Table 3. Anterior chamber depth according to OCT data

	До операции Before the operation	После операции After the operation	Через 1 месяц 1 month after	Через 3 месяца 3 months after
Глубина передней камеры, мм	2,2±0,4	3,4±0,4	3,5±0,2	3,3±0,4
Ширина УПК, градусы	закрит во всех отведениях	32,8±4,7	29,6±5,2	32,6±3,5

Таблица 4. Динамика морфометрических показателей по данным УБМ

Table 4. Morphometric parameters dynamics according to UBM data

	До операции Before the operation	Через 1 месяц после операции 1 month after the operation	Через 3 месяца после операции 3 months after the operation
Дистанция «трабекула – радужка 250», мкм «trabecula – iris 250» distance, mkm	не определялась n/m	155,5±20,2	168,1±30,7
Дистанция «трабекула – радужка 500», мкм «trabecula – iris 500» distance, mkm	63,5±21,1	274,6±43,7	283,6±77,2
Дистанция «трабекула – цилиарные отростки 500», мкм «trabecula – ciliary processes 250» distance, mkm	519,9±54,5	761,1±65,7	864,8±91,8
Глубина задней камеры, мкм Posterior chamber depth, mkm	412,9±93,4	574,2±68,8	595,8 ±93,3
Максимальная длина цилиарных отростков, мкм Maximum ciliary processes length, mkm	512,1±118,6	408±104,9	403,3±112,4

самостоятельно начал закапывание β -блокатора без рекомендации офтальмолога. В обоих случаях гипотензивная терапия была отменена под контролем ВГД. Во всех остальных случаях (22 случая — 95,7%) измерение ВГД через 1 месяц происходило без применения гипотензивной терапии.

Через 3 месяца наблюдения компенсация ВГД без гипотензивной терапии наблюдалась у 22 (95,7%) пациентов. В одном (4,4%) случае зафиксировано повышение ВГД до 26 мм рт.ст. При проведении гониоскопии УПК был открыт, отмечалась умеренно выраженная пигментация его структур. Учитывая, что у пациента имели место далеко зашедшая стадия глаукомы (III), субкомпенсация ВГД и единственно видящий глаз, была выполнена непроникающая глубокая склерэктомия по стандартной методике с последующей компенсацией ВГД в послеоперационном периоде.

Изменения показателей тонографии представлены в табл. 2.

После операции наблюдалось улучшение показателя легкости оттока внутриглазной жидкости, что связано с открытием трабекулярной зоны в УПК. Что касается показателя продукции водянистой влаги, то значительного его снижения не отмечалось из-за небольшой мощности и протяженности лазерного излучения.

По результатам оптической когерентной томографии переднего отрезка помимо увеличения глубины передней камеры наблюдалось открытие УПК (рис. 5).

Динамика изменений по результатам оптической когерентной томографии переднего отрезка представлена в табл. 3.

По данным УБМ, наблюдалось открытие УПК, углубление передней и задней камеры, увеличение дистанции «трабекула - цилиарные отростки», что говорит об изменении положения ресничной части цилиарного тела и устранении передней ротации цилиарных отростков, а также снижение максимальной длины цилиарных отростков в области воздействия (рис. 6, 7).

Изменения морфометрических показателей в области воздействия, по результатам УБМ, показаны в табл. 4.

Наблюдается увеличение всех морфометрических показателей передней и задней камеры на фоне снижения максимальной длины цилиарных отростков.

Обсуждение

Во всех случаях после проведения ультразвуковой факоэмульсификации в комбинации с ЭЦФК в послеоперационном периоде получено улучшение остроты зрения, снижение уровня ВГД и открытие угла передней камеры. Последнее обусловлено коагуляцией роторированных вперед цилиарных

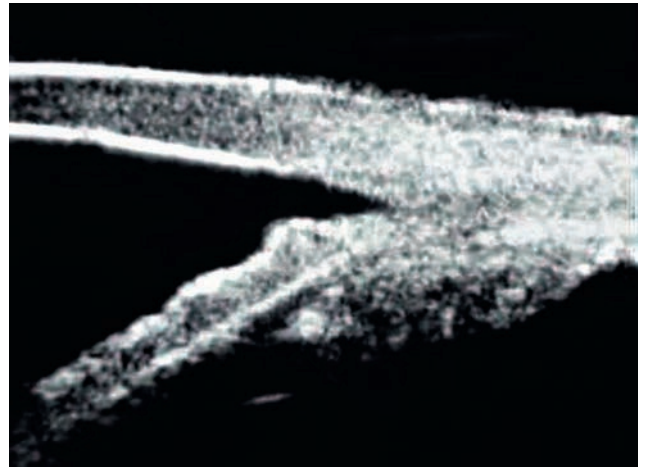


Рис. 6. УБМ через 1 месяц после операции: УПК открыт, наблюдается уменьшение размеров цилиарного тела и отростков, увеличение глубины передней и задней камеры, отсутствует прикорневая складка радужки

Fig. 6. UBM 1 month after the operation: ACA is opened, ciliary body and ciliary processes decreased in size, anterior and posterior chambers increased in depth, no iridial folding near the root is observed

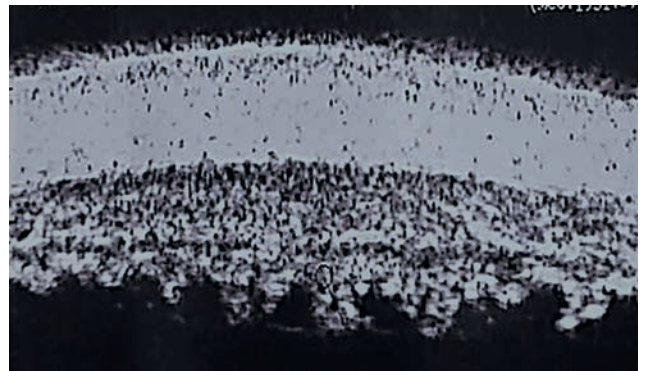


Рис. 7. Максимальная длина цилиарных отростков через 1 месяц после операции 473 мкм

Fig. 7. Maximum ciliary processes length 1 month after the operation — 473 mkm

отростков, сопровождающейся их подтягиванием и смещением назад. Это в свою очередь приводило к оттягиванию корня радужки и открытию угла передней камеры. Гипотензивный эффект был достигнут за счет открытия трабекулярной зоны и частичного снижения продукции водянистой влаги. Ни в одном случае в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось выраженной воспалительной реакции или гипотонии, что связано с небольшой мощностью лазерного воздействия и небольшой протяженностью коагуляции. В раннем послеоперационном периоде (через 3 мес.) наблюдалась компенсация ВГД без применения гипотензивной терапии на фоне стабильных показателей остроты зрения.

Заключение

Таким образом, эндоскопическая лазерная циклопластика показала себя как эффективный, малотравматичный и безопасный метод лечения ЗУТ с плоской радужкой на ранних стадиях развития заболевания при нормализованном или умеренно повышенном ВГД на фоне применения гипотензивной терапии.

Литература

1. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Cons. Medicum*. 2001; 3:3-9.
2. ФГУ «ЦНИИОИЗ Росздрав» Заболеваемость населения России в 2009 году. Статистические материалы. Часть II. М.: 2010.
3. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
4. Аветисов С.Э. Офтальмология. Национальное руководство. Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 944.
5. Файзилова У.С. Застытоугольная глаукома: диагностика, клиника и лечение. Дискуссионный клуб. *Российская офтальмология онлайн*. 2012; 5.
6. Yoshiaki K., Mochizuki H., Kusanagi K. Plateau Iris. Glaucoma. Basic and Clinical Concepts. 2011; 523-534. doi: org/10.5772/18917.
7. Llinas A., Dorairaj S., Liebmann J., Ritch R. Plateau iris syndrome in a child. *Eye*. 2008; 22:597-602. doi: org/10.1038/sj.eye.6703088.
8. Pavlin C.J., Foster F.S. Plateau iris syndrome: changes in angle opening associated with dark, light, and pilocarpine administration. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(3):288-291. doi: org/10.1016/s0002-9394(99)00149-x.
9. Yasuda N., Kageyama M. The long-term effects of local medication on intraocular pressure control in primary angle-closure glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1998; 92(10):1644-1649.
10. Kumar R.S., Baskaran M., Chew P.T., Friedman D.S. et al. Prevalence of plateau iris in primary angle closure suspects an ultrasound biomicroscopy study. *Ophthalmology*. 2008; 115(3):430-434.
11. Filho D.A., Cronemberger S., Merula R.V., Calixto N. Plateau Iris. *Arq Bras Oftalmol*. 2008; 71(5):752-758. doi: org/10.1590/s0004-27492008000500029.
12. Polikoff L.A., Chanis R.A., Toor A., Ramos-Esteban J.C. et al. The effect of laser iridotomy on the anterior segment anatomy of patients with plateau iris configuration. *J Glaucoma*. 2005; 14(2):109-113. doi: org/10.1097/01.jgg.0000151687.96785.03.
13. Choi J.S., Kim Y.Y. Progression of peripheral anterior synechiae after laser iridotomy. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(6):1125-1127. doi: org/10.1016/j.ajo.2005.06.018.
14. Nonaka A., Kondo T., Kikuchi M., Yamashiro K. et al. Angle widening and alteration of ciliary process configuration after cataract surgery for primary angle closure. *Ophthalmology*. 2006; 113(3):437-441. doi: org/10.1016/j.ophtha.2005.11.018.
15. Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Changes in anterior chamber angle width and depth after intraocular lens implantation in eyes with glaucoma. *Ophthalmology*. 2000; 107(4):698-703. doi: org/10.1016/s0161-6420(00)00007-5.
16. Tran H.V., Liebmann J.M., Ritch R. Iridociliary apposition in plateau iris syndrome persists after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135(1):40-43. doi: org/10.1016/s0002-9394(02)01842-1.
17. Азнабаев М.Т., Азнабаев Б.М., Кригер Г.С., Кидралеева С.Г. Эндоскопическая лазеркоагуляция цилиарных отростков у больных с тяжелыми некомпенсированными формами глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 1999; 6:6-7.
18. Berke S.J. Endolaser cyclophotocoagulation in glaucoma management. *Techniques in Ophthalmol*. 2006; 4(2):74-81. doi: org/10.1097/00145756-200606000-00008.
19. Carter B.C., Plager D.A., Neely D.E., Sprunger D.T. et al. Endoscopic diode laser cyclophotocoagulation in the management of aphakic and pseudophakic glaucoma in children. *J AAPOS*. 2007; 11(1):34-40. doi: org/10.1016/j.jaapos.2006.08.015.

Однако необходимо большее количество случаев с более длительным сроком наблюдения для определения дифференцированного подхода к её применению в зависимости от исходных данных ВГД, показателей оттока внутриглазной жидкости и состояния цилиарного тела.

References

1. Alekseev V.N., Martynova E.B. New approaches to hypotensive therapy of primary open-angle glaucoma. *Cons. Medicum*. 2001; 3:3-9. (In Russ.).
2. Federal research institute «Health organization and informatics» of Ministry of Health of the Russian Federation. Morbidity of population of Russia in 2009. Statistical data. Part II. Moscow, 2010. (In Russ.).
3. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
4. Avetisov S.E. Ophthalmology. National guidelines. [Ophthalmology. National guidelines]. Edited by: S.E. Avetisov, E.A. Egorov, L.K. Moshetova, V.V. Neroev, Kh.P. Takhchidi. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2008: 944 p. (In Russ.).
5. Faizieva Yu.S. Angle-closure glaucoma: diagnosis, clinic and treatment. *Rossiiskaya oftal'mologiya online*. 2012; 5. (In Russ.). Available from: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?10291>
6. Yoshiaki K., Mochizuki H., Kusanagi K. Plateau Iris. Glaucoma. Basic and Clinical Concepts. 2011; 523-534. doi: org/10.5772/18917.
7. Llinas A., Dorairaj S., Liebmann J., Ritch R. Plateau iris syndrome in a child. *Eye*. 2008; 22:597-602. doi: org/10.1038/sj.eye.6703088.
8. Pavlin C.J., Foster F.S. Plateau iris syndrome: changes in angle opening associated with dark, light, and pilocarpine administration. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(3):288-291. doi: org/10.1016/s0002-9394(99)00149-x.
9. Yasuda N., Kageyama M. The long-term effects of local medication on intraocular pressure control in primary angle-closure glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1998; 92(10):1644-1649.
10. Kumar R.S., Baskaran M., Chew P.T., Friedman D.S. et al. Prevalence of plateau iris in primary angle closure suspects an ultrasound biomicroscopy study. *Ophthalmology*. 2008; 115(3):430-434.
11. Filho D.A., Cronemberger S., Merula R.V., Calixto N. Plateau Iris. *Arq Bras Oftalmol*. 2008; 71(5):752-758. doi: org/10.1590/s0004-27492008000500029.
12. Polikoff L.A., Chanis R.A., Toor A., Ramos-Esteban J.C. et al. The effect of laser iridotomy on the anterior segment anatomy of patients with plateau iris configuration. *J Glaucoma*. 2005; 14(2):109-113. doi: org/10.1097/01.jgg.0000151687.96785.03.
13. Choi J.S., Kim Y.Y. Progression of peripheral anterior synechiae after laser iridotomy. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(6):1125-1127. doi: org/10.1016/j.ajo.2005.06.018.
14. Nonaka A., Kondo T., Kikuchi M., Yamashiro K. et al. Angle widening and alteration of ciliary process configuration after cataract surgery for primary angle closure. *Ophthalmology*. 2006; 113(3):437-441. doi: org/10.1016/j.ophtha.2005.11.018.
15. Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Changes in anterior chamber angle width and depth after intraocular lens implantation in eyes with glaucoma. *Ophthalmology*. 2000; 107(4):698-703. doi: org/10.1016/s0161-6420(00)00007-5.
16. Tran H.V., Liebmann J.M., Ritch R. Iridociliary apposition in plateau iris syndrome persists after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135(1):40-43. doi: org/10.1016/s0002-9394(02)01842-1.
17. Aznabaev M.T., Aznabaev B.M., Kriger G.S., Kidraleeva S.G. Endoscopic laser photocoagulation of the ciliary processes in patients with severe uncompensated forms of glaucoma. *Vestn oftal'mol* 1999; 6:6-7. (In Russ.).
18. Berke S.J. Endolaser cyclophotocoagulation in glaucoma management. *Techniques in Ophthalmol*. 2006; 4(2):74-81. doi: org/10.1097/00145756-200606000-00008.
19. Carter B.C., Plager D.A., Neely D.E., Sprunger D.T. et al. Endoscopic diode laser cyclophotocoagulation in the management of aphakic and pseudophakic glaucoma in children. *J AAPOS*. 2007; 11(1):34-40. doi: org/10.1016/j.jaapos.2006.08.015.

20. Clement C.I., Kampougeris G., Ahmed F., Cordeiro M.F. et al. Combining phacoemulsification with endoscopic cyclophotocoagulation to manage cataract and glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013; 41(6):546-551. doi: org/10.1111/ceo.12051.
21. Francis B.A., Kawji A.S., Vo N.T., Dustin L. et al. Endoscopic cyclophotocoagulation in the management of uncontrolled glaucoma with prior aqueous tube shunt. *J Glaucoma.* 2011; 20(8):523-527. doi: org/10.1097/jjg.0b013e3181f46337.
22. Gowri J.M., Praveen R.M., Krishna R.M., Vinay V.K. et al. A study of endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucomas. *Indian J Ophthalmol.* 2009; 57(2):127-132. doi: org/10.4103/0301-4738.45502.
23. Huang T., Wang Y.J., Chen J.Q., Yu M.B. et al. Effect of endocyclophotocoagulation on survival of corneal grafts. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2007; 43(4):313-318.
24. Chen J., Cohn R.A., Lin S.C., Cortes A.E. et al. Endoscopic photocoagulation of the ciliary body for treatment of refractory glaucomas. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124(6):787-796. doi: org/10.1016/s0002-9394(14)71696-4.
25. Kahook M.Y., Noecker R.J. Endoscopic cyclophotocoagulation. *Glaucoma today.* 2006; 11:24-29.
26. Lee P.F. Argon laser photocoagulation of the ciliary processes in cases of aphakic glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1979; 97(11):2135-2138. doi: org/10.1001/archophth.1979.01020020453008.
27. Lima F.E., Carvalho D.M., Avila M.P. Phacoemulsification and endoscopic cyclophotocoagulation as primary surgical procedure in coexisting cataract and glaucoma. *Arq Bras Oftalmol.* 2010; 73(5):419-422.
28. Lindfield D., Ritchie R.W., Griffiths M.F. 'Phaco-ECP': combined endoscopic cyclophotocoagulation and cataract surgery to augment medical control of glaucoma. *BMJ Open.* 2012; 2(3). doi: org/10.1136/bmjopen-2011-000578.
29. Pantcheva M.B., Kahook M.Y., Schuman J.S., Rubin M.W. et al. Comparison of acute structural and histopathological changes of the porcine ciliary processes after endoscopic cyclophotocoagulation and transscleral cyclophotocoagulation. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007; 35(3):270-274. doi: org/10.1111/j.1442-9071.2006.01415.x.
30. Plager D.A., Neely D.E. Intermediate-term results of endoscopic diode laser cyclophotocoagulation for pediatric glaucoma. *J AAPOS.* 1999; 3(3):131-137. doi: org/10.1016/s1091-8531(99)70057-1.
31. Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology.* 1992; 99(12):1823-1828. doi: org/10.1016/s0161-6420(92)31718-x.
32. Yip L.W., Yong S.O., Earnest A., Ji J., Lim B.A. Endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma: an Asian experience. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 37(7):692-697. doi: org/10.1111/j.1442-9071.2009.02120.x.
33. Richter G.M., Coleman A.L. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10:189-206. doi: org/10.2147/opth.s80490.
34. Podbielsky D.W., Varma D.K., Tam D.Y., Ahmed I.I. Endocycloplasty. A new technique for managing angle-closure glaucoma secondary to plateau iris syndrome. *Glaucoma Today.* 2010; 10:29-31.
35. Larkin H. Endocycloplasty often effective for angle-closure glaucoma due to plateau iris. *Eurotimes stories.* 2016; 9.
36. Francis B.A., Pouw A., Jenkins D., Babic K., Vakili G., Tan J., Chopra V., Green R. Endoscopic cycloplasty (ECPL) and lens extraction in the treatment of severe plateau iris syndrome. *J Glaucoma.* 2016; 25(3):128-133. doi: org/10.1097/jjg.0000000000000156.
37. Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Волков А.В. Количественный метод оценки состояния гематофтальмического барьера по содержанию белка и клеток в передней камере неинвазивным способом с помощью аппарата KOWA FC-2000: практическое руководство для врачей. Чебоксары: 2006; 6.
20. Clement C.I., Kampougeris G., Ahmed F., Cordeiro M.F. et al. Combining phacoemulsification with endoscopic cyclophotocoagulation to manage cataract and glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013; 41(6):546-551. doi: org/10.1111/ceo.12051.
21. Francis B.A., Kawji A.S., Vo N.T., Dustin L. et al. Endoscopic cyclophotocoagulation in the management of uncontrolled glaucoma with prior aqueous tube shunt. *J Glaucoma.* 2011; 20(8):523-527. doi: org/10.1097/jjg.0b013e3181f46337.
22. Gowri J.M., Praveen R.M., Krishna R.M., Vinay V.K. et al. A study of endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucomas. *Indian J Ophthalmol.* 2009; 57(2):127-132. doi: org/10.4103/0301-4738.45502.
23. Huang T., Wang Y.J., Chen J.Q., Yu M.B. et al. Effect of endocyclophotocoagulation on survival of corneal grafts. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2007; 43(4):313-318.
24. Chen J., Cohn R.A., Lin S.C., Cortes A.E. et al. Endoscopic photocoagulation of the ciliary body for treatment of refractory glaucomas. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124(6):787-796. doi: org/10.1016/s0002-9394(14)71696-4.
25. Kahook M.Y., Noecker R.J. Endoscopic cyclophotocoagulation. *Glaucoma today.* 2006; 11:24-29.
26. Lee P.F. Argon laser photocoagulation of the ciliary processes in cases of aphakic glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1979; 97(11):2135-2138. doi: org/10.1001/archophth.1979.01020020453008.
27. Lima F.E., Carvalho D.M., Avila M.P. Phacoemulsification and endoscopic cyclophotocoagulation and cataract surgery to augment medical control of glaucoma. *Arq Bras Oftalmol.* 2010; 73(5):419-422.
28. Lindfield D., Ritchie R.W., Griffiths M.F. 'Phaco-ECP': combined endoscopic cyclophotocoagulation and cataract surgery to augment medical control of glaucoma. *BMJ Open.* 2012; 2(3). doi: org/10.1136/bmjopen-2011-000578.
29. Pantcheva M.B., Kahook M.Y., Schuman J.S., Rubin M.W. et al. Comparison of acute structural and histopathological changes of the porcine ciliary processes after endoscopic cyclophotocoagulation and transscleral cyclophotocoagulation. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007; 35(3):270-274. doi: org/10.1111/j.1442-9071.2006.01415.x.
30. Plager D.A., Neely D.E. Intermediate-term results of endoscopic diode laser cyclophotocoagulation for pediatric glaucoma. *J AAPOS.* 1999; 3(3):131-137. doi: org/10.1016/s1091-8531(99)70057-1.
31. Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology.* 1992; 99(12):1823-1828. doi: org/10.1016/s0161-6420(92)31718-x.
32. Yip L.W., Yong S.O., Earnest A., Ji J., Lim B.A. Endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma: an Asian experience. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 37(7):692-697. doi: org/10.1111/j.1442-9071.2009.02120.x.
33. Richter G.M., Coleman A.L. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10:189-206. doi: org/10.2147/opth.s80490.
34. Podbielsky D.W., Varma D.K., Tam D.Y., Ahmed I.I. Endocycloplasty. A new technique for managing angle-closure glaucoma secondary to plateau iris syndrome. *Glaucoma Today.* 2010; 10:29-31.
35. Larkin H. Endocycloplasty often effective for angle-closure glaucoma due to plateau iris. *Eurotimes stories.* 2016; 9.
36. Francis B.A., Pouw A., Jenkins D., Babic K., Vakili G., Tan J., Chopra V., Green R. Endoscopic cycloplasty (ECPL) and lens extraction in the treatment of severe plateau iris syndrome. *J Glaucoma.* 2016; 25(3):128-133. doi: org/10.1097/jjg.0000000000000156.
37. Pashtae N.P., Pozdeyeva N.A., Volkov A.V. A quantitative method of evaluating the condition blood-ocular barrier protein content and cells in the anterior chamber is a non-invasive way using KOWA FC: practical guide. Cheboksary; 2006: 6 p. (In Russ.).

Поступила / Received / 12.03.2018

Объективизация критериев оценки эффективности нейроретинопротекторной терапии глаукомы

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

Антонов А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;

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

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

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Еричев В.П., Антонов А.А., Козлова И.В. Объективизация критериев оценки эффективности нейроретинопротекторной терапии глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018; 17(3):50-57.

Резюме

В настоящее время существует ряд высокотехнологичных прецизионных методов исследования, позволяющих достоверно выявить изменения структуры и функции зрительного нерва. Они позволяют проводить раннюю диагностику глаукомы и выявление изменений при динамическом наблюдении. Тем не менее остается актуальной проблема разработки сопоставимых критериев морфофункциональных изменений по данным современных методов исследования, которые могли бы применяться в клинической практике для определения тактики лечения больных.

ЦЕЛЬ. Выявить и оценить дополнительные морфологические и функциональные критерии стабилизации глаукомы в условиях компенсации внутриглазного давления (ВГД) и нейроретинопротекторной терапии.

МЕТОДЫ. В проспективное когортное исследование включено 27 пациентов (27 глаз) с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы с компенсированным ВГД. Пациентам проведен курс лечения Ретиналамином (10 внутримышечных инъекций с повтором через 6 месяцев). Наряду со стандартным офтальмологическим исследованием проводили статическую периметрию (Humphrey Visual Field Analyzer II 750i, Германия), измерение роговично-компенсированного ВГД и биомеханических свойств фиброзной оболочки (Ocular Response Analyzer, «Reichert», США) с последующей оценкой биомеханического напряжения, исследование зрительных вызванных корковых потенциалов (EP-1000 Multifocal «Tomeu», Германия), ультразвуковое исследование кровообращения зрительного нерва (Voluson 730 PRO, «Kretz», Австрия). Полученные данные подвергнуты статистической обработке.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех пациентов наблюдалась нормализация роговично-компенсированного ВГД (11,3-16,9 мм рт.ст.)

с нормальным коэффициентом биомеханического сопоставления ($0,70 \pm 0,08$). Данные статической периметрии на фоне применения Ретиналамином (помимо статистически недостоверных изменений светочувствительности) в целом были стабильны. У пациентов с развитой стадией заболевания медианные значения суммарной светочувствительности в среднем увеличились на 200 дБ (8,2%). По данным электрофизиологических исследований отмечено статистически значимое снижение латентности основного компонента P100 и увеличение амплитуды ответа на паттерн $1,0^\circ$ и $0,3^\circ$. По данным исследования гемодинамики экстраокулярных сосудов в большинстве случаев выявлено улучшение показателей кровотока, которое, однако, было статистически недостоверным. Результаты исследования кровотока коррелировали с данными статической периметрии и конфокальной офтальмоскопии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У больных с глаукомной оптической нейропатией на фоне применения Ретиналамином по данным статической периметрии выявлена положительная динамика зрительных функций. Данные статической периметрии согласуются с изменениями зрительных вызванных корковых потенциалов. Учитывая объективность метода, исследование зрительно вызванных корковых потенциалов может быть рекомендовано для оценки динамики зрительных функций при глаукоме, в том числе при невозможности выполнения статической периметрии. Данные дуплексного ультразвукового сканирования экстраокулярных сосудов коррелируют с данными периметрии. Метод также может считаться достоверным при диагностике глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, нейропротекция, методы исследования.

Для контактов:

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

ENGLISH

Objective criteria of neuroprotective glaucoma treatment efficacy

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

ANTONOV A.A., Ph.D., Senior Research Associate of Glaucoma Department;

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

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., Antonov A.A., Kozlova I.V. Objective criteria of neuroprotective glaucoma treatment efficacy. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2018; 17(3):50-57.

Abstract

By now, a number of high-tech precise examination methods exist, allowing for a reliable detection of structure and function changes in the optic nerve. They allow performing early glaucoma diagnostics and detecting changes during follow-up. However, the problem of developing comparable criteria of morphofunctional changes according to the data from modern examination methods, usable in clinical practice for patient management, remains a pressing issue.

PURPOSE: To detect and to evaluate additional morphologic and functional criteria of glaucoma stabilization with intraocular pressure (IOP) compensation and neuroprotective therapy use.

METHODS: 27 patients (27 eyes) with moderate and advanced glaucoma stages and compensated IOP were enrolled in the prospective cohort study. The patients underwent a course of Retinalamin treatment (10 intramuscular injections with a second subsequent course after 6 months). Alongside a standard ophthalmologic examination, standard automated perimetry (SAP) (Humphrey Visual Field Analyzer II 750i, Germany), measurement of corneal compensated IOP and biomechanical properties of fibrous eye layer (Ocular Response Analyzer, «Reichert», USA) with consequent evaluation of biomechanic tension, examination of visual cortical potentials (EP-1000 Multifocal «Tomey», Germany) and an ultrasound examination of optic nerve hemodynamics (Voluson 730 PRO, «Kretz», Austria) were performed. The data was statistically analyzed.

RESULTS: We observed normal levels of corneal compensated IOP (11.3-16.9 mmHg) and biomechanic tension coefficient (0.70 ± 0.08) in all patients. SAP data during the course of Retinalamin therapy (except the statistically insignificant changes of photosensitivity) was generally stable. Patients with moderate glaucoma presented with an average photosensitivity increase by 200 dB (8.2%). Electrophysiological studies showed a statistically significant decrease of P100 main component latency and an increase of response amplitude to 1.0° and 0.3° patterns. In most cases ultrasound extraocular hemodynamic examination detected a blood flow enhancement, which was, however, statistically insignificant. The results of blood flow examination correlated with SAP and confocal ophthalmoscopy data.

CONCLUSION: SAP results show positive dynamics of vision functions in patients with glaucomatous optic neuropathy after Retinalamine administration. SAP data conforms to changes in visual cortical potentials. Considering the objectiveness of the method, it can be recommended for vision function dynamic evaluation, especially when SAP is impossible to perform. Duplex ultrasound study of extraocular vessels data correlates with SAP results. This method can also be considered reliable in glaucoma diagnostics.

KEYWORDS: glaucoma, neuroprotection, examination methods.

Существующие проблемы в понимании развития механизмов, приводящих к нарушению зрительных функций при глаукоме и развитию специфической атрофии зрительного нерва, создают известные трудности в комплексном лечении этого заболевания.

Глаукомная оптическая нейропатия — понятие собирательное, объединяющее группу заболеваний, при которых страдает зрительный тракт от ганглиозных клеток сетчатки до зрительных центров коры головного мозга. Причинная классификация оптической нейропатии может быть представлена

следующим образом: компрессионная; ишемическая; глаукомная; воспалительная; травматическая; радиационная; метаболическая; врожденная [1].

В основе развития патологического процесса оптической нейропатии любого типа лежат ишемия и связанная с ней гипоксия нервных волокон с ослаблением антиоксидантной активности, которым могут предшествовать нарушение кровообращения, компрессия нервных волокон зрительного нерва, блокада аксонального транспорта, интоксикация, активизация перекисных процессов и нейротоксических реакций. Однако степень интенсивно-

сти этих механизмов, место их приложения и последовательность появления различны в зависимости от основного патологического процесса. При первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) главными пусковыми факторами развития оптической нейропатии считают повышение офталмотонуса и/или снижение ликворного давления в ретробульбарном отделе зрительного нерва. Это приводит к деформации опорных структур (особенно решетчатой пластинки склеры) с последующим ущемлением пучков нервных волокон в деформированных каналах решетчатой пластинки склеры и/или гипоксии головки зрительного нерва.

Офтальмологам хорошо известно, что даже при достижении стойкой компенсации ВГД до безопасного уровня медикаментозным или хирургическим путем у каждого пятого пациента продолжается распад зрительных функций [2]. И немалую в этом роль играют такие факторы риска, как системная артериальная гипотензия, низкое перфузионное давление, вазоспастический синдром, сахарный диабет, миопия [3]. Все это делает необходимым включение в комплексное лечение глаукомы нейропротекторной терапии с целью стабилизации глаукомного процесса и создания условий для сохранения зрительных функций.

Между тем хорошо известны и трудности, с которыми сталкиваются офтальмологи, принимая решение о проведении нейропротекторной терапии [4]. Во-первых, необходимо воздействовать на пораженные, но еще сохраняющие свою морфологическую целостность и отчасти функциональное состояние структуры. Адресная доставка очень важна так же, как и ее своевременность. Во-вторых, заимствованные из неврологической практики и применяемые в офтальмологии препараты нередко обладают большим числом нежелательных явлений. А с учетом пожилого возраста глаукомных пациентов, как правило, обремененных сопутствующей системной патологией, это приобретает особое значение. В-третьих, глутаматные NMDA-рецепторы широко представлены в центральной нервной системе, и непродуманное применение соответствующих препаратов повышает вероятность угнетения физиологических функций мозга. И, наконец, в-четвертых, оценка эффективности проводимой нейропротекторной терапии представляет собой зачастую непростую задачу в силу отсутствия абсолютно достоверных критериев по ряду структурно-функциональных показателей.

Внедрение в офтальмологическую практику усовершенствованных высокотехнологичных приборов, позволяющих выявить на самых ранних стадиях имеющиеся структурные и функциональные нарушения зрительного нерва, а также научный подход в интерпретации и сопоставлении полученных данных создают уникальные возможности не только в диагностике оптической нейро-

патии, мониторинговании основных ее проявлений, но и позволяют достоверно оценивать эффективность проводимого пациентам лечения.

Морфологические и функциональные методы в оценке прогрессирования глаукомной оптической нейропатии

Повреждения при глаукоме могут быть разделены на две группы: структурные и функциональные. Структурные — проявляются повреждением зрительного нерва и волокон сетчатки и выявляются при офтальмоскопии и/или ретиноматографии. Функциональные повреждения могут быть определены с помощью различных психофизических исследований, из которых наиболее часто применяемым методом является периметрия [5, 6].

Принципом статической периметрии является предъявление светового стимула переменной величины и яркости в фиксированной точке поля зрения. Методика позволяет не только выявить дефекты, но и определить уровень светочувствительности сетчатки в заранее обусловленных участках. В современной мировой офтальмологической практике «золотым стандартом» компьютерной автоматизированной периметрии являются исследования на анализаторе поля зрения Humphrey.

Исследования диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки в настоящее время широко используются в диагностике и мониторинге пациентов с глаукомой. Современные методики не только позволяют выявить потерю волокон зрительного нерва, документировать состояние диска зрительного нерва (ДЗН), но и сравнивать регистрируемые показатели в динамике. Наиболее информативными исследованиями считаются три основных методики: конфокальная лазерная офтальмоскопия; оптическая когерентная томография и сканирующая лазерная поляриметрия. Чувствительность и информативность этих методов различна, но ни один не является абсолютным в диагностике глаукомы.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет получать послойное изображение структур сетчатки в виде «срезы» с высоким разрешением (до 10 микрон), что дает возможность оценить толщину слоя нервных волокон сетчатки и глубину экскавации ДЗН по секторам [7, 8]. Многими исследованиями подтверждена высокая корреляция результатов, полученных при обследовании больных глаукомой методом ОКТ, с данными компьютерной периметрии и конфокальной офтальмоскопии [9, 10].

Хотя изначально ОКТ предназначалась только для оценки толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), впоследствии было разработано программное обеспечение для анализа ДЗН. Метод позволяет не только регистрировать основные параметры: площадь ДЗН и нейроретинального пояса, площадь экскавации и различные соотношения, например, отношение площади экскавации

к площади ДЗН и т. д., но и дает возможность сравнивать результаты, полученные у конкретного больного, с аналогичными параметрами в здоровой популяции для диагностики и мониторинга глаукомной нейропатии [11].

Психофизические методы исследования позволяют объективно и высокоизбирательно оценить функции различных каналов зрительной системы (яркостных, цветовых, контрастных и т. д.) В настоящее время в диагностике глаукомы применяются в основном три метода: паттерн-электроретинография (ПЭРГ), мультифокальная электроретинография (МЭРГ) и мультифокальные зрительные вызванные потенциалы (МЗВКП) [12, 13].

Наряду с этим МЭРГ и МЗВКП могут быть использованы как методы мониторинга состояния ганглиозных клеток сетчатки и зрительного нерва на фоне нейропротекторного лечения [14].

Исследования гемодинамики глаза при глаукоме позволяют получить информацию об участии системы кровоснабжения в процессе формирования глаукомной оптической нейропатии. В России изучению этого вопроса в разное время были посвящены работы ведущих офтальмологов: А.Я. Бунина, Л.А. Кацнельсона, М.М. Краснова, С.Н. Федорова, В.Ф. Шмыревой.

Одним из наиболее доступных и неинвазивных методов оценки состояния экстраокулярного кровотока, а следовательно и состояния кровоснабжения зрительного нерва, в настоящее время является пространственное комбинированное ультразвуковое исследование. И.В. Козлова, изучая с помощью пространственного комбинированного ультразвукового исследования взаимоотношение динамических характеристик экстраокулярного кровотока с уровнем ВГД и состоянием зрительных функций у пациентов с ПОУГ, подтвердила необходимость включения дуплексного сканирования экстраокулярных сосудов в комплексное обследование больных при этом заболевании [15].

Цель работы — выявить дополнительные морфологические и функциональные критерии стабилизации глаукомы и оценить их диагностическую значимость в условиях «биомеханической» компенсации ВГД и нейроретинотекторной терапии.

Материал и методы

Все исследования выполнены на базе ФБГНУ «НИИ глазных болезней».

В рамках клинического исследования была изучена терапевтическая эффективность Ретиналамина у больных с глаукомной оптической нейропатией.

Проспективное когортное исследование выполнено с участием 27 пациентов (27 глаз) в возрасте от 52 до 79 лет (средний возраст 68,9 года) с развитой и далеко зашедшей стадиями открытоугольной глаукомы, верифицированной глаукомной

оптической нейропатией, нормализованным хирургически и/или медикаментозно ВГД. При анализе результатов использовали данные, полученные на глазу с более выраженными признаками заболевания.

В 70,3% случаев была диагностирована развитая стадия ПОУГ, в 29,7% — далеко зашедшая.

Пациенты прошли скрининговый отбор согласно протоколу исследования. В период проведения исследования пациенты принимали постоянно используемые ими медикаментозные средства (гипотензивные, антиагрегантные, кардиологические и т. д.), назначенные им в связи с сопутствующими соматическими заболеваниями. Из препаратов нейроретинотекторного действия использовали только Ретиналамин. Курс лечения составил 10 внутримышечных инъекций с повторением через 6 месяцев.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию, гониоскопию и офтальмоскопию.

Статическую периметрию проводили на анализаторе полей зрения Humphrey Visual Field Analyzer II (HFA II) 750i (Германия). Пороговая программа исследования поля зрения включала применение тестов Central 30-2 при изучении центрального поля зрения (в пределах 30° от точки фиксации взгляда) и Peripheral 60-2 при оценке периферического поля зрения (от 30° до 60°). При этом анализировали сумму децибел (дБ) пороговых значений в каждом квадранте, по всему полю зрения, показатели среднего отклонения (mean deviation – MD) и среднеквадратичного отклонения (pattern standart deviation – PSD), рассчитываемые прибором автоматически с учетом собственной базы данных.

Определение уровня ВГД выполняли с помощью динамической двунаправленной аппланации роговицы на приборе Ocular Response Analyzer (ORA) («Reichert», США).

На каждом глазу проводили не менее трех измерений, что связано с зависимостью результатов от кровенаполнения сосудистой оболочки в течение сердечного цикла. Качество проведения исследования оценивали по форме корнеограммы и автоматическому критерию Waveform Score (WS). Для анализа использовали измерения с показателем качества кривой более 7.

При трактовке результатов исследования с помощью двунаправленной пневмоаппланации роговицы применяли условную шкалу «нормы», предложенную С.Э. Аветисовым с соавт. [16].

На основании результатов двунаправленной пневмоаппланации роговицы также рассчитывали коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки (Kbs), который характеризует изменения фиброзной оболочки глаза под влиянием ВГД и служит критерием для установления компенсации офтальмотонуса.

Электрофизиологические методы исследования

Исследование зрительных вызванных корковых потенциалов на вспышку света (ЗВКП) проводили с помощью прибора EP-1000 Multifocal Tomey (Германия).

В зависимости от исходной остроты зрения и степени нарушения зрительных функций регистрировали ЗВКП на паттерн 1,0° и 0,3° или вспышку. Оценивали показатели латентности и амплитуды основного пика ЗВКП P100.

Регистрацию ЗВКП проводили монокулярно с расстояния 30 см. Использовали референтные электроды — накожные, которые помещались на мочку уха и затылочную область (на 1,5-2 см выше затылочного бугра по средней линии). Заземление осуществляли отдельным накожным электродом на мочке уха. Перед наложением электрода кожу очищали спиртовым раствором и наносили на нее электропроводную пасту. Частота стимуляции составляла 1 Гц, тип стимуляции — вспышка света, усиление 100 мВ.

Ультразвуковые методы исследования кровообращения в зрительном нерве

Исследования проводили на multifunctionальной ультразвуковой диагностической системе высокого класса с возможностями объемного сканирования Voluson 730 PRO («Kretz», Austria).

С помощью объемного датчика RSP 5-12 МГц изучали динамические параметры кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС), задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) и глазной артерии (ГА).

Для описания спектра доплеровского сдвига частот кровотока в различных артериях использовали следующие наиболее значимые гемодинамические характеристики: пиковую систолическую скорость — V_{syst} (см/с); конечную диастолическую скорость — V_{diast} (см/с); среднюю скорость за сердечный цикл — V_{med} (см/с); индекс резистентности — RI; пульсаторный индекс — PI. При регистрации гемодинамических характеристик учитывали и анализировали медианные результаты трех последовательных измерений.

Статистические методы. Статистический анализ и оценка достоверности получаемых результатов проведены с помощью программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10. Для всех рядов данных выявляли минимум и максимум. При нормальном распределении показателей с достаточным количеством наблюдений использовали параметрическую статистику. Описательная часть состояла из определения среднего значения и стандартного отклонения. Достоверность при сравнении оценивали с помощью коэффициента Стьюдента, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. В группах, где распределение значений не соответствовало гауссовому, применяли методы непараметрической

статистики. Для выявления центральной тенденции распределения рассчитывали медиану, границы доверительного диапазона определяли с помощью вычисления 1 и 3-го квартилей (25% и 75% соответственно). Статистический анализ результатов проводили с использованием U-критерия Манна - Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

В рамках проведенного проспективного когортного исследования было изучено влияние Ретиналамина на динамику зрительных вызванных корковых потенциалов, морфологических параметров нейроретинального пояса, комплекса ганглиозных клеток сетчатки и периметрических индексов у пациентов с глаукомной оптической нейропатией.

Все пациенты были надлежащим образом проинформированы о клиническом исследовании, подписали и датировали информационный листок пациента. Ни один пациент не выбыл из исследования досрочно. Серьезных нежелательных явлений, а также непредвиденных нежелательных явлений у участвовавших в исследовании пациентов выявлено не было.

Регулярно выполняемая с помощью двунаправленной пневмоаппланации офтальмотонометрия демонстрировала стойкую нормализацию роговично-компенсированного ВГД в диапазоне от 11,3 до 16,9 мм рт.ст. у всех пациентов в группе.

Компьютерную статическую периметрию пациентам проводили на старте исследования, через 1-3-6 месяцев после проведенного курса терапии Ретиналамином. Анализировали полученные результаты как в целом по группе, так и по стадиям глаукомы с целью выявления динамики в зависимости от степени исходного повреждения зрительных функций.

Показатели компьютерной статической периметрии на фоне применения Ретиналамина в целом по группе были стабильны. Тем не менее следует отметить статистически незначимое ($p > 0,05$) повышение суммарной светочувствительности центрального и периферического полей зрения, повышение фовеолярной светочувствительности и снижение показателя MD у большинства пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ (табл. 1).

Как видно из табл. 1, медианные значения суммарной светочувствительности центрального и периферического полей зрения у пациентов с развитой стадией ПОУГ увеличились в среднем на 200 дБ, что составляет 8,2% от исходных данных. У пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ динамики суммарной светочувствительности не выявлено. Полученные результаты не обладают статистической значимостью, однако свидетельствуют о стабилизации зрительных функций у пациентов на фоне терапии Ретиналамином.

Таблица 1. Показатели компьютерной статической периметрии у пациентов в группе исследования (медианные значения)

Table 1. Standart automated perimetry indices in the study group (median values)

Показатель периметрии Perimetry index	Стадия ПОУГ POAG stage	Исходные значения Baseline value	Конечные значения Final value
Суммарная светочувствительность ЦПЗ (дБ) Central field light sensitivity (dB)	II	1 715	1 831
	III	1 316	1 387
Суммарная светочувствительность ППЗ (дБ) Peripheral field light sensitivity (dB)	II	726	810
	III	684	690
MD (дБ)	II	-5,56	-4,16
	III	-12,47	-11,96
PSD (дБ)	II	7,61	6,98
	III	13,99	13,58

Примечание: $p > 0,05$ — по сравнению с исходными данными.

Note: $p > 0,05$ — compared to baseline values.

Анализируя полученные данные, можно сказать, что повышение суммарной светочувствительности центрального и периферического полей зрения произошло за счет равномерного улучшения светочувствительности в каждой исследуемой точке, а не за счет уменьшения глубины или распространенности дефектов поля зрения. На это указывает динамика показателей MD (показатель среднего отклонения, mean deviation) и PSD (показатель среднеквадратичного отклонения, pattern standart deviation). Если показатель MD центрального поля зрения, регистрируемого у пациентов с начальной стадией глаукомы на фоне использования Ретиналамина, увеличился в 1,3 раза (с -5,56 до -4,16), то показатель PSD, по которому можно косвенно судить о глубине и степени распространенности дефектов поля зрения, практически не изменился или уменьшился в среднем с 7,61 до 6,98. Практическое отсутствие динамики индексов MD и PSD у больных с далеко зашедшей стадией ПОУГ, по-видимому, может свидетельствовать о стабилизации зрительных функций и об отсутствии прогрессирования глаукомной оптической нейропатии у этих пациентов на фоне применения Ретиналамина.

Наибольшего внимания заслуживает динамика показателей ЗВКП, выявленная в ходе исследования (табл. 2).

Было отмечено умеренное, но статистически значимое снижение латентности основного компонента P100 и увеличение амплитуды ответа на паттерн 1,0° и 0,3° (рис. 1 и 2). При этом в большей степени улучшились показатели ответа на паттерн 1,0°, что свидетельствует об ускорении проведения нервного импульса преимущественно по парацентральному волокну зрительного пути. Наиболее выраженное улучшение ретино-кортикальной проводимости наблюдали у пациентов с развитой

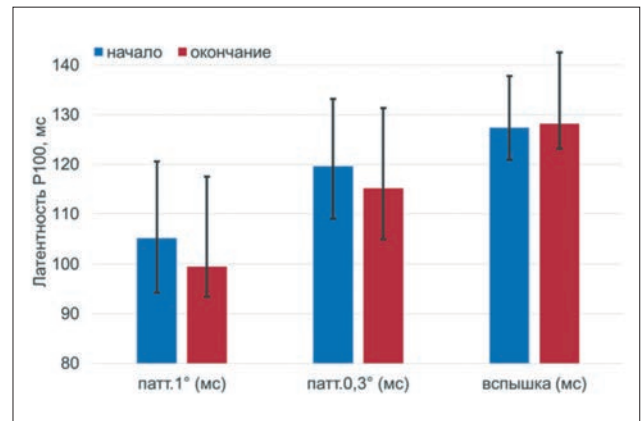


Рис. 1. Динамика латентности компонента P100 у пациентов в группе исследования

Fig. 1. P100 latency dynamics in the study group

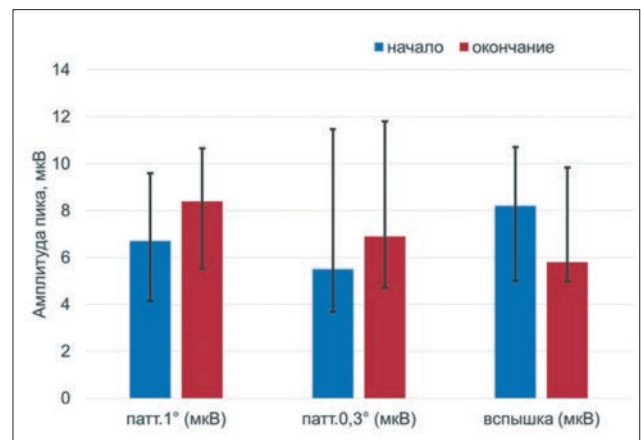


Рис. 2. Динамика амплитуды ответа у пациентов в группе исследования

Fig. 2. Response amplitude dynamics in the study group

Таблица 2. Динамика показателей ЗВКП у пациентов в группе исследования на фоне лечения Ретиналамином

Table 2. Visually evoked cortical potential (VECP) dynamics in patients with Retinalamin administration

Статист. параметр Statistical parameter	Сроки Timepoint	P100 патт. 1° (мс) P100 patt. 1° (ms)	Ампл. ответа патт. 1° (мкВ) response ampl. patt. 1° (μV)	P100 патт. 0,3° (мс) P100 patt. 0,3° (ms)	Ампл. ответа патт. 0,3° (мкВ) response ampl. patt. 0,3° (μV)	P100 вспышка (мс) P100 flash (ms)	Ампл. ответа (мкВ) response ampl. (μV)
Медиана Median	до лечения prior to treatment	104,7	6,6	117,8	5,8	128,1	8,1
	после лечения after the treatment	98,9*	8,2**	113,6*	6,9**	127,9***	6,6***
Q 25%	до лечения prior to treatment	94,2	4,2	109,1	3,7	120,9	5,0
	после лечения after the treatment	93,4	5,5	105,0	4,7	123,2	4,9
Q 75%	до лечения prior to treatment	120,6	9,6	133,2	11,5	137,8	10,7
	после лечения after the treatment	117,5	10,7	131,4	11,8	142,3	9,7

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; ** — $p = 0,07$ (тенденция статистической значимости) по сравнению с исходными данными; *** — $p > 0,05$ — по сравнению с исходными данными.

Note: * — $p < 0,05$ — compared to baseline values; ** — $p = 0,07$ a tendency towards statistical significance compared to baseline values; *** — $p > 0,05$ compared to baseline values.

Таблица 3. Динамика показателей кровотока в ЗКЦА у пациентов с ПОУГ при лечении Ретиналамином
Table 3. Bloodflow parameters dynamics in posterior short ciliar arteries (PSCA) in patients with Retinalamin administration

Сроки Timepoint	Статист. показат. Statistical parameter	Показатели кровотока / Bloodflow parameters				
		Vs, см/сек (cm/sec)	Vd, см/сек (cm/sec)	Vm, см/сек (cm/sec)	RI	PI
До лечения Prior to treatment	Q 25%	7,61	1,10	4,0	0,7	1,3
	медиана / median	9,65	2,0	4,91	0,79	1,55
	Q 75%	11,58	2,76	5,77	0,9	1,84
Через 1-2 мес. 1-2 months after the treatment	Q 25%	8,94	2,21	4,99	0,68	1,22
	медиана / median	10,47	3,14	5,19	0,7	1,41
	Q 75%	12,40	3,86	7,23	0,73	1,69

стадий глаукомы, что коррелирует с данными статистической периметрии у этой группы пациентов.

Проведенный корреляционный анализ по Спирмену между функциональными показателями, характеризующими состояние зрительного нерва (статическая периметрия, ЗВКП), и офтальмотонусом не выявил статистически значимых коэффициентов корреляции. Что подтверждает гипотезу стойкой компенсации ВГД в данной группе исследования.

Литературные данные указывают на эффекты Ретиналамина в отношении кровообращения в глазу. Для оценки этого влияния всем пациентам в группе исследования было проведено дуплексное

ультразвуковое сканирование экстраокулярных сосудов. На протяжении всего срока наблюдения исследование выполняли дважды: до назначения Ретиналамина и через один-два месяца после проведения курса инъекций. Наиболее показательным было изменение показателей кровотока в задних коротких цилиарных артериях, которое представлено в табл. 3. Применение непараметрической статистики связано с отсутствием нормального распределения показателей кровотока.

Улучшение показателей кровотока на фоне назначения Ретиналамина отмечено в большинстве случаев, однако изменение было статистически недо-

верным, что отчасти связано со значительной вариабельностью показателей в группе исследования. Улучшение систолической и диастолической скоростей, уменьшение индекса резистентности и пульсаторного соответствуют динамике периметрических данных и результатов конфокальной офтальмоскопии.

Заключение

В результате проведенного исследования по оценке эффективности Ретиналамина у больных с глаукомной оптической нейропатией выявлена положительная динамика зрительных функций. Этот вывод подтвержден результатами статической периметрии. В ходе лечения отмечено улучшение остроты зрения и не зафиксировано влияния Ретиналамина на показатели ВГД и биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза. Исследование зрительных вызванных корковых потенциалов хорошо согласуется с данными исследования полей зрения. Выявленные на фоне лечения

снижение латентности основного компонента P100 и увеличение амплитуды ответа на паттерн 1,0° и 0,3° соответствуют повышению суммарной светочувствительности и изменению периметрических индексов MD и PSD. Учитывая большую объективность результатов исследования ЗВКП, данный метод может быть рекомендован для оценки динамики зрительных функций при глаукоме. Его диагностическая ценность не ограничивается выявлением эффективности нейропротекторной терапии, он может быть использован для динамического наблюдения за пациентами, в том числе в ситуациях, когда выполнение статической периметрии затруднено или невозможно.

Определено, что дуплексное ультразвуковое сканирование экстраокулярных сосудов является достоверным диагностическим методом при глаукомной оптической нейропатии, результаты которого коррелируют с данными статической периметрии. Он позволяет косвенно оценить течение глаукомы по изменениям в ЦАС и ЗКЦА.

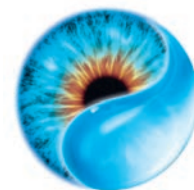
Литература

1. Kritzinger E.E., Beaumont H.M. A colour atlas of optic disc abnormalities. London Chicago: Wolfe Medical Publications; Year Book Medical Publishers, 1987. 118 p.
2. Chen T.C., Wilensky J.T., Viana M.A. Long-term follow-up of initially successful trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1997; 104(7):1120-1125.
3. Flammer J., Orgul S., Costa V.P. et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002; 21(4):359-393.
4. Osborne N.N., Chidlow G., Layton C.J. et al. Optic nerve and neuroprotection strategies. *Eye (Lond)*. 2004; 18(11):1075-1084.
5. Багрова Л.В., Волков В.В., Вердян Е.В. и др. Периметрические методики в алгоритме диагностики глаукомы. Материалы VI съезда офтальмологов России. Москва; 1994: 211.
6. Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Галоян Н.С. и др. Современные методы исследования зрительного нерва при оптических нейропатиях различного генеза. *Вестник офтальмологии*. 2011; 127(2):15-18.
7. Bowd C., Zangwill L.M., Berry C.C. et al. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(9):1993-2003.
8. Hougaard J.L., Heijl A., Bengtsson B. Glaucoma detection by Stratus OCT. *J Glaucoma*. 2007; 16(3):302-306.
9. Cvenkel B., Kontestabile A.S. Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249(4):575-584.
10. Егоров Е.А., Курмангалиева М.М., Федотовских Г.В. Морфологическое исследование сетчатки глаз больных глаукомой. *Клиническая офтальмология*. 2004; 5(2):54-56.
11. Onmez F.E., Satana B., Altan C. et al. A comparison of optic nerve head topographic measurements by Stratus OCT in patients with macrodiscs and normal-sized healthy discs. *J Glaucoma*. 2014; 23(8): e152-156.
12. Егорова И.В., Шамшинова А.М., Еричев В.П. Функциональные методы исследования в диагностике глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2001; 117(6):38-39.
13. North R.V., Jones A.L., Drasdo N. et al. Electrophysiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(2):1216-1222.
14. Porciatti V. Electrophysiological assessment of retinal ganglion cell function. *Exp Eye Res*. 2015; 141:164-170.
15. Козлова И.В. Цветовое доплеровское картирование в системе методов оценки кровоснабжения зрительного нерва у пациентов с глаукомой. *Глаукома*. 2008; 7(4):69-74.
16. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. К вопросу о нормальных значениях биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза. *Глаукома*. 2012; 10(3):5-11.

References

1. Kritzinger E.E., Beaumont H.M. A colour atlas of optic disc abnormalities. London Chicago: Wolfe Medical Publications; Year Book Medical Publishers, 1987. 118 p.
2. Chen T.C., Wilensky J.T., Viana M.A. Long-term follow-up of initially successful trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1997; 104(7):1120-1125.
3. Flammer J., Orgul S., Costa V.P. et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002; 21(4):359-393.
4. Osborne N.N., Chidlow G., Layton C.J. et al. Optic nerve and neuroprotection strategies. *Eye (Lond)*. 2004; 18(11):1075-1084.
5. Bagrova L.V., Volkov V.V., Verdian E.V. et al. Perimetry methods in algorithm of glaucoma diagnostics. IV Russian ophthalmology conference: the materials. Moscow; 1994; 211. (In Russ.).
6. Sheremet N.L., Ronzina I.A., Galoyan N.S. et al. Up to date methods of optic nerve evaluation in patients with optic neuropathy of various etiology. *Vestn oftalmol*. 2011; 127(2):15-18. (In Russ.).
7. Bowd C., Zangwill L.M., Berry C.C. et al. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(9):1993-2003.
8. Hougaard J.L., Heijl A., Bengtsson B. Glaucoma detection by Stratus OCT. *J Glaucoma*. 2007; 16(3):302-306.
9. Cvenkel B., Kontestabile A.S. Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249(4):575-584.
10. Egorov E.A., Kurmangalieva M.M., Fedotovskikh G.V. Morphological study of eyes of glaucoma patients. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2004; 5(2):54-56. (In Russ.).
11. Onmez F.E., Satana B., Altan C. et al. A comparison of optic nerve head topographic measurements by Stratus OCT in patients with macrodiscs and normal-sized healthy discs. *J Glaucoma*. 2014; 23(8): e152-156.
12. Egorova I.V., Shamshinova I.V., Eriчев V.P. Functional examination methods in glaucoma diagnostics. *Vestn oftalmol*. 2001; 117(6):38-39. (In Russ.).
13. North R.V., Jones A.L., Drasdo N. et al. Electrophysiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(2):1216-1222.
14. Porciatti V. Electrophysiological assessment of retinal ganglion cell function. *Exp Eye Res*. 2015; 141:164-170.
15. Kozlova I.V. Color doppler imaging in the system of methods of evaluation of the optic nerve head in patients with glaucoma. *Glaucoma*. 2008; 7(4):69-74. (In Russ.).
16. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Standard indices of the biomechanical properties of corneal capsule of the eye. *Glaucoma*. 2012; 10(3):5-11. (In Russ.).

Поступила / Received / 10.04.2018



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



Силикониндуцированная офтальмогипертензия

АЛЕКСЕЕВ И.Б., д.м.н., профессор¹;

САМОЙЛЕНКО А.И., к.м.н., врач-офтальмолог²;

БЕЛКИН В.Е., врач-офтальмолог²;

АБРАМОВА О.И., ординатор¹;

АЛИПОВ Д.Г., аспирант, врач-офтальмолог^{1,2}.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина Минздрава РФ, филиал № 1 «Глазная клиника», 123001, Российская Федерация, Москва, Мамоновский пер., 7.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Алексеев И.Б., Самойленко А.И., Белкин В.Е. и др. Силикониндуцированная офтальмогипертензия. Национальный журнал глаукома. 2018; 17(3):59-63.

Резюме

ЦЕЛЬ. Представить собственные результаты консервативного лечения пациентов с вторичной гипертензией, возникшей на фоне тампонады витреальной полости (ВП) силиконовым маслом (СМ) 5000-S.

МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 45 пациентов (22 (49%) мужчин, 23 (51%) женщин в возрасте от 28 до 75 лет; 45 глаз), у которых возникла вторичная гипертензия на фоне пролонгированной тампонады витреальной полости силиконовым маслом вязкостью 5000-S. В группу вошли как пациенты после витрэктомии при первичной ОС, так и пациенты после ревизии ВП по поводу рецидивов ОС. Всем пациентам хирургическое вмешательство проводилось по стандартной методике, включавшей временную тампонаду ПФОС, круговую эндолазеркоагуляцию и тампонаду ВП СМ вязкостью 5000-S. Срок тампонады составлял от 3 мес. и более. Миопия высокой степени наблюдали у 35% (16/45), средней степени — у 38% (17/45), слабой степени — у 18% (8/45), эмметропию — у 9% (4/45).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 33% (15/45) пациентов повышение внутриглазного давления (ВГД) отмечали в первые 48 часов, у 27% (12/45) — в срок от 1 до 4 месяцев, у 24% (11/45) — в срок от 4 до 6 месяцев, у 16% (7/45) — в срок от 6 до 12 месяцев. Уровень ВГД в оперированных глазах колебался от 19 до 32 мм рт.ст. (пневмотонометрия).

После использования фиксированной комбинации бринзоламид/тимолол (гипотензивный режим 1) в ежедневной двукратной инстилляцией снижение ВГД было

зафиксировано у 60% пациентов (27/45; ВГД составляло от 14 до 19 мм рт.ст.). После дополнительного назначения препарата бримонидина 0,15% в ежедневной трёхкратной инстилляцией (гипотензивный режим № 2) ВГД снизилось у 24% пациентов (11/45; ВГД составляло от 15 до 20 мм рт.ст.).

Пациентам, у которых ВГД компенсировать не удалось, дополнительно был назначен препарат латанопроста 0,005% в ежедневной однократной инстилляцией в вечернее время (гипотензивный режим № 3). У 13% пациентов (6 из 45 пациентов) ВГД составило от 17 до 19 мм рт.ст. В одном случае (2% из 45 пациентов) была произведена антиглаукоматозная операция, так как компенсировать ВГД на максимальном гипотензивном режиме не удалось. Из 16 пациентов с миопией высокой степени (35% из 45 пациентов) 4 пациента использовали гипотензивный режим № 1, 7 пациентов — гипотензивный режим № 2, 4 пациента — гипотензивный режим № 3, 1 пациенту была проведена антиглаукоматозная операция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В большинстве случаев (98% из 45 пациентов) компенсация ВГД была достигнута консервативным гипотензивным режимом, в 2% случаев (1/45) была произведена антиглаукоматозная операция. Наиболее высокие цифры ВГД и интенсивность гипотензивного режима были у пациентов с миопией высокой степени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тампонада витреальной полости, силиконовое масло, офтальмогипертензия, вторичная глаукома, гипотензивная терапия.

Для контактов:

Абрамова Ольга Игоревна, e-mail: abramovao2019@mail.ru

ENGLISH

Silicone-induced ophthalmohypertension

ALEKSEEV I.B., Med.Sc.D., Professor¹;SAMOYLENKO A.I., Ph.D.²;BELKIN V.E., M.D.²;ABRAMOVA O.I., resident¹;ALIPOV D.G., postgraduate, M.D.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Department of Ophthalmology; 2/1 Barrikadnaya str., Moscow, Russian Federation, 123995;

²S.P. Botkin State Budgetary Hospital of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Branch N1 «Eye clinic»; 7 Mamonskiy lane, Moscow, Russian Federation, 123001.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Alekseev I.B., Samoylenko A.I., Belkin V.E. Silicone-induced ophthalmohypertension. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(3):59-63.

Abstract

PURPOSE: To demonstrate the results of conservative treatment for secondary ocular hypertension associated with silicone oil (SO) 5000-s tamponade of the vitreal cavity (VC).

METHODS: We conducted a retrospective analysis of conservative treatment for ocular hypertension associated with SO 5000-s tamponade of the VC in 45 eyes (45 patients). Patients' age ranged from 28 to 75 years: 22 males (49% of 45 patients), 23 females (51% of 45 patients). Among them 16 patients had high myopia (35% of 45 patients), 17 patients (38% of 45 patients) had moderate myopia, 8 patients (18% of 45 patients) had mild myopia, 4 patients (9% of 45 patients) had emmetropia. All patients had previously undergone an operation for rhegmatogenous retinal detachment (primary and recurrent) with VC tamponade by means of silicone oil 5000-s. The tamponade duration was 3 months or more.

RESULTS. In 33% of cases (15/45) we noted an intraocular pressure (IOP) increase during the first 48 hours after the insertion of SO 5000-s into the vitreal cavity, in 27% (12/45) — within the 1-4 months timeframe, in 24% (11/45) — 4-6 months, in 16% (7/45) — 6-12 months. IOP fluctuation range was 19-32 mm Hg. The first hypotensive regimen (1) included instillations of fixed combination brinzolamide/

timolol twice daily and sufficiently decreased IOP level in 27 patients (60% of 45 patients; IOP range 14-19 mm Hg). The second regimen (2) included additional instillations of brimonidine 0.15% 3 times per day and lead to IOP normalization in 11 more patients (24% of 45 patients; IOP range 15-20 mm Hg). Patients with persisting IOP decompensation had a further regimen enhancement. The third regimen (3) also included latanoprost 0.005% solution instillation once daily in the evening. IOP level normalization was achieved in 6 patients (14% of 45 patients; IOP range 17-19 mm Hg). One patient (2%) had to undergo a glaucoma operation. Out of 16 high myopia patients, 4 patients reached IOP compensation due to the first regimen, 7 patients — the second regimen; 4 patients — the third regimen, 1 patient — to the glaucoma operation.

CONCLUSION: IOP compensation by means of conservative treatment was effective in most cases (98% of 45 patients). In one case (2% of 45 patients) of persisting IOP decompensation glaucoma surgery had to be performed. The highest IOP level was noted in high myopia patients; they needed a more intensive hypotensive regimen than patients with other kinds of refraction.

KEYWORDS: ocular hypertension, silicone oil, vitreal cavity tamponade, secondary glaucoma, hypotensive therapy.

Отслойка сетчатки (ОС) является одним из тяжелых заболеваний глаза, которое может приводить к необратимой слепоте. Современное лечение позволяет в 80-90% случаев достичь полного прилегания сетчатки без рецидивов в дальнейшем [1].

Лечение ОС направлено на восстановление ее нормального анатомо-топографического соотношения с подлежащими структурами. В настоящее

время «золотым» стандартом для лечения осложненных форм отслойки сетчатки с выраженной пролиферативной витреоретинопатией является микроинвазивное трансконъюнктивальное интравитреальное вмешательство с последующей послеоперационной тампонадой витреальной полости (ВП) одним из заместителей стекловидного тела (СТ). Тампонада ВП используется для создания должной фиксации сетчатки к подлежащим тканям

и образования крепких хориоретинальных сращений. Выбор заменителя стекловидного тела зависит от формы, локализации и распространенности ОС, степени пролиферативной витреоретинопатии (ПВР), а также необходимого срока тампонады. Распространенными заместителями стекловидного тела являются газы с различной длительностью периода рассасывания, некоторые виды жидких ПФОС и силиконовые масла различной степени вязкости.

Силиконовое масло (СМ) обладает особыми физико-химическими характеристиками и, как следствие, тампонирующими свойствами. Несмотря на длительную историю применения и постоянное совершенствование хирургических технологий, этот заменитель стекловидного тела далеко не всегда обеспечивает положительный результат лечения ОС. От чего зависят тампонирующие свойства СМ и с чем связан результат его использования в качестве тампонирующего агента? При характеристике тампонирующих свойств речь идет, как правило, только о силах поверхностного натяжения, возникающих во время тампонады, и гидростатической силе. Но существуют ещё и силы вязкости, сопротивления потоку внутриглазной жидкости (ВГЖ) и силы инерции. Кроме того, тампонирующие свойства СМ могут существенно изменяться в зависимости от степени заполнения им витреальной полости, а также при наложении на глаз круговой склеральной пломбы [2, 3].

Также тампонирование витреальной полости силиконовым маслом влечет за собой ряд осложнений, таких как: эмульгирование и миграция силикона с возможной инфильтрацией трабекулярного аппарата, катаракта, вторичная гипертензия, кератопатия и другие. Одним из определяющих факторов их возникновения является продолжительность тампонады. С одной стороны, продолжительность тампонады должна быть достаточной для фиксации сетчатки к подлежащим оболочкам, с другой стороны, она не должна превышать срока, по истечении которого начинают развиваться осложнения, связанные с нахождением масла в полости глаза.

Однако высокий риск рецидива после удаления силиконового масла, который, по некоторым литературным источникам, составляет до 80%, является, по нашему мнению, весомым основанием для пролонгирования силиконовой тампонады у ряда пациентов.

Повышение внутриглазного давления (ВГД) является частым последствием оперативных вмешательств на заднем сегменте глазного яблока [4].

Офтальмогипертензия встречается в 35% случаев всех витрэктомий в первые 48 часов [5]. При использовании силиконового масла как тампонирующего агента повышение ВГД может встречаться как в раннем [6-8], так и в позднем послеоперационных периодах [9-11].

В раннем послеоперационном периоде причинами, которые приводят к развитию вторичной глаукомы, являются: зрачковый блок, острая воспа-

лительная реакция трабекулярной сети, миграция силикона в переднюю камеру, наличие первичной глаукомы и обтурация путей оттока внутриглазной жидкости. В позднем послеоперационном периоде возможны хронические воспаления, инфильтрация трабекулярной сети пузырьками эмульгированного силикона, хроническое воспаление и закрытие угла передней камеры синехиями.

Клиническими факторами, приводящими к офтальмогипертензии при силиконовых тампонадах, являются миопия, дистрофии и неоваскуляризации радужной оболочки. Существует несколько гипотез причин нарушения ВГД — блокада силиконом путей оттока [12], изменения в трабекуле [13], смещение иридо-хрусталиковой диафрагмы [14]. Во всех случаях причиной повышения ВГД является нарушение оттока внутриглазной жидкости. По данным электронной тонографии, при силиконовых тампонадах, выполненных по поводу отслойки сетчатки, на протяжении первого месяца отмечается снижение выработки ВГЖ и ухудшение ее оттока [15]. В настоящее время точных исследовательских данных, отражающих разницу в изменениях угла передней камеры (УПК) и возникновение вторичной гипертензии при тампонаде силиконовыми маслами различной плотности, нет.

Для тампонады витреальной полости пациентам с рецидивирующей отслойкой сетчатки, высокой степенью ПВР (ПВР С3 и выше) и ОС, осложнённой высокой степенью миопии, в нашей клинике используется пролонгированная тампонада ВП. СМ вязкостью 5000-S обладает более подходящими качествами, в отличие от менее вязких масел, а именно: меньшей степенью эмульгирования, большей степенью поверхностного натяжения и давления на зону разрыва сетчатки. Однако использование силиконовых масел высокой вязкости не уменьшает риск возникновения вторичной гипертензии.

Цель исследования — представить собственные результаты консервативного лечения пациентов с вторичной гипертензией, возникшей на фоне тампонады витреальной полости силиконовым маслом 5000-S.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 45 пациентов, у которых возникла вторичная гипертензия на фоне пролонгированной тампонады ВП силиконовым маслом вязкостью 5000-S. В данную группу входили как пациенты после витрэктомии по поводу первичной ОС, так и пациенты после ревизии ВП по поводу рецидивов ОС. Всем пациентам хирургическое вмешательство проводилось по стандартной методике, включавшей в том числе временную тампонаду ПФОС, круговую эндолазеркоагуляцию и тампонаду ВП СМ вязкостью 5000-S. Оперативные вмешательства проводились в период с 1 ноября 2016 года по 1 декабря 2017 года.

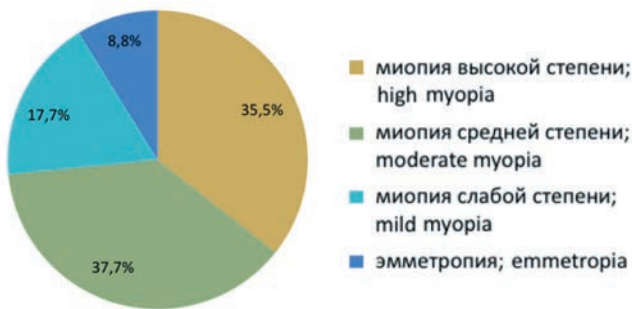


Рис. 1. Частота встречаемости миопии
Fig. 1. Myopia incidence

В анализ не включали пациентов с первичной глаукомой, пролиферативной диабетической ретинопатией, посттравматической ретинопатией, вторичной гипертензией на фоне воспалительных процессов глаза, эндокринной офтальмогипертензией и гипертензией на фоне приема кортикостероидов.

В 1 случае (2% из 45 пациентов) была произведена пожизненная тампонада ВП в связи с повышенным риском рецидива из-за невозможности полного нивелирования тракционного компонента, вызванного ПВР, а также высокой степенью миопии; в остальных случаях (98% из 45 пациентов) срок тампонады составлял от 3 до 12 месяцев.

Наблюдали 45 пациентов (45 глаз) в возрасте от 28 до 75 лет, среди них мужчин было 22 (49%), женщин — 23 (51%). Миопия высокой степени выявлена у 35% (16/45), средней степени — у 38% (17/45), слабой степени — у 18% (8/45), эмметропия — у 9% (4/45) пациентов (рис. 1).

Из них 24 пациента (53% из 45) были с первичной регматогенной отслойкой сетчатки, степенью ПВР выше С3, 9 пациентов (20% из 45 пациентов) — с рецидивом оперированной отслойки сетчатки, тампонадой ВП СМ вязкостью 1000-S, 12 пациентов (27% из 45 пациентов) — с рецидивом оперированной ОС и авитрией.

У 9 пациентов (20% из 45 пациентов) с рецидивом оперированной отслойки сетчатки, тампонадой ВП СМ вязкостью 1000-S, до операции наблюдалась вторичная гипертензия и эмульгация СМ различной степени выраженности. В период первичной

тампонады компенсация ВГД была достигнута ежедневным двукратным закапываем фиксированной комбинации бринзоламид/тимолол. Значения ВГД не превышали 21 мм рт.ст. и не отличались от парного глаза более чем на 4 мм рт.ст.

У 3 пациентов (25% из 45 пациентов) с рецидивом оперированной отслойки сетчатки и авитрией наблюдалась вторичная гипертензия, возникшая во время первичной тампонады ВП СМ и не исчезнувшая после его удаления. Компенсация вторичной гипертензии также была достигнута ежедневным двукратным закапыванием фиксированной комбинации бринзоламид/тимолол. Цифры ВГД не превышали 19 мм рт.ст. и не отличались от парного глаза более чем на 4 мм рт.ст.

Результаты и обсуждение

У 33% (15 из 45 пациентов) повышение ВГД отмечалось в первые 48 часов; у 27% (12 из 45 пациентов) — в срок от 1 до 4 месяцев; у 24% (11 из 45 пациентов) — в срок от 4 до 6 месяцев; у 16% (7 из 45 пациентов) — в срок от 6 до 12 месяцев. Уровень ВГД в оперированных глазах колебался от 19 до 32 мм рт.ст. (пневмотонометрия) (рис. 2).

Всем пациентам после первичной регистрации повышенного уровня ВГД была назначена ежедневная двукратная инстилляция фиксированной комбинации бринзоламид/тимолол (гипотензивный режим № 1). Снижение ВГД до нормальных цифр было отмечено у 27 пациентов (60% из 45 пациентов). Уровень ВГД составил от 14 до 19 мм рт.ст.

Пациентам, у которых не была достигнута компенсация ВГД, дополнительно назначалась ежедневная трехкратная инстилляция бримонидина 1,5% (гипотензивный режим № 2). Снижение ВГД до 15-20 мм рт.ст. на таком режиме было отмечено у 11 пациентов (24% из 45 пациентов).

7 пациентам (16% из 45 пациентов), у которых показатель ВГД не достиг оптимальных цифр, была назначена ежедневная однократная инстилля латанопроста 0,005% в вечернее время (гипотензивный режим № 3). У 6 пациентов (14% из 45 пациентов) цифры ВГД снизились и варьировали от 17 до 19 мм рт.ст. (рис. 3).

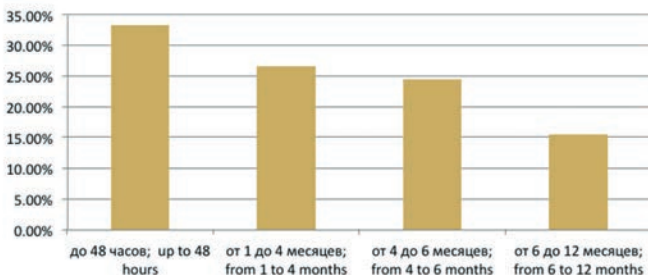


Рис. 2. Период первичной регистрации повышения ВГД
Fig. 2. Timeframes of IOP level increase

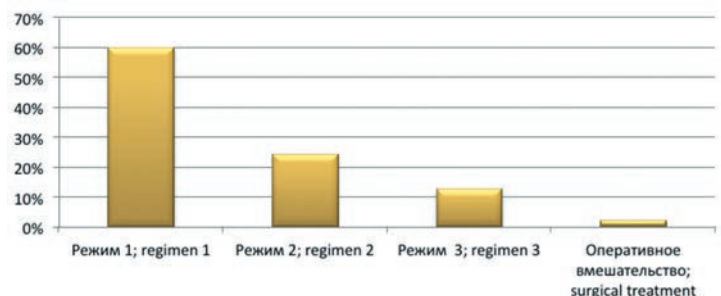


Рис. 3. Эффективность гипотензивного режима
Fig. 3. Hypotensive treatment efficacy

У 1 пациента (2% из 45 пациентов), несмотря на максимальный гипотензивный режим, цифры ВГД колебались от 25 до 28 мм рт.ст., ему была выполнена антиглаукомная операция.

Досрочное удаление силиконового масла не было произведено ни в одном случае тампонады. Препараты хорошо переносились всеми пациентами, не вызывая местных и системных побочных эффектов.

Отмечается, что из 16 пациентов с миопией высокой степени (35,5% из 45 пациентов) 4 пациента находились на гипотензивном режиме № 3, 7 пациентов — на гипотензивном режиме № 2, 4 пациента использовали гипотензивный режим № 1; 1 пациенту проведена антиглаукомная операция (рис. 4).

Выводы

1. В связи с увеличением частоты отслойки сетчатки, диагностика и лечение вторичной гипертензии на фоне тампонады витреальной полости силиконовым маслом является актуальной проблемой офтальмохирургии. Актуальным и современным представляется детальное исследование и изучение вторичных изменений глаза после тампонады витреальной полости силиконовыми маслами различной плотности для усовершенствования

Литература

1. Нероев В.В., Сарыгина О.И., Офтальмология, национальное руководство. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2008: 640.
2. Тахчиди Х.П., Казайкин В.Н., Сосновских Р.В., Бурдин А.Б. Физико-химическое обоснование использования перфторуглеродных и силиконовых жидкостей для тампонирувания сетчатки. *Офтальмохирургия*. 2000; 4:76-82.
3. Lucke K., Laqua H. Silicone oil in the treatment of complicated retinal detachments. Berlin, Springer-Verlag; 1990: 161. doi: 10.1007/978-3-642-84266-5.
4. Costarides A.P. Elevated intraocular pressure following vitreoretinal surgery. *Ophthalmology Clinics of North America* 2004; 17(4):507-512. doi: 10.1007/978-3-642-84266-5.
5. Han D.P. Mechanisms of intraocular pressure elevation after pars plana. *Ophthalmology*. 1989; 96:1357. doi: 10.1016/j.oph.2004.06.007.
6. Ahn S.J. Comparison of postoperative intraocular pressure changes between 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy and conventional 20-gauge vitrectomy. *Eye*. 2012; 26(6):796-802. doi: 10.1038/eye.2012.23.
7. Hasegawa Y. Intraocular pressure elevation after vitrectomy for various vitreoretinal disorders. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 24(2):235-241. doi: 10.5301/ejo.5000350.
8. Ho L. Study of intraocular pressure after 23-gauge and 25-gauge pars plana vitrectomy randomised to fluide versus air fill. *Retina*. 2011; 31(6):1109-1117. doi: 10.1097/iae.0b013e31820b5b9b.
9. Gosse E. Changes in day 1 post-operative intraocular pressure following sutureless 23-gauge and conventional 20-gauge pars plana vitrectomy. *The Open Ophthalmology J*. 2013; 7:42-47. doi: 10.2174/1874364101307010042.
10. Popovic S. The effect of vitrectomy with silicone oil tamponade on intraocular pressure and anterior chamber morphology. *Coll. Antropol*. 2001; 25:117-125.
11. Тахчиди Х.П., Казайкин В.Н., Сосновских Р.В. Проблемы и перспективы применения перфторуглеродов и силиконовых масел в лечении отслойки сетчатки. *Новое в офтальмологии*. 2001; 50-53.
12. Parolini B. Postoperative complications and intraocular pressure in 943 consecutive cases of 23-gauge transconjunctival pars plana vitrectomy with 1-year follow-up. *Retina*. 2010; 30(1):107-111. doi: 10.1097/iae.0b013e3181b21082.
13. Ichhpujani P. Silicone oil induced glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247:1585-1593.
14. Ardjomand N. Pupillary block after silicone oil implantation in aphakic eye. *Eye*. 2001; 15(3):331. doi: 10.1038/eye.2001.106.
15. Сергиенко В.В. Гидродинамика глаза у пациентов с отслойкой сетчатки в первый месяц силиконовой тампонады. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 3(1):137-142.

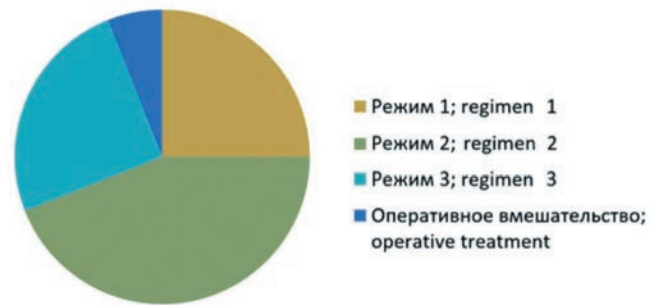


Рис. 4. Эффективность гипотензивного режима у пациентов с высокой степенью миопии

Fig. 4. Hypotensive treatment efficacy in high myopia patients

и разработки новых способов диагностики, профилактики и лечения возникших осложнений.

2. В большинстве случаев (98% от 45 пациентов) компенсация внутриглазного давления была достигнута консервативным гипотензивным режимом, в 2% (1 из 45 пациентов) — была выполнена антиглаукоматозная операция.

3. Наиболее высокие цифры ВГД и интенсивность гипотензивного режима были у пациентов с миопией высокой степени. Возможно, это связано с большим объёмом глаза и силиконового масла, необходимого для тампонады.

References

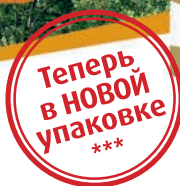
1. Neroev V.V., Sarygina O.I., Oftal'mologiya, natsional'noe rukovodstvo [Ophthalmology, National guide]. Moscow: «GEOTAR-Media»; 2008: 640 p. (In Russ.).
2. Takhchidi Kh.P., Kazaikin V.N., Sosnovskikh R.V., Burdin A.B. Physicochemical justification for the use of perfluorocarbon and silicone fluids for tamponade of the vitreal cavity. *Ophthalmosurgery*. 2000;4:76-82. (In Russ.).
3. Lucke K., Laqua H. Silicone oil in the treatment of complicated retinal detachments. Berlin, Springer-Verlag; 1990: 161. doi: 10.1007/978-3-642-84266-5.
4. Costarides A.P. Elevated intraocular pressure following vitreoretinal surgery. *Ophthalmology Clinics of North America* 2004; 17(4):507-512. doi: 10.1007/978-3-642-84266-5.
5. Han D.P. Mechanisms of intraocular pressure elevation after pars plana. *Ophthalmology*. 1989; 96:1357. doi: 10.1016/j.oph.2004.06.007.
6. Ahn S.J. Comparison of postoperative intraocular pressure changes between 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy and conventional 20-gauge vitrectomy. *Eye*. 2012; 26(6):796-802. doi: 10.1038/eye.2012.23.
7. Hasegawa Y. Intraocular pressure elevation after vitrectomy for various vitreoretinal disorders. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 24(2):235-241. doi: 10.5301/ejo.5000350.
8. Ho L. Study of intraocular pressure after 23-gauge and 25-gauge pars plana vitrectomy randomised to fluide versus air fill. *Retina*. 2011; 31(6):1109-1117. doi: 10.1097/iae.0b013e31820b5b9b.
9. Gosse E. Changes in day 1 post-operative intraocular pressure following sutureless 23-gauge and conventional 20-gauge pars plana vitrectomy. *The Open Ophthalmology J*. 2013; 7:42-47. doi: 10.2174/1874364101307010042.
10. Popovic S. The effect of vitrectomy with silicone oil tamponade on intraocular pressure and anterior chamber morphology. *Coll. Antropol*. 2001; 25:117-125.
11. Takhchidi Kh.P., Kazaikin V.N., Sosnovskikh R.V. Problems and prospects of application of perfluorocarbons and silicone oils in the treatment of retinal detachment. *New in Ophthalmology* 2001; 50-53. (In Russ.).
12. Parolini B. Postoperative complications and intraocular pressure in 943 consecutive cases of 23-gauge transconjunctival pars plana vitrectomy with 1-year follow-up. *Retina*. 2010; 30(1):107-111. doi: 10.1097/iae.0b013e3181b21082.
13. Ichhpujani P. Silicone oil induced glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247:1585-1593.
14. Ardjomand N. Pupillary block after silicone oil implantation in aphakic eye. *Eye*. 2001; 15(3):331. doi: 10.1038/eye.2001.106.
15. Sergienko V.V. Hydrodynamics of the eyes with retinal detachment in the first month of a silicone tamponade of the vitreal cavity. *Visnik problem biologii i meditsini*. 2017; 3(1):137-142.

Поступила / Received / 02.04.2018

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
ДС № МГ RU.001П3441 от 20.06.2018 г

- 👁 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 «Ипос Комкон» PrIndex (ПрИндекс), проведенных с 2005 по осень 2017 г. в крупнейших городах России, данные по Окувайт® Лютеин, Окувайт® Форте 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

VALEANT

BAUSCH+LOMB

Анализ заболеваемости глаукомой населения Ставропольского края

БАРБОС Ю.А., заочный аспирант кафедры офтальмологии с курсом дополнительного профессионального образования;

ЧЕРЕДНИЧЕНКО Н.Л., к.м.н., доцент, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом дополнительного профессионального образования;

КАРПОВ С.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики.

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, Российская Федерация, Ставрополь, ул. Мира, 310.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Барбос Ю.А., Чередниченко Н.Л., Карпов С.М. Анализ заболеваемости глаукомой населения Ставропольского края. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(3):65-75.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить показатели заболеваемости глаукомой в Ставропольском крае (СК), Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) и Российской Федерации (РФ) за период 2007-2017 гг.

МЕТОДЫ. Проведен анализ официальных статистических материалов Министерства здравоохранения РФ, ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России и данных ГБУЗ СК «Медицинский информационно-аналитический центр». В работе рассчитаны общая, первичная заболеваемость на 100 тыс. населения и удельный вес глаукомы в структуре глазной заболеваемости. Проведена оценка динамики показателей общей и первичной заболеваемости населения СК по сравнению с аналогичными показателями в СКФО и РФ в 2007-2016 гг. Рассчитаны показатели диспансеризации на 1 000 населения и проанализированы данные инвалидности по глаукоме в Ставропольском крае за 2013-2017 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Общая заболеваемость глаукомой взрослого населения России увеличилась на 24,3%, первичная — на 11% по сравнению с 2007 г., среди населения старше трудоспособного возраста эти показатели стабильны за шесть лет (2011-2016), колебания в пределах 2,2-4,9%. За десять лет по СКФО общая заболеваемость глаукомы взрослого населения увеличилась на 33%, первичная заболеваемость снизилась на 14,5%. Среди населения СКФО старше трудо-

способного возраста число случаев общей и первичной заболеваемости глаукомы за шесть лет возросло соответственно на 4,5% и 4%. В СК ежегодные показатели заболеваемости глаукомой колеблются. Пик показателей по СК в изучаемый период зарегистрирован в 2012 г., общая заболеваемость взрослого населения — 16 443 случая (735,3 на 100 тыс. населения), первичная заболеваемость взрослого населения — 1 966 случаев (87,9 на 100 тыс. населения). В СК низкий показатель числа больных глаукомой, состоящих на диспансерном учете. В крае выявлен рост хирургической активности у пациентов с глаукомой. Инвалидность вследствие глаукомы по СК занимает второе место (2016) и составляет 21,5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. За десять лет в России ухудшилась эпидемиологическая ситуация по глаукоме. Доля общей и первичной заболеваемости глаукомы среди всей патологии органа зрения в России за выбранный период постоянно возрастала. Наименьшая заболеваемость глаукомой среди всех исследованных федеральных округов России в СКФО. Показатели заболеваемости глаукомой по Ставропольскому краю носят непостоянный, скачкообразный характер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: статистика, заболеваемость населения, инвалидность, хирургическая активность, глаукома, удельный вес глаукомы, Северо-Кавказский федеральный округ, Ставропольский край.

Для контактов:

Барбос Юлия Александровна, e-mail: juliana_alex-na@mail.ru

ENGLISH

Analysis of glaucoma incidence in the Stavropol region

BARBOS YU.A., extramural post-graduate student of the Department of Ophthalmology with a course of additional professional education;

CHEREDNICHENKO N.L., Ph.D., Associate professor, Head of the Department of Ophthalmology with a course of additional professional education;

KARPOV S.M., Med.Sc.D., Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics.

Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 310 Mira st., Stavropol, Russian Federation, 355017.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Barbos Yu.A., Cherednichenko N.L., Karpov S.M. Analysis of glaucoma incidence in the Stavropol region. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(3):65-75.

Abstract

PURPOSE: to study glaucoma incidence in the Stavropol region (SR), the North Caucasian Federal District (NCFD) and the Russian Federation (RF) over the 2007-2016 period.

METHODS: The official statistical materials of the Ministry of Health of the Russian Federation and Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of the Russian Federation and the data of the Medical Information Analytical Center of Stavropol region were analyzed during the research. We calculated the level of general and primary incidence per 100 thousand population and the share of glaucoma in the structure of eye diseases. Indicators of the general and primary disease incidence in the Stavropol region in comparison with similar indicators in the North Caucasian Federal District and the RF in 2007-2016 were analyzed. The parameters of glaucoma monitoring per 1000 population were calculated and the data of disability on glaucoma in the Stavropol region for 2013-2017 was analyzed.

RESULTS. General incidence of glaucoma in Russian adult population increased by 24.3%, while primary incidence of glaucoma increased by 11% in comparison with 2007. These indicators were stable for six years (2011-2016) among the population over working age (fluctuation range — 2.2-4.9%). During the ten years general incidence of glaucoma in adult population of the NCFD was increased by 33% and the primary incidence was decreased by 14.5%.

In NCFD among the population over working age the number of cases of general and primary incidence of glaucoma over the six years was increased, respectively, by 4.5% and 4%. In the Stavropol region, the annual incidence rates of glaucoma fluctuate. Peak indicators for the UK in the period under study were registered in 2012, the total incidence of the adult population was 16 443 (735.3 per 100 thousand population), the primary incidence of the adult population was 1 966 cases (87.9 per 100 thousand population). In the Stavropol region there was a low rate of glaucoma patients monitoring. A growth of surgical activity was also identified in the region. Disability due to glaucoma in the SR reached 21.5%, being the second most frequent visual disability cause in the region (2016).

CONCLUSION: Glaucoma epidemiology aggravated during the last ten years in Russia. The share of general and primary incidence of glaucoma among the eye pathology in Russia has steadily increased during the selected period. The NCFD showed the lowest incidence of glaucoma among all federal districts of Russia. The incidence of glaucoma in the Stavropol region had a variable and unstable character.

KEYWORDS: statistics, incidence among the population, disability, surgical activity, glaucoma, the specific gravity of glaucoma, North Caucasian Federal District, Stavropol region.

Среди всей патологии органа зрения в Ставропольском крае (СК) глаукома занимает четвертое место после катаракты, аномалий рефракции и конъюнктивитов. Если воспалительные заболевания при своевременной терапии редко приводят к осложнениям и инвалидности, аномалии рефракции в значительной части поддаются очковой, контактной или хирургической коррекции, катаракта успешно оперируется, то глаукома

не дает шансов нашим пациентам увидеть этот мир более четко, а в лучшем случае лишь сохранить оставшееся зрение при постоянной терапии.

Для разработки программ, направленных на повышение эффективности профилактики и лечения глаукомы, реабилитации данного контингента лиц, предупреждения слепоты и слабовидения, целесообразно изучение показателей заболеваемости вследствие указанной патологии [1].

Цель настоящего исследования — изучить заболеваемость глаукомой в Ставропольском крае (СК), Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) и РФ за период 2007-2017 гг.

Материалы и методы

Проанализированы данные годовых статистических отчетов по заболеваемости населения России за 2007-2016 гг [2-10], сведения по Ставропольскому краю за 2017 г. получены при содействии ГБУЗ СК «Медицинский информационно-аналитический центр». Источником демографических данных являлись статистические документы территориального органа Федеральной службы государственной статистики по СК [11, 12]. В работе были рассчитаны общая и первичная заболеваемость глаукомой на 100 тыс. населения, удельный вес глаукомы в структуре глазной заболеваемости. Рассчитаны показатели диспансеризации на 1 000 населения, проанализированы структура офтальмологической патологии и данные инвалидности по глаукоме в Ставропольском крае за 2013-2017 гг.

Вычисления проводили по классическим формулам в таблицах данных с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Северо-Кавказский федеральный округ — федеральный округ Российской Федерации (РФ) на юге европейской части России, в центральной и восточной части Северного Кавказа. В состав СКФО входят семь субъектов федерации с площадью 170 439 км² (1% от территории РФ) и населением 9 821 826 человек (6,69% от населения РФ на 1 января 2018 г.). Административный центр СКФО — город Пятигорск. СКФО включает 6 республик — Дагестан, Ингушетию, Кабардино-Балкарию (КБР), Карачаево-Черкесию (КЧР), Северная Осетия-Алания (Сев. О-А), Чеченская Республика (ЧР) и 1 край — Ставропольский край (СК) [11].

СК является субъектом Российской Федерации и находится в ее южной части между 43°45' 46°15' северной широты и 40°50' и 45°40' восточной долготы, занимая центральную часть Предкавказья, западную часть Прикаспийской низменности и частично северные склоны Большого Кавказа в районе Кавказских Минеральных Вод. Общая протяженность административных границ Ставропольского края составляет 1 753,6 км, в том числе с субъектами Российской Федерации: на севере — с Ростовской областью — 52,2 км, на северо-востоке — с Республикой Калмыкия — 467,4 км; на востоке и юго-востоке с Республикой Дагестан — 197,8 км, Чеченской Республикой — 118,6 км; на юге и юго-западе с Республикой Северная Осетия-Алания — 68,8 км, КБР — 258,4 км, КЧР — 248,2 км; на западе с Краснодарским

краем — 342,2 км. Площадь края — 66,2 тыс. кв. км (6 616,0 тыс. га), из них — 57,9 тыс. кв. км (5787 тыс. га) занято сельскохозяйственными угодьями [11].

Численность населения в СК на 01.01.2017 составляет 2 804 383 человека (по предварительной оценке составляет на 1 января 2018 — 2 799 951 человек). Плотность населения — 42,36 чел./км² (2017), удельный вес городского населения — 58,36% (2017). Численность женского населения — 1 497 318 (53,4%) человек превышает численность мужского — 1 307 065 (46,6%) человек. Население трудоспособного возраста (от 16 лет до 55 у женщин и 60 у мужчин) в 2017 г. составило 1 607 598 (57,32%) человек [11, 12].

Административный центр края — город Ставрополь, с численностью населения 433 577 человек.

В ходе анализа статистических материалов нами была определена динамика удельного веса глаукомы в структуре общей и первичной заболеваемости глаза и его придаточного аппарата по России, СКФО и отдельным регионам СКФО среди взрослого (18 лет и старше) населения (табл. 1), а за 2011-2017 гг. — среди населения старше трудоспособного возраста (табл. 2).

За период 2007-2016 гг. по России отмечен прирост удельного веса по первичной и общей заболеваемости глаукомой среди населения. По СКФО за указанный период удельный вес общей заболеваемости глаукомы взрослого населения увеличился при снижении удельного веса первичной заболеваемости, среди населения старше трудоспособного возраста отмечается снижение удельного веса общей и первичной заболеваемости глаукомой (табл. 1, 2).

В СК отмечался рост доли глаукомы среди взрослого населения с максимальным значением в структуре общей заболеваемости по обращаемости в 2012 г. (12,2%). В структуре первичной заболеваемости доля глаукомы среди населения края данной демографической группы составила по 5,5% в 2007 и 2011 гг. с последующим снижением. У населения СК старше трудоспособного возраста за семь лет снизился процент общей и первичной заболеваемости глаукомой среди патологии органа зрения (2011 г. — 17,9 и 9,8%; 2017 г. — 14,3 и 6,1% соответственно).

В 2017 г. в структуре общей заболеваемости глазной патологии среди взрослого населения СК глаукома составила 10,4% (2016 г. — 10,1%, 2015 г. — 11,6%, 2014 г. — 10,0%, 2012 г. — 12,2%, 2007 г. — 8,9%).

Нами прослежена динамика общей и первичной заболеваемости глаукомой среди всего взрослого населения России, СКФО и СК с 2007 по 2017 гг. (рис. 1, 2). За исследуемый период в Северо-Кавказском федеральном округе — самая низкая заболеваемость глаукомой (общей и первичной) на 100 тыс. населения среди всех федеральных округов России.

Таблица 1. Удельный вес глаукомы в структуре общей и первичной заболеваемости глаза и его придаточного аппарата среди взрослого населения России и регионов СКФО по обращаемости (в %)

Table 1. Specific gravity of glaucoma in the structure of general and primary incidence of the eye and its adnexa in the adult population of Russia and in the regions of the North Caucasian Federal District by reference (in %)

Заболеваемость/ Incidence	Год/Year	РФ/RF	СКФО/NCFD	Республика Дагестан/ Dagestan Republic	Республика Ингушетия/ Ingushetia Republic	КБР/KBR	КЧР/KChR	Р.Сев.О-А/RNOA	Чеченская Республика/ Chechen Republic	Ставропольский край/ Stavropol region
Общая/General incidence	2007	8,4	5,6	2,9	6,0	9,0	5,0	7,6	4,8	8,9
	2008	8,5	5,7	3,1	5,1	7,9	4,8	7,5	4,2	9,7
	2009	8,6	5,7	3,1	4,5	8,7	5,5	8,6	3,3	10,3
	2010	8,9	5,9	3,3	1,9	10,4	5,9	10,1	2,5	10,3
	2011	9,0	6,4	3,4	2,3	10,1	6,1	10,5	2,9	11,8
	2012	9,0	6,2	3,1	5,6	9,7	4,8	9,5	2,7	12,2
	2013	9,5	6,0	3,4	6,7	12,9	4,9	9,4	2,8	10,5
	2014	10,0	6,0	3,7	6,7	13,3	3,5	9,0	2,4	10,0
	2015	10,7	6,4	3,8	7,3	6,7	3,9	8,6	4,1	11,6
	2016	11,3	6,2	4,2	6,3	7,0	3,7	8,4	4,8	10,1
	2017	–	–	–	–	–	–	–	–	10,4
Первичная/Primary incidence	2007	3,6	2,3	0,8	3,4	3,4	1,8	1,0	3,6	5,5
	2008	3,6	2,0	0,7	2,4	3,9	1,2	1,1	3,5	4,7
	2009	3,7	2,0	0,6	7,8	2,7	1,9	3,0	1,9	4,5
	2010	3,9	1,7	0,6	1,3	2,5	1,5	2,4	1,2	5,2
	2011	4,0	1,8	0,6	1,4	3,6	1,7	2,1	1,6	5,5
	2012	3,7	1,9	0,6	4,7	3,7	1,3	1,8	1,3	5,2
	2013	3,9	1,5	0,6	2,5	4,4	1,0	1,9	1,0	4,1
	2014	4,1	1,6	0,6	2,5	3,9	1,3	1,8	1,0	3,8
	2015	4,5	1,8	0,7	3,7	2,0	0,9	1,5	1,4	5,0
	2016	4,6	1,8	0,8	3,5	3,1	0,6	1,5	2,4	4,3
	2017	–	–	–	–	–	–	–	–	4,1

Примечание: РФ — Российская Федерация; СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ; КБР — Кабардино-Балкарская республика; КЧР — Карачаево-Черкесская республика; Р.Сев.О-А — Республика Северная Осетия-Алания.

Note: RF — Russian Federation; NCFD — North Caucasian Federal District; KBR — Kabardino-Balkarian Republic; KChR — Karachay-Cherkess Republic; RNOA — Republic of North Ossetia-Alania.

Выявлен рост общей заболеваемости на протяжении всего изучаемого периода (рис. 1, табл. 3). Динамика общей заболеваемости составила по России за десять лет 24,3%, по СКФО за девять лет — 16,9%, по отдельным регионам СКФО: Р. Дагестан — 32,0%, Р. Ингушетия — 141,6%, КБР за 8 лет — 34,4% (2007-2014 неравномерный рост, в 2015 г. снижение на 50,9%, в 2016г. — повышение на

7,9%), КЧР — колебания в пределах 8,9-13,4%, Р. Северная Осетия-Алания — рост на 64,9% за весь период, Чеченская Республика — за 4 года снижение заболеваемости на 39,7% (2007-2010 гг.), к 2013 г. — рост на 41,2%, снижение показателя в 2015 г. на 12,9%, с последующим ростом к 2016 г. на 104,9%. В Ставропольском крае общая заболеваемость глаукомой за шесть лет с 2007 по 2012 гг.

Таблица 2. Удельный вес глаукомы в структуре общей и первичной заболеваемости глаза и его придаточного аппарата среди населения старше трудоспособного возраста в России и регионах СКФО по обращаемости (в %)

Table 2. Specific gravity of glaucoma in the structure of general and primary incidence of the eye and its adnexa among the population over working age in Russia and in the regions of the North Caucasian Federal District by reference (in %)

Заболеваемость/ Incidence	Год/Year	РФ/RF	СКФО/NCFD	Республика Дагестан/ Dagestan Republic	Республика Ингушетия/ Ingushetia Republic	КБР/KBR	КЧР/KChR	Р.Сев.О-А/RNOA	Чеченская республика/ Chechen Republic	Ставропольский край/ Stavropol region
Общая/ General incidence	2011	13,7	12,2	8,1	4,2	14,5	11,5	16,9	4,5	17,9
	2012	13,8	11,7	7,8	14,7	14,2	9,0	13,7	5,5	16,1
	2013	14,2	11,0	8,4	15,2	19,4	15,0	13,6	3,9	13,0
	2014	14,5	10,8	8,4	7,6	18,1	11,9	10,6	7,8	13,4
	2015	15,5	10,9	8,1	5,7	8,6	9,1	12,9	8,8	15,2
	2016	16,3	11,4	8,8	10,0	11,4	6,3	12,9	13,6	14,2
	2017	–	–	–	–	–	–	–	–	14,3
Первичная/ Primary incidence	2011	6,9	3,9	1,6	3,8	4,2	4,1	4,1	2,7	9,8
	2012	6,6	3,8	1,4	10,1	5,3	4,6	2,9	2,5	7,3
	2013	6,7	3,6	1,5	6,3	8,8	3,7	3,0	2,8	6,8
	2014	7,0	3,0	1,5	2,8	5,5	5,7	2,2	2,8	5,9
	2015	7,4	3,4	2,4	2,9	2,2	2,7	2,1	4,3	6,6
	2016	7,4	3,5	1,9	7,4	3,4	0,9	2,0	4,1	6,9
	2017	–	–	–	–	–	–	–	–	6,1

Примечание: РФ — Российская Федерация; СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ; КБР — Кабардино-Балкарская республика; КЧР — Карачаево-Черкесская республика; Р.Сев.О-А — Республика Северная Осетия-Алания.

Note: RF — Russian Federation; NCFD — North Caucasian Federal District; KBR — Kabardino-Balkarian Republic; KChR — Karachay-Cherkess Republic; RNOA — Republic of North Ossetia-Alania.

возросла с 10 827 до 16 443 случаев заболеваний, при этом в последующие годы отмечено снижение данного показателя к 2017 г. с подъемом в 2015 г. (2013 г. — 13 620 случаев, 2014 г. — 13 574 случая, 2015 г. — 15 749 случаев, 2016 г. — 12 959 случаев, 2017 г. — 12 920 случаев). Так, в 2007 г. заболеваемость глаукомой в Ставропольском крае составляла 497,7 на 100 тыс. населения, в 2012 г. — 735,3 на 100 тыс. населения, в 2013-2014-2015-2016-2017 гг. соответственно 608,3-606,8-704,1-581,0-580,6 на 100 тыс. населения (рис. 1).

Показатели первичной заболеваемости глаукомой по СКФО за период 2008-2016 гг. идут вразрез с данными по РФ (рис. 2, табл. 3). В России за указанный период отмечен постоянный рост первичной заболеваемости глаукомой среди взрослого населения с 104,2 (2008 г.) до 120,5-119,2 (2015-2014 г.) на 100 тыс. населения, при колебании

показателя среди населения старше трудоспособного возраста в 2011-2016 гг. (276,2-282,4-283,3-281,6-282,3-268,4 на 100 тыс. населения). В СКФО с 2007 по 2014 г. первичная заболеваемость глаукомой взрослого населения неравномерно снижалась, первичная заболеваемость глаукомой среди населения старше трудоспособного возраста снизилась с 187,0 (2012 г.) до 146,6 (2016 г.) на 100 тыс. населения (табл. 3).

В Ставропольском крае ежегодные показатели первичной заболеваемости среди взрослого населения и населения старше трудоспособного возраста сильно колеблются, нет четко выраженной закономерности. Так, первичная заболеваемость глаукомой взрослого населения СК в 2007 г. составляла 95,1 на 100 тыс. населения, в 2008-2011 гг. изменялась в пределах 65,0-76,7 на 100 тыс. населения, в 2012 г. зарегистрирован подъем показателя

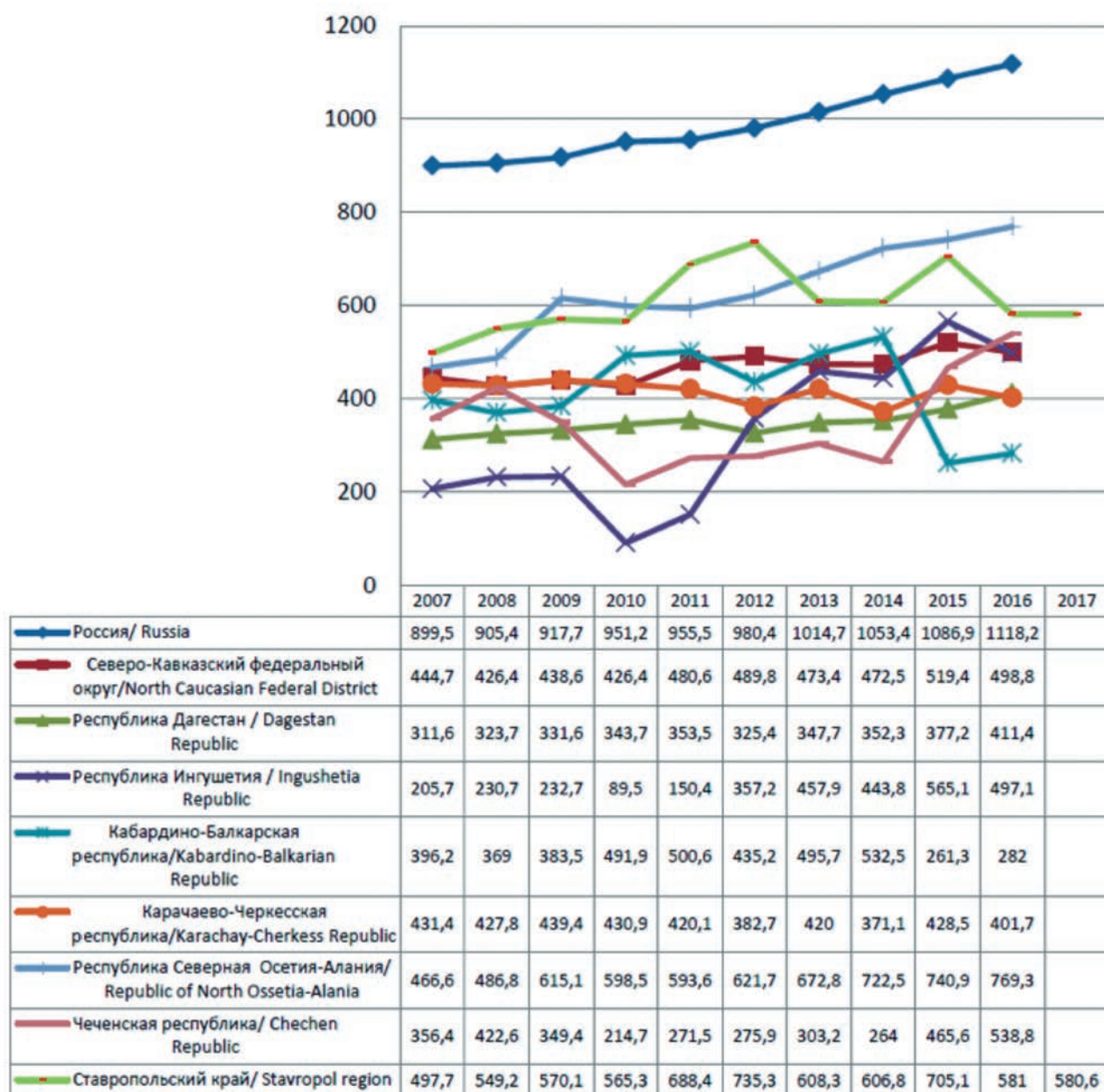


Рис. 1. Динамика общей заболеваемости глаукомой в РФ, СКФО и СК за 2007-2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 1. Dynamics of the general incidence of glaucoma in the Russian Federation, NCFD and Stavropol region for 2007-2017 (per 100 thousand of the population)

до 87,9 на 100 тыс. населения, в последующие 2013-2014 гг. — снижение до 63,3 на 100 тыс. населения, в 2015 г. — снова подъем до 81,1 на 100 тыс. населения и падение к 2017 г. на 26% (60,1 на 100 тыс. населения). Среди населения старше трудоспособного возраста в крае в 2011 г. первичная заболеваемость составляла 165,2 на 100 тыс. населения, в 2012 г. — увеличение на 18,9%, в 2013 и 2014 гг. ежегодное снижение на 14,9 и 9,5% соответственно, в 2015-2016 гг. — рост показателя на 11,6-12,1%. В 2017 г. зарегистрирована самая низкая первичная

заболеваемость (падение на 17,6% по сравнению с 2016 г.) среди населения старше трудоспособного возраста, при незначительном росте общей заболеваемости в данной возрастной группе.

На изменение показателей заболеваемости глаукомой, несомненно, влияют общие демографические процессы, с другой стороны, данная тенденция может свидетельствовать о нестабильной ситуации вокруг диагностики данной патологии. Наряду с вышеуказанным, дефицит в структуре системы здравоохранения врачей-офтальмологов может стать

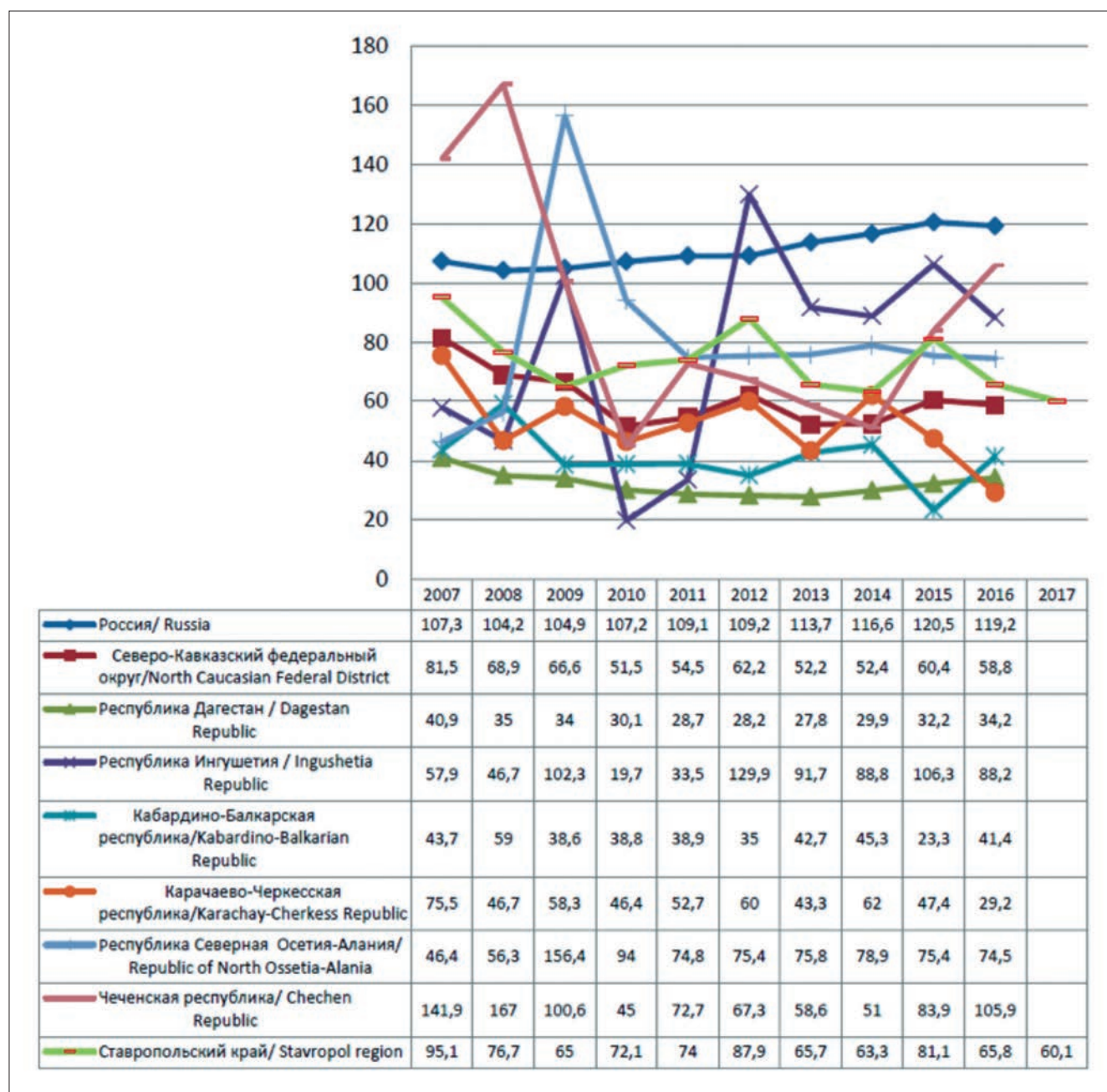


Рис. 2. Динамика первичной заболеваемости глаукомой в РФ, СКФО и СК за 2007-2017 гг. (на 100 тыс. населения)
Fig. 2. Dynamics of the primary incidence of glaucoma in the Russian Federation, North Caucasian Federal District and Stavropol region for 2007-2017 (per 100 thousand of the population)

причиной ухудшения диагностики и качества оказания помощи при данном заболевании [13].

Обеспеченность населения Ставропольского края врачами-офтальмологами составила 0,65 на 10 тыс. населения как в 2011, так и в 2016-2017 гг. (в 2010 г. — 0,61; в 2012 г. — 0,75; с 2013 г. по 2015 г. этот показатель равнялся 0,63).

Таким образом, более высокие показатели заболеваемости глаукомой населения Ставропольского края в 2012 г. могут быть связаны с лучшей обеспеченностью врачами-офтальмологами.

В Ставропольском крае довольно низкий показатель числа больных глаукомой, состоящих на диспансерном учете (рис. 3), что объясняется почти наполовину ниже интенсивным показателем заболеваемости глаукомой по Ставропольскому краю в сравнении с Россией (см. рис. 1, 2; табл. 3). Так, в 2013 г. под диспансерным наблюдением состояло 3,86 пациента на 1 000 населения, к 2017 г. этот показатель увеличился и составил 4,57 (рис. 3). Процент охвата диспансерным наблюдением пациентов с диагнозом глаукомы по годам составлял:

Таблица 3. Заболеваемость глаукомой населения старше трудоспособного возраста за 2011–2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Table 3. Glaucoma incidence among the population over working age in 2011–2017 (100 thousand. population)

Заболеваемость/ Incidence	Год/Year	РФ/RF	СКФО/NCFD	Республика Дагестан/ Dagestan Republic	Республика Ингушетия/ Ingushetia Republic	КБР/KBR	КЧР/KChR	Р.Сев.О-А/RNOA	Чеченская Республика/ Chechen Republic	Ставропольский край/ Stavropol region
Общая/ General incidence	2011	2810,7	1646,8	1555,7	592,4	1541,4	1260,5	2008,3	1017,3	1861,7
	2012	2878,6	1670,0	1594,0	2394,1	1492,8	1109,7	2030,9	970,6	1822,5
	2013	2855,6	1502,5	1675,6	2424,9	1605,4	1387,5	1966,4	808,7	1352,1
	2014	2841,4	1531,8	1609,4	2516,6	1423,4	1154,5	2071,6	1059,9	1458,3
	2015	2911,0	1498,1	1472,0	1890,2	641,9	1178,3	2206,5	1138,9	1643,4
	2016	2900,8	1502,0	1590,5	1719,6	834,0	990,5	2198,2	2009,2	1405,9
	2017	–	–	–	–	–	–	–	–	1420,5
Первичная/ primary incidence	2011	276,2	161,4	112,8	176,1	74,7	134,8	254,0	293,0	165,2
	2012	282,4	187,0	116,0	780,9	102,0	220,1	217,1	188,3	194,9
	2013	283,3	167,1	116,6	442,8	142,2	120,0	210,9	256,9	161,2
	2014	281,6	157,0	110,2	496,3	96,3	185,4	248,0	184,3	141,5
	2015	282,3	156,6	145,6	355,8	48,2	109,3	208,6	211,3	157,9
	2016	268,4	146,6	121,6	259,5	74,0	35,8	155,9	273,1	158,6
	2017	–	–	–	–	–	–	–	–	130,7

Примечание: РФ — Российская Федерация; СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ; КБР — Кабардино-Балкарская Республика; КЧР — Карачаево-Черкесская Республика; Р.Сев.О-А — Республика Северная Осетия-Алания.

Note: RF — Russian Federation; NCFD — North Caucasian Federal District; KBR — Kabardino-Balkarian Republic; KChR — Karachay-Cherkess Republic; RNOA — Republic of North Ossetia-Alania.

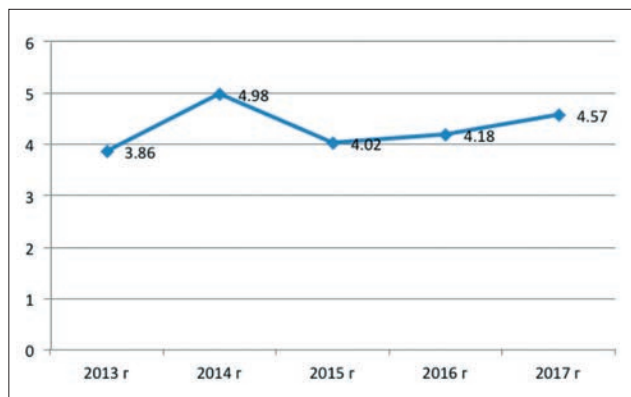


Рис. 3. Количество пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением по глаукоме в Ставропольском крае (на 1000 населения)

Fig. 3. The number of patients on glaucoma monitoring in the Stavropol region (per 1000 population)

2013 г. — 63,4%, 2014 г. — 82,1%, 2015 г. — 57,0%, 2016 г. — 71,6%, 2017 г. — 78,7%.

Выявлено увеличение количества операций по поводу глаукомы в стационарах СК. В 2015–2016 гг. было проведено 1 301 и 1 142 операции соответственно (табл. 4), что составило 13,69% (2015) и 11,94% (2016) от общего числа на органе зрения в структуре операционной активности (по сравнению с 2013 г. — 7,91%). За последний год (2017) число антиглаукоматозных операций снизилось на 20%. При этом за пять лет повысилось использование различных шунтов и дренажей при проведении антиглаукомных операций с 1,16% до 27% от всех операций при глаукоме (табл. 4).

Важной составляющей в оценке эпидемиологии глаукомы в СК является оценка уровня инвалидизации населения. В последние годы в крае снизилось число инвалидов по патологиям органа зрения, в том числе и вследствие глаукомы. Так, в 2016 г. в крае зарегистрировано 1 185 инвалидов

Таблица 4. Удельный вес операций по поводу глаукомы из числа хирургической работы на органе зрения в стационарах СК за 2013-2017 гг.

Table 4. Specific gravity of glaucoma surgery from the number of ophthalmic surgery in the hospitals of the Stavropol region in 2013-2017

Год Year		Всего операций на органе зрения <i>Total number of performed ophthalmic surgeries</i>	Операции по поводу глаукомы <i>Glaucoma surgery</i>	Из них с использованием шунтов и дренажей <i>Shunt and drains glaucoma surgery</i>
2013	абс.ч.	7622	603	7
	%	100	7,91	1,16 от всех по глаукоме from the total number of glaucoma surgeries
2014	абс.ч.	7362	665	55
	%	100	9,03	8,27 от всех по глаукоме from the total number of glaucoma surgeries
2015	абс.ч.	9505	1301	168
	%	100	13,69	12,91 от всех по глаукоме from the total number of glaucoma surgeries
2016	абс.ч.	9561	1142	147
	%	100	11,94	12,87 от всех по глаукоме from the total number of glaucoma surgeries
2017	абс.ч.	8266	916	246
	%	100	11,1	27 от всех по глаукоме from the total number of glaucoma surgeries

вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата (в 2013 г. — 1 364 инвалида вследствие патологии органа зрения). Глаукома в Ставропольском крае занимает лидирующие позиции в нозологической структуре инвалидности взрослого населения вследствие болезней глаз: в 2013-2014 гг. находилась на втором месте после высокой осложненной близорукости, в 2015 г. вышла на первое место (табл. 5).

Инвалидность вследствие глаукомы в 2016 г. занимала второе место в структуре инвалидности вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата и составляла 21,5%.

Закключение

За период 2007-2016 гг. в России наблюдалось ухудшение эпидемиологической ситуации по глаукоме. Доля общей и первичной заболеваемости глаукомы среди всей патологии органа зрения в России за выбранный период постоянно возрастала. Общая заболеваемость глаукомой взрослого населения России увеличилась на 24,3%, первичная — на 11%, среди населения старше трудоспособного возраста эти показатели стабильны, колебания в пределах 2,2-4,9%.

В СКФО самая низкая среди всех федеральных округов России заболеваемость глаукомой. По заболеваемости глаукомой населения СКФО складывается противоречивая картина: отмечается неравномерный рост общей заболеваемости при снижении первичной заболеваемости. Самый большой по площади и второй по численности населения регион СКФО — Ставропольский край. Показатели заболеваемости глаукомой по Ставропольскому краю носят непостоянный, скачкообразный характер. Пик показателей по Ставропольскому краю в изучаемый период зарегистрирован в 2012 г., общая заболеваемость взрослого населения — 16 443 случая (735,3 на 100 тыс. населения), первичная заболеваемость взрослого населения — 1 966 случаев (87,9 на 100 тыс. населения). Вторая «волна» роста общей заболеваемости глаукомой в СК отмечалась в 2015 г. и составила 15 749 случаев (704,1 на 100 тыс. населения), в 2016 г. показатель снизился на 17,7%. Самый высокий процент охвата диспансерным наблюдением пациентов с диагнозом «глаукома» (82,1%) по краю за пять лет (2013-2017) отмечен в 2014 г. В 2017 г. этот показатель составил 78,7%. В крае выявлен рост хирургической активности у пациентов с глаукомой, хотя по другим

Таблица 5. Инвалидность взрослого населения Ставропольского края по болезням глаза и его придаточного аппарата в 2013-2016 гг.

Table 5. Disability of the adult population of the Stavropol region due to diseases of the eye and its adnexa in 2013-2016

Наименование показателя	2013		2014		2015		2016	
	абс.ч	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
В с е г о случаев, в том числе вследствие: Total	1364	100	1242	100	1216	100	1185	100
Заболеваний роговицы Corneal pathology	46	3,4	48	3,9	41	3,4	13	1,1
Катаракты Cataract	23	1,7	77	6,2	22	1,8	29	2,4
Отслойки сетчатки Retinal detachment	33	2,4	39	3,1	20	1,6	27	2,3
Дегенерации макулы Macular degeneration	169	12,4	168	13,5	174	14,3	192	16,2
Диабетической ретинопатии Diabetic retinopathy	72	5,3	76	6,1	84	6,9	77	6,5
Глаукомы Glaucoma	319	23,4	260	20,9	273	22,5	255	21,5
Атрофии зрительного нерва Optic nerve atrophy	238	17,5	198	15,9	239	19,7	259	21,9
Высокой осложненной миопии High complicated myopia	328	24,0	269	21,7	259	21,3	238	20,1
Последствий травм глаза и глазницы Eye and adnexa trauma outcome	26	1,9	11	0,9	8	0,7	13	1,1

субъектам РФ отмечается спад числа антиглаукомных операций, вследствие раннего выявления заболевания и лечения современными эффективными препаратами и их комбинациями [1, 13-15].

В СК наблюдается положительная динамика по инвалидности вследствие заболеваний органа

зрения в целом и по глаукоме в частности — за последние годы в крае снизилось число инвалидов. В структуре инвалидности вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата инвалидность вследствие глаукомы в 2016 г. заняла второе место и составила 21,5%.

Литература

1. Макогон С.И. Состояние и прогноз заболеваемости глаукомой взрослого населения Алтайского края. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 4:66-71.
2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ. Болезни глаза и его придаточного аппарата. Катаракта. 2009. URL: http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_vzroslogo_naseleniya/2009/bolezni_glaza_i_ego_pridatochnogo_apparata_katarakta_2009.pdf (дата обращения 24.04.2018).
3. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ. Глаукома. Миопия. 2009. URL: http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_vzroslogo_naseleniya/2009/glaukoma_miopiya_2009.pdf (дата обращения 24.04.2018).
4. Заболеваемость населения России в 2009 году. Статистические материалы. Часть II. Москва; 2010: 23-26, 105-108. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7561-statisticheskaya-informatsiya> (дата обращения 24.04.2018).
5. Заболеваемость населения России в 2010 году. Статистические материалы. Министерство здравоохранения и социального развития. Часть III, Часть IV. Москва; 2011. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6995-statisticheskaya-informatsiya> (дата обращения 25.04.2018).

References

1. Makogon S.I. Status and forecast of glaucoma incidence among the adult population of the Altai Territory. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014; 4:66-71. (In Russ.).
2. Federal research institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of Russian Federation. *Bolezni glaza i ego pridatochnogo apparata. Katarakta*. 2009. [Diseases of the eye and its adnexa. Cataract. 2009.] URL: http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_vzroslogo_naseleniya/2009/bolezni_glaza_i_ego_pridatochnogo_apparata_katarakta_2009.pdf (accessed 21.04.2018). (In Russ.).
3. Federal research institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of Russian Federation. *Glaukoma. Miopiya*. [Glaucoma. Myopia.] 2009. URL: http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_vzroslogo_naseleniya/2009/glaukoma_miopiya_2009.pdf (accessed 21.04.2018). (In Russ.).
4. *Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2009 godu. Statisticheskie materialy. Chast' II*. [Morbidity in Russia in 2009. Statistics. Part II]. Moscow; 2010: 23-26, 105-108. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7561-statisticheskaya-informatsiya> (accessed 21.04.2018). (In Russ.).
5. *Morbidity of population of Russia in 2010. The Statistics of the Ministry of health and social development. Part III, Part IV*. Moscow; 2012. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6995-statisticheskaya-informatsiya> (date of access 05.04.2012). (In Russ.).

6. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ. Заболеваемость взрослого и детского населения в России в 2016 году (сборник, 2017 год) URL: http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolev_2017.rar (дата обращения 24.04.2018).
7. Заболеваемость населения России в 2011 году. Статистика, Минздрав России. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya> (дата обращения 11.02.2018).
8. Заболеваемость населения России в 2012 году. Статистика, Минздрав России. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskayainformatsiya-2012> (дата доступа 11.02.2018).
9. Заболеваемость населения России в 2013 году. Статистика, Минздрав России. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskayainformatsiya-2013> (дата доступа 15.05.2016).
10. Заболеваемость населения России в 2014 году. Статистика, Минздрав России. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiyaza-2014> (дата доступа 15.05.2016).
11. Ставропольский край в цифрах, 2016: Краткий статистический сборник. Ставрополь: Ставропольстат; 2016; 252.
12. Численность населения Ставропольского края по возрасту и полу на начало 2011-2017 гг., пересчет с учетом итогов ВПН-2010 на начало 2004-2010 гг. URL: http://stavstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/stavstat/ru/statistics/stavStat/population/ (дата обращения 08.02.2018).
13. Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Рашитова Д.Р. Анализ заболеваемости глаукомой населения Республики Башкортостан. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(1):53-61.
14. Догадова Л.П., Абдуллин Е.А. Динамика глазной заболеваемости и офтальмологической помощи населению Приморского края за 2011-2013 гг. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014; 4:5-7.
15. Никифорова Е.Б. Клинико-эпидемиологический анализ глазной заболеваемости, инвалидности и стационарной офтальмологической помощи населению Самарской области за период 2010-2014 гг. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; 12(187):160-166.
6. Federal research institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of Russian Federation. *Zabolevaemost' vzroslogo i detskogo naseleniya v Rossii v 2016 godu (sbornik, 2017 god)*. [The incidence of adult and child populations in Russia in 2016 (compilation, 2017).] URL: http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolev_2017.rar (accessed 21.04.2018). (In Russ.).
7. Morbidity of Russian population in 2011. Ministry of Health statistics. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya> (accessed 11.02.2018). (In Russ.).
8. Morbidity of Russian population in 2012. Ministry of Health statistics. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012> (accessed 11.02.2018). (In Russ.).
9. Morbidity of Russian population in 2013. Ministry of Health statistics. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2013> (accessed 11.02.2018). (In Russ.).
10. Morbidity of Russian population in 2014. Ministry of Health statistics. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014> (accessed 11.02.2018). (In Russ.).
11. Stavropol'skij kraj v cifrah, 2016: Kratkij statisticheskij sbornik. [Stavropol region in numbers 2016: A brief statistical collection]. Stavropol, Stavropol'stat Publ., 2016. 252 p. (In Russ.).
12. Chislennost' naseleniya Stavropol'skogo kraja po vozrastu i polu na nachalo 2011-2017 gg., pereschet s uchetom itogov VPN-2010 na nachalo 2004-2010 gg. [The population of the Stavropol region by age and sex at the beginning of 2011-2017, recalculation taking into account the results of the 2010 Russian Census for the beginning of 2004-2010.] URL: http://stavstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/stavstat/ru/statistics/stavStat/population/ (accessed 08.02.2018). (In Russ.).
13. Aznabaev B.M., Zagidullina A.Sh., Rashitova D.R. Analysis of glaucoma incidence in the Republic of Bashkortostan. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017; 16(1):53-61. (In Russ.).
14. Dogadova L.P., Abdullin E.A. Dynamic of eye morbidity and ophthalmological care administration to the citizens of Primorskiy region. *Pacific Medical Journal*. 2014; 4:5-7. (In Russ.).
15. Nikiforova E.B. Clinical and epidemiological analysis of ocular morbidity, disability and hospital eye care among the population of the Samara region for 2010-2014. *Vestnik Orenburg State University*. 2015; 187(12):160-166. (In Russ.).

Поступила / Received / 07.06.2018

Ступенчатый подход к медикаментозной терапии глаукомы¹⁻⁴



P_i — тонометрическое давление; АПГ — аналоги простагландина P_{25} ; ББ — β -адреноблокаторы; ИКА — ингибиторы карбоангидразы; АМ — адреномиметики.

Адаптировано: 1. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. Е. А. Егорова, Ю. С. Астахова, В. П. Ермичева — 4-е изд., исп. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 — 456 с.; ил. 2. Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society, 4th ed., 2014 — 195p. www.eyes.org 3. Azarbad P. et al. Recent advances in the diagnosis and management of glaucoma. DRUG REVIEW prescriber.co.uk January 2015 214. Landi L et al. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. Clinical Ophthalmology 2011;5:291-298.

Азарга, Бринзонамид + тимолол. Капли глазные. 10 мг/мл + 5 мг/мл. Регистрационный номер: ЛПР-003647/10. Применение: прежде чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению. Показания к применению: снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов, у которых монотерапия оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления. Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата, сульфонамидам или другим β -адреноблокаторам. - Реактивные заболевания дыхательных путей, в т. ч. бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, хронические obstructive заболевания легких тяжелого течения. - Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синусовая блокада, атриовентрикулярная блокада II-III степени, выраженная сердечная недостаточность или кардиогенный шок. - Аллергический ринит тяжелого течения. - Гиперлопоремический ацидоз. - Тяжелая почечная недостаточность. - Беременность, период кормления грудью, детский возраст до 18 лет. Меры предосторожности: бринзонамид и тимолол могут подвергаться системной абсорбции и вызывать побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, характерные для системных β -адреноблокаторов, а также реакции гиперчувствительности, характерные для всех производных сульфонамидов. - Следует внимательно следить за состоянием пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипотензией. - Сообщалось о реакции со стороны дыхательной системы, включая смерть от бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой после приема β -адреноблокаторов для местного применения. - β -адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипертиреоза. - β -адреноблокаторы могут усиливать мышечную слабость. - С осторожностью назначать пациентам со склонностью к спонтанной гипогликемии или пациентам, страдающим лабильным течением диабета. - Описано развитие нарушения кислотно-щелочного равновесия при применении пероральных форм ингибиторов карбоангидразы. Пациентам с риском почечной недостаточности препарат следует применять с осторожностью. - Ингибиторы карбоангидразы могут влиять на способность заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания и физической координации. - Применять с осторожностью пациентам с атопией или с тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе. - Описаны случаи отслойки сосудистой оболочки после фильтрующих операций. - Ингибиторы карбоангидразы могут влиять на гидратацию роговицы. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с нарушениями роговицы, например, пациентами с сахарным диабетом или дистрофией роговицы. - Бензалкония хлорид, входящий в состав препарата, может вызвать точечную и токсическую язвенную кератопатию. - Перед применением препарата контактные линзы следует снять и установить обратно не ранее, чем через 15 минут после применения препарата. - Применять с осторожностью пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. Способ применения и дозы: местно. По 1 капле в конъюнктивальный мешок 2 раза в сутки. В случае применения с другими местными офтальмологическими препаратами интервал между их применением должен составлять не менее 5 мин. Побочное действие: наиболее часто (1-10%) сообщаемыми нежелательными реакциями при применении препарата Азарга были дисгевзия, затуманивание зрения, раздражение глаз, боль в глазу. Полный перечень нежелательных реакций, в том числе отмеченных при монотерапии компонентами препарата, указан в инструкции по медицинскому применению. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Не рекомендуется одновременное применение с пероральными ингибиторами карбоангидразы. Применение двух β -адреноблокаторов местного действия не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тропандомидин) и CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин), блокаторами кальциевых каналов, гуанетидином. **В-адреноблокаторами**, антиаритмическими препаратами (включая амидарон), гликозидами наперстянки и парасимпатомиметиками. Действие β -адреноблокаторов в составе офтальмологических препаратов может блокировать системное действие **В-адреноблокаторов**, например, адреналина. **Дуотрав**®, травопрост + тимолол. Капли глазные. 0,04 мг/мл + 5 мг/мл. Применение: прежде чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению. Регистрационный номер: ЛПР-007704/09. Показания к применению: снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов, резистентных к монотерапии бета-адреноблокаторами или аналогами простагландина. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата. - Реактивные заболевания дыхательных путей, включая бронхиальную астму (или наличие в анамнезе указаний на астму), а также тяжелую хроническую obstructive болезнь легких. - Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, включая синусовую блокаду второй или третьей степени без кардиостимулятора, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, аллергический ринит тяжелого течения, дистрофия роговицы, гиперчувствительность к группе бета-адреноблокаторов, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. Меры предосторожности: следует с осторожностью применять препарат при следующих состояниях: неоваскулярная, закрытоугольная, укороченная, пигментная, псевдоэкзофthalmическая глаукома, острое воспалительное заболевание органа зрения, псевдофакт (в т. ч. при разрыве задней капсулы хрусталика или у пациентов с переднекамерной интраокулярной линзой), риск развития кистозного макулярного отека, ирита, увеита, атопии или тяжелые анафилактические реакции на различные аллергены в анамнезе, диабет лабильного течения и склонность к гипогликемии; гипертиреоз; заболевания сердечно-сосудистой системы (например, ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принципалта, средняя сердечная недостаточность, тяжелые формы болезни или синдрома Рейно); пациенты, которым планируется проведение хирургических вмешательств и после фильтрующих операций. Контактные линзы необходимо извлечь до применения препарата Дуотрав® и подожждать не менее 15 минут до их повторного использования. Не рекомендуется одновременное использование двух местных бета-адреноблокаторов или двух местных аналогов простагландинов! Способ применения и дозы: по 1 капле в конъюнктивальный мешок 1 раз в сутки, вечером или утром в одно и то же время. Дуотрав® может применяться в комбинации с другими местными офтальмологическими препаратами, интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут, беременность и период грудного вскармливания: Травопрост и тимолол оказывают негативное фармакологическое действие как на течение беременности, так и на плод или новорожденного. - Простагландины всасываются через кожу. Женщины в период беременности, а также женщины, планирующие беременность, должны применять соответствующие меры предосторожности, чтобы не допустить прямого попадания препарата на кожу. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: с осторожностью применять при одновременном назначении с ингибиторами CYP2D6, блокаторами кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами, противоритмическими средствами, сердечными гликозидами и парасимпатомиметиками. Побочное действие: в ходе клинических исследований препарата Дуотрав® наиболее частым нежелательным явлением была конъюнктивальная инъекция (12,0%). Часто отмечались: точечный кератит, боль в глазу, затуманивание зрения, нарушения зрения, синдром «сухого» глаза, зуд, зуд глаз, дискомфорт в глазу. Полный перечень нежелательных реакций, в том числе отмеченных при монотерапии компонентами препарата, указан в инструкции по медицинскому применению. **Траватан**®, травопрост. Капли глазные. 0,04 мг/мл. Применение: прежде чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению. Регистрационный номер: П № 015625/01. Показания к применению: снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме, повышенном внутриглазном давлении. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания. Меры предосторожности: Траватан® необходимо применять с осторожностью пациентам с афакией, пациентам с псевдофактом, в т. ч. при разрыве задней капсулы хрусталика или с переднекамерной интраокулярной линзой; пациентам с риском развития кистозного макулярного отека, ирита, увеита; пациентам с острым воспалительным заболеванием органа зрения; пациентам с неоваскулярной, закрытоугольной, укороченной, пигментной, псевдоэкзофthalmической глаукомой. Перед применением препарата Траватан® контактные линзы следует снять и установить обратно не ранее, чем через 15 минут после применения препарата. Не рекомендуется одновременное использование двух местных аналогов простагландинов! Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Травопрост оказывает негативное фармакологическое действие как на течение беременности, так и на плод или новорожденного. - Простагландины всасываются через кожу. Женщины в период беременности, а также женщины, планирующие беременность, должны применять соответствующие меры предосторожности, чтобы не допустить прямого попадания содержимого флакона с препаратом на кожу. Способ применения и дозы: местно. По 1 капле в конъюнктивальный мешок 1 раз в сутки, вечером. Траватан® может применяться в комбинации с другими местными офтальмологическими препаратами, интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут. Побочное действие: наиболее часто встречаемой нежелательной реакцией была конъюнктивальная инъекция (20%). Часто (1-10%) встречались: гиперемия роговицы, боль в глазу, дискомфорт в глазу, синдром «сухого» глаза, зуд в глазу, раздражение глаз. Полный перечень нежелательных реакций указан в инструкции по медицинскому применению.

1005980/AzA.Duo.Tra/ALL/08.18/0

ООО «Новартис Фарма», 125315, Москва, просп. Ленинградский, д. 72, корп. 3.
Тел: +7 495 660 7509, факс: +7 495 660 7510

Alcon Pharmaceuticals

NOVARTIS

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Суточный мониторинг внутриглазного давления: возможности и перспективы

БРЕЖНЕВ А.Ю., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии;¹

БАРАНОВ В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии;¹

КУРОЕДОВ А.В., д.м.н., профессор, начальник отделения;^{2,3}

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;⁴

АНТОНОВ А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы.⁴

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Российская Федерация, Курск, ул. К. Маркса, д. 3;

²ФКГУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014 г. Москва, Б. Оленья ул., владение 8 А;

³Кафедра офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБНУ «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: Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Куроедов А.В., Петров С.Ю., Антонов А.А.

Суточный мониторинг внутриглазного давления: возможности и перспективы.

Национальный журнал глаукома. 2018; 17(3):77-85.

Резюме

В данном обзоре обобщается концепция и важность круглосуточного 24-часового мониторинга внутриглазного давления (ВГД) и его взаимосвязь с тактикой лечения глаукомы.

ВГД у здоровых лиц и глаукомных пациентов оценивают, как правило, по результатам одно-двукратных тонометрий, выполненных в дневное рабочее время, в то время как офтальмотонус может существенно изменяться в течение суток. Во многих случаях пиковые значения ВГД регистрируются во «внеофисное» время.

В нескольких исследованиях была отмечена связь между колебаниями ВГД и прогрессированием периметрических изменений при первичной открытоугольной глаукоме, но эти результаты носят дискуссионный характер.

В статье обсуждаются современные и перспективные технологии для суточного мониторинга ВГД, представлены данные о 24-часовой эффективности медицинских, лазерных и хирургических стратегий лечения глаукомы. Контролируемые клинические исследования значительно улучшили наше понимание 24-часовой эффективности различных вариантов терапии глаукомы и показали некоторые различия в существующих схемах. Для более корректной оценки эффективности лечения глаукомы и влияния различных характеристик ВГД на прогрессирование глаукоматозного процесса и функциональный прогноз необходимы более долгосрочные проспективные исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутриглазное давление, 24-часовой мониторинг, суточные колебания внутриглазного давления, глаукома.

Для контактов:

Брежнев Андрей Юрьевич, e-mail: drbrezhnev@hotmail.com

ENGLISH

24-hour intraocular pressure monitoring: opportunities and challenges

BREZHNEV A.Y., Ph.D., Associate Professor, Ophthalmology Department;¹

BARANOV V.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department;¹

KUROYEDOV A.V., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department;^{2,3}

PETROV S.YU., Ph.D., Leading research associate;⁴

ANTONOV A.A., Ph.D., Leading research associate.⁴

¹Kursk State Medical University, 3 Karl Marx st., Kursk, Russian Federation, 305041;

²Mandryka Military Clinical Hospital, 8A Bolshaya Olenya st., Moscow, Russian Federation, 107014;

³Pirogov State National Medical University, Ophthalmology Department, 1 Ostrovityanova st., Moscow, Russian Federation, 117997;

⁴Glaucoma 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: Brezhnev A.Y., Baranov V.I., Petrov S.Yu., Antonov A.A. 24-hour intraocular pressure monitoring: opportunities and challenges. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(3):77-85.

Abstract

This review summarizes the concept and value of diurnal and 24-h intraocular pressure (IOP) monitoring and its role in the management of glaucoma. The IOP in healthy persons and glaucoma patients is generally evaluated in single/double IOP measurement during clinic hours, although IOP varies over the course of 24 hours. However, in many cases, the IOP peaks outside clinic hours. Several studies documented the association between IOP peaks and visual field decline in primary open angle glaucoma patients, but the role of IOP fluctuations is still debated.

Current and future technologies for measuring IOP over a 24-h period are discussed and available evidence on the

24-h efficacy of medical, laser and surgical strategies for glaucoma treatment is evaluated. Several controlled trials have significantly enhanced our understanding of the 24-h efficacy of various glaucoma therapy options and have shown that glaucoma therapies differ in their ability to lower IOP throughout the 24-h cycle.

More long-term evidence is needed to better evaluate the 24-h efficacy of glaucoma therapy and the influence of IOP parameters on glaucoma progression and visual prognosis.

KEYWORDS: intraocular pressure, 24-hour monitoring, diurnal intraocular pressure fluctuation, glaucoma.

Повышенное внутриглазное давление (ВГД) рассматривается в настоящее время как основной фактор риска развития и прогрессирования глаукомы и единственный из факторов, на который возможно эффективно воздействовать. Многочисленные крупномасштабные многоцентровые исследования последних десятилетий подтверждают тезис о снижении ВГД как основе терапии глаукомы [1-5]. Поэтому корректное измерение офтальмотонуса имеет большое значение для оценки глаукомного процесса и эффективности проводимой терапии.

Проблемы «классической» тонометрии

В настоящее время к общепринятым показателям офтальмотонуса, которые учитываются при диагностике и динамическом наблюдении за паци-

ентами с глаукомой, относят следующие: среднесуточное значение (включая асимметричность в парных глазах), минимальные и максимальные (пиковые) показатели в течение суток, объем суточных флюктуаций и ортостатических колебаний [6-9]. Однако в большинстве случаев основанием для определенных выводов и принятия соответствующих решений служит стандартная тонометрия, проводимая, как правило, однократно в дневное время суток. Проблемы «традиционной» тонометрии хорошо известны. Стандартное измерение ВГД (1 раз на визите) не позволяет проследить его суточные колебания и независимо от многообразных внешних факторов, что может приводить к неадекватной оценке тонометрии. В известном исследовании T. Buckingham et al. показано, как привычные действия могут привести к значительным, хотя и кратковременным изменениям ВГД. Так, употребление

1 л воды приводит к возрастанию офтальмотонуса в среднем на 4 мм рт.ст. и возвращается к исходным значениям спустя почти 2,5 часа. Две чашки кофе способны повысить ВГД уже через 20-30 мин на 4 мм рт.ст. с постепенным снижением до исходных показателей через 1,5 часа. Прием алкоголя (в исследовании — 100 мл вермута) сопровождается длительным (до 1 часа) снижением ВГД, в среднем на 3,7 мм рт.ст. Двухминутная интенсивная физическая активность вызывает немедленное резкое снижение ВГД на 4 мм рт.ст. с последующим восстановлением до исходного уровня в течение 1 часа [10].

У пациентов с глаукомой уровень офтальмотонуса в определенное время может определяться характером и интенсивностью физической активности, индивидуальной восприимчивостью к медикаментозной терапии, временем суток и даже положением тела [11, 12].

Рядом исследований подтверждается невозможность выявления всех пиков ВГД в дневное время при однократном измерении. Так, в работе Y. Barkana et al. почти две трети пациентов имели пиковые значения офтальмотонуса во «внеофисное» время, в т. ч. в ночные часы, причем выявление этих показателей у 36% пациентов привело к немедленной смене терапии [13]. Отмечается, что неоптимальный подход к оценке ВГД и соответствующие ошибки в тактике лечения могут присутствовать в трети случаев, где имеет место прогрессирующая потеря зрения вследствие глаукомной оптиконейропатии [14]. Исследования, проведенные в «лаборатории сна», показали, что ВГД у значительной части пациентов с глаукомой оказывается наиболее высоким в период ночного сна в положении лежа на спине [15, 16].

Все вышесказанное определяет необходимость изучения суточного профиля офтальмотонометрической кривой у пациентов с офтальмогипертензией и глаукомой.

Исторические аспекты и современные представления о роли исследования суточных колебаний офтальмотонуса

История изучения суточных колебаний ВГД насчитывает более 100 лет. Предположение о существовании этих колебаний возникло еще у A. von Graefe в середине XIX века. Приоритет в научном обосновании этого вопроса принадлежит отечественной офтальмологической школе в лице Алексея Ивановича Масленникова (1874-1950 гг.). Одна из первых доступных публикаций по данной проблеме, принадлежащих его перу, носила название «О суточных колебаниях внутриглазного давления при глаукоме» и была опубликована в «Вестнике офтальмологии» в 1905 г. В 1923 г. им была успешно защищена диссертация на соискание степени доктора

медицины «О колебаниях внутриглазного давления в нормальном и патологическом состоянии глаза». Предложенная А.И. Масленниковым методика двукратной суточной тонометрии на протяжении 1-13 суток имела большое значение и нашла многочисленных последователей из числа отечественных и зарубежных ученых. Это сопровождалось оживленной дискуссией по вопросам оптимального времени измерения, продолжительности исследования, нормальной и патологической величине суточных флюктуация [17-21].

Накопленный в течение столетия материал свидетельствует о значительной вариабельности ВГД в течение суток. Подобные изменения характерны как для здоровых лиц, так и при патологических состояниях. Предложены различные классификации типичных суточных кривых, характерных как для здоровых лиц, так и для больных глаукомой (табл. 1) [22, 23]. Скорость оттока внутриглазной жидкости из глаза также характеризуется неоднородностью значений в течение суток, с уменьшением ночных параметров до 50% [24].

Особое внимание уделяется характеру флюктуаций ВГД при глаукоме. В серии исследований, J.H. Liu et al. ВГД измеряли каждые 2 часа в положении сидя и лежа на спине в дневное время и в положении лежа на спине в период сна в течение суток у пациентов с впервые диагностированной глаукомой и здоровых лиц. Установлено, что в физиологических положениях максимальный уровень офтальмотонуса для большинства обследованных в обеих группах приходился на ночное время. Однако в положении лежа у глаукомных пациентов выявлено ночное снижение ВГД в отличие от здоровых лиц, где имеет место повышение ВГД ночью. Для данной категории пациентов нередко характерны колебания офтальмотонуса свыше 4-5 мм рт.ст. [15, 25].

Особняком стоит псевдоэксфолиативная глаукома (ПЭГ), где значительная амплитуда суточной кривой описывается как характерный клинический признак данной разновидности заболевания. Отличительными чертами ПЭГ являются более высокий средний уровень ВГД, абсолютные величины максимального ВГД и степень выраженности суточных колебаний офтальмотонуса ($p < 0,001$), а также ассиметричный характер процесса [26-31]. Отмечено, что пиковые значения ВГД при ПЭГ в два раза чаще, чем при простой глаукоме, приходятся на «нерабочие» часы офтальмологических кабинетов (45 и 22,5% пациентов соответственно) [26]. Возможно, именно эти особенности объясняют значительную частоту слепоты от ПЭГ, почти в 2 раза превышающую аналогичный показатель у лиц, страдающих первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Суточный контроль ВГД при данном типе глаукомы на фоне проводимого лечения рассматривается как важная составляющая динамического мониторинга [32].

Таблица 1. Типы суточных колебаний ВГД

Table 1. Diurnal IOP fluctuation types

Тип суточной тонометрической кривой <i>Type of diurnal tonometric curve</i>	Характеристика изменений ВГД в течение суток <i>Diurnal IOP fluctuation characteristics</i>
Нормальный (прямой, падающий, утренний) <i>Normal (direct, declining, morning)</i>	уровень ВГД утром выше, а вечером — ниже <i>IOP level in the morning is higher than in the evening</i>
Обратный (возрастающий, вечерний) <i>Reverse (rising, evening)</i>	уровень ВГД утром ниже, а вечером — выше <i>IOP in the evening is higher than in the morning</i>
Дневной <i>Daytime</i>	максимальное повышение ВГД в период 12–16 ч. <i>the maximum IOP level is registered between 12h and 16h</i>
«Двугорбая» тонометрическая кривая <i>Two-humped tonometric curve</i>	максимальные значения ВГД дважды в течение суток в 12 и 18 ч.; минимальные значения ВГД между 15 и 16 ч. <i>2 IOP peaks at 12 and 18h; minimal IOP level between 15 and 16h</i>
Плоский <i>Plane</i>	уровень ВГД в течение всех суток примерно одинаков <i>the IOP level is approximately the same during the whole day</i>
Неустойчивый <i>Unstable</i>	пиковые значения ВГД возможны в любое время в течение суток без определенной закономерности <i>peaks could occur in the afternoon or evening, or at various intervals with no reproducible pattern</i>

Особое внимание в течение последних десятилетий уделяется роли суточных колебаний в прогрессировании глаукомного процесса. Целый ряд исследований, в т. ч. таких крупномасштабных мультицентровых, как Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), подчеркивают роль подобных колебаний как независимого фактора риска прогрессирования различных типов глаукомы — нормотензивной, псевдоэкзофиативной, глаукомы высокого давления [7-8, 33-39]. Впрочем, существуют и противоположные мнения, свидетельствующие об отсутствии корреляции между характером суточной кривой и темпами прогрессирования периметрических изменений [40, 41]. Исследования по прогрессированию глаукомы, опубликованные к настоящему времени, оценивают влияние суточных колебаний ВГД по результатам однократной тонометрии при периодических визитах к офтальмологу, либо с ограниченным количеством измерений в течение ограниченного (как правило «офисного») времени. Воздействие 24-часовых флюктуаций офтальмотонуса на прогрессирование глаукомы все еще не изучено с использованием проспективных исследований.

Современные возможности изучения суточных колебаний офтальмотонуса

До недавнего времени единственным клинически доступным методом для получения 24-часового профиля ВГД было исследование в рамках госпитализации в офтальмологический стационар с измерением офтальмотонуса через заданные временные интервалы. Многократная суточная тонометрия в разнообразных вариациях оказалась более информативна, нежели стандартные двукратные

измерения, однако данная методика затратна, трудоемка и по этим причинам неприемлема для широкого использования.

Суточные кривые периода бодрствования могут быть исследованы с использованием хронобиологических схем измерения ВГД. Предложенный Ю.С. Астаховым с соавт. способ исследования циркадианной (околосуточной) ритмики ВГД оказался значительно эффективнее стандартной трехдневной тонометрии по А.И. Масленникову и позволил обнаружить повышение ВГД (при нормальных результатах упомянутой суточной тонометрии) в 41% глаз больных с нестабилизированной глаукомой и в 38% глаз больных с глаукомой псевдонормального ВГД [42].

Предложены устройства для самостоятельной тонометрии, которые способны в перспективе снизить стоимость и увеличить удобство 24-часового мониторинга ВГД, так как исследование выполняется самим пациентами вне клиники. Существующие в настоящее время подобные тонометры имеют ряд ограничений. Так, для устройств Proview («Bausch & Lomb Incorporated», NJ) и Ocuton-S («EPSa Elektronik & Praezisionsbau», Germany) отмечена более низкая точность в сравнении с традиционной тонометрией по Гольдману и присутствует риск осложнений со стороны переднего отрезка глаза [43, 44]. Наибольшую популярность имеет в настоящее время тонометр Icare («Icare Finland», Helsinki, Finland), вошедший в широкую клиническую практику. Впрочем, проблема ночных пробуждений для полноценного суточного мониторингирования остается актуальной и для данного устройства, наряду с потенциальными погрешностями пациента в технике измерения, способными снизить достоверность результатов [45].

В ответ на необходимость измерения амбулаторного 24-часового ВГД независимым от пациента способом за последнее десятилетие было предложено и разработано несколько устройств. Первым подобным устройством, доступным для обычного клинического использования, была сенсорная контактная линза (СКЛ) Triggerfish («Sensimed AG», Швейцария), которая в настоящее время доступна во многих странах мира. Принцип её работы основан на регистрации изменений кривизны роговицы на фоне колебаний ВГД [46]. Регистрация изменений производится в течение 30 с с 5-минутными интервалами. Следует подчеркнуть, что устройство предназначено для мониторинга профиля ВГД, а не уровня офтальмотонуса, так как единицами измерения получаемого результата являются милливольты, а не привычные мм рт.ст.

Использование устройств для круглосуточного мониторингирования офтальмотонуса предоставило исследователям дополнительные возможности в изучении характера течения суточных колебаний при различных типах глаукомы — ПОУГ, ПЭГ, нормотензивной (НТГ), первичной закрытоугольной. К настоящему времени описан ряд специфических особенностей суточных кривых в зависимости от вида, стадии глаукомы, в частности уже упоминавшейся ночной акрофазы кривой офтальмотонуса [47-52]. Опубликованы особенности 24-часовой кривой при некоторых системных заболеваниях организма, в частности при патологии щитовидной железы [53]. Установлена большая вариабельность показателей, регистрируемых СКЛ в группе пациентов с ПЭС в сравнении со здоровыми лицами. Любопытно, что если у всех обследуемых в контрольной группе пиковые значения регистрировались в ночные часы, при ПЭС это имело место лишь у 63,6% пациентов [47]. Ночные пики суточной кривой наблюдались и у пациентов с закрытоугольной глаукомой с последующим постепенным снижением в утренние и дневные часы [51].

Использование устройств для круглосуточного мониторингирования позволило по-новому взглянуть на некоторые аспекты оценки эффективности проводимого лечения.

С учетом понимания, что уровень ВГД не является статическим показателем, целью медикаментозной терапии глаукомы является стабильное снижение офтальмотонуса в течение 24 часов. В перспективе это может быть достигнуто путем оптимального дозирования и выбора медикаментозной терапии на основе индивидуального изучения 24-часового профиля ВГД и параметров оттока внутриглазной жидкости. Исследования, касающиеся оценки проводимой медикаментозной терапии, в настоящее время немногочисленны и противоречивы. Так, в одной из работ показано отсутствие существенных изменений показателей СКЛ, несмотря на снижение ВГД на фоне терапии аналогами

простагландинов, а также отсутствие корреляции между уровнем ВГД и профилем кривой [54]. В другом исследовании продемонстрировано отсутствие прямой зависимости между степенью снижения ВГД и показателями СКЛ, при этом отмечено снижение амплитуды колебаний кривой СКЛ на фоне лечения [55]. В то же время К. Mansouri et al. выявили у пациентов с ПОУГ при использовании аналогов простагландинов уменьшение ночных подъемов ВГД. Все остальные классы местных гипотензивных лекарственных препаратов не оказали влияние на суточные кривые офтальмотонуса [56].

В недавно опубликованном исследовании была предпринята попытка изучить характер и темпы прогрессирования глаукомного процесса в зависимости от 24-часового профиля офтальмотонуса, полученного с помощью Triggerfish. В этом проспективном открытом исследовании 34 пациента с ПОУГ были разделены на две группы: быстро и медленно прогрессирующей глаукомы. Авторами подчеркивается наличие взаимосвязи между параметрами, полученными с использованием СКЛ, и скоростью прогрессирования периметрических изменений у лиц, получающих антиглаукомную терапию. Отмечается безопасность и хорошая переносимость технологии, а также возможность её использования для выявления групп риска по развитию и прогрессированию глаукомы [57].

Использование СКЛ позволило получить дополнительные данные об эффективности селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ). У пациентов с НТГ регистрировалось уменьшение амплитуды кривой после успешно проведенной СЛТ (снижение ВГД более 20% от исходного) и увеличение амплитуды при неэффективности лазерной процедуры [58]. В альтернативном исследовании несмотря на снижение ВГД показано отсутствие значимой динамики показателей СКЛ в дневное время, сопровождавшееся, однако, статистически значимым уменьшением амплитуды ночных колебаний [59].

Опубликован ряд работ по изучению параметров офтальмотонуса после проведенных хирургических вмешательств. Показано статистически значимое снижение амплитуды сигнала СКЛ спустя 3 и 12 мес. после операции каналопластики ($p=0,027$ и $p=0,031$ соответственно) [60]. Описано изменение характера суточной кривой и уменьшение амплитуды флюктуаций после комбинированного вмешательства — фактоэмульсификации в сочетании с имплантацией антиглаукомного шунта ExPRESS [61]. Наконец, использование технологии мониторинга с помощью СКЛ Triggerfish у лиц, перенесших классическую трабекулэктомию, позволило предложить новые расчетные показатели, в частности, среднюю скорость изменения офтальмотонуса в течение суток, скорость подъема и спуска офтальмотонометрической кривой, продолжительность плато в точке минимального

снижения офтальмотонуса, количество патологических пиков колебаний. Средняя скорость изменения уровня ВГД после оперативного лечения понижается на 43,9%. Хирургическое лечение приводит к увеличению продолжительности плато получаемой кривой (на 49,5%) в точке минимального снижения уровня офтальмотонуса. Отмечено статистически значимое уменьшение количества патологических пиков [62].

Одним из основных препятствий, с которыми сталкиваются исследователи, использующие СКЛ Triggerfish, является то, что данные регистрируются в милливольт-эквивалентах, конверсия которых в традиционные миллиметры ртутного столба сложна из-за нелинейности соотношения между объемом и давлением и его зависимости от вязкоупругих свойств тканей глаза. Это объясняет, почему вопросы экстраполяции результатов измерения с использованием подобных устройств на оценку уровня офтальмотонуса, измеряемого традиционными методами, остаются дискуссионными. Одни исследователи свидетельствуют в пользу высокой корреляции между показателями круглосуточной тонометрии с использованием сенсорной контактной линзы Triggerfish и данными тонометрии по Гольдману [23], другие ставят под сомнение такую взаимосвязь [54, 63]. Еще одним препятствием на пути широкого клинического использования устройства может стать его высокая стоимость.

Перспективным может стать разработка имплантируемых устройств для постоянного контроля ВГД. В настоящее время ряд таких устройств проходит клинические испытания. Принцип работы имплантируемых внутрь глаза беспроводных устройств основан на регистрации ВГД системой, состоящей из нескольких датчиков давления и температуры, сигнал от которых передается на радиочастоте на расположенное вне глаза приемное устройство. Устройство может получать до десяти измерений ВГД в секунду, а существующие настройки позволяют осуществлять мониторинг с переменными задаваемыми интервалами. Примером такого устройства может служить Implandata EyeMate. В исследовании ARGOS-O1 шести пациентам с ПОУГ и НТГ и компенсированным ВГД в процессе хирургии катаракты была произведена имплантация Implandata EyeMate с фиксацией в цилиарной борозде. На сроке наблюдения более 1 года был отмечен стабильный уровень ВГД при отсутствии серьезных осложнений, таких как зрачковый блок, закрытие угла, внутриглазное воспаление, макулярный отек или снижение зрения. Количество эндотелиальных клеток и центральная толщина роговицы

оставались стабильными у всех пациентов. Кривые телеметрического ВГД у всех пациентов были сопоставимы с циркадной тонометрической кривой, построенной на основе многочисленных измерений ВГД с помощью тонометрии по Гольдману. Впрочем, недостаточный объем наблюдений пока не позволяет сформулировать рекомендации для интерпретации получаемых данных и требует дальнейшего изучения [64].

Между тем несколько других компаний также работают над созданием биосовместимых и эффективных беспроводных интраокулярных датчиков ВГД. Разработано сенсорное устройство, названное iSense. В настоящее время тестируются два его варианта с возможностью имплантации в переднюю камеру (как автономная процедура) и с фиксацией в капсульном мешке при хирургии катаракты. В исследованиях на животных моделях был достигнут положительный результат [65]. Ведутся разработки устройств с возможностью фиксации непосредственно к интраокулярной линзе, а также для ввода в стекловидное тело [66].

Заключение

Накопленные к настоящему времени знания в области 24-часового мониторинга ВГД позволили выявить проблемы в эффективности некоторых классов гипотензивных препаратов и скорректировать кратность их назначения; оценить возможности индивидуального подхода к назначению гипотензивных препаратов (хронотерапия); оценить клинические особенности отдельных форм глаукомы (ПЭГ, НТГ).

Для более корректной оценки эффективности лечения глаукомы и влияния различных характеристик ВГД на прогрессирование глаукоматозного процесса и функциональный прогноз необходимы более долгосрочные проспективные исследования. С появлением новых технологий индивидуальный подход к лечению, основанный на круглосуточном мониторинге офтальмотонуса, обещает стать стандартом ведения глаукомных пациентов.

Серьезные проблемы, связанные с регистрацией новой информации, её валидизацией, интерпретацией получаемых данных, сопоставимостью с «классическими» методиками, наконец, со стоимостью предлагаемых устройств, не позволяют говорить о широком клиническом использовании этих технологий в краткосрочной перспективе. Тем не менее данное направление рассматривается как одно из наиболее перспективных в современной глаукоматологии.

Литература

1. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(6):701-713. doi: 10.1001/archophth.120.6.701.
2. Garway-Heath D.F., Lascaratos G., Bunce C. et al. The United Kingdom Glaucoma Treatment Study: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial: design and methodology. *Ophthalmology.* 2013; 120(1):68-76. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.028.
3. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(10):1268-1279. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
4. Musch D.C., Gillespie B.W., Niziol L.M. et al. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology.* 2011; 118(9):1766-1773. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.047.
5. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(4):429-440. doi: 10.1016/S0002-9394(00)00538-9.
6. Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Мартынова Е.Б. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции. *РМЖ. Клин офтальмол.* 2001; 2:38-40.
7. Bergea B., Bodin L., Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1999; 106(5):997-1004. doi: 10.1016/S0161-6420(99)00523-0.
8. Asrani S., Zeimer R., Wilensky J. et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000; 9(2):134-142. doi: 10.1097/00061198-200004000-00002.
9. Realini T., Barber L., Burton D. Frequency of asymmetric intraocular pressure fluctuations among patients with and without glaucoma. *Ophthalmology.* 2002; 109(7):1367-1371. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01073-4.
10. Buckingham T., Young R. The rise and fall of intra-ocular pressure: the influence of physiological factors. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1986; 6(1):95-9. doi: 10.1016/0275-5408(86)90125-0.
11. Sit A.J. Continuous monitoring of intraocular pressure: rationale and progress toward a clinical device. *J Glaucoma.* 2009; 18(4):272-279. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181862490.
12. Orzalesi N., Rossetti L., Invernizzi T. et al. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(9):2566-2573. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00751-0.
13. Barkana Y., Anis S., Liebmann J. et al. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2006; 124(6):793-797. doi: 10.1001/archophth.124.6.793.
14. Hattenhauer M.G., Johnson D.H., Ing H.H. et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1998; 105(11):2099-2104. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91133-2.
15. Liu J.H., Zhang X., Kripke D.F. et al. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(4):1586-1590. doi: org/10.1167/iov.02-0666.
16. Liu J.H., Medeiros F.A., Slight J.R., Weinreb R.N. Diurnal and nocturnal effects of brimonidine monotherapy on intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2010; 117(11):2075-209. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.026.
17. Sugar S.H. The glaucomas, 2nd Edition. New York: Hoeber; 1957:261.
18. Pointer J.S. The diurnal variation of intraocular pressure in non-glaucomatous subjects: relevance in a clinical context. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1997; 17(6):456-465. doi: 10.1046/j.1475-1313.1997.97000367.x.
19. Thiel R. Die physiologischen und experimentell erzeugten Schwankungen des intraokularen Druckes im gesunden und glaukomatösen Auge. *Arch Augenheilk.* 1925; 96:331-354.
20. Leydhecker W., Meinke A. Should the ocular tension of glaucoma patients be taken in the morning before or after arising? *Am. J Ophthalmol.* 1956; 43:176.
21. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров 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; 1:52-69.

References

1. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(6):701-713. doi: 10.1001/archophth.120.6.701.
2. Garway-Heath D.F., Lascaratos G., Bunce C. et al. The United Kingdom Glaucoma Treatment Study: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial: design and methodology. *Ophthalmology.* 2013; 120(1):68-76. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.028.
3. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(10):1268-1279. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
4. Musch D.C., Gillespie B.W., Niziol L.M. et al. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology.* 2011; 118(9):1766-1773. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.047.
5. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(4):429-440. doi: 10.1016/S0002-9394(00)00538-9.
6. Alexeev V.N., Egorov E.A., Martynova E.B. Intraocular pressure levels distribution in normal population. *RMJ. Clin Ophthalmol.* (Russia). 2001; 2:38-40. (In Russ.).
7. Bergea B., Bodin L., Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1999; 106(5):997-1004. doi: 10.1016/S0161-6420(99)00523-0.
8. Asrani S., Zeimer R., Wilensky J. et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000; 9(2):134-142. doi: 10.1097/00061198-200004000-00002.
9. Realini T., Barber L., Burton D. Frequency of asymmetric intraocular pressure fluctuations among patients with and without glaucoma. *Ophthalmology.* 2002; 109(7):1367-1371. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01073-4.
10. Buckingham T., Young R. The rise and fall of intra-ocular pressure: the influence of physiological factors. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1986; 6(1):95-9. doi: 10.1016/0275-5408(86)90125-0.
11. Sit A.J. Continuous monitoring of intraocular pressure: rationale and progress toward a clinical device. *J Glaucoma.* 2009; 18(4):272-279. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181862490.
12. Orzalesi N., Rossetti L., Invernizzi T. et al. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(9):2566-2573. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00751-0.
13. Barkana Y., Anis S., Liebmann J. et al. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2006; 124(6):793-797. doi: 10.1001/archophth.124.6.793.
14. Hattenhauer M.G., Johnson D.H., Ing H.H. et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1998; 105(11):2099-2104. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91133-2.
15. Liu J.H., Zhang X., Kripke D.F. et al. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(4):1586-1590. doi: org/10.1167/iov.02-0666.
16. Liu J.H., Medeiros F.A., Slight J.R., Weinreb R.N. Diurnal and nocturnal effects of brimonidine monotherapy on intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2010; 117(11):2075-209. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.026.
17. Sugar S.H. The glaucomas, 2nd Edition. New York: Hoeber; 1957:261.
18. Pointer J.S. The diurnal variation of intraocular pressure in non-glaucomatous subjects: relevance in a clinical context. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1997; 17(6):456-465. doi: 10.1046/j.1475-1313.1997.97000367.x.
19. Thiel R. Die physiologischen und experimentell erzeugten Schwankungen des intraokularen Druckes im gesunden und glaukomatösen Auge. *Arch Augenheilk.* 1925; 96:331-354.
20. Leydhecker W., Meinke A. Should the ocular tension of glaucoma patients be taken in the morning before or after arising? *Am. J Ophthalmol.* 1956; 43:176.
21. Abyшева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Oftalmologicheskie vedomosti* 2015; 1:52-69. (In Russ.).

22. Устинова Е.И. Методы ранней диагностики глаукомы. М.: Медицина; 1966: 68.
23. Mansouri K., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Is 24-hour intraocular pressure monitoring necessary in glaucoma? *Semin. Ophthalmol.* 2013; 28(3):157-164. doi: 10.3109/08820538.2013.771201.
24. Sit A.J., Nau C.B., McLaren J.W. et al. Circadian variation of aqueous dynamics in young healthy adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(4):1473-1479. doi: 10.1167/iov.07-1139.
25. Liu J.H., Kripke D.F., Twa M.D. et al. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(12):2912-2917.
26. Konstas A., Maiziris D.A., Stewart W.C. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(2):182-185. doi: 10.1001/archoph.1997.01100150184006.
27. Konstas A.G., Tsatsos I., Kardasopoulos A. et al. Preoperative features of patients with exfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998; 76(2):208-212. doi: 10.1034/j.1600-0420.1998.760217.x.
28. Брежнев А.Ю., Курешева Н.И., Трубилин В.Н., Баранов В.И. Проблемы ранней клинической диагностики псевдоэкзофиативного синдрома. *Офтальмология.* 2012; 9(1):49-52.
29. Баранов В.И., Брежнев А.Ю. Псевдоэкзофиативный синдром в Центральной России: клинико-эпидемиологическое исследование. *Российский офтальмологический журнал.* 2012; 5(1):22-24.
30. Hollo G., Konstas A. Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. *EGS*, 2008:161.
31. Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Петров С.Ю. Псевдоэкзофиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза». *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2016; 16(1):30-34.
32. Konstas A.G., Hollo G., Astakhov Y.S. et al. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(1):29-33. doi: 10.1001/archoph.122.1.29.
33. Caprioli J., Coleman A.L. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology.* 2008; 115(7):1123-1129.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.031.
34. Quaranta L., Katsanos A., Russo A., Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58(1):26-41. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.05.003.
35. O'Brien C., Schwartz B., Takamoto T., Wu D.C. Intraocular pressure and the rate of visual field loss in chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1991; 111(4):491-500. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72386-4.
36. Stewart W.C., Kolker A.E., Sharpe E.D. et al. Factors associated with long-term progression or stability in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(3):274-279. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00487-6.
37. Nouri-Mahdavi K., Hoffman D., Coleman A.L. et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004; 111(9):1627-1635. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017.
38. Daugeliene L., Yamamoto T., Kitazawa Y. Risk factors for visual field damage progression in normal-tension glaucoma eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999; 237(2):105-108. doi: 10.1007/s004170050203.
39. Gonzalez I., Pablo I.E., Pueyo M. et al. Assessment of diurnal tension curve in early glaucoma damage. *Int Ophthalmol.* 1997; 20:113-115. doi: 10.1007/bf00212956.
40. Bengtsson B., Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243(6):513-518. doi: 10.1007/s00417-004-1103-8.
41. Smith J. Diurnal intraocular pressure. Correlation to automated perimetry. *Ophthalmology.* 1985; 92(7):858-861. doi: 10.1016/s0161-6420(85)33926-x.
42. Астахов Ю.С., Байгушева С.С., Катинас Г.С. и др. О традиционных и современных способах исследования колебаний офтальмотонуса. *Офтальмологические ведомости.* 2008; 1(2):7-12.
43. Morledge-Hampton S.J., Kwon R.O., Krishna R. et al. Comparison of Proview phosphene tonometry with Goldmann applanation tonometry. *Can J Ophthalmol.* 2006; 41(6):722-726. doi: 10.3129/iov.06-065.
44. Liang S.Y., Lee G.A., Shields D. Self-tonometry in glaucoma management — past, present and future. *Surv Ophthalmol.* 2009; 54(4):450-462. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.04.006.
45. Witte V., Glass A., Beck R. et al. Evaluation of the self-tonometer Icare ONE in comparison to Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmologie.* 2012; 109(10):1008-1013. doi: 10.1007/s00347-012-2526-y.
22. Ustinova E.I. Metody rannei diagnostiki glaukomy [Methods of early glaucoma diagnosis]. Moscow: Medicine; 1966: 68. (In Russ.).
23. Mansouri K., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Is 24-hour intraocular pressure monitoring necessary in glaucoma? *Semin. Ophthalmol.* 2013; 28(3):157-164. doi: 10.3109/08820538.2013.771201.
24. Sit A.J., Nau C.B., McLaren J.W. et al. Circadian variation of aqueous dynamics in young healthy adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(4):1473-1479. doi: 10.1167/iov.07-1139.
25. Liu J.H., Kripke D.F., Twa M.D. et al. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(12):2912-2917.
26. Konstas A., Maiziris D.A., Stewart W.C. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(2):182-185. doi: 10.1001/archoph.1997.01100150184006.
27. Konstas A.G., Tsatsos I., Kardasopoulos A. et al. Preoperative features of patients with exfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998; 76(2):208-212. doi: 10.1034/j.1600-0420.1998.760217.x.
28. Brezhnev A.Yu., Kuryshcheva N.I., Trubilin V.N., Baranov V.I. Problems of early clinical diagnostics of pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology.* 2012; 9(1):49-52. (In Russ.).
29. Baranov V.I., Brezhnev A.Yu. Pseudoexfoliation syndrome in Central Russia: clinicaledemiological study. *Russian J. Ophthalmol.* 2012; 5(1):22-24. (In Russ.).
30. Hollo G., Konstas A. Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. *EGS*, 2008:161.
31. Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Petrov S.Yu. Pseudoexfoliation syndrome as a risk factor for dry eye. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2016; 16(1):30-34. (In Russ.).
32. Konstas A.G., Hollo G., Astakhov Y.S. et al. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(1):29-33. doi: 10.1001/archoph.122.1.29.
33. Caprioli J., Coleman A.L. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology.* 2008; 115(7):1123-1129.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.031.
34. Quaranta L., Katsanos A., Russo A., Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58(1):26-41. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.05.003.
35. O'Brien C., Schwartz B., Takamoto T., Wu D.C. Intraocular pressure and the rate of visual field loss in chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1991; 111(4):491-500. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72386-4.
36. Stewart W.C., Kolker A.E., Sharpe E.D. et al. Factors associated with long-term progression or stability in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(3):274-279. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00487-6.
37. Nouri-Mahdavi K., Hoffman D., Coleman A.L. et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004; 111(9):1627-1635. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017.
38. Daugeliene L., Yamamoto T., Kitazawa Y. Risk factors for visual field damage progression in normal-tension glaucoma eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999; 237(2):105-108. doi: 10.1007/s004170050203.
39. Gonzalez I., Pablo I.E., Pueyo M. et al. Assessment of diurnal tension curve in early glaucoma damage. *Int Ophthalmol.* 1997; 20:113-115. doi: 10.1007/bf00212956.
40. Bengtsson B., Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243(6):513-518. doi: 10.1007/s00417-004-1103-8.
41. Smith J. Diurnal intraocular pressure. Correlation to automated perimetry. *Ophthalmology.* 1985; 92(7):858-861. doi: 10.1016/s0161-6420(85)33926-x.
42. Astakhov Yu.S., Ustinova E.I., Katinas G.S. et al. On traditional and modern methods of ophthalmotonus fluctuations investigation. *Oftalmologicheskie vedomosti.* 2008; 1(2):7-12. (In Russ.).
43. Morledge-Hampton S.J., Kwon R.O., Krishna R. et al. Comparison of Proview phosphene tonometry with Goldmann applanation tonometry. *Can J Ophthalmol.* 2006; 41(6):722-726. doi: 10.3129/iov.06-065.
44. Liang S.Y., Lee G.A., Shields D. Self-tonometry in glaucoma management — past, present and future. *Surv Ophthalmol.* 2009; 54(4):450-462. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.04.006.
45. Witte V., Glass A., Beck R. et al. Evaluation of the self-tonometer Icare ONE in comparison to Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmologie.* 2012; 109(10):1008-1013. doi: 10.1007/s00347-012-2526-y.

46. Mansouri K., Shaarawy T. Continuous intraocular pressure monitoring with a wireless ocular telemetry sensor: initial clinical experience in patients with open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95(5):627-629. doi: 10.1136/bjo.2010.192922.
47. Tojo N., Hayashi A., Otsuka M., Miyakoshi A. Fluctuations of the intraocular pressure in pseudoexfoliation syndrome and normal eyes measured by a contact lens sensor. *J Glaucoma.* 2016; 25(5):e463-e468. doi: 10.1097/IJG.0000000000000292.
48. Mansouri K., Medeiros F.A., Tafreshi A., Weinreb R.N. Continuous 24-hour monitoring of intraocular pressure patterns with a contact lens sensor: safety, tolerability, and reproducibility in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130(12):1534-1539. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1350.
49. Agnifili L., Mastropasqua R., Frezzotti P. et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93(1):e14-e21. doi: 10.1111/aos.12408.
50. Tojo N., Abe S., Ishida M. et al. The fluctuation of intraocular pressure measured by a contact lens sensor in normal-tension glaucoma patients and nonglaucoma subjects. *J Glaucoma.* 2017; 26(3):195-200. doi: 10.1097/IJG.0000000000000517.
51. Tan S., Yu M., Baig N. et al. Circadian intraocular pressure fluctuation and disease progression in primary angle closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(8):4994-5005. doi: 10.1167/iov.15-17245.
52. Cheng J., Kong X., Xiao M., Sun X. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in untreated patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94(6):e460-7. doi: 10.1111/aos.12963.
53. Parekh A.S., Mansouri K., Weinreb R.N. et al. Twenty-four-hour intraocular pressure patterns in patients with thyroid eye disease. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 43(2):108-114. doi: 10.1111/ceo.12400.
54. Holló G., Kóthy P., Vargha P. Evaluation of continuous 24-hour intraocular pressure monitoring for assessment of prostaglandin-induced pressure reduction in glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23(1):e6-e12. doi: 10.1097/IJG.0b013e31829e5635.
55. Pajic B., Pajic-Eggspuchler B., Haefliger I. Continuous IOP fluctuation recording in normal tension glaucoma patients. *Curr Eye Res.* 2011; 36(12):1129-1138. doi: 10.3109/02713683.2011.608240.
56. Mansouri K., Medeiros F.A., Weinreb R.N. Effect of glaucoma medications on 24-hour intraocular pressure-related patterns using a contact lens sensor. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 43(9):787-795. doi: 10.1111/ceo.12567.
57. De Moraes C.G., Jasien J.V., Simon-Zoula S. et al. Visual field change and 24-hour IOP-related profile with a Contact Lens Sensor in treated glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2016; 123(4):744-753. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.11.020.
58. Lee J.W., Fu L., Chan J.C., Lai J.S. Twenty-four-hour intraocular pressure related changes following adjuvant selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(27):e238. doi: 10.1097/MD.0000000000000238.
59. Tojo N., Oka M., Miyakoshi A. et al. Comparison of fluctuations of intraocular pressure before and after selective laser trabeculoplasty in normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2014; 23(8):e138-e143. doi: 10.1097/IJG.0000000000000026.
60. Rekas M., Danielewska M.E., Byszewska A. et al. Assessing efficacy of canaloplasty using continuous 24-hour monitoring of ocular dimensional changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(6):2533-2542. doi: 10.1167/iov.16-19185.
61. Osorio-Alayo V., Pérez-Torregrosa V.T., Clemente-Tomás R. et al. Efficacy of the SENSIMED Triggerfish® in the postoperative follow-up of PHACO-EXPRESS combined surgery. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2017; 92(8):372-378. doi: 10.1016/j.oftal.2017.04.003.
62. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Егоров Е.А. и др. Производные характеристики офальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой до и после оперативного лечения при кругло-суточном мониторинговании с применением современных технологий (пилотное исследование) РМЖ. *Клиническая Офтальмология.* 2016; 17(2):65-74. doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-2-65-74.
63. Mottet B., Aptel F., Romanet J.P. et al. 24-hour intraocular pressure rhythm in young healthy subjects evaluated with continuous monitoring using a contact lens sensor. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(12):1507-1516. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5297.
64. Ittoop S.M., SooHoo J.R., Seibold L.K. et al. Systematic review of current devices for 24-h intraocular pressure monitoring. *Adv Ther.* 2016; 33(10): 1679-1690. doi: 10.1007/s12325-016-0388-4.
65. Koutsonas A., Walter P., Roessler G., Plange N. Implantation of a novel telemetric intraocular pressure sensor in patients with glaucoma (ARGOS study): 1-year results. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(2):1063-1069. doi: 10.1167/iov.14-14925.
66. Varel C., Shih Y.-C., Otis B.P. et al. A wireless intraocular pressure monitoring device with a solder-filled microchannel antenna. *J Micromech Microeng.* 2014; 24(4):045012. doi: 10.1088/0960-1317/24/4/045012.
46. Mansouri K., Shaarawy T. Continuous intraocular pressure monitoring with a wireless ocular telemetry sensor: initial clinical experience in patients with open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95(5):627-629. doi: 10.1136/bjo.2010.192922.
47. Tojo N., Hayashi A., Otsuka M., Miyakoshi A. Fluctuations of the intraocular pressure in pseudoexfoliation syndrome and normal eyes measured by a contact lens sensor. *J Glaucoma.* 2016; 25(5):e463-e468. doi: 10.1097/IJG.0000000000000292.
48. Mansouri K., Medeiros F.A., Tafreshi A., Weinreb R.N. Continuous 24-hour monitoring of intraocular pressure patterns with a contact lens sensor: safety, tolerability, and reproducibility in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130(12):1534-1539. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1350.
49. Agnifili L., Mastropasqua R., Frezzotti P. et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93(1):e14-e21. doi: 10.1111/aos.12408.
50. Tojo N., Abe S., Ishida M. et al. The fluctuation of intraocular pressure measured by a contact lens sensor in normal-tension glaucoma patients and nonglaucoma subjects. *J Glaucoma.* 2017; 26(3):195-200. doi: 10.1097/IJG.0000000000000517.
51. Tan S., Yu M., Baig N. et al. Circadian intraocular pressure fluctuation and disease progression in primary angle closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(8):4994-5005. doi: 10.1167/iov.15-17245.
52. Cheng J., Kong X., Xiao M., Sun X. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in untreated patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94(6):e460-7. doi: 10.1111/aos.12963.
53. Parekh A.S., Mansouri K., Weinreb R.N. et al. Twenty-four-hour intraocular pressure patterns in patients with thyroid eye disease. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 43(2):108-114. doi: 10.1111/ceo.12400.
54. Holló G., Kóthy P., Vargha P. Evaluation of continuous 24-hour intraocular pressure monitoring for assessment of prostaglandin-induced pressure reduction in glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23(1):e6-e12. doi: 10.1097/IJG.0b013e31829e5635.
55. Pajic B., Pajic-Eggspuchler B., Haefliger I. Continuous IOP fluctuation recording in normal tension glaucoma patients. *Curr Eye Res.* 2011; 36(12):1129-1138. doi: 10.3109/02713683.2011.608240.
56. Mansouri K., Medeiros F.A., Weinreb R.N. Effect of glaucoma medications on 24-hour intraocular pressure-related patterns using a contact lens sensor. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 43(9):787-795. doi: 10.1111/ceo.12567.
57. De Moraes C.G., Jasien J.V., Simon-Zoula S. et al. Visual field change and 24-hour IOP-related profile with a Contact Lens Sensor in treated glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2016; 123(4):744-753. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.11.020.
58. Lee J.W., Fu L., Chan J.C., Lai J.S. Twenty-four-hour intraocular pressure related changes following adjuvant selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(27):e238. doi: 10.1097/MD.0000000000000238.
59. Tojo N., Oka M., Miyakoshi A. et al. Comparison of fluctuations of intraocular pressure before and after selective laser trabeculoplasty in normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2014; 23(8):e138-e143. doi: 10.1097/IJG.0000000000000026.
60. Rekas M., Danielewska M.E., Byszewska A. et al. Assessing efficacy of canaloplasty using continuous 24-hour monitoring of ocular dimensional changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(6):2533-2542. doi: 10.1167/iov.16-19185.
61. Osorio-Alayo V., Pérez-Torregrosa V.T., Clemente-Tomás R. et al. Efficacy of the SENSIMED Triggerfish® in the postoperative follow-up of PHACO-EXPRESS combined surgery. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2017; 92(8):372-378. doi: 10.1016/j.oftal.2017.04.003.
62. Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Egorov E.A. et al. New characteristics of IOP level in primary open-angle glaucoma patients before and after surgery on the background of round-the-clock monitoring with the use of modern technology (pilot study) // *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2016; 17(2):65-74. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-2-65-74.
63. Mottet B., Aptel F., Romanet J.P. et al. 24-hour intraocular pressure rhythm in young healthy subjects evaluated with continuous monitoring using a contact lens sensor. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(12):1507-1516. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5297.
64. Ittoop S.M., SooHoo J.R., Seibold L.K. et al. Systematic review of current devices for 24-h intraocular pressure monitoring. *Adv Ther.* 2016; 33(10): 1679-1690. doi: 10.1007/s12325-016-0388-4.
65. Koutsonas A., Walter P., Roessler G., Plange N. Implantation of a novel telemetric intraocular pressure sensor in patients with glaucoma (ARGOS study): 1-year results. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(2):1063-1069. doi: 10.1167/iov.14-14925.
66. Varel C., Shih Y.-C., Otis B.P. et al. A wireless intraocular pressure monitoring device with a solder-filled microchannel antenna. *J Micromech Microeng.* 2014; 24(4):045012. doi: 10.1088/0960-1317/24/4/045012.

Теоретическое обоснование нейропротекторной терапии при глаукоме как инволюционно зависимой патологии

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы;
Панюшкина Л.А., к.м.н., младший научный сотрудник отдела глаукомы.

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

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

Для цитирования: Еричев В.П., Панюшкина Л.А. Теоретическое обоснование нейропротекторной терапии при глаукоме как инволюционно зависимой патологии. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(3):86-96.

Резюме

Несмотря на эффективную гипотензивную терапию, глаукомная оптическая нейропатия нередко прогрессирует. Возможный патогенетический механизм этой прогрессии — нейродегенерация, объединяющая многие инволюционные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие. Несмотря на разную этиологию и клиническую картину, всех их объединяет несколько общих признаков, характерных для инволюционных заболеваний: увеличение заболеваемости с возрастом, практически бессимптомное начало и прогрессирующее ухудшение функций, генетическая предрасположенность. Гибель нейронов при всех нейродегенеративных заболеваниях (в том числе и глаукоме) осуществляется по механизму апоптоза, в основе кото-

рого лежат следующие патологические процессы: депривация нейротрофических факторов, повышение концентрации возбуждающих аминокислот, окислительный стресс и нейровоспаление. В данном обзоре представлены современные данные об аксональной и транссинаптической нейродегенерации, об оксидативном стрессе и глутаматной эксайтотоксичности при глаукоме как ведущих звеньях в распространении патологического процесса и основных мишенях для нейропротекторной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нейродегенерация, нейропротекция, апоптоз, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, диффузионно-тензорная МРТ, митохондриальная дисфункция.

ENGLISH

Theoretical substantiation of neuroprotective therapy in glaucoma as an involution-dependent pathology

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Department;
PANYUSHKINA L.A., Ph.D., Junior Research Associate of Glaucoma Department.

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., Panyushkina L.A. Theoretical substantiation of neuroprotective therapy in glaucoma as an involution-dependent pathology. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(3):86-96.

Для контактов:

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

Abstract

Glaucomatous optic neuropathy in some cases is known to progress despite effective hypotensive therapy. It might be explained by an underlying pathogenic mechanism of neurodegeneration that unites multiple involution-related diseases, such as Alzheimer's, Parkinson's and others. Despite differing etiology and clinical picture, they are all united by several common features characteristic of involution-related diseases: age-related morbidity increase, general lack of symptoms at the onset, progressive function deterioration and genetic predisposition.

Neuron death in all degenerative diseases including glaucoma follows a common apoptosis mechanism, cha-

racterized by the following underlying mechanisms: neurotrophic factor deprivation, excitatory amino acids level increase, oxidative stress and neuroinflammation. This review presents current data on axonal and transsynaptic neurodegeneration, oxidative stress and glutamate excitotoxicity as leading components of the pathological glaucoma process and main targets of neuroprotective therapy.

KEYWORDS: glaucoma, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neurodegeneration, neuroprotection, apoptosis, oxidative stress, excitotoxicity, diffusion-tensor MRI, mitochondrial dysfunction.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия с характерными изменениями головки зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки. Основными признаками заболевания являются гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и изменения полей зрения. Глаукома продолжает оставаться второй ведущей причиной снижения зрения и слепоты в мире [1].

На настоящий момент единственным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования глаукомы является внутриглазное давление (ВГД). Однако стратегия его снижения не всегда позволяет добиться стабилизации зрительных функций у пациентов с глаукомой [2, 3]. Поэтому всё больше внимания исследователей уделяется поиску механизмов прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН), не связанных с ВГД. Результаты многочисленных исследований показывают, что индуцированное ВГД поражение не ограничивается ганглиозными клетками сетчатки и их аксонами, а распространяется дальше на структуры центральной нервной системы (ЦНС). Эти исследования послужили началом развития нейродегенеративной теории прогрессирования ГОН и на настоящий момент являются теоретическим обоснованием для поиска и изучения новых стратегий лечения глаукомы, в частности нейропротекторной терапии.

Среди наиболее известных нейродегенеративных заболеваний чаще всего глаукому сравнивают с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Хаттингтона. Несмотря на разную этиологию и клиническую картину, все их объединяет несколько общих признаков, характерных для инволюционных заболеваний: увеличение заболеваемости с возрастом, практически бессимптомное начало и прогрессирующее ухудшение функций, генетическая предрасположенность.

Всё это мы видим и при глаукоме.

1. Возраст — один из главных факторов риска развития всех нейродегенеративных заболеваний. Это справедливо и для глаукомы: вероятность обнаружить её у пациентов старше 55 лет возрастает в 7 раз [4, 5].

2. Отложение патологического бета-амилоида (маркера нейродегенерации) в ЦНС при болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона происходит задолго до манифестации заболевания [6, 7]. Течение глаукомы с её коварным молчаливым началом и прогрессирующим ухудшением зрительных функций, лишь частично сдерживаемым на фоне гипотензивного лечения, подтверждает её общность с другими нейродегенеративными заболеваниями.

3. Большинство нейродегенеративных заболеваний, в том числе и глаукома, имеют два варианта течения. Более редкий вариант с ранним началом обычно ассоциирован с генетическим дефектом (всего 10% среди пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона, врождённая или ювенильная глаукома). Более распространён другой вариант развития болезни с поздним началом и меньшей привязкой к генетике (в этом случае говорится о генетической предрасположенности к заболеванию) [8].

4. Помимо типичной для инволюционного заболевания клинической картины, глаукому с болезнями Альцгеймера, Паркинсона, Хаттингтона и др. объединяют: селективная потеря определённых популяций нейронов (при глаукоме — это ГКС), распространение патологического процесса путём аксональной и транссинаптической нейродегенерации и общие механизмы клеточной гибели — оксидативный стресс и глутаматная токсичность. На этих моментах остановимся подробнее в следующих главах.

Изменения в ЦНС при глаукоме

В основе развития ГОН лежит гибель ГКС и их аксонов, формирующих зрительный нерв, в результате запрограммированной клеточной гибели — апоптоза. Путём ретроградной аксональной и транссинаптической нейродегенерации патологический процесс распространяется далее к структурам ЦНС: латеральным колленчатым телам и зрительной коре. Таким образом, весь зрительный путь при глаукоме оказывается вовлечённым в инволюционный процесс.

Одним из первых доказательств этой теории послужила работа Weber et al. В экспериментальной модели глаукомы на приматах было продемонстрировано уменьшение количества и объёма нейронов в латеральном колленчатом теле, сообщающемся с поражённым глазом [9]. Позже Yucel et al. в эксперименте с помощью иммуногистохимического анализа подтвердил распространение нейродегенеративных изменений на латеральное колленчатое тело и зрительную кору при глаукоме [10].

Результаты экспериментальных работ согласуются с данными, полученными при изучении аутопсийного материала головного мозга пациентов с глаукомой. В 1993 г. N. Chaturvedi опубликовал результаты такого исследования. Морфологический анализ латеральных колленчатых тел (аутопсийный материал) 5 пациентов с глаукомой в сравнении с контрольной группой показал снижение плотности нейронов макроцеллюлярных слоёв [11]. В 2006 г. настоящей сенсацией стала публикация N. Gupta, демонстрирующая атрофические изменения в интракраниальной части зрительного нерва, латеральном колленчатом теле (ЛКТ) и зрительной коре у пациента с глаукомой низкого давления по данным клинического обследования, МРТ и результатам аутопсии [12]. Примечательно, что данные, полученные в ходе морфологического исследования, коррелировали с клиникой, картиной глазного дна и результатами исследования полей зрения, проведёнными при жизни пациента.

Вовлечённость центральных отделов зрительного анализатора в нейродегенеративный процесс при глаукоме была продемонстрирована и российскими учёными. Астроглиоз и отложение патологического белка — бета-амилоида — в зрительном нерве и зрительной коре у пациента с глаукомой (аутопсийный материал) были описаны в работах В.Н. Алексеева и И.Р. Газизовой [13]. Экспериментальное исследование на 20 кроликах, проведенное теми же авторами, подтвердило вовлечённость в патологический процесс зрительного пути на всем его протяжении при глаукоме: выраженная гибель ГКС и атрофия их аксонов на уровне зрительного нерва сочеталась с выраженными дистрофическими изменениями наружных колленчатых тел (НКТ) и зрительной коры.

В 2014 г. В.П. Еричев с соавт. представили результаты морфологического исследования аутопсийного материала головного мозга 1 пациента с глаукомой, 2 пациентов с болезнью Альцгеймера и 4 пациентов группы контроля [14]. Авторами была описана атрофия нервной ткани в НКТ и зрительной коре, более выраженная у пациентов с глаукомой и чуть менее выраженная у пациентов с болезнью Альцгеймера: сморщивание и гибель нейронов, перичеселлюлярный отек, эктопия ядра и ядрышка, хроматолиз. Иммуногистохимический анализ латеральных колленчатых тел позволил

выявить маркеры нейродегенерации при данных заболеваниях: β -амилоид и тау-белок.

Распространение патологического процесса на центральные отделы зрительного анализатора при прогрессировании ГОН подтверждается также результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В экспериментальном исследовании Chan на крысах методом протонной магнитно-резонансной томографии было показано снижение уровня холина и увеличение концентрации глутамата в зрительной коре на стороне, противоположной поражённому глаукомой глазу [15]. В других работах, опирающихся на данные МРТ головного мозга, сообщается об атрофических изменениях интракраниальной части зрительного нерва, НКТ, уменьшении плотности серого вещества в затылочной области у пациентов с глаукомой, коррелирующих со стадией глаукомы и результатами статической периметрии [16-20].

Дальнейшее развитие и усовершенствование методик нейровизуализации привело к созданию метода диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ). Метод основан на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе мозга. Помимо создания трёхмерной реконструкции проводящих путей головного мозга, ДТ-МРТ позволяет провести количественную оценку их состояния путём определения параметров средней диффузионной способности (англ. mean diffusivity, MD), фракционной анизотропии (англ. fractional anisotropy, FA), аксиальной (англ. axial diffusivity, AD) и радиальной диффузионности (англ. radial diffusivity, RD).

Исследуя зрительный нерв методом ДТ-МРТ в эксперименте на крысах, Nui в 2007 г. показал уменьшение FA и увеличение MD в случае с глаукомой [21]. Гистологический анализ аксонов ГКС в зрительном нерве подтвердил их уменьшение в препаратах поражённого глаза.

В работе Garaci был проведён корреляционный анализ параметров MD и FA, измеряемых на уровне интракраниальной части зрительного нерва и зрительной лучистости, с результатами статической периметрии [22]. Данные ДТ-МРТ тесно коррелировали со стадией глаукомы: по мере прогрессирования ГОН увеличивались значения MD и уменьшались значения FA. Дальнейшее изучение возможностей ДТ-МРТ у пациентов с глаукомой позволило выявить высокую корреляцию её параметров MD и FA, измеренных в области зрительного нерва, наружного колленчатого тела, зрительной лучистости, с результатами статической периметрии, оптической когерентной томографии сетчатки и зрительного нерва, гейдельбергской ретино-томографии (HRT) [23-28]. Таким образом, снижение FA и увеличение MD можно рассматривать как прижизненные маркеры аксональной нейродегенерации у пациентов с глаукомой. Их исследование

с помощью ДТ-МРТ может оказаться информативным методом в ранней диагностике глаукомы и оценке эффективности лечения ГОН.

Результаты морфологических, экспериментальных исследований, данные МРТ в сочетании с наблюдениями за прогрессированием зрительных функций у пациентов с глаукомой на фоне гипотензивной терапии побуждают искать новые стратегии лечения ГОН. Одной из таких стратегий может быть нейропротекторная терапия.

Нейропротекция в лечении ГОН

Под нейропротекцией следует понимать лечение, направленное на предотвращение гибели нейрона. Нейропротекторная терапия глаукомы — это лечение, направленное на защиту зрительного нерва или предотвращение гибели ГКС. Само по себе снижение ВГД тоже нейропротекция, но опосредованная. В данном контексте мы будем обсуждать терапию, точкой приложения которой являются молекулярные механизмы, потенцирующие гибель ГКС, и независимо от ВГД повышающие выживаемость этих нейронов.

Все инволюционные заболевания объединяет единый механизм гибели клетки — апоптоз. Его роль в патогенезе болезни Альцгеймера, Паркинсона [29], Хаттингтона [30] и других неоднократно подтверждалась данными экспериментальных и морфологических исследований. При глаукоме гибель ГКС также происходит по механизму апоптоза [31]. На фоне повышенного ВГД и компрессии аксонов ГКС происходит нарушение аксоплазматического тока и ретроградного аксонального транспорта, в результате чего запускается целый каскад реакций, инициирующих апоптоз нейронов сетчатки.

Общими для всех нейродегенеративных заболеваний являются следующие механизмы гибели клеток (они же — основные мишени для нейропротекторной терапии):

- депривация нейротрофических факторов;
- повышение концентрации возбуждающих аминокислот;
- окислительный стресс;
- нейровоспаление.

В экспериментальных моделях глаукомы у обезьян и человека было продемонстрировано нарушение аксонального транспорта при ГОН и, как следствие, нарушение доставки важных для выживания ГКС трофических факторов [32, 33]. Наиболее изученные из них — нейротрофический фактор мозга BDNF (англ. brain-derived neurotrophic factor) и цилиарный нейротрофический фактор CNTF (англ. ciliary neurotrophic factor). Интравитреальное введение этих нейротрофинов повышает выживаемость ГКС в экспериментальных моделях с аксонотомией зрительного нерва [34-38]. В экспериментальной модели глаукомы у крыс Pease et al.

оценивали вирусно-опосредованную экспрессию CNTF и BDNF [33]. Гибель аксонов ГКС была на 15% ниже в группе с введённым CNTF по сравнению с контролем. При этом дополнительное введение нейротрофического фактора мозга BDNF не влияло на выживаемость ГКС. Нейропротекторный эффект был также предложен для других трофических факторов: интерлейкина, эритропоэтина, основного фактора роста фибробластов, нейротрофического фактора глиальных клеток [39-42]. Несмотря на некоторые успехи экспериментальных работ по применению нейротрофинов при ГОН, их клиническое применение представляется пока очень сомнительным. Исследователям ещё предстоит решить задачу, как добиться эффективной и адресной их доставки к сетчатке, определить безопасные дозировки.

Глутамат-индуцированная эксайтотоксичность — пусковой механизм нейрональной смерти при многих нейродегенеративных заболеваниях. Глутамат — это аминокислота, один из главных нейротрансмиттеров в ЦНС человека. Её действие опосредуется NMDA-рецепторами. Избыточное накопление глутамата приводит к повышенному поступлению ионов кальция внутрь клетки и запускает апоптотический каскад путём увеличения продукции свободных радикалов и активации каспаз [43]. Токсические эффекты глутамата описаны при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [44]. В экспериментальных моделях глаукомы было продемонстрировано повышение концентрации глутамата на фоне офтальмогипертензии [45, 46]. По некоторым данным и у пациентов, страдающих глаукомой, обнаружено повышение концентрации глутамата в стекловидном теле [47].

Эти наблюдения стали основополагающими для исследования блокаторов NMDA-рецепторов как одной из возможных направлений нейропротекции при глаукоме. Самый известный из этой группы — препарат мемантин, широко применяемый для лечения болезни Альцгеймера. Несмотря на успешные доклинические испытания и убедительный нейропротекторный эффект в моделях глаукомы у животных, третья фаза клинических испытаний мемантина не выявила его защитного действия на зрительные функции у пациентов с ГОН [48-50]. Действие других нейропротекторов, опосредующих своё влияние через NMDA-рецепторы (амантадин, бис(7)-такрин, некоторые каннабиоды), ещё предстоит изучить подробнее [51-53].

Гибель нейронов и аксональная дегенерация ассоциированы с избыточным накоплением внутри клеток кальция [54, 55]. Ингибирование кальций-индуцированного апоптоза с помощью блокаторов кальциевых каналов может рассматриваться как ещё одно направление нейропротекторной терапии [56]. В экспериментальных работах выявлено защитное действие нимодипина, ломефизина,

иганидипина на выживаемость ГКС в условиях гипоксии [57]. Блокаторы кальциевых каналов восстанавливают нарушенный кровоток в ишемизированных тканях путём вазодилатации и ингибируют опосредованный кальцием апоптоз [58]. Однако вазодилатация способствует нейропротекции. Системная гипотензия как один из возможных эффектов таких средств может неблагоприятно сказаться на течении ГОН ввиду уменьшения перфузионного давления. Именно поэтому более убедительные результаты в сохранении зрительных функций у пациентов с глаукомой нормального давления были получены при использовании блокаторов кальциевых каналов с минимальным системным действием — бровинкамина и нильвадипина [59-61]. Однако в другом исследовании тот же нильвадипин нарушал ауторегуляцию кровотока в зрительном нерве при высоком подъёме ВГД [62]. Это ограничивает применение блокаторов кальциевых каналов в качестве нейропротекторов при глаукоме. Следует иметь в виду, что их назначение в комплексной терапии артериальной гипертензии может оказать неблагоприятное действие на течение ГОН вследствие снижения кровотока в зрительном нерве на фоне системной гипотензии.

Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс — ещё одно важное звено в клеточной гибели путём апоптоза. Митохондриальная дисфункция приводит к активации активных форм кислорода и нарушению антиоксидантной защиты клетки, что в итоге вызывает окислительный стресс. Этот механизм описан при всех нейродегенеративных заболеваниях, в том числе и при глаукоме [63-65]. Большинство исследований демонстрировали пониженное содержание антиоксидантов, повышение концентрации маркёров окислительного стресса в водянистой влаге у пациентов с глаукомой [66].

Ингибирование активных форм кислорода и активация клеточных механизмов защиты против окислительного стресса (супероксиддисмутаза, глутатиона и др.) — одно из возможных направлений нейропротекции. Среди антиоксидантов наибольшее количество исследований посвящено коэнзиму Q10 (CoQ10). Это важный компонент митохондриальной дыхательной цепи, переносчик электронов, без которого невозможен синтез АТФ. По данным исследований, его уровень в сетчатке с возрастом снижается примерно на 40%, что может объяснять возрастные потери ГКС [67]. Примечательно, что добавление CoQ10 к терапии пациентов с церебральной ишемией, болезнью Паркинсона, Геттингтона замедляло прогрессирование заболевания [68]. В работе Nakajima был показан нейропротекторный эффект CoQ10 *in vitro* и *in vivo* в условиях

окислительного стресса и индуцированной глутаматом эксайтотоксичности [69]. По результатам экспериментальных исследований CoQ10 предотвращает повреждение ГКС вследствие ишемии, вызванной офтальмогипертензией [70, 71]. В работе Guo был продемонстрирован дозозависимый нейропротекторный эффект CoQ10 [72]. Авторы показали, что при введении CoQ10 в концентрации 0,1% апоптоз ГКС выражен в значительно меньшей степени, чем при использовании 0,05% концентрации CoQ10. Апоптоз в этой работе идентифицировали *in vivo* с помощью уникальной методики DARC (от англ. detection of apoptosing retinal cells), в основе которой лежит свечение флуоресцентного маркёра при его слиянии с ГКС, находящимися в стадии апоптоза. В работе Parisi был продемонстрировано положительное влияние дополнительной (к гипотензивному лечению) антиоксидантной терапии, включающей CoQ10 и витамин Е, на функциональную сохранность сетчатки у пациентов с ГОН (исследовали ретинальные и корковые потенциалы после 6 и 12 месяцев местного применения антиоксидантов) [73].

Цитидин-5-дифосфохолин, или цитиколин — ещё одно из перспективных направлений нейропротекторной терапии ГОН. Это мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина, который является промежуточным соединением в синтезе эндогенных мембранных фосфолипидов [74]. Цитиколин участвует в поддержании постоянства состава внутренней митохондриальной мембраны, блокирует обратный захват дофамина, увеличивая его концентрацию, а также повышает уровень других нейротрансмиттеров — норадреналина, серотонина и ацетилхолина [75].

Протективное действие цитиколина описано при ишемических поражениях головного мозга, отёке головного мозга [76]. Есть работы, демонстрирующие положительное действие цитиколина на проявления деменции и электрическую активность головного мозга при болезни Альцгеймера [77], на ригидность и тремор при болезни Паркинсона [78].

В экспериментальных работах доказаны антиапоптотическое действие цитиколина на ГКС при глаукоме и его вспомогательная роль в регенерации аксона [79, 80]. Клинический эффект стабилизации полей зрения у пациентов с глаукомой, получающих цитиколин в виде внутримышечных инъекций или перорально, был продемонстрирован в работах J. Pecori-Giraldi, M. Virno и L. Ottobelli [81-83]. В работах Parisi также сообщалось о положительном влиянии цитиколина на ретинальные и корковые потенциалы у пациентов с ГОН, в том числе при местном его применении в виде глазных капель [84-86].

Ещё одним возможным направлением нейропротекции могут стать агонисты альфа-адренергических рецепторов. Эти рецепторы, как было подтверждено в экспериментальных исследованиях на крысах путем проведения иммуногистохимического анализа, в большом количестве содержатся в ГКС и внутреннем ядерном слое сетчатки [87, 88]. Опосредованное ими увеличение ретинального метаболизма может способствовать росту нейронов в культуре клеток сетчатки [89]. Селективный агонист альфа2-адренергических рецепторов бримонидин, помимо своего гипотензивного действия при глаукоме и независимо от него, был исследован как нейропротекторный препарат у пациентов с ГОН. В доклинической стадии исследования бримонидина он показал улучшение выживаемости ГКС, подвергшихся воздействию повышенного ВГД [90]. В работе Tsai было показано уменьшение потерь перипапиллярных нервных волокон сетчатки на фоне лечения бримонидина в сравнении с лечением тимололом. В ходе рандомизированного клинического исследования в Сингапуре было проведено сравнение влияния бримонидина и тимолола на состояние полей зрения и скорость их ухудшения после острого повышения ВГД [91]. К сожалению, анализ результатов не подтвердил защитного действия бримонидина на течение ГОН. Нейропротекторное действие бримонидина исследовалось при глаукоме низкого давления (исследование LoGTS) у 99 пациентов в течение 4 лет [92]. Группой сравнения были пациенты, получающие тимолол в качестве гипотензивного средства (79 человек). Это исследование показало, что бримонидин может затормозить ухудшение поля зрения в большей степени, чем тимолол. Однако и эта работа впоследствии была подвергнута критике, так как авторы не учли при интерпретации результатов, что 55% пациентов, использующих бримонидин, и 29%, использующих тимолол, выбыли из исследования.

Еще одно возможное направление нейропротекции — ингибирование синтеза оксида азота. Оксид азота (NO) — свободный радикал, участвующий в нейродегенеративном поражении при болезни Альцгеймера, глаукоме, рассеянном склерозе и синтезируемый специальным ферментом — NO-синтазой. Существуют три изоформы этого фермента. NO-синтаза-1 и NO-синтаза-3 являются вазодилататорами и медиаторами в нормальной ткани сетчатки. Экспрессия NO-синтазы-2 ассоциирована с нейродегенерацией в ответ на повышение ВГД. В экспериментальных моделях глаукомы у крыс и у человека была выявлена повышенная продукция этого фермента [93-96]. Продуцируемый им NO участвует в апоптозе ГКС при глаукоме, поддерживая ишемию, воспаление, эксайтотоксичность. В некоторых экспериментальных работах было

показано нейропротекторное действие ингибиторов NO-синтазы-2 [97], в то же время эти выводы были опровергнуты в ряде других работ [98, 99]. Таким образом, на данный момент нет убедительных доклинических данных об эффективности ингибиторов NO-синтазы в терапии ГОН, что делает невозможным их использование как нейропротекторных агентов.

С момента появления концепции нейропротекции многие вещества были протестированы в лабораторных условиях. К сожалению, их клиническая эффективность или конкурентные преимущества перед гипотензивным лечением не подтвердились. Таким образом, несмотря на теоретическое обоснование использования нейропротекторной терапии при глаукоме и повышенный интерес к этой теме со стороны исследователей во всем мире, на сегодняшний день клинические испытания прошли только 2 препарата — мемантин и бримонидин. В систематическом обзоре Cochrane от 2017 г. только исследование LoGTS выполнило критерии отбора, но и его результаты имеют низкую достоверность.

Основные моменты, которые затрудняют перевод доклинических результатов в клиническую практику, предстоит решить будущим исследователям [100]. Это и концептуальные, и методологические проблемы: отсутствие экспериментальной модели глаукомы, полностью имитирующей болезнь человека, неоднородность и коморбидность патологии, особенно у пожилых, невозможность контролировать множество физиологических факторов. Еще одним различием между исследованиями у животных и человека является время вмешательства. Если в экспериментальных работах нейропротектор чаще назначается в момент повреждения или даже до него, то в клинических испытаниях участвуют пациенты с уже установленным диагнозом глаукомы и обычно серьёзными повреждениями ГКС и зрительного нерва. Пока мало известно о биодоступности нейропротекторных препаратов к сетчатке человека, что затрудняет оценку эффективной и безопасной дозировки при лечении ГОН.

И хотя на сегодняшний день мы не можем говорить о нейропротекции как о методе лечения ГОН с доказанной эффективностью и безопасностью, дальнейшее развитие этого направления необходимо. Новые методы визуализации (DARC, ДТ-МРТ), тщательный мониторинг пациентов с помощью статической периметрии, оптической когерентной томографии и электрофизиологических исследований, а также планирование и разработка методологии исследований, междисциплинарный подход могут стать необходимым импульсом для исследований нейропротекции, поиска новых точек её приложения и внедрения в клиническую практику.

Литература

- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
- Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156:724-730. doi: 10.1111/aos.12203.
- Malihi M., Moura Filho E.R., Hodge D.O., Sit A.J. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology.* 2014; 121:134-141. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.003.
- Broman A.T., Quigley H.A., West S.K., Katz J. et al. Estimating the rate of progressive visual field damage in those with open-angle glaucoma, from cross-sectional data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(1): 66-76. doi: 10.1167/iov.07-0866.
- Musch D.C., Gillespie B.W., Lichter P.R., Niziol L.M. et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology.* 2009; 116(2):200-207. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.051.
- Kingwell K. Alzheimer disease: Alzheimer disease biomarkers in healthy individuals can predict cognitive decline several years later. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9(6):300. doi: 10.1038/nrneurol.2013.81.
- Shapira A.H.V., Olanow C.W. Neuroprotection in Parkinson's disease: mysteries, myths, and misconceptions. *JAMA.* 2004; 291(3):358-364. doi: 10.1001/jama.291.3.358.
- Khan A.O. Genetics of primary open angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(5):347-355. doi: 10.1097/icu.0b013e32834922d2.
- Weber A.J., Chen H., Hubbard W.C., Kaufman P.L. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(6):1370-1379.
- Yücel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L. et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22(4):465-481. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00026-0.
- Chaturvedi N., Hedley-Whyte E.T., Dreyer E.B. Lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116(2):182-188. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71283-8.
- Gupta N. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(6):674-678. doi: 10.1136/bjo.2005.086769.
- Алексеев В.Н., Газизова И.Р., Никитин Д.Н., Тубаджи Е., Ринджибал А.М., Фарзад З. Первичная открытоугольная глаукома и дегенеративные изменения в центральных отделах зрительного анализатора. *Офтальмологические ведомости.* 2012; 5(3):23-28.
- Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А., Федоров А.А. Сравнительный анализ морфологических изменений в зрительных центрах при первичной глаукоме и болезни Альцгеймера. *Национальный журнал глаукома.* 2014; 13(3):5-13.
- Chan K.C., So K.F., Wu E.X. Proton magnetic spectroscopy revealed choline reduction in the visual cortex in an experimental model of chronic glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009; 88(1):65-70. doi: 10.1016/j.exer.2008.10.002.
- Boucard C.C., Hernowo A.T., Maguire R.P., Jansonius N.M. et al. Corneal changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain.* 2009; 132(7):1898-1906. doi: 10.1093/brain/awp119.
- Gupta N., Greenberg G., Noël de Tilly L., Gray B. et al. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(1):56-60. doi: 10.1136/bjo.2008.138172.
- Kashiwagi K., Okubo T., Tsukahara S. Association of magnetic resonance imaging of anterior optic pathway with glaucomatous visual field damage and optic disc cupping. *J Glaucoma.* 2004; 13(3):189-95. doi: 10.1097/00061198-200406000-00003.
- Lagrez W.A., Gaggli M., Weigel M., Schulte-Mönting J. et al. Retrobulbar optic nerve diameter measured by high-speed magnetic resonance imaging as a biomarker for axonal loss in glaucomatous optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(9):4223-4228. doi: 10.1167/iov.08-2683.
- Dai H., Mu K.T., Qi J.P., Wang C.Y. et al. Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3T MR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma. *Am J Neuroradiol.* 2011; 32(7):1347-1353. doi: 10.3174/ajnr.a2486.

References

- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
- Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156:724-730. doi: 10.1111/aos.12203.
- Malihi M., Moura Filho E.R., Hodge D.O., Sit A.J. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology.* 2014; 121:134-141. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.003.
- Broman A.T., Quigley H.A., West S.K., Katz J. et al. Estimating the rate of progressive visual field damage in those with open-angle glaucoma, from cross-sectional data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(1): 66-76. doi: 10.1167/iov.07-0866.
- Musch D.C., Gillespie B.W., Lichter P.R., Niziol L.M. et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology.* 2009; 116(2):200-207. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.051.
- Kingwell K. Alzheimer disease: Alzheimer disease biomarkers in healthy individuals can predict cognitive decline several years later. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9(6):300. doi: 10.1038/nrneurol.2013.81.
- Shapira A.H.V., Olanow C.W. Neuroprotection in Parkinson's disease: mysteries, myths, and misconceptions. *JAMA.* 2004; 291(3):358-364. doi: 10.1001/jama.291.3.358.
- Khan A.O. Genetics of primary open angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(5):347-355. doi: 10.1097/icu.0b013e32834922d2.
- Weber A.J., Chen H., Hubbard W.C., Kaufman P.L. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(6):1370-1379.
- Yücel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L. et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22(4):465-481. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00026-0.
- Chaturvedi N., Hedley-Whyte E.T., Dreyer E.B. Lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116(2):182-188. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71283-8.
- Gupta N. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(6):674-678. doi: 10.1136/bjo.2005.086769.
- Alekseyev V.N., Gazizova I.R., Nikitin D.N., Tsubadzhii Y. et al. Primary open-angle glaucoma and degenerative changes in the central area of the visual analyzer. *Oftalmologičeskie vedomosti.* 2012; 5(3):23-28. (In Russ.).
- Erichiev V.P., Tumanov V.P., Panyushkina L.A., Fedorov A.A. Comparative analysis of morphological changes in the optic centers in patients with glaucoma and Alzheimer's disease. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2014; 13(3):5-13. (In Russ.).
- Chan K.C., So K.F., Wu E.X. Proton magnetic spectroscopy revealed choline reduction in the visual cortex in an experimental model of chronic glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009; 88(1):65-70. doi: 10.1016/j.exer.2008.10.002.
- Boucard C.C., Hernowo A.T., Maguire R.P., Jansonius N.M. et al. Corneal changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain.* 2009; 132(7):1898-1906. doi: 10.1093/brain/awp119.
- Gupta N., Greenberg G., Noël de Tilly L., Gray B. et al. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(1):56-60. doi: 10.1136/bjo.2008.138172.
- Kashiwagi K., Okubo T., Tsukahara S. Association of magnetic resonance imaging of anterior optic pathway with glaucomatous visual field damage and optic disc cupping. *J Glaucoma.* 2004; 13(3):189-95. doi: 10.1097/00061198-200406000-00003.
- Lagrez W.A., Gaggli M., Weigel M., Schulte-Mönting J. et al. Retrobulbar optic nerve diameter measured by high-speed magnetic resonance imaging as a biomarker for axonal loss in glaucomatous optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(9):4223-4228. doi: 10.1167/iov.08-2683.
- Dai H., Mu K.T., Qi J.P., Wang C.Y. et al. Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3T MR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma. *Am J Neuroradiol.* 2011; 32(7):1347-1353. doi: 10.3174/ajnr.a2486.

21. Hui E.S., Fu Q.L., So K.F., Wu E.X. Diffusion tensor MR study of optic nerve degeneration in glaucoma. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007; 4312-4315. doi: 10.1109/iembs.2007.4353290.
22. Garaci F.G., Bolacchi F., Cerulli A., Melis M. et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T Diffusion-Tensor MR Imaging. *Radiology.* 2009; 252(2):496-501. doi: 10.1148/radiol.2522081240.
23. Engelhorn T., Michelson G., Waerntges S., Otto M. et al. Changes of radial diffusivity and fractional anisotropy in the optic nerve and optic radiation of glaucoma patients. *Sci World Journal.* 2012; 849632. doi: 10.1100/2012/849632.
24. Nucci C., Mancino R., Martucci A., Bolacchi F. et al. 3-T Diffusion tensor imaging of the optic nerve in subjects with glaucoma: correlation with GDx-VCC, HRT-III and Stratus optical coherence tomography findings. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(7):976-980. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301280.
25. El-Rafei A., Engelhorn T., Warntges S., Dorfner A. et al. A framework for voxel-based morphometric analysis of the optic radiation using diffusion tensor imaging in glaucoma. *Magn Reson Imaging.* 2011; 29(8):1076-1087. doi: 10.1016/j.mri.2011.02.034.
26. Michelson G., Engelhorn T., Warntges S., El Rafei A. et al. DTI parameters of axonal integrity and demyelination of the optic radiation correlate with glaucoma indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 251(1):243-253. doi: 10.1007/s00417-011-1887-2.
27. Wang M.Y., Wu K., Xu J.M., Dai J. et al. Quantitative 3-T diffusion tensor imaging in detecting optic nerve degeneration in patients with glaucoma: association with retinal nerve fiber layer thickness and clinical severity. *Neuroradiology.* 2013; 55(4):493-498. doi: 10.1007/s00234-013-1133-1.
28. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Новиков И.А. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике нейродегенеративных изменений зрительного пути при глаукоме. *Вестник офтальмологии.* 2015; 131(2):59-63. doi: 10.17116/oftalma2015131259-63.
29. Venderova K., Park D.S. Programmed cell death in Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2012; 2(8):a009365. doi: 10.1101/cshperspect.a009365.
30. Hickey M., Chesselet M.F. Apoptosis in Huntington's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(2):255-265. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00021-6.
31. Quigley H.A. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999; 18(1):39-57. doi: 10.1016/s1350-9462(98)00014-7.
32. Quigley H.A., McKinnon S.J., Zack D.J., Pease M.E. et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(11):3460-3466.
33. Pease M.E., McKinnon S.J., Quigley H.A., Kerrigan-Baumrind L.A. et al. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(3):764-774.
34. Spalding K.L., Rush R.A., Harvey A.R. Target-derived and locally derived neurotrophins support retinal ganglion cell survival in the neonatal rat retina. *J Neurobiol.* 2004; 60(3):319-327. doi: 10.1002/neu.20028.
35. Arango-González B., Cellerino A., Kohler K. Exogenous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) reverts phenotypic changes in the retinas of transgenic mice lacking the BDNF gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(3):1416-1422. doi: 10.1167/iops.08-2244.
36. Mey J., Thanos S. Intravitreal injections of neurotrophic factors support the survival of axotomized retinal ganglion cells in adult rats in vivo. *Brain Res.* 1993; 602(2):304-317. doi: 10.1016/0006-8993(93)90695-j.
37. Meyer-Franke A., Kaplan M.R., Pfrieger F.W., Barres B.A. Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture. *Neuron.* 1995; 15(4):805-819. doi: 10.1016/0896-6273(95)90172-8.
38. Weibel D., Kreutzberg G.W., Schwab M.E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) prevents lesion-induced axonal die-back in young rat optic nerve. *Brain Res.* 1995; 679(2):249-254. doi: 10.1016/0006-8993(95)00238-1.
39. Omodaka K., Kurimoto T., Nakamura O., Sato K. et al. Artemin augments survival and axon regeneration in axotomized retinal ganglion cells. *J Neurosci Res.* 2014; 92(12):1637-1646. doi: 10.1002/jnr.23449.
40. Perigolo-Vicente R., Ritt K., Gonçalves-de-Albuquerque C.F., Castro-Faria-Neto H.C. et al. IL-6, A1 and A2aR: A crosstalk that modulates BDNF and induces neuroprotection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 449(4):477-482. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.036.
21. Hui E.S., Fu Q.L., So K.F., Wu E.X. Diffusion tensor MR study of optic nerve degeneration in glaucoma. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007; 4312-4315. doi: 10.1109/iembs.2007.4353290.
22. Garaci F.G., Bolacchi F., Cerulli A., Melis M. et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T Diffusion-Tensor MR Imaging. *Radiology.* 2009; 252(2):496-501. doi: 10.1148/radiol.2522081240.
23. Engelhorn T., Michelson G., Waerntges S., Otto M. et al. Changes of radial diffusivity and fractional anisotropy in the optic nerve and optic radiation of glaucoma patients. *Sci World Journal.* 2012; 849632. doi: 10.1100/2012/849632.
24. Nucci C., Mancino R., Martucci A., Bolacchi F. et al. 3-T Diffusion tensor imaging of the optic nerve in subjects with glaucoma: correlation with GDx-VCC, HRT-III and Stratus optical coherence tomography findings. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(7):976-980. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301280.
25. El-Rafei A., Engelhorn T., Warntges S., Dorfner A. et al. A framework for voxel-based morphometric analysis of the optic radiation using diffusion tensor imaging in glaucoma. *Magn Reson Imaging.* 2011; 29(8):1076-1087. doi: 10.1016/j.mri.2011.02.034.
26. Michelson G., Engelhorn T., Warntges S., El Rafei A. et al. DTI parameters of axonal integrity and demyelination of the optic radiation correlate with glaucoma indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 251(1):243-253. doi: 10.1007/s00417-011-1887-2.
27. Wang M.Y., Wu K., Xu J.M., Dai J. et al. Quantitative 3-T diffusion tensor imaging in detecting optic nerve degeneration in patients with glaucoma: association with retinal nerve fiber layer thickness and clinical severity. *Neuroradiology.* 2013; 55(4):493-498. doi: 10.1007/s00234-013-1133-1.
28. Eriчев V.P., Paniushkina L.A., Novikov I.A. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of visual pathway neurodegeneration in glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 2015; 131(2):59-63. doi: 10.17116/oftalma2015131259-63. (In Russ.).
29. Venderova K., Park D.S. Programmed cell death in Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2012; 2(8):a009365. doi: 10.1101/cshperspect.a009365.
30. Hickey M., Chesselet M.F. Apoptosis in Huntington's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(2):255-265. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00021-6.
31. Quigley H.A. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999; 18(1):39-57. doi: 10.1016/s1350-9462(98)00014-7.
32. Quigley H.A., McKinnon S.J., Zack D.J., Pease M.E. et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(11):3460-3466.
33. Pease M.E., McKinnon S.J., Quigley H.A., Kerrigan-Baumrind L.A. et al. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(3):764-774.
34. Spalding K.L., Rush R.A., Harvey A.R. Target-derived and locally derived neurotrophins support retinal ganglion cell survival in the neonatal rat retina. *J Neurobiol.* 2004; 60(3):319-327. doi: 10.1002/neu.20028.
35. Arango-González B., Cellerino A., Kohler K. Exogenous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) reverts phenotypic changes in the retinas of transgenic mice lacking the BDNF gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(3):1416-1422. doi: 10.1167/iops.08-2244.
36. Mey J., Thanos S. Intravitreal injections of neurotrophic factors support the survival of axotomized retinal ganglion cells in adult rats in vivo. *Brain Res.* 1993; 602(2):304-317. doi: 10.1016/0006-8993(93)90695-j.
37. Meyer-Franke A., Kaplan M.R., Pfrieger F.W., Barres B.A. Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture. *Neuron.* 1995; 15(4):805-819. doi: 10.1016/0896-6273(95)90172-8.
38. Weibel D., Kreutzberg G.W., Schwab M.E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) prevents lesion-induced axonal die-back in young rat optic nerve. *Brain Res.* 1995; 679(2):249-254. doi: 10.1016/0006-8993(95)00238-1.
39. Omodaka K., Kurimoto T., Nakamura O., Sato K. et al. Artemin augments survival and axon regeneration in axotomized retinal ganglion cells. *J Neurosci Res.* 2014; 92(12):1637-1646. doi: 10.1002/jnr.23449.
40. Perigolo-Vicente R., Ritt K., Gonçalves-de-Albuquerque C.F., Castro-Faria-Neto H.C. et al. IL-6, A1 and A2aR: A crosstalk that modulates BDNF and induces neuroprotection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 449(4):477-482. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.036.

41. Unoki K., LaVail M.M. Protection of the rat retina from ischemic injury by brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, and basic fibroblast growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994; 35:907-915.
42. Bartesaghi S., Marinovich M., Corsini E., Galli C.L. Erythropoietin: A novel neuroprotective cytokine. *Neurotoxicology.* 2005; 26(5): 923-928. doi: 10.1016/j.neuro.2005.01.016.
43. Fang J.H., Wang X.H., Xu Z.R., Jiang F.G. Neuroprotective effects of bis (7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cells damage. *BMC Neurosci.* 2010; 11(1):31. doi: 10.1186/1471-2202-11-31.
44. Miguel-Hidalgo J.J., Alvarez X.A., Cacabelos R., Quack G. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40) *Brain Res.* 2002; 958(1):210-221. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03731-9.
45. Brooks D.E., Garcia G.A., Dreyer E.B., Zurakowski D. et al. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res.* 1997; 58(8):864-867.
46. Carter-Dawson L., Crawford M.L., Harwerth R.S., Smith E.L. et al. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:2633-2637.
47. Dreyer E.B., Zurakowski D., Schumer R.A., Podos S.M. et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(3):299-305. doi: 10.1001/archophth.1996.01100130295012.
48. Hare W.A., WoldeMussie E., Lai R.K., Ton H. et al. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: Functional measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45(8):2625-2639. doi: 10.1167/iov.03-0566.
49. Danesh-Meyer H.V., Levin L.A. Neuroprotection: extrapolating from neurologic diseases to the eye. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(2):186-191. doi: 10.1016/j.ajo.2009.03.029.
50. Vorwerk C.K., Lipton S.A., Zurakowski D., Hyman B.T. et al. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37:1618-1624.
51. Wang H., Carlier P.R., Ho W.L., Wu D.C. et al. Effects of bis(7)-tacrine, a novel anti-Alzheimer's agent, on rat brain AChE. *Neuroreport.* 1999; 10(4):789-793. doi: 10.1097/00001756-199903170-00023.
52. Blanpied T.A., Boeckman F.A., Aizenman E., Johnson J.W. Trapping channel block of NMDA-activated responses by amantadine and memantine. *J Neurophysiol.* 1997; 77(1):309-323. doi: 10.1152/jn.1997.77.1.309.
53. El-Remessy A.B., Khalil I.E., Matragoon S., Abou-Mohamed G. et al. Neuroprotective effect of (-) Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity: involvement of peroxynitrite. *Am J Pathol.* 2003; 163(5):1997-2008. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63558-4.
54. Wang H.G., Pathan N., Ethell I.M., Krajewski S. et al. Ca²⁺-induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of Bad. *Science.* 1999; 284(5412):339-343. doi: 10.1126/science.284.5412.339.
55. Huang W., Fileta J.B., Dobberfuhr A., Filippopolous T. et al. Calcineurin cleavage is triggered by elevated intraocular pressure, and calcineurin inhibition blocks retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(34):12242-12247. doi: 10.1073/pnas.0505138102.
56. Crish S.D., Calkins D.J. Neurodegeneration in glaucoma: Progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.* 2011; 176:1-11. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.12.036.
57. Yamada H., Chen Y.N., Aihara M., Araie M. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75-80. doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.072.
58. Osborne N.N., Wood J.P.M., Chidlow G., Casson R. et al. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Res. Bull.* 2004; 62(6):525-528. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00070-4.
59. Sawada A., Kitazawa Y., Yamamoto T., Okabe I. et al. Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology.* 1996; 103(2):283-288. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30703-3.
60. Koseki N., Araie M., Yamagami J., Shirato S. et al. Effects of oral brovincamine on visual field damage in patients with normal-tension glaucoma with low-normal intraocular pressure. *J Glaucoma.* 1999; 8(2):117-123. doi: 10.1097/00061198-199904000-00006.
61. Koseki N., Araie M., Tomidokoro A., Nagahara M. et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology.* 2008; 115(11):2049-2057.
41. Unoki K., LaVail M.M. Protection of the rat retina from ischemic injury by brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, and basic fibroblast growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994; 35:907-915.
42. Bartesaghi S., Marinovich M., Corsini E., Galli C.L. Erythropoietin: A novel neuroprotective cytokine. *Neurotoxicology.* 2005; 26(5): 923-928. doi: 10.1016/j.neuro.2005.01.016.
43. Fang J.H., Wang X.H., Xu Z.R., Jiang F.G. Neuroprotective effects of bis (7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cells damage. *BMC Neurosci.* 2010; 11(1):31. doi: 10.1186/1471-2202-11-31.
44. Miguel-Hidalgo J.J., Alvarez X.A., Cacabelos R., Quack G. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40) *Brain Res.* 2002; 958(1):210-221. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03731-9.
45. Brooks D.E., Garcia G.A., Dreyer E.B., Zurakowski D. et al. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res.* 1997; 58(8):864-867.
46. Carter-Dawson L., Crawford M.L., Harwerth R.S., Smith E.L. et al. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:2633-2637.
47. Dreyer E.B., Zurakowski D., Schumer R.A., Podos S.M. et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(3):299-305. doi: 10.1001/archophth.1996.01100130295012.
48. Hare W.A., WoldeMussie E., Lai R.K., Ton H. et al. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: Functional measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45(8):2625-2639. doi: 10.1167/iov.03-0566.
49. Danesh-Meyer H.V., Levin L.A. Neuroprotection: extrapolating from neurologic diseases to the eye. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(2):186-191. doi: 10.1016/j.ajo.2009.03.029.
50. Vorwerk C.K., Lipton S.A., Zurakowski D., Hyman B.T. et al. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37:1618-1624.
51. Wang H., Carlier P.R., Ho W.L., Wu D.C. et al. Effects of bis(7)-tacrine, a novel anti-Alzheimer's agent, on rat brain AChE. *Neuroreport.* 1999; 10(4):789-793. doi: 10.1097/00001756-199903170-00023.
52. Blanpied T.A., Boeckman F.A., Aizenman E., Johnson J.W. Trapping channel block of NMDA-activated responses by amantadine and memantine. *J Neurophysiol.* 1997; 77(1):309-323. doi: 10.1152/jn.1997.77.1.309.
53. El-Remessy A.B., Khalil I.E., Matragoon S., Abou-Mohamed G. et al. Neuroprotective effect of (-) Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity: involvement of peroxynitrite. *Am J Pathol.* 2003; 163(5):1997-2008. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63558-4.
54. Wang H.G., Pathan N., Ethell I.M., Krajewski S. et al. Ca²⁺-induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of Bad. *Science.* 1999; 284(5412):339-343. doi: 10.1126/science.284.5412.339.
55. Huang W., Fileta J.B., Dobberfuhr A., Filippopolous T. et al. Calcineurin cleavage is triggered by elevated intraocular pressure, and calcineurin inhibition blocks retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(34):12242-12247. doi: 10.1073/pnas.0505138102.
56. Crish S.D., Calkins D.J. Neurodegeneration in glaucoma: Progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.* 2011; 176:1-11. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.12.036.
57. Yamada H., Chen Y.N., Aihara M., Araie M. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75-80. doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.072.
58. Osborne N.N., Wood J.P.M., Chidlow G., Casson R. et al. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Res. Bull.* 2004; 62(6):525-528. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00070-4.
59. Sawada A., Kitazawa Y., Yamamoto T., Okabe I. et al. Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology.* 1996; 103(2):283-288. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30703-3.
60. Koseki N., Araie M., Yamagami J., Shirato S. et al. Effects of oral brovincamine on visual field damage in patients with normal-tension glaucoma with low-normal intraocular pressure. *J Glaucoma.* 1999; 8(2):117-123. doi: 10.1097/00061198-199904000-00006.
61. Koseki N., Araie M., Tomidokoro A., Nagahara M. et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology.* 2008; 115(11):2049-2057.

62. Takayama J., Tomidokoro A., Ishii K., Tamaki Y. et al. Time course of the change in optic nerve head circulation after an acute increase in intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(9):3977–3985. doi: 10.1167/iov.03-0024.
63. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res.* 2006; 25(5):490–513. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003.
64. Lin M.T., Beal M.F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature.* 2006; 443(7113):787–795. doi: 10.1038/nature05292.
65. Mizuno Y., Ikebe S.I., Hattori N., Nakagawa-Hattori Y.O. et al. Role of mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1271:265–274. doi: 10.1016/0925-4439(95)00038-6.
66. Goyal A., Srivastava A., Sihota R., Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr Eye Res.* 2014; 39(8):823–829. doi: 10.3109/02713683.2011.556299.
67. Qu J., Kaufman Y., Washington I. Coenzyme Q10 in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(4):1814–1818. doi: 10.1167/iov.08-2656.
68. Zhang X., Tohari A.M., Marcheggiani F., Zhou X. et al. Therapeutic potential of co-enzyme Q10 in retinal diseases. *Curr Med Chem.* 2017; 24(39):4329–4339. doi: 10.2174/0929867324666170801100516.
69. Nakajima Y., Inokuchi Y., Nishi M., Shimazawa M. et al. Coenzyme Q10 protects retinal cells against oxidative stress in vitro and in vivo. *Brain Res.* 2008; 1226:226–233. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.026.
70. Nucci C., Tartaglione R., Cerulli A., Mancino R. et al. Retinal damage caused by high intraocular pressure-induced transient ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 82:397–406. doi: 10.1016/S0074-7742(07)82022-8.
71. Russo R., Cavaliere F., Rombolà L., Gliozzi M. et al. Rational basis for the development of coenzyme Q10 as a neurotherapeutic agent for retinal protection. *Prog Brain Res.* 2008; 173:575–582. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01139-4.
72. Guo L., Cordeiro M.F. Assessment of neuroprotection in the retina with DARC. *Prog Brain Res.* 2008; 173:437–450. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01130-8.
73. Parisi V., Centofanti M., Gandolfi S., Marangoni D. et al. Effects of coenzyme Q10 in conjunction with vitamin E on retinal-evoked and cortical-evoked responses in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23(6):391–404. doi: 10.1097/IJG.0b013e318279b836.
74. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis.* 2008; 5(4):167–177.
75. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016; 23;63(S03):S1–S73.
76. Alvarez-Sabin J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci.* 2013; 3(4):1395–1414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
77. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18:CD000269. doi: 10.1002/14651858.cd000269.pub2.
78. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline). *Neuropsychobiology.* 1982; 8(6):289–296. doi: 10.1159/000117914.
79. Oshitari T., Fujimoto N., Adachi-Usami E. Citicoline has a protective effect on damaged retinal ganglion cells in mouse culture retina. *Neuroreport.* 2002; 13(6):2109–2111. doi: 10.1097/00001756-200211150-00023.
80. Schuettauf F., Rejdak R., Thaler S., Bolz S. et al. Citicoline and lithium rescue retinal ganglion cells following partial optic nerve crush in the rat. *Exp Eye Res.* 2006; 83(5):1128–1134. doi: 10.1016/j.exer.2006.05.021.
81. Pecori-Giraldi J., Virno M., Covelli G., Grechi G. et al. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). *Int Ophthalmol.* 1989; 13(1-2): 109–112. doi: 10.1007/bf02028649.
82. Virno M., Pecori-Giraldi J., Liguori A., de Gregorio F. The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow up). *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(S232):56–57. doi: 10.1111/j.1600-0420.2000.tb01107.x.
62. Takayama J., Tomidokoro A., Ishii K., Tamaki Y. et al. Time course of the change in optic nerve head circulation after an acute increase in intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(9):3977–3985. doi: 10.1167/iov.03-0024.
63. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res.* 2006; 25(5):490–513. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003.
64. Lin M.T., Beal M.F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature.* 2006; 443(7113):787–795. doi: 10.1038/nature05292.
65. Mizuno Y., Ikebe S.I., Hattori N., Nakagawa-Hattori Y.O. et al. Role of mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1271:265–274. doi: 10.1016/0925-4439(95)00038-6.
66. Goyal A., Srivastava A., Sihota R., Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr Eye Res.* 2014; 39(8):823–829. doi: 10.3109/02713683.2011.556299.
67. Qu J., Kaufman Y., Washington I. Coenzyme Q10 in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(4):1814–1818. doi: 10.1167/iov.08-2656.
68. Zhang X., Tohari A.M., Marcheggiani F., Zhou X. et al. Therapeutic potential of co-enzyme Q10 in retinal diseases. *Curr Med Chem.* 2017; 24(39):4329–4339. doi: 10.2174/0929867324666170801100516.
69. Nakajima Y., Inokuchi Y., Nishi M., Shimazawa M. et al. Coenzyme Q10 protects retinal cells against oxidative stress in vitro and in vivo. *Brain Res.* 2008; 1226:226–233. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.026.
70. Nucci C., Tartaglione R., Cerulli A., Mancino R. et al. Retinal damage caused by high intraocular pressure-induced transient ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 82:397–406. doi: 10.1016/S0074-7742(07)82022-8.
71. Russo R., Cavaliere F., Rombolà L., Gliozzi M. et al. Rational basis for the development of coenzyme Q10 as a neurotherapeutic agent for retinal protection. *Prog Brain Res.* 2008; 173:575–582. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01139-4.
72. Guo L., Cordeiro M.F. Assessment of neuroprotection in the retina with DARC. *Prog Brain Res.* 2008; 173:437–450. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01130-8.
73. Parisi V., Centofanti M., Gandolfi S., Marangoni D. et al. Effects of coenzyme Q10 in conjunction with vitamin E on retinal-evoked and cortical-evoked responses in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23(6):391–404. doi: 10.1097/IJG.0b013e318279b836.
74. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis.* 2008; 5(4):167–177.
75. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016; 23;63(S03):S1–S73.
76. Alvarez-Sabin J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci.* 2013; 3(4):1395–1414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
77. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18:CD000269. doi: 10.1002/14651858.cd000269.pub2.
78. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline). *Neuropsychobiology.* 1982; 8(6):289–296. doi: 10.1159/000117914.
79. Oshitari T., Fujimoto N., Adachi-Usami E. Citicoline has a protective effect on damaged retinal ganglion cells in mouse culture retina. *Neuroreport.* 2002; 13(6):2109–2111. doi: 10.1097/00001756-200211150-00023.
80. Schuettauf F., Rejdak R., Thaler S., Bolz S. et al. Citicoline and lithium rescue retinal ganglion cells following partial optic nerve crush in the rat. *Exp Eye Res.* 2006; 83(5):1128–1134. doi: 10.1016/j.exer.2006.05.021.
81. Pecori-Giraldi J., Virno M., Covelli G., Grechi G. et al. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). *Int Ophthalmol.* 1989; 13(1-2): 109–112. doi: 10.1007/bf02028649.
82. Virno M., Pecori-Giraldi J., Liguori A., de Gregorio F. The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow up). *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(S232):56–57. doi: 10.1111/j.1600-0420.2000.tb01107.x.

83. Ottobelli L., Manni G.L., Centofanti M., Iester M. et al. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica*. 2013; 29(4):219–226. doi: 10.1159/000350496.
84. Parisi V., Centofanti M., Ziccardi L., Tanga L. et al. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(8):1327–1340. doi: 10.1007/s00417-015-3044-9.
85. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-51-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol*. 2005; 110(1):91–102. doi: 10.1007/s10633-005-7348-7.
86. Parisi V., Manni G., Colacino G., Bucci M.G. Cytidine-51-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106(6):1126–1134. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90269-5.
87. Bylund D.B., Chacko D.M. Characterization of alpha2 adrenergic receptor subtypes in human ocular tissue homogenates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40:2299–2306.
88. Wheeler L.A., Gil D.W., WoldeMussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(Suppl 3):S290–S294. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00206-5.
89. Prokosch V., Panagis L., Volk G.F., Dermon C. et al. Alpha2-adrenergic receptors and their core involvement in the process of axonal growth in retinal explants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51:6688–6699. doi: 10.1167/iovs.09-4835.
90. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener*. 2011; 6(1):4. doi: 10.1186/1750-1326-6-4.
91. Aung T., Oen F.T., Wong H.T., Chan Y.H. et al. Randomised controlled trial comparing the effect of brimonidine and timolol on visual field loss after acute primary angle closure. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(1):88–94. doi: 10.1136/bjo.88.1.88.
92. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S., Ritch R. et al. Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: Results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151(4):671–681. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.026.
93. Liu B., Neufeld A.H. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head. *Glia*. 2000; 30(2):178–186. doi: 10.1002/(sici)1098-1136(200004)30:2<178::aid-glia7>3.0.co;2-c.
94. Neufeld A.H., Hernandez M.R., Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115(4):497–503. doi: 10.1001/archoph.1997.01100150499009.
95. Nucci C., Morrone L., Rombolà L., Nisticò R. et al. Multifaceted roles of nitric oxide in the lateral geniculate nucleus: From visual signal transduction to neuronal apoptosis. *Toxicol Lett*. 2003; 139(2-3):163–173. doi: 10.1016/s0378-4274(02)00430-7.
96. Hu Z., Du S. Pressure influence on mRNA and protein expression of inducible nitric oxide synthase in purified retinal ganglion cells of rats. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2002; 38:495–498.
97. Marsicano G., Moosmann B., Hermann H., Lutz B. et al. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: Role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem*. 2002; 80(3):448–456. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00716.x.
98. Libby R.T., Howell G.R., Pang I.H., Savinova O.V. et al. Inducible nitric oxide synthase, Nos2, does not mediate optic neuropathy and retinopathy in the DBA/2J glaucoma model. *BMC Neurosci*. 2007; 8(1):108. doi: 10.1186/1471-2202-8-108.
99. Kasmala L.T., Ransom N.L., Conner J.R., McKinnon S.J. Oral administration of SC-51, a nitric oxide synthase inhibitor, does not protect optic nerve axons in a hypertensive rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45:904.
100. Nucci C., Martucci A., Giannini C., Morrone L.A. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye*. 2018; 32(5):938–945. doi: 10.1038/s41433-018-0050-2.
83. Ottobelli L., Manni G.L., Centofanti M., Iester M. et al. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica*. 2013; 29(4):219–226. doi: 10.1159/000350496.
84. Parisi V., Centofanti M., Ziccardi L., Tanga L. et al. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(8):1327–1340. doi: 10.1007/s00417-015-3044-9.
85. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-51-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol*. 2005; 110(1):91–102. doi: 10.1007/s10633-005-7348-7.
86. Parisi V., Manni G., Colacino G., Bucci M.G. Cytidine-51-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106(6):1126–1134. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90269-5.
87. Bylund D.B., Chacko D.M. Characterization of alpha2 adrenergic receptor subtypes in human ocular tissue homogenates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40:2299–2306.
88. Wheeler L.A., Gil D.W., WoldeMussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(Suppl 3):S290–S294. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00206-5.
89. Prokosch V., Panagis L., Volk G.F., Dermon C. et al. Alpha2-adrenergic receptors and their core involvement in the process of axonal growth in retinal explants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51:6688–6699. doi: 10.1167/iovs.09-4835.
90. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener*. 2011; 6(1):4. doi: 10.1186/1750-1326-6-4.
91. Aung T., Oen F.T., Wong H.T., Chan Y.H. et al. Randomised controlled trial comparing the effect of brimonidine and timolol on visual field loss after acute primary angle closure. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(1):88–94. doi: 10.1136/bjo.88.1.88.
92. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S., Ritch R. et al. Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: Results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151(4):671–681. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.026.
93. Liu B., Neufeld A.H. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head. *Glia*. 2000; 30(2):178–186. doi: 10.1002/(sici)1098-1136(200004)30:2<178::aid-glia7>3.0.co;2-c.
94. Neufeld A.H., Hernandez M.R., Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115(4):497–503. doi: 10.1001/archoph.1997.01100150499009.
95. Nucci C., Morrone L., Rombolà L., Nisticò R. et al. Multifaceted roles of nitric oxide in the lateral geniculate nucleus: From visual signal transduction to neuronal apoptosis. *Toxicol Lett*. 2003; 139(2-3):163–173. doi: 10.1016/s0378-4274(02)00430-7.
96. Hu Z., Du S. Pressure influence on mRNA and protein expression of inducible nitric oxide synthase in purified retinal ganglion cells of rats. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2002; 38:495–498.
97. Marsicano G., Moosmann B., Hermann H., Lutz B. et al. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: Role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem*. 2002; 80(3):448–456. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00716.x.
98. Libby R.T., Howell G.R., Pang I.H., Savinova O.V. et al. Inducible nitric oxide synthase, Nos2, does not mediate optic neuropathy and retinopathy in the DBA/2J glaucoma model. *BMC Neurosci*. 2007; 8(1):108. doi: 10.1186/1471-2202-8-108.
99. Kasmala L.T., Ransom N.L., Conner J.R., McKinnon S.J. Oral administration of SC-51, a nitric oxide synthase inhibitor, does not protect optic nerve axons in a hypertensive rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45:904.
100. Nucci C., Martucci A., Giannini C., Morrone L.A. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye*. 2018; 32(5):938–945. doi: 10.1038/s41433-018-0050-2.

Поступила / Received / 05.05.2018

Анализ приверженности лечению пациентов с хроническими заболеваниями

КАЗАНОВА С.Ю., врач-офтальмолог, аспирант¹, зав. глаукомным отделением².

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, д. 5;

²ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 1», 150040, Российская Федерация, Ярославль, пр. Октября, д. 51.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Казанова С.Ю. Анализ приверженности лечению пациентов с хроническими заболеваниями. Национальный журнал глаукома. 2018; 17(3):97-110.

Резюме

В статье представлен обзор проблемы неприверженности лечению пациентов, страдающих различными хроническими заболеваниями, в том числе первичной глаукомой. Несоблюдение медикаментозного режима неизбежно приводит к прогрессированию заболевания и серьезным осложнениям, вплоть до летального исхода (при глаукоме — к слепоте), снижает качество жизни пациентов. Показана высокая степень несоблюдения лечения со стороны пациентов с разной соматической патологией и недооценка врачами этой проблемы, их ошибочная уверенность в обратном.

Увеличение продолжительности жизни и постепенное старение населения ведут к росту числа хронических заболеваний. Это означает, что проблема неприверженности лечению будет усугубляться в связи с увеличением числа назначаемых препаратов, их побочных эффектов, стоимости, а также когнитивных нарушений, связанных с возрастными изменениями.

Проанализированы особенности терминологии, используемой в отечественной и зарубежной литературе. Подробно рассмотрены причины низкого уровня приверженности, а также возможные пути его повышения, в том числе с использованием современных технологий. Отмечена важная роль совместной работы врача и пациента, направленной на улучшение качества лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические заболевания, продолжительность жизни, приверженность лечению, согласие, факторы риска несоблюдения.

ENGLISH

Analysis of treatment adherence in chronic disease patients

KAZANOVA S.YU., M.D., Postgraduate of the Ophthalmology Department¹,
Head of the Glaucoma Department².

¹Yaroslavl State Medical University, 5 Revolucionnaya str., Yaroslavl, Russian Federation, 150000.

²Clinical Hospital No. 1, 52 October Prospect, Yaroslavl, Russian Federation, 150040.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Kazanova S.Yu. Analysis of treatment adherence in chronic disease patients. Natsional'nyi zhurnal glaucoma. 2018; 17(3):97-110.

Для контактов:

Казанова Светлана Юрьевна, e-mail: kasanova3112@mail.ru

Abstract

The article reviews the problem of treatment non-adherence in patients suffering from various chronic diseases, including primary glaucoma. Non-compliance with the drug regimen inevitably leads to the progression of the disease and serious complications up to a lethal outcome (in case of glaucoma — to blindness), reduces patients' quality of life. The article reveals a high degree of non-compliance in patients with different somatic pathologies and how doctors tend to underrate this problem.

The increase in life expectancy and the gradual aging of the population lead to an increase in the number of chronic diseases. This aggravates the problem of non-adherence to

treatment due to the increase in the number of prescribed drugs, their side effects, cost, as well as cognitive impairment associated with age changes.

The article analyzes terminology specifics used in the domestic and foreign literature. The reasons for the low level of adherence, as well as possible ways to improve it, including using modern technologies, are recounted in detail. It also notes the importance of the joint work of the doctor and the patient aimed at the treatment quality improvement.

KEYWORDS: chronic diseases, life expectancy, adherence to treatment, concordance, risk factors for non-compliance.

Острое течение любого заболевания с яркой клинической симптоматикой заставляет пациентов лечиться в полном объеме, финансовые затраты и неудобства лечения понятны и окупаются очевидной положительной динамикой. При хронических бессимптомных заболеваниях, к которым относится и первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), длительное, часто пожизненное соблюдение лечебного режима при кажущемся состоянии благополучия является для больных серьезной проблемой.

Согласно отчету ВОЗ (2003), приверженность долгосрочной терапии при хронических заболеваниях в развитых странах составляет около 50%, в развивающихся странах еще ниже [1]. Отсутствие адекватного лечения приводит к увеличению смертности от неинфекционных заболеваний (НИЗ). Так, в 2008 г. 34 (63%) из 57 млн смертей в мире были связаны именно с НИЗ [2]. Из них лидируют сердечно-сосудистая патология, рак и хроническая респираторная патология. Увеличение продолжительности жизни и постепенное старение населения приведут к увеличению смертности от НИЗ до 52 млн случаев к 2030 г. и трехкратному росту инвалидности [3].

В 2006 г. S.H. Simpson провел мета-анализ 21 исследования (46 847 участников), которые показали, что примерно каждый четвертый человек плохо придерживается медикаментозной терапии, что сопровождается увеличением смертности в два раза [4]. Автором был получен еще один интересный результат — смертность была ниже при хорошей приверженности не только реальному лечению, но и плацебо-терапии. То есть приверженность — это комплексное понятие и включает дополнительно такие компоненты, как правильная диета, физическая активность, регулярное наблюдение, прием других препаратов и т. д. («healthy adherer» effect — эффект «здорового приверженца»).

По данным L. Osterberg, T. Blaschke, средний коэффициент приверженности в терапии хронических заболеваний составляет от 43 до 78% [5]. Резкий спад комплаентности наблюдается уже после первых шести месяцев лечения. Способность же

врачей распознавать несоблюдение лечебного режима, по мнению авторов, неэффективна. Они описывают приверженность пациентов к белому халату — «white-coat adherence», когда за 5 дней до визита к врачу и 5 последующих дней отмечается высокое соблюдение предписанных назначений.

DiMatteo провел анализ более 700 опубликованных исследований относительно приверженности пациентов лечению за 50-летний период 1948 по 1998 гг. [6]. Средний уровень неприверженности (nonadherence rate) составил 24,8%. Согласно результатам данной работы, демографические параметры (пол, возраст, уровень образования и др.) не оказывали существенного влияния на соблюдение лечения. Приверженность зависела от самого заболевания и была выше при ВИЧ-инфекции, артритах, желудочно-кишечных расстройствах и раке, а самая низкая — при легочных заболеваниях, диабете и нарушениях сна.

Приверженность лечению при хронических заболеваниях

Авторы одного из исследований комплаентности пациентов, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) — публикация 1980 г., отмечали, что многие, начав лечение, через какое-то время его просто прекращают, а среди тех, кто продолжает, только две трети имеют нормализованное артериальное давление (АД) [7]. Прошло несколько десятилетий. Во многих странах, в том числе и в России, проведена большая работа по освещению проблемы гипертонии с помощью средств массовой информации. Тем не менее в анализе G. Danaei (2011), включавшем людей от 25 лет и старше из 199 стран, было показано, что по сравнению с 1980 г. уровень систолического АД в мире всего лишь «несколько снизился» [8].

Между тем стойкое снижение АД при хорошем соблюдении лечебного режима предотвращает угрозу таких серьезных осложнений, как инсульт и сердечная недостаточность. В 40% случаев острого инфаркта миокарда или инсульта связаны именно с ГБ [1]. Доказано, что риск повторного инсульта

на фоне гипотензивной терапии снижается на 24%, инфаркта миокарда — на 21% [9]. Однако хорошее соблюдение гипотензивной терапии наблюдается приблизительно у половины гипертоников — 54,2% в исследовании М. Kabir, 55,7% по данным F. Girma (и только 24,8% пациентов выполняли рекомендации по изменению образа жизни) [10, 11].

N. Ahmed сообщает о 48,3% приверженных лечению ГБ, при этом придерживались бессолевой диеты 44,9% респондентов, физической активности — только 23,6% [12]. В итоге контролируемую гипертензию имели всего 25,8% из всей группы исследуемых. По данным I. Najjar, T.A. Kotchen, получали лечение 58,4% гипертоников, треть наблюдаемых пациентов вообще не были осведомлены о своем диагнозе [13]. Как результат — только 31,0% имели компенсированное АД. Уровень приверженности был значительно ниже у женщин и людей старшей возрастной группы (>60 лет). В исследовании В.И. Козловского и А.В. Симанович, наоборот, риск неприверженности был выше у мужчин, а также среди пациентов со стажем заболевания менее 5 лет [14]. Авторы отмечают низкую осведомленность пациентов о заболевании, тогда как после перенесенной сосудистой катастрофы приверженность достоверно повышается.

В Германии подвели итоги 2-летнего наблюдения более 200 тысяч пациентов с первичным назначением антигипертензивной терапии. Оказалось, что 79,3% пациентов допускали нарушение режима (non-adherence) в той или иной степени на протяжении двух лет лечения, первый перерыв был отмечен через 160-250 дней от начала терапии [15]. В Италии прекращение назначенной монотерапии при ГБ достигает 33% через 6 месяцев, 41% через 1 год и 50% через 5 лет от начала лечения и считается, по мнению G. Corrao, «обычным явлением» [16].

В лечении аритмии (в частности, фибрилляции предсердий) число не соблюдающих терапию составляет 63,6% [17]. Среди причин: большое количество препаратов, их побочные эффекты, мужской пол — у женщин приверженность почти в 2 раза выше (44,3% против 25%). Наоборот, A. Ruston, J. Clayton показывают, что для женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) характерно дистанцирование от болезни, игнорирование информации о возможных осложнениях, причем даже среди тех, кто уже госпитализирован в стационар [18].

До половины всех бессимптомных пациентов с высоким уровнем холестерина прекращают лечение через 6 месяцев [19]. Пациенты осознают (согласно результатам опроса) конкретную цифру в результате анализа, однако из-за отсутствия симптоматики они не интерпретируют повышенный холестерин как серьезную проблему и не связывают его с риском развития кардиоваскулярной патологии. Так, при коронарном атеросклерозе, по данным А.В. Нелидовой с соавт., неприверженность

лечению достигает 92,4% именно из-за отсутствия настороженности в отношении возможных осложнений, ситуация кардинально меняется после перенесенного сосудистого события — приверженность возрастает в 3,5 раза после инфаркта миокарда, в 2,5 раза после стентирования и аортокоронарного шунтирования [20]. Комплаентность женщин в данном исследовании достоверно выше, взаимосвязи с возрастом и социальным статусом не выявлено.

По результатам исследования Р.Р. Ахуновой с соавт., неприверженность лечению больных ревматоидным артритом (РА) противовоспалительными препаратами составляет 34,4%, достоверным фактором риска являлся длительный стаж заболевания [21]. Исследование, проведенное в Германии на большой группе пациентов, страдающих РА (более 7 тыс. человек), наоборот, показало, что приверженность терапии является проблемой на начальном этапе лечения [22]. По данным авторов, терапию метотрексатом на протяжении 12 месяцев прекратили 34% пациентов, а вот за последующие 6 месяцев — только 2,7%. Л.Ф. Рябицева с соавт. отмечают, что 5% больных РА вообще никогда не начинали неоднократно рекомендованное врачом лечение (первично неприверженные лечению) [23].

Среди пациентов с РА высока частота остеопороза и как следствие — переломы, ограничение подвижности, необходимость посторонней помощи. Исследование приверженности лечению у пациентов, перенесших перелом, проведенное О.В. Добровольской с соавт., показало, что 18% из них уже через 4 месяца после перелома прекратили противоостеопоротическую терапию (хотя лечение должно продолжаться не менее 3-5 лет) [24]. Одним из ключевых факторов риска прекращения терапии была высокая стоимость препаратов. В работе D. Huas соблюдали лечение 65,5% женщин с остеопорозом (согласно опросу), при этом 95,4% врачей были уверены в том, что их пациентки комплаентны [25].

При бронхиальной астме неприверженность лечению достигает 70%, и одной из причин является стероидофобия [26]. Пациенты убеждены в неблагоприятных последствиях приема гормональных препаратов и считают, что регулярное использование ингаляторных глюкокортикоидов приведет к последующей зависимости от них [27]. Другими факторами, влияющими на соблюдение лечения, являются стоимость лечения [26] и кратность применения ингаляторов — приверженность достоверно выше при режиме дозирования один раз в день [26, 28, 29].

Казалось бы, в XXI веке объяснять, что такое рак и какой прогноз жизни и смерти при данном заболевании, никому не нужно. Тем не менее при 5-летней терапии тамоксифеном после мастэктомии уже через год каждая пятая женщина (22,1%) прекращает лечение, через 3,5 года это число возрастает до 35,2% (исследование проводилось в Ирландии,

n=2816) [30]. Авторы отмечают, что nonpersistence (непостоянство лечения) — это серьезный барьер для успешной терапии.

H.N. Nagesh говорит о том, что более половины амбулаторных пациентов в психиатрии непривержены лечению [31]. Основными причинами они называют забывчивость, количество препаратов, их побочные эффекты. В лечении шизофрении (Lacroix et al., анализ 39 публикаций по данной теме) степень несоблюдения колеблется от 11 до 80%, в среднем она составляет 41,2-49,5% [32]. Это приводит к увеличению числа обострений заболевания и необходимости повторных госпитализаций. Среди причин неприверженности (nonadherence) авторами были отмечены плохое осознание своего состояния и короткая продолжительность заболевания.

В лечении ВИЧ-инфекции и СПИДа непрерывность антиретровирусной терапии чрезвычайно важна, поскольку в случае перерыва в лечении развивается лекарственная устойчивость к вирусу, что требует перевода пациентов на другие, более токсичные и дорогостоящие препараты, более сложные схемы лечения. В свою очередь это повышает риск терапевтических неудач и смертности, а также представляет опасность передачи вируса здоровым людям [33]. Тем не менее, даже осознавая реальную угрозу для жизни, пациенты не соблюдают терапию в полном объеме — в проспективном 24-недельном исследовании J.H. Ouzi было показано, что за данный период времени у 65% пациентов отмечены перерывы в лечении более чем на 48 часов [34].

При сахарном диабете (СД) число некомплаентных пациентов достигает 30% (данные A. Kamiya), наиболее распространенными причинами (авторы статьи интерпретируют результаты опроса пациентов с некоторой долей иронии) были «lack of time to do» and «lack of mind to do» (недостаток времени и ума) [35]. Среди беременных женщин с СД, вдвойне ответственных — за свое здоровье и здоровье будущего ребенка — неприверженность терапии аналогична и составляет в среднем 33,3% [36].

Mann D.M. отмечает, что в группе диабетиков с достаточно продолжительным стажем заболевания — в среднем 13 лет — неприверженность лечению достигает 28%. Одной из причин было заблуждение пациентов, что принимать препараты нужно только тогда, когда сахар повышен, другая причина — опасения в отношении возможных побочных эффектов терапии [37].

В работе R.P. Hertz на большой группе больных СД 2 типа (n=6 090) было показано, что после первого получения препарата далее каждый десятый человек ни разу не пополнил рецепт (хотя препараты отпускались бесплатно, по страховке, оплаченной работодателем). В целом за 12 месяцев наблюдения прекратили лечение 37% пациентов [38]. Среди факторов риска ранней отмены терапии авторы называют молодой возраст, женский пол

и старт терапии с инсулина. Наоборот, F. Babwah говорит о том, что у женщин лучше не только приверженность лечению при СД 2 типа, но и соблюдение диеты женщинами было в 2 раза выше, чем мужчинами (39,3% против 22,6%) [39].

В причинах различного отношения мужчин и женщин к своему здоровью попытались разобраться H. Alberti, B. Alberti [40]. Они исследовали в Тунисе более 2 000 пациентов с СД 2 типа. Авторы говорят о том, что для женщин Ближнего Востока болезнь — синоним женственности, проявление слабости и беззащитности. Мужчины, наоборот, — это сила, мужественность, власть, деньги. Поэтому верования о «природе мужчины» мешают им обращаться за медицинской помощью: они много работают, не хотят показаться уязвимыми, избегают проявления эмоций и не беспокоятся о болезнях до критических состояний.

Конечно, такую интерпретацию нельзя полностью экстраполировать на все культуры. Однако и в других народах, по-видимому, из глубины веков, на генетическом уровне передается информация, что мужчины умирают от ран, полученных на охоте или в сражениях, а женщинам важно беречь здоровье для продолжения рода. Возможно, с лучшей приверженностью лечению связана большая продолжительность жизни женщин, в том числе и в нашей стране [17].

Приверженность лечению больных глаукомой

Поскольку первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является хроническим бессимптомным (до поздних стадий) заболеванием, в соблюдении лечебного режима пациентами наблюдается аналогичная картина. G.F. Schwartz проводит анализ исследований, опубликованных в период с 1980 по октябрь 2004 г., относительно compliance (степень соответствия поведения пациентов выданным рекомендациям) и persistence (постоянство лечения, или общее время терапии) при глаукоме и глазной гипертензии [41]. Она резюмирует, что частота несоблюдения составляет как минимум 25%.

В работе С.М. Olthoff (анализ результатов 29 клинических исследований) продемонстрирована большая вариабельность noncompliance — число пациентов, нарушавших предписанный режим, составляло от 5 до 80% [42]. Автор также провел свой опрос пациентов с глаукомой для определения самооценки нарушения лечения, и она составила 27,3% [43]. Среди факторов риска отмечен молодой возраст (<55 лет). Связи между несоблюдением лечебного режима и полом, уровнем образования, продолжительностью заболевания или наследственностью в данной работе не получено. Наиболее частыми причинами несоблюдения были забывчивость и трудности при инстилляциях.

В исследовании, проведенном в Германии, неприверженность лечению пациентов с глаукомой составила 33,5% [44]. Анализировались сведения из аптечной сети о приобретении препаратов, но — как сами авторы отмечают — это еще не означает, что капли были использованы, поэтому реальный процент несоблюдения, вероятно, выше. По мере продолжительности заболевания уровень неприверженности (level adherence) возрастает — на второй год он увеличивается на 20%, а на третий год рост достигает 28,5%. В группе риска были пациенты 50-59 лет и старше 80 лет (вне зависимости от половой принадлежности). Негативное влияние на соблюдение лечения оказывали также сопутствующие заболевания (три и более). Возможно, из-за тяжелых коморбидных заболеваний в год смерти пациента приверженность была на 28,4% ниже, чем в предыдущие годы, а в последний квартал жизни на 70,3% ниже, чем в предшествующие ($p < 0,01$).

В. Asefzadeh рассмотрел приверженность лечению глаукомы на примере ветеранов Вьетнамской войны [45]. Данная категория пациентов имеет особенности вследствие их участия в военных действиях (посттравматическое стрессовое расстройство, снижение слуха, заболевания суставов). Оказалось, что пациенты с двойной сенсорной недостаточностью лечатся более тщательно — выявлена достоверная положительная связь между потерей слуха и соблюдением терапии глаукомы. Также было показано, что среди ветеранов (особенно старшего возраста) выше качество наблюдения, чем качество лечения.

В работе Tse A.P., наоборот, не получено статистически значимой разницы в соблюдении лечения и наличии сопутствующих заболеваний, также не выявлено влияния использования тех или иных классов лекарственных средств и их количества. Более половины пациентов (51,6%) продемонстрировали слабую приверженность, особенно в возрастной группе моложе 60 лет [46].

По данным T. Mehari, хорошая приверженность была связана с более высоким уровнем образования, высоким среднемесячным доходом, меньшей кратностью инстилляций [47]. Не соблюдали режим лечения в этом исследовании 57,4% пациентов, при этом пол, возраст, форма глаукомы, продолжительность заболевания и его тяжесть не влияли на приверженность. W.C. Stewart также не обнаружил взаимосвязи между комплаентностью пациентов и их демографическими характеристиками, знаниями о болезни или клиническими проявлениями глаукомного процесса [48].

То, что форма глаукомы не влияет на приверженность лечению, подтверждает H. Jiang. Он показал высокий уровень несоблюдения лечения (the medication non-adherence) у пациентов с закрытоугольной глаукомой — 46,8%, и его достоверную связь со сложными схемами лечения. Демогра-

фические параметры, сопутствующие заболевания, течение глаукомы не были взаимосвязаны с приверженностью [49].

В наблюдательном исследовании C.Y. Kim неприверженными были 27,4% из 1 046 пациентов [50]. Риск несоблюдения был в 1,5 раза выше у мужчин, чем у женщин, и в 1,3 раза выше при увеличении количества закапываний. S.J. Fudenberg отмечает, что пациенты моложе 50 лет и старше 80 лет с меньшей вероятностью придерживались своих назначений [51]. В исследовании С.И. Макогон, А.С. Макогон низкий уровень приверженности выявлен у 35,5% пациентов, основными причинами были мужской пол, ранние стадии глаукомы (отсутствие симптоматики), забывчивость, несколько препаратов в схеме лечения, побочные эффекты терапии [52].

По мнению Т.Н. Малишевской с соавт., уровень нон-комплаенса достигает 30%, среди причин отмечены возраст старше 60 лет, мужской пол, начальная стадия глаукомы, длительность заболевания от 3 до 10 лет, наличие коморбидной патологии и когнитивных нарушений, а также финансовые затруднения пациентов [53].

Интересную закономерность отметил в своем исследовании Т. Mehary [54]. Пациенты с высоким уровнем приверженности были более аккуратны и точны при закапывании капель, что обусловлено, по мнению авторов, особенностями их характера (вспомним работу Simpson S.H. об эффекте «здорового приверженца» [4]).

Проблема приверженности является чрезвычайно актуальной, поскольку несоблюдение лечебного режима приводит к прогрессированию глаукомного процесса и необратимой утрате зрительных функций. В.Д. Кунин и А.А. Редид отмечают, что при начальной стадии глаукомы соблюдали режим лечения всего 16,2% пациентов [55]. В совокупности с другими причинами это привело к переходу заболевания в продвинутые стадии (за 13 лет наблюдения) практически на всех глазах — 99,6%. Анализ диспансерной группы в одной из поликлиник Санкт-Петербурга также показал неутешительную статистику — через 10 лет наблюдения число пациентов с первой стадией уменьшилось в 9 раз [56]. Согласно данным опроса, регулярно закапывали капли только 34,3% больных (при условии искренности их ответов) [56, 57].

Анализ причин неприверженности лечению и возможные пути их нивелирования

Обобщая представленные в литературе данные о факторах риска неприверженности лечению при различных хронических заболеваниях, мы видим, насколько они противоречивы. Например, одни авторы считают самым сложным этапом для формирования постоянства лечения (persistence) начальный

период, особенно первый год [5, 15, 16, 19, 22, 24, 32, 38], другие, наоборот, отмечают длительный стаж заболевания, т. к. отсутствие каких-либо изменений постепенно притупляет бдительность [21, 44, 53]. В одних работах прослеживается взаимосвязь приверженности с демографическими характеристиками, в других нет.

Возможно, это зависит от особенностей самих заболеваний, как указывал DiMatteo [7]. Но даже при одном заболевании выводы разных авторов в отношении конкретного фактора риска могут существенно отличаться — например, диаметрально противоположное влияние женского пола на приверженность лечению при ИБС [26-28], при СД [37, 38]. При глаукоме отмечается взаимосвязь приверженности с возрастом, однако градации «моложе – старше» совершенно произвольны (меньше 50, 55, 60 лет, больше 60, 80 лет). Различия в полученных результатах могут быть связаны с тем, что дизайн исследования зависит от конкретных целей и задач, которые ставят перед собой исследователи. Кроме того, на сегодняшний день нет единых критериев оценки приверженности [5].

Классификации причин (или факторов риска) неприверженности чрезвычайно вариабельны [58-61]. По мнению самих пациентов, основной причиной является забывчивость (63% участников отметил её в исследовании К. Mansouri) [31, 43, 52, 62, 63]. Для уменьшения влияния забывчивости на качество лечения предпринимаются различные попытки — от обучения пациентов простым правилам (например, совместить прием препаратов с каким-либо ежедневным ритуалом — чисткой зубов) [58] или выдачи им письменных инструкций [64] до использования современных технологий. Так, в работе С. Пор-Елехес показано, что при ВИЧ-инфекции СМС-напоминания способствуют повышению приверженности лечению [65]. Однако эта взаимосвязь была отмечена для еженедельных сообщений, а вот ежедневные СМС воспринимались как навязчивые, вызвали эффект привыкания и не оказывали влияния на уровень приверженности.

Телефонные звонки, СМС-оповещения, электронные устройства со звуковым сигналом тревоги используются и в лечении глаукомы. Многие авторы отмечают быстрое и значимое улучшение приверженности [66, 67], однако некоторые исследования подобного влияния не выявили [51, 68] или наблюдалась незначительная тенденция к улучшению [69, 70]. М. Feehan предлагает привлекать фармацевтов для оповещения пациентов о необходимости получения препаратов [71].

Другой причиной низкой приверженности лечению является недостаточный уровень знаний пациентов о своем заболевании [13, 14, 19, 20, 35, 37, 62, 63, 72]. Хотя говорить об этом в 21 веке не вполне корректно — на сегодняшний день информационное

поле огромно и вопрос, вероятно, в другом — хочет ли человек получать какую-либо информацию или ему спокойнее жить в неведении?

Тем не менее понимание пациентами цели лечения, важности выполнения врачебных рекомендаций способствует повышению уровня приверженности [72]. Интересное решение предложил О. Killeen [73]. Он попросил нескольких пациентов написать рассказ о себе и о том, как им удалось преодолеть барьеры, препятствующие оптимальной приверженности лечению глаукомы. Эти рассказы раздавали пациентам аналогичного пола, возраста и расы. Участники исследования оценили такой подход как более человечный, поскольку он показывает, что у других людей есть похожие проблемы и с ними можно справиться.

В литературе представлены работы, показывающие значение индивидуальных или групповых занятий с пациентами и их родственниками [74-82]. Занятия могут быть разовыми или курсовыми, при глаукоме на них решается еще одна проблема — неумение пациентов закапывать препараты. По разным данным, 54,1-61,5% пациентов плохо владеют навыками инстилляций [83, 84]. 50% пациентов в исследовании С.М. Olthoff указали, что им требуется дополнительная информация о правильном введении глазных капель [43]. После обучения отмечается немедленное улучшение техники закапывания [83, 85].

В работе J. Rendell отмечено, что больший объем знаний пациентов о глаукоме, независимо от конкретной образовательной техники, связан с лучшей приверженностью лечению [86]. Наоборот, М.С. Lim не разделяет этого мнения [68]. По его данным, ежемесячные автоматические напоминания на телефоне в сочетании с образовательной сессией и повышенным контактом с врачом не улучшали качество лечения. С плохой приверженностью были связаны тип личности, ипохондрия и депрессия, что подчеркивает роль психосоциальных факторов в приверженности лечению.

О том, как на комплайнс влияет восприятие пациентом болезни, указывают Л.В. Французова с соавт.: для пациентов с глаукомой характерен высокий уровень тревоги и депрессии, вне зависимости от вида лечения (медикаментозное, лазерное, хирургическое), поскольку само наличие хронического заболевания является постоянным стрессовым фактором [87]. Лечащему врачу необходимо учитывать психологический компонент в лечении глаукомы [88, 89].

Сами пациенты среди причин нарушения режима часто отмечают побочные эффекты проводимого лечения [17, 26, 27, 31, 43, 52]. При инстилляции глазных капель, используемых для снижения внутриглазного давления, в первую очередь характерны местные проявления — дискомфорт, жжение, сухость, чувство инородного тела, затуманивание

зрения [63, 90]. Признаки поражения глазной поверхности у пациентов с глаукомой встречаются в 2 раза чаще, чем в контрольной группе без глаукомы (70,3% против 33%), имеют прямую взаимосвязь с количеством препаратов и продолжительностью лечения и влияют на приверженность лечению и качество жизни [91-93].

Важно учитывать, что при длительном применении местных гипотензивных препаратов проявляется их системное влияние, особенно у группы бета-блокаторов на дыхательную и сердечно-сосудистую системы. При этом как пациенты, так и врачи не всегда связывают это с инстилляцией глазных капель [94, 95]. Однако в конечном итоге системные побочные эффекты могут приводить к частичному или полному прекращению закапывания препарата пациентами.

Связь приверженности лечению с количеством препаратов и кратностью их применения, показанную во многих работах [17, 26, 28, 29, 31, 47, 49, 50, 52, 70, 92], подтверждает G. Reardon [96]. В его исследовании в течение 21 месяца наблюдения 38,8% пациентов прекратили лечение. Риск прекращения был достоверно ниже на латанопросте с его 1-кратным режимом, чем на других препаратах с большей частотой инстилляций.

Еще один аспект, который может влиять на приверженность — удобство применения препарата. Для таблетированных форм это не актуально, а вот там, где используются какие-либо дозаторы, — значение имеет, например, технически сложное устройство ингаляторов для лечения бронхиальной астмы приводит к вынужденному несоблюдению режима [28]. Конструктивное решение флаконов для инстилляций глазных капель также бывает неудобным для пациентов, особенно в сочетании с заболеваниями суставов [45, 97]. При условии совместного проживания с родными приверженность выше, чем у одиноких людей, однако, здесь есть элемент зависимости от посторонней помощи (родственники не всегда могут закапать препарат своевременно). Простое и интересное решение предлагают M. Krilis, M. Coroneo — нанести каплю на подушечку указательного пальца руки и втереть её в область слезного мясца [97]. Риск инфицирования сопоставим с таковым при постановке контактных линз, но препарат все-таки будет использован.

Финансовая сторона лечения (высокая стоимость препаратов) также влияет на соблюдение лечебного режима [24, 26, 47, 53]. Далее формируется порочный круг — низкая приверженность лечению, особенно в сочетании с несоблюдением других врачебных рекомендаций [10-12], а при глаукоме еще и с плохой техникой инстилляций [54], приводит к недостаточной стабилизации заболевания, пересмотру схем терапии, большему количеству визитов и прогрессивному увеличению стоимости лечения.

Однако здесь тоже не все так просто — выше уже упоминалась работа R.P. Hertz, где при бесплатном отпуске препаратов 37% пациентов с СД прекратили лечение [38]. Аналогичные данные приводит S. Frech et al. — они включали в исследование пациентов с глаукомой, имеющих медицинскую страховку с практически полным покрытием стоимости лечения [44]. Несмотря на это, несоблюдение лечения отмечено у 1/3 пациентов. Авторы констатируют, что даже немецкая система (в Германии 90% населения имеют государственную страховку) не может улучшить приверженность. Интересный результат получил С.О. Океке [98]. Почти половина (45%) из 196 участников, которым были предоставлены бесплатные лекарства на время исследования и которые знали, что их инстилляции контролируются с помощью электронного устройства, закапывали назначенный препарат менее чем в 75% случаев. При этом в своих отчетах пациенты сообщали о лучшем использовании капель, чем это было в реальности — соблюдение режима было выше сразу после визита в клинику и непосредственно перед следующим посещением — «white-coat adherence» [5].

В этой связи уместно будет коснуться личностных характеристик пациента. Нередко мы видим пациентов, которые по каким-то только им понятным причинам после обследования и постановки диагноза принимают для себя решение далее не лечиться (нулевой уровень комплайенса) или делать это по своему усмотрению [99]. Разные авторы называют это по-разному — первичная неприверженность [23], преднамеренное несоблюдение [27], пренебрежительное отношение [28], недисциплинированность [100], синдром «прекрасного равнодушия», халатность [101]. Важно, чтобы в подобных ситуациях ответственность за поступки пациентов не ложилась на плечи врачей [102].

Коморбидные заболевания — также весомый фактор риска неприверженности. Продолжительность жизни населения Земли постепенно увеличивается — если в 2000 г. средний возраст составлял 26,6 года, то к 2050 г. он достигнет 37,3 года, а к 2100 г. 45,6 года [103]. Соответственно увеличится число людей пожилого возраста и число заболеваний, ассоциированных с возрастом. Число людей с глаукомой в мире также увеличится (по прогнозам, до 111,8 млн человек к 2040 г.) [104]. Во многих работах подчеркивается связь глаукомы с психосоматическими заболеваниями [53, 94, 95, 105, 106]. И если приверженность лечению далека от желаемой по каждой отдельно взятой нозологии, то сочетание нескольких патологий будет усугублять ситуацию. Количество сопутствующих заболеваний, наличие когнитивных расстройств, ухудшение зрения и слуха, увеличение числа медикаментов, их побочных эффектов и совокупной стоимости могут predispose к дополнительному несоблюдению лечения в пожилом возрасте [53, 107, 108].

Следует отметить еще один важный момент обсуждаемой проблемы — высокая приверженность лечению не всегда является благом. Если очень исполнительный пациент следует некавалифицированным рекомендациям, это может привести к неблагоприятным и даже трагичным последствиям — по данным S.H. Simpson, риск смертности увеличивается более чем в два раза при хорошей приверженности «вредной лекарственной терапии» [4]. При глаукоме такие пациенты теряют зрительные функции вплоть до слепоты [99, 109].

Терминология

В ходе данного обзора упоминались различные термины для обозначения приверженности лечению — в том варианте, как их использовали сами авторы публикаций. Первым в середине 70-х годов появилось слово *compliance*, на несколько лет позднее *adherence* [110]. Англо-русский словарь тех лет (1974) дает следующий перевод: *compliance* — согласие, податливость, уступчивость; *adherence* — приверженность, *adhere to smth.* придерживаться чего-либо, оставаться верным [111]. J.K. Aronson обращается к латинским корням этих слов: *comple* — выполнить обещание, *adhaerere* — оставаться постоянным; на его взгляд, именно *adherence* больше подходит для обозначения приверженности лечению [112]. Считается, что при *compliance* роль пациента пассивна [5, 113]. R. Lowes, говоря о *compliance*, даже сравнивает врачей с офицерами в белых халатах, подчеркивая тем самым их авторитарную роль [114]. При *adherence* признается частичная автономия пациента [114, 115].

Другие авторы отмечают, что *compliance* и *adherence* взаимозаменяемы, это всего лишь игра слов для обозначения лучшего результата лечения [60, 116]. В работе B. Vrijens рассматриваются более 10 различных терминов [110]. По их мнению, *patient compliance* и *medication adherence* являются синонимами, но слишком частое не вполне корректное использование *compliance/non-compliance* (не только в медицинской литературе) должно привести к его постепенному исчезновению. Авторы также признают, что к путанице в терминологии приводят нюансы перевода с английского на другие европейские языки.

В русскоязычных публикациях *compliance* часто пишется кириллицей и без ссылок на английский вариант — комплаенс, комплаентность. По отношению к *adherence* такого не встречалось (возможно, из-за неблагозвучного русского написания и произношения данного слова). Поэтому *adherence* обычно сопровождается переводом с предлогом или без него — приверженность (к) лечению. Во избежание неточностей В.С. Домбровский, В.В. Омеляновский рекомендуют указывать англоязычный оригинал [117].

Еще один термин *concordance* предложен Королевским фармацевтическим обществом Великобритании в 1995 году в качестве альтернативы *compliance* и *adherence*. Но как *concordance* (согласование), так и *therapeutic alliance* (терапевтический альянс) не могут являться синонимами *compliance* и *adherence*, поскольку относятся не к медикаментозному поведению пациента в его количественном выражении, а к процессу взаимодействия врача и пациента [27, 102, 110, 115].

Важную роль совместной работы подчеркивают многие авторы [27, 58, 60, 102, 113-115, 118-120]. Как отмечает R. Lowes, необходимо помочь пациентам стать активными участниками формирования плана их собственного лечения [114]. Врач должен не просто поставить диагноз и выписать рецепт, но и предоставить пациенту знания, которые тот сможет использовать для принятия обоснованного решения [118]. Понимание пациентом своей роли в предложенном лечении будет способствовать улучшению приверженности.

Заключение

В данном обзоре отражен низкий уровень приверженности лечению при хронических заболеваниях. При этом мы должны понимать, что реальная картина еще хуже, поскольку:

- в проспективные клинические исследования отбираются, как правило, активные пациенты [5];
- само осознание участия в исследовании может изменить приверженность в лучшую сторону — Hawthorne effects (Хоторнский эффект) [69];
- исключение из исследования пациентов, не завершивших его по разным причинам, приводит к ложноположительным результатам [121];
- подсчет рецептов, отпущенных через аптечную сеть, имеет погрешности измерения [68] и не гарантирует приема препарата пациентом [44];
- при использовании опросников можно верить пациентам, признавшимся в несоблюдении режима, те же, кто называют себя приверженцами, часто недоговаривают [5, 7, 57].

Несоблюдение лечения приводит к обострению хронических заболеваний, увеличению числа госпитализаций, инвалидизации, внезапной смерти [1, 2, 4, 9, 14, 18, 20, 32, 33, 55-57]. В первую очередь это снижает качество жизни самих пациентов, но также увеличивает расходы на систему здравоохранения, тогда как улучшение результатов лечения полностью оправдывает вложенные инвестиции [1]. Как пишет R. Loves, «дешевле поощрять приверженность, чем госпитализировать людей, потому что они не принимали лекарства» [114]. При глаукоме повышение приверженности медикаментозному лечению может снизить количество хирургических вмешательств и предотвратить потерю зрения [119].

Литература

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. Geneva; 2003.
2. Global status report on noncommunicable diseases 2010 Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. World Health Organization. Geneva; 2011.
3. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization. Geneva; 2008.
4. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., Padwal R.S., Tsuyuki R.T., Varney J., Johnson J.A. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006; 333(7557): 15-20. doi: 10.1136/bmj.38875.675486.55.
5. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5):487-497. doi: 10.1056/nejmra050100.
6. DiMatteo M.R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004; 42:200-209. doi: 10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9.
7. Haynes R.B., Taylor D.W., Sackett D.L., Gibson E.S., Bernholz C.D., Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension*. 1980; 2:757-764. doi: 10.1161/01.hyp.2.6.757.
8. Danaei G., Finucane M.M., Lin J.K., Singh G.M., Paciorek C.J., Cowan M.J., Farzadfar F., Stevens G.A., Lim S.S., Riley L.M., Ezzati M. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765):568-577. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62036-3.
9. Ермолаева А.С., Дралова О.В., Максимов М.Л. Безопасная гипотензивная терапия: снижение АД или контроль? *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2014; 4:293-297.
10. Kabir M. Compliance to medication among hypertensive patients. *J Community Medicine & Primary Health Care*. 2004; 16(1):16-18.
11. Girma F., Emishaw S., Alemseged F., Mekonnen A. Compliance with anti-hypertensive treatment and associated factors among hypertensive patients on follow-up in Jimma University Specialized Hospital, Jimma, South West Ethiopia: A Quantitative Cross- Sectional Study. *J Hypertens*. 2014; 3(5):174. doi:10.4172/2167-1095.1000174.
12. Ahmed N., Khaliq M.A., Shah S.H., Anwar W. Compliance to anti-hypertensive drugs, salt restriction, exercise and control of systemic hypertension in hypertensive patients at Abbottabad. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008; 20(2):66-69.
13. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*. 2003; 290:199-206. doi: 10.1001/jama.290.2.199.
14. Козловский В.И., Симанович А.В. Приверженность к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени. Обзор литературы и собственные данные. *Вестник ВГМУ*. 2014; 12(2):6-16.
15. Schulz M., Krueger K., Schuessel K., Friedland K., Laufs U., Mueller W.E., Ude M. Medication adherence and persistence according to different anti-hypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients. *Int J Cardiol*. 2016; 220:668-676. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.263.
16. Corrao G., Zambon A., Parodi A., Poluzzi E., Baldi I., Merlino L., Cesana G., Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008; 26(4):819-824. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
17. Качковский М.А., Симерзин В.В., Краснослободская О.В. Приверженность к лечению больных с фибрилляцией предсердий в условиях амбулаторно-поликлинической практики. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2010; 12(1):1606-1609.
18. Ruston A., Clayton J. Coronary heart disease: Women's assessment of risk — a qualitative study. *Health, Risk & Society*. 2002; 4(2):125-137. doi: 10.1080/13698570220137024.
19. Kirkegaard P., Edwards A., Risor M.B., Thomsen J.L. Risk of cardiovascular disease? A qualitative study of risk interpretation among patients with high cholesterol. *BMC Family Practice*. 2013; 14(137):7. doi: 10.1186/1471-2296-14-137.
20. Нелидова А.В., Усачева Е.В., Замахина О.В., Супрун Е.В. Факторы, влияющие на приверженность к лечению у пациентов с коронарным атеросклерозом в отдаленном периоде сосудистого события. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4:364-374.
21. Ахунова Р.Р., Яхин К.К., Якупова С.П., Салихов И.Г. Приверженность больных ревматоидным артритом лечению базисными противовоспалительными препаратами. *Клиницист*. 2012; 6(1):42-45. doi: 10.17650/1818-8338-2012-1-42-45.

References

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. Geneva; 2003.
2. Global status report on noncommunicable diseases 2010 Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. World Health Organization. Geneva; 2011.
3. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization. Geneva; 2008.
4. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., Padwal R.S., Tsuyuki R.T., Varney J., Johnson J.A. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006; 333(7557): 15-20. doi: 10.1136/bmj.38875.675486.55.
5. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5):487-497. doi: 10.1056/nejmra050100.
6. DiMatteo M.R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004; 42:200-209. doi: 10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9.
7. Haynes R.B., Taylor D.W., Sackett D.L., Gibson E.S., Bernholz C.D., Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension*. 1980; 2:757-764. doi: 10.1161/01.hyp.2.6.757.
8. Danaei G., Finucane M.M., Lin J.K., Singh G.M., Paciorek C.J., Cowan M.J., Farzadfar F., Stevens G.A., Lim S.S., Riley L.M., Ezzati M. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765):568-577. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62036-3.
9. Ermolaeva A.S., Dralova O.V., Maksimov M.L. Safe hypotensive therapy: a reduction in blood pressure or control? *RMJ Medical Review*. 2014; 4:293-297. (In Russ.).
10. Kabir M. Compliance to medication among hypertensive patients. *J Community Medicine & Primary Health Care*. 2004; 16(1):16-18.
11. Girma F., Emishaw S., Alemseged F., Mekonnen A. Compliance with anti-hypertensive treatment and associated factors among hypertensive patients on follow-up in Jimma University Specialized Hospital, Jimma, South West Ethiopia: A Quantitative Cross- Sectional Study. *J Hypertens*. 2014; 3(5):174. doi:10.4172/2167-1095.1000174.
12. Ahmed N., Khaliq M.A., Shah S.H., Anwar W. Compliance to anti-hypertensive drugs, salt restriction, exercise and control of systemic hypertension in hypertensive patients at Abbottabad. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008; 20(2):66-69.
13. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*. 2003; 290:199-206. doi: 10.1001/jama.290.2.199.
14. Kozlovsky V.I., Simanovich A.V. Adherence to therapy in patients with grade II arterial hypertension. Review of literature and own data. *Vestnik VGMU*. 2014; 12(2):6-16. (In Russ.).
15. Schulz M., Krueger K., Schuessel K., Friedland K., Laufs U., Mueller W.E., Ude M. Medication adherence and persistence according to different anti-hypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients. *Int J Cardiol*. 2016; 220:668-676. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.263.
16. Corrao G., Zambon A., Parodi A., Poluzzi E., Baldi I., Merlino L., Cesana G., Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008; 26(4):819-824. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
17. Kachkovskiy M.A., Simerzin V.V., Krasnoslobodskaya O.V. Treatment adherence of patients with atrial fibrillation in ambulatory practice. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi Akademii Nauk*. 2010; 12(1):1606-1609. (In Russ.).
18. Ruston A., Clayton J. Coronary heart disease: Women's assessment of risk — a qualitative study. *Health, Risk & Society*. 2002; 4(2):125-137. doi: 10.1080/13698570220137024.
19. Kirkegaard P., Edwards A., Risor M.B., Thomsen J.L. Risk of cardiovascular disease? A qualitative study of risk interpretation among patients with high cholesterol. *BMC Family Practice*. 2013; 14(137):7. doi: 10.1186/1471-2296-14-137.
20. Nelidova A.V., Usacheva E.V., Zamakhina O.V., Suprun E.V. Influencing Factors for adherence to treatment patients with coronary atherosclerosis in the long term vascular events. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4:364-374. (In Russ.).
21. Akhunova R.R., Yakhin K.K., Yakupova S.P., Salikhov I.G. Adherence of the patients with rheumatoid arthritis to base anti-inflammatory treatment. *The Clinician*. 2012; 6(1):42-45. (In Russ.). doi: 10.17650/1818-8338-2012-1-42-45.

22. Müller S., Wilke T., Fuchs A., Maywald U., Flacke J.P., Heinisch H., Krüger K. Non-persistence and non-adherence to MTX therapy in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study based on German RA patients. *Patient Preference and Adherence*. 2017; 11:1253-1264. doi: 10.2147/ppa.s134924.
23. Рябицева Л.Ф., Солодовников А.Г., Лесняк О.М. Изучение приверженности лечению больных хроническими заболеваниями на модели ревматоидного артрита, ее детерминанты и влияние на исходы заболевания. *Уральский медицинский журнал*. 2009; (2):32-38.
24. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В. Лечение остеопороза в реальной клинической практике: частота назначения и приверженность терапии в течение первого года после остеопоротического перелома. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 5:24-27. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1456.
25. Huas D., Debais F., Blotman F., Cortet B., Mercier F., Rousseaux C., Berger V., Gaudin A.F., Cotte F.E. Compliance and treatment satisfaction of post menopausal women treated for osteoporosis. Compliance with osteoporosis treatment. *BMC Women's Health*. 2010; 10(1):26-34. doi: 10.1186/1472-6874-10-26.
26. Молотков А.О., Пунин А.А., Молоткова С.А., Евсеева И.П. Комплаенс или приверженность терапии: современное состояние проблемы и особенности при бронхиальной астме. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2012; 1:56-62.
27. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*. 2006; 130(Suppl 1):S65-S72. doi: 10.1378/chest.130.1_suppl.655.
28. Ильенкова Н.А., Черепанова И.В., Вохмина Т.А. Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(6):565-570. doi: 10.15690/pf.v13i6.1670.
29. Price D., Robertson A., Bullen K., Rand C., Horne R., Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med*. 2010; 10(1):1-9. doi: 10.1186/1471-2466-10-1.
30. Barron T.I., Connolly R., Bennett K., Feely J., Kennedy M.J. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*. 2007; 109(5):832-839. doi: 10.1002/cncr.22485.
31. Nagesh H.M., Kishore M.S., Raveesh B.N. Assessment of adherence to psychotropic medications in a psychiatric unit of district hospital. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2016; 6(6):581-585. doi: 10.5455/njppp.2016.6.0615003072016.
32. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., Leckband S.G., Jeste D.V. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(10):892-909. doi: 10.4088/jcp.v63n1007.
33. Bae J.W., Guyer W., Grimm K., Altice F.L. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. 2011; 25(3):279-290. doi: 10.1097/qad.0b013e328340feb0.
34. Oyugi J.H., Byakika-Tusiime J., Ragland K., Laeyendecker O., Mugerwa R., Kityo C., Mugenyi P., Quinn T.C., Bangsberg D.R. Treatment interruptions predict resistance in HIV positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *AIDS*. 2007; 21(8):965-971. doi: 10.1097/qad.0b013e32802e6bfa.
35. Kamiya A., Ohsawa I., Fujii T., Nagai M., Yamanouchi K., Oshida Y., Sato Y. A clinical survey on the compliance of exercise therapy for diabetic outpatients. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 27(2):141-145. doi: 10.1016/0168-8227(95)01032-9.
36. Mukona D.M., Munjanja S.P., Zvinavashe M., Stray-Pederson B. Development of an adherence promotion framework for women with diabetes in pregnancy to improve adherence to anti-diabetic therapy and perinatal outcomes. *J Diabetes Metab*. 2017; 8(11):773. doi: 10.4172/2155-6156.1000773.
37. Mann D.M., Ponienman D., Leventhal H., Halm E.A. Predictors of adherence to diabetes medications: the role of disease and medication beliefs. *J Behav Med*. 2009; 32(3):278-284. doi: 10.1007/s10865-009-9202-y.
38. Hertz R.P., Unger A.N., Lustik M.B. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clin Ther*. 2005; 27(7):1064-1073. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.07.009.
39. Babwah F., Baksh S., Blake L., Cupid-Thuesday J., Hosein I., Sookhai A. et al. The role of gender in compliance and attendance at an outpatient clinic for type 2 diabetes mellitus in Trinidad. *Rev Panam Salud Publica*. 2006; 19(2):79-84. doi: 10.1590/S1020-49892006000200002.
22. Müller S., Wilke T., Fuchs A., Maywald U., Flacke J.P., Heinisch H., Krüger K. Non-persistence and non-adherence to MTX therapy in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study based on German RA patients. *Patient Preference and Adherence*. 2017; 11:1253-1264. doi: 10.2147/ppa.s134924.
23. Ryabitseva L.F., Solodovnikov A.G., Lesnyak O.M. Study of adherence to treatment of patients with chronic diseases on the model of rheumatoid arthritis, its determinants and influence on the outcomes of the disease. *Uralskii meditsinskii zhurnal*. 2009; (2):32-38. (In Russ.).
24. Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Demin N.V. Treatment of osteoporosis in real clinical practice: frequency of prescriptions and therapy adherence within the first year after osteoporotic fracture. *Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49(5):24-27. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2011-1456.
25. Huas D., Debais F., Blotman F., Cortet B., Mercier F., Rousseaux C., Berger V., Gaudin A.F., Cotte F.E. Compliance and treatment satisfaction of post menopausal women treated for osteoporosis. Compliance with osteoporosis treatment. *BMC Women's Health*. 2010; 10(1):26-34. doi: 10.1186/1472-6874-10-26.
26. Molotkov A.O., Punin A.A., Molotkova S.A., Evseeva I.P. Compliance or adherence to therapy: the current state of the problem and the characteristics of bronchial asthma. *Vestnik Smolenskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii*. 2012; 1:56-62. (In Russ.).
27. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*. 2006; 130(Suppl 1):S65-S72. doi: 10.1378/chest.130.1_suppl.655.
28. Ilenkova N.A., Cherepanova I.V., Vokhmina T.A. Children with bronchial asthma: problems of compliance to therapy. *Pediatric pharmacology*. 2016; 13(6):565-570. (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v13i6.1670.
29. Price D., Robertson A., Bullen K., Rand C., Horne R., Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med*. 2010; 10(1):1-9. doi: 10.1186/1471-2466-10-1.
30. Barron T.I., Connolly R., Bennett K., Feely J., Kennedy M.J. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*. 2007; 109(5):832-839. doi: 10.1002/cncr.22485.
31. Nagesh H.M., Kishore M.S., Raveesh B.N. Assessment of adherence to psychotropic medications in a psychiatric unit of district hospital. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2016; 6(6):581-585. doi: 10.5455/njppp.2016.6.0615003072016.
32. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., Leckband S.G., Jeste D.V. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(10):892-909. doi: 10.4088/jcp.v63n1007.
33. Bae J.W., Guyer W., Grimm K., Altice F.L. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. 2011; 25(3):279-290. doi: 10.1097/qad.0b013e328340feb0.
34. Oyugi J.H., Byakika-Tusiime J., Ragland K., Laeyendecker O., Mugerwa R., Kityo C., Mugenyi P., Quinn T.C., Bangsberg D.R. Treatment interruptions predict resistance in HIV positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *AIDS*. 2007; 21(8):965-971. doi: 10.1097/qad.0b013e32802e6bfa.
35. Kamiya A., Ohsawa I., Fujii T., Nagai M., Yamanouchi K., Oshida Y., Sato Y. A clinical survey on the compliance of exercise therapy for diabetic outpatients. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 27(2):141-145. doi: 10.1016/0168-8227(95)01032-9.
36. Mukona D.M., Munjanja S.P., Zvinavashe M., Stray-Pederson B. Development of an adherence promotion framework for women with diabetes in pregnancy to improve adherence to anti-diabetic therapy and perinatal outcomes. *J Diabetes Metab*. 2017; 8(11):773. doi: 10.4172/2155-6156.1000773.
37. Mann D.M., Ponienman D., Leventhal H., Halm E.A. Predictors of adherence to diabetes medications: the role of disease and medication beliefs. *J Behav Med*. 2009; 32(3):278-284. doi: 10.1007/s10865-009-9202-y.
38. Hertz R.P., Unger A.N., Lustik M.B. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clin Ther*. 2005; 27(7):1064-1073. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.07.009.
39. Babwah F., Baksh S., Blake L., Cupid-Thuesday J., Hosein I., Sookhai A. et al. The role of gender in compliance and attendance at an outpatient clinic for type 2 diabetes mellitus in Trinidad. *Rev Panam Salud Publica*. 2006; 19(2):79-84. doi: 10.1590/S1020-49892006000200002.

40. Alberti H., Alberti B. The influence of gender on the primary care management of diabetes in Tunisia. *Pan African Medical Journal*. 2009; 3(1). doi: 10.4314/pamj.v3i1.52440.
41. Schwartz G.F. Compliance and persistency in glaucoma follow-up treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005; 16(2):114–121. doi: 10.1097/01.icu.0000156139.05323.26.
42. Olthoff C., Schouten J., van de Borne B., Webers C. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2005; 112(6):953–961. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.12.035.
43. Olthoff C., Hoevenaars J., van den Borne B., Webers C., Schouten J. Prevalence and determinants of non-adherence to topical hypotensive treatment in Dutch glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(2):235–243. doi: 10.1007/s00417-008-0944-y.
44. Frech S., Kreft D., Guthoff R.F., Doblhammer G. Pharmacoepidemiological assessment of adherence and influencing co-factors among primary open-angle glaucoma patients – An observational cohort study. *Plos ONE*. 2018; 13(1):e0191185. doi: 10.1371/journal.pone.0191185.
45. Asefzadeh B., Rett D., Pogoda T.K., Selvin G., Cavallerano A. Glaucoma medication adherence in veterans and influence of coexisting chronic disease. *J Glaucoma*. 2014; 23(4):240–245. doi: 10.1097/IJG.0000000000000044.
46. Tse A.P., Shah M., Jamal N., Shaikh A. Glaucoma treatment adherence at a United Kingdom general practice. *Eye*. 2016; 30(8):1118–1122. doi: 10.1038/eye.2016.103.
47. Mehari T., Giorgis A.T., Shibeshi W. Level of adherence to ocular hypotensive agents and its determinant factors among glaucoma patients in Menelik II Referral Hospital, Ethiopia. *BMC Ophthalmology*. 2016; 16(1):131–138. doi: 10.1186/s12886-016-0316-z.
48. Stewart W.C., Konstas A.G.P., Pfeiffer N. Patient and ophthalmologist attitudes concerning compliance and dosing in glaucoma treatment. *J Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 20(6):461–469. doi: 10.1089/1080768042727954.
49. Jiang H., Zhao L., Yang L., Cai H.Y. Relationships among illness perceptions, medication beliefs and medication adherence in primary angle closure glaucoma patients. *Chinese J Ophthalmology*. 2017; 53(2):109–114. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.02.008.
50. Kim C.Y., Park K.H., Ahn J., Ahn M.-D., Cha S.C., Kim H.S., Kim J.M., Kim M.J., Kim T.-W., Kim Y.Y., Lee J.W., Park S.-W., Sohn Y.H., Sung K.R., Yoo C., Cha J., Kim Y.-J. Treatment patterns and medication adherence of patients with glaucoma in South Korea. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(6):801–807. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308505.
51. Fudenberg S.J., Lee B., Waisbourd M., Murphy R.A., Dai Y., Leiby B.E., Hark L.A. Factors contributing to nonadherence to follow-up appointments in a resident glaucoma clinic versus primary eye care clinic. *Patient Preference and Adherence*. 2016; 10:19–25. doi: 10.2147/ppa.s89336.
52. Макогон С.И., Макогон А.С. Анализ причин низкой приверженности к лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 8(6):52–57.
53. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В., Антипина Н.А., Ниязова Т.П. Дифференциальный подход к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(3):12–17.
54. Mehari T., Shibeshi W., Giorgis A.T., Asgedom S.W. The impact of adherence and instillation proficiency of topical glaucoma medications on intraocular pressure. *J Ophthalmology*. 2017; Article ID 1683430. doi: 10.1155/2017/1683430.
55. Кунин В.Д., Редид А.А. Динамика глаукомного процесса у больных, соблюдавших и не соблюдавших режим диспансерного наблюдения и лечения. *Точка зрения. Восток – Запад*. 2017; 4:14–27.
56. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. О качестве диспансерного наблюдения при первичной открытоугольной глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2003; 4(3):119–121.
57. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. Исследование качества жизни больных с первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2003; 4(3):113–114.
58. Ichhpujani P. Revisiting the issue of compliance in glaucoma. *Current J Glaucoma Practice*. 2010; 4(2):73–76. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1073.
59. Tsai J.C., McClure C.A., Ramos S.E., Schlundt D.G., Pichert J.W. Compliance barriers in glaucoma: A systematic classification. *J Glaucoma*. 2003; 12(5):393–398. doi: 10.1097/00061198-200310000-00001.
60. Bansal R.C., Tsai J.C. Compliance/adherence to glaucoma medication – A challenge. *Current J Glaucoma Practice*. 2007; 1(2):22–25.
40. Alberti H., Alberti B. The influence of gender on the primary care management of diabetes in Tunisia. *Pan African Medical Journal*. 2009; 3(1). doi: 10.4314/pamj.v3i1.52440.
41. Schwartz G.F. Compliance and persistency in glaucoma follow-up treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005; 16(2):114–121. doi: 10.1097/01.icu.0000156139.05323.26.
42. Olthoff C., Schouten J., van de Borne B., Webers C. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2005; 112(6):953–961. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.12.035.
43. Olthoff C., Hoevenaars J., van den Borne B., Webers C., Schouten J. Prevalence and determinants of non-adherence to topical hypotensive treatment in Dutch glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(2):235–243. doi: 10.1007/s00417-008-0944-y.
44. Frech S., Kreft D., Guthoff R.F., Doblhammer G. Pharmacoepidemiological assessment of adherence and influencing co-factors among primary open-angle glaucoma patients – An observational cohort study. *Plos ONE*. 2018; 13(1):e0191185. doi: 10.1371/journal.pone.0191185.
45. Asefzadeh B., Rett D., Pogoda T.K., Selvin G., Cavallerano A. Glaucoma medication adherence in veterans and influence of coexisting chronic disease. *J Glaucoma*. 2014; 23(4):240–245. doi: 10.1097/IJG.0000000000000044.
46. Tse A.P., Shah M., Jamal N., Shaikh A. Glaucoma treatment adherence at a United Kingdom general practice. *Eye*. 2016; 30(8):1118–1122. doi: 10.1038/eye.2016.103.
47. Mehari T., Giorgis A.T., Shibeshi W. Level of adherence to ocular hypotensive agents and its determinant factors among glaucoma patients in Menelik II Referral Hospital, Ethiopia. *BMC Ophthalmology*. 2016; 16(1):131–138. doi: 10.1186/s12886-016-0316-z.
48. Stewart W.C., Konstas A.G.P., Pfeiffer N. Patient and ophthalmologist attitudes concerning compliance and dosing in glaucoma treatment. *J Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 20(6):461–469. doi: 10.1089/1080768042727954.
49. Jiang H., Zhao L., Yang L., Cai H.Y. Relationships among illness perceptions, medication beliefs and medication adherence in primary angle closure glaucoma patients. *Chinese J Ophthalmology*. 2017; 53(2):109–114. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.02.008.
50. Kim C.Y., Park K.H., Ahn J., Ahn M.-D., Cha S.C., Kim H.S., Kim J.M., Kim M.J., Kim T.-W., Kim Y.Y., Lee J.W., Park S.-W., Sohn Y.H., Sung K.R., Yoo C., Cha J., Kim Y.-J. Treatment patterns and medication adherence of patients with glaucoma in South Korea. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(6):801–807. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308505.
51. Fudenberg S.J., Lee B., Waisbourd M., Murphy R.A., Dai Y., Leiby B.E., Hark L.A. Factors contributing to nonadherence to follow-up appointments in a resident glaucoma clinic versus primary eye care clinic. *Patient Preference and Adherence*. 2016; 10:19–25. doi: 10.2147/ppa.s89336.
52. Macogon S.I., Macogon A.S. Analysis of the causes of low adherence to treatment in patients of primary open angle glaucoma. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2015; 8(6):52–57. (In Russ.).
53. Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskiy S.V., Antipina N.A., Niyazova T.P. Differential approach to primary open-angle glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2017; 16(3):12–17. (In Russ.).
54. Mehari T., Shibeshi W., Giorgis A.T., Asgedom S.W. The impact of adherence and instillation proficiency of topical glaucoma medications on intraocular pressure. *J Ophthalmology*. 2017; Article ID 1683430. doi: 10.1155/2017/1683430.
55. Kunin V.D., Redid A.A. Dynamics of glaucomatous process in patients, who follow and do not follow clinical supervision and treatment. *Point of view. East – West*. 2017; 4:14–27. (In Russ.).
56. Alekseev V.N., Malevannaya O.A. Estimation of dispensary supervision efficacy in patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2003; 4(3):119–121. (In Russ.).
57. Alekseev V.N., Malevannaya O.A. Estimation of quality of life patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2003; 4(3):113–114. (In Russ.).
58. Ichhpujani P. Revisiting the issue of compliance in glaucoma. *Current J Glaucoma Practice*. 2010; 4(2):73–76. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1073.
59. Tsai J.C., McClure C.A., Ramos S.E., Schlundt D.G., Pichert J.W. Compliance barriers in glaucoma: A systematic classification. *J Glaucoma*. 2003; 12(5):393–398. doi: 10.1097/00061198-200310000-00001.
60. Bansal R.C., Tsai J.C. Compliance/adherence to glaucoma medication – A challenge. *Current J Glaucoma Practice*. 2007; 1(2):22–25.

61. Jin J., Sklar G.E., Oh V.M.S., Li S.C. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008; 4:269-286. doi: 10.2147/term.s1458.
62. Mansouri K., Iliev M.E., Rohrer K., Shaarawy T. Compliance and knowledge about glaucoma in patients at tertiary glaucoma units. *Int Ophthalmol*. 2011; 31(5):369-376. doi: 10.1007/s10792-011-9468-2.
63. Park M.N., Kang K.D., Moon J. The Korean glaucoma compliance study group. Noncompliance with medication in Korean patients: a multicenter qualitative study. *Jpn J Ophthalmol*. 2013; 57(1):47-56. doi: 10.1007/s10384-012-0188-6.
64. Kharod B.V., Johnson P.B., Nesti H.A., Rhee D.J. Effect of written instructions on accuracy of self-reporting medication regimen in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2006; 15(3):244-247. doi: 10.1097/01.jgg.0000212213.18018.8f.
65. Pop-Eleches C., Thirumurthy H., Habyarimana J.P., Zivin J.G., Goldstein M.P., Walque D., MacKeen L., Haberer J., Kimaiyo S., Sidle J., Ngare D., Bangsberg D.R. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders. *AIDS*. 2011; 25(6):825-834. doi: 10.1097/qad.0b013e32834380c1.
66. Pizzi L.T., Tran J., Shafa A., Waisbourd M., Hark L., Murchison A.P., Dai Y., Matro E.L., Haller J.A. Effectiveness and cost of a personalized reminder intervention to improve adherence to glaucoma care. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2016; 14(2):229-240. doi: 10.1007/s40258-016-0231-8.
67. Okeke C.O., Quigley H.A., Jampel H.D., Ying G.S., Plyler R.J., Jiang Y., Friedman D.S. Interventions improve poor adherence with once daily glaucoma medications in electronically monitored patients. *Ophthalmology*. 2009; 116(12):2286-2293. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.026.
68. Lim M.C., Watnik M.R., Imson K.R., Porter S.M., Granier A.M. Adherence to glaucoma medication: the effect of interventions and association with personality type. *J Glaucoma*. 2013; 22(6):439-446. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824cd0ae.
69. Cate H., Bhattacharya D., Clark A., Fordham R., Holland R., Broadway D.C. Improving adherence to glaucoma medication: a randomised controlled trial of a patient-centred intervention (The Norwich Adherence Glaucoma Study). *BMC Ophthalmology*. 2014; 14:32. doi: 10.1186/1471-2415-14-32.
70. Hollo G., Kothly P. Can adherence to topical glaucoma medication be improved by using an audible alarm? *Pharm Med*. 2008; 22(3):175-179. doi: 10.1007/BF03256699.
71. Feehan M., Munger M.A., Cooper D.K., Hess K.T., Durante R., Jones G.J., Montuoro J., Morrison M.A., Clegg D., Crandall A.S., DeAngelis M.M. Adherence to glaucoma medications over 12 months in two US community pharmacy chains. *J Clinical Medicine*. 2016; 5:79. doi: 10.3390/jcm5090079.
72. Abdull M.M., Gilbert C.C., Evans J. Primary open angle glaucoma in northern Nigeria: stage at presentation and acceptance of treatment. *BMC Ophthalmology*. 2015; 15(1):111. doi: 10.1186/s12886-015-0097-9.
73. Killeen O.J., MacKenzie C., Heisler M., Resnicow K., Lee P.P., Newman-Casey P.A. User-centered design of the eyeGuide, a tailored glaucoma behavior change program. *J Glaucoma*. 2016; 25(10):815-821. doi:10.1097/IJG.0000000000000431.
74. Орлова Е.В., Денисов Л.Н., Арсеньев А.О., Кошелева Н.М., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Клиническая эффективность образовательной программы для больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 51(2):59-65.
75. Кузнецов А.И., Кашина Е.С., Лазарева Л.А., Кичатова Е.Ю., Герасимова О.Н., Мунтян И.А. Школа здоровья для пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014; 16(5):1511-1513.
76. Ляпунова Е.В., Попова И.В., Токарев А.Н., Беляков В.А. Оценка влияния обучения в Астма-школе на качество жизни детей с бронхиальной астмой. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2013; 1:36-39.
77. Blondeau P., Carbonneau M., Esper P., Turcotte P.C. A 2-hour information session and patient recall has minimal impact on glaucoma-treatment persistence in a mature practice. *J Glaucoma*. 2011; 21(6):379-382. doi: 10.1097/ijg.0b013e3182127a9b.
78. Richardson C., Brunton L., Ollevent N., Henson D.B., Pilling M., Mottershead J., Fenerty C.H., Spencer A.F., Waterman H. A study to assess the feasibility of undertaking a randomized controlled trial of adherence with eye drops in glaucoma patients. *Patient Preference and Adherence*. 2013; 7:1025-1039. doi:10.2147/PPA.S47785.
61. Jin J., Sklar G.E., Oh V.M.S., Li S.C. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008; 4:269-286. doi: 10.2147/term.s1458.
62. Mansouri K., Iliev M.E., Rohrer K., Shaarawy T. Compliance and knowledge about glaucoma in patients at tertiary glaucoma units. *Int Ophthalmol*. 2011; 31(5):369-376. doi: 10.1007/s10792-011-9468-2.
63. Park M.N., Kang K.D., Moon J. The Korean glaucoma compliance study group. Noncompliance with medication in Korean patients: a multicenter qualitative study. *Jpn J Ophthalmol*. 2013; 57(1):47-56. doi: 10.1007/s10384-012-0188-6.
64. Kharod B.V., Johnson P.B., Nesti H.A., Rhee D.J. Effect of written instructions on accuracy of self-reporting medication regimen in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2006; 15(3):244-247. doi: 10.1097/01.jgg.0000212213.18018.8f.
65. Pop-Eleches C., Thirumurthy H., Habyarimana J.P., Zivin J.G., Goldstein M.P., Walque D., MacKeen L., Haberer J., Kimaiyo S., Sidle J., Ngare D., Bangsberg D.R. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders. *AIDS*. 2011; 25(6):825-834. doi: 10.1097/qad.0b013e32834380c1.
66. Pizzi L.T., Tran J., Shafa A., Waisbourd M., Hark L., Murchison A.P., Dai Y., Matro E.L., Haller J.A. Effectiveness and cost of a personalized reminder intervention to improve adherence to glaucoma care. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2016; 14(2):229-240. doi: 10.1007/s40258-016-0231-8.
67. Okeke C.O., Quigley H.A., Jampel H.D., Ying G.S., Plyler R.J., Jiang Y., Friedman D.S. Interventions improve poor adherence with once daily glaucoma medications in electronically monitored patients. *Ophthalmology*. 2009; 116(12):2286-2293. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.026.
68. Lim M.C., Watnik M.R., Imson K.R., Porter S.M., Granier A.M. Adherence to glaucoma medication: the effect of interventions and association with personality type. *J Glaucoma*. 2013; 22(6):439-446. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824cd0ae.
69. Cate H., Bhattacharya D., Clark A., Fordham R., Holland R., Broadway D.C. Improving adherence to glaucoma medication: a randomised controlled trial of a patient-centred intervention (The Norwich Adherence Glaucoma Study). *BMC Ophthalmology*. 2014; 14:32. doi: 10.1186/1471-2415-14-32.
70. Hollo G., Kothly P. Can adherence to topical glaucoma medication be improved by using an audible alarm? *Pharm Med*. 2008; 22(3):175-179. doi: 10.1007/BF03256699.
71. Feehan M., Munger M.A., Cooper D.K., Hess K.T., Durante R., Jones G.J., Montuoro J., Morrison M.A., Clegg D., Crandall A.S., DeAngelis M.M. Adherence to glaucoma medications over 12 months in two US community pharmacy chains. *J Clinical Medicine*. 2016; 5:79. doi: 10.3390/jcm5090079.
72. Abdull M.M., Gilbert C.C., Evans J. Primary open angle glaucoma in northern Nigeria: stage at presentation and acceptance of treatment. *BMC Ophthalmology*. 2015; 15(1):111. doi: 10.1186/s12886-015-0097-9.
73. Killeen O.J., MacKenzie C., Heisler M., Resnicow K., Lee P.P., Newman-Casey P.A. User-centered design of the eyeGuide, a tailored glaucoma behavior change program. *J Glaucoma*. 2016; 25(10):815-821. doi:10.1097/IJG.0000000000000431.
74. Орлова Е.В., Денисов Л.Н., Арсеньев А.О., Кошелева Н.М., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Clinical efficiency of an education program for patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012; 51(2):59-65. (In Russ.).
75. Kuznetsov A.I., Kashina E.S., Lazareva L.A., Kichatova E.Yu., Gerasimova O.N., Muntyan I.A. Health school for patients with diabetes mellitus 2 type. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi Akademii Nauk*. 2014; 16(5):1511-1513. (In Russ.).
76. Lyapunova E.V., Popova I.V., Tokarev A.N., Belyakov V.A. The evaluation of impact of education in "The asthma school" upon the quality of life of children with bronchial asthma. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*. 2013; 1:36-39. (In Russ.).
77. Blondeau P., Carbonneau M., Esper P., Turcotte P.C. A 2-hour information session and patient recall has minimal impact on glaucoma-treatment persistence in a mature practice. *J Glaucoma*. 2011; 21(6):379-382. doi: 10.1097/ijg.0b013e3182127a9b.
78. Richardson C., Brunton L., Ollevent N., Henson D.B., Pilling M., Mottershead J., Fenerty C.H., Spencer A.F., Waterman H. A study to assess the feasibility of undertaking a randomized controlled trial of adherence with eye drops in glaucoma patients. *Patient Preference and Adherence*. 2013; 7:1025-1039. doi:10.2147/PPA.S47785.

79. Newman-Casey P.A., Weizer J.S., Heisler M., Lee P.P., Stein J.D. Systematic review of educational interventions to improve glaucoma medication adherence. *Seminars in Ophthalmology*. 2013; 28(3): 191-201. doi:10.3109/08820538.2013.771198.
80. Покровский А.С. Организация школы глаукомного пациента на базе районного глаукомного центра Санкт-Петербурга. *Офтальмологические ведомости*. 2013; 6(4):60-64.
81. Абдуллина В.Р. Эффективность проведения школы глаукомного больного. *Вестник КАЗНМУ*. 2015; 3:358-364.
82. Макогон С.И., Макогон А.С. Влияние эффективности терапевтического обучения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на приверженность лечению. Точка зрения. Восток – Запад. 2017; 4:24-28.
83. Tatham A.J., Sarodia U., Gatrad F., Awan A. Eye drop instillation technique in patients with glaucoma. *Eye*. 2013; 27(11):1293-1298. doi: 10.1038/eye.2013.187.
84. Naito T., Namiguchi K., Yoshikawa K., Miyamoto K., Mizoue S., Kawashima Y., Shiraishi A., Shiraga F. Factors affecting eye drop instillation in glaucoma patients with visual field defect. *Plos ONE*. 2017; 12(10):e0185874. doi: 10.1371/journal.pone.0185874.
85. Feng A., O'Neill J., Holt M., Georgiadis C., Wright M.M., Montezuma S.R. Success of patient training in improving proficiency of eyedrop administration among various ophthalmic patient populations. *Clinical Ophthalmology*. 2016; 10:1505-1511. doi: 10.2147/oph.s108979.
86. Rendell J. Effect of health education on patients' beliefs about glaucoma and compliance. *Insight*. 2000; 25(4):112-118. doi: 10.1067/min.2000.104919.
87. Французова Л.В., Галеева Ф.С., Габдрахманов Л.В., Карлова Е.В. Особенности психоэмоционального состояния пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; 187(12):266-269.
88. Бабайлова О.М., Коликова Ю.С. Внутренняя картина болезни у пациентов с глаукомой. Точка зрения. Восток – Запад. 2017; 4:43-45.
89. Брындина И.Г., Жаров В.В., Глазачев О.С., Гиззатулина Е.А. Индивидуальная резистентность к психологическому стрессу больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмологические ведомости*. 2013; 6(3):22-25.
90. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86(4):418-423. doi: 10.1136/bjo.86.4.418.
91. Ghosh S., O'Hare F., Lamoureux E., Vajpayee R.B., Crowston J.G. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 40(7):675-681. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02781.x.
92. Baudouin C., Renard J.P., Nordmann J.P., Denis P., Lachkar Y., Sellem E., Rouland J.F., Jeanbat V., Bouee S. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23(1):47-54. doi: 10.5301/ejo.5000181.
93. Бржеский В.В., Радхуан М. Глаукома и синдром «сухого глаза». *Офтальмологические ведомости*. 2014; 7(2):37-49.
94. Штейнер И.И., Алексеев И.Б. Медикаментозное лечение глаукомы у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая медицина*. 2013; 1-3:89-92.
95. Han J.A., Frishman W.H., Wu Sun S., Palmiero P.M., Petrillo R. Cardiovascular and respiratory considerations with pharmacotherapy of glaucoma and ocular hypertension. *Cardiology in Review*. 2008; 16(2):95-108. doi: 10.1097/CRD.0b013e318156ec64.
96. Reardon G., Schwartz G.F., Mozaffari E. Patient persistency with pharmacotherapy in the management of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2003; 13(Suppl 4):S44-S52. doi: 10.1177/112067210301304s05.
97. Krilis M., Coroneo M. Digital eye drop instillation – A novel method. *Australian Family Physician*. 2013; 42(4):201-202.
98. Okeke C.O., Quigley H.A., Jampel H.D., Ying G.S., Plyler R.J., Jiang Y., Friedman D.S. Adherence with Topical Glaucoma Medication Monitored Electronically: The Travatan Dosing Aid Study. *Ophthalmology*. 2009; 116(2):191-199. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.004.
99. Казанова С.Ю., Страхов В.В. Анализ темпов прогрессирования глаукомного процесса при различных вариантах несоблюдения комплаенса лечения. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(2):74-83.
100. Курзаева Н.С., Давыдова Г.М., Никифорова Л.В. Субъективные факторы в диспансерной работе с больными глаукомой. В кн.: Глаукома: проблемы и решения. Сборник научных статей по материалам всероссийской научно-практической конференции. Москва; 2004:419-421.
79. Newman-Casey P.A., Weizer J.S., Heisler M., Lee P.P., Stein J.D. Systematic review of educational interventions to improve glaucoma medication adherence. *Seminars in Ophthalmology*. 2013; 28(3): 191-201. doi:10.3109/08820538.2013.771198.
80. Pokrovskiy A.S. Glaucoma patient school organization on the basis of a Saint-Petersburg city district glaucoma center. *Oftalmologičeskie vedomosti*. 2013; 6(4):60-64. (In Russ.).
81. Abdullina V.R. Efficiency of realization of school of glaucoma patients. *Vestnik KAZNMU*. 2015; 3:358-364. (In Russ.).
82. Makogon S.I., Makogon A.S. Influence of efficiency of therapeutic training of patients with primary open-angle glaucoma on treatment adherence. Point of view. East – West. 2017; 4:24-28. (In Russ.).
83. Tatham A.J., Sarodia U., Gatrad F., Awan A. Eye drop instillation technique in patients with glaucoma. *Eye*. 2013; 27(11):1293-1298. doi: 10.1038/eye.2013.187.
84. Naito T., Namiguchi K., Yoshikawa K., Miyamoto K., Mizoue S., Kawashima Y., Shiraishi A., Shiraga F. Factors affecting eye drop instillation in glaucoma patients with visual field defect. *Plos ONE*. 2017; 12(10):e0185874. doi: 10.1371/journal.pone.0185874.
85. Feng A., O'Neill J., Holt M., Georgiadis C., Wright M.M., Montezuma S.R. Success of patient training in improving proficiency of eyedrop administration among various ophthalmic patient populations. *Clinical Ophthalmology*. 2016; 10:1505-1511. doi: 10.2147/oph.s108979.
86. Rendell J. Effect of health education on patients' beliefs about glaucoma and compliance. *Insight*. 2000; 25(4):112-118. doi: 10.1067/min.2000.104919.
87. Francuzova L.V., Galeeva F.S., Gabdrahmanov L.V., Karlova E.V. Features mental and emotional state of patients with primary open angle glaucoma. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015; 187(12):266-269. (In Russ.).
88. Babaylova O.M., Kolikova Yu.S. Disease internal picture of patients with glaucoma. Point of view. East – West. 2017; 4:43-45. (In Russ.).
89. Bryndina I.G., Zharov V.V., Glazachev O.S., Gizzatullina Ye.A. Individual psychological stress-resistance of patients with primary open-angle glaucoma. *Oftalmologičeskie vedomosti*. 2013; 6(3):22-25. (In Russ.).
90. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86(4):418-423. doi: 10.1136/bjo.86.4.418.
91. Ghosh S., O'Hare F., Lamoureux E., Vajpayee R.B., Crowston J.G. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 40(7):675-681. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02781.x.
92. Baudouin C., Renard J.P., Nordmann J.P., Denis P., Lachkar Y., Sellem E., Rouland J.F., Jeanbat V., Bouee S. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23(1):47-54. doi: 10.5301/ejo.5000181.
93. Brjesky V.V., Radukhan M. Glaucoma and the dry eye syndrome. *Oftalmologičeskie vedomosti*. 2014; 7(2):37-49. (In Russ.).
94. Steiner I.I., Alekseev I.B. Medical treatment of glaucoma in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Practical medicine*. 2013; 1-3:89-92. (In Russ.).
95. Han J.A., Frishman W.H., Wu Sun S., Palmiero P.M., Petrillo R. Cardiovascular and respiratory considerations with pharmacotherapy of glaucoma and ocular hypertension. *Cardiology in Review*. 2008; 16(2):95-108. doi: 10.1097/CRD.0b013e318156ec64.
96. Reardon G., Schwartz G.F., Mozaffari E. Patient persistency with pharmacotherapy in the management of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2003; 13(Suppl 4):S44-S52. doi: 10.1177/112067210301304s05.
97. Krilis M., Coroneo M. Digital eye drop instillation – A novel method. *Australian Family Physician*. 2013; 42(4):201-202.
98. Okeke C.O., Quigley H.A., Jampel H.D., Ying G.S., Plyler R.J., Jiang Y., Friedman D.S. Adherence with Topical Glaucoma Medication Monitored Electronically: The Travatan Dosing Aid Study. *Ophthalmology*. 2009; 116(2):191-199. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.004.
99. Kazanova S.Yu., Strakhov V.V. Analysis of glaucoma process progression rates depending on various treatment non-compliance scenarios. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2016; 15(2):74-83. (In Russ.).
100. Kurzaeva N.S., Davydova G.M., Nikiforova L.V. Subjective factors in dispensary work with patients with glaucoma. In: Glaucoma: problems and solutions. Collection of scientific articles on the materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference. Moscow; 2004: 419-421. (In Russ.).

101. Подыниногина В.В., Багаев В.И., Чупров А.Д. Две стороны одной проблемы (результаты анкетирования пациентов с глаукомой). *Офтальмологические ведомости*. 2015; 8(4):76-80.
102. Bell J.S., Airaksinen M.S., Lyles A., Chen T.F., Aslani P. Concordance is not synonymous with compliance or adherence. *British J Clinical Pharmacology*. 2007; 64(5):710-711. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02971_1.x.
103. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature*. 2008; 451(7179):716-719. doi: 10.1038/nature06516.
104. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
105. Алексеев В.Н., Лысенко О.И. Особенности состояния нервной системы больных глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(3):103-112.
106. Макогон С.И., Макогон А.С. Исследование коморбидности у пациентов разных возрастных групп с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(1):5-14.
107. MacLaughlin E.J., Raehl C.L., Treadway A.K., Sterling T.L., Zoller D.P., Bond C.A. Assessing medication adherence in the elderly. Which tools to use in clinical practice? *Drugs & Aging*. 2005; 22(3):231-255. doi: 10.2165/00002512-200522030-00005.
108. Киселева О.А., Косакян С.М., Якубова Л.В., Василенкова Л.В. Лекарственные взаимодействия антиглаукомных препаратов на фоне общих хронических заболеваний. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016; 1:16-19.
109. Казанова С.Ю., Страхов В.В. Сравнительная оценка качества лечения первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6(4):92-95.
110. Vrijens B., De Geest S., Hughes D.A., Przemyslaw K., et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(5):691-705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
111. Ахманова О.С., Уилсон Е.А.М. Англо-русский словарь. М.: «Русский язык» 1974; 640.
112. Aronson J.K. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63(4):383-384. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02893.x.
113. Vermeire E., Hearnshaw H., Van Royen P., Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2001; 26(5):331-342. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00363.x.
114. Lowes R. Patient-centered care for better patient adherence. *Fam Pract Manag*. 1998; 5:46-47.
115. Nemes M.I., Helena E.T., Caraciolo J.M., Basso C.R. Assessing patient adherence to chronic diseases treatment: Differentiating between epidemiological and clinical approaches. *Cadernos de Saude Publica*. 2009; 25(Suppl 3):S392 S400. doi: 10.1590/s0102-311x2009001500005.
116. Baril L. Observance, adherence, compliance... different words for better therapeutic results. *Presse Med*. 1998; 27(Suppl 5):S13-S14.
117. Домбровский В.С., Омеляновский В.В. Вопросы изучения приверженности лечению: критерии оценки и терминология. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015; 2:16-23.
118. Alaszewski A. A person-centred approach to communicating risk. *PLoS Medicine*. 2005; 2(2):e41. doi: 10.1371/journal.pmed.0020041.
119. Robin A., Grover D.S. Compliance and adherence in glaucoma management. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59(7):93-96. doi: 10.4103/0301-4738.73693.
120. Rafii F., Fatemi N.S., Danielson E., Johansson C.M., Modanloo M. Iranian Compliance to treatment in patients with chronic illness: A concept exploration. *J Nursing and Midwifery Research*. 2014; 19(2):159-167.
121. Reardon G., Schwartz G.F., Kotak S. Persistence on prostaglandin ocular hypotensive therapy: an assessment using medication possession and days covered on therapy. *BMC Ophthalmology*. 2010; 10(1):5. doi: 10.1186/1471-2415-10-5.
101. Podyninogina V.V., Bagaev V.I., Chuprov A.D. Two aspects of one problem (results of questionnaire analysis in glaucoma patients). *Oftalmologičeskie vedomosti*. 2015; 8(4):76-80. (In Russ.).
102. Bell J.S., Airaksinen M.S., Lyles A., Chen T.F., Aslani P. Concordance is not synonymous with compliance or adherence. *British J Clinical Pharmacology*. 2007; 64(5):710-711. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02971_1.x.
103. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature*. 2008; 451(7179):716-719. doi: 10.1038/nature06516.
104. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
105. Alekseev V.N., Lysenko O.I. Specifics of the nervous system condition in glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2017; 16(3):103-112. (In Russ.).
106. Macogon S.I., Macogon A.S. The study of comorbidity in patients with primary open-angle glaucoma in different age groups. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2017; 16(1):5-14. (In Russ.).
107. MacLaughlin E.J., Raehl C.L., Treadway A.K., Sterling T.L., Zoller D.P., Bond C.A. Assessing medication adherence in the elderly. Which tools to use in clinical practice? *Drugs & Aging*. 2005; 22(3):231-255. doi: 10.2165/00002512-200522030-00005.
108. Kiseleva O.A., Kosakyan S.M., Yakubova L.V., Vasilenkova L.V. Interaction of antiglaucomatous drugs in patients with chronic concomitant diseases. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2016; 1:16-19. (In Russ.).
109. Kazanova S.Y., Strakhov V.V. A comparative evaluation of treatment quality in primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013; 6(4):92-95. (In Russ.).
110. Vrijens B., De Geest S., Hughes D.A., Przemyslaw K., et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(5):691-705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
111. Akhmanova O.S., Wilson E.A.M. English-Russian Dictionary. Moscow, Russian Language Publ., 1974. 640 p. (In Russ.).
112. Aronson J.K. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63(4):383-384. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02893.x.
113. Vermeire E., Hearnshaw H., Van Royen P., Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2001; 26(5):331-342. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00363.x.
114. Lowes R. Patient-centered care for better patient adherence. *Fam Pract Manag*. 1998; 5:46-47.
115. Nemes M.I., Helena E.T., Caraciolo J.M., Basso C.R. Assessing patient adherence to chronic diseases treatment: Differentiating between epidemiological and clinical approaches. *Cadernos de Saude Publica*. 2009; 25(Suppl 3):S392 S400. doi: 10.1590/s0102-311x2009001500005.
116. Baril L. Observance, adherence, compliance... different words for better therapeutic results. *Presse Med*. 1998; 27(Suppl 5):S13-S14.
117. Dombrovskiy V.S., Omelyanovskiy V.V. Study questions of treatment compliance: assessment criteria and terminology. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2015; 2:16-23. (In Russ.).
118. Alaszewski A. A person-centred approach to communicating risk. *PLoS Medicine*. 2005; 2(2):e41. doi: 10.1371/journal.pmed.0020041.
119. Robin A., Grover D.S. Compliance and adherence in glaucoma management. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59(7):93-96. doi: 10.4103/0301-4738.73693.
120. Rafii F., Fatemi N.S., Danielson E., Johansson C.M., Modanloo M. Iranian Compliance to treatment in patients with chronic illness: A concept exploration. *J Nursing and Midwifery Research*. 2014; 19(2):159-167.
121. Reardon G., Schwartz G.F., Kotak S. Persistence on prostaglandin ocular hypotensive therapy: an assessment using medication possession and days covered on therapy. *BMC Ophthalmology*. 2010; 10(1):5. doi: 10.1186/1471-2415-10-5.

Поступила / Received / 24.03.2018

УДК 617.7

Мошетова Лариса Константиновна

**Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
ректор Российской медицинской академии последиplomного образования,
заведующая кафедрой офтальмологии РМАПО**

Мошетова Лариса Константиновна родилась 19 августа 1938 года в городе Калязин Калининской области (ныне — Тверская).

После окончания в 1963 году 1-го Московского медицинского института им. И.И. Сеченова, Л.К. Мошетова начала свою трудовую деятельность в Центральном институте усовершенствования врачей (в настоящее время Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России), где прошла путь от клинического ординатора кафедры глазных болезней до ректора академии.

Л.К. Мошетова — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, академик Российской академии наук, заслуженный врач Российской Федерации. С 1988 года заведует кафедрой офтальмологии, с 1994 года по настоящее время — ректор Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Под руководством Л.К. Мошетовой Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования на протяжении многих лет выполняет главную роль в подготовке кадров для территорий страны, в том числе в рамках реализации государственных приоритетных программ здравоохранения в области первичной медико-санитарной помощи (подготовка врачей фтизиатров, терапевтов, педиатров), организации медицинской помощи при дорожно-транспортных происшествиях (врачи анестезиологи-реаниматологи, врачи скорой медицинской помощи, нейрохирурги), организации медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями



(врачи-нейрохирурги, врачи скорой медицинской помощи, травматологи-ортопеды, рентгенологи, врачи ультразвуковой диагностики), аудиологического скрининга новорожденных (врачи педиатры, неонатологи, оториноларингологи), формирования здорового образа жизни и профилактики потребления алкоголя и табака (подготовлены врачи Центров здоровья взрослого и детского населения).

Ведётся планомерная подготовка медицинских кадров и оказывается безвозмездная консультативная помощь населению в южных районах России (Республика Ингушетия, Чеченская Республика, Республика Дагестан), а также населению Южной Осетии и Абхазии. В 2011 году группе врачей-преподавателей академии за подготовку врачей и консультативную помощь населению были присвоены почётные звания «Заслуженный врач Республики Южная Осетия».

Под руководством Л.К. Мошетовой разработаны инновационные образовательные профессиональные программы в соответствии с федеральными государственными

требованиями к структуре подготовки врачей в системе послевузовского профессионального образования в ординатуре, интернатуре, аспирантуре. Программы получили положительные отзывы ведущих специалистов системы здравоохранения и внедрены в учебный процесс образовательных медицинских учреждений.

На протяжении ряда лет Л.К. Мошетова возглавляла Координационный совет по послевузовскому и дополнительному профессиональному образованию Центрального федерального округа Российской Федерации, определяет политику и организует деятельность совета, направленную на реализацию Указов Президента Российской Федерации в сфере здравоохранения и образования.

Мошетова Л.К. внесла большой вклад в развитие международных связей академии с зарубежными образовательными и научными учреждениями в области непрерывного медицинского образования. В академии проводится обучение иностранных специалистов из стран дальнего зарубежья и СНГ: так, за последние два года подготовлено более 800 врачей различных специальностей, в том числе на выездных циклах в Азербайджане и Казахстане.

Л.К. Мошетова является крупным специалистом и видным ученым в области офтальмологии. Научные исследования, проведенные ею по актуальным и социально значимым проблемам: травма глаза, детская офтальмология, организация офтальмологической помощи — носят фундаментальный характер, реализуются в практическом здравоохранении и образовательных программах системы последиplomного образования.

Результаты научных исследований Л.К. Мошетовой внесли большой вклад в развитие отечественной офтальмотравматологии. На основании многолетних клинических наблюдений, морфологических и фундаментальных биохимических исследований установлены отдельные звенья патогенеза механической травмы глаза и патоморфоз раневого процесса в глазу.

Л.К. Мошетовой научно обоснован и внедрен в клиническую практику комплекс лечебных и организационных мероприятий при оказании неотложной офтальмологической помощи, в том числе при массовых поражениях и в экстремальных ситуациях. Сформулировано новое научное направление в офтальмологии — судебно-медицинская экспертиза, определены современные критерии оценки тяжести вреда здоровью и сроки проведения судебно-медицинской экспертизы лиц с глазной травмой.

Результаты научных исследований Л.К. Мошетовой представлены в более чем 349 научных трудах. За последний период ею и в соавторстве опубликованы 4 монографии, 5 книг, 2 учебника, 6 учебных пособий, 288 статей в различных журналах. Получены 10 патентов на изобретения и 1 авторское свидетельство. Индекс Хирша Л.К. Мошетовой составляет 14, а среднее число цитирований в расчете на одну публикацию равно 5,29.

При её научном руководстве и консультациях защищены 62 диссертации, из них 10 докторских.

Педагогическая деятельность Л.К. Мошетовой отличается высоким профессионализмом. Она читает обширный курс лекций, успешно руководит научно-методическим

обеспечением учебного процесса в Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России.

Л.К. Мошетова постоянно ведет большую лечебно-консультативную работу на клинических базах академии. Являясь с 1992 года главным офтальмологом Департамента здравоохранения г. Москвы, Л.К. Мошетова обеспечивает на высоком методическом и практическом уровнях организацию офтальмологической помощи больным в лечебных учреждениях города, в т. ч. в экстремальных ситуациях (захват заложников «Норд-Оста», взрывы в Московском метро, пожары в Перми, Москве и др.).

Л.К. Мошетова активно участвует в подготовке проектов Федеральных законов Российской Федерации, готовит конкретные предложения, выступает с докладами, принимает непосредственное участие в работе круглых столов в Федеральном собрании и Государственной Думе.

Большую работу по руководству Российской медицинской академией непрерывного профессионального образования Л.К. Мошетова успешно сочетает с общественной деятельностью. Она является членом Президиума Российской академии медицинских наук, председателем секции по послевузовскому и дополнительному образованию УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, членом Президиума Российского научного общества офтальмологов, членом Президиума Российской медицинской ассоциации, председателем регионального Координационного совета по послевузовскому и дополнительному

непрерывному профессиональному образованию специалистов здравоохранения Минздрава России, председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, членом Центральной аттестационной комиссии Минздрава России, членом редакционных советов и редакционных коллегий ряда журналов.

Л.К. Мошетова представлена к следующим наградам:

1998 год — Орден Почёта;

2000 год — Премия Правительства Российской Федерации;

2005 год — Почётная грамота Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации;

2006 год — присвоено Почётное звание «Заслуженный врач Российской Федерации»;

2009 год — объявлена Благодарность Президента Российской Федерации;

2012 год — Благодарность Министерства здравоохранения Российской Федерации;

2012 год — отмечена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

2014 год — присуждена Премия Правительства Российской Федерации в области образования;

2014 год — награждена Орденом Дружбы;

2016 год — объявлена Благодарность Министерства здравоохранения Российской Федерации.

*Коллектив РМАНПО,
Кафедра офтальмологии РМАНПО.*

*Редакция «Национального журнала
глаукома» присоединяется
к поздравлениям по случаю юбилея
Академика РАН Л.К. Мошетовой.*

БИМАТАН®

биматопрост 0,03%

латанопрост

тафлупрост

травопрост

БИМАТОПРОСТ

Самая яркая звезда
в созвездии
простагландинов

Отпускается по рецепту врача



Рег. номер: ЛП-003909


SENTISS

ООО «Сентисс Рус»
115432, Москва, Проектируемый 4062-й проезд,
д. 6, стр. 16, этаж 4, ком. 12
www.sentiss.ru, e-mail: sentiss@sentiss.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

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

gPh
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.