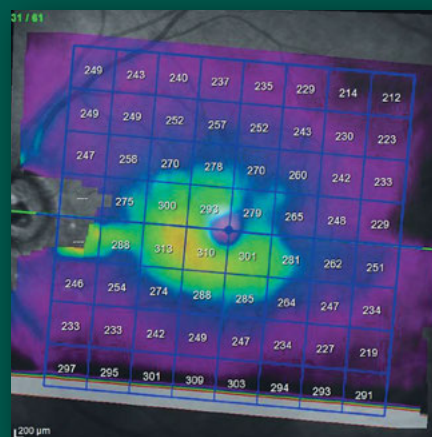
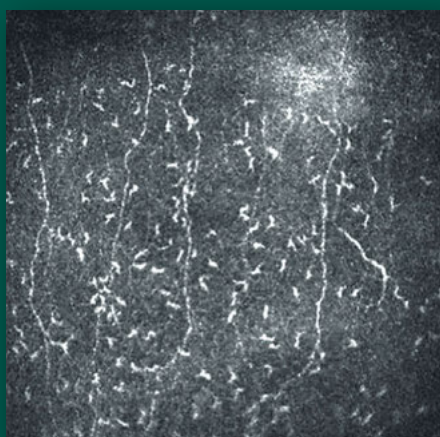


НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

National Journal of Glaucoma

№ 2 / Том 18 / 2019



В НОМЕРЕ:

**Риск-ориентированный метод оценки стоимости
хирургии глаукомы**

**Офтальмогипертензионный синдром перенапряжения
аккомодации как фактор риска прогрессирования миопии**

**Количественная характеристика клеток Лангерганса
в слое нервных волокон роговицы при глаукоме**

**Совместимость системных препаратов и местной
гипотензивной терапии у пациентов с глаукомой**



ОФТАН® КАТАХРОМ

СЧАСТЬЕ ВИДЕТЬ
ЛЮБИМЫХ



**Препарат №1
при катаракте
по рекомендации
специалистов³**

- ♦ Применяется при КАТАРАКТЕ для улучшения энергетического обмена хрусталика глаза¹
- ♦ Включен в 7 СТАНДАРТОВ медицинской помощи МЗ РФ⁴
- ♦ Более 10 лет на рынке РФ², продается в 10 странах мира
- ♦ Производится в Финляндии¹

3 в 1

**Витамин
Антиоксидант
Источник
энергии**

ТЕПЕРЬ В НОВОЙ УПАКОВКЕ**

*Ясное зрение для жизни

**Препарат Oftan® Катахром с марта 2019 г. производится в новой упаковке без изменения состава, дозировки, показаний, способа применения, формы выпуска

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Oftan® Катахром.

2. По данным исследований информационно-аналитической компании IMS Health (IQVIA), проведенных с 2004 по 2018 год.

3. 1-е место по количеству рекомендаций (назначений) офтальмологами в категории «Препараты, применяемые при катаракте» по данным исследований компании ООО «Ипсос Комкон» PrIndex 2018 в крупнейших городах России.

4. Препарат Oftan® Катахром включен в Стандарты медицинской помощи в Приказах МЗ РФ № 1700н, № 862н, № 1412н, № 1493н, № 1679н, № 1451н, № 1578н.

ООО «САНТЭН», Россия, 105064, Москва, Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 19, офис 402, +7 (495) 980-80-79. www.santen.com

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

«Национальный журнал глаукома»

Номер 2, том 18, 2019 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

Д.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 Ботабакова Т.К. (Алматы)

Профессор Волков В.В. (С.-Петербург)

Профессор Егоров Е.А. (Москва)

Профессор Касимов Э.М. оглы (Баку)

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: июнь 2019.

© «Национальный журнал глаукома», 2019

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 «Служба печати».

107023, г. Москва, пл. Журавлева, дом 10, оф. 12

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Куроедов А.В., Городничий В.В., Криницына Е.А., Сергеева В.М., Кондракова И.В., Гапонько О.В., Диордийчук С.В.

Интерпретация клинических результатов локализации макулярной области в диагностике глаукомы.

Часть 1. Популяционная вариабельность позиционирования макулы относительно диска зрительного нерва..... 3

Чупров А.Д., Лосицкий А.О., Фирсов А.С.

Риск-ориентированный метод оценки стоимости хирургического лечения глаукомы 10

Макогон С.И., Онищенко А.Л., Макогон А.С.

Мониторинг ВГД и особенности медикаментозной гипотензивной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой 18

Балалин С.В., Труфанова Л.П.

Офтальмогипертензионный синдром перенапряжения аккомодации как фактор риска прогрессирования миопии..... 29

Запорожец Л.А., Мартынова Е.Б., Левко М.А., Малеванная О.А.

Роль индексов компьютерной периметрии в оценке стадий глаукомного процесса 38

Попова А.А., Страхов В.В., Мурашов А.А., Ширина Н.Ю., Сурнина З.В., Малахова А.И., Климова О.Н.

Количественная характеристика клеток Лангерганса в слое нервных волокон роговицы при первичной открытоугольной глаукоме 47

Макогон С.И., Онищенко А.Л., Макогон А.С., Малахова Н.И.

Влияние медикаментозной коррекции соматической патологии на уровень внутриглазного давления при глаукоме у пациентов пожилого и старческого возраста 60

Гаврилова Т.В., Соловьева Л.И., Мугумова Ф.Г.

Новые возможности лечения синдрома «сухого глаза» у пациентов с первичной глаукомой..... 70

Точка зрения

Кошиц И.Н., Светлова О.В.

О физиологической сущности внутриглазного давления: вековые традиции и современная реальность.

Часть 2. Роль флуктуации склеры в обеспечении постоянства ежесуточного объема протекающей через глаз водянистой влаги..... 76

Обзор литературы

Еричев В.П., Макарова А.С.

Совместимость системных препаратов и местной гипотензивной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (аналитический обзор) 93

Лазарева А.К., Кулешова О.Н., Айдагулова С.В., Черных В.В.

Особенности детской глаукомы: обзор литературы..... 102

Фото на обложке:

1. Конфокальный снимок слоя НВР: левый глаз, ПОУГ III стадии. Количество КЛ в слое НВР 384 кл./мм².
2. Пример карты толщины слоя нервных волокон макулярной области левого глаза пациента с глаукомой. Прибор – Spectralis («Heidelberg Engineering», Германия).

Editor-in-chief

Erichiev V.P. – professor

Assisting Editor

Petrov S.Yu. – Sc.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. – Sc.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)

Kasimov E.M. oglu – professor (Baku)

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

Pasechnikova N.V. – professor (Odessa)

Tarek Shaarawy – privat docent (Switzerland)

John Thygesen – professor (Denmark)

Josef Flammer – professor (Switzerland)

Gábor Holló – professor (Hungary)

Literature Editor Velichko O.M.**Translator** Safonova D.M.

Tel. for advertising proposals:

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

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

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

The publication date for the journal is June 2019.

Circulation 1000 copies.

Published by the LLC «Publishing house «April».

© «Natsional'nyi zhurnal glaukoma», 2019

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 «Print service».

Original articles*Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V., Krinitsina E.A., Sergeeva V.M., Kondrakova I.V., Gaponko O.V., Diordychuk S.V.*

Clinical interpretation of fovea localization results in glaucoma diagnostics. Part 1. Population variability of the macula positioning in relation to the optic disc 3

Chuprov A.D., Lositskiy A.O., Firsov A.S.

Risk-oriented method for assessing the cost of glaucoma surgical treatment 10

Makogon S.I., Onishchenko A.L., Makogon A.S.

IOP monitoring and pharmacological hypotensive therapy specifics in primary open-angle glaucoma patients 18

Balalin S.V., Trufanova L.P.

Ophthalmogypertensive syndrome of over-extension accommodation as a factor of risk of progression of myopia..... 29

Zaporozhets L.A., Martynova E.B., Levko M.A., Malevannaya O.A.

Computer perimetry indices in glaucoma stage assessment..... 38

Popova A.A., Strakhov V.V., Murashov A.A., Shirina N.Yu., Surnina Z.V., Malakhova A.I., Klimova O.N.

Research of Langerhans cells in the corneal nerve fiber layer in primary open-angle glaucoma 47

Makogon S.I., Onishchenko A.L., Makogon A.S., Malakhova N.I.

The effect of somatic pathology medical correction on the level of intraocular pressure in elderly and senile glaucoma patients..... 60

Gavrilova T.V., Solovyova L.I., Mugumova F.G.

New possibilities of dry eye syndrome treatment in patients with primary glaucoma 70

Point of view*Koshits I.N., Svetlova O.V.*

The essence of the physiological intraocular pressure. Part 2. The role of scleral fluctuations in maintaining the continuity of the aqueous humor daily volume 76

Reviews*Erichiev V.P., Makarova A.S.*

Compatibility of systemic drugs and local antihypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (analytical review) 93

Lazareva A.K., Kuleshova O.N., Aidagulova S.V., Chernykh V.V.

Congenital glaucoma: a literature review..... 102

Cover photos:

1. Confocal image of the corneal nerve fiber layer: the left eye, POAG III.

The number of LC in the corneal nerve fiber layer 384 cells/mm².

2. An example of the macula RNFL thickness map (left eye) in a glaucoma patient.

Device – Spectralis (“Heidelberg Engineering”, Germany).

Интерпретация клинических результатов локализации макулярной области в диагностике глаукомы. Часть 1. Популяционная вариабельность позиционирования макулы относительно диска зрительного нерва

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

ГОРОДНИЧИЙ В.В., врач-офтальмолог¹;

КРИНИЦЫНА Е.А., аспирант, врач-офтальмолог³;

СЕРГЕЕВА В.М., студент³;

КОНДРАКОВА И.В., врач-офтальмолог¹;

ГАПОНЬКО О.В., к.м.н., врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2};

ДИОРДИЙЧУК С.В., врач-офтальмолог¹.

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

³ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

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

Для цитирования: Куроедов А.В., Городничий В.В., Криницына Е.А., Сергеева В.М., Кондракова И.В., Гапонько О.В., Диордийчук С.В. Интерпретация клинических результатов локализации макулярной области в диагностике глаукомы. Часть 1. Популяционная вариабельность позиционирования макулы относительно диска зрительного нерва. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(2):3-9.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить характер взаимоотношений между локализацией центральных отделов сетчатки, положением папилломакулярного пучка и отдельными морфофункциональными характеристиками глаза у пациентов с разными глазными заболеваниями.

МЕТОДЫ. В итоговый протокол работы были включены данные 33 человек (17 женщин, 16 мужчин; 46 глаз). Средний возраст больных составил 78 (71; 81) лет. Все пациенты были сгруппированы в три группы: 1-ю группу составили 11 пациентов (16 глаз) с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), вторую — 13 пациентов (15 глаз) с начальной катарактой, третью — 9 человек (15 глаз) с сухой формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Морфометрические характеристики диска зрительного нерва (ДЗН) и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), в том числе включающие измерение окружности ДЗН по кольцу Эльшнига и угла наклона папилломакулярного пучка (ПМП) по отношению к ДЗН, исследовались методом оптической когерентной томографии с исполь-

зованием прибора Spectralis («Heidelberg Engineering», Германия). Полученные данные подвергнуты статистической обработке.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Угол наклона ПМП по отношению к расположению ДЗН для больных с глаукомой составил $-7,9$ ($-8,2$; $-6,8$)°, для больных с катарактой — $-7,9$ ($-9,7$; $-6,3$)° и пациентов с ВМД — $-7,9$ ($-8,0$; $-5,4$)°. Не было установлено статистически достоверных отличий при анализе этого показателя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Положение фовеа и направление ПМП — постоянная популяционная величина у больных с глаукомой, катарактой или ВМД. Расположение макулярной области смещено в среднем на $7,9$ ° ниже по отношению к условному центру ДЗН, что следует принимать во внимание при анализе результатов данных исследования СНВС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, катаракта, макулярная дегенерация, фовеа, угол наклона папилломакулярного пучка, оптическая когерентная томография.

Для контактов:

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

ENGLISH

The interpretation of the clinical results of fovea localization in glaucoma diagnostics. Part 1. Population variability of the macula positioning in relation to the optic disc

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

GORODNICHY V.V., M.D.¹;

KRINITSINA E.A., postgraduate, M.D.³;

SERGEEVA V.M., student³;

KONDRAKOVA I.V., M.D.¹;

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

DIORDYCHUK S.V., M.D.¹

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;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya st., Moscow, Russian Federation, 119991.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V., Krinitsina E.A., Sergeeva V.M., Kondrakova I.V., Gaponko O.V., Diordychuk S.V. The interpretation of the clinical results of fovea localization in glaucoma diagnosis. Part 1. Population variability of the positioning of the macula relative to the optic disc. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):3-9.

Abstract

PURPOSE: To determine the nature of the relationship between the localization of the fovea, the position of the papillary-macular bundle and individual morphofunctional characteristics of the eye in patients with different eye diseases.

METHODS: The final protocol of work included the data of 33 people (17 women, 16 men, 46 eyes). The average age of patients was 78 (71; 81) years. All patients were divided into 3 groups: the first group consisted of 11 patients (16 eyes) with mild, moderate and advanced primary open-angle glaucoma (POAG), the second — 13 patients (15 eyes) with early cataract, the third — 9 people (15 eyes) with the dry form of age-related macular degeneration (AMD). Morphometric characteristics of optic nerve head (ONH) and the retinal nerve fiber layer (RNFL), including the disk circumference measurement on the Elschnig's ring and the papillomacular bundle (PMB) angle in relation to ONH

was studied by optical coherence tomography using the Spectralis OCT device ("Heidelberg Engineering", Germany). The data was statistically analyzed.

RESULTS: The PMB angle relative to the location of the ONH in patients with glaucoma equaled -7.9 (-8.2 ; -6.8)°, in patients with cataract — -7.9 (-9.7 ; -6.3)° and patients with AMD — -7.9 (-8.0 ; -5.4)°. There was no statistically significant difference in the analysis of this parameter.

CONCLUSION: The position of fovea and the direction of PMB is a constant population value in patients with glaucoma, cataract or AMD. Foveal location is shifted, on average, 7.9 ° lower in relation to the conditional center of the ONH, which should be taken into account when analyzing the results of the RNFL study.

KEYWORDS: primary-open glaucoma, cataract, age-related macular degeneration, angle of papillomacular bundle, optical coherence tomography.

Изучение анатомии и морфометрической локализации макулярной области глаза человека были предприняты еще в позапрошлом веке [1]. В указанном выше произведении автор приводит отчет «о fovea centralis совершенно здорового глаза, удаленного в течение жизни (чтобы позволить экстирпацию опухоли) и немедленно помещенного в раствор хромовой кислоты».

Значительно позже, в связи с естественным совершенствованием вычислительных технологий, появилась более точная и, главное, клинически значимая информация о позиционировании макулярной области, а именно и по отношению к другим анатомическим ориентирам, в том числе по отношению к диску зрительного нерва (ДЗН).

T.D. Williams и J.M. Wilkinson (1992) опубликовали обзор, в котором суммировали данные 446 аутопсий, нескольких десятков офтальмоскопических исследований и фундус-фотографирования пациентов в возрасте от 20 до 30 лет и пришли к выводу, что угол расположения (α°) макулярной зоны по отношению к ДЗН расположен в интервале $11,76^\circ$, $9,3^\circ$ и $12,92 \pm 4,3^\circ$ и $6,11 \pm 3,3^\circ$ соответственно [2]. Их обобщение чуть позже подтверждает K. Rohrschneider (2004) на основании 104 фундус-фотографий глазного дна здоровых лиц, в основном молодого возраста (рис. 1) [3].

По данным автора, вручную измерившего угловое расстояние в горизонтальном и вертикальном направлениях между центром ДЗН и фовеа, обнаруженный показатель равен $-5,6 \pm 3,3^\circ$. Автор также обнаружил, что индивидуальная разница между правым и левым глазами была заметно ниже, составив $0,2 \pm 1,3^\circ$ по вертикали и $0,0 \pm 1,1^\circ$ по горизонтали. Кроме этого, было установлено, что угол между фовеа и ДЗН с возрастом не меняется ($r^2 \approx 0,0012$, $p \approx 0,1$).

J.A. Choi, J.S. Kim, H.Y. Lopilly Park et al. (2014), обследовав молодых людей (средний возраст $28,12 \pm 6,40$ года) с миопией средней степени при помощи оптического когерентного томографа Cirrus HD-OCT («Carl Zeiss», Германия), нашли, что положение макулы у таких пациентов смещено книзу от ДЗН на угол $-6,08 \pm 3,49^\circ$ [4]. Вместе с этим авторы установили, что положение фовеа коррелирует с размером переднезадней оси глаза (ПЗО) и толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Недавно Q. Zhang, K.K. Chen, W.-F. Liu, G.-F. Huang (2018), изучив данные 186 глаз (96 пациентов) трех возрастных групп ($14,89 \pm 2,65$; $31,05 \pm 7,30$; $54,54 \pm 9,32$ года соответственно), используя более современный прибор — Atlantis DRI-OCT («Торсон», Япония), подтвердили смещение фовеа в вертикальном направлении в зависимости от возраста и степени миопии [5].

Наконец, в глобальном The Beijing Eye Study (2011) при изучении 6 043 фундус-фото также было проведено изучение вышеуказанного параметра пациентов в возрасте $63,6 \pm 9,3$ года и установлено, что угол расположения макулы равен $7,76 \pm 3,63^\circ$ (медиана: $7,65^\circ$; диапазон: от $-6,3$ до $28,9^\circ$) [6].

Современная диагностика глаукомы по-прежнему ориентируется на анализ результатов тонометрии, офтальмоскопии (включая специализированные методы обследования) и периметрии. Современные модели оптических когерентных томографов помимо изменений СНВС в перипапиллярной области позволяют анализировать и изменения в фовеа [7]. По данным ряда авторов, изменения в этой анатомической области опережают те, что происходят в ДЗН и СНВС по периметру диска, а также периметрические дефекты [8-12].

Очевидно, что характер морфофункциональных взаимоотношений будет определяться, в том числе, и анатомическим расположением фовеа. В этой связи перспективной видится программная разработка компании «Heidelberg Engineering»

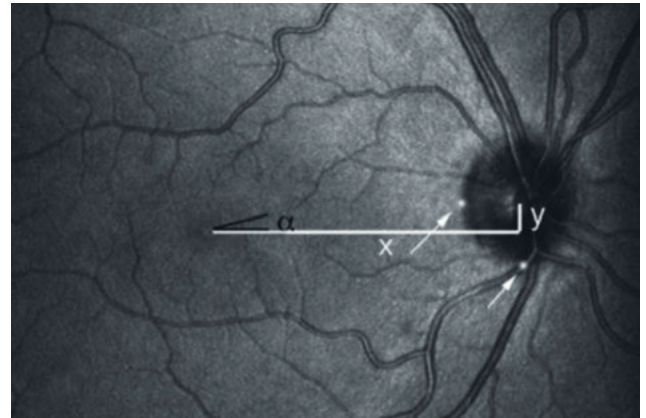


Рис. 1. Определение угла расположения фовеа по отношению к центру ДЗН. Белые точки — края ДЗН; белые линии с обозначениями X и Y — горизонтальное (x) и вертикальное (y) расстояние между фовеа и центром ДЗН; черные линии и обозначение α — искомый угол расположения

Fig. 1. Determination of the foveal localization angle in relation to ONH center. White points — the edges of the ONH; white lines with symbols X and Y — horizontal (x) and vertical (y) distance between the fovea and ONH center; black lines and α — the desired angle

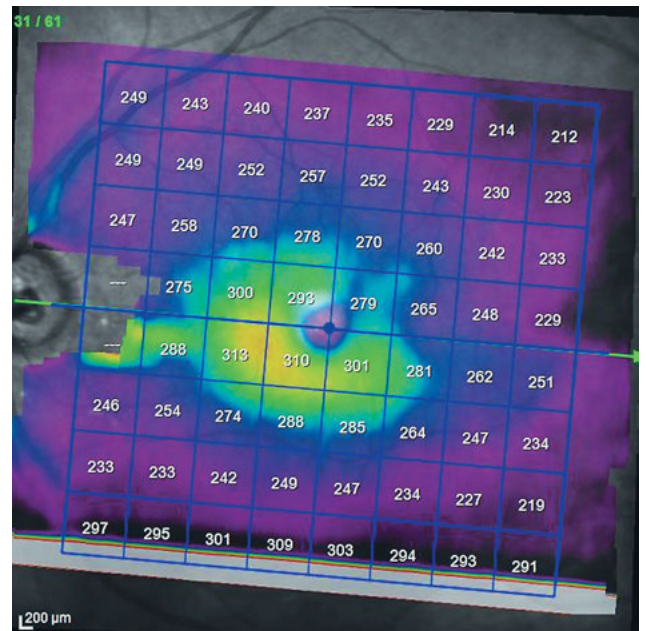


Рис. 2. Пример карты толщины слоя нервных волокон макулярной области левого глаза пациента с глаукомой. Прибор — Spectralis («Heidelberg Engineering», Германия)

Fig. 2. An example of the macula RNFL thickness map (left eye) in a glaucoma patient. Device — Spectralis («Heidelberg Engineering», Germany)

(Германия), интегрированная в современную версию ОКТ Spectralis. Такая программа позволяет автоматически рассчитывать месторасположение макулярной области и производить подсчет толщины СНВС в соответствии с углом наклона папилло-макулярного пучка (ПМП) (рис. 2).

Цель настоящего исследования — определение характера взаимоотношений между локализацией центральных отделов сетчатки, положением папилломакулярного пучка и отдельными морфофункциональными характеристиками глаза у пациентов с разными глазными заболеваниями.

Материалы и методы

Научно-клиническое выборочное комбинированное наблюдательное исследование было проведено на базе офтальмологического отделения ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ в период с апреля по ноябрь 2018 г. В итоговый протокол работы были включены данные 33 человек (17 женщин, 16 мужчин; 46 глаз). Средний возраст больных составил 78 (71; 81) лет. Согласно цели исследования все пациенты были сгруппированы в три группы: 1-ю группу составили 11 пациентов (16 глаз) с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ); 2-ю — 13 пациентов (15 глаз) с начальной катарактой; 3-ю — 9 человек (15 глаз) с сухой формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Во всех случаях диагноза были установлены ранее в соответствии с дифференциальной диагностикой заболеваний и в случае необходимости подтверждены специальными методами исследования, указанными ниже.

Помимо рутинного офтальмологического исследования, были применены дополнительные высокотехнологичные методы диагностики. Морфометрические характеристики ДЗН и СНВС, в том числе включающие измерение окружности ДЗН по кольцу Эльшнига и угла наклона папилломакулярного пучка (ПМП) по отношению к ДЗН, исследовались методом оптической когерентной томографии с использованием прибора Spectralis («Heidelberg Engineering», Германия). Измерение переднезадней оси (ПЗО) и глубины передней камеры (ГПК) глаза проводилось при помощи прибора IOL Master («Carl Zeiss Meditec», Германия). Для определения функциональных показателей средней светочувствительности сетчатки (MD) и ее стандартного отклонения (PSD) использовалась программа пороговой периметрии SITA Threshold 24-2 на аппарате Humphrey 750i («Carl Zeiss Meditec Inc.», США). Исследование толщины роговицы в оптической зоне (ЦТР) проводилось методом ультразвуковой пахиметрии (SP-100, «Tomey», Германия). Исследование вязкоэластичных свойств оболочек глаза (корнеальный гистерезис, КГ и фактор резистентности роговицы, ФРП) и уровня внутриглазного давления (ВГД) выполняли при помощи прибора ORA («Riechert Inc.», США).

Критерии включения

Пациенты европеоидной расы с начальной, развитой или далеко зашедшей стадиями ПОУГ (с псевдоэкзофолиативным синдромом (ПЭС) или без него,

с разной степенью открытия угла передней камеры (УПК)); пациенты с сухой формой ВМД (1-2 стадия, AREDS, 2001); возраст пациентов — от 60 до 89 лет (пожилой и старческий возраст, классификация Всемирной Организации Здравоохранения от 2012 г., www.who.int/ru); клиническая рефракция $\pm 6,0$ дптр и астигматизм $\pm 3,0$ дптр.

Критерии исключения

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

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica (версии 10,0, StatSoft Inc., США). Приводимые параметры представлены в формате: Me (Q25%; Q75%), где Me — медиана, Q25% и Q75% — квартили. Распределение количественных параметров — W-критерий Шапиро - Уилка. При сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок — Z-аппроксимация U-критерия Манна - Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z-аппроксимация T-критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H-критерий Краскела - Уоллеса. С целью анализа взаимосвязи между признаками использовали непараметрический ранговый r-коэффициент корреляции Спирмена, а критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $<0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов с глаукомой (1-я группа) был 77 (67; 81) лет, больных с катарактой (2-я группа) — 78 (72; 82) лет, пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (3-я группа) — 79 (77; 79) лет. Установленные различия в возрасте были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Максимально скорректированная острота зрения (МОКЗ) в 1-й группе составила 0,8 (0,7; 1,0), во 2-й — 0,7 (0,6; 0,7), в 3-й — 0,7 (0,6; 0,9). Была обнаружена

достоверная разница в этом показателе между больными с глаукомой и катарактой ($p < 0,05$). В табл. 1 представлены отдельные морфофункциональные характеристики глаз пациентов.

Из представленных результатов следует, что показатели вязкоэластичных свойств глаза у больных с глаукомой были статистически достоверно ниже, чем у больных с другими заболеваниями ($p < 0,005$; $p < 0,00003$), что является классическим подтверждением изменения свойств корнеосклеральной оболочки глаза у этой категории пациентов.

Таблица 1. Морфофункциональные характеристики зрительного анализатора на момент базового исследования, Me (Q25%; Q75%), n=46

Table 1. Morphofunctional characteristics of the visual analyzer, basic study, Me (Q25%; Q75%), n=46

Показатель/ группа	ИОРсс, мм рт.ст.	ИОРг, мм рт.ст.	КГ, мм рт.ст.	ФРР, мм рт.ст.	ПЗО, мм	ГПК, мм	Длина окружности ДЗН, по кольцу Эльшнига, мм	ЦТР, мкм
Parameter/ group	IOPcc, mm Hg	IOPg, mm Hg	CH, mm Hg	CRF, mm Hg	AL, mm	ACD, mm	The circumference of the ONH by Elschnig's ring, mm	CCT, microns
Группа 1 Group 1	16,1 (14,4; 19,9)	12,8 (11,8; 16,6)	8,3 (7,7; 9,9) ^{1,2}	8,3 (7,6; 8,8) ⁴	23,18 (22,7; 23,99) ⁵	3,68 (3,3; 4,39) ⁸	2,23 (2,11; 2,57)	554 (532; 560)
Группа 2 Group 2	16,6 (14,4; 18,6)	15,2 (13,2; 17,4)	10,2 (9,5; 10,6) ³	9,7 (9,5; 10,7)	23,21 (22,7; 24,27) ⁶	3,02 (2,9; 3,46) ⁷	1,95 (1,91; 2,6)	548 (545; 570)
Группа 3 Group 3	17,9 (14,3; 18,6)	16,8 (12,1; 17,7)	9,2 (9,0; 10,1)	9,7 (7,9; 10,7)	24,44 (23,5; 24,85)	3,56 (3,2; 4,36)	2,1 (1,87; 2,4)	550 (539; 566)
Достоверность, p Significance, p			¹ $p_{гг./вмд} < 0,005$ ² $p_{кат./вмд} < 0,008$ ³ $p_{гг./кат.} < 0,00003$	⁴ $p_{гг./кат.} < 0,0005$	⁵ $p_{гг./вмд} < 0,01$ ⁶ $p_{кат./вмд} < 0,01$	⁷ $p_{гг./кат.} < 0,001$ ⁸ $p_{кат./вмд} < 0,01$		

Примечания: ИОРсс — корнеально-компенсированный уровень ВГД, ИОРг — уровень ВГД по Гольдману (данные прибора ОРА); гл. — глаукома, кат. — катаракта, ВМД — возрастная макулярная дегенерация.

Notes: IOPcc — corneal-compensated IOP level, IOPg — Goldmann-correlated IOP (ORA data); гл. — glaucoma, кат. — cataract, ВМД — age-related macular degeneration.

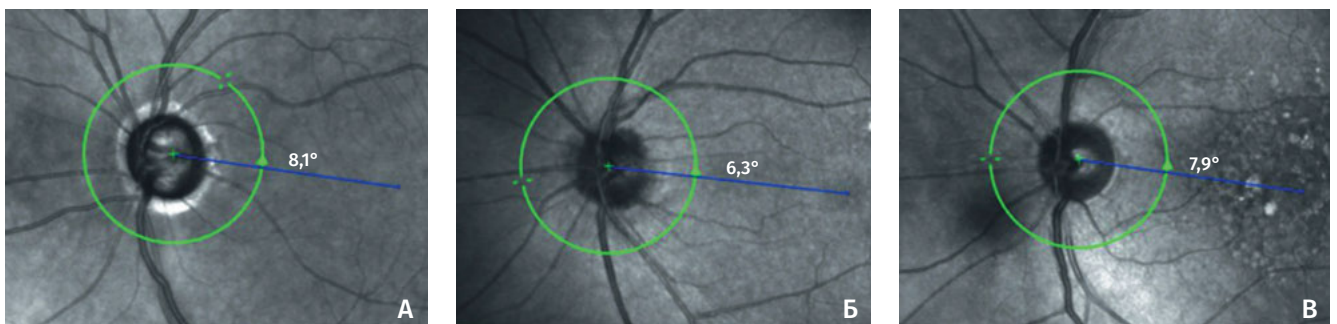


Рис. 3. Фотографии глазного дна больных 1, 2, 3-й групп (А, Б, В) соответственно. Зеленой линией (круг) обозначен ДЗН, синей линией указано направление положения центральной оси ПМП, белая цифра над ней — размер угла наклона ПМП по отношению к центру ДЗН.

Fig. 3. Photos of patients' eye fundus in groups 1, 2, 3 (A, B, V) respectively. The green line (circle) — ONH, the blue line indicates the direction of the PMB central axis, the white figure above it — PMB angle in relation to ONH center.

Переднезадняя ось глаза была наибольшей у больных с ВМД ($p < 0,01$, по отношению к другим группам пациентов). Менее глубокая передняя камера глаза была установлена у больных с катарактой ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ по отношению к больным с глаукомой и ВМД соответственно), что может объясняться изменением размеров хрусталиков у больных, поступающих на экстракцию катаракты, и не отличалась в двух других группах ($p > 0,05$). В других случаях достоверных различий установлено не было.

На рис. 3 представлены примеры положения и угол центральной оси ПМП пациентов с глаукомой (А), катарактой (Б) и макулярной дегенерацией (В) по отношению к центру ДЗН.

Угол наклона ПМП по отношению к расположению ДЗН для больных с глаукомой составил $-7,9$ ($-8,2$; $-6,8$)°, для больных с катарактой — $-7,9$ ($-9,7$; $-6,3$)° и пациентов с ВМД — $-7,9$ ($-8,0$; $-5,4$)°. Не было установлено статистически достоверных отличий при анализе этого показателя ($p > 0,05$).

Проведенный далее внутригрупповой корреляционный анализ в группе 1 нашел умеренные и сильные положительные статистически значимые корреляции между показателями ИОРсс и ИОРg (0,94), ИОРg и ФРР (0,8), ИОРсс и ФРР (0,67) и умеренные отрицательные взаимоотношения между ИОРсс и КГ ($-0,62$) и ФРР и ГПК ($-0,56$). В группе 2 также были обнаружены умеренные и сильные корреляции: между ИОРсс и ИОРg (0,94), ИОРg и ФРР (0,65), КГ и ФРР (0,54) и отрицательные — между ПЗО и углом наклона ПМП ($-0,51$) и КГ и длиной окружности ДЗН по кольцу Эльшнига ($-0,72$). Наибольшее количество взаимоотношений было обнаружено в группе 3. Были установлены

положительные взаимоотношения между ИОРсс и ИОРg (0,85), ИОРg и ФРР (0,7), ИОРсс и ФРР (0,6), КГ и ФРР (0,68), ГПК и ПЗО (0,53), ГПК и возрастом больных (0,73), а отрицательная корреляция — между ИОРg и также возрастом больных ($-0,77$). Таким образом, в подавляющем большинстве случаев взаимоотношения между отдельными морфофункциональными показателями и углом наклона ПМП не были обнаружены.

Заключение

Положение макулярной области и направление папилломакулярного пучка — постоянная популяционная величина у больных с глаукомой, катарактой и ВМД. Расположение фовеа смещено в среднем на $7,9^\circ$ ниже по отношению к условному центру ДЗН, что следует принимать во внимание при анализе результатов данных исследования СНВС. В настоящий момент показатели расположения макулярной области и направления ПМП принимаются во внимание в программе анализа данных ОКТ Spectralis («Heidelberg Engineering», Германия). Для детального дополнительного анализа следует продолжить исследование с включением данных подсчета толщины СНВС при использовании нескольких приборов разных производителей и периметрических индексов у сопоставимых групп пациентов.

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования следует отнести небольшой объем выборки данных и включение в группу «глаукома» пациентов с разными стадиями болезни.

Литература

1. Hulke J.W. On the anatomy of the fovea centralis of the human retina. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1867; 157:109-115.
2. Williams T.D., Wilkinson J.M. Position of the fovea centralis with respect to the optic nerve head. *Optometry Vis Sci*. 1992; 69(5): 369-377.
3. Rohrschneider K. Determination of the location of the fovea on the fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(9):3257-3258. doi: 10.1167/iops.03-1157.
4. Choi J.A., Kim J.S., Lopilly 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.
5. Zhang Q., Chen K.K., Liu W.-F., Huang G.-F. Change in foveal position based on age and axial length in high myopic eyes. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(5):844-847.
6. Jonas R.A., Wang Y.X., Yang H. et al. Optic Disc - Fovea Angle: The Beijing Eye Study 2011. *PLOS ONE*. 2015; 10(11):e0141771. doi: 10.1371/journal.pone.0141771
7. Курешева Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомы. Москва; 2015: 148.
8. Huang J.Y., Pekmezci M., Mesiwala N. et al. Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner retinal layer thickness in glaucoma diagnosis with fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011; 20(2):87-95.

References

1. Hulke J.W. On the anatomy of the fovea centralis of the human retina. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1867; 157:109-115.
2. Williams T.D., Wilkinson J.M. Position of the fovea centralis with respect to the optic nerve head. *Optometry Vis Sci*. 1992; 69(5): 369-377.
3. Rohrschneider K. Determination of the location of the fovea on the fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(9):3257-3258. doi: 10.1167/iops.03-1157.
4. Choi J.A., Kim J.S., Lopilly 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.
5. Zhang Q., Chen K.K., Liu W.-F., Huang G.-F. Change in foveal position based on age and axial length in high myopic eyes. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(5):844-847.
6. Jonas R.A., Wang Y.X., Yang H. et al. Optic Disc - Fovea Angle: The Beijing Eye Study 2011. *PLOS ONE*. 2015; 10(11):e0141771. doi: 10.1371/journal.pone.0141771
7. Kuryshcheva N.I. Optical coherence tomography in glaucoma diagnostics. Moscow; 2015: 148 p.
8. Huang J.Y., Pekmezci M., Mesiwala N. et al. Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner retinal layer thickness in glaucoma diagnosis with fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011; 20(2):87-95.

9. Gupta D., Asrani S. Macular thickness analysis for glaucoma diagnosis and management. *Taiwan J Ophthalmol.* 2016; 6(1):3-7. doi: 10.1016/j.tjo.2016.01.003.
10. Mota M., Vaz F.T., Ramalho M. et al. Macular thickness assessment in patients with glaucoma and its correlation with visual fields. *J Curr Glaucoma Pract.* 2016; 10(3):85-90. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1207.
11. Rao H.L., Riyazuddin M., Dasari S. et al. Relationship of macular thickness and function to optical microangiography measurements in glaucoma. *J Glaucoma.* 2018; 27(3):210-218. doi: 10.1097/IJG.0000000000000874.
12. Kansal V., Armstrong J.J., Pintwala R., Hutnik S. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: an evidence based meta-analysis. *PLoS ONE.* 2018; 13(1):e0190621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190621>.

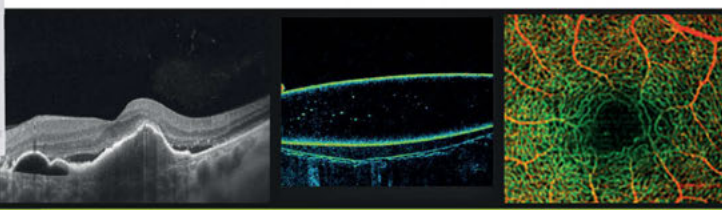
Поступила / Received / 09.01.2019



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

Риск-ориентированный метод оценки стоимости хирургического лечения глаукомы

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

Лосицкий А.О., зам. директора по организационно-методической работе;

Фирсов А.С., ординатор.

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

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Чупров А.Д., Лосицкий А.О., Фирсов А.С. Риск-ориентированный метод оценки стоимости хирургического лечения глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(2):10-17.

Резюме

ЦЕЛЬ. Выявить потребности повторного оказания различных медицинских услуг на ранее оперированном глазу и оценка их совокупной стоимости при хирургическом лечении глаукомы.

МЕТОДЫ. Материалом исследования послужила база данных медицинской информационной системы Оренбургского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова за 2014-2017 гг. Оценка изменения стоимости медицинской услуги происходила с использованием автоматизированных технологических карт хирургического и лазерного лечения глаукомы, применяемых в ОФ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» при помощи оценки отношения сложившейся стоимости к стоимости с учетом применения риск-ориентированного метода.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Имеется значительная доля пациентов, нуждающихся в проведении повторного лечения ранее

оперированного глаза — 12,75%. При этом при проведении различных операций число повторной хирургии неравномерно: при лазерных антиглаукомных операциях — 8,55%, при непроникающей хирургии глаукомы — 17,60%, при проникающей хирургии глаукомы — 12,78%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение риск-ориентированного метода оценки стоимости медицинской помощи позволяет медицинскому учреждению иметь запас денежных средств для проведения повторного вмешательства (1 раз) при наличии медицинских показаний, однако это увеличивает стоимость первоначального медицинского вмешательства на 1,69% при проникающей хирургии, на 8,47% — при непроникающей хирургии, на 21,18% — при лазерных антиглаукомных операциях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: офтальмология, хирургия, организация здравоохранения, экономика здравоохранения, технологическая карта, стоимость медицинской помощи.

ENGLISH

Risk-oriented method for assessing the cost of glaucoma surgical treatment

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

LOSITSKIY A.O., Deputy director for organizational and methodical work;

FIRSOV A.S., Resident.

Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 17 Salmyshskaya st., Orenburg, Russian Federation, 460047.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Chuprov A.D., Lositskiy A.O., Firsov A.S. Risk-oriented method for assessing the cost of glaucoma surgical treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):10-17.

Для контактов:

Лосицкий Александр Олегович, e-mail: nauka@ofmntk.ru

Abstract

PURPOSE: To find out the need for various health services repeated delivery on the previously operated eye and evaluate their total cost in the surgical treatment of glaucoma.

METHODS: The material for the study was taken from the database of the medical information system of the Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution for the period of 2014-2017. Assessment of the change in the cost of medical services was carried out using automated process lists of surgical and laser treatment of glaucoma used in the Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery FSI by estimating the ratio of prevailing unit cost and the cost due to the application of the risk-oriented method.

RESULTS: There is a significant amount of patients who need to undergo surgery of the previously operated eye — 12.75%. However, the number of re-surgery is uneven for various operations: laser glaucoma surgery — 8.55%, non-penetrating glaucoma surgery — 17.60%, penetrating glaucoma surgery — 12.78%.

CONCLUSION: The use of the risk-based method of estimating the cost of medical care allows the medical institution to have a reserve of funds for re-intervention (1 time) at the presence of medical indications, but this increases the cost of initial medical intervention by 1.69% for penetrating surgery, by 8.47% — for non-penetrating surgery, by 21.18% — for antiglaucoma laser surgery.

KEYWORDS: ophthalmology, surgery, health management, healthcare economics, process list, cost of medical services.

С изменением статуса ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» в научно-исследовательский медицинский центр были скорректированы приоритетные направления научной деятельности клиники: организационно-методическая поддержка медицинских учреждений региона. Одной из задач исследовательского центра является научная организация труда с целью улучшения качества медицинских услуг и снижения затрат [1].

Конечной целью реабилитации пациентов является повышение их качества жизни, определяющееся многими факторами, в том числе наличием или отсутствием заболевания, необходимостью его лечения [2]. Говоря о качестве лечения, особое внимание следует уделить группе пациентов, не имеющих хронических рецидивирующих заболеваний, получающих несколько медицинских услуг по лечению органа зрения на одном и том же глазу. Таким пациентам с точки зрения лечебного учреждения важно выбрать действенную тактику ведения, оценить степень затрат.

Цели и задачи

В нашем исследовании мы поставили цель: выявить потребности повторного оказания различных медицинских услуг на ранее оперированном глазу и оценить их совокупную стоимость при хирургическом лечении глаукомы.

Задача оценки возникновения потребности повторного лечения этого же глаза (в том числе в разных учреждениях) в стоимости медицинской услуги потребовала перераспределения стоимости повторного лечения на стоимость изначальной услуги, создавая таким образом так называемый страховой запас, при котором медицинская организация любой формы собственности может оказать повторную медицинскую услугу бесплатно в случае потребности.

Материалы и методы

Материалом исследования послужила база данных медицинской информационной системы Оренбургского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» за 2014-2017 гг. Исходная база данных отдела лечебного контроля медицинской информационной системы клиники содержит блоки информации, характеризующей пациента, условия оказания медицинской помощи, дату, характеристики медицинской помощи, исход оказания медицинской помощи и прочие сведения, полностью и всесторонне описывающие этапы оказания медицинской помощи. Из выборки исключены пациенты младше 18 лет.

Из базы данных были отобраны все записи, касающиеся хирургического лечения глаукомы — антиглаукомные операции (АГО). Произведена оценка оказания медицинской услуги повторно на ранее оперированном глазу: выявлено название медицинской услуги, ее сроки, частота.

Оценка изменения стоимости медицинской услуги происходила с использованием автоматизированных технологических карт хирургического и лазерного лечения глаукомы, применяемых в ОФ ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза». Технологическая карта — это стандартизированный документ, содержащий необходимые сведения, инструкции для персонала, выполняющего некий технологический процесс или техническое обслуживание объекта. Благодаря стандартизации выполняемых действий, затрачиваемых при этом медикаментов и расходных материалов, возможно оценить стоимость медицинской помощи, рассчитать изменения стоимости медицинской помощи при изменении стоимости составных компонентов.

Составными компонентами технологической карты явились таблицы стоимости трудовых ресурсов, расходных материалов, медикаментов. В таблицу внесены данные (готовым вариантом) стоимости анестезиологического сопровождения.

Таблица 1. Частота распространения различных повторных оперативных вмешательств на глазу с глаукомой, ранее оперированном непроникающим методом

Table 1. Incidence of various surgical interventions on the eye that previously underwent non-penetrating glaucoma surgery

Название Name	Доля (%) Percentage	Доля от исходной выборки 12,75%×57,25%×n Proportion of original sample 12,75%×57,25%×n
Хирургия катаракты Cataract surgery	64,25	4,37
Лазерные антиглаукомные операции Laser antiglaucoma operations	13,12	0,89
Прочие операции Other operations	9,05	0,62
Непроникающие операции Non-penetrating operations	5,88	0,40
Хирургия катаракты + хирургия глаукомы Cataract surgery + glaucoma surgery	3,17	0,22
Проникающие операции Penetrating operations	1,81	0,12
Катетеризация ретробульбарного пространства Catheterization of the retrobulbar space	0,45	0,03
Лазерное рассечение вторичной катаракты, фиброза капсулы, синехий Laser surgery of secondary cataract, capsule fibrosis, synechia	0,45	0,03
Эндовитреальная хирургия Endovitreal surgery	0,45	0,03
Прочие окуллопластические операции Other oculoplasty operations	0,45	0,03
Другие витреоретинальные операции Other vitreoretinal operations	0,45	0,03
Органосохраняющие операции при опухолях Organ-saving operations for tumors	0,45	0,03
Общий итог / Total	100,00%	–

Исходя из полученных данных оценки частоты хирургических осложнений, технологическая карта разделена на «Базовый» вариант, встречающийся во всех случаях предоставления данной медицинской услуги, и варианты наступления осложнений с выявленной частотой. Частота предоставления наименования характеризует количество данного наименования, применяемого при лечении пациента. Составные части, используемые при повторном лечении этого же глаза с выявленной частотой потребности в повторном лечении, были внесены в общую таблицу.

Стоимость услуги рассчитана как стоимость медицинских затрат и косвенных расходов оказания услуги. Медицинские затраты рассчитаны как произведение стоимости единицы наименования на количество единиц на частоту предоставления варианта и на частоту предоставления наименования. После расчета медицинских затрат происходила

оценка стоимости медицинской услуги с учетом сложившегося коэффициента общеправленческого персонала (1,061), начислений на социальное страхование (30,2%), сложившегося коэффициента накладных расходов (0,64) [3, 4].

Оценка изменения стоимости медицинской услуги происходила при помощи оценки отношения сложившейся стоимости к стоимости с учетом применения риск-ориентированного метода.

Результаты и обсуждения

За 2014-2017 гг. в Оренбургском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» оказано 71 099 различных лечебных услуг, в том числе по поводу лечения глаукомы (лазерного и хирургического) — 3 246, из них мужчинам — 1 654 (50,96%), женщинам — 1 592 (49,04%).

Таблица 2. Частота распространения различных оперативных вмешательств при повторной операции на глазу, ранее оперированном методом лазерных АГО

Table 2. Incidence of various surgical interventions on the eye that previously underwent laser glaucoma surgery (LGS)

Название Name	Доля (%) Percentage	Доля от исходной выборки 12,75%×30,92%×n Proportion of original sample 12,75%×30,92%×n
Хирургия катаракты Cataract surgery	36,27	1,43
Непроникающие операции Non-penetrating operations	17,65	0,70
Лазерные АГО Laser LGS	13,73	0,54
Хирургия катаракты + хирургия глаукомы Cataract surgery + glaucoma surgery	6,86	0,27
Прочие операции Other operations	3,92	0,15
Лазерное рассечение вторичной катаракты, фиброза капсулы, синехий Laser surgery of secondary cataract, capsule fibrosis, synechia	3,92	0,15
Проникающие операции Penetrating operations	3,92	0,15
Прочие окулопластические операции Other oculoplasty operations	2,94	0,12
Прочие лазерные нерейфракционные операции Other laser non-refractive operations	2,94	0,12
Прочие АГО Other LGS	1,96	0,08
Имплантация ИОЛ IOL implantation	0,98	0,04
Энуклеация и эвисцерация Enucleation and evisceration	0,98	0,04
Эндовитреальная хирургия Endovitreals surgery	0,98	0,04
Прочие операции на переднем отрезке глаза Other operations on the anterior segment of the eye	0,98	0,04
Другие витреоретинальные операции Other vitreoretinal operations	0,98	0,04
Органосохраняющие операции при опухолях Organ-saving operations for tumors	0,98	0,04
Общий итог / Total	100,00%	–

Большая часть оперативных вмешательств (78,58%) была проведена по поводу первичной открытоугольной глаукомы, 7,48% — по поводу первичной закрытоугольной глаукомы [5-9]. По поводу вторичной глаукомы, вызванной различными заболеваниями, было проведено 4,99% оперативных вмешательств. Приведенное соотношение оперативных вмешательств в целом соответствует эпидемиологии заболевания [10].

Оперативное пособие выполнялось несколькими методами. Выбор метода при глаукоме обусловлен

анатомическими особенностями глаза, стадией заболевания, индивидуальными особенностями хирурга. Лазерные антиглаукоматозные операции [11-16] проведены 1 497 (46,12%) пациентам, непроникающие операции [17-22] — 1 346 (41,47%) пациентам, проникающие операции [23-25] — 383 (11,80%), прочие антиглаукоматозные операции (пластика фильтрационной подушки, ревизия зоны антиглаукоматозной операции, нидлинг, реконструкция фильтрационной зоны, циклокриопексия) — 20 (0,62%) пациентам.

Таблица 3. Частота распространения различных оперативных вмешательств при повторной операции на ранее оперированном глазу методом проникающих АГО

Table 3. Incidence of various surgical interventions at re-surgery on the previously operated eye with the method of penetrating LGS

Название Name	Доля (%) Percentage	Доля от исходной выборки 12,75%×11,83%×n Proportion of original sample 12,75%×11,83%×n
Хирургия катаракты / Cataract surgery	59,09	0,89
Прочие операции / Other operations	18,18	0,27
Лазерные антиглаукомные операции / Laser LGS	11,36	0,17
Проникающие операции / Penetrating surgery	6,82	0,10
Хирургия катаракты + хирургия глаукомы Cataract surgery + glaucoma surgery	2,27	0,03
Лазерное рассечение вторичной катаракты, фиброза капсулы, синехий Laser surgery of secondary cataract, capsule fibrosis, synechia	2,27	0,03
Общий итог / Total	100,00%	—

Возраст пациентов: минимальный — 18,5 лет, максимальный — 90,4, средний — 66,6 года. При этом различий в распространении возраста по мужчине и женщинам не выявлено.

Всего было 414 (12,75%) пациентов, имевших хирургическое лечение глаукомы, в дальнейшем обратившихся за медицинской услугой для оперированного глаза повторно. Распределение выборки по возрасту имело нормальный характер, повторяя тенденции общей выборки. Распределение выборки по диагнозу повторяло тенденции общей выборки [26-28].

Распределение долевого соотношения повторных операций в зависимости от первого вмешательства было неравномерным: при проведении непроникающей хирургии глаукомы повторно вмешательство потребовалось в 17,60% случаев, при проведении проникающей хирургии глаукомы в 12,78%, при проведении лазерных антиглаукомных операций (АГО) — в 8,55% случаев.

Хирургическое лечение, необходимое в ранние сроки после хирургии глаукомы, в целом: хирургия катаракты — 55,56%, лазерные АГО — 13,28%, прочие операции — 8,94%, непроникающие операции — 8,40%, хирургия катаракты + хирургия глаукомы — 4,07%, проникающие операции — 2,98%.

Непроникающие операции по поводу глаукомы (микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия, МНГСЭ) проводились у 57,25% пациентов, которым впоследствии было проведено повторное лечение оперированного глаза.

Частота распространения различных оперативных вмешательств после непроникающих операций представлена в табл. 1.

Лазерные антиглаукомные операции проводились у 30,92% пациентов, имевших в будущем повторные вмешательства, при этом частота повторных вмешательств после лазерных АГО представлена в табл. 2.

Проникающие операции проводились (глубокая склерэктомия — ГСЭ) у 11,83% пациентов, имевших в будущем повторное вмешательство на ранее оперированном глазу, при этом частота повторных вмешательств после проникающих АГО представлена в табл. 3.

После прочих АГО повторная операция понадобилась 1 раз — прочие операции, частота в исходной выборке — $12,75\% \times 0,62\% = 0,08\%$.

Полученные значения использованы при оценке увеличения стоимости непроникающей, лазерной и проникающей АГО на 930,61 руб., 520,71 руб., 185,79 руб. соответственно (табл. 4).

В доле соотношении увеличение стоимости при применении риск-ориентированного метода — увеличение стоимости лазерных АГО на 21,18%, непроникающих — на 8,47%, проникающих на 1,69% (табл. 5).

Выводы

Имеется значительная доля пациентов, нуждающихся в проведении повторного лечения ранее оперированного глаза — 12,75%. При этом при проведении различных операций число повторной хирургии неравномерно: при лазерных АГО — 8,55%, при непроникающей хирургии глаукомы — 17,60%, при проникающей хирургии глаукомы — 12,78%.

Таблица 4. Изменение стоимости АГО при использовании риск-ориентированного метода оценки
 Table 4. Change of LGS cost using risk-oriented method of evaluation

Наименование мед. услуги Name of medical service	Стоимость услуги (рентабельность 20%), руб. Cost of service (profitability 20%), rubles	Частота наступления при непроникающих АГО Frequency of non-penetrating LGS	Увеличение стоимости непроникающей АГО, руб. Increase in the cost of non-penetrating LGS, rubles.	Частота наступления при лазерных АГО Frequency at laser LGS	Увеличение стоимости лазерной АГО Increase in the cost of laser LGS	Частота наступления при проникающей АГО Frequency at penetrating LGS	Увеличение стоимости проникающей АГО Increase in the cost of penetrating LGS
Факосмульсификация катаракты Cataract phacoemulsification	15 535,35	4,37%	678,89	1,43%	222,16	0,89%	138,26
Селективная трабекулопластика (лазерная АГО) Selective trabeculoplasty (laser LGS)	2 458,19	0,89%	21,88	0,54%	13,27	0,17%	4,18
Транспупиллярная термотерапия (прочие операции) Transpupillar thermotherapy (other operations)	9 225,19	0,62%	57,20	0,15%	13,84	0,27%	24,91
мНГСЭ (непроникающие операции) mNPDS (non-penetrating operations)	10 983,13	0,40%	43,93	0,70%	76,88	–	–
Факосмульсификация катаракты + мНГСЭ (хирургия катаракты + хирургия глаукомы) Cataract phacoemulsification + mNPDS (cataract surgery + glaucoma surgery)	24 856,56	0,22%	54,68	0,27%	67,11	0,03%	7,46
ГСЭ (проникающие операции) DS (penetrating operations)	10 983,13	0,12%	13,18	0,15%	16,47	0,10%	10,98
Катетеризация ретробульбарного пространства Catheterization of the retrobulbar space	5 874,62	0,03%	1,76	0,04%	2,35	–	–
Лазерное рассечение вторичной катаракты Laser surgery of secondary cataract	0,00	0,03%	0,00	0,15%	–	0,03%	–
Витрэктомия при регматогенной отслойке сетчатки (ЭВХ) Vitreotomy for rheumatogenic retinal detachment (endovitrear surgery)	126 818,22	0,03%	38,05	0,04%	50,73	–	–
Операция по поводу косоглазия (прочие окулопластические) Suregry for strabismus (other oculoplasty)	17 894,83	0,03%	5,37	0,12%	21,47	–	–
Интравитреальное введение лувентиса (другие витреоретинальные) Intravitreal injection of Lucentis (other vitreoretinal)	52 212,45	0,03%	15,66	0,04%	20,88	–	–
Органосохраняющие операции при опухолях Organ-saving surgeries for tumors	0,00	0,03%	0,00	0,04%	–	–	–
ППЛК — периферическая профилактическая лазеркоагуляция Peripheral preventive laser coagulation	2 192,01	–	–	0,12%	2,63	–	–
Имплантация ИОЛ / IOL implantation	16 585,00	–	–	0,04%	6,63	–	–
Энуклеация / Enucleation	15 689,00	–	–	0,04%	6,28	–	–
ИТОГО / Total	–	–	930,61	–	520,71	–	185,79

Таблица 5. Увеличение стоимости проведения антиглаукомных операций при применении риск-ориентированного метода оценки

Table 5. Increase in the cost of glaucoma operations when applying a risk-oriented method of evaluation

Наименование мед. услуги Name of medical service	Расходы на оплату труда с начислениями, руб. Labor costs with extra charge, rubles	Прямые затраты, руб. Direct costs, rubles	Накладные расходы (коэф.-0,64), руб. Occupancy cost (index, 0.64), rubles	Себестоимость медицинской услуги Prime cost of medical service	Рентабельность 20%, руб. Cost-effectiveness 20%, rubles	Цена медицинской услуги, руб. Cost of medical service, rubles	Увеличение стоимости Increase of the cost	Процент увеличения стоимости Percent of cost increase
МНГСЭ (непроникающая хирургия) mNPDS (non-penetrating operations)	1 133,48	4 854,19	3 164,93	9 152,61	1 830,52	10 983,13	930,61	8,47%
ГСЭ (проникающая хирургия) PDS (penetrating surgery)	1 133,48	4 854,19	3 164,93	9 152,61	1 830,52	10 983,13	185,79	1,69%
Трабекулопластика (лазерные АГО) Trabeculoplasty (laser LGS)	942,35	669,57	436,56	2 048,49	409,70	2 458,19	520,71	21,18%

Распределение операций в выборке случаев повторного лечения неравномерно: 57,25% — непроникающая хирургия, 30,92% — лазерные АГО, 11,83% — проникающая хирургия.

Применение риск-ориентированного метода оценки стоимости медицинской помощи позволяет медицинскому учреждению иметь запас денежных

средств для проведения повторного вмешательства (1 раз) при наличии медицинских показаний, однако это увеличивает стоимость первоначального медицинского вмешательства на 1,69% при проникающей хирургии, на 8,47% — при непроникающей хирургии, на 21,18% — при лазерных антиглаукомных операциях.

Литература

- Канюков В.Н., Екимов А.К. Моделирование в управлении здравоохранением. Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ; 2010: 564.
- Канюков В.Н., Борщук Е.Л., Трубина О.М., Екимов А.К. и др. Качество жизни пациентов с патологией органа зрения. Оренбург; 2016: 148.
- Чупров А.Д., Фирсов А.С., Лосицкий А.О. Определение стоимости медицинской услуги. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018; 4:264-267.
- Лебедев Г.С. Автоматизированный расчет стоимости медицинских услуг. *Менеджер здравоохранения*. 2004; 10:36-51.
- Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина; 1995: 45-68.
- Еричев В.П., Егоров Е.А. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2014; 6:98-105.
- Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 245-258.
- Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 456.
- Руководство по клинической офтальмологии. Под ред. А.Ф. Бровкиной, Ю.С. Астахова. М.: Медицинское информационное агентство; 2014: 960.
- Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 3(6):4-7.
- Должич Г.И., Осипова Е.Н. Сравнительная характеристика селективной и аргон-лазерной трабекулопластики при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома*. 2008; 3:29-32.

References

- Kanyukov V.N., Ekimov A.K. Modelirovanie v upravlenii zdoravookhraneniem. [Modeling in health management]. Orenburg: IPK GOU OGU; 2010: 564. (In Russ.).
- Kanyukov V.N., Borshhuk E.L., Trubina O.M., Ekimov A.K. et al. Kachestvo zhizni patsientov s patologiyey organa zreniya. [Quality of life of patients with pathology of the organ of vision]. Orenburg; 2016: 148. (In Russ.).
- Chuprov A.D., Firsov A.S., Lositskiy A.O. Determination of the cost of a medical service. *Current technologies in ophthalmology*. 2018; 4:264-267. (In Russ.).
- Lebedev G.S. Automated calculation of the cost of medical services. *Health manager*. 2004; 10:36-51. (In Russ.).
- Nesterov A.P. Glaukoma [Glaucoma]. Moscow: Meditsina; 1995: 45-68. (In Russ.).
- Erichiev V.P., Egorov E.A. On the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol*. 2014; 6:98-104. (In Russ.).
- Glaukoma. Natsional'noe rukovodstvo. [Glaucoma. National guidance]. Edited by E.A. Egorov. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2013: 245-258. (In Russ.).
- Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachei. [National guidance for glaucoma: for medical practitioners]. Ed. by E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Erichiev. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015: 456. (In Russ.).
- Rukovodstvo po klinicheskoy oftal'mologii. [Guidance to Clinical Ophthalmology]. Ed. by A.F. Brovkina, Yu.S. Astakhov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2014: 960. (In Russ.).
- Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertnyi A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013; 3(6):4-7. (In Russ.).
- Dolzich G.I., Osipova E.N. Comparative characteristics of the selective and argon laser trabeculoplasty in primary open angle glaucoma. *Glaucoma*. 2008; 3:29-32. (In Russ.).

12. Соколовская Т.В., Кочеткова Ю.А. Селективная лазерная трабекулопластика — эффективность и перспективность в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Практическая медицина*. 2012; 59(1):142-146.
13. Большунов А.В., Ильина Т.С. Лазерное лечение глауком. М.: Апрель; 2013: 21-23.
14. Курышева Н.И., Апостолова А.С., Шаталова Е.О., Семенистая А.А. Отдаленные результаты СЛТ при псевдоэкссфолиативной глаукоме. *Глаукома*. 2014; 1:13-21.
15. Гойдин А.П., Крылова И.А., Яблокова Н.В. Результаты применения селективной лазерной трабекулопластики у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Практическая медицина*. 2012; 4-1(59):182-185.
16. Алексеев И.Б., Штейнер И.И. Селективная лазерная трабекулопластика в лечении открытоугольной глаукомы. 10-летний опыт применения. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 5(4): 98-106.
17. Алексеев Б.Н. Микрохирургия глаза. М.; 1976: 20-42.
18. Алексеев Б.Н. Микрохирургия внутренней стенки шлеммова канала при открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 1978; 4:14-20.
19. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Новак И.В., Арутюнян Л.Л. Комбинированная непроникающая глубокая склерэктомия и фактоэмульсификация с фемтосопровождением у больных с катарактой и глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 3:63-68.
20. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулидзе Н.Г. Способ повышения эффективности операций непроникающего типа в ходе хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома*. 2003; 2:9-14.
21. Белова Л.В., Балашевич Л.И., Сомов Е.Е., Наumenko В.В. Непосредственные и отдаленные результаты операций непроникающего типа у больных с открытоугольной глаукомой. *Глаукома*. 2003; 4:26-29.
22. Егоров В.В., Бадогина С.П. Сравнительный анализ результатов хирургии глаукомы с помощью непроникающей глубокой склерэктомии с аллодренированием. *Офтальмохирургия*. 1993; 3:62-65.
23. Краснов М.М. Микрохирургия глауком. М.: Медицина; 1980: 248.
24. Петров С.Ю. Трабекулектomia: практические советы. М.: Апрель; 2013: 39.
25. Бабушкин А.Э. Двойная трабекулектomia в лечении открытоугольной глаукомы. *Практическая медицина. Офтальмология*. 2012; 1(4):162-165.
26. Каныков В.Н., Екимов А.К., Щербанов В.В. Математический анализ в офтальмологии. Оренбург: ОАО «ИПК «Южный Урал»; 2005: 240.
27. Девятко И.Ф. Методы социологического исследования. 3-е изд. М.: КДУ; 2003: 296.
28. Сикевич З.В. Социологическое исследование: практическое руководство. СПб.: Питер; 2005: 320.
12. Sokolovskaya T.V., Kochetkova Yu.A. Selective laser trabeculoplasty — effectiveness and perspectivity in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Practical medicine*. 2012; 59(1):142-146. (In Russ.).
13. Bol'shunov A.V., Il'ina T.S. Lazernoe lechenie glaukom [Laser treatment of glaucomas]. Moscow: Aprel; 2013:21-23. (In Russ.).
14. Kuryшева N.I., Apostolova A.S., Shatalova E.O., Semenistaya A.A. Long-term results of SLT in pseudoexfoliative glaucoma. *Glaucoma*. 2014; 1:13-21. (In Russ.).
15. Goidin A.P., Krylova I.A., Yablokova N.V. The results of selective laser trabeculoplasty in patients with primary open angle glaucoma. *Practical medicine*. 2012; 4-1(59):182-185. (In Russ.).
16. Alekseev I.B., Shteyner I.I. Selective laser trabeculoplasty in the treatment of open angle glaucoma. 10 years of experience. *Russian Ophthalmological journal*. 2012; 5(4):98-106. (In Russ.).
17. Alekseev B.N. Mikrokhirurgiya glaza. [Eye microsurgery]. Moscow; 1976: 20-42. (In Russ.).
18. Alekseev B.N. Microsurgery of the inner wall of Schlemm's canal with open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol*. 1978; 4:14-20. (In Russ.).
19. Anisimova S.Yu., Anisimov S.I., Novak I.V., Arutyunyan L.L. Combined non-penetrating deep sclerectomy and phacoemulsification accompanied by femtosecond laser in patients with cataract and glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014; 3:63-68.
20. Astakhov S.Yu., Astakhov Yu.S., Zumbulidze N.G. A method for increasing the efficiency of non-penetrating operations in the course of surgical treatment of primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2003; 2:9-14. (In Russ.).
21. Belova L.V., Balashevich L.I., Somov E.E., Naumenko V.V. Immediate and long-term results of non-invasive type surgeries in patients with open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2003; 4:26-29. (In Russ.).
22. Egorov V.V., Badogina S.P. Comparative analysis of the results of glaucoma surgery using non-penetrating deep sclerectomy with alldrain. *Oftal'mokhirurgiya*. 1993; 3:62-65.
23. Krasnov M.M. Mikrokhirurgiya glaukom. [Glaucomas microsurgeries]. Moscow: Meditsina; 1980: 248.
24. Petrov S.Yu. Trabekulektomiya: prakticheskie sovety. [Trabeculectomy: practical advice]. Moscow: Aprel; 2013: 39.
25. Babushkin A.E. Dual trabeculectomy in the treatment of open-angle glaucoma. *Practical medicine. Ophthalmology*; 2012; 1(4):162-165. (In Russ.).
26. Kanyukov V.N., Ekimov A.K., Shcherbanov V.V. Matematicheskii analiz v oftal'mologii [Mathematical analysis in ophthalmology] Orenburg: ОАО «ИПК «Yuzhnyi Ural» Publ.; 2005: 240 p.
27. Devyatko I.F. Metody sotsiologicheskogo issledovaniya [Methods of sociological research]. 3d edition. Moscow: KDU; 2003: 296.
28. Sikevich Z.V. Sotsiologicheskoe issledovanie: prakticheskoe rukovodstvo. [Social research: practical guidance]. Spb.: Piter; 2005: 320.

Поступила / Received / 17.01.2019

Мониторинг ВГД и особенности медикаментозной гипотензивной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой

Макогон С.И., к.м.н., доцент, зав. курсом офтальмологии^{1,3};

Онищенко А.Л., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе²;

Макогон А.С., к.м.н., доцент, заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе³.

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, Российская Федерация, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 40;

²НГИУВ филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Российская Федерация, Кемеровская область, Новокузнецк, пр. Строителей, 5;

³КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница», 656002, Российская Федерация, Алтайский край, Барнаул, ул. Советская, 8.

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

Для цитирования: Макогон С.И., Онищенко А.Л., Макогон А.С. Мониторинг ВГД и особенности медикаментозной гипотензивной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(2):18-27.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучение эффективности различных гипотензивных режимов для определения оптимальной тактики ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 314 (97 (30,9%) мужчин, 217 (69,1%) женщин; 628 глаз) пациентов с впервые выявленной ПОУГ I-III стадий. Средний возраст всех пациентов составил $65,8 \pm 2,04$ года; у мужчин — $64,6 \pm 1,52$, у женщин — $66,3 \pm 1,72$ года. Изучены следующие показатели: возраст, анамнез (сопутствующая соматическая патология), стадии заболевания, уровень офтальмотонуса исходный, через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после начала гипотензивной терапии, гипотензивный медикаментозный режим и его смена.

РЕЗУЛЬТАТЫ. За весь период исследования произошла смена монотерапии β -адреноблокаторами в 50,0% случаев у пациентов в начальной стадии, в 48,6% — в развитой стадии, поскольку не удалось достигнуть «давления цели» у этих пациентов. В 5,9% случаев при развитой и в 18,2% при далеко зашедшей стадиях зафиксирован переход в более тяжелую стадию заболевания. Монотерапия аналогами простагландинов (АПГ) оказалась эффективной у пациентов с начальной стадией ПОУГ. В развитой стадии, несмотря на значительное снижение офтальмотонуса, в 24,7% случаев уровень ВГД находился на верхней границе рекомендуемого диапазона, поэтому пациентам назначили дополнительный

препарат другой фармакологической группы. У пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы монотерапия АПГ оказалась неэффективна. Это привело к прогрессированию заболевания на 5 глазах и переходу заболевания в терминальную стадию. Гипотензивный режим в виде комбинации препаратов АПГ и β -адреноблокаторов (ББ) позволил добиться рекомендуемого уровня офтальмотонуса у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ. Для пациентов с далеко зашедшей стадией этого гипотензивного режима было недостаточно, уровень ВГД превышал рекомендуемый, что привело к утяжелению стадии. Назначение фиксированной комбинации препаратов ББ и АПГ пациентам с развитой стадией заболевания обеспечило снижение ВГД до рекомендуемого уровня во все контрольные сроки исследования. При далеко зашедшей стадии эта схема гипотензивной терапии оказалась недостаточной для снижения офтальмотонуса до необходимого диапазона и для стабилизации глаукомного процесса: в 20,8% случаев наблюдалось прогрессирование заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Необходимо назначение препаратов (простамида, аналоги простагландинов), которые смогли бы обеспечить достаточное снижение уровня офтальмотонуса и способствовать длительной стабилизации заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, рекомендуемый уровень офтальмотонуса, мониторинг.

Для контактов:

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

ENGLISH

IOP monitoring and pharmacological hypotensive therapy specifics in primary open-angle glaucoma

MAKOGON S.I., Ph.D., Associate Professor, Head of the Ophthalmology Course^{1,3};

ONISHCHENKO A.L., M.D., Professor, Deputy Director for Science²;

MAKOGON A.S., Ph.D., Associate Professor, Deputy Chief Physician for Outpatient work³.

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, 40 Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, Russian Federation, 656038;

²Novokuzneck state institute of advanced medical training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 5 Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo region, Russian Federation, 654005;

³Altai Regional Ophthalmological Hospital, 8 ul. Sovetskaya, Barnaul, Altai Region, Russian Federation, 656002.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Makogon S.I., Onishchenko A.L., Makogon A.S. IOP monitoring and pharmacological hypotensive therapy specifics in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):18-27.

Abstract

PURPOSE: To study the effectiveness of various hypotensive regimens to determine the optimal tactics for managing patients with POAG.

MATERIAL AND METHODS: The study included a total of 314 (628 eyes) patients with newly diagnosed POAG (stages I-III): 97 men (30.9%), and 217 women (69.1%). The average age was 65.8±2.04 years; 64.6±1.52 in male patients and 66.3±1.72 years in females. The following parameters were studied: age, anamnesis (concomitant somatic pathology), disease stages, IOP level at baseline and, 1, 3, 6, 12, 18 and 24 months after the start of hypotensive therapy, drug regimen and its changes.

RESULTS: Over the entire study period, there was a regimen change from β -blockers monotherapy in 50.0% of mild POAG patients and 48.6% of moderate POAG patients, because they could not achieve "target pressure". In 5.9% of moderate stage cases and 18.2% of advanced stage cases, disease progression into the next stage was recorded. Monotherapy with prostaglandin analogues (PA) was effective in patients with mild POAG. 24.7% of moderate

glaucoma patients showed IOP level corresponding with the upper limit of the recommended range, despite a significant IOP decrease compared to baseline. In these cases the level the patients were prescribed an additional drug from another pharmacological group. PA monotherapy was not effective in patients with advanced glaucoma, leading to the disease progression into the terminal stage in 5 eyes. A combination of PA and β -blockers (BB) helped achieve the recommended IOP level in patients with mild and moderate POAG. The same regimen proved insufficient for patients with advanced glaucoma, leading to a disease progression. A fixed BB+PA combination regimen administration showed the same tendencies with a 20.8% progression rate in advanced glaucoma patients.

CONCLUSION: It is necessary to prescribe drugs (prostaglandins, prostaglandin analogues) that could provide a sufficient reduction of the IOP level and contribute to the long-term stabilization of the disease.

KEY WORDS: glaucoma, recommended level of IOP, monitoring.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является ведущей причиной слабовидения, слепоты и частой причиной инвалидизации у взрослых во многих регионах нашей страны [1-3]. Известно, что приоритетом современного лечебно-диагностического процесса является выбор рациональной схемы лечения, с использованием наиболее эффективных приемов (в зависимости от стадии заболевания и ряда других сопутствующих причин) [4].

Результаты крупных многоцентровых клинических исследований свидетельствуют о том, что изначально энергичное снижение ВГД позволяет предотвратить поражение зрительного нерва и снижает риск развития слепоты [5-8].

В настоящее время этиопатогенез ПОУГ изучен недостаточно [9]. Единственной доказанной эффективной стратегией в лечении глаукомы является снижение уровня ВГД [10]. Оно может проводиться в двух направлениях: на снижение продукции

внутриглазной жидкости и улучшение ее оттока [11, 12]. В арсенале врача-офтальмолога имеется достаточное количество лекарственных препаратов разных фармакологических групп. Выбор гипотензивного препарата осуществляет лечащий врач, который принимает во внимание данные многоцентровых клинических исследований, собственный клинический опыт, особенности течения глаукомы и объективного статуса, наличие противопоказаний, финансовые возможности пациента и др.

Согласно данным многоцентровых зарубежных исследований, проведенных в последние годы, большинство пациентов получают гипотензивное лечение двумя и более препаратами, а по данным отечественных авторов — тремя и более препаратами. Это не может не влиять на эффективность гипотензивного лечения, так как в ряде случаев приводит к снижению приверженности лечению и, как следствие, к назначению дополнительных инстилляций или инвазивных манипуляций [13, 14].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности различных гипотензивных режимов для определения оптимальной тактики ведения пациентов с ПОУГ.

Материалы и методы

Данное исследование стало продолжением опубликованной ранее работы о лечении впервые выявленной первичной глаукомы [15].

В исследование включены 314 (628 глаз) пациентов с впервые выявленной ПОУГ I–III стадий, мужчин было 97 (30,9%), женщин — 217 (69,1%). Средний возраст всех пациентов составил $65,8 \pm 2,04$ года; у мужчин — $64,6 \pm 1,52$, у женщин — $66,3 \pm 1,72$ года. Изучены следующие показатели: возраст, анамнез (сопутствующая соматическая патология), стадии заболевания, уровень офтальмотонуса исходный, через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после начала гипотензивной терапии, гипотензивный медикаментозный режим и его смена.

Отбор пациентов в исследование. Критерии включения: пациенты с впервые выявленной ПОУГ I–III стадий заболевания, документально подтвержденных, возраст пациентов — от 45 до 89 лет (средний, пожилой и старческий возраст по классификации Всемирной Организации Здравоохранения от 2012 г.), клиническая рефракция в пределах $\pm 3,0$ дптр и астигматизм до $\pm 1,5$ дптр, показатель центральной толщины роговицы (ЦТР) — любой, стартовая медикаментозная гипотензивная терапия — монотерапия β -адреноблокаторами (ББ) и аналогами простагландинов (АПГ), комбинация ББ и АПГ, фиксированная комбинация ББ и АПГ. **Критерии исключения:** протоколы исследования включали неполный набор результатов, а также общие заболевания, которые могли бы повлиять на интерпретацию данных тонометрии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel. Расчеты проводились с применением параметрических и непараметрических методов статистической обработки. Проводили определение средних значений (M), медианы (Me) и доверительного интервала 95%. При оценке значимости различий внутри группы и между группами при неравномерном распределении — критерий Манна - Уитни. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У большинства пациентов установлена развитая стадия заболевания (356 глаз; 57,3%). Начальная стадия глаукомы выявлена на 156 (25,1%) глазах и далеко зашедшая стадия — на 109 (17,6%) глазах. На 7 глазах диагностирована терминальная стадия, эти пациенты были исключены из исследования. Таким образом, исследование проводилось на 621 глазу.

В табл. 1 представлена информация о выборе медикаментозного гипотензивного режима в зависимости от стадии заболевания. Наиболее часто при назначении гипотензивной терапии врачи-офтальмологи выбирали препараты из группы β -адреноблокаторов (ББ) (35,1%). Эта группа препаратов чаще назначалась пациентам с начальной (46,2%) и развитой (48,2%) стадиями заболевания. Кроме того, в 5% случаев ББ были назначены в качестве стартовой терапии при далеко зашедшей стадии глаукомы. Препараты из группы аналогов простагландинов (АПГ) чаще применялись при лечении пациентов с развитой стадией глаукомы (58,5%). Сочетание АПГ и ББ или их фиксированная комбинация назначались также преимущественно пациентам с развитой стадией заболевания (55,4 и 77,8% соответственно).

В своем исследовании мы ориентировались на рекомендуемый уровень ВГД (измеренный по Маклакову грузом 10 г) в зависимости от стадии заболевания: при начальной стадии глаукомы уровень ВГД должен находиться в пределах 22–24 мм рт.ст., при развитой — в диапазоне 19–21 мм рт.ст., а при далеко зашедшей стадии — от 16 до 18 мм рт.ст. [11].

В табл. 2 представлена динамика уровня ВГД на фоне лечения β -адреноблокаторами пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания. Эта группа препаратов имеет приоритет при старте терапии глаукомы у офтальмологов не только нашего региона [13, 16, 17]. У пациентов с разными стадиями было обнаружено значимое различие по исходному уровню ВГД. При назначении монотерапии β -адреноблокаторами у пациентов с начальной стадией глаукомы наблюдалось снижение уровня офтальмотонуса на 18,2–23,6% от исходного уровня.

Таблица 1. Выбор медикаментозного гипотензивного режима в зависимости от стадии заболевания (абс., %)

Table 1. The choice of drug hypotensive regimen depending on the disease stage (abs., %)

Препараты Drug	Стадии заболевания The stage of the disease			Всего Just
	начальная mild	развитая moderate	далеко зашедшая advanced	
β-блокаторы (ББ) β-blockers (BB)	102 (46,8)	105 (48,2)	11 (5,0)	218 (35,1)
Аналоги простагландинов (АПГ) Prostaglandin analogues (PA)	38 (23,9)	93 (58,5)	28 (17,6)	159 (25,6)
АПГ + ББ PA + BB	16 (11,8)	74 (54,4)	46 (33,8)	136 (21,9)
ФК АПГ и ББ FC PA+BB	–	84 (77,8)	24 (22,2)	108 (17,4)
Итого Subtotal	156 (25,1)	356 (57,3)	109 (17,6)	621 (100)

Таблица 2. Динамика уровня ВГД на фоне лечения β-адреноблокаторами пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания (Me, 95% ДИ, % снижения уровня ВГД от исходного уровня)

Table 2. IOP level dynamics during treatment with β-blockers in patients with different POAG stages (Me, 95% CI, % reduction in IOP level from baseline)

Сроки наблюдения Observation time	Начальная стадия Mild stage	Число глаз Number of eyes	Развитая стадия Moderate stage	Число глаз Number of eyes	Далеко зашедшая стадия Advanced stage	Число глаз Number of eyes
Исходный уровень ВГД Baseline level of IOP	27,5 (27,4-28,1)	102	29,0 (28,6-29,8)	105	31,0 (31,9-33,5)	11
Через 1 месяц терапии After 1 month of therapy	22,5* (21,7-22,8) (18,2%)	102	22,0* (22,4-23,0) (24,1%)	105	26,0* (23,9-26,1) (16,1%)	11
Через 3 мес. терапии After 3 months of therapy	22,0* (21,6-22,5) (20,0%)	102	21,5* (21,1-22,1) (25,9%)	105	25,0* (24,1-25,2) (19,4%)	9
Через 6 мес. терапии After 6 months of therapy	21,0* (20,5-21,5) (23,6%)	75	21,5* (20,9-22,0) (25,9%)	84	25,0* (24,1-25,5) (19,4%)	5
Через 12 мес. терапии After 12 months of therapy	21,0* (20,9-22,2) (23,6%)	57	21,5 (20,7-21,7) (25,9%)	72	–	–
Через 18 мес. терапии After 18 months of therapy	21,0* (20,6-21,9) (23,6%)	51	21,0* (20,6-21,6) (27,6%)	60	–	–
Через 24 мес. терапии After 24 months of therapy	21* (20,3-21,1) (23,6%)	51	21,0* (20,9-21,7) (27,6%)	51	–	–

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с исходным уровнем офтальмотонуса.

Note: * — $p < 0.05$, significance of differences compared to baseline ocular pressure.

При этом уровень ВГД превышал рекомендуемый диапазон через месяц от начала лечения в 23,5% случаев, через 3 месяца — в 35,3% случаев. Через 3 месяца коррекция гипотензивного режима была проведена лишь в 26,5% случаев. Через 6 месяцев в 12% случаев значения ВГД превышали рекомендуемый уровень. Эти пациенты были переведены на монотерапию АП или получали препараты этой группы в качестве дополнительного лекарственного средства. В контрольные сроки через 18 и 24 месяца гипотензивный режим ББ сохранялся на 51 глазу. Надо отметить, что в 54,9% случаев уровень офтальмотонуса находился на верхней границе рекомендуемого уровня. Но коррекция не была проведена. Возможно, этот уровень ВГД расценивался офтальмологами как вариант нормы. Тем не менее к окончанию времени наблюдения (через 24 месяца) в 5,9% (на 6 глазах) была выставлена развитая стадия глаукомы.

У пациентов с развитой стадией заболевания уровень офтальмотонуса снизился на 24,1% (в первый контрольный срок) и на 25,9% (через 3 и 6 месяцев после начала исследования) от исходного уровня. Как видно из представленных в таблице данных, коррекция гипотензивного режима наблюдалась во все сроки исследования, начиная с контрольного срока 3 месяца: были добавлены препараты группы АП или назначены фиксированные комбинации ББ и АП. Несмотря на значительное снижение уровня ВГД, в 54,3% случаев уровень офтальмотонуса превышал рекомендуемый уровень (медиана 21,5 мм рт.ст.). В контрольные сроки 18 и 24 мес. у пациентов с сохраненным режимом медиана офтальмотонуса находилась на верхней границе рекомендуемого диапазона. На 5 глазах зафиксировано прогрессирование заболевания (отрицательная динамика по полям зрения, нарастание признаков оптической нейропатии).

У пациентов с далеко зашедшей стадией, которым на старте гипотензивной терапии были назначены ББ, наблюдалось снижение офтальмотонуса на 16,1-19,4%. К контрольному сроку 6 месяцев на 5 глазах сохранялся этот гипотензивный режим. Уровень ВГД превышал допустимый диапазон для этой стадии (25 мм рт.ст. по медиане), гипотензивный режим был изменен: назначены дополнительные препараты и пациенты направлены на хирургическое лечение. На 2 глазах отмечено прогрессирование глаукомы и была выставлена терминальная стадия глаукомы.

Таким образом, препараты из группы β -адреноблокаторов в виде монотерапии не смогли в достаточной мере снизить уровень офтальмотонуса у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы и это привело к прогрессированию заболевания. За весь период исследования произошла смена монотерапии ББ в 50,0% случаев у пациентов в начальной стадии, в 48,6% — в развитой

стадии, поскольку не удалось достигнуть «давления цели» у этих пациентов. В 5,9% случаев при развитой и в 18,2% при далеко зашедшей стадиях зафиксирован переход в более тяжелую стадию заболевания. По данным И.Е. Пановой с соавт., только у 19% больных ПОУГ лечение ББ в течение 5 лет позволило добиться компенсации ВГД и стабилизации полей зрения, а у 24% пациентов даже на фоне компенсации офтальмотонуса (до среднестатистической нормы) наблюдалось прогрессирование заболевания [18]. По данным других авторов, прогрессирование ПОУГ в группе больных, применявших неселективные β -блокаторы, было зафиксировано в 62,1% случаев [19]. Все эти данные свидетельствуют о необходимости назначения на старте терапии наиболее эффективного препарата, ориентироваться на исходный уровень ВГД с учетом его возможного снижения, а также наличия противопоказаний для назначения определенной группы препаратов [20].

Известно, что аналоги простагландинов (АПГ) способны поддерживать низкий уровень ВГД с небольшими колебаниями его в течение суток, длительно сохранять гипотензивную активность и обеспечить удобный и простой режим дозирования [21-23]. Динамика уровня ВГД на фоне лечения АПГ пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания представлена в табл. 3. Назначение АПГ в начальной стадии позволило достаточно снизить уровень ВГД (на 29,3-34,5% от исходного уровня) и стабилизировать течение заболевания у всех пациентов. Гипотензивный режим в виде монотерапии АПГ с начальной стадией не подвергался коррекции, поскольку процент снижения уровня ВГД был значительным, и уровень ВГД в контрольные сроки соответствовал рекомендуемому уровню для начальной стадии заболевания. Применимо к начальной стадии глаукомы можно сказать, что препараты этой фармакологической группы обладают высокой эффективностью и хорошей переносимостью: никто из пациентов не выразил желания замены препарата. Кроме этого, пациенты, которые получали препараты АПГ, были более привержены к лечению, поскольку это однократное закапывание, что немаловажно для пациентов с глаукомой пожилого и старческого возраста. Наше исследование подтверждается данными и других исследователей, которые отметили увеличение приверженности лечению к концу 3-го месяца наблюдения, что связано со снижением количества инстилляций, отсутствием побочных эффектов после закапывания, хорошим самочувствием пациентов во время лечения, снижением материальных затрат на лечение, удобством закапывания [23-26].

У пациентов с развитой стадией в большинстве случаев (90,3%) удалось добиться снижения уровня ВГД до рекомендуемого уровня. Наблюдалось снижение офтальмотонуса на 27,6-34,5% от исходных

Таблица 3. Динамика уровня ВГД на фоне лечения аналогами простагландинов пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания (Me, 95% ДИ, % снижения уровня ВГД от исходного уровня)

Table 3. IOP level dynamics during treatment with prostaglandin analogues in patients with different POAG stages (Me, 95% CI, % decrease in IOP level from baseline)

Сроки наблюдения Observation time	Начальная стадия Mild stage	Число глаз Number of eyes	Развитая стадия Moderate stage	Число глаз Number of eyes	Далеко зашедшая стадия Advanced stage	Число глаз Number of eyes
Исходный уровень ВГД Baseline level of IOP	29,0 (28,6-29,8)	38	29,0 (29,00-30,50)	93	31,0 (31,0-33,4)	28
Через 1 месяц терапии After 1 month of therapy	20,5* (19,9-21,1) (29,3%)	38	21,0* (19,9-21,5) (27,6%)	93	23,0 (22,7-23,9) (25,8%)	28
Через 3 мес. терапии After 3 months of therapy	20,0* (19,5-20,5) (31,0%)	38	20,0* (19,6-20,7) (31,0%)	93	22,0* (21,9-23,0) (29,0%)	28
Через 6 мес. терапии After 6 months of therapy	20,0* (19,4-20,4) (31,0%)	38	20,0* (19,2-20,2) (31,0%)	93	22,0* (20,7-22,1) (29,0%)	20
Через 12 мес. терапии After 12 months of therapy	20,0* (19,2-20,1) (31,0%)	38	19,0* (19,0-20,0) (34,5%)	84	22,0* (20,7-22,2) (29,0%)	18
Через 18 мес. терапии After 18 months of therapy	19,0* (19,12-20,0) (34,5%)	38	19,0* (19,0-20,0) (34,5%)	84	22,0* (21,1-22,9) (29,0%)	6
Через 24 мес. терапии After 24 months of therapy	19,0* (19,0-19,8) (34,5%)	38	19,0* (18,9-19,7) (34,5%)	84	22,0* (20,5-22,2) (29,0%)	6

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с исходным уровнем офтальмотонуса.

Note: * — $p < 0.05$, significance of differences compared to baseline ocular pressure.

значений. Тем не менее уровень ВГД в 24,7% случаев (на 23 глазах) находился на верхней границе рекомендуемой нормы. Коррекция гипотензивного режима проводилась только на 9 (9,7%) глазах: был назначен дополнительный гипотензивный препарат.

При далеко зашедшей стадии глаукомы препараты из группы АПГ не смогли достаточно снизить уровень ВГД — и в первый контрольный срок исследования он в 1,4 раза превышал рекомендуемый уровень. Коррекция гипотензивного режима отмечена лишь в контрольный срок исследования 3 месяца на 8 (28,6%) глазах. Во все последующие сроки исследования уровень ВГД превышал рекомендуемый, несмотря на коррекцию гипотензивного режима (по медиане он был равен 22,0 мм рт.ст.). К контрольному сроку 24 мес. на 6 глазах сохранялся гипотензивный режим в виде монотерапии АПГ. Терминальная стадия глаукомы была установлена на 5 глазах.

Таким образом, монотерапия АПГ оказалась эффективной на начальной стадии ПОУГ. Она обеспечила значимое снижение уровня офтальмотонуса, что позволило достигнуть стабилизации

процесса на весь исследуемый период. В развитой стадии, несмотря на значительное снижение офтальмотонуса, в 24,7% случаев уровень ВГД находился на верхней границе рекомендуемого диапазона, поэтому пациентам назначили дополнительный препарат другой фармакологической группы. У пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы монотерапия АПГ оказалась неэффективна. Это привело к прогрессированию заболевания на 5 глазах и переходу заболевания в терминальную стадию.

В табл. 4 представлена динамика уровня ВГД на фоне лечения комбинацией препаратов β -адреноблокаторов и АПГ пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания. Комбинированная гипотензивная терапия при лечении глаукомы направлена на быстрое и значительное снижение уровня офтальмотонуса. Как правило, предпочтение отдают старту с максимальным медикаментозным режимом и с дальнейшим переходом к хирургическим методам лечения [17]. Авторы на примере показали, что при использовании комбинированного лечения (0,5% тимолола с препаратами простагландинового ряда) прогрессирование ПОУГ наблюдалось в 2 раза реже [27].

Таблица 4. Динамика уровня ВГД на фоне лечения комбинацией препаратов β -блокаторы и аналоги простагландинов пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания (Me, 95% ДИ, % снижения уровня ВГД от исходного уровня)

Table 4. IOP level dynamics during treatment with a combination of drugs β -blockers and prostaglandin analogues in patients with different POAG stages (Me, 95% CI, % decrease in IOP level from baseline)

Сроки наблюдения Observation time	Начальная стадия Mild stage	Число глаз Number of eyes	Развитая стадия Moderate stage	Число глаз Number of eyes	Далеко зашедшая стадия Advanced stage	Число глаз Number of eyes
Исходный уровень ВГД Baseline level of IOP	29,0 (29,0-30,9)	16	29,0 (28,9-30,4)	74	31,0 (29,9-32,2)	46
Через 1 месяц терапии After 1 month of therapy	19,0* (18,7-20,5) (34,5%)	16	20,0* (19,3-20,1) (31,0%)	74	22,0* (22,0-22,7) (29,0%)	46
Через 3 мес. терапии After 3 months of therapy	19,0* (18,7-20,1) (34,5%)	16	20,0* (19,2-20,1) (31,0%)	74	22,0* (21,1-22,2) (29,0%)	46
Через 6 мес. терапии After 6 months of therapy	19,0* (18,6-20,0) (34,5%)	16	19,0* (18,9-19,8) (34,5%)	72	22,0* (20,8-22,1) (29,0%)	46
Через 12 мес. терапии After 12 months of therapy	18,0* (17,9-19,3) (37,9%)	16	19,0* (19,0-19,8) (34,5%)	71	21,0* (20,2-21,4) (32,3%)	34
Через 18 мес. терапии After 18 months of therapy	18,0* (17,8-19,1) (37,9%)	16	19,0* (19,0-19,8) (34,5%)	71	21,0* (20,1-21,1) (32,3%)	26
Через 24 мес. терапии After 24 months of therapy	18,0* (17,9-19,4) (37,9%)	16	19,0* (18,8-19,5) (34,5%)	71	21,0* (20,5-21,6) (32,3%)	26

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с исходным уровнем офтальмотонуса.

Note: * — $p < 0.05$, significance of differences compared to baseline ocular pressure.

Учитывая высокий исходный уровень офтальмотонуса, пациентам с начальной стадией заболевания на 16 глазах была назначена комбинация препаратов АПГ и ББ. В результате имело место снижение ВГД от 34,5 до 37,9%, что обеспечило достаточное снижение уровня ВГД и стабилизацию процесса на всем протяжении исследования. При развитой стадии заболевания комбинация АПГ и ББ обеспечила необходимое снижение уровня ВГД (на 31,0-34,5%). Считается, что фиксированные комбинации вследствие минимизации частоты инстилляций глазных капель и снижения количества консерванта позволяют оптимизировать режим применения и, соответственно, повысить приверженность пациента к лечению [28]. При назначении комбинации АПГ и ББ пациентам с далеко зашедшей стадией глаукомы наблюдалось снижение уровня офтальмотонуса на 29,0-32,3% (в разные сроки исследования), но этого оказалось недостаточно для получения рекомендуемого уровня ВГД во все контрольные сроки исследования. При этом смена

гипотензивного режима отмечена только через 6 месяцев на 12 глазах (из 46 глаз) и через 12 месяцев еще на 8 глазах. В остальных случаях (26 глаз) гипотензивный режим сохранялся и рекомендуемый уровень ВГД был превышен в 1,3 раза (медиана 21,0). В итоге через 24 месяца на 8 (17,4%) глазах диагностирована терминальная стадия.

Таким образом, назначение комбинации препаратов аналогов простагландинов и β -адреноблокаторов позволило добиться рекомендуемого уровня офтальмотонуса у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ. Для пациентов с далеко зашедшей стадией этого гипотензивного режима было недостаточно, уровень ВГД превышал рекомендуемый, что привело к утяжелению стадии.

В табл. 5 представлена динамика уровня ВГД на фоне лечения фиксированной комбинацией (ФК) препаратов β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов (ББ + АПГ) пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания. Этот гипотензивный режим получали пациенты с развитой и далеко зашедшей

Таблица 5. Динамика уровня ВГД на фоне лечения фиксированной комбинацией препаратов β -блокаторы и аналоги простагландинов пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания (Me, 95%ДИ, % снижения уровня ВГД от исходного уровня)

Table 5. IOP level dynamics during treatment with a fixed combination of β -blockers and prostaglandin analogues in patients with different POAG stages (Me, 95% CI, % reduction in IOP from b-level)

Сроки наблюдения Observation time	Развитая стадия Moderate stage	Число глаз Number of eyes	Далеко зашедшая стадия Advanced stage	Число глаз Number of eyes
Исходный уровень ВГД Baseline level of IOP	30,0 (29,8-31,4)	84	31,0 (30,2-32,7)	24
Через 1 месяц терапии After 1 month of therapy	19,5* (18,9-20,0) (35,0%)	84	21,0* (20,2-21,2) (32,3%)	24
Через 3 мес. терапии After 3 months of therapy	18,5* (18,0-18,8) (38,3%)	84	21,0* (20,1-21,5) (32,3%)	24
Через 6 мес. терапии After 6 months of therapy	18,5* (18,0-18,8) (38,3%)	84	21,0* (19,7-21,0) (32,3%)	18
Через 12 мес. терапии After 12 months of therapy	18,5* (17,9-18,8) (38,3%)	78	21,0* (19,6-21,1) (32,3%)	16
Через 18 мес. терапии After 18 months of therapy	18,5* (17,8-18,6) (38,3%)	78	21,0* (18,9-21,1) (32,3%)	14
Через 24 мес. терапии After 24 months of therapy	18,5* (18,0-18,9) (38,3%)	78	21,0* (18,7-21,3) (32,3%)	14

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с исходным уровнем офтальмотонуса.

Note: * — $p < 0.05$, significance of differences compared to baseline ocular pressure.

стадиями глаукомы. Фиксированная комбинация АПГ и ББ снизила уровень ВГД у пациентов с развитой стадией (снижение на 35,0-38,3%) и обеспечила рекомендуемый уровень ВГД (медиана 18,5 мм рт.ст.). Достигнутый уровень офтальмотонуса соотносится с данными других исследователей при применении фиксированных комбинаций. Так, в исследовании О.А. Киселевой и А.М. Бессмертного гипотензивная эффективность при терапии комбинацией 0,005% латанопроста и 0,5% тимолола малеата у больных ПОУГ составила 30–35% [29]. При переводе больных на фиксированную комбинацию 0,004% травопроста и 0,5% тимолола малеата с применяемой ранее гипотензивной терапии (в т. ч. комбинированной) удалось добиться снижения ВГД в среднем на 9,7 мм рт.ст. (35,4%) [30].

Несмотря на значительное снижение уровня офтальмотонуса (до 32,3%) у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы, рекомендуемых значений не удалось достигнуть на протяжении всего периода исследования. Коррекция гипотензивного режима начиналась через 3 месяца, но значения офтальмотонуса не снизились до рекомендуемого уровня (медиана 21,0 мм рт.ст.).

Таким образом, назначение фиксированной комбинации препаратов ББ и АПГ пациентам с развитой стадией заболевания позволило снизить ВГД до рекомендуемого уровня во все контрольные сроки исследования. При далеко зашедшей стадии эта схема гипотензивной терапии оказалась недостаточной для снижения офтальмотонуса до необходимого диапазона и для стабилизации глаукомного процесса: в 20,8% случаев наблюдалось прогрессирование заболевания.

По данным исследователей, несмотря на постоянный мониторинг ВГД, проведение адекватного лечения, своевременные диспансерные осмотры и реабилитационные мероприятия, у подавляющего большинства пациентов глаукома прогрессирует. В литературе приводятся данные об увеличении доли пациентов с далеко зашедшей стадией от 17,5 до 39,4% [27, 31, 32].

При сравнении уровня офтальмотонуса при использовании комбинации ББ и АПГ и их фиксированных форм установили, что при развитой стадии снижение ВГД на фиксированной комбинации ББ и АПГ было более выражено (на 38,3%, в отличие от нефиксированной комбинации этих

препаратов — 34,5%). В литературе неоднократно подчеркивалось, что фиксированные комбинации более предпочтительны, в том числе и в связи с удобством и улучшением качества жизни пациента [33]. Кроме этого, показано, что фиксированная комбинация позволяет повысить безопасность и эффективность медикаментозного лечения глаукомы за счет уникального взаимодополняющего действия ее компонентов [34, 35]. Авторами также подчеркивается, что фиксированная комбинация ББ и АП не оказывает побочного действия на системную и местную гемодинамику, в том числе у пациентов, склонных к ночной гипотонии [35].

Заключение

Мониторинг уровня офтальмотонуса в течение 24 месяцев при медикаментозном лечении больных ПОУГ установил, что у пациентов с начальной стадией глаукомы наиболее эффективны АПГ и комбинация ВВ + АПГ, монотерапия ББ была эффективна только в 50% случаев. У пациентов с развитой стадией наиболее эффективной была терапия

фиксированной комбинацией ББ и АП. У пациентов с далеко зашедшей стадией ни одна из этих фармакологических групп и их комбинаций не была достаточно эффективной и в 19,3% случаев заболевание перешло в более тяжелую стадию.

Несвоевременная коррекция терапии специалистами при диспансерном наблюдении за больными ПОУГ свидетельствует об актуальности проблемы «клинической инертности» [36]. Необходимо назначение препаратов (простамида, аналоги простагландинов), которые смогли бы обеспечить достаточное снижение уровня офтальмотонуса и способствовать длительной стабилизации заболевания. И монотерапия, рекомендуемая практикующим врачам-офтальмологам на старте терапии глаукомы [11], не всегда является безальтернативным вариантом на старте лечения ПОУГ, и нуждается в дополнительной детализации в зависимости от стадии процесса в клинических рекомендациях. Это позволит привести в соответствие мониторинг и своевременно назначать адекватную медикаментозную терапию для достижения и поддержания целевого внутриглазного давления.

Литература

1. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Хуснитдинов И.И., Мурова Л.Х. и др. Матюхина Е.Н. Динамика эпидемиологических показателей глаукомы в Республике Башкортостан за период 2010–2016 гг. *Клиническая офтальмология*. 2018; 4:163–167. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-163-167
2. Макогон С.И., Макогон А.С. Особенности первичной и повторной инвалидности вследствие глаукомы у лиц старше трудоспособного возраста в Алтайском крае. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10(3):42–48. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-42-48
3. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Результаты мультицентровых исследований эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 3:4–7.
4. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Руководство для практикующих врачей. Ред. Е.А. Егоров, В.Н. Алексеев, Ю.С. Астахов, В.В. Бржежский, А.Ф. Бровкина и др.; под общ. ред. Е.А. Егорова. М.: Литтерра; 2004: 954 с.
5. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B. et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:48–56.
6. 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: 701–713.
7. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Hussein M. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:1268–1279.
8. Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Factors for progression and glaucoma treatment the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004; 15:102–106.
9. Егоров Е.А., Еричев В.П., Петров С.Ю., Онищенко А.Л. и др. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2018; 3:140–146. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145
10. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 824 с.
11. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 456.
12. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М.; 2001: 120 с.
13. Казанова С.Ю., Страхов В.В. Анализ темпов прогрессирования глаукомного процесса при различных вариантах несоблюдения compliance лечения. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(2):74–83.

References

1. Bikbov M.M., Babushkin A.E., Khusnitdinov I.I., Murova L.Kh. et al. Dynamics of epidemiological indicators of glaucoma in the Republic of Bashkortostan for the period 2010–2016. *Clinical Ophthalmology*. 2018; 4:163–167. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-163-167
2. Makogon S.I., Makogon A.S. Primary and recurrent glaucoma-induced disability in senior working-age population in the Altai territory. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017; 10(3):42–48. (In Russ.) doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-42-48
3. Neroyev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The results of multicenter studies of epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological J.* 2013; 3:4–7. (In Russ.).
4. Racional'naya farmakoterapiya v oftalmologii [Rational pharmacotherapy in ophthalmology. A Guide for Practitioners] Ed. By E.A. Egorov, V.N. Alekseev, Yu.S. Astakhov, V.V. Brzhesky, A.F. Brovkina et al., under total ed. E.A. Yegorova. Moscow: Litterra; 2004: 954 p. (In Russ.).
5. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B. et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:48–56.
6. 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: 701–713.
7. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Hussein M. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:1268–1279.
8. Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Factors for progression and glaucoma treatment the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004; 15:102–106.
9. Egorov E.A., Eriчев V.P., Onishchenko A.L. et al. Systemic risk factors for developing of primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2018; 3:140–146. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145
10. Glaucoma. National leadership. Ed. by E.A. Egorov. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 824 p. (In Russ.).
11. Nacional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchih vrachej [National glaucoma guidelines for practitioners]. Ed. by E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Eriчев. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 456. (In Russ.).
12. Egorov E.A., Alekseev V.N., Martynova E.B. Patogeneticheskie aspekty lecheniya pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy. [Pathogenetic aspects of the treatment of primary open-angle glaucoma]. Moscow; 2001. 120 p. (In Russ.).
13. Kazanova S.Y., Strakhov V.V. Analysis of glaucoma process progression rates depending on various treatment non-compliance scenarios. *National Journal glaucoma*. 2016; 15(2):74–83. (In Russ.).

14. Gordon M.O., Torri V., Miglior S. et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group; European Glaucoma Prevention Study Group. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2007; 114(1):10-19.
15. Макогон С.И., Онищенко А.Л., Яценко Л.Л., Карманова О.А. Стартовая терапия в лечении впервые выявленной первичной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(2):28-37. doi: 10.25700/NJG.2018.02.04
16. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Мурова Л.Х., Матюхина Е.Н. Результаты диспансерного наблюдения и поликлинического этапа лечения больных первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома*. 2012; 4:31-35.
17. Нагорнова З.М., Селезнев А.В., Завадский П.Ч., Куроедов А.В. Закономерности выбора режимов гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы в условиях реальной клинической практики. *Клиническая офтальмология*. 2018; 3: 116-123. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-116-123
18. Панова И.Е., Удалова Л.А., Резницкая О.В. Эпидемиологические характеристики и особенности диспансерного ведения больных ПОУГ в г. Челябинске. В Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч. тр. М., 2012(1): 95-98.
19. Бабушкин А.Э., Матюхина Е.Н. О дестабилизации первичной открытоугольной глаукомы на фоне длительной моно- и комбинированной гипотензивной терапии. *Восток-Запад*. 2013; 173.
20. Егоров Е.А., Егоров А.Е. Бета-блокаторы в лечении глаукомы. Назад в будущее (литературный обзор). *Клиническая офтальмология*. 2013; 3:92.
21. Мяконькая О.С., Балалин С.В. Эффективность простагландинов в лечении больных с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. *Новости глаукомы*. 2017; 1(41):73-74.
22. Алексеев В.Н., Левко М.А., Аль-Гифари Муса А.М. Сравнение эффективности применения Ксалатана, Траватана и Тафлупроста при лечении первичной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2008; 9(3):108-110.
23. Джуматаева З.А. Аналоги простагландинов в лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2016; 4(132):62-67. doi: 10.17116/oftalma2016132462-67
24. Балалин С.В., Фокин В.П. Применение травопроста в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; 12(187):13-19.
25. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. *Офтальмологические ведомости*. 2017; 1(10):40-52.
26. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. и др. Дифференциальный подход к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(3):12-17.
27. Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Матюхина Е.Н. Мониторинг прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы на фоне моно- и комбинированной гипотензивной терапии. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; 12(187):10-12.
28. Куроедов А.В., Нагорнова З.М., Тибиева З.У., Криницына Е.А., Сергеева В.М. Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы: принципы и практика. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11(2):71-81. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-71-81
29. Киселева О.А., Бессмертный А.М. Отечественный опыт применения фиксированной комбинации латанопроста и тимолола малеата при первичной открытоугольной глаукоме. *Клиническая офтальмология*. 2015; 3:149-150.
30. Бабушкин А.Э., Гумерова Е.И., Оренбуркина О.И. и др. Первый опыт применения дуотрава в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Восток-Запад*. 2011:161.
31. Каныков В.Н., Чеснокова Е.Ф., Воронина А.Е. Структура впервые выявленной глаукомы по анализу диспансерного наблюдения в г. Оренбурге. *Вестник ОГУ*. 2011; 14 (133):168-170.
32. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. Персонифицированный подход к ведению пациентов с глаукомой продвинутой стадии. Выбор стратегических направлений антиглаукомной работы в Тюменской области. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(4):42-53.
33. Наumenko В.И. Некоторые аспекты современной диагностики первичной глаукомы и ее терапия фиксированной комбинацией латанопроста и тимолола. *Медицинские новости*. 2013; 5:23-24.
34. Золотарев А.В., Карлова Е.В. О механизме действия фиксированной комбинации латанопроста и тимолола. *Офтальмологические ведомости*. 2011; 4(2):71-75.
35. Астахов Ю.С., Гозиев С.Д., Шихалиев Д.Р. Влияние нефиксированной и фиксированной комбинации 0,5% тимолола и 0,005% латанопроста на местную и системную гемодинамику при лечении пациентов с ПОУГ. *Офтальмологические ведомости*. 2009; 2(1):12-16.
36. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Полунина Е.Г., Захарова А.В. Проблема врачебной инертности в практике офтальмолога. *Офтальмология*. 2015; 3:83-87.
14. Gordon M.O., Torri V., Miglior S. et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group; European Glaucoma Prevention Study Group. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2007; 114(1):10-19.
15. Makogon S.I., Onishchenko A.L., Yatsenko L.L., Karmanova O.A. Efficacy of first-choice therapy in the treatment of newly diagnosed primary glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2018; 17(2):28-37. doi: 10.25700/NJG.2018.02.04
16. Bikbov M.M., Babushkin A.E., Murova L.Kh., Matyukhina E.N. The results of follow-up and polyclinic treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2012; 4:31-35. (In Russ.).
17. Nagornova Z.M., Seleznev A.V., Zavatsky P.Ch., Kuroedov A.V. Patterns of choice of hypotensive treatment regimens of primary open-angle glaucoma in real clinical practice. *Clinical Ophthalmology*. 2018; 3:116-123. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-116-123
18. Panova I.E., Udalova L.A., Reznitskaya O.V. Epidemiological characteristics and characteristics of regular dispensary injection of patients with POAG in the city of Chelyabinsk. V Russian National Ophthalmologic Forum: collection of scientific papers. Moscow; 2012(1): 95-98. (In Russ.).
19. Babushkin A.E., Matyukhina E.N. On the destabilization of primary open-angle glaucoma against the background of long-term mono- and combination hypotensive therapy. *East-West*. 2013: 173. (In Russ.).
20. Yegorov E.A., Egorov A.E. Beta-blockers in the treatment of glaucoma. Back to the future (literary review). *Clinical Ophthalmology*. 2013; 3:92. (In Russ.).
21. Myakonkaya O.S., Balalin S.V. The effectiveness of prostaglandins in the treatment of patients with the mild stage of primary open-angle glaucoma. *News of glaucoma*. 2017; 1(41):73-74. (In Russ.).
22. Alekseev V.N., Levko M.A., Al-Gifari Musa A.M. Comparison of the effectiveness of Xalatan, Travatan and Tafluprost in the treatment of primary glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2008; 9(3):108-110. (In Russ.).
23. Dzhumataeva Z.A. Analogs of prostaglandins in the treatment of glaucoma. *Bulletin of Ophthalmology*. 2016; 4(132):62-67. (In Russ.). doi: 10.17116 / oftalma2016132462-67
24. Balalin S.V., Fokin V.P. The use of travoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Bulletin of the Orenburg State University*. 2015; 12(187): 13-19. (In Russ.).
25. Astakhov Yu.S., Nechiporenko P.A. Analogs of prostaglandins: past, present and future. *Ophthalmological statements*. 2017; 1(10):40-52. (In Russ.).
26. Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskikh S.V. et al. Differential approach to primary open-angle glaucoma treatment. *National Journal glaucoma*. 2017; 16(3):12-17. (In Russ.).
27. Babushkin A.E., Orenburskaya O.I., Matyukhina E.N. Monitoring the progression of primary open-angle glaucoma on the background of mono- and combination anti-hypertensive therapy. *Bulletin of the Orenburg State University* 2015; 12(187):10-12. (In Russ.).
28. Kuroyedov A.V., Nagornova Z.M., Tibieva Z.U., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M. Additive and combined glaucoma therapy: principles and practice. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11(2):71-81. (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-71-81
29. Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. Domestic experience of using a fixed combination of latanoprost and timolol maleate in primary open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2015; 3:149-150. (In Russ.).
30. Babushkin A.E., Gumerova E.I., Orenburskaya O.I. et al. The first experience of using duotrav in the treatment of primary open-angle glaucoma. *East-West*. 2011:161. (In Russ.).
31. Kanyukov V.N., Chesnokova E.F., Voronina A.E. The structure of newly diagnosed glaucoma according to the analysis of dispensary observation in Orenburg. *Bulletin of OGU*. 2011; 14(133):168-170. (In Russ.).
32. Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskikh S.V. Personalized approach to the management of patients with Moderate stages of glaucoma. Strategic directions of improving medical care quality for glaucoma patients of the Tyumen region. *National Journal glaucoma*. 2016; 15(4):42-53. (In Russ.).
33. Naumenko V.I. Some aspects of modern diagnostics of primary glaucoma and its therapy with a fixed combination of latanoprost and timolol. *Medical news*. 2013; 5:23-24. (In Russ.).
34. Zolotarev A.V., Karlova E.V. On the mechanism of action of a fixed combination of latanoprost and timolol. *Ophthalmological statements*. 2011; 4(2):71-75. (In Russ.).
35. Astakhov Yu.S., Goziev S.D., Shikhaliyev D.R. Influence of non-fixed and fixed combination of 0.5% timolol and 0.005% latanoprost on local and systemic hemodynamics in the treatment of patients with POAG. *Ophthalmological statements*. 2009; 2(1):12-16. (In Russ.).
36. Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Polunina E.G., Zakharova A.V. The problem of medical inertness in the practice of an ophthalmologist. *Ophthalmology*. 2015; 3:83-87. (In Russ.).

Поступила / Received / 21.01.2019

БИМОПТИК РОМФАРМ

Биматопрост 0,03% - 3 мл, капли глазные

Новый простагмид для максимального снижения ВГД



- ✓ Мощный гипотензивный эффект на всех стадиях глаукомы в монотерапии и в сочетании с другими ПГП^{2,3,4}
- ✓ Надежная альтернатива при недостаточном эффекте от других простагмидов^{3,4,5}
- ✓ Комфортная переносимость (благодаря нейтральному pH и минимальному количеству консерванта)^{1,5}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Бимоптик Ромфарм

2. «Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей», Москва, «ГЕОТАР-Медиа», 2015

3. Holmstrom S, Buchholz P, Walt J, Wickstrom J, Aagren M. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. Curr Med Res Opin. 2005 Nov; 21(11):1875-83

Cantor LB, Hoop J, Morgan L, Wudunn D, Catoira Y. Intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost 0.03% and travoprost 0.004% in patients with glaucoma or ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2006; 90:1370-1373

4. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp. Accessed March 1, 2014

5. Коротких С.А., Жиборкин Г.В., Князева Е.С., Русакова Л.В. Эффективность монотерапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой препаратом Биматопрост 0,03 % (Бимоптик). Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (4)

Перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции

Более подробная информация доступна на сайте www.rompharma.ru



Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.РЛ., Румыния
Представительство в РФ: Rompharm Company
121596, г. Москва, Ул. Горбунова, д.2, стр. 204, офис 623
Тел./факс: (495) 787-78-44, (495) 269-00-39

Офтальмогипертензионный синдром перенапряжения аккомодации как фактор риска прогрессирования миопии

БАЛАЛИН С.В., д.м.н., заведующий научным отделом;

ТРУФАНОВА Л.П., врач-офтальмолог детского отделения.

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Волгоградский филиал, 400138, Российская Федерация, Волгоград, ул. им. Землячки, 80.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Балалин С.В., Труфанова Л.П. Офтальмогипертензионный синдром перенапряжения аккомодации как фактор риска прогрессирования миопии. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(2):29-37.

Резюме

ЦЕЛЬ. Разработать клинично-функциональные алгоритмы диагностики, мониторинга и лечения прогрессирующей миопии у детей на основании установления закономерностей между аккомодационными нарушениями, офтальмотонусом и изменением биомеханических свойств склеры.

МЕТОДЫ. Проведено исследование пациентов с миопией после склеропластики (153 глаза). Возраст пациентов от 5 до 17 лет (средний возраст — 13,4±2,5 года). Срок наблюдения 3 года. Максимальный стабилизирующий эффект склеропластики отмечался через 1 год после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 3 года после склеропластики прогрессирование миопии выявлено на 36 (23,5%) глазах. Сочетание слабости аккомодации, привычно-избыточного напряжения аккомодации и значений истинного

внутриглазного давления (ВГД) в диапазоне от 18 до 23 мм рт.ст. указывало на наличие офтальмогипертензионного синдрома перенапряжения аккомодации и сопровождалось прогрессированием миопии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение в инстилляциях 0,005% раствора латанопроста (Пролатана) в комплексном лечении пациентов с прогрессирующей миопией приводит к нормализации ВГД, повышению корнеального гистерезиса и показателя ригидности корнеосклеральной оболочки глаза, а также к улучшению состояния аккомодации: увеличению коэффициента аккомодационного ответа и снижению коэффициента микрофлюктуаций цилиарного тела, что в итоге способствует стабилизации миопии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миопия, слабость аккомодации, ПИНА, внутриглазное давление, латанопрост.

ENGLISH

Ophthalmogypertensive syndrome of over-extension accommodation as a factor of risk of progression of myopia

BALALIN S.V., Med.Sc.D., Head of Research Department;

TRUFANOVA L.P., ophthalmologist of the Pediatric Department.

The Volgograd branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 80 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Balalin S.V., Trufanova L.P. Ophthalmogypertensive syndrome of over-extension accommodation as a factor of risk of progression of myopia. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):29-37.

Для контактов:

Балалин Сергей Викторович, e-mail: s.v.balalin@gmail.com

Abstract

PURPOSE: Develop clinical and functional algorithms for the diagnosis, monitoring and treatment of progressive myopia in children based on the establishment of patterns between accommodative disorders, intraocular pressure (IOP) and changes in the biomechanical properties of the sclera.

METHODS: There was performed a study of 153 patients with myopia after scleroplasty (153 eyes). The patients' age is from 5 to 17 years old (average age is 13.4 ± 2.5 years). The observation period was 3 years. The maximum stabilizing effect of scleroplasty was observed one year after surgery.

RESULTS: 3 years after scleroplasty, the progression of myopia was detected in 36 eyes (23.5%). The combination of accommodation weakness, constantly redundant

tension of accommodation (CRTA) and IOP values in the range of 18 to 23 mm Hg indicates the presence of ophthalmic-hypertensive syndrome of overstretching accommodation and the progression of myopia.

CONCLUSION: The use of 0.005% Latanoprost solution (Prolatan) in the complex treatment of patients with myopia leads to IOP level normalization, increase of corneal hysteresis and rigidity index of corneoscleral tunic, as well as increase in the coefficient of accommodative response and decrease in the coefficient of the ciliary body microfluctuations.

KEYWORDS: myopia, accommodation weakness, CRTA, intraocular pressure, Latanoprost.

Прогрессирующая близорукость является одной из основных причин инвалидности по зрению, ограничения профессионального выбора и слепоты: от 23 до 45% всех инвалидов по зрению — инвалиды вследствие осложненной миопии, ретинальной отслойки сетчатки, макулопатии. По данным авторов, частота близорукости в развитых странах мира составляет 19-42%, достигая в некоторых странах Востока 70%. У школьников младших классов частота близорукости составляет 6-8%, у старших школьников увеличивается до 25-30%. Наряду с частотой миопии увеличивается и ее степень, достигая 6,0 дптр и более у 10-12% пациентов [1-5].

Основными факторами возникновения и прогрессирования близорукости служат ослабленная аккомодация, привычно-избыточное напряжение аккомодации (ПИНА), наследственная предрасположенность и ослабление прочностных свойств склеры. В патогенезе прогрессирующей миопии ведущая роль принадлежит изменениям структурных, биохимических, биомеханических свойств склеры, что приводит к ее растяжению как в сагиттальном, так и во фронтальном направлениях [6-10].

Роль внутриглазного давления (ВГД) в прогрессировании миопии отмечали многие исследователи. Прогрессирование миопии может протекать на фоне верхнего диапазона значений нормы истинного ВГД (18-21 мм рт.ст. — 31% случаев), средней нормы (14-17 мм рт.ст. — 49% случаев) и низкой нормы ВГД (8-13 мм рт.ст. — 20%) [11, 12]. Необходимо отметить, что диапазон высокой нормы ВГД (от 18 до 21 мм рт.ст.) у здоровых лиц старше 40 лет составляет всего 5-6% [13, 14]. Известно, что уровень ВГД оказывает влияние на напряжение корнеосклеральной оболочки глазного яблока и наряду со структурными, биохимическими и биомеханическими изменениями свойств склеры может способствовать ее растяжению как в сагиттальном, так и во фронтальном направлениях [15, 16].

С целью стабилизации прогрессирующей близорукости авторы рекомендуют проводить различные виды гипотензивного лечения: медикаментозную терапию, лазерную трабекулопластику по Wise и S. Witter [17, 18].

Среди разновидностей нарушений аккомодации при миопии выделяют три формы: слабость аккомодации, неустойчивую аккомодацию при ПИНА и гиперактивную аккомодацию при спазматической аккомодационной астенопии [19].

Однако остаются неизученными вопросы о взаимосвязи между уровнем ВГД, биомеханическими свойствами склеры и состоянием аккомодации в патогенезе прогрессирования миопии.

Цель настоящей работы — разработать клинико-функциональные алгоритмы диагностики, мониторинга и лечения прогрессирующей миопии у детей на основании установления закономерностей между аккомодационными нарушениями, офтальмотонусом и изменением биомеханических свойств склеры.

Материалы и методы

В клинике Волгоградского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» были обследованы пациенты с миопией до и после склеропластики (153 глаза): с миопией средней степени (98 глаз) и с миопией высокой степени (55 глаз). Возраст пациентов — от 5 до 17 лет (средний возраст — $13,4 \pm 2,5$ года). Мужчин — 44, женщин — 109. Срок наблюдения — от 1 года до 3 лет.

Для проведения сравнительного анализа с основной группой были выделены 2 контрольные группы.

1-я контрольная группа — 113 пациентов (в возрасте от 6 до 17 лет, 113 глаз) со стационарной миопией. Средний возраст — $12,4 \pm 0,6$ года. Среднее значение клинической рефракции было равно $-2,2 \pm 0,3$ дптр. Среднее значение переднезадней оси (ПЗО) глаза $24,4 \pm 0,1$ мм. Данная группа была выделена для проведения сравнительного анализа с основной группой (153 глаза).

2-я контрольная группа — 46 пациентов с эметропией (46 глаз). Возраст пациентов — от 10 до 17 лет (средний возраст $13,4 \pm 0,07$ года). Эта контрольная группа была выделена для проведения сравнительного анализа биомеханических свойств склеры, аккомодации и ВГД при миопии и эметропии.

Таблица 1. Характеристика основной группы до склеропластики, $M \pm \sigma$ (n=153 глаза)Table 1. Characteristics of the main group to scleroplasty, $M \pm \sigma$ (n=153 eyes)

Показатели Indicators	Миопия средней степени Moderate myopia (n=98)	Миопия высокой степени High myopia (n=55)	Итого Total (n=153)
Возраст, лет / Age, years	12,9 $\pm$ 2,14	14,7 $\pm$ 2,2	13,4 $\pm$ 2,5
НКОЗ / UCVA	0,11 $\pm$ 0,09	0,055 $\pm$ 0,026	0,1 $\pm$ 0,014
МКОЗ / MCVA	0,8 $\pm$ 0,09	0,61 $\pm$ 0,3	0,71 $\pm$ 0,23
СЭ рефракции, дптр / SR, D	-4,7 $\pm$ 1,5	-8,1 $\pm$ 2,38	-5,9 $\pm$ 2,65
ПЗО глаза, мм / APS eye, mm	25,0 $\pm$ 1,1	26,3 $\pm$ 1,76	25,3 $\pm$ 2,0
ЦТР, мкм / CT, micron	549,7 $\pm$ 37,0	547 $\pm$ 41,8	549 $\pm$ 56,7
ТС ₁ , мм / ST ₁ , mm	0,42 $\pm$ 0,041	0,4 $\pm$ 0,033	0,41 $\pm$ 0,056
ТС ₂ , мм / ST ₂ , mm	0,37 $\pm$ 0,045	0,36 $\pm$ 0,04	0,37 $\pm$ 0,063

У всех обследуемых проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, рефрактометрия, ультразвуковая биометрия, пахиметрия, тонометрия, измерение ригидности корнеосклеральной оболочки по данным компьютерной дифференциальной тонометрии по Фриденвальду.

Для оценки вязкоэластических свойств корнеосклеральной оболочки применяли анализатор биомеханических свойств глаза (ORA, Ocular Response Analyzer, «Reichert», США), с помощью которого определяли корнеальный гистерезис (CH, мм рт.ст.), роговично-компенсированное ВГД (P_0 сс, мм рт.ст.) и давление, соответствующее ВГД по Гольдману (P_0 , мм рт.ст.).

Функциональное состояние цилиарной мышцы определяли при проведении аккомодографии на аппарате Righton Speedy-K (США), который сочетает функции авторефрактометра и аккомодографа и позволяет определить: величину коэффициента аккомодационного ответа (КАО) и коэффициент аккомодативных микрофлюктуаций (КМФ, частота сокращений цилиарной мышцы в 1 минуту). Во время исследования в непрерывном режиме с частотой 600 Гц измеряется рефракция глаза на фоне предъявляемой зрительной нагрузки (в пошаговом режиме -0,5 дптр). При недостаточной величине КАО (КАО<0,5) диагностировали слабость аккомодации. По величине КМФ оценивали качественное состояние цилиарной мышцы. Диапазон КМФ от 50 до 62 микрофлюктуаций в минуту является физиологичным, более высокая частота (от 63 и выше) — показатель патологического функционирования цилиарной мышцы [19].

Ультразвуковая биомикроскопия (УБМ) глазного яблока проводилась на приборе Sonomed Vu Max (США) с датчиком 35 МГц. Измерение толщины склеры выполняли в проекции ресничной части цилиарного тела (ТС₁) и на границе перехода плоской части цилиарного тела в хориоидею (ТС₂).

Показаниями для выполнения склеропластики в основных группах были следующие критерии: прогрессирующая близорукость с годовым градиентом прогрессирования 1,0 дптр и выше в год; величина переднезаднего размера глаза 25,0 мм и выше; возраст пациента 8 лет и старше, а также возникновение и прогрессирование патологии глазного дна. Данные критерии были использованы на основании Федеральных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение близорукости у детей», принятых и утвержденных в Российской Федерации (2014).

Полученные в результате исследований цифровые данные обрабатывались методом вариационной статистики с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 фирмы StatSoft, Inc.

Результаты и обсуждение

Характеристика основной группы до проведения склеропластики представлена в табл. 1.

С целью изучения влияния основных факторов риска, снижающих стабилизирующий эффект склеропластики, исследована взаимосвязь между биомеханическими свойствами склеры, уровнем ВГД и состоянием аккомодации глаза. Средние значения рефракции, офтальмотонуса, биометрических и биомеханических показателей глаз у пациентов

Таблица 2. Средние значения рефракции, офтальмотонуса, биометрических и биомеханических показателей глаз у пациентов с миопией после склеропластики и у пациентов с эметропией (контрольная группа), $M \pm \sigma$

Table 2. The average values of refraction, intraocular pressure, biometric and biomechanical indicators of the eyes in patients with myopia after scleroplasty and in patients with emmetropia (control group), $M \pm \sigma$

Показатели Indicators	Эметропия Emmetropic 46 глаз/eyes	Миопия (153 глаза) / Myopia (153 eyes)	
		средняя степень average degree 98 глаз/eyes	высокая степень high degree 55 глаз/eyes
Rf, дптр / Rf, D	- 0,1±0,17*	-4,8±1,3**	-8,28±2,5***
ПЗО, мм / APS eye, mm	22,6±0,9*	25,2±1,0**	26,2±1,77***
ЦТР, мкм / CT, micron	552±37,2*	549,8±37,1*	547,7±42*
ТС ₁ , мм / ST ₁ , mm	0,43±0,027*	0,42±0,041*	0,4±0,03**
ТС ₂ , мм / ST ₂ , mm	0,41±0,027*	0,38±0,043**	0,36±0,04***
P ₀ , мм рт.ст. / IOP, mmHg	13,9±2,4*	12,4±2,9*	10,6±1,7**
E ₀ , ¹ /мм ³ / Rigidity coefficient, ¹ /mm ³	0,0164±0,003*	0,012±0,0027**	0,01±0,0022**
P _{0E} , мм рт.ст. / IOP _E , mmHg	17,1±2,4*	17,4±3,4*	16,6±2,9*
δ, мм рт.ст. / δ, mmHg	237,2±36,2*	294,7±62,7**	313±86,8**

Примечание: различия между средними значениями, отмеченные значками * и **, ** и ***, статистически достоверны ($t > 2,0$; $p < 0,05$).

с миопией (153 глаза) после склеропластики, а также у пациентов с эметропией (контрольная группа) представлены в табл. 2.

Прогрессирование миопии сопровождалось не только увеличением переднезаднего размера глазного яблока, но и достоверным уменьшением толщины склеры, особенно при измерении ее толщины в проекции перехода плоской части цилиарного тела в хориоидею (ТС₂). Достоверные изменения по показателю ТС₂ отмечаются при средней степени миопии в сравнении с контрольной группой ($t > 2,0$; $p < 0,05$). Достоверное уменьшение толщины склеры в проекции ресничной части цилиарного тела (ТС₁) по сравнению с контрольной группой отмечалось только у пациентов с миопией высокой степени.

Учитывая более высокую информативность показателя ТС₂ в оценке степени миопии, данный показатель был выбран для определения напряжения в склеральной оболочке глаза, которую определяли по формуле Лапласа:

$$\delta = P_{0E} \times \text{ПЗО} / (4 \times \text{ТС}_2),$$

где P_{0E} — уровень ВГД (мм рт.ст.), измеренный с учетом ригидности корнеосклеральной оболочки глаза;

ПЗО — переднезадний размер глазного яблока (мм);

ТС₂ — толщина склеры, измеренная в проекции перехода плоской части цилиарного тела в хориоидею (мм).

Из табл. 2 видно, что при прогрессировании миопии увеличение ПЗО глаза и уменьшение толщины склеры сопровождаются достоверным снижением показателя ригидности корнеосклеральной оболочки глаза (E₀) и достоверным повышением показателя напряжения склеры (δ). Взаимосвязь между размером ПЗО глаза и показателем E₀ характеризовалась формулой: E₀ = 0,324 - 0,0008 × ПЗО, коэффициент корреляции (гх/у) был равен -0,4, при $p = 0,00002$.

Увеличение ПЗО глаза приводило также к достоверному увеличению напряжения склеры: $\delta = 15,35 \times \text{ПЗО} - 93,56$, коэффициент корреляции (гх/у) равен 0,46, при $p = 0,004$.

При измерении офтальмотонуса с учетом ригидности корнеосклеральной оболочки глаза у пациентов с миопией были выявлены значения истинного ВГД (P_{0E}) от 18 до 24,4 мм рт.ст. на 68 глазах — в 44,4% случаях. Из них на 18 (11,7%) глазах офтальмотонус был от 21,1 до 24,4 мм рт.ст., что свидетельствовало о наличии офтальмогипертензии. Известно, что диапазон верхней нормы у здоровых лиц встречается всего в 5-6% случаев [13].

Таблица 3. Средние и максимальные значения напряжения склеры при стационарной миопии (контрольная группа), (M±m)

Table 3. Mean and maximum values of sclera in stationary myopia (control group), (M±m)

Показатель Indicator	Слабая степень миопии Mild degree myopia 55 глаз/eyes		Средняя степень миопии Medium degree myopia 36 глаз/eyes		Высокая степень миопии High degree myopia 34 глаза/eyes	
	M±m	Max	M±m	Max	M±m	Max
δ, мм рт.ст. δ, mmHg	218,5±5,1	280,3	230±5,3	299,2	246,6±6,26	319,6

Таблица 4. Средние значения рефракции, офтальмотонуса, биометрических и биомеханических показателей глаз у пациентов с прогрессирующей миопией через 3 года после склеропластики и у лиц с эметропией (контрольная группа), M±σ

Table 4. The average values of refraction, intraocular pressure, biometric and biomechanical indicators of the eyes in patients with progressive myopia (36 eyes) 3 years after scleroplasty and in patients with emmetropia (control group), M±σ

Показатели Indicators	Эметропия Emmetropic 46 глаз/eyes	Прогрессирующая миопия после склеропластики Progressive myopia after scleroplasty 36 глаз/eyes
Rf, дптр / Rf, D	-0,1±0,17	-7,76±1,56
ПЗО, мм / APS eye, mm	22,6±0,9*	25,9±0,84*
ЦТР, мкм / CT, micron	552±37,2	529,7±25,6
ТС ₁ , мм / ST ₁ , mm	0,43±0,027*	0,4±0,03*
ТС ₂ , мм / ST ₂ , mm	0,41±0,027*	0,35±0,03**
P ₀ , мм рт.ст. / IOP, mmHg	13,9±2,4*	12,3±1,8*
E ₀ , ¹ /мм ³ / Rigidity coefficient, ¹ /mm ³	0,0164±0,003*	0,0093±0,0018**
P _{0E} , мм рт.ст. / IOP _E , mmHg	17,1±2,4*	18,4±2,3**
δ, мм рт.ст. / δ, mmHg	237,2±36,2*	340,1±71,9**

Примечание: различия между средними значениями в группах, которые отмечены значками * и **, статистически достоверны (t >2,0; p<0,05).

Поэтому выявление офтальмотонуса в диапазоне значений верхней нормы и в диапазоне умеренно повышенных значений у пациентов с миопией в данном исследовании мы расценивали как проявление офтальмогипертензии. Повышение офтальмотонуса сопровождалось увеличением напряжения склеры. Зависимость между величиной офтальмотонуса и напряжением склеры характеризовалась формулой: $\delta = 86,9 + 11,14 \times P_{0E}$, коэффициент корреляции (гх/у) между данными показателями был равен 0,59, при p=0,0001.

В табл. 3 представлены средние и максимальные значения напряжения склеры у пациентов со стационарной миопией (125 глаз). На основании

полученных результатов исследования биомеханических свойств склеры был разработан способ прогнозирования прогрессирования близорукости (патент РФ на изобретение № 2016139229 от 06.10.2016 г.), который основан на вычислении по формуле Лапласа напряжения склеры. Значение напряжения склеры у обследуемого сравнивают с контрольными показателями напряжения склеры, которые были получены у пациентов со стационарной миопией с учетом ее степени: 280 мм рт.ст. для миопии слабой степени, 300 мм рт.ст. для миопии средней степени, 320 мм рт.ст. для миопии высокой степени. При выявлении у обследуемого значений напряжения склеры выше контрольных

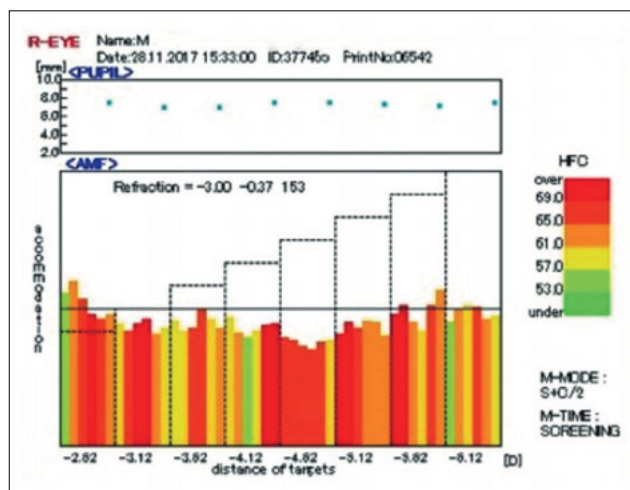


Рис. 1. Слабость аккомодации на фоне ПИНА

Fig. 1. The weakness of accommodation on the background of the CRTA

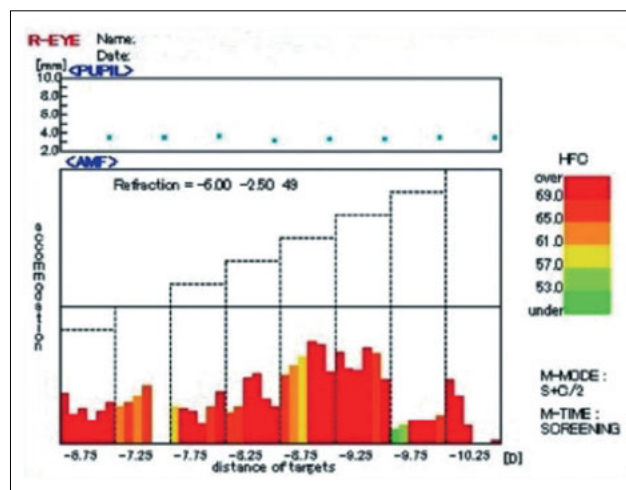


Рис. 2. Слабость аккомодации на фоне ПИНА и спазматической аккомодационной астенопии

Fig. 2. Accommodation weakness on the background of CRTA and spasmodic accommodative asthenopia

Таблица 5. Виды функционального нарушения аккомодации и значения ВГД у пациентов с прогрессирующей миопией после склеропластики (36 глаз)

Table 5. Types of functional disorders of accommodation and IOP values in patients with progressive myopia after scleroplasty (36 eyes)

Виды функционального нарушения аккомодации Types of functional disorders of accommodation	Частота встречаемости значений ВГД, n (%) глаз The frequency of occurrence of IOP, n (%) eyes	
	диапазон верхней нормы values in the range of the upper norm 18-21 мм рт.ст./mmHg	диапазон нижней и средней нормы values in the range of the lower and average standards 11-17 мм рт.ст./mm Hg
ПИНА / CRTA	12 (33,3)	6 (16,7)
ПИНА и слабость аккомодации CRTA and accommodation weakness	5 (13,9)	4 (11,1)
ПИНА, слабость аккомодации и спазматическая аккомодационная астенопия CRTA, accommodation weakness and spasmodic accommodative asthenopia	8 (22,2)	1 (2,8)
Итого / Total	25 (69,4)	11 (30,6)

показателей с учетом степени миопии и при показателе ригидности корнеосклеральной оболочки менее $0,01 \text{ }^1/\text{мм}^3$ — прогнозируют прогрессирование близорукости.

После склеропластики (153 глаза) при динамическом наблюдении через 1 год стационарная миопия была выявлена в 92% случаев (на 104 глазах), прогрессирующее течение — на 9 (8%) глазах. Через 3 года было выявлено прогрессирование миопии на 36 (31,9%) глазах.

В табл. 4 представлены средние значения рефракции, офтальмотонуса, биометрических и биоме-

ханических показателей 36 глаз пациентов с прогрессирующей миопией через 3 года после склеропластики. У пациентов с прогрессирующей миопией после склеропластики в отличие от пациентов с эметропией (контрольная группа) было выявлено достоверное уменьшение толщины склеры, повышение уровня ВГД ($P_{\text{ов}}$) и показателя напряжения склеры (δ).

Для прогнозирования перехода близорукости в прогрессирующую форму у пациентов с миопией после склеропластики были проведены исследования по выявлению функциональных нарушений

Таблица 6. Виды функционального нарушения аккомодации и значения истинного ВГД у пациентов со стационарной миопией (113 глаз)

Table 6. Types of functional disturbance of accommodation and the values of IOP in patients with stationary myopia (113 eyes)

Виды функционального нарушения аккомодации <i>Types of functional disorders of accommodation</i>	Частота встречаемости значений истинного ВГД в диапазоне нижней и средней нормы, n (%) глаз <i>The frequency of occurrence of true IOP values in the range of the lower and average standards, n (%) eyes</i>	Частота встречаемости значений истинного ВГД в диапазоне верхней нормы, n (%) глаз <i>The frequency of occurrence of true IOP values in the range of the upper norm, n (%) eyes</i>
ПИНА / CRTA	57 (50,4)	0
Слабость аккомодации <i>Accommodation weakness</i>	11 (9,7%)	0
ПИНА и слабость аккомодации <i>CRTA and accommodation weakness</i>	21 (18,6)	8 (7,1)
ПИНА, слабость аккомодации и спазматическая аккомодационная астиопия <i>CRTA, accommodation weakness and spasmodic accommodative asthenopia</i>	0	0
Итого / Total	89 (78,7)	8 (7,1)

аккомодации во взаимосвязи с уровнем офтальмотонуса. Необходимо отметить, что при исследовании аккомодационных нарушений у детей с прогрессирующей миопией после склеропластики (36 глаз) были выявлены дополнительно два вида нарушений: во-первых, сочетание ПИНА и слабости аккомодации, которое отмечалось на 9 (25%) глазах (рис. 1).

Во-вторых, отмечалась слабость аккомодации на фоне ПИНА и спазматической аккомодационной астиопии на 9 (25%) глазах (рис. 2). При этом только ПИНА отмечалась на 18 (50%) глазах.

Значения ВГД у пациентов с прогрессирующей миопией после склеропластики находились в диапазоне значений верхней нормы (P_{0E} или P_{0C} от 18 до 21 мм рт.ст.) и выше на 25 (69,4%) глазах. Из них на 10 (33,3%) глазах истинное ВГД находилось в диапазоне умеренно повышенных значений от 21 до 24,4 мм рт.ст. и свидетельствовало о наличии офтальмогипертензии. При сочетании слабости аккомодации, ПИНА и спазматической аккомодационной астиопии (на 9 глазах, в 25% случаев) повышение офтальмотонуса (P_{0E}) у пациентов с прогрессирующей миопией наблюдалось в 88,9% случаев (на 8 глазах). Значения истинного ВГД в диапазоне от 11 до 17 мм рт.ст. были выявлены на 6 (13,9%) глазах у пациентов с прогрессирующей миопией на фоне ПИНА, на 4 (11,1%) глазах — при сочетании ПИНА и слабости аккомодации и на 1 (2,8%) глазу — при сочетании ПИНА, слабости аккомодации и спазматической аккомодационной астиопии (табл. 5).

У 113 пациентов (113 глаз) контрольной группы со стационарной миопией слабой степени повышение офтальмотонуса до верхних значений диапазона нормы встречалось только в 7,1% случаев (8 глаз) и отмечалось только при сочетании слабости аккомодации и ПИНА (табл. 6). Аккомодограмма в контрольной группе была не нарушена только на 16 (14,2%) глазах.

Таким образом, между нарушением аккомодации, повышением офтальмотонуса и прогрессированием миопии отмечалась взаимосвязь.

На способ прогнозирования прогрессирования миопии по функциональному состоянию аккомодации и уровню офтальмотонуса получено положительное решение на выдачу патента на изобретение РФ по заявке № 2018113409 от 13.04.2018 г. Способ основан на выявлении ПИНА и слабости аккомодации у пациентов с миопией с помощью компьютерной аккомодографии на аккомодографе (Righton Speedy-K, США). Для анализа аккомодограммы рассчитывают коэффициенты аккомодационного ответа и микрофлюктуаций. Дополнительно измеряют роговично-компенсированное ВГД на анализаторе глазного ответа (ORA) с учетом вязкоэластичных свойств роговицы. При значениях ВГД, соответствующих верхнему диапазону нормы от 18 до 21 мм рт.ст. или выше, а также при величинах полученных коэффициентов аккомодационного ответа менее 0,4 и значениях коэффициентов микрофлюктуаций более 65 диагностируют офтальмогипертензионный синдром перенапряжения аккомодации, с учетом которого прогнозируют прогрессирование миопии.

Таблица 7. Средние значения аккомодографии до и после инстилляций 0,005% раствора латанопроста (Пролатана) при прогрессирующей миопии после склеропластики, $M \pm \sigma$ (36 пациентов)

Table 7. Average values of accommodation before and after instillation of a 0.005% solution of Latanoprost (Prolatan) with progressive myopia after scleroplasty, $M \pm \sigma$ (36 patients)

Показатели Indicators	Исходно Initial	На фоне Латанопроста Against the background of Latanoprost	p
P_{0E} , мм рт.ст. / IOP_E , mmHg	$19,9 \pm 1,5$	$15,0 \pm 1,6$	$<0,001$
E_0 , $^1/\text{мм}^3$ / Rigidity coefficient, $^1/\text{mm}^3$	$0,01 \pm 0,002$	$0,0121 \pm 0,0018$	$<0,05$
P_0 cc, мм рт.ст. / IOP cc, mmHg	$20,0 \pm 2,2$	$15,6 \pm 2,4$	$<0,001$
CH, мм рт.ст. / CH, mmHg	$10,5 \pm 1,5$	$11,6 \pm 1,2$	$<0,05$
δ , мм рт.ст. / δ , mmHg	$328,5 \pm 86,6^*$	$259,8 \pm 48,6^{**}$	$<0,001$
КАО, дптр / ARR, D	$0,30 \pm 0,2$	$0,46 \pm 0,28$	$<0,05$
КМФ, частота сокращений в 1 мин MC, frequency of contractions in 1 min	$64,5 \pm 4,0$	$60,9 \pm 4,5$	$<0,001$

Учитывая, что при прогрессирующей миопии отмечалось повышение истинного ВГД от 18 до 24,4 мм рт.ст. на 25 (69,4%) глазах, а при стационарной миопии только в 7,1% случаев (8 глаз), данное различие мы расценивали как проявление офтальмогипертензии при прогрессирующей миопии на фоне нарушения аккомодации (ПИНА, ПИНА в сочетании со слабостью аккомодации, ПИНА в сочетании со слабостью аккомодации и спазматической аккомодационной астенопией), что указывало на наличие офтальмогипертензионного синдрома перенапряжения аккомодации.

С целью нормализации офтальмотонуса и улучшения состояния аккомодации в комплексном лечении прогрессирующей миопии применяли инстилляцию 0,005% раствора латанопроста (Пролатана). Пролатан разрешен Минздравом РФ к применению с 1 года жизни (регистрационный номер: ЛП-002748 от 10.12.2014 г.). Выбор данного препарата для лечения ПИНА на фоне слабости аккомодации и повышенного уровня ВГД был обусловлен, во-первых, возможностью назначения данного лекарственного препарата для лечения офтальмогипертензии, во-вторых, для улучшения работы аккомодационного аппарата глаза за счет расслабляющего действия простагландинов F2 на мышечный аппарат цилиарного тела [20], в-третьих, для улучшения процессов метаболизма в ресничном теле за счет улучшения увеосклерального пути оттока водянистой влаги [20-22], улучшения гемодинамики глаза [23]. Инстилляцией 0,005% раствора латанопроста (Пролатан) назначали по 1 капле вечером в течение 1 месяца. Отрицательных побочных действий лекарственного препарата у детей не выявлено.

Из табл. 7 видно, что применение 0,005% раствора латанопроста (Пролатана) привело к достоверному снижению офтальмотонуса до средних значений нормы и коэффициента микрофлюктуаций

цилиарного тела (КМФ), к достоверному повышению значения показателя ригидности корнеосклеральной оболочки глаза и коэффициента аккомодационного ответа.

В результате лечения достигнуть стабилизации миопии удалось на 30 (83,3%) глазах в течение последующих 2 лет наблюдений, а прогрессирующее течение сохранялось на 6 (16,7%) глазах. На способ применения 0,005% раствора латанопроста в лечении ПИНА на фоне слабости аккомодации с повышенным уровнем офтальмотонуса у пациентов с миопией получено положительное решение на выдачу патента РФ на изобретение по заявке № 2018126653 от 19.07.2018 г.

Закключение

Замедление темпа прогрессирования миопии после склероукрепляющих операций отмечается у большинства прооперированных пациентов — в 92% случаев. Максимальный стабилизирующий эффект склеропластики отмечается через 1 год после операции. Через 3 года стабилизирующий эффект склеропластических операций снижается до 76,5%.

Сочетание слабости аккомодации, ПИНА и значений роговично-компенсированного ВГД в диапазоне от 18 мм рт.ст. и выше указывает на наличие офтальмогипертензионного синдрома перенапряжения аккомодации, что способствует прогрессированию миопии.

Применение в инстилляциях 0,005% раствора латанопроста (Пролатана) в комплексном лечении приводит к стабилизации миопии вследствие достоверного снижения и нормализации ВГД, достоверного повышения значений показателей, отражающих биомеханические свойства корнеосклеральной оболочки, и улучшения состояния аккомодации глаза.

Литература

- Деев Л.А., Нивеницын Э.Л., Третьяков А.Н., Лопашин П.Н., Волосенкова М.В. Анатомические параметры глаз при эметропии и различной степени миопической рефракции. *Вестник офтальмологии*. 2015; 5:32-36.
- Vitale S., Sperduto R.D., Ferris F.L. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(12):1632-1639.
- Saw S.M., Katz J., Schein O.D., Chew S.J., Chan T.K. Epidemiology of myopia. *Epidemiol Rev*. 1996; 18:175-187.
- Сомов Е.Е. Введение в клиническую офтальмологию. СПб.; 1993. 198 с.
- Жабина О.А., Вудс Е.А., Плюхова А.А. Современный взгляд на миопическую макулопатию. *Вестник офтальмологии*. 2016; 1:85-90.
- Труфанова Л.П., Балалин С.В. Влияние привычно-избыточного напряжения аккомодации на внутриглазное давление и биомеханические свойства роговицы у детей с миопией. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017; 6:209-211.
- Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Тонус аккомодации при миопии и его возможное прогностическое значение. *Вестник офтальмологии*. 2012; 2:34-37.
- Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Состояние привычного тонуса и тонуса покоя аккомодации у детей и подростков на фоне аппаратного лечения близорукости. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 5(2):59-62.
- Тарасова Н.А. Различные виды расстройств аккомодации при миопии и критерии их дифференциальной диагностики. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2012; 1:40-44.
- Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л. и др. Эффективность терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2010; 2:17-19.
- Страхов В.В., Гулидова Е.Г., Алексеев В.В. Особенности течения и мониторинг прогрессирующей миопии в зависимости от офтальмотонуса. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 4:66-70.
- Страхов В.В., Гулидова Е.Г. Особенности прогрессирования миопии на фоне различного уровня ВГД. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2011; 1:15-19.
- Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Мартынова Е.Б. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции. *Клиническая офтальмология*. 2001; 2(2):38-40.
- Фокин В.П., Балалин С.В., Борискина Л.Н. Толерантность и интолерантность зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. Волгоград; 2016. 208 с.
- Труфанова Л.П., Фокин В.П., Балалин С.В. Напряжение корнеосклеральной оболочки глаза при миопии. *Вестник Тамбовского университета*. 2016; 21(4):1698-1700.
- Труфанова Л.П., Балалин С.В. Влияние различных факторов на напряжение склеры при аметропии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016; 5:198-201.
- Гулидова Е.Г., Страхов В.В., Минеева Л.А. Гипотензивный эффект ирифрина. *Офтальмологические ведомости*. 2009; 1:47-50.
- Косарев С.Н. Гипотензивное лазерное воздействие в системе массового лечения прогрессирующей миопии. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 14(133):197-202.
- Аккомодация: руководство для врачей. Под ред. Л.А. Катаргиной. М.; 2012. 136 с.
- Alm A., Nilsson S.F. Uveoscleral outflow – a review. *Exper Eye Res*. 2009; 88(4):760-768. doi: 10.1016/j.exer.2008.12.012
- Linden C., Nuija E., Alm A. Effects of intraocular pressure restoration and blood aqueous barrier after long-term treatment with latanoprost in POAG and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81(5):370-372.
- Harris A., Garzozzi Y.J., McCranor L., Rechtman E., Yung C.W., Siesky B. The effect of latanoprost on ocular blood flow. *Int Ophthalmol*. 2009; 29(1):19-26. doi: 10.1007/s10792-008-9190-x
- Kiyoshi Ishii, Atsuo Tomidokoro, Miyuki Nagahara, Yasuhiro Tamaki, Mikiko Kanno, Yasuhiro Fukaya, Makoto Araie Effects of topical latanoprost on optic nerve head circulation in rabbits, monkeys, and humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 2957-2963.

References

- Deyev L.A., Nivenitsyn E.L., Tret'yakov A.N., Lopashinov P.N., Volosenkova M.V. Anatomical parameters of the eyes with emmetropia and varying degrees of myopic refraction. *Vestn. oftalmol*. 2015; 5:32-36. (In Russ.).
- Vitale S., Sperduto R.D., Ferris F.L. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(12):1632-1639.
- Saw S.M., Katz J., Schein O.D., Chew S.J., Chan T.K. Epidemiology of myopia. *Epidemiol Rev*. 1996; 18:175-187.
- Somov E.E. Vvedeniye v klinicheskuyu oftal'mologiyu. [Introduction to Clinical Ophthalmology]. Saint-Petersburg; 1993. 198 p. (In Russ.).
- Zhabina O.A., Vuds E.A., Plyukhova A.A. Modern view of myopic maculopathy. *Vestn oftalmol*. 2016; 1:85-90. (In Russ.).
- Trufanova L.P., Balalin S.V. The effect of habitual excess tension of accommodation on intraocular pressure and biomechanical properties of the cornea in children with myopia. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2017; 6:209-211. (In Russ.).
- Tarutta E.P., Tarasova N.A. Tonus of accommodation in myopia and its possible prognostic value. *Vestn. oftalmol*. 2012; 2:34-37. (In Russ.).
- Tarutta E.P., Tarasova N.A. The state of habitual tone and rest tone of accommodation in children and adolescents on the background of the hardware treatment of myopia. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2012; 5(2): 59-62. (In Russ.).
- Tarasova N.A. Different types of accommodation disorders in myopia and criteria for their differential diagnosis. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2012; 1:40-44. (In Russ.).
- Vorontsova T.N., Brzheskiy V.V., Yefimova E.L. et al. Effectiveness of treatment of habitual excess voltage of accommodation in children. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2010; 2:17-19. (In Russ.).
- Strakhov V.V., Gulidova E.G., Alekseyev V.V. Features of the course and monitoring of progressive myopia depending on the IOP. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2011; 4:66-70. (In Russ.).
- Strakhov V.V., Gulidova E.G. Features of the progression of myopia on the background of different levels of IOP. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2011; 1:15-19. (In Russ.).
- Alekseyev V.N., Egorov E.A., Martynova E.B. On the distribution of intraocular pressure levels in a normal population. *Klin oftalmol*. 2001; 2(2):38-40. (In Russ.).
- Fokin V.P., Balalin S.V., Borisikina L.N. Tolerantnost' i intolerantnost' zritel'nogo nerva pri pervichnoy otkrytougol'noy glaukome. [Tolerance and intolerance of the optic nerve in primary open-angle glaucoma]. Volgograd; 2016. 208 p. (In Russ.).
- Trufanova L.P., Fokin V.P., Balalin S.V. The tension of the corneal scleral shell of the eye for myopia. *Vestn Tambovskogo universiteta*. 2016; 21(4):1698-1700. (In Russ.).
- Trufanova L.P., Balalin S.V. The influence of various factors on sclera tension in ametropia. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2016; 5:198-201. (In Russ.).
- Gulidova E.G., Strakhov V.V., Mineyeva L.A. Hypotensive effect of irifrin. *Oftal'mol vedomosti*. 2009; 1:47-50. (In Russ.).
- Kosarev S.N. Hypotensive laser exposure in the system of mass treatment of progressive myopia. *Vestn. Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011; 14(133):197-202. (In Russ.).
- Akkomodatsiya: rukovodstvo dlya vrachey [Accommodation: a guide for doctors] Ed. by L.A. Katargina. Moscow; 2012. 136 p. (In Russ.).
- Alm A., Nilsson S.F. Uveoscleral outflow – a review. *Exper Eye Res*. 2009; 88(4):760-768. doi: 10.1016/j.exer.2008.12.012
- Linden C., Nuija E., Alm A. Effects of intraocular pressure restoration and blood aqueous barrier after long-term treatment with latanoprost in POAG and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81(5):370-372.
- Harris A., Garzozzi Y.J., McCranor L., Rechtman E., Yung C.W., Siesky B. The effect of latanoprost on ocular blood flow. *Int Ophthalmol*. 2009; 29(1):19-26. doi: 10.1007/s10792-008-9190-x
- Kiyoshi Ishii, Atsuo Tomidokoro, Miyuki Nagahara, Yasuhiro Tamaki, Mikiko Kanno, Yasuhiro Fukaya, Makoto Araie Effects of topical latanoprost on optic nerve head circulation in rabbits, monkeys, and humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 2957-2963.

Поступила / Received / 21.02.2019

Роль индексов компьютерной периметрии в оценке стадий глаукомного процесса

Запорожец Л.А., врач-офтальмолог¹;

Мартынова Е.Б., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии²;

Левко М.А., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии²;

Малеванная О.А., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии².

¹ГБУЗ ЛОКБ, «Ленинградская областная клиническая больница», 194291, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45;

²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Запорожец Л.А., Мартынова Е.Б., Левко М.А., Малеванная О.А. Роль индексов компьютерной периметрии в оценке стадий глаукомного процесса. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(2):38-46.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить роль индексов компьютерного анализатора поля зрения «Ostorus» в оценке стадий глаукомного процесса.

Успешное лечение первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) во многом зависит от возможности надежного контроля его эффективности. Система раннего выявления и мониторинга ПОУГ имеет существенные проблемы: недостаточный охват населения диспансеризацией, низкое качество осмотра больных с ПОУГ на уровне амбулаторно-поликлинического звена. Стандартная автоматизированная периметрия (SAP) является «золотым» стандартом в диагностике глаукомы и целесообразна при пожизненной диспансеризации больных ПОУГ. До настоящего времени практикующие офтальмологи не в полной степени используют все возможности этого метода для определения стадий ПОУГ.

МЕТОДЫ. В исследование принимали участие 150 больных ПОУГ (284 глаза). По результатам исследования у 102 пациентов (193 глаза) были определены критерии исключения, влияющие на достоверность показателей SAP. Полученные результаты оценивались у 48 больных (27 (56,3%) женщин, 21 (43,7%) мужчина; средний возраст $64 \pm 10,2$ года ($\sigma = 0,036$); 91 глаз) с ПОУГ сроком не менее 2-х лет. В контрольную группу вошли 26 человек (52 глаза) —

16 (61,5%) женщин; 10 (38,5%) мужчин; средний возраст $61 \pm 9,0$ лет ($\sigma = 0,030$). Всем больным проводилось исследование центрального поля зрения на периметре Ostorus-101 (Швейцария) по программе G2 (глаукомный тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наиболее значимым для определения стадии глаукомы является индекс скорректированной вариабельности дефектов (CLV) компьютерного анализатора поля зрения Ostorus. Значение показателя CLV менее 8 дБ определяет больных, не страдающих глаукомой. Интервал CLV от 8,1 дБ до 19,0 дБ соответствует I стадии ПОУГ, от 19,1 дБ до 36,0 дБ — II стадии ПОУГ и показатель CLV более 36,1 дБ — соответствует III стадии ПОУГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Определение стадии глаукомы можно проводить не только по локализации и глубине скотом в центральном поле зрения, но и на основе оценки статистических индексов, имеющихся в ряде моделей автоматизированных периметров. На этой основе предложен скрининговый метод определения стадии глаукомы, актуальный в условиях амбулаторно-поликлинического звена офтальмологической службы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная глаукома, классификация глаукомы, компьютерная периметрия, глобальные индексы.

Для контактов:

Левко Михаил Александрович, e-mail: levko11@mail.ru

ENGLISH

Computer perimetry indices in glaucoma stage assessment

ZAPOROZHETS L.A., M.D.¹;MARTYNOVA E.B., Ph.D, Associate professor, Department of Ophthalmology²;LEVKO M.A., Ph.D., Associate professor, Department of Ophthalmology²;MALEVANNAYA O.A., Ph.D, Associate professor, Department of Ophthalmology².¹“Leningrad Regional Clinical Hospital”, 45 Lunacharsky Ave, Saint-Petersburg, Russian Federation, 194291;²“I.I. Mechnikov North-Western State Medical University”, 41 Kirochnaya st., Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Zaporozhets L.A., Martynova E.B., Levko M.A., Malevannaya O.A. Computer perimetry indices in glaucoma stage assessment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):38-46.

Abstract

PURPOSE: To study the role of Octopus computer visual field indices in assessing the stages of the glaucomatous process.

Successful treatment of primary open-angle glaucoma (POAG) largely depends on the possibility of reliable control of its effectiveness. The system of POAG early detection and monitoring has significant problems: insufficient clinical coverage of the population, poor quality of patients' examination at the outpatient level. Standard automated perimetry (SAP) is the golden standard in glaucoma diagnosis and is suitable for a life-long clinical examination of POAG patients. Currently, ophthalmologists do not fully use all the features of this method to determine the stages of POAG.

METHODS: The study included 150 patients with POAG (284 eyes). According to the results of the study in 102 patients with POAG (193 eyes), exclusion criteria that affect the reliability of SAP indicators were identified.The results were evaluated in 48 patients (91 eyes) with POAG diagnosed at least 2 years prior. This group included 27 women (56.3%) and 21 men (43.7%), the average age of patients was 64±10.2 ($\sigma=0.036$). The control group consistedof 26 people (52 eyes) — 16 women (61.5%) and 10 men (38.5%). The average age of these subjects was 61±9.0 years. ($\sigma=0.030$). All patients underwent a study of the central visual field on the Octopus-101 perimeter (Switzerland), G2 program (glaucomatous test).**RESULTS:** The corrected loss variance index (CLV) of the Octopus computer visual field analyzer is the most important for determining of the stage of glaucoma. The CLV index less than 8 dB is found in patients without glaucoma. The CLV index interval from 8.1 dB to 19.0 dB corresponds to stage I of POAG, from 19.1 dB to 36.0 dB — to stage II of POAG and the CLV index value of more than 36.1 dB corresponds to stage III of POAG.**CONCLUSION:** Glaucoma stage of can be determined not only by the location and depth of the central visual field loss but also based on the evaluation of statistical indicators available in a number of models of automated perimeters. Based on that, we propose a screening method for glaucoma stage assessment in outpatient clinic conditions.**KEYWORDS:** primary glaucoma, glaucoma classification, computer perimetry, global indices.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) остается основной причиной инвалидности по зрению и слепоты [1].

Успешное лечение ПОУГ во многом зависит от возможности надежного контроля его эффективности. Система раннего выявления и мониторинга ПОУГ в настоящее время остается одним из приоритетных направлений офтальмологии. Однако в ней имеются существенные проблемы: недостаточный охват населения диспансеризацией, низкое качество осмотра больных с ПОУГ на уровне амбулаторно-поликлинического звена, недостаточная информированность по поводу заболевания и, соответственно, отсутствие мотивации пациентов к дальнейшему мониторингу и лечению.

Важной задачей является реорганизация системы диспансеризации больных глаукомой, учитывающей как накопленный опыт, так и современные тенденции [2].

Именно современные тенденции могут служить объективным дополнением к стандартному традиционному обследованию больных глаукомой.

Используемая стандартная автоматизированная периметрия (SAP), выполняемая с помощью компьютерных анализаторов поля зрения Humphrey, Octopus или других моделей автоматизированных компьютерных периметров, уже более 25 лет является «золотым» стандартом в диагностике глаукомы и целесообразна при пожизненной диспансеризации больных ПОУГ.

Frequency-Doubling Technology perimetry (FDT) — периметрия с удвоенной пространственной частотой — также может претендовать на значимое место в массовом скрининге на глаукому и, возможно, будет полезна для мониторинга поля зрения при глаукоме [3], что было отмечено на первой согласительной встрече Всемирной глаукомной ассоциации (AIGS) в 2004 году и симпозиуме в рамках Международного конгресса по глаукоме в 2007 году, посвященных обсуждению новейших специфических периметрических методов (SWAP и FDT). Экспертами было вынесено заключение, в котором, в частности, отмечалось, что результаты FDT-периметрии показали высокие уровни чувствительности и специфичности, не уступая по этим показателям данным «золотого» стандарта периметрии — периметрии по Humphrey [4-9].

Однако следует отметить, что на уровне амбулаторно-поликлинического звена офтальмологи до настоящего времени работают на основании классификации А.П. Нестерова и А.Я. Бунина (1975). Определение стадий ПОУТ осуществляется по результатам кинетической периметрии и отличается высокой степенью субъективности: I стадия соответствует нормальной границе поля зрения (без учета парацентральных скотом), II стадия — от нормальных значений границы поля зрения до 15° от точки фиксации, III стадия соответствует границам от 15° до 0°, IV стадия в ряде случаев характеризуется острым полем зрения с височной стороны.

Внедрение в офтальмологическую практику стандартной автоматизированной периметрии (SAP) способствует более высокой степени объективности при оценке стадий глаукомы. До настоящего времени практикующие офтальмологи не в полной степени используют все возможности этого метода для определения стадий ПОУТ.

Цель настоящего исследования — изучить роль индексов компьютерного анализатора поля зрения Ostorpus в оценке стадий глаукомного процесса.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе консультативно-поликлинического отделения Ленинградской областной клинической больницы. В исследование принимали участие 150 больных ПОУТ (284 глаза), из них 87 (58%) женщин и 63 (42%) мужчины. Средний возраст больных составил $64 \pm 10,2$ года ($\sigma = 0,036$). Для сравнения была создана контрольная группа в количестве 26 человек (52 глаза) из них 16 (62%) женщин и 10 (38%) мужчин, что примерно сопоставимо с данными основной группы обследуемых. Средний возраст испытуемых составил $61 \pm 9,0$ лет ($\sigma = 0,030$). В составе этой группы были больные, которые обратились к офтальмологу по поводу других заболеваний глаз (патология рефракции, заболевания век, конъюнктивит,

начальная катаракта), но были обследованы в соответствии со стандартной схемой обследования пациента с глаукомой.

Всем больным проводилось исследование центрального поля зрения на периметре Ostorpus-101 (Швейцария) по программе G2 (глаукомный тест). Общеизвестно, что «золотым» стандартом в оценке полей зрения при глаукоме являются показатели автоматизированного периметра Humphrey, в том числе значения средней светочувствительности сетчатки (MS) и среднего дефекта (MD). Значения статистических индексов анализатора полей зрения Ostorpus сопоставимы со значениями периметра Humphrey, что представлено в табл. 1.

У всех больных проводилось измерение внутриглазного давления (ВГД) с помощью тонометрии по Маклакову. Среднегодовой уровень ВГД был достигнут консервативным, лазерным или хирургическим лечением и соответствовал рекомендуемому: у пациентов с начальной (I) стадией глаукомы он составил 22-24 мм рт.ст., у пациентов с развитой (II) стадией — 19-21 мм рт.ст. и у пациентов с далеко зашедшей (III) стадией — 16-18 мм рт.ст. [10].

Морфометрическая оценка состояния диска зрительного нерва методом томографии на гейдельбергском ретинальном томографе (HRT II, «Heidelberg Engineering», Германия) проводилась выборочным пациентам, что было связано с отсутствием аппарата на территории Ленинградской области. Невозможность использовать данные HRT при оценке состояния диска зрительного нерва в масштабе Ленинградской области сконцентрировала внимание на оценке его офтальмоскопических параметров.

Обработка полученных данных проводилась в программе Statistica 6.

Результаты

Анализ полученных данных исследования кинетической и стандартной автоматизированной компьютерной периметрий проводился поэтапно с учетом общепринятой до настоящего времени классификации А.П. Нестерова - А.Я. Бунина (1975). Как известно, основой разделения на стадии в этой классификации стала кинетическая периметрия, распространенная повсеместно. Данные кинетической периметрии оценивались по суммарному полю зрения в восьми меридианах (нормальный суммарный показатель — 530° с соответствующим его снижением при переходе в последующую стадию).

При определении стадийности глаукомного процесса у 150 больных (284 глаза) с применением методов стандартной автоматизированной периметрии и анализа статистических индексов, достоверность этой классификации была проанализирована с помощью современных диагностических возможностей.

Таблица 1. Сопоставимость индексов автоматизированных периметров Humphrey и Octopus
 Table 1. Comparability of the indices of the automated perimeters Humphrey and Octopus

Humphrey (дБ/dB)	Octopus (дБ/dB)
MS средняя светочувствительность <i>mean sensitivity</i> 25-32	MS средняя светочувствительность <i>mean sensitivity</i> 25-32
MD средняя девиация более <i>mean deviation over</i> «-»2	MD средняя девиация более <i>mean deviation over</i> «-»2 — «+»2
PSD стандартное отклонение паттерна <i>pattern standard deviation</i> до 6	LV вариабельность дефектов <i>loss variance</i> 0-6
SF краткосрочные колебания <i>short-term fluctuations</i> 1,5-2,5	SF краткосрочные колебания <i>short-term fluctuations</i> 1,5-2,5
CPSD корректированное стандартное отклонение паттерна <i>corrected pattern standard deviation</i> до 4	CLV корректированная вариабельность дефектов <i>corrected loss variance</i> 0-4

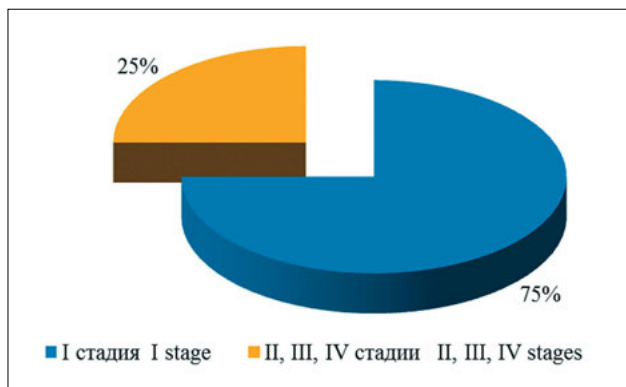


Рис. 1. Чувствительность кинетической периметрии при определении I стадии ПОУГ

Fig. 1. Kinetic perimetry sensitivity when determining stage I of POAG

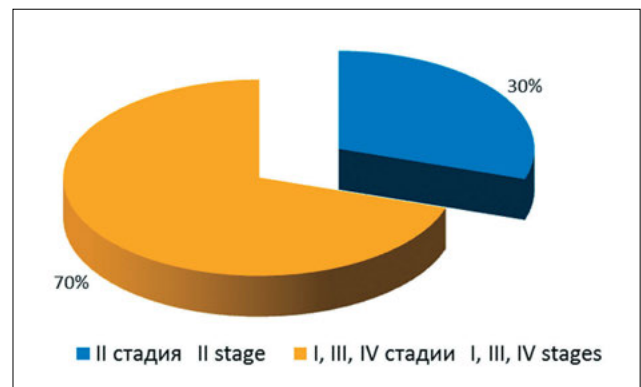


Рис. 2. Чувствительность кинетической периметрии при определении II стадии ПОУГ

Fig. 2. Kinetic perimetry sensitivity when determining stage II of POAG

Представленная первая серия рисунков (рис. 1-4) определяет чувствительность (долю позитивных результатов теста в группе больных) кинетической периметрии в процессе разделения глаукомного процесса по стадиям. В данном случае чувствительность — это доля больных, имеющих ПОУГ соответствующей стадии по данным кинетической периметрии.

Как видно из рис. 1-4, высокий процент ошибки имел место при всех стадиях глаукомы, особенно при определении II и IV стадий. Чувствительность

кинетической периметрии при определении I и III стадий в процентном отношении была достаточно высокой ($p < 0,05$).

Вторая серия рисунков (рис. 5-8) показывает специфичность (долю негативных результатов теста в группе больных) кинетической периметрии при определении стадий ПОУГ в соответствии с классификацией А.П. Нестерова - А.Я. Бунина (1975). Специфичностью в этом исследовании является доля больных, у которых данная стадия глаукомного процесса не подтверждалась.

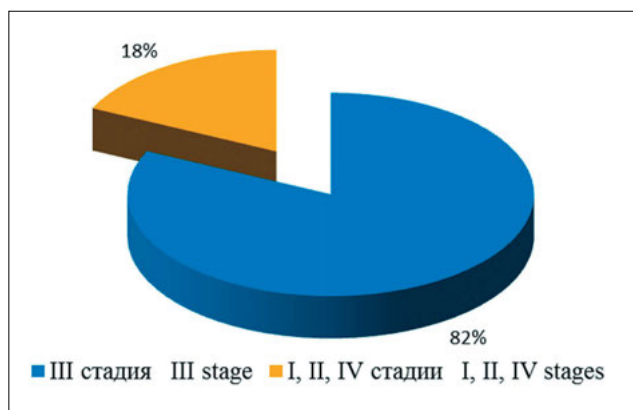


Рис. 3. Чувствительность кинетической периметрии при определении III стадии ПОУГ

Fig. 3. Kinetic perimetry sensitivity when determining stage III POAG

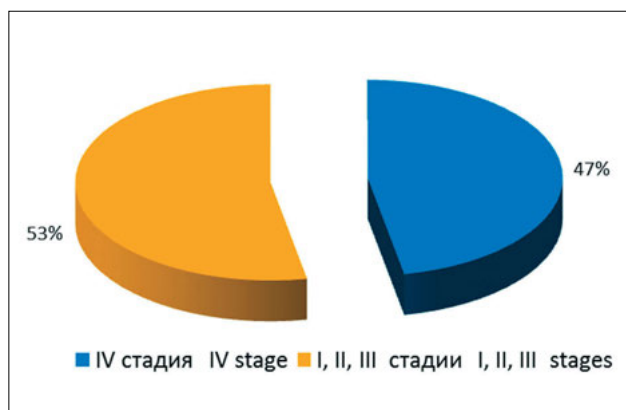


Рис. 4. Чувствительность кинетической периметрии при определении IV стадии ПОУГ

Fig. 4. Kinetic perimetry sensitivity in determining stage IV of POAG

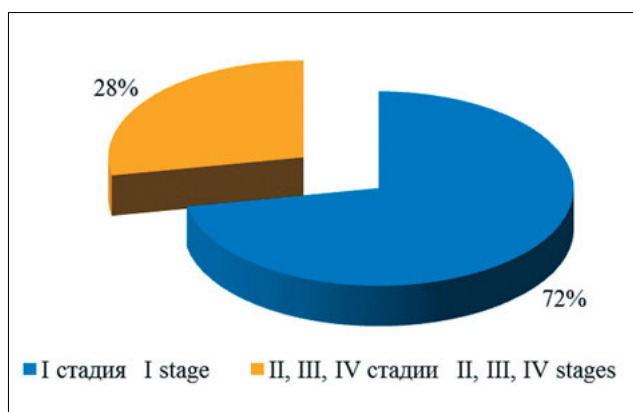


Рис. 5. Специфичность кинетической периметрии при определении I стадии ПОУГ

Fig. 5. Kinetic perimetry specificity in determining stage I of POAG

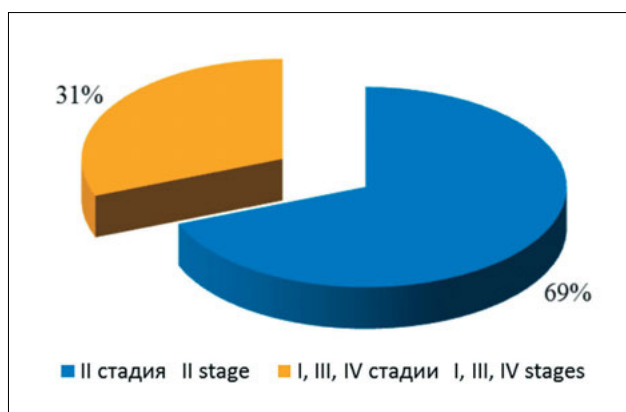


Рис. 6. Специфичность кинетической периметрии при определении II стадии ПОУГ

Fig. 6. Kinetic perimetry specificity in determining stage II of POAG

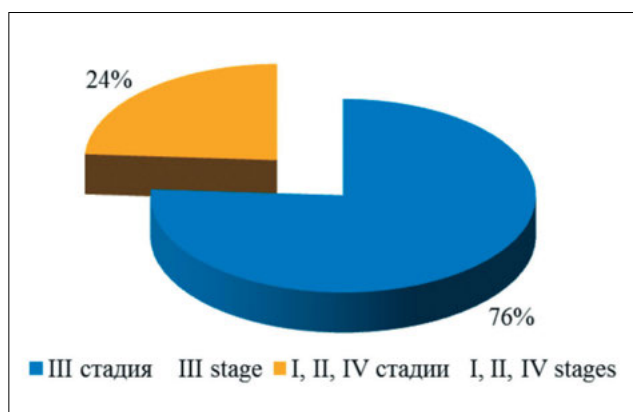


Рис. 7. Специфичность кинетической периметрии при определении III стадии ПОУГ

Fig. 7. Kinetic perimetry specificity in determining stage III of POAG

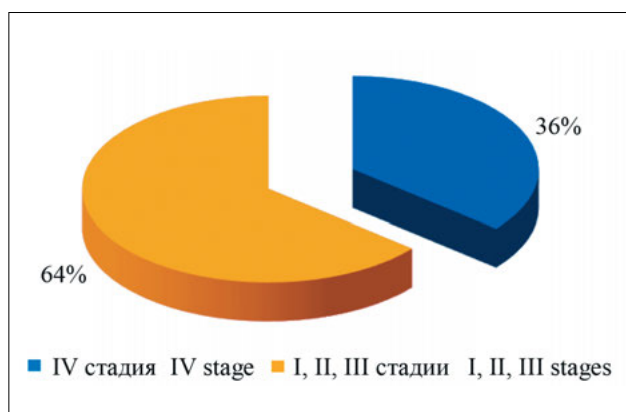


Рис. 8. Специфичность кинетической периметрии при определении IV стадии ПОУГ

Fig. 8. Kinetic perimetry specificity in determining stage IV of POAG

Таблица 2. Распределение глаз больных по стадиям глаукомы

Table 2. Distribution of the patients eye by stages of glaucoma

Стадия ПОУГ POAG stage	Абсолютное число глаз Total number of eyes	%
I	52	57%
II	26	28,6%
III	13	14,4%
Всего / Total	91	100%

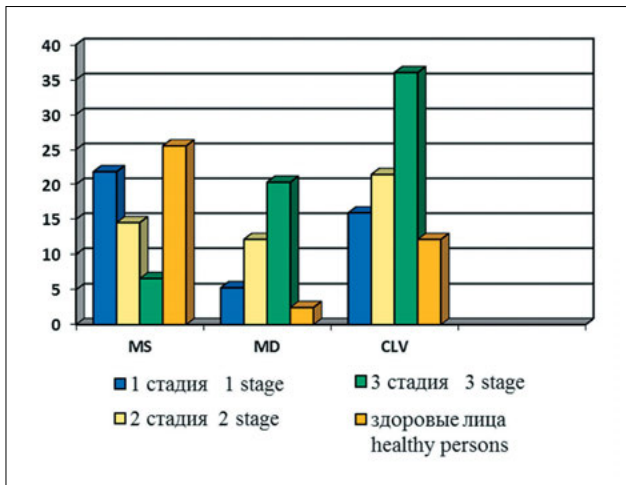


Рис. 9. Распределение индексов автоматизированной компьютерной периметрии у больных ПОУГ и здоровых лиц (дБ)

Fig. 9. Distribution of automated computer perimetry indices in patients with POAG and healthy individuals (dB)

Как видно из рис. 5-8, получена низкая специфичность при определении всех стадий глаукомного процесса, особенно II и IV, и более высокая специфичность в отношении I и III стадий ПОУГ ($p < 0,05$).

Полученные результаты кинетической периметрии указывают на необходимость оценки показателей SAP, углубляющих и уточняющих необходимые параметры, на основании которых с применением кластерного анализа проводилось формирование математически рассчитанных стадий глаукомы.

Оценка центрального поля зрения, проведенная с помощью периметра «Осториус» у больных с ПОУГ и у лиц контрольной группы, подверглась статистическому анализу, заложенному в самой системе периметра. Из анализа автоматически были исключены 102 пациента (193 глаза), имеющих фактор ошибки измерения (RF-фактор) выше 15%, неполные вводные цифровые данные, а также лица с глаукомой IV стадии, то есть дальнейшее исследование проводилось у 48 больных ПОУГ (91 глаз), из них 27 (56,3%) женщин, 21 (43,7%) мужчина, средний

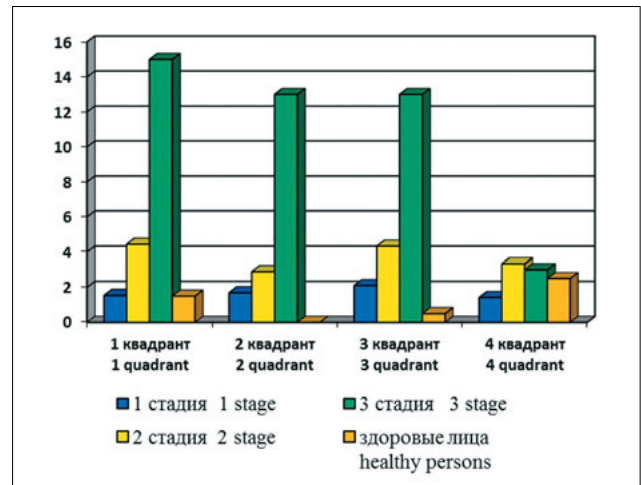


Рис. 10. Распределение скотом в центральном поле зрения у больных ПОУГ и здоровых лиц

Fig. 10. Distribution of central visual field defects in patients with POAG and healthy individuals

возраст $64 \pm 10,2$ года ($\sigma = 0,036$). Распределение глаз больных, подлежащих статистическому анализу, приведено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, наибольшее количество глаз было с I стадией ПОУГ — 52 (57,0%) глаза, с II и III стадиями — 26 (28,6%) глаз и 13 (14,4%) глаз соответственно. В контрольной группе (26 человек, 52 глаза) количество исследуемых глаз соответствовало количеству глаз больных ПОУГ с начальной стадией глаукомы.

На первом этапе исследования оценивалась достоверность различий в показателях SAP у больных с разными стадиями ПОУГ. Результаты приведены на рис. 9, 10.

Статистически достоверные различия для пациентов, страдающих ПОУГ I, II, III, стадий, и контрольной группы ($p = 0,002$) выявлены для следующих показателей автоматизированной компьютерной периметрии: средняя светочувствительность сетчатки (MS), средний дефект (MD), скорректированная вариабельность дефектов (CLV) и для скотом,

Таблица 3. Распределение показателей экскавации ДЗН по стадиям у больных ПОУГ и здоровых лиц
 Table 3. Distribution of indicators of the optic disk excavation according to the stages of POAG patients and healthy individuals

Показатель (относительные единицы) Indicator (relative units)	Стадии ПОУГ Stages of POAG			Группа контроля Control group (4)	F	p	Межгрупповые различия по Шеффе Between-group differences by Scheffe
	I (1)	II (2)	III (3)				
Экскавация ДЗН Optic disk excavation	0,52	0,81	1,0	0,46	9,15	0,002	4-1/2-3

Примечание: оценка различий средних с помощью дисперсионного анализа, где F — значение дисперсионного анализа; p — достоверность различий.

Межгрупповые различия оценены по методу Шеффе:

«-» — различий между группами нет;

«/» — имеются достоверные различия между группами.

Note: assessment of mean differences using analysis of variance, where F is the value of analysis of variance;

p — significance of differences.

Intergroup differences were evaluated according to Scheffe's method:

“-” — there are no differences between groups;

«/» — there are significant differences between groups.

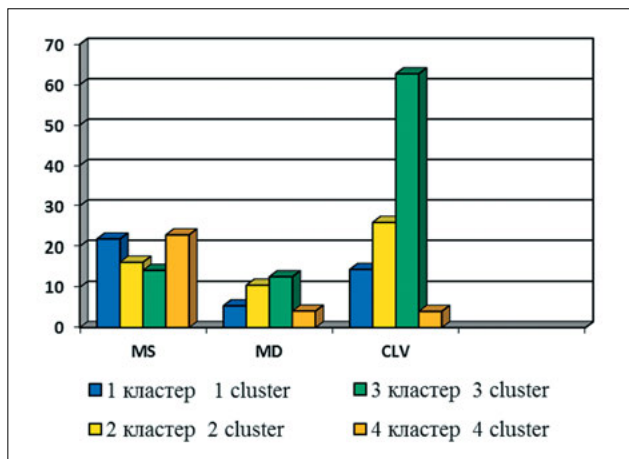


Рис. 11. Распределение индексов автоматизированной компьютерной периметрии в выделенных кластерах у больных ПОУГ и здоровых лиц (дБ)

Fig. 11. Distribution of automated computer perimetry indices in selected clusters in patients with POAG and healthy individuals (dB)

локализованных в 1-м (верхненосовом), 2-м (верхневисочном) и 3-м (нижненосовом) квадрантах поля зрения. В 4-м (нижневисочном) квадранте различия недостоверны.

Следующим представлен расчет статистической достоверности различий для экскавации ДЗН, определенной с помощью различных методов офтальмоскопии и выраженной в относительных единицах (табл. 3).

Состояние экскавации ДЗН не имеет статистически достоверных различий у здоровых лиц и больных глаукомой I стадии, такие же результаты

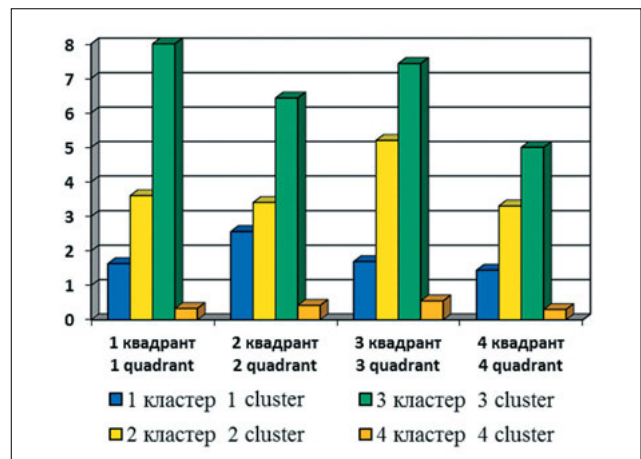


Рис. 12. Распределение скотом в центральном поле зрения в выделенных кластерах у больных ПОУГ и здоровых лиц

Fig. 12. Distribution of the central visual field defects in selected clusters in patients with POAG and healthy individuals

аналогичны для больных с II и III стадиями ПОУГ, что требует уточнения данных дискоскопии методом гейдельбергской ретинальной томографии (HRT) или оптической когерентной томографии (ОСТ).

На втором этапе исследования с целью разработки критериев точной диагностики стадий глаукомы (кроме IV стадии) проведен кластерный анализ у 48 больных ПОУГ (91 глаз) и у здоровых лиц. Его целью является нахождение схожих объектов в выборке, их упорядочивание в сравнительно однородные группы и «автоматическая классификация». Результаты представлены на рис. 11 и 12.

Таблица 4. Распределение больных по экскавации ДЗН в выделенных кластерах
 Table 4. The distribution of patients by the optic disc excavation in selected clusters

Показатель (относительные единицы) Indicator (relative units)	Кластеры Clusters				F	p	Межгрупповые различия по Шеффе Between-group differences by Scheffe
	1	2	3	4			
Экскавация ДЗН Optic disc excavation	0,52	0,59	0,74	0,54	2,39	0,08	—

Примечание: оценка различий средних с помощью дисперсионного анализа, где F — значение дисперсионного анализа; p — достоверность различий.

Межгрупповые различия оценены по методу Шеффе:

«-» — различий между группами нет;

«/» — имеются достоверные различия между группами.

Note: assessment of mean differences using analysis of variance, where F is the value of analysis of variance;

p — significance of differences.

Intergroup differences were evaluated according to Scheffe's method:

“-” — there are no differences between groups;

“/” — there are significant differences between groups.

Статистически достоверные различия между 4 выделенными кластерами выявлены для следующих показателей: CLV и количества скотом, оцененных системой анализа Ostorus как статистически достоверные ($p < 0,05$).

Затем был проведен кластерный анализ распределения глаз больных ПОУГ по оценке экскавации ДЗН (табл. 4).

Статистически достоверных различий по Шеффе для ЭД зрительного нерва при кластерном анализе получить не удалось ($p > 0,05$), что связано с несовершенным методом измерения (ЭД была представлена в относительных величинах). С повсеместным внедрением современных методов измерения глубины и величины экскавации можно будет получить более точный результат с учетом других диагностических возможностей (HRT, OCT).

По результатам кластерного анализа было получено автоматизированное разделение на группы на основании изменений в центральном поле зрения. В качестве рабочей гипотезы мы предполагали, что I стадии ПОУГ соответствует 1-й кластер, II стадии — 2-й кластер, III стадии — 3-й кластер, а здоровым лицам — 4 кластер.

Для разработки количественных критериев диагностики стадий глаукомы на основе показателей стандартной автоматизированной компьютерной периметрии, рассчитана соответствующая схема. Статистическая программа определила показатель скорректированной вариабельности дефектов (CLV) наиболее значимым.

Как показано на рис. 13, значение показателя CLV менее 8 дБ определяет больных, не страдающих глаукомой. Остальные кластеры, включающие больных с глаукомой разных стадий, занимают промежуток от 8,1 дБ до 36 дБ и более.

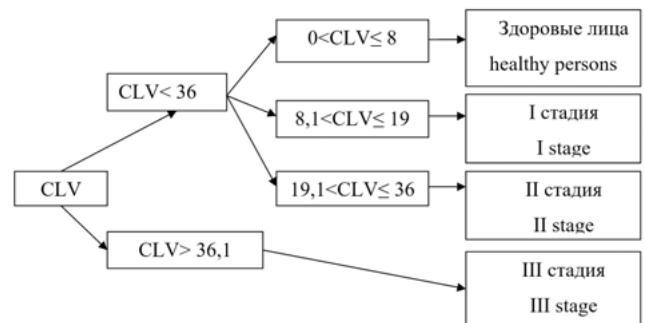


Рис. 13. Схема, основанная на показателе скорректированной вариабельности дефектов

Fig. 13. Scheme, based on the index of the corrected loss variance

Созданная «автоматическая классификация» для определения стадии ПОУГ с использованием индексов SAP расширяет рамки применения данного диагностического метода.

Предложен скрининговый метод «визуального формирования квадрантов» центрального поля зрения (ЦПЗ). Он основан на особенности выходного разрешения принтеров, которое ограничивает максимальное количество скотом в одном квадранте, получаемое при распечатке результатов, что стабильно для каждого вида автоматизированного периметра. Так, в одном квадранте поля зрения на периметре «Ostorus» при печати может быть показано максимально 15 скотом, на периметре «Humphrey» — 19 скотом. Иллюстрацией этой технической особенности может служить ограничение количества символов в строке и строк на листе формата A4 при заданных полях, шрифте, интерлиньяже (шрифт Times New Roman, кегль 14, интерлиньяж 1,5, строк 38-41). Изменение этого стандарта приведет к снижению удобочитаемости текста или, в случае распечатки карты полей зрения, к «слиянию» скотом при печати.

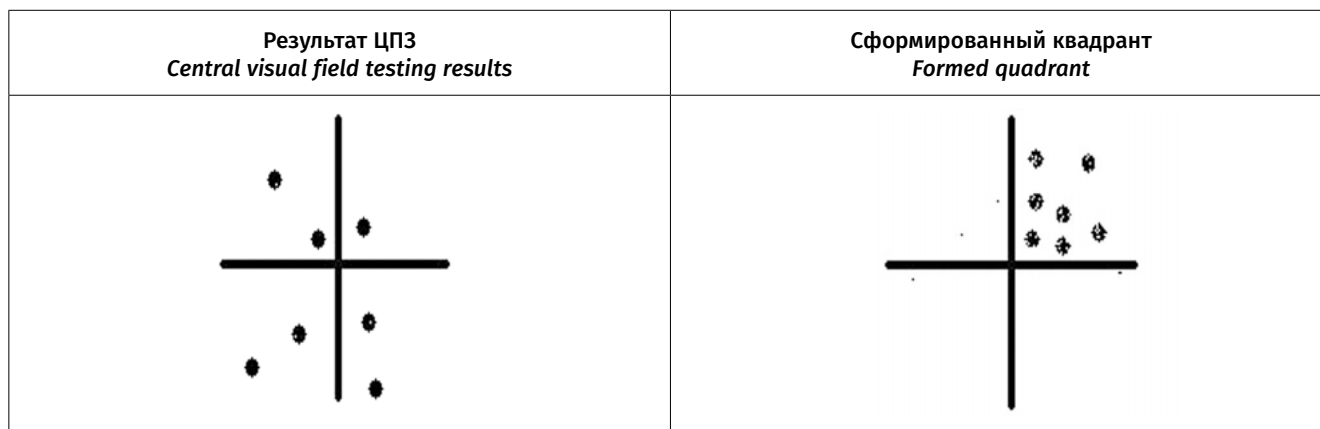


Рис. 14. Метод «визуального формирования квадрантов»
Fig. 14. The method of «visual formation of quadrants»

Суть скринингового метода «визуального формирования квадрантов» состоит в логическом перераспределении общего количества скотом в ЦПЗ. Если общее количество скотом не превышает площади 1 квадранта — диагностируется I стадия глаукомы; количество скотом приблизительно соответствует площадям 2-х квадрантов — диагностируется II стадия ПОУГ; если в ЦПЗ заполнены 3 квадранта, что является, собственно, кольцевой скотомой — это III стадия глаукомы; IV — терминальная стадия глаукомного процесса предполагает распределение скотом во всем поле зрения.

На рис. 14 видно, что скотомы удается сформировать на площади 1 квадранта ЦПЗ, что, по нашему предположению, соответствует I стадии глаукомы. Работая постоянно с одной моделью стандартного

автоматизированного компьютерного периметра, практикующий офтальмолог получает достаточно высокую точность в предложенном скрининговом методе определения стадий глаукомного процесса.

Выводы

1. Определение стадии глаукомы можно проводить не только по локализации и глубине скотом в ЦПЗ, определенном с помощью автоматизированной компьютерной периметрии, но и на основе оценки статистических индексов, имеющих в ряде моделей автоматизированных периметров.

2. Предложен скрининговый метод определения стадии глаукомы, актуальный в условиях амбулаторно-поликлинического звена офтальмологической службы.

Литература

1. Либман Е.С., Чумаева Е.А., Елькина Я.Э. Эпидемиологические характеристики глаукомы. В кн.: НРТ-клуб России. М.; 2006: 75-78.
2. Алексеев И.Б. Оценка системы раннего выявления и мониторинга ПОУГ. В кн.: Материалы X съезда офтальмологов России. М.; 2015: 35.
3. Weinreb R.N., Greve E.L. Glaucoma diagnosis, structure and function: reports and consensus statements of the 1st global AIGS Consensus meeting on «structure and function in the management of glaucoma». The Hague: Kugler Publications; 2004.
4. Симакова И.Л. Роль периметрии с удвоенной частотой в ранней диагностике глаукомы. В кн.: Глаукома: проблемы и решения: Всероссийская научно-практическая конференция: Сб. науч. ст. М.; 2004; 117-120.
5. Волков В.В. О стандартах для оценки наличия, течения и лечения глаукомы по рекомендациям экспертов Международной ассоциации глаукомных обществ (часть 1). Глаукома. 2012; 2:62-66.
6. Волков В.В. О стандартах для оценки наличия, течения и лечения глаукомы по рекомендациям экспертов Международной ассоциации глаукомных обществ (часть 2). Глаукома. 2012; 3:48-52.
7. Симакова И.Л., Сердюкова С.А. Достоинства и недостатки компьютерной периметрии при выявлении глаукомы. В кн.: Материалы X съезда офтальмологов России. М.; 2015: 315-316.
8. Симакова И.Л., Сухинин М.В., Сердюкова С.А. Эффективность различных методов компьютерной периметрии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Часть 1. Глаукома. 2016; 15(1):25-36.
9. Симакова И.Л., Сухинин М.В., Сердюкова С.А. Эффективность различных методов компьютерной периметрии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Часть 2. Глаукома. 2016; 15(2):44-52.
10. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Шуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: Гэотар-Медиа; 2015. 456 с.
11. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина; 1995. 256 с.

References

1. Libman E.S., Chumaeva E.A., El'kina Ja.Je. Epidemiological features of glaucoma. In: HRT club Russia. Moscow; 2006: 75-78. (In Russ.).
2. Alekseeva I.B. Rating system for early detection and monitoring of POAG. In: Materials of the X Congress of ophthalmologists of Russia. Moscow; 2015: 35. (In Russ.).
3. Weinreb R.N., Greve E.L. Glaucoma diagnosis, structure and function: reports and consensus statements of the 1st global AIGS Consensus meeting on «structure and function in the management of glaucoma». The Hague: Kugler Publications; 2004.
4. Simakova I.L. The role of perimetry with double frequency in the early diagnosis of glaucoma. In: Glaucoma: problems and solutions: all-Russian scientific-practical conference. Sat. scientific. article. Moscow; 2004; 117-120. (In Russ.).
5. Volkov V.V. Standards to assess the presence, course and treatment of glaucoma according to the recommendations of experts of the International Association of glaucoma injure of the sight of societies (part 1). *Natsionalniy zhurnal glaucoma*. 2012; 2:62-66. (In Russ.).
6. Volkov V.V. Standards to assess the presence, course and treatment of glaucoma according to the recommendations of experts of the International Association of glaucoma injure of the sight of societies (part 2). *Natsionalniy zhurnal glaucoma*. 2012; 3:48-52. (In Russ.).
7. Simakova I.D., Serdjukova S.A. Advantages and disadvantages of computer perimetry in detecting glaucoma. In: Materials of the X Congress of ophthalmologists of Russia. Moscow; 2015: 315-316. (In Russ.).
8. Simakova I.D., Suhinin M.V., Serdjukova S.A. The effectiveness of various methods of computer perimetry in diagnosing primary open-angle glaucoma. Part 1. *Natsionalniy zhurnal glaucoma*. 2016; 15(1):25-36. (In Russ.).
9. Simakova I.D., Suhinin M.V., Serdjukova S.A. The effectiveness of various methods of computer perimetry in diagnosing primary open-angle glaucoma. Part 2. *Natsionalniy zhurnal glaucoma*. 2016; 15(2):44-52. (In Russ.).
10. Egorov E.A., Astahov Ju.S., Shhuko A.G. Nacional'noe rukovodstvo po glaukome dlja praktikujushhih vrachej [National guidance on glaucoma for practitioners]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 456 p. (In Russ.).
11. Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow: Medicine; 1995. 256 p. (In Russ.).

Количественная характеристика клеток Лангерганса в слое нервных волокон роговицы при первичной открытоугольной глаукоме

Попова А.А., врач-офтальмолог¹;

Страхов В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней²;

Мурашов А.А., д.т.н.³;

Ширина Н.Ю., к.т.н.²;

Сурнина З.В., к.м.н., врач-офтальмолог⁴;

Малахова А.И., к.м.н., врач-офтальмолог⁵;

Климова О.Н., к.м.н., врач-офтальмолог².

¹ООО «Офтакит», 150040, Российская Федерация, Ярославль, ул. Свободы, д. 42;

²ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, д. 5;

³Ярославское высшее военное училище противовоздушной обороны, 150001, Российская Федерация, Ярославль, Московский просп., д. 28;

⁴НИИ ГБ РАМН, 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11 А, Б;

⁵ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», 214000, Российская Федерация, Смоленск, пр. Гагарина, д. 27.

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

Для цитирования: Попова А.А., Страхов В.В., Мурашов А.А., Ширина Н.Ю., Сурнина З.В., Малахова А.И., Климова О.Н. Количественная характеристика клеток Лангерганса в слое нервных волокон роговицы при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(2):47-59.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить количество клеток Лангерганса (КЛ) в роговице при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) в различных стадиях заболевания.

МЕТОДЫ. В исследование вошли 129 пациентов. Основная группа — 102 пациента (204 глаза) в возрасте от 42 до 83 лет ($62,5 \pm 2,4$ года) — с диагнозом ПОУГ I-IV стадий. Контрольная группа — 27 пациентов (54 глаза) — офтальмологически здоровые добровольцы в возрасте от 54 до 76 лет ($65,9 \pm 1,4$ года) с нормальным уровнем внутриглазного давления (ВГД) и без признаков ПОУГ. Были проведены: визометрия, биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия, гониоскопия, контурная тонометрия по методу Pascal, оптическая когерентная томография (ОКТ) дисков зрительных нервов (Zeiss Stratus 3000) и конфокальная микроскопия роговицы (КМР) (HRT III, с Rostock Cornea Modul).

РЕЗУЛЬТАТЫ. При ПОУГ среднее количество КЛ оказалось выше, чем в группе нормы, и составило 144 ± 21 кл./мм², что достоверно отличается от группы нормы ($p=0,0002$). Обнаружено возрастание количества КЛ по мере развития заболевания, увеличение количества КЛ от начальной глаукомы к терминальной. Выявлены достоверная положительная связь количества КЛ в слое суббазальных нервных волокон (НВР) со стадией заболевания ($R=0,23$, $p<0,05$), достоверная отрицательная корреля-

ционная связь с коэффициентом анизотропии направленности НВР в группе ПОУГ ($R=-0,29$, $p<0,001$). Исследована межочулярная асимметрия посредством вычисления показателя межочулярной асимметрии (ПМА). ПМА количества КЛ в слое НВР тем выше, чем больше расхождение по стадиям ПОУГ между парными глазами. При значении ПМА КЛ 19,68% чувствительность и специфичность предлагаемого показателя для диагностики ПОУГ составили 94,1 и 66,6% соответственно. Таким образом, значения ПМА КЛ выше 19,68% принимаются как патологические.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Обнаруженное увеличение количества КЛ в слое НВР указывает на присутствие воспалительного процесса в глазу, который вполне может быть аутоиммунным. И может претендовать на первопричинность открытоугольной глаукомы, приводить к патологической глаукомной склеропатии с повреждением дренажного аппарата глаза и соответствующим повышением ВГД, а также диктовать характерное клиническое течение в виде хронического двухстороннего вялотекущего процесса. В этом смысле нейродегенеративные процессы в переднем и заднем сегментах глаза патогенетически едины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, конфокальная микроскопия, клетки Лангерганса, ОКТ.

Для контактов:

Попова Анастасия Александровна, e-mail: oftakit.popova@yandex.ru

Поступила в печать: 18.04.2019

Received for publication: April 18, 2019

ENGLISH

Research of Langerhans cells in the subepithelial corneal nerve fiber layer in primary open-angle glaucoma

POPOVA A.A., M.D.¹;

STRAKHOV V.V., Med.Sc.D, Professor, Head of the Ophthalmology Department²;

MURASHOV A.A., Doctor of Engineering Sciences³;

SHIRINA N.YU., Candidate of Engineering Sciences²;

SURNINA Z.V., Ph.D., M.D.⁴;

MALAKHOVA A.I., Ph.D., M.D.⁵;

KLIMOVA O.N., Ph.D., Assistant professor of the Ophthalmology Department².

¹Ltd «OphthaKIT», 91 Svobody str., Yaroslavl, Russian Federation, 150040;

²Yaroslavl State Medical University, 5 Revolucionnaya str., Yaroslavl, Russian Federation, 150000;

³Yaroslavl Higher Military School of Air Defense, 28 Moskovsky Prospect, Yaroslavl, Russian Federation, 150001;

⁴Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A, B Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

⁵Smolensk Regional Clinical Hospital, 27 Gagarina ave., Smolensk, Russian Federation, 2140005.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Popova A.A., Strakhov V.V., Murashov A.A., Shirina N.Yu., Surnina Z.V., Malakhova A.I., Klimova O.N. Research of Langerhans cells in the subepithelial corneal nerve fiber layer in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):47-59.

Abstract

PURPOSE: To estimate the number of Langerhans cells (LC) in the cornea in primary open-angle glaucoma (POAG) at various stages of the disease.

METHODS: The study included 129 patients. The main group — 102 patients (204 eyes) aged from 42 to 83 years (62.5 ± 2.4 years) — diagnosed with POAG stage I-IV. The control group consisted of 27 ophthalmologically healthy volunteers (54 eyes) with a normal level of IOP and no signs of POAG aged 54 to 76 years (65.9 ± 1.4 years). The patients underwent visometry, biomicroscopy of the anterior segment of the eye, ophthalmoscopy, gonioscopy, Pascal contour tonometry, optical coherence tomography (OCT) (Zeiss Stratus 3000) and corneal confocal microscopy (CMR) (HRT III, with Rostock Cornea Modul).

RESULTS: The average number of LC in patients with glaucoma amounted to 144 ± 21 cells/mm². It was higher than in the norm group, the difference was statistically significant ($p=0.0002$). The study revealed an increase in the number of LC associated with the development of glaucoma. A significant positive correlation of the amount of LC in the nerve fiber layer with the stage of the disease ($R=0.23$, $p<0.05$) was also found, as well as a negative correlation with the

anisotropy coefficient of the directivity of the corneal nerve fibers in the POAG group ($R= -0.29$, $p<0.001$). Inter-eye asymmetry was investigated, which was found to be the higher, the greater the difference in the stages of POAG between paired eyes. With the value of the indicator of interocular asymmetry LC, equal to 19.68%, the sensitivity and specificity of the proposed indicator for the diagnosis of POAG were 94.1 and 66.6%, respectively. Thus, the values of the interocular asymmetry LC indicator above 19.68% are considered pathological.

CONCLUSION: The detected increase in the number of LC in the nerve fiber layer indicates the presence of an inflammatory process in the eye, which may well be autoimmune. And it may be the root cause of open-angle glaucoma, lead to pathological glaucomatous scleropathy with damage to the drainage apparatus of the eye and a corresponding increase in IOP level. It also causes a characteristic clinical course in the form of a chronic, bilateral, low-intensity process. In this sense, the neurodegenerative processes in the anterior and posterior segments of the eye are pathogenetically uniform.

KEYWORDS: glaucoma, confocal microscopy, Langerhans cells, OCT.

Глаукома занимает одно из ведущих мест среди причин слепоты и слабовидения в РФ [1-5]. Современные высокоточные методы диагностики, такие как оптическая когерентная томография (ОКТ), анализатор биомеханических свойств глаза (ORA), оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза, конфокальная биомикроскопия, показывают, что при первичной

открытоугольной глаукоме (ПОУГ) поражается не только задний, но и передний сегмент глаза [6-9]. С помощью конфокальной биомикроскопии нами было проведено исследование состояния роговицы у больных с ПОУГ, выявившее дегенеративные изменения во всех слоях роговицы, в том числе в слое суббазальных нервных волокон (НБВ) [10, 11]. Было обнаружено, что в роговице глаукомных глаз

Таблица 1. Распределение пациентов по подгруппам в группе глаукомы в зависимости от стадии
 Table 1. The distribution of patients by subgroup in the group of glaucoma, depending on the stage

Стадия ПОУГ одного глаза POAG stage one of the eyes	ПОУГ I POAG I	ПОУГ I POAG II	ПОУГ I POAG III
Стадия ПОУГ другого глаза POAG stage of the other eye	Норма Norm	ПОУГ II	ПОУГ III
Количество пациентов в подгруппе, n The number of patients in the subgroup, n	26	18	15

наряду с дегенеративными изменениями НВР присутствует значительное количество клеток Лангерганса (КЛ), причем с нарастанием по мере прогрессирования глаукомы от стадии к стадии. Этот факт привлек наше внимание и стал основанием для специального исследования КЛ в роговице глаукомных глаз.

Клетки Лангерганса — представители иммунной системы костномозгового (моноцитарного) происхождения, являются подтипом дендритных клеток, до недавнего времени причислялись к макрофагам [12, 13]. КЛ — антигенпрезентирующая клетка, способная к фагоцитозу. КЛ выявляются в эпидермисе и в многослойных эпителиях эктодермального происхождения (эпителии полости рта, пищевода, роговицы и конъюнктивы глаза, влагалища и шейки матки). В роговице они доступны для исследования с помощью конфокальной биомикроскопии (КМР). Интерес исследования связан еще и с тем, что среди множества гипотез развития ПОУГ одной из самых передовых является иммунная [14, 15]. В рамках этой теории интересна оценка количества КЛ в роговице при ПОУГ, поскольку они участвуют в иммунном процессе и могут косвенно свидетельствовать о его заинтересованности.

Цель настоящего исследования — оценка количества КЛ в роговице при ПОУГ в различных стадиях заболевания.

Материалы и методы

В исследование вошли 129 пациентов. Основная группа — 102 пациента (204 глаза) в возрасте от 42 до 83 лет ($62,5 \pm 2,4$ года) — с диагнозом ПОУГ I-IV стадий.

В группе глаукомы были выделены подгруппы, где были объединены пациенты с одинаковыми комбинациями стадий ПОУГ на парных глазах, что отражено в табл. 1.

Контрольная группа — 27 пациентов (54 глаза) — офтальмологически здоровые добровольцы в возрасте от 54 до 76 лет ($65,9 \pm 1,4$ года) с нормальным уровнем ВГД и без признаков ПОУГ.

Было проведено стандартное офтальмологическое обследование всех пациентов, включающее: визометрию, биомикроскопию переднего отрезка

глаза, офтальмоскопию, гониоскопию, контурную тонометрию по методу Pascal, ОКТ (Zeiss Stratus 3000, Германия), нами также была проведена КМР (HRT III, с Rostock Cornea Modul), посредством программного обеспечения конфокального микроскопа в автоматическом режиме производился подсчет количества КЛ в слое НВР.

Конфокальные снимки, полученные методами КМР, подвергали обработке ПО Liner 1.1 (Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Способ диагностики диабетической полинейропатии. Патент РФ № 2014142571 от 22.10.2014 г.). Количественная оценка степени извитости нервных волокон роговицы проводилась посредством вычисления коэффициента анизотропии направленности НВР (KΔL) [16, 17], на основании которого для наглядности строится роза-диаграмма.

Методы статистической обработки данных. Обработку полученных данных производили с помощью программы Statistica 10 и пакета статистического анализа Microsoft Excel 2010. При этом все полученные результаты соответствуют современным требованиям представления статистической информации.

Статистическая обработка проводилась для количества КЛ правого и левого глаза с исследованием межокулярной асимметрии. При этом к больным относили пациентов с признаками глаукомы хотя бы на одном глазу. В качестве основного статистического показателя в данном исследовании использовался показатель межокулярной асимметрии КЛ.

Результаты и обсуждение

По данным литературы, в норме количество КЛ варьирует и составляет в центральной части роговицы 34 ± 3 кл./мм² и на периферии 98 ± 8 кл./мм² [12, 13, 26, 29].

Мы оценивали количество КЛ в слое НВР в центральной части роговицы. По нашим данным, в контрольной группе здоровых лиц количество КЛ составило 79 ± 14 кл./мм², что оказалось выше по сравнению с литературными данными. Причиной такого расхождения, возможно, является средний возраст ($65,9 \pm 1,4$ года) пациентов нашей выборки. Известно, что количество КЛ в роговице возрастает

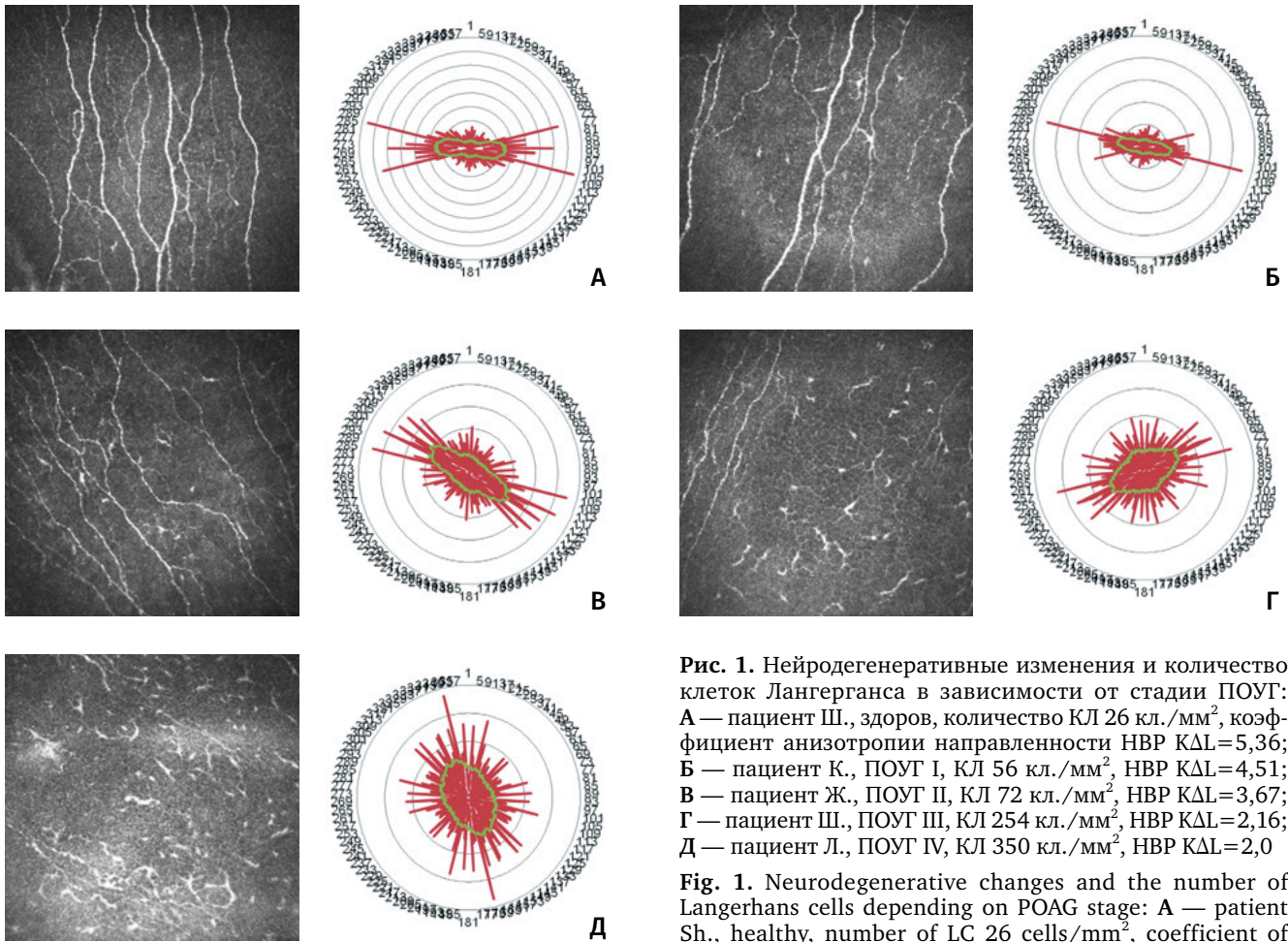


Рис. 1. Нейродегенеративные изменения и количество клеток Лангерганса в зависимости от стадии ПОУГ: А — пациент Ш., здоров, количество КЛ 26 кл./мм², коэффициент анизотропии направленности НВР КΔL=5,36; Б — пациент К., ПОУГ I, КЛ 56 кл./мм², НВР КΔL=4,51; В — пациент Ж., ПОУГ II, КЛ 72 кл./мм², НВР КΔL=3,67; Г — пациент Ш., ПОУГ III, КЛ 254 кл./мм², НВР КΔL=2,16; Д — пациент Л., ПОУГ IV, КЛ 350 кл./мм², НВР КΔL=2,0

Fig. 1. Neurodegenerative changes and the number of Langerhans cells depending on POAG stage: А — patient Sh., healthy, number of LC 26 cells/mm², coefficient of anisotropy of orientation of the corneal nerve fiber layer KΔL = 5.36; Б — patient K., POAG I, LC 56 cells/mm², KΔL = 4.51; В — patient J., POAG II, LC 72 cells/mm², KΔL = 3.67; Г — patient Sh., POAG III, LC 254 cells/mm², KΔL = 2.16; Д — patient L., POAG IV, LC 350 cells/mm², KΔL = 2.0

у пожилых пациентов по сравнению с молодыми [12, 13]. Этот факт подтверждает и выявленная нами корреляционная связь количества КЛ с возрастом в группе нормы ($R=0,41$, $p<0,05$, согласно методу Спирмена).

При ПОУГ среднее количество КЛ составило 144 ± 21 кл./мм², что достоверно отличается от группы нормы ($p=0,0002$) при сравнении двух независимых групп с использованием U-критерия Манна - Уитни. При корреляции этого показателя с возрастом (по Спирмену) не выявлено достоверных связей ($R=0,16$, $p=0,06$), что свидетельствует о неинволюционном характере указанных изменений количества КЛ при ПОУГ по сравнению с нормой.

По результатам конфокальной биомикроскопии пациентов с ПОУГ, мы наблюдали во всех слоях роговицы изменения [10, 11, 21, 22], которые оказались наиболее выраженными в слое НВР. Помимо нарастания выраженности дегенеративных изменений нервных волокон, проявляющихся в усилении их истончения и извитости [10, 11, 21, 22], было обнаружено неуклонное возрастание количества КЛ по мере развития заболевания (рис. 1, табл. 2).

Обращает на себя внимание увеличение количества КЛ от начальной глаукомы к терминальной. При корреляционном анализе по Спирмену выявлена достоверная, хотя и слабая, связь количества КЛ в слое НВР со стадией заболевания ($R=0,23$, $p<0,05$). Вместе с тем сам факт наличия связи возрастания количества КЛ в роговице по мере развития заболевания может нести оттенок специфичности роговичных изменений для первичной глаукомы. Но можно ли трактовать увеличение количества КЛ в роговице как признак наличия ПОУГ? На наш взгляд, это признак, характеризующий течение ПОУГ, дегенеративное неблагополучие в роговице, сопровождающееся вовлечением иммунной системы в патологический глаукомный процесс. В подтверждение этого предположения мы анализировали корреляцию количества КЛ с коэффициентом анизотропии направленности НВР в группе ПОУГ, получив хотя и слабую, но достоверную отрицательную корреляционную связь ($R= -0,29$, $p=0,0006$).

Таблица 2. Количественные изменения в слое НВР в группе глаукомы в зависимости от стадии

Table 2. Quantitative changes in the corneal nerve fiber layer in the glaucoma group depending on the stage

Исследуемая величина The investigated value	ПОУГ I POAG I	ПОУГ II POAG II	ПОУГ III POAG III	ПОУГ IV POAG IV	Достоверность различия, р* Reliability of differences, р *
КДЛ, (Ме (Q ₁ ; Q ₃))	2,72 (2,36; 3,44)	2,28 (1,55; 2,8)	2,05 (1,87; 2,50)	1,79 (1,59; 2,03)	р<0,05
КЛ, (Ме (Q ₁ ; Q ₃))	86 (44; 163,8)	132,5 (77; 17,8)	184 (105,5; 232)	185 (135,5; 14)	р<0,05

Примечание: * — согласно методике сравнения независимых групп Краскела - Уоллиса.

В группе нормы количество КЛ в слое НВР имеет широкий диапазон значений, и поэтому нас заинтересовало исследование межокулярной асимметрии количества КЛ при разностадийной ПОУГ на парных глазах [18, 19]. Для ее оценки мы использовали показатель асимметрии, который рассчитывался по следующей формуле (1):

$$\text{ПМА} = \frac{|\text{КЛ}_\Pi - \text{КЛ}_\text{Л}|}{(\text{КЛ}_\Pi + \text{КЛ}_\text{Л})/2} \times 100\%$$

где КЛ_П, КЛ_Л — соответственно количество КЛ правого и левого глаза пациента.

Необходимо отметить, что при исследовании межокулярной асимметрии структуры роговицы парных глаз у конкретного пациента увеличение количества КЛ в суббазальном слое НВР при ПОУГ было более заметным и даже подчеркнутым (рис. 2).

При исследовании межокулярной асимметрии количества КЛ в группе глаукомы были выделены подгруппы, критерием включения в подгруппу служила стадия ПОУГ на парных глазах одного пациента. Для каждой подгруппы рассчитан средний ПМА количества КЛ в слое НВР. Результаты представлены на рис. 3.

Следует отметить, что ПМА количества КЛ в слое НВР тем выше, чем больше расхождение по стадиям ПОУГ между парными глазами.

Вместе с тем полученные данные по расчетам ПМА не соответствовали нормальному распределению признака [22]. Поэтому в дальнейшем обработка результатов исследования проводилась для величины ПМА_{log}, которая получалась путем логарифмирования исходной асимметрии и определялась формулой (2):

$$\text{ПМА}_{\log} = \log_{2,7} \text{ПМА}$$

Последующие исследования показывают, что величина ПМА_{log}, определяемая формулой (2), не противоречит нормальному закону распределения.

В соответствии с критерием Пирсона [22] были проверены гипотезы о непротиворечии представленных данных по ПМА_{log} нормальному закону с надежностью $\gamma=0,95$.

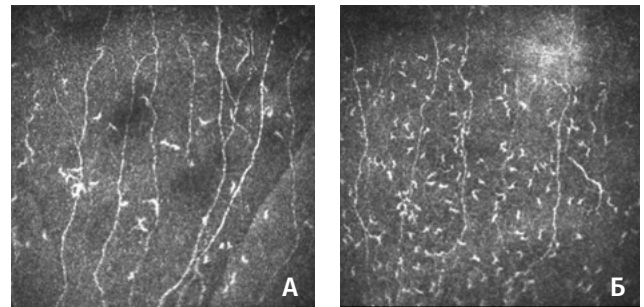


Рис. 2. Пациент Б. Конфокальные снимки слоя НВР: А — правый глаз, ПОУГ I стадии. Количество КЛ в слое НВР 132 кл./мм²; Б — левый глаз, ПОУГ III стадии. Количество КЛ в слое НВР 384 кл./мм²

Fig. 2. Patient B. Confocal images of the corneal nerve fiber layer: A — right eye, POAG I. The number of LC in the corneal nerve fiber layer 132 cells/mm²; Б — the left eye, POAG III. The number of LC in the corneal nerve fiber layer 384 cells/mm²

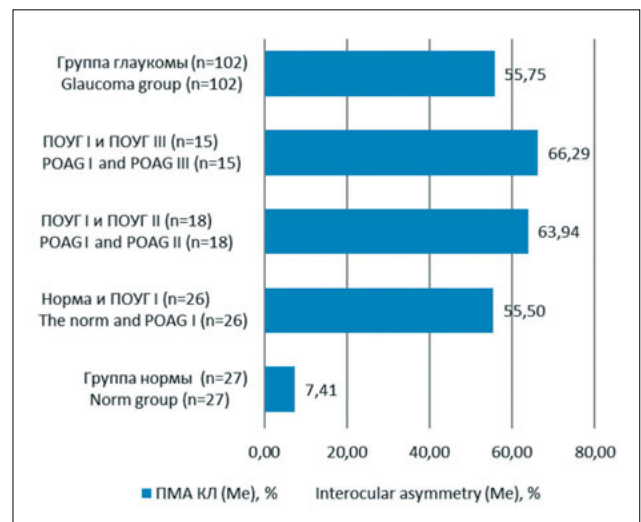


Рис. 3. Средний показатель межокулярной асимметрии количества КЛ в слое НВР при различных комбинациях стадийности ПОУГ

Fig. 3. The average number of interocular asymmetries in the number of LC in the corneal nerve fiber layer with different combinations of staging patterns of POAG

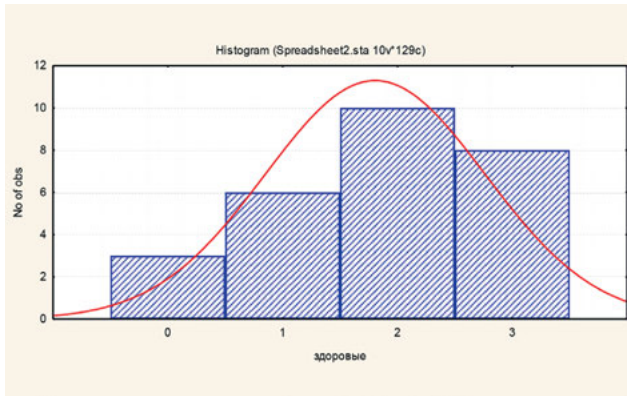


Рис. 4. Теоретическое распределение и гистограмма признака ПМАlog для здоровых лиц

Fig. 4. The theoretical distribution and histogram of the sign PMAlog for healthy individuals

На рис. 4, 5 представлены графики плотности вероятности отдельно для каждой категории обследованных (здоровые и больные).

На рис. 6 представлено совместное теоретическое распределение как для больных глаукомой, так и для здоровых лиц.

В настоящем исследовании в качестве статистического критерия при постановке диагноза используется критерий минимального среднего риска [23]. Это связано с тем, что в случае глаукомы более критичной является ошибка второго рода, которая состоит в ложноотрицательном результате при наличии болезни.

Точка отсечения значений ПМАlog выбрана так, чтобы значение специфичности оказалось несколько заниженным в пользу высокой чувствительности. Это связано с тем, что при постановке задачи среднего риска было сразу принято, что более критическими является пропуск больного, чем пропуск здорового.

При значении точки отсечения ПМАlog, равном 3, чувствительность и специфичность предлагаемого показателя для диагностики ПОУГ составили 94,1 и 66,6% соответственно. При этом привычный нелогарифмированный ПМА количества КЛ в слое НВР оказался равным 19,68%. Таким образом, значения ПМА выше 19,68% принимаются как патологические.

Клинический пример № 1 иллюстрирует наиболее типичные, характерные для разностадийной на парных глазах ПОУГ изменения как в головке зрительного нерва, так и в слое НВР.

Состояние ДЗН оценено с помощью ОКТ, выявившей известную ОКТ-симптоматику [6-8] в виде начального расширения экскавации и снижения толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) при ПОУГ I стадии (рис. 7Б). При ПОУГ III стадии выявлена субтотальная экскавация ДЗН и снижение толщины СНВС во всех квадрантах (рис. 7А).

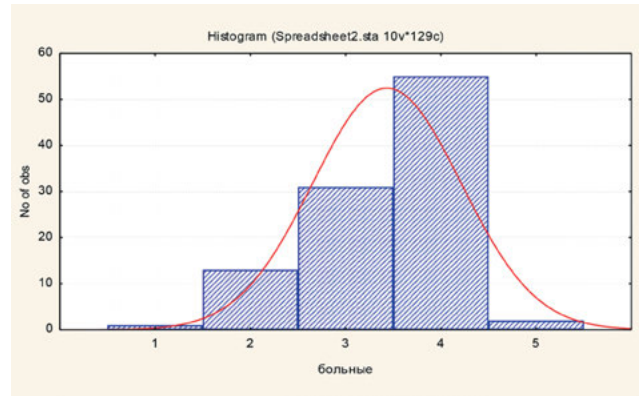


Рис. 5. Теоретическое распределение и гистограмма признака ПМАlog для пациентов с глаукомой

Fig. 5. Theoretical distribution and histogram of the PMAlog trait for patients with glaucoma

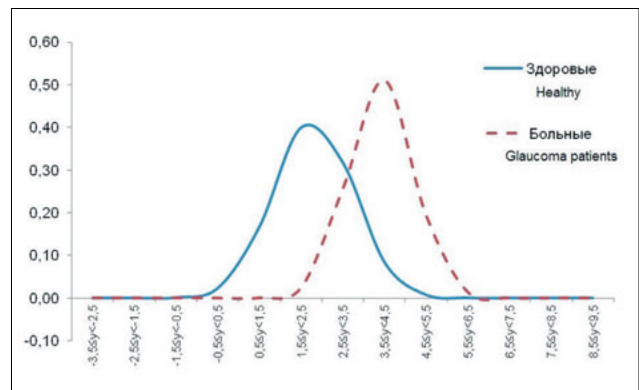


Рис. 6. Совместное теоретическое распределение признака ПМАlog для больных глаукомой и здоровых лиц

Fig. 6. Joint theoretical distribution of the PMAlog trait for glaucoma patients and healthy individuals

Картина конфокальной микроскопии при ПОУГ I стадии (рис. 8Б, Г) хотя и мало, но отличается от нормальной [24-41]. НВР прямолинейны, параллельны, толщина их незначительно снижена, дихотомичность ветвления не нарушена. Роза-диаграмма имеет приближенную к «нормальной» вытянутую форму. Количество КЛ несколько выше нормы. При ПОУГ III стадии (рис. 8А, В) нервные волокна истончаются, уменьшается их количество, параллельность и прямолинейность хода значительно снижаются, нарушена дихотомичность ветвления. На розе-диаграмме лучи имеют выраженный разнонаправленный ход. Количество КЛ превышает нормальное.

В приведенном примере межкокулярные структурные различия головки зрительного нерва, характерные для соответствующей стадии глаукомы, сопровождаются дегенеративными изменениями НВР и увеличением количества КЛ. Причем на глазу с развитой ПОУГ изменения в роговице более выражены по сравнению с парным глазом, где стадия ПОУГ начальная.

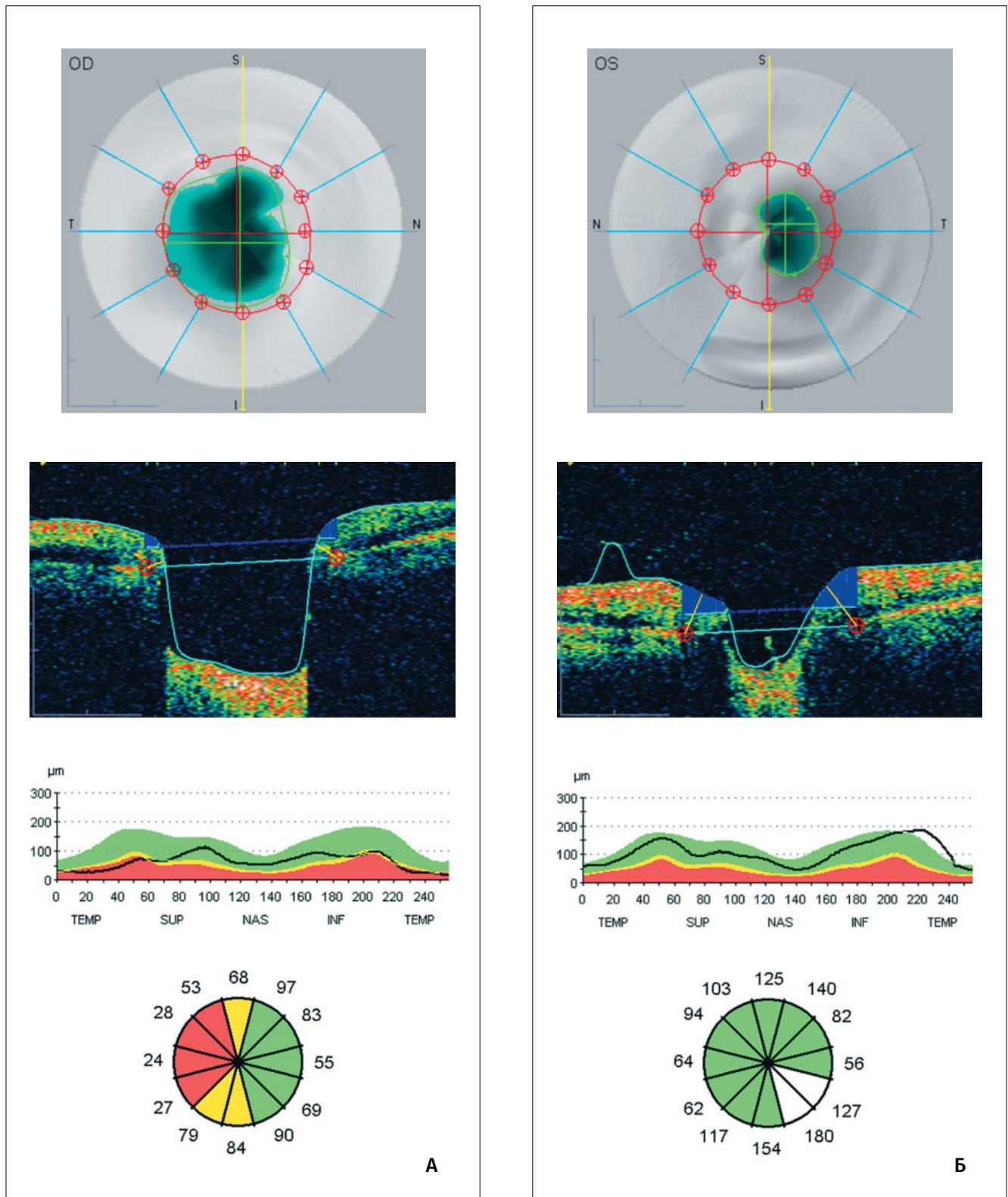


Рис. 7. ОКТ ДЗН. Пациентка Р., 61 год: **А** — правый глаз, ПОУТ III с, Rim Volume 0,078 mm³, Avg. Thickness RNFL 63,27 мкм; **Б** — левый глаз, ПОУТ I а, Rim Volume 0,357 mm³, Avg. Thickness RNFL 108,68 мкм

Fig. 7. OCT optic disc. Patient R., 61: **A** — right eye, POAG III c, Rim Volume 0.078 mm³, Avg. Thickness RNFL 63.27 microns; **B** — left eye, POAG Ia, Rim Volume 0.357 mm³, Avg. Thickness RNFL 108.68 microns

При этом ПМА для количества КЛ в слое НВР у данного пациента оказался равным 33%, что превышает полученное нами нормальное значение ПМА (не выше 19,68%):

$$\text{ПМА} = \frac{|134 - 96|}{|(134 + 96)| : 2} \times 100\% = 33\%$$

Для углубленного изучения специфичности появления КЛ в роговице при ПОУГ нами были обследованы пациенты с разными формами глаукомы, у которых рассчитывался ПМА. Причем при закрытоугольной и вторичной глаукоме были обнаружены заметные различия в структурном состоянии роговицы по сравнению с ПОУГ.

Для закрытоугольной глаукомы характерна похожая на норму биомикроскопическая картина роговицы при конфокальной микроскопии — в слое НВР волокна направлены преимущественно прямолинейно, ветвятся дихотомически, их количество и толщина не снижены. Однако присутствует межочулярная асимметрия как по толщине и прямолинейности хода нервных волокон, так и по количеству КЛ — на «худшем» глазу выше КДЛ и количество КЛ.

Так, в клиническом примере № 2 представлен случай закрытоугольной III а глаукомы левого глаза с офталмотонусом, уверенно нормализованным посредством лазерной иридэктомии.

На ОКТ ДЗН изменения имеют выраженную межочулярную асимметрию. При нормальной картине ОКТ правого глаза (рис. 9А) ОКТ-симптоматика левого глаза соответствует глаукоме III стадии: субтотальная экскавация ДЗН и снижение толщины СНВС во всех квадрантах (рис. 9Б).

При этом, проведя КМР слоя НВР, мы наблюдали картину, больше характерную для группы нормы в обоих глазах. Нервные волокна имеют прямолинейный ход, дихотомичность ветвления не нарушена, существенного уменьшения их количества и толщины не отмечалось. Розы-диаграммы хоть и отражают выраженную параллельность хода нервных волокон роговицы, но по состоянию НВР и КЛ все же имеется межочулярная асимметрия. На «худшем» глазу нервные волокна более тонкие, извитые и больше количество КЛ по сравнению с «лучшим» глазом (рис. 10).

Рассчитав ПМА количества КЛ парных глаз у данного пациента, мы получили значение 41%, что значительно превышает определенный нами порог нормального значения ПМА в 19,68%. Таким образом, значения количества КЛ в слое НВР в данном клиническом примере укладываются в значения нормы, но существенная межочулярная асимметрия, выраженная посредством ПМА, указывает на патологический глаукомный процесс.

$$\text{ПМА} = \frac{|41 - 27|}{|(41 + 27)| : 2} \times 100\% = 41\%$$

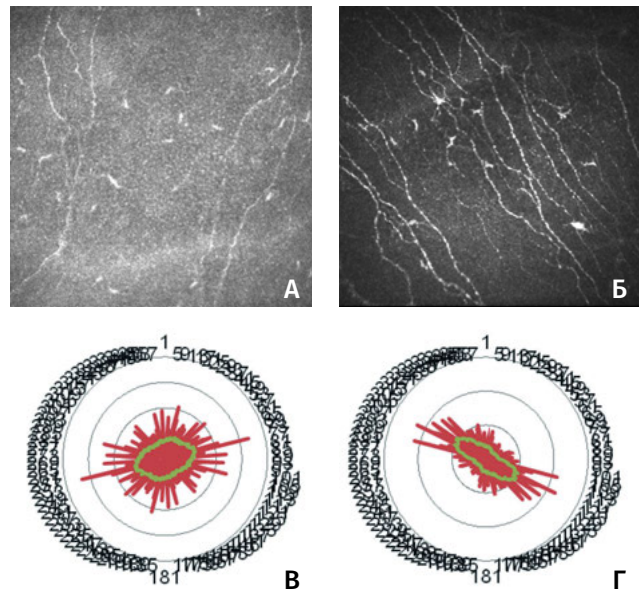


Рис. 8. Пациентка Р., 61 год; правый глаз — ПОУГ III с, ВГД Pascal $P_0=28,2$ мм рт.ст.; левый глаз — ПОУГ I а, ВГД Pascal $P_0=20,4$ мм рт.ст.:

А — конфокальный снимок НВР правого глаза, количество КЛ 134 кл./мм²; Б — конфокальный снимок НВР левого глаза, количество КЛ 96 кл./мм²; В — роза-диаграмма правого глаза, коэффициент анизотропии направленности НВР КДЛ=2,02; Г — роза-диаграмма левого глаза, коэффициент анизотропии направленности НВР КДЛ=4,46

Fig. 8. Patient R., 61; right eye — POAG III c, IOP Pascal $P_0=28.2$ mm Hg; left eye — POAG I a, IOP Pascal $P_0=20.4$ mm Hg: А — confocal image of the corneal nerve fiber layer of the right eye, the number of LC 134 cells/mm²; Б — confocal image of the corneal nerve fiber layer of the left eye, the number of LC 96 cells/mm²; В — the rose-diagram of the right eye, the coefficient of anisotropy of the orientation of the corneal nerve fiber layer $KDL=2.02$; Г — rose diagram of the left eye, the coefficient of anisotropy of the orientation of the corneal nerve fiber layer $KDL=4.46$

Обращает на себя внимание различие в картине роговицы при ПОУГ и ЗУГ.

С одной стороны, явления асимметрии указывают на присутствие глаукомы, с другой стороны, имеется существенная разница в роговичной симптоматике между двумя разными формами первичной глаукомы — открытоугольной и закрытоугольной.

Закключение

Являясь продолжением исследования суббазального слоя роговицы при ПОУГ с помощью конфокальной биомикроскопии, когда были выявлены существенные нейродегенеративные изменения в поверхностном нервном сплетении роговицы [10], данная работа позволила сконцентрировать внимание на появлении и распространении в глаукомной роговице клеток Лангерганса, сопровождавших нейродегенеративный процесс. Этот новый

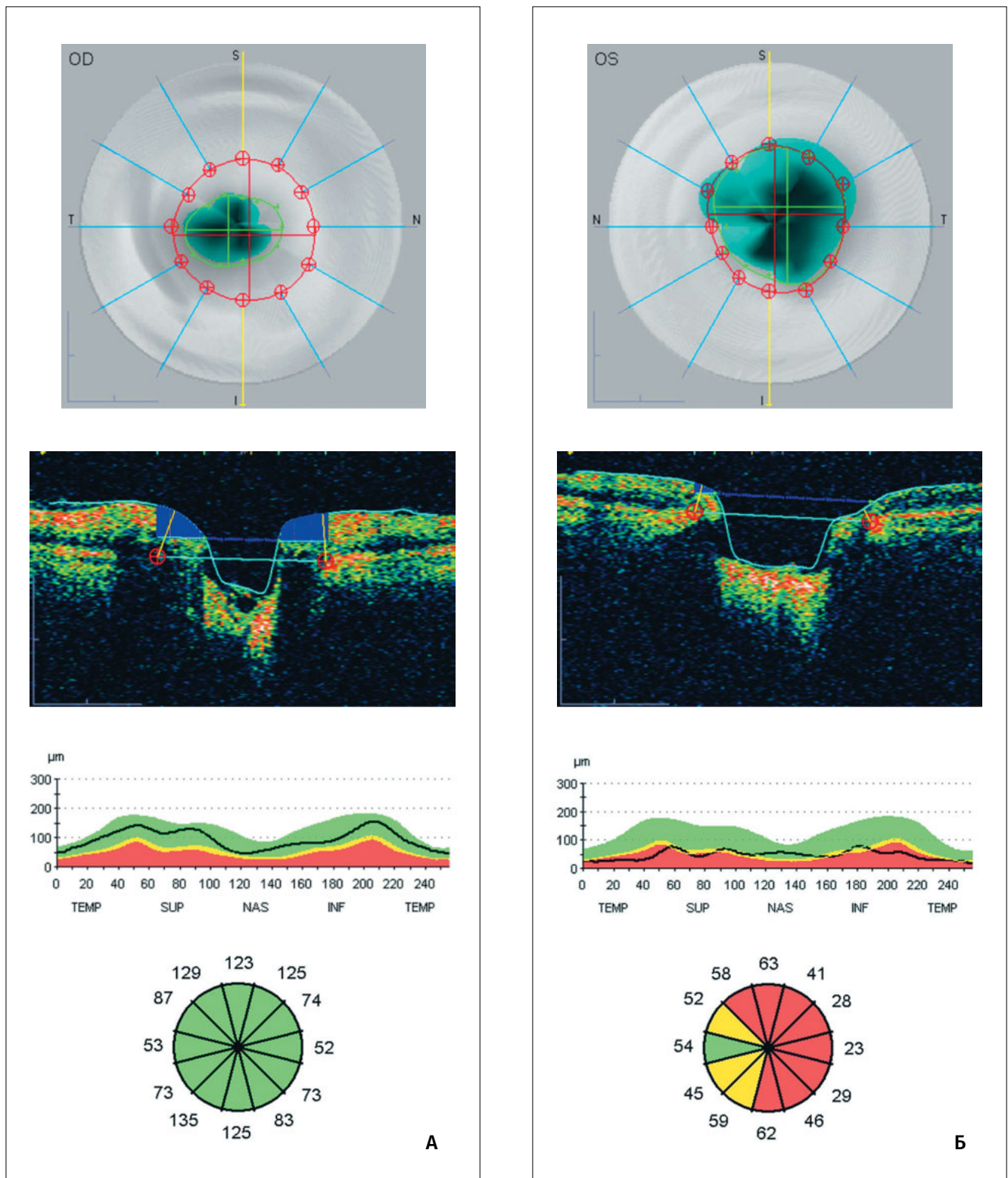


Рис. 9. ОКТ ДЗН. Пациент П., 56 лет:

А — правый глаз, здоров, Rim Volume 0,203 mm³, Avg. Thickness RNFL 94,15 мкм; Б — левый глаз, ЗУГ III а, Rim Volume 0,011 mm³, Avg. Thickness RNFL 46,47 мкм

Fig. 9. OCT optic disc. Patient P., 56 years old:

А — right eye, healthy, Rim Volume 0,203 mm³, Avg. Thickness RNFL 94.15 microns; Б — left eye, angle-closure glaucoma III a, Rim Volume 0.011 mm³, Avg. Thickness RNFL 46.47 microns

метод прижизненного исследования ткани глаукомного глаза на клеточном уровне потенциально мог иметь патогенетическую значимость. И действительно, само появление этих иммунокомпетентных клеток в ткани роговицы уже на ранних стадиях первичной глаукомы и нарастание их количества по мере развития заболевания от стадии к стадии на фоне нейродегенеративного процесса в роговице порождает вопрос о причине, значимости и специфичности происходящих событий для глаукомного процесса.

В результате исследования было выявлено статистически значимое (по сравнению с нормой) повышение количества КЛ в слое НВР при ПОУГ, причем уже на ранней стадии заболевания. При нарастании стадий ПОУГ количество КЛ статистически значимо увеличивалось ($R=0,23$, $p<0,05$). При этом увеличению количества КЛ в суббазальном слое роговицы по мере развития заболевания соответствовало нарастание дистрофических изменений самих нервных волокон — они истончались, уменьшалось их количество, нарушалась параллельность и прямолинейность хода и дихотомичность ветвления. Это подтверждалось снижением коэффициента анизотропии направленности НВР и разнонаправленным ходом лучей при построении розы-диаграммы.

Обнаруженная взаимосвязь отмеченных изменений в суббазальном слое роговицы с отрицательной динамикой глаукомного процесса косвенно указывает на специфичность происходящих в роговице дегенеративных проявлений. Вместе с тем, учитывая иммунную природу КЛ, этот факт свидетельствует о вовлечении в патологический глаукомный процесс иммунной системы. Однако можно ли считать такой ответ иммунной системы специфичным именно для глаукомы? Вопрос сложный, поскольку можно ожидать увеличения количества КЛ в ответ на присутствие или развитие общих заболеваний, т. е. как системный ответ, а не только местный. Уйти от такого «системного шума» позволяет исследование межукулярной асимметрии наличия и степени выраженности количества КЛ в роговицах парных глаз с разностадийной глаукомой с расчетом предложенного показателя межулярной асимметрии (ПМА). Однако в ходе исследования выяснилось несоответствие рассчитываемого ПМА количества КЛ в роговице нормальному распределению значений. Прологарифмировав ПМА ($\text{ПМА}^* = \log_{2,7} A_s$), мы получили ПМАlog, который не противоречит нормальному закону распределения. Причем предлагаемый ПМАlog КЛ имеет высокую чувствительность, что важно при ранней диагностике и мониторинге ПОУГ.

Таким образом, объективное присутствие нейродегенеративного процесса в суббазальном слое роговицы, такого далекого от концептуального нейродегенеративного процесса в головке зрительного

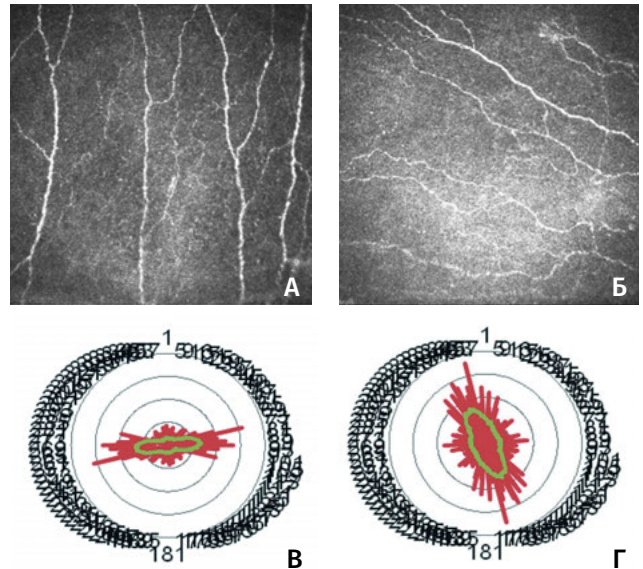


Рис. 10. Пациент П., 56 лет; правый глаз — здоров, ВГД Pascal $P_0=18,6$ мм рт.ст.; левый глаз — ЗУГ III а, ВГД Pascal $P_0=18,8$ мм рт.ст.:

А — конфокальный снимок НВР правого глаза, количество КЛ 27 кл./мм²; Б — конфокальный снимок НВР левого глаза, количество КЛ 41 кл./мм²; В — роза-диаграмма правого глаза, коэффициент анизотропии направленности НВР $K\Delta L=5,2$; Г — роза-диаграмма левого глаза, коэффициент анизотропии направленности НВР $K\Delta L=3,12$

Fig. 10. Patient P., 56 years old; the right eye is healthy, IOP Pascal $P_0 = 18.6$ mm Hg; left eye — angle-closure glaucoma III a, IOP Pascal $P_0 = 18.8$ mm Hg:

A — confocal image of the corneal nerve fiber layer of the right eye, the number of LC 27 cells/mm²; Б — confocal image of the corneal nerve fiber layer of the left eye, the number of LC 41 cells/mm²; В — rose diagram of the right eye, coefficient of anisotropy of the orientation of corneal nerve fiber layer $K\Delta L = 5.2$; Г — rose-diagram of the left eye, the coefficient of anisotropy directivity corneal nerve fiber layer $K\Delta L = 3.12$

нерва, да еще и сопровождающегося появлением КЛ с нарастанием их количества по мере развития заболевания, требует причинностного объяснения и патофизиологической интерпретации. Мы связываем возникновение нейродегенеративных изменений роговицы с биомеханическим повреждением ткани вследствие повышенного ВГД, а конкретно с растяжением наружной капсулы глаза или корнеосклеральной оболочки в ответ на повышение ВГД (рис. 5), приводящее к деформации слоев роговицы наподобие склеральных деформаций при описанном stress-strain феноменом [1, 37-40]. Зависимость нейродегенеративного процесса в роговице от уровня ВГД хорошо просматривалась в клинике на примерах с различными формами глаукомы. Так, при первичной закрытоугольной глаукоме с устойчиво нормализованным лазерной иридэктомией офтальмотонусом дегенеративные изменения нервных волокон и количество КЛ в суббазальном слое

роговицы слое были минимальными, но в случаях выраженной разностадийности заболевания всё же присутствовала характерная для первичной глаукомы межжулярная асимметрия как по количеству КЛ, так и по дегенеративному состоянию нервных волокон роговицы. При вторичной пигментной глаукоме с повышенным ВГД реакция роговицы оказалась несколько иной: количество КЛ в слое НВР значительно превышало норму, и при этом состояние нервных волокон было без существенных патологических изменений.

Вместе с тем важно отметить, что биомеханические события глаукомного глаза в связи с повышением ВГД возникают не на пустом месте, а на фоне иммунно-нейроэндокринной дисрегуляции, способной изменить цитокиновый статус на местном и системном уровне при любой возраст-ассоциированной офтальмопатологии, в частности при ПОУГ [46]. Поэтому отнюдь не случайно ПОУГ ассоциируется с нарушением функциональной активности Т-системы иммунитета, накоплением тканеспецифических аутоантител, главным образом против трабекулы [47], а также появлением повышенного

уровня провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-1 β , TNF- α) в слезной жидкости и сыворотке крови. Более того, была установлена корреляционная взаимосвязь между уровнями IL-1 β и ВГД [48]. Нарастание провоспалительного компонента на системном и главным образом на местном уровнях и их участие в глаукомном процессе позволило М. Schwartz, G. Tezel и М.В. Wax сформулировать теорию «вялотекущего воспаления» при данном заболевании [49-50]. С этих позиций связанное с повышением ВГД появление иммунокомпетентных КЛ в роговице кажется уже не таким и загадочным. На наш взгляд, именно аутоиммунный воспалительный процесс, маркером которого как раз и являются КЛ, может претендовать на первопричинность открытоугольной глаукомы, приводить к патологической глаукомной склеропатии с повреждением дренажного аппарата глаза и соответствующим повышением ВГД, а также диктовать характерное клиническое течение в виде хронического двухстороннего вялотекущего процесса. В этом смысле нейродегенеративные процессы в переднем и заднем сегментах глаза патогенетически едины.

Литература

1. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. Москва: МИА; 2008; 348 с.
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.
3. Нероев В.В. Работа Российского национального комитета по ликвидации устранимой слепоты в рамках программы ВОЗ «Зрение 2020». Доклад на Российском общенациональном офтальмологическом форуме. Москва, 2014. [Электронный ресурс] URL: <http://www.helmholtzeinstitute.ru/> (дата обращения 27.07.2017)
4. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Результаты мультицентровых исследований эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал.* 2013; 3:4-7.
5. Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A. et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008; 115:85-93.
6. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С., Решикова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. *Национальный журнал глаукома.* 2015; 14(2):75-81.
7. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С., Козлова И.В., Решикова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва. *Национальный журнал глаукома.* 2015; 14(3):72-79.
8. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С., Решикова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15(2):96-101.
9. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы — «все или ничего». *Глаукома.* 2009; 2:40-52.
10. Страхов В.В., Сурнина З.В., Малахова А.И., Климова О.Н., Попова А.А. Дегенеративные изменения в слое нервных волокон роговицы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2017; 16(4):52-68.
11. Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В., Попова А.А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15(1):13-24.

References

1. Volkov V.V. Glaukoma otkrytougol'naja. [Open-angle glaucoma]. Moscow: MIA, 2008; 348 p. (In Russ.).
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.
3. Neroyev V.V. The work of the Russian National Committee on the Elimination of Dispensable Blind in the framework of the WHO program "Vision 2020". Report at the Russian National Ophthalmological Forum. Moscow, 2014. [Electronic resource] URL: <http://www.helmholtzeinstitute.ru/> (appeal date 07/27/2017)
4. Neroyev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The results of multicenter studies of epidemiological characteristics of primary open angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological J.* 2013; 3:4-7. (In Russ.).
5. Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A. et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008; 115:85-93.
6. Eriчев V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Perimetry as a functional diagnostics method. *National Journal glaucoma.* 2015;14(2):75-81. (In Russ.).
7. Eriчев V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 2. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. *National Journal glaucoma.* 2015; 14(3):72-79. (In Russ.).
8. Eriчев V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 3. The role of the morphological and functional relationships in the early detection and monitoring of glaucoma. *National Journal glaucoma.* 2016; 15(2):96-101. (In Russ.).
9. Strakhov V.V., Alekseev V.V. The pathogenesis of primary glaucoma — «all or nothing». *Glaucoma.* 2009; 2:40-52. (In Russ.).
10. Strakhov V.V., Surnina Z.V., Malakhova A.I., Klimova O.N., Popova A.A. Degenerative changes of the corneal nerves in patients with primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma.* 2017; 16(4):52-68. (In Russ.).
11. Alekseev I.B., Strakhov V.V., Melnikova N.V., Popova A.A. Changes in the fibrous tunic of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma.* 2016; 15(1): 13-24. (In Russ.).

12. Zhivov A., Stave J., Vollmar B., Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243:1056-1061.
13. Guthoff R.F., Baudouin C., Stave J. Atlas of confocal laser scanning in vivo microscopy in ophthalmology. Principles and applications in diagnostic and therapeutic ophthalmology. SpringerVerlag Berlin Heidelberg; 2006. 34 p.
14. Петров С.Ю., Фокина Н.Д., Шерстнева Л.В., Вострухин С.В., Сафонова Д.М. Этиология первичной глаукомы: современные теории и исследования. *Офтальмологические ведомости*. 2015; 8(2):47-56.
15. Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е.В., Абдуллин Е.А., Осыховский А.Л., Хохлова А.С. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2011; 12(4):162-165.
16. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Махотин С.С. Новые подходы к оценке состояния нервных волокон роговицы. В кн.: VIII Российский общенациональный офтальмологический форум. Сб. науч. тр. 2015: 48-50.
17. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. *Медицинская техника*. 2015; 3:23-25.
18. Страхов В.В., Алексеев В.В., Попова А.А., Аль-Мррани А.М. Межулярная асимметрия толщины радужки и склеры по данным ультразвуковой биомикроскопии в норме и при первичной открытоугольной глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2012; 13(4):118-120.
19. Страхов В.В., Ермакова А.В., Корчагин Н.В., Казанова С.Ю. Асимметрия тонометрических, гемодинамических и биоретинотометрических показателей парных глаз в норме и при первичной глаукоме. *Глаукома*. 2008; 4:11-16.
20. Деев Л.А., Молчанов В.В., Малахова А.И., Андреева О.В. Классификация патоморфологических изменений роговицы на фоне терминальной стадии первичной глаукомы. *Глаукома*. 2010; 4:3-9.
21. Малахова А.И., Деев Л.А., Молчанов В.В. Изменения роговицы у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2015; 14(1):84-93.
22. Юнкеров В.И., Григорьев С.Е. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА; 2002. 266 с.
23. Peat J., Barton B. Medical statistics: a guide to data analysis and critical appraisal NY: Blackwell Publishing, 1st ed. 2005. 324 p.
24. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Аверич В.В. Морфологические изменения при глаукоме на фоне повышенного ВГД и при длительной гипотензивной терапии по результатам конфокальной микроскопии роговицы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016; 3:113-117.
25. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clin ophthalmol*. 2011; 5:1037-1042.
26. Masters B.R. Confocal microscopy: history, principles, instruments, and some applications to the living eye. *Comments Mol Cell Biophys*. 1995; 8(5):243-271.
27. Muller L.J., Vrensen G.F., Pels L., Cardozo B.N., Willekens B. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38:985-994.
28. Muller L.J., Marfurt C.F., Kruse F., Tervo T.M. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exper Eye Res*. 2003; 76:521-542.
29. Tavakoli M., Hossain P., Malik R.A. Clinical application of corneal confocal microscopy. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2(2):435-445.
30. Scarpa F., Grisan E., Ruggeri A. Automatic recognition of corneal nerve structures in images from confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:4801-4807.
31. Prydal J.I., Kerr Muir M.G., Dilly P.N., Corbett M.C., Verma S., Marshall J. Confocal microscopy using oblique sections for measurement of corneal epithelial thickness in conscious humans. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 75:624-628.
32. Petroll W.M., Jester J.V., Cavanagh H.D. In vivo confocal imaging. *Int Rev Exp Pathol*. 1996; 36:93-129.
33. Kohler B., Allgeier S., Eberle F. et al. Image reconstruction of the corneal subbasal nerve plexus with extended field of view from focus image stacks of a confocal laser scanning microscope. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2011; 228:1060-1066.
34. Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001; 20:374-384.
12. Zhivov A., Stave J., Vollmar B., Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243:1056-1061.
13. Guthoff R.F., Baudouin C., Stave J. Atlas of confocal laser scanning in vivo microscopy in ophthalmology. Principles and applications in diagnostic and therapeutic ophthalmology. SpringerVerlag Berlin Heidelberg; 2006. 34 p.
14. Petrov S.Yu., Fokina N.D., Sherstneva L.V., Vostrukhin S.V., Safonova D.M. Primary glaucoma etiology: current theories and researches. *Ophthalmologic vedomosti*. 2015; 8(2):47-56. (In Russ.).
15. Rukina D.A., Dogadova L.P., Markelova E.V., Abdullin E.A., Osykhovskii A.L., Khokhlova A.S. Immunologic aspects of primary open-angle glaucoma pathogenesis. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2011; 12(4):162-165. (In Russ.).
16. Avetisov S.E., Surnina Z.V., Novikov I.A., Makhotin S.S. New approaches to assess the condition of nerve fibers of the cornea. In: VIII Russian national ophthalmological forum. Col. Sci. P. 2015: 48-50. (In Russ.).
17. Avetisov S.E., Novikov I.A., Makhotin S.S., Surnina Z.V. Calculation of the coefficients of anisotropy and symmetry of the nerve orientation of the cornea on the basis of automated recognition of digital confocal images. *Medical equipment*. 2015; 3:23-25. (In Russ.).
18. Strakhov V.V., Alekseev V.V., Popova A.A., Al-Mrrani A.M. Intraocular asymmetry of thickness of iris and sclera according to ultrasound biomicroscopy in normal and with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2012; 13(4):118-120. (In Russ.).
19. Strakhov V.V., Ermakova A.V., Korchagin N.V., Kasanova S.Yu. Asymmetry of the tonometric, hemodynamic, and bioretinometric parameters of paired eyes in norm and in primary glaucoma. *Glaucoma*. 2008; 4:11-16. (In Russ.).
20. Deev L.A., Molchanov V.V., Malakhova A.I., Andreeva O.V. Classification of pathomorphological changes in the cornea in the background of the terminal stage of primary glaucoma. *Glaucoma*. 2010; 4:3-9. (In Russ.).
21. Malakhova A.I., Deev L.A., Molchanov V.V. Changes in the cornea in patients with primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2015; 14 (1):84-93. (In Russ.).
22. Yunkerv V.I., Grigoriev S.E. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovani. [Mathematical-statistical processing of medical research data]. St. Petersburg: Military Medical Academy; 2002. 266 p. (In Russ.).
23. Peat J., Barton B. Medical statistics: a guide to data analysis and critical appraisal NY: Blackwell Publishing, 1st ed. 2005. 324 p.
24. Egorova G.B., Fedorov A.A., Averich V.V. Morphological changes in glaucoma against a background of increased IOP and with prolonged hypotensive therapy based on the results of confocal microscopy of the cornea. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2016; 3:113-117. (In Russ.).
25. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clin ophthalmol*. 2011; 5:1037-1042.
26. Masters B.R. Confocal microscopy: history, principles, instruments, and some applications to the living eye. *Comments Mol Cell Biophys*. 1995; 8(5):243-271.
27. Muller L.J., Vrensen G.F., Pels L., Cardozo B.N., Willekens B. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38:985-994.
28. Muller L.J., Marfurt C.F., Kruse F., Tervo T.M. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exper Eye Res*. 2003; 76:521-542.
29. Tavakoli M., Hossain P., Malik R.A. Clinical application of corneal confocal microscopy. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2(2):435-445.
30. Scarpa F., Grisan E., Ruggeri A. Automatic recognition of corneal nerve structures in images from confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:4801-4807.
31. Prydal J.I., Kerr Muir M.G., Dilly P.N., Corbett M.C., Verma S., Marshall J. Confocal microscopy using oblique sections for measurement of corneal epithelial thickness in conscious humans. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 75:624-628.
32. Petroll W.M., Jester J.V., Cavanagh H.D. In vivo confocal imaging. *Int Rev Exp Pathol*. 1996; 36:93-129.
33. Kohler B., Allgeier S., Eberle F. et al. Image reconstruction of the corneal subbasal nerve plexus with extended field of view from focus image stacks of a confocal laser scanning microscope. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2011; 228:1060-1066.
34. Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001; 20:374-384.

35. Masters B.R., Thaer A.A. In vivo human corneal confocal microscopy of identical fields of subepithelial nerve plexus, basal epithelial, and wing cells at different times. *Microsc Res Tech.* 1994; 29:350–356.
36. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А. и др. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 1. Особенности нормальной морфологической картины. *Вестник офтальмологии.* 2008; 3:3–5.
37. Ткаченко Н.В., Астахов Ю.С. Диагностические возможности конфокальной микроскопии при исследовании поверхностных структур глазного яблока. *Офтальмологические ведомости.* 2009; 2(1):82–89.
38. Штейн Г.И. Руководство по конфокальной микроскопии. СПб.: ИИЦ РАН; 2007: 6–10.
39. Marfurt C.F., Cox J., Deek S., Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervations. *Exper Eye Res.* 2009; 90:478–492.
40. Jalbert I., Stapleton F., Papas E., Sweeney D.F., Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87(2):225–236.
41. Efron N., Perez-Gomez I., Mutalib H.A. Confocal microscopy of the human cornea. *Cont Lens Anterior Eye.* 2001; 24:16–24.
42. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J. at al. The optic nerve head as biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Progr Retin Eye Res.* 2005; 24:19–73.
43. Burgoyne C.F., Morrison J.C. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma.* 2001; 10(5):16–18.
44. Quigley H., Anderson D. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977; 16(7):640–644.
45. Quigley H., Addicks E.M., Green W.R. Optic nerve damage in human glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100:135–146.
46. Куроедов А.В., Городничий В.В. Компьютерная ретинотомография (HRT): диагностика, динамика, достоверность. Москва: Столичный бизнес; 2007. 231 с.
47. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009: 308–311.
48. Ляшенко А.А. Цитокины и молекулярные основы заболеваний старческого возраста. *Клиническая геронтология.* 2003; 3:45–54.
49. Слепова О.С., Арапиев М.У., Ловпаче Дж.Н. и др. Особенности местного и системного цитокинового статуса у здоровых разного возраста и пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15(1): 3–12.
50. Новиков Д.К., Генералов И.И., Данюшенкова Н.М. Медицинская микробиология. Витебск; 2010. 597 с.
35. Masters B.R., Thaer A.A. In vivo human corneal confocal microscopy of identical fields of subepithelial nerve plexus, basal epithelial, and wing cells at different times. *Microsc Res Tech.* 1994; 29:350–356.
36. Avetisov S.A., Egorova G.B., Fedorov A.A. et al. Confocal microscopy of the cornea. Message 1. Features of a normal morphological picture. *Vestn Oftalmol.* 2008; 3: 3–5. (In Russ.).
37. Tkachenko N.V., Astakhov Yu.S. Diagnostic possibilities of confocal microscopy in the investigation of the surface structures of the eyeball. *Ophthalmologic vedomosti.* 2009; 2(1):82–89. (In Russ.).
38. Stein G.I. Rukovodstvo po konfokal'noi mikroskopii. [Manual on confocal microscopy]. Sankt-Peterburg: INC RAS; 2007:6–10. (In Russ.).
39. Marfurt C.F., Cox J., Deek S., Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervations. *Exper Eye Res.* 2009; 90:478–492.
40. Jalbert I., Stapleton F., Papas E., Sweeney D.F., Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87(2):225–236.
41. Efron N., Perez-Gomez I., Mutalib H.A. Confocal microscopy of the human cornea. *Cont Lens Anterior Eye.* 2001; 24:16–24.
42. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J. at al. The optic nerve head as biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Progr Retin Eye Res.* 2005; 24:19–73.
43. Burgoyne C.F., Morrison J.C. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma.* 2001; 10(5):16–18.
44. Quigley H., Anderson D. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977; 16(7):640–644.
45. Quigley H., Addicks E.M., Green W.R. Optic nerve damage in human glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100:135–146.
46. Kuroedov A.V., Gorodnichiy V.V. Komp'yuternaya retinotomografiya (HRT): diagnostika, dinamika, dostovernost'. [Computed tomography (HRT): diagnostics, dynamics, authenticity.] Moscow: Stolichniy bisnes; 2007. 231 p. (In Russ.).
47. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii. [Manual of clinical immunology.] Moscow: Geotarmedia; 2009. 308–311. (In Russ.).
48. Lyashenko A.A. Cytokines and molecular basis of age diseases. *Clinical gerontology.* 2003; 3:45–54. (In Russ.).
49. Slepova O.S., Arapiyev M.U., Lovpache J.N. et al. Peculiarities of local and systemic cytokine status in healthy people of different ages and patients with the initial stage of primary open-angle glaucoma. *National Journal of Glaucoma* 2016; 15(1):3–12. (In Russ.).
50. Novikov D.K., Generalov I.I. Danyushenkova N.M. Medicinskaya mikrobiologiya. [Medical microbiology]. Vitebsk; 2010. 597 p. (In Russ.).

Поступила / Received / 18.04.2019

Влияние медикаментозной коррекции соматической патологии на уровень внутриглазного давления при глаукоме у пациентов пожилого и старческого возраста

Макогон С.И., к.м.н., доцент, зав. курсом офтальмологии^{1,3};

Онищенко А.Л., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе²;

Макогон А.С., к.м.н., доцент, заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе³;

Малахова Н.И., врач-терапевт⁴.

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, Российская Федерация, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 40;

²НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Российская Федерация, Кемеровская область, Новокузнецк, пр. Строителей, 5;

³КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница», 656002, Российская Федерация, Алтайский край, Барнаул, ул. Советская, 8;

⁴ФКУЗ «МСЧ МВД России по Алтайскому краю», 656056, Российская Федерация, Барнаул, ул. Анатолия, 66.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Макогон С.И., Онищенко А.Л., Макогон А.С., Малахова Н.И. Влияние медикаментозной коррекции соматической патологии на уровень внутриглазного давления при глаукоме у пациентов пожилого и старческого возраста. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(2):60-69.

Резюме

ЦЕЛЬ. Анализ влияния соматической патологии и ее коррекции на уровень внутриглазного давления при глаукоме у пациентов пожилого и старческого возраста.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 256 пациентов (78 (30,5%) мужчин, 178 (69,5%) женщин; 512 глаз) с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I-III стадий. Средний возраст всех пациентов составил $64,7 \pm 1,97$ года. Протокол исследования объединил следующие показатели: возраст, анамнез (сопутствующая соматическая патология и ее коррекция), стадии заболевания, уровень офтальмотонуса (исходный, через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и через год после начала гипотензивной терапии), гипотензивный медикаментозный режим и его изменения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Больные ПОУГ в 93,8% случаев имели сопутствующие соматические заболевания. Патология со стороны сердечно-сосудистой системы зарегистрирована у 232 (90,6%) пациентов, из них 188 (72,9%) человек получили комбинацию лекарственных средств для лечения соматических заболеваний, остальные находились на монотерапии (70 человек, 27,1%), которая преимущественно была представлена и-АПФ (41,4%) и БРА (32,9% из всей моно-

терапии). Для лечения глаукомы препаратами первого выбора были β -адреноблокаторы (75,4%). Аналоги простагландинов (АПГ) назначались в 17,8% случаев. Пациенты, находящиеся на гипотензивном режиме в виде монотерапии β -адреноблокаторами, в 57,8% случаев сохранили этот режим спустя 1 год после назначения. Надо отметить, что снижение ВГД оказалось более значительным, чем заявлено в инструкции к препаратам. При этом системно для коррекции сердечно-сосудистой патологии пациенты получали монотерапию и-АПФ или БРА в 18,4% случаев. В 33,3% случаев отмечено сочетание БАБ с ТД, БРА, АК. В 17,2% случаев пациенты получали антиагреганты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Вопрос взаимодействия лекарственных препаратов, применяемых для лечения глаукомы и других заболеваний, является актуальным в течение всей жизни пациента для достижения стабилизации глаукомного процесса, исключения или уменьшения побочных действий лекарственных средств и повышения приверженности к назначенной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: соматические заболевания, глаукома, взаимосвязь коррекции глаукомы и соматических заболеваний.

Для контактов:

Макогон Светлана Ивановна, vvk_msi@mail.ru

ENGLISH

The effect of somatic pathology medical correction on the level of intraocular pressure in elderly and senile glaucoma patients

MAKOGON S.I., Ph.D., Associate Professor, Head of Ophthalmology course^{1,3};

ONISHCHENKO A.L., Med.Sc.D., Professor, Deputy Director for Research²;

MAKOGON A.S., Ph.D., Associate Professor, Deputy Chief physician for outpatient work^{1,3};

MALAKHOVA N.I., physician therapist⁴.

¹Altai Regional Ophthalmological Hospital, 8 ul. Sovetskaya, Barnaul, Altai Region, Russian Federation, 656002;

²Novokuzneck state institute of advanced medical training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 5 Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo region, Russian Federation, 654005;

³Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, 40 Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, Russian Federation, 656038;

⁴Medical Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russian Federation for Altai Region, 66 Anatoliya str., Barnaul, Russian Federation, 656038.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Makogon S.I., Onishchenko A.L., Makogon A.S., Malakhova N.I. The effect of somatic pathology medical correction on the level of intraocular pressure in elderly and senile glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):60-69.

Abstract

PURPOSE: Analysis of somatic pathology and its correction according to the intraocular pressure (IOP) level in elderly and senile patients with glaucoma.

METHODS: The study included 256 patients (512 eyes) with newly diagnosed POAG stage I-III, 78 (30.5%) men and 178 (69.5%) women. The average patient age was 64.7±1.97 years. The study protocol combined the following indicators: age, anamnesis (concomitant somatic pathology and its correction), stages of the disease, IOP level at baseline, 2 weeks, 1 month, 3 months, 6 months and a year after the start of hypotensive therapy, hypotensive drug regimen and its changes.

RESULTS: Patients with POAG in 93.8% of cases had concomitant somatic diseases. Cardiovascular pathology was registered in 232 (90.6%) patients. The majority of patients received combination therapy (188 people, 72.9%), the remaining patients received monotherapy (70 people, 27.1%), which was mainly represented by i-ACE (41.4%) and ARB (32.9% of all monotherapy). For the treatment of

glaucoma, β -blockers (75.4%) were the first choice drugs. Prostaglandin analogs (PA) were administered in 17.8% of cases. Patients with β -blockers monotherapy in 57.8% of cases retained this regimen a year after administration. It should be noted that the level of IOP reduction was more prominently than stated in the instructions of the drugs. At the same time, for the correction of cardiovascular pathology, monotherapy in the form of i-ACE and ARB was received in 18.4% of cases. In 33.3% of cases, patients received a combination of BAB with TD, ARB, AK. In 17.2% of cases, patients received antiplatelet agents.

CONCLUSION: The question of the interaction of drugs for glaucoma and other diseases treatment is relevant throughout the patient's life to achieve stabilization of the glaucomatous process, eliminate or reduce their side effects and increase adherence to the prescribed therapy.

KEYWORDS: somatic diseases, glaucoma, correlation of glaucoma correction and somatic diseases.

В современном обществе наблюдается увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста. В связи с этим вопросы профилактики возрастной патологии становятся приоритетной задачей [1-3]. Тенденция демографического старения населения наблюдается почти во всех регионах мира [4-6]. Согласно официальным прогнозам, доля лиц пенсионного возраста от общей численности населения увеличится до 27,4% в 2025 г. и до 29,0% в 2035 г. [7].

Распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) увеличивается с возрастом. По данным некоторых авторов, если в 40-45 и 50-60 лет глаукомой страдает 0,1% и 1,5-2,0% населения соответственно, то в 75 лет и старше — около 10% [8]. Ежегодно вновь заболевает 1 человек из 1000, число больных с возрастом увеличивается и достигает в группе старше 80 лет 14% [9].

Для лиц пожилого и старческого возраста характерны соматические хронические заболевания,

которые могут являться фактором риска в развитии глаукомных изменений. M. Pache и J. Flammer в своей работе указывали на важную роль комплексной оценки не только состояния органа зрения, но и здоровья человека в целом [10].

Известно, что даже при стойкой нормализации офтальмотонуса не у всех пациентов с ПОУГ наблюдается стабилизация глаукомного процесса. В связи с этим большое внимание уделяется коморбидной патологии, в частности сердечно-сосудистым заболеваниям, колебаниям артериального давления (АД), особенно на фоне приема гипотензивных препаратов, и вызываемой ими выраженной гипотонии [11]. M.C. Leske et al. (2003, 2008), Z. He et al. (2011), H.J. Chung et al. (2015) выявили, что суточная вариабельность АД оказывает влияние на глазное кровообращение и, следовательно, может усиливать прогрессирование глаукоматозного процесса [12-15]. По мнению А.П. Нестерова, увеличивается количество больных глаукомой среди контингента лиц, страдающих гипертонической болезнью [16]. Прямую математическую зависимость между показателями внутриглазного и артериального давления выявили Э.В. Хадикова и Т.Е. Егорова (2004), С.В. Балалин (2014) [17, 18]. По мнению других авторов, системная гипотония рассматривается как одна из причин прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН), в частности, при глаукоме нормального давления [19, 20]. Кроме этого, при низком артериальном давлении, даже на фоне компенсированного офтальмотонуса, сосудистая сеть, питающая сетчатку и зрительный нерв, может подвергаться большей компрессии, что усугубляет имеющуюся ишемию тканей [21, 22]. M.C. Leske et al. в своем исследовании отметили, что пониженное и систолическое, и диастолическое давление ассоциировано с ПОУГ [23]. Особенно повышен риск прогрессирования глаукомы при отсутствии компенсации данных состояний [24].

По мнению А.Л. Онищенко с соавт., первичная глаукома статистически значимо связана со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта мозга, ишемической болезни сердца). Авторами установлено, что первичная глаукома является предиктором развития сосудистых катастроф — инсульта головного мозга или инфаркта миокарда [25].

Ряд авторов изучали влияние сниженного зрения у пациентов с возрастной патологией (возрастная макулярная дегенерация, катаракта, глаукома) на уровень смертности [26, 27]. Анализ данных показал увеличение смертности пациентов с глаукомой по сравнению с пациентами, у которых глаукомы не было. Так, 70-летний пациент с глаукомой имел удвоенный риск смерти по сравнению с его ровесником без глаукомы. При этом повышенную смертность авторы связывают с системными заболеваниями, а также с самой болезнью при лечении [28].

Это требует индивидуального подхода к принятию решения о доминирующем диагнозе и рациональной терапии с привлечением различных специалистов [29, 30]. Необходима согласованная работа офтальмологической и терапевтической служб с учетом особенностей течения и влияния этих заболеваний друг на друга.

Цель исследования — проведение анализа влияния соматической патологии и ее коррекции на уровень внутриглазного давления (ВГД) при глаукоме у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Работа выполнялась в период 2016-2018 гг. на базе Алтайской краевой офтальмологической больницы. В исследование были включены 256 пациентов (78 (30,5%) мужчин, 178 (69,5%) женщин; 512 глаз) с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I-III стадий. Средний возраст всех пациентов составил $64,7 \pm 1,97$ года; у мужчин — $67,6 \pm 3,28$, у женщин — $63,4 \pm 2,36$ года. Протокол исследования объединил следующие показатели: возраст, анамнез (сопутствующая соматическая патология и ее коррекция), стадии заболевания, уровень офтальмотонуса (исходный, через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и через 1 год после начала гипотензивной терапии), гипотензивный медикаментозный режим и его изменения.

Методы статистического анализа. Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Microsoft Excel. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, были представлены в формате: $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение среднего значения. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Больные ПОУГ в 93,8% случаев имели сопутствующие соматические заболевания. Соматические заболевания не выявлены лишь у 5 (6,2%) пациентов. Патология со стороны сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ишемическая болезнь сердца, различные нарушения ритма) зарегистрирована у 232 (90,6%) пациентов. Заболевания дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) диагностированы у 38 (14,8%) пациентов; патология нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия, состояния после нарушения мозгового кровообращения, остеохондроз различных отделов позвоночника) зафиксирована у 32 (12,5%) пациентов; сахарный диабет 2 типа — у 12 (4,7%) больных; заболевания пищеварительной системы (хронический гастрит,

Таблица 1. Распределение гипотензивных препаратов для коррекции соматической патологии у пациентов с ПОУГ (абс., %)

Table 1. Distribution of antihypertensive drugs for the correction of somatic pathology in patients with POAG (abs., %)

Препараты Preparations	Стадия заболевания The stage of the disease			Всего Total
	начальная стадия на обоих глазах mild stage on both eyes	начальная и развитая стадии mild and moderate stages	начальная и далеко зашедшая стадии mild and advanced stage	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors)	6 (33,3)	11 (7,1)	12 (14,3)	29 (11,2)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) Receptor blockers Angiotensin II (ARBs)	4 (22,2)	13 (8,3)	6 (7,1)	23 (8,9)
Антагонисты кальция (АК) Calcium antagonists (AK)	–	7 (4,5)	3 (3,6)	10 (3,9)
β-адреноблокаторы (БАБ) β-blockers (BAB)	–	5 (3,2)	3 (3,6)	8 (3,1)
Тиазидовые диуретики (ТД)+БАБ Thiazide diuretics (TD)+BAB	–	12 (7,7)	7 (8,3)	19 (7,4)
иАПФ+БАБ / iACE+BAB	3 (16,7)	8 (5,1)	6 (7,1)	17 (6,6)
иАПФ+ТД / iACE+TD	2 (11,1)	19 (12,2)	12 (14,3)	33 (12,8)
БРА+БАБ / BRA+BAB	2 (11,1)	3 (5,4)	2 (2,4)	7 (2,7)
БАБ+АК / BAB+AK	–	19 (12,2)	9 (10,7)	28 (10,9)
иАПФ+АК / iACE+AK	–	23 (14,7)	13 (15,5)	36 (14,0)
БРА+ТД / BRA+TD	1 (5,6)	9 (5,8)	7 (8,3)	17 (6,6)
иАПФ+АК+ТД+БАБ / iACE+AK+TD+BAB	–	10 (6,4)	2 (2,4)	12 (4,7)
БРА+ТД+БАБ / BRA+TD+BAB	–	9 (5,8)	2 (2,4)	11 (4,3)
БРА+ТД+АК / BRA+TD+AK	–	6 (3,9)	–	6 (3,1)
Итого / Subtotal	18	154	84	256 (100)

язвенная болезнь желудка в анамнезе, колит) — у 16 (6,3%); нарушения функции щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз, эутиреоидный зоб, тиреоидит) отмечены у 15 (5,9%) человек; патология опорно-двигательного аппарата (остеоартрозы суставов, полиартриты) — у 13 (5,1%) больных.

При этом одна сопутствующая соматическая патология зафиксирована в 10,5% случаев (27 пациентов), две — в 20,3% случаев (52 человека), три — в 28,9% (74 пациента), четыре — в 27,7% (71 пациент), пять и более — в 12,5% случаев (32 пациента).

Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма и схемы лечения у пациента с глаукомой. Необходимо помнить, что коморбидность неизбежно приводит к полипрагмазии,

то есть одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что может усложнить контроль над эффективностью терапии, увеличить материальные затраты пациентов, снизить их приверженность к лечению [31]. Кроме того, полипрагмазия, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов лекарственной терапии. Эти побочные эффекты не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку рассматриваются как проявление одного из факторов коморбидности, и влекут за собой назначение еще большего количества лекарственных средств [29].

Таблица 2. Выбор первого медикаментозного гипотензивного режима при впервые выявленной ПОУГ (абс., %)

Table 2. Selection of the first drug-induced hypotensive regimen in the first identified POAG (abs., %)

Препараты Preparations	Стадия заболевания The stage of the disease			Всего Total
	начальная стадия на обоих глазах mild stage on both eyes (n=36)	начальная и развитая стадии mild and moderate stages (n=154)	начальная и далеко зашедшая стадии mild and advanced stage (n=84)	
β-адреноблокаторы неселективные (БАБн) β-blockers nonselective (BABn)	20 (55,6)	106 (68,8)	28 (33,3)	154 (56,3)
β-адреноблокаторы селективные (БАБс) β-blockers selective (BABs)	10 (27,8)	24 (15,6)	20 (25)	54 (19,5)
Аналоги простагландинов (АПГ) Analogues of prostaglandins (APG)	4 (11,1)	17 (11,0)	27 (32,1)	48 (17,9)
Ингибиторы карбоангидразы (ИКА) Carbonic anhydrase inhibitors (ICA)	2 (5,6)	5 (3,2)	5 (4,8)	12 (3,9)
БАБ+ИКА / BB+ICA	0	2 (1,3)	4 (4,8)	6 (2,3)
Итого / Subtotal	36	154	84	274

Практически для всех препаратов, назначаемых для лечения глаукомы, описаны возможные неблагоприятные побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Это обусловлено особенностью введения препаратов, при котором отсутствует эффект первого прохождения через печень [32]. Для минимизации побочных реакций предложен метод пальцевой обструкции слезного канала после введения препарата [33].

Для коррекции соматической сердечно-сосудистой патологии пациенты с ПОУГ системно получали следующие группы препаратов, представленные в табл. 1: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА, или сартаны), тиазидовые диуретики (ТД), β-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), антиагреганты и др.

Большинство пациентов получали комбинированную терапию (188 человек, 72,9%), остальные — монотерапию (70 человек, 27,1%), которая преимущественно была представлена иАПФ или БРА (41,4% и 32,9% соответственно из всей монотерапии).

Мы проанализировали выбор первого медикаментозного гипотензивного препарата при лечении ПОУГ. В исследование были включены пациенты, у которых на одном или двух глазах была начальная стадия заболевания. Препаратами первого выбора были β-адреноблокаторы (75,4%): неселективные (БАБн) — 55,8%, селективные (БАБс) — 19,6%. Аналоги простагландинов (АПГ) назначались в 17,8% случаев (табл. 2).

У 18 пациентов начальная стадия ПОУГ была зафиксирована на обоих глазах, у 154 пациентов начальная стадия сочеталась с развитой стадией на другом глазу и у 84 пациентов — с далеко зашедшей стадией. Всего 512 глаз.

Согласно Клиническим рекомендациям, рекомендуемый уровень офтальмотонуса (Pt) для начальной стадии ПОУГ составляет 22-24 мм рт.ст. [34]. Мы провели анализ уровня и динамики офтальмотонуса в различные контрольные сроки на фоне часто назначаемого гипотензивного режима (табл. 3). Уровень исходного офтальмотонуса при назначении гипотензивной терапии различными препаратами пациентам на глазах с начальной стадией ПОУГ не имел значимых различий ($p > 0,05$).

Рассмотрим изменение уровня офтальмотонуса на монотерапии неселективными β-адреноблокаторами. Уровень ВГД через 2 недели, 1 и 3 месяца после начала терапии неселективными β-адреноблокаторами (БАБн) снизился на 26,2, 22,1 и 25,8% соответственно. Среднее ВГД во все контрольные сроки исследования соответствовало рекомендуемому уровню офтальмотонуса. В 44,8% (69 глаз) случаев через 1 месяц после начала медикаментозного лечения и в 34,4% (53 глаза) через 3 месяца — уровень ВГД был зафиксирован на верхней границе рекомендуемого ВГД и выше. Изменение гипотензивного режима отмечено через 3 месяца на 38 глазах (24,7%): в 47,4% (18 глаз) случаев к имеющемуся режиму БАБн добавлены АПГ; в 21,1% (8 глаз) добавлены ИКА (ингибиторы карбоангидразы), в 31,6% (12 глаз) случаев переведены на АПГ.

Таблица 3. Значения ВГД на фоне различной стартовой терапии у пациентов при начальной стадии ПОУГ, $M \pm \sigma$, мм рт.ст.

Table 3. Values of IOP on the background of different starting therapy in patients with the mild stage of POAG, $M \pm \sigma$, mmHg

Показатели <i>Indicators</i>	Монотерапия БАБн <i>Monotherapy BAbn</i>		Монотерапия БАБс <i>Monotherapy BAbS</i>		Монотерапия АПГ <i>Monotherapy APG</i>	
	ВГД (% снижения от исходного уровня) IOP (% reduction from baseline)	п, число глаз <i>n, number of eyes</i>	ВГД (% снижения от исходного уровня) IOP (% reduction from baseline)	п, число глаз <i>n, number of eyes</i>	ВГД (% снижения от исходного уровня) IOP (% reduction from baseline)	п, число глаз <i>n, number of eyes</i>
Исходный уровень ВГД <i>Baseline level of IOP</i>	29,2±0,74	154	28,4±1,01	54	29,2±1,21	48
Через 2 недели терапии <i>After 2 weeks of therapy</i>	21,5±0,86 (26,2)	154	22,0±0,68 (22,5)	54	20,2±0,42 (30,8)	48
Через 1 мес. терапии <i>After 1 month of therapy</i>	22,1±0,85 (24)	154	21,4±0,62 (24,6)	54	19,7±0,45 (32,5)	48
Через 3 мес. терапии <i>After 3 months of therapy</i>	21,8±0,85 (25,8)	154	20,4±0,41 (28)	54	19,3±0,69 (33,9)	48
Через 6 мес. терапии <i>After 6 months of therapy</i>	21,1±1,01 (26,7)	116	20,9±0,44 (26,3)	54	19,0±0,30 (34,9)	48
Через 12 мес. терапии <i>After 12 months of therapy</i>	21,3±1,05 (27,1)	105	20,4±1,04 (28,2)	42	18,1±0,58 (38,0)	48

Через 6 месяцев под наблюдением было 116 глаз на гипотензивном режиме БАБн. В среднем уровень офтальмотонуса соответствовал рекомендуемому «давлению цели» ($21,1 \pm 1,01$ мм рт.ст.). Но на 53 (45,7%) глазах ВГД превышало целевой уровень. Медикаментозный режим был изменен на 11 (20,8%) глазах: 63,4% (7 глаз) — переведены на АПГ, в 36,4% (4 глаза) случаях рекомендовано оперативное лечение.

К контрольному исследованию через 12 месяцев на 105 глазах сохранялась монотерапия БАБн. В среднем уровень офтальмотонуса ($21,3 \pm 1,05$) соответствовал целевому, но на 16 (15,2%) глазах превышал верхнюю границу рекомендуемой нормы. Медикаментозный гипотензивный режим на этих глазах был изменен: в 43,8% случаев добавлены АПГ, в 31,3% случаев пациенты переведены на АПГ, рекомендовано оперативное вмешательство на 4 (25%) глазах.

Таким образом, через 12 месяцев от начала лечения на 89 (57,8%) глазах сохранилась монотерапия неселективными β -адреноблокаторами, в 42,2% случаев (65 глаз) гипотензивный режим изменен с БАБн на другой гипотензивный режим (87,7%) и оперативное вмешательство рекомендовано в 12,3% случаев. В 7,8% случаев (12 глаз) наблюдалось прогрессирование глаукомного процесса (переход в развитую стадию).

Рассмотрим изменение уровня офтальмотонуса на монотерапии селективными β -адреноблокаторами (БАБс). Несмотря на достаточный уровень снижения офтальмотонуса, в контрольные сроки исследования наблюдалось превышение уровня ВГД, по сравнению с рекомендуемым для этой стадии заболевания «давлением цели»: через 2 недели после начала терапии — в 57,4% случаев (31 глаз), через 1 месяц — в 53,7% (29 глаз), через 3 месяца — в 29,6% (16 глаз), через 6 месяцев — в 35,2% (19 глаз), через 12 месяцев — в 18,5% (10 глаз). Изменения гипотензивного режима проведены через 6 месяцев на 12 глазах (в 33,3% добавлены АПГ, в 66,6% случаев переведены на АПГ). Через 12 месяцев средний уровень ВГД соответствовал рекомендуемому уровню ($20,4 \pm 1,04$ мм рт.ст.), но на 7 глазах уровень офтальмотонуса превышал рекомендуемый и гипотензивный режим (селективные β -адреноблокаторы) был изменен на монотерапию АПГ. Таким образом, через 12 месяцев гипотензивный режим в 35,2% случаев (19 глаз) был изменен с монотерапии селективными β -адреноблокаторами на другие группы препаратов, в 7,4% случаев (4 глаза) отмечено прогрессирование в развитую стадию заболевания.

Гипотензивный режим на монотерапии АПГ при начальной стадии не подвергался корректировке, поскольку процент снижения уровня ВГД был

значительным и ВГД в контрольные сроки соответствовало рекомендуемому уровню для начальной стадии заболевания.

Пациенты, находящиеся на гипотензивном режиме в виде монотерапии β -адреноблокаторами, в 57,8% случаев сохранили этот режим спустя 1 год после назначения. Надо отметить, что уровень снижения ВГД оказался выше, чем заявлено в инструкции к препаратам. При этом системно для коррекции сердечно-сосудистой патологии пациентам назначалась монотерапия иАПФ или БРА в 18,4% случаев. В 33,3% случаев больные получали сочетание БАБ с ТД, БРА, АК. В 17,2% случаев лечение было дополнено антиагрегантами. Требуется дополнительное изучение влияния этих групп препаратов на уровень офтальмотонуса.

В настоящее время ингибиторы АПФ считаются «золотым» стандартом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и т.д., поскольку в патогенезе этих состояний важную роль играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [35, 36].

Имеются экспериментальные данные, доказывающие, что локальная РААС представлена также в тканях глаза, в частности, в сетчатке и ретинальных сосудах [37]. Способность генерировать ангиотензин-I была обнаружена в стекловидном теле, сетчатке, комплексе «пигментный эпителий - хориоидея», переднем увеальном тракте [38-40].

Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора в лечении сочетания гипертензии и сахарного диабета (СД). В литературе описано, помимо гипотензивного действия, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и улучшение функции эндотелия [41, 42]. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации в 2008 г. препараты, относящиеся к ингибиторам АПФ и блокаторам АТ1-рецепторов, являются препаратами выбора в лечении пациентов с микро- и макроальбуминурией независимо от уровня АД [43].

Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование EUCLID, проводимое в течение двух лет, показало, что в группе пациентов, принимавших иАПФ, значимо снижалось прогрессирование диабетической ретинопатии, возможно, за счет лучших показателей АД и гликемии [44].

В исследовании DIRECT было обнаружено, что у пациентов с СД 1-го типа и нормальным АД блокатор АТ1-рецепторов снижал частоту возникновения новых случаев диабетической ретинопатии, однако не влиял на прогрессирование уже имеющейся ретинопатии, а у пациентов с СД 2-го типа — на частоту появления новых случаев диабетической ретинопатии [45, 46].

М.В. Рябина и Т.Д. Охочимская изучали применение иАПФ у пациентов с диабетической ретинопатией [47]. Авторы установили положительное влияние этой группы препаратов на зрительные функции, микроциркуляцию сетчатки, состояние внутреннего гематоретинального барьера, на электрогенез сетчатки, что выражалось в повышении функциональной активности сетчатки у 63% пациентов.

В.А. Приставка с соавт. изучали влияние препаратов, применяемых для снижения системного АД, на состояние зрительных функций, гидро- и гемодинамические показатели у больных первичной глаукомой с гипертонической болезнью. При системном применении β -адреноблокатора (атенолола) у больных гипертонической болезнью было обнаружено, с одной стороны, усиление систолической и диастолической скорости кровотока, снижение индекса сопротивления и систоло-диастолического коэффициента при доплерографии внутренних сонных артерий, что свидетельствовало об улучшении кровотока. С другой стороны, установлено достоверное угнетение секреции внутриглазной жидкости на 50% через 1 час после приема внутрь 25 мг атенолола [48]. Кроме β -адреноблокатора, изучалось действие ингибитора АПФ (капотен). В.А. Приставка с соавт. рекомендуют включать в комплекс лечения больных глаукомой с гипертонической болезнью препараты иАПФ, которые способствовали расширению границ поля зрения, уменьшению слепого пятна, улучшению гидродинамики, местной и общей гемодинамики и сохранению зрительных функций [49].

Исследователи изучали на моделях сахарного диабета 2 типа блокатор АТ1-рецепторов и обнаружили повышение электрической активности сетчатки [50, 51]. Положительное влияние блокаторов АТ1-рецепторов на «ретиальный лейкостаз» сопоставимо с действием антиоксидантов [52].

К препаратам первого выбора и наиболее часто назначаемым при лечении ПОУГ относят β -адреноблокаторы. Эта группа препаратов также актуальна при лечении артериальной гипертензии. При их применении следует учитывать наличие взаимного потенцирования фармакологического эффекта с развитием явлений брадикардии, аритмии, критическим снижением уровня АД [53]. Остается открытым вопрос о влиянии системных β -адреноблокаторов на уровень ВГД. Одни авторы считают, что системные β -адреноблокаторы могут вызвать ночное снижение уровня артериальной перфузии крови из-за снижения АД, что ухудшает метаболизм зрительного нерва и способствует прогрессированию его глаукоматозной атрофии [54]. Другие авторы отмечают, что назначение больным с ПОУГ с сопутствующей артериальной гипертензией внутрь β -адреноблокаторов позволило дополнительно снизить ВГД на 18,5-26% от исходного уровня в сроки наблюдения до 1 года [55].

Кроме того, β -адреноблокаторы — это единственная группа противоглаукомных препаратов, которая изучалась на предмет влияния на сердечно-сосудистую смертность у пациентов с глаукомой. В проведенном крупномасштабном исследовании не было отмечено ассоциации между применением офтальмологических β -адреноблокаторов (вне зависимости от длительности применения) и сердечно-сосудистой смертностью [56].

Еще одна группа препаратов, которые применяются в клинической практике врачей-кардиологов и терапевтов, — блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция). Они рассматриваются как потенциальные нейропротекторы, вазоактивные вещества и средства, способные снижать офтальмотонус [57, 58].

Соблюдение рекомендованного уровня офтальмотонуса для каждой стадии с учетом дополнительных факторов риска (наличие соматической патологии) является эффективным механизмом ограничения прогрессирования заболевания. Необходимо отметить, что предпринятая стартовая терапия была недостаточно эффективна в ряде случаев. Тем не менее полученное дополнительное снижение уровня ВГД и отсутствие в ряде случаев прогресси-

рования глаукомного процесса можно объяснить гипотезой о возможном нейропротекторном эффекте принимаемых препаратов — иАПФ, блокаторов кальциевых каналов, антиагрегантов, назначенных для коррекции коморбидных заболеваний. Этот факт представляет интерес и нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

Для выбора оптимальной тактики лечения конкретного больного ПОУГ кроме особенностей клинической картины и стадии заболевания необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии и ее коррекцию у каждого пациента. Необходимо помнить, что и глаукома, и соматические заболевания — это хронические заболевания, которые требуют постоянного и длительного лечения. Поэтому вопрос взаимодействия лекарственных препаратов, применяемых для лечения глаукомы и других заболеваний, является актуальным в течение всей жизни пациента для достижения стабилизации хронического процесса, исключения или уменьшения их побочных действий и повышения приверженности к назначенной терапии.

Литература

1. Кудрин А., Гурвич Е. Старение населения и угроза бюджетного кризиса. Вопросы экономики. 2012; 3:52-79.
2. Сафарова Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований. Успехи геронтологии. 2009; 1(22):49-59. doi: 10.1134/s2079057011010127
3. Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями. Под ред. Г.Ш. Бахметовой, Л.В. Иванковой. М.: МАКС Пресс; 2004.
4. Старение населения создает проблемы для здравоохранения. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2012, Выпуск 90, номер 2, <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/ru/> (ссылка активна на 20.01.2015).
5. Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации. Успехи геронтологии. 2009; 1(22):186-195.
6. Шляфер С.И. Современная демографическая ситуация по старению населения России. Главврач. 2013; 1:39-46.
7. Российский статистический ежегодник 2013; http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm (ссылка активна на 20 января 2015).
8. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Результаты мультицентровых исследований эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 3:4-7.
9. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы. Consilium Medicum. 2001; 12:3-9.
10. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. Surv Ophthalmol. 2006; 51(3):179-212. doi:10.1016/j.survophthal.2006.02.008
11. Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L. et al. The association between diurnal variation of optic nerve head topography and intraocular pressure and ocular perfusion pressure in untreated primary open-angle glaucoma. J Glaucoma. 2011; 1(20):44-50. doi: 10.1097/ijg.0b013e3181d2603b
12. He Z., Vingrys A.J., Armitage J.A., Bui B.V. The role of blood pressure in glaucoma. Clin Exp Optom. 2011; 2(94):133-149. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00564.x

References

1. Kudrin A., Gurchik E. Population aging and the threat of a budget crisis. Voprosy ekonomiki. 2012; 3:52-79. (In Russ.).
2. Safarova G.L. Demography of aging: modern status and priority directions of research. Uspekhi gerontologii. 2009; 1(22):49-59. (In Russ.). doi: 10.1134/s2079057011010127
3. Sovremennyye problemy stareniya naseleniya v mire: tendentsii, perspektivy, vzaimootnosheniya mezhdu pokoleniyami. [Modern problems of population ageing in the world: trends, prospects, relationships between the generations]. Eds by G.Sh. Bahmetovoj, L.V. Ivankovoj. M.: MAKSS Press; 2004. (In Russ.).
4. Population ageing poses challenges to healthcare. Bulletin of the World Health Organization. 2012, Issue 90, № 2, <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/ru/> (the link is active on 20.01.2015)
5. Shabalin V.N. Organization of the work of geriatric services in a progressive demographic ageing of the population of the Russian Federation. Uspekhi gerontologii. 2009; 1(22):186-195. (In Russ.).
6. Shlyafers S.I. The present demographic situation the ageing of the population of Russia. Glavvrach. 2013; 1:39-46. (In Russ.).
7. Russian statistical Yearbook 2013; http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm (Accessed 20 yanvary 2015)
8. Neroyev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The results of multi-center studies epidemiological characteristics of primary open angle glaucoma in the Russian Federation. Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal. 2013; 3:4-7. (In Russ.).
9. Alekseev V.N., Martynova E.B. New approaches to antihypertensive therapy of primary open angle glaucoma. Consilium Medicum. 2001; 12:3-9. (In Russ.).
10. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. Surv Ophthalmol. 2006; 51(3):179-212. doi:10.1016/j.survophthal.2006.02.008
11. Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L. et al. The association between diurnal variation of optic nerve head topography and intraocular pressure and ocular perfusion pressure in untreated primary open-angle glaucoma. J Glaucoma. 2011; 1(20):44-50. doi: 10.1097/ijg.0b013e3181d2603b
12. He Z., Vingrys A.J., Armitage J.A., Bui B.V. The role of blood pressure in glaucoma. Clin Exp Optom. 2011; 2(94):133-149. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00564.x

13. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B., Hyman L., Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:48–56. doi: 10.1097/00132578-200307000-00008
14. Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A., Honkanen R., Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008; 115:85–93. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.017
15. Hye Jin Chung, Hyung Bin Hwang, Na Young Lee. The association between primary open-angle glaucoma and blood pressure: two aspects of hypertension and hypotension. *BioMed Res International*. 2015, Article 827516, 7 pages. doi: 10.1155/2015
16. Нестеров А.П. Глаукома: основные проблемы, новые возможности. *Вестник офтальмологии*. 2008; 124(1):3–5.
17. Хадикова Э.В., Егорова Т.Е. О способе определения индивидуально переносимого внутриглазного давления у больных глаукомой. *Клиническая офтальмология*. 2004; 5(2):51–53.
18. Балалин С.В., Фокин В.П. Гемодинамические критерии эффективности медикаментозного лечения первичной открытоугольной глаукомы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; 2:54–56.
19. Алексеев В.Н., Короев А.О. Ночная гипотония как фактор риска у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома*. 2008; 1:30–32.
20. Курышева Н.И. Механизмы повреждения зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома*. 2001; 1:38–43.
21. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпрессинформ; 2006. 136 с.
22. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М.; 2001. 120 с.
23. Leske M.C., Wu S.Y., Nemesure B., Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(7): 954–959. doi: 10.1001/archophth.120.7.954
24. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 456 с.
25. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Захарова А.В., Онищенко Е.Г., Жилина Н.М. Офтальмогипотензивный эффект системного применения бета-блокаторов при первичной глаукоме и артериальной гипертензии. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133(2):46–51. doi: 10.17116/oftalma2017133246-50
26. Золотарёв А.В., Карлова Е.В., Мирошниченко Е.В. Влияние заболеваний органа зрения на уровень смертности населения. *Офтальмологические ведомости*. 2018; 1:47–53. doi: 10.17816/OV11147-53
27. Borger P.H., van Leeuwen R., Hulsman C.A.A. et al. Is there a direct association between age-related eye diseases and mortality? *Ophthalmology*. 2003; 110(7):1292–1296. doi: 10.1016/s0161-6420(03)00450-0
28. Egge K., Zahl P.-H. Survival of glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999; 77(4):397–401. doi: 10.1034/j.1600-0420.1999.770407.x
29. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т. Полиморбидность в гериатрии. *Практическая онкология*. 2015; 3:63–90.
30. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. *Архивъ внутренней медицины*. 2011; 2:20–24.
31. Брискин Б.С. Полиморбидность пожилых и хирургические проблемы. *Клиническая геронтология*. 2007; 5:3–7.
32. Nieminen T., Lehtimäki T., Mäenpää J., Ropo A., Uusitalo H., Kähönen M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67: 237–245. doi: 10.1080/00365510601034736
33. Goldberg I., Moloney G., McCluskey P. Topical ophthalmic medications: what potential for systemic side effects and interactions with other medications. *Med J Aust*. 2008; 189(7):406–407.
34. Диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы. *Клинические рекомендации*. 2013.
35. Клиническая фармакология. Под ред. Кукеса В.Г., 4-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 392–395.
36. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Дралова О.В., Ермолаева А.С. Выбор ингибитора АПФ в клинической практике. *Медицинский совет*. 2014; 12:86–91.
37. Ikemoto F., Yamamoto K. Renin-angiotensin system in the aqueous of rabbits, dogs and monkeys. *Exp Eye Res*. 1978; 27:723–725. doi: 10.1016/0014-4835(78)90042-8
38. Danser A.H., Derkx F.H., Admiraal P.J., Deinum J., de Jong P.T., Schalekamp M.A. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35:1008–1018.
13. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B., Hyman L., Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:48–56. doi: 10.1097/00132578-200307000-00008
14. Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A., Honkanen R., Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008; 115:85–93. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.017
15. Hye Jin Chung, Hyung Bin Hwang, Na Young Lee. The association between primary open-angle glaucoma and blood pressure: two aspects of hypertension and hypotension. *BioMed Res International*. 2015, Article 827516, 7 pages. doi: 10.1155/2015
16. Nesterov A.P. Glaucoma: the main problems and new possibilities. *Vestnik oftal'mologii*. 2008; 124(1):3–5. (In Russ.).
17. Hadikova E.V., Egorova T.E. On the method of determining the individual portable intraocular pressure in patients with glaucoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2004; 5(2):51–53. (In Russ.).
18. Balalin S.V., Fokin V.P. Hemodynamic criteria of the effectiveness of medical treatment of primary open-angle glaucoma. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2015; 2:54–56. (In Russ.).
19. Alekseev V.N., Koroev A.O. Nocturnal hypotension as a risk factor in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2008; 1: 30–32. (In Russ.).
20. Kuryшева N.I. Mechanisms of optic nerve damage in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2001; 1:38–43. (In Russ.).
21. Kuryшева N.I. Glaucoma optic neuropathy. Moscow: Representatives; 2006. 136 p. (In Russ.).
22. Egorov E.A., Alekseev V.N., Martynova E.B. Pathogenetic aspects of treatment of primary open-angle glaucoma. Moscow, 2001. 120 p. (In Russ.).
23. Leske M.C., Wu S.Y., Nemesure B., Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(7): 954–959. doi: 10.1001/archophth.120.7.954
24. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. National glaucoma guidelines: for medical practitioners. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 456 p. (In Russ.).
25. Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Zakharov A.V., Onishchenko E.G., Zhilina N.M. Ophthalmic surgery: the effect of the systemic use of beta-blockers in primary glaucoma and hypertension. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 133(2):46–51. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2017133246-50
26. Zolotaryov A.V., Karlova E.V., Miroshnichenko E.V. The impact of diseases of the organ of vision on the mortality rate of the population. *Oftal'mologicheskiye vedomosti*. 2018; 1:47–53. (In Russ.). doi: 10.17816/OV11147-53
27. Borger P.H., van Leeuwen R., Hulsman C.A.A. et al. Is there a direct association between age-related eye diseases and mortality? *Ophthalmology*. 2003; 110(7):1292–1296. doi: 10.1016/s0161-6420(03)00450-0
28. Egge K., Zahl P.-H. Survival of glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999; 77(4):397–401. doi: 10.1034/j.1600-0420.1999.770407.x
29. Arev A.L., Ovsyannikova N.A., Arega G.T. The polymorbidity in geriatrics. *Prakticheskaya onkologiya*. 2015; 3:63–90. (In Russ.).
30. Vertkin A.L., Rumyanцев M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity in clinical practice. *Arhiv' vnutrennej mediciny*. 2011; 2:20–24. (In Russ.).
31. Briskin B.S. Polymorbidity elderly and surgical problems. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2007; 5:3–7. (In Russ.).
32. Nieminen T., Lehtimäki T., Mäenpää J., Ropo A., Uusitalo H., Kähönen M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67:237–245. doi: 10.1080/00365510601034736
33. Goldberg I., Moloney G., McCluskey P. Topical ophthalmic medications: what potential for systemic side effects and interactions with other medications. *Med J Aust*. 2008; 189(7):406–407.
34. Diagnostika i lechenie pervichnoi otkrytoougol'noi glaukomy [Diagnosis and treatment of primary open-angle glaucoma]. *Clinical recommendations*, 2013. (In Russ.).
35. Klinicheskaya farmakologiya [Clinical pharmacology]. Ed. Kukes V.G., 4th ed., Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 392–395. (In Russ.).
36. Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Dralova O.V., Ermolaeva A.S. Selection of an ACE inhibitor in clinical practice. *Meditinskii sovet*. 2014; 12:86–91. (In Russ.).
37. Ikemoto F., Yamamoto K. Renin-angiotensin system in the aqueous of rabbits, dogs and monkeys. *Exp Eye Res*. 1978; 27:723–725. doi: 10.1016/0014-4835(78)90042-8
38. Danser A.H., Derkx F.H., Admiraal P.J., Deinum J., de Jong P.T., Schalekamp M.A. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35:1008–1018.

39. Sarlos S., Wilkinson-Berka J.L. The renin-angiotensin system and the developing retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:1069-1077. doi: 10.1167/iov.04-0885
40. Wilkinson-Berka J.L., Campbell D.J. (Pro)renin receptor: a treatment target for diabetic retinopathy? *Diabetes.* 2009; 58(7):1485-1487. doi: 10.2337/db09-0604
41. Дудникова Л.К., Зайцева Н.С., Смирнова Н.Б. Критерий прогноза диабетической ретинопатии. *Офтальмохирургия.* 1994; 2:25-28.
42. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Влияние ингибиторов АПФ на состояние органов-мишеней при артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал.* 2003; 9(181):522-525.
43. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care.* 2008; 31(suppl 1):12-54. doi: 10.2337/dc08-s012
44. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., Abrahamian H., Keipes M., Castellarin A., Rogulja-Pepeonik Z., Fuller J.H., the EUCLID Study Group: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet.* 1998; 351:28-31. doi: 10.1016/s0140-6736(97)06209-0
45. Chaturvedi N., Porta M., Klein R., Orchard T., Fuller J., Parving H.H., Bilous R., Sjolie A.K. for the DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2008; 372:1394-1402. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61412-9
46. Sjolie A.K., Klein R., Porta M., Orchard T., Fuller J., Parving H.H., Bilous R., Chaturvedi N., for the DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372:1385-1393. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61411-7
47. Рябина М.В., Охотимская Т.Д. Современный взгляд на роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе диабетической ретинопатии. *Клиническая офтальмология.* 2012; 2:52-59.
48. Приставка В.А., Захарова И.А., Махмутов В.Ю. Особенности лечения больных первичной глаукомой с гипертонической болезнью. Пособие для врачей. Самара; 2001.
49. Приставка В.А., Захарова И.А., Махмутов В.Ю. Клиническая оценка эффективности сочетанного применения местных и общих гипотензивных средств у больных первичной глаукомой с гипертонической болезнью. *Вестник офтальмологии.* 2001; 6:26-28
50. Fan Q., Liao J., Kobayashi M., Yamashita M., Gu L., Gohda T., Suzuki Y., Wang L.N., Horikoshi S., Tomino Y. Candesartan reduced advanced glycation end-products accumulation and diminished nitro-oxidative stress in type 2 diabetic KK/Ta mice. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:3012-3020. doi: 10.1093/ndt/ghf499
51. Miller A.G., Tan G., Binger K.J., Pickering R.J., Thomas M.C., Nagaraj R.H., Cooper M.E., Wilkinson-Berka J.L. Candesartan attenuates diabetic retinal vascular pathology by restoring glyoxalase-I function. *Diabetes.* 2010; 59(12):3208-3215. doi: 10.2337/db10-0552
52. Chen P., Guo A.M., Edwards P.A., Trick G., Scicli A.G. Role of NADPH oxidase and ANGII in diabetes-induced retinal leukostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 293:1619-1629. doi: 10.1152/ajpregu.00290.2007
53. Новикова В.В., Уткин С.И., Маршева Н.А., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Оценка статуса пожилых пациентов до проведения офтальмохирургических операций. *Геронтология и гериатрия: альманах.* 2001; 1:276-278.
54. Филимонова Е.Э., Есина М.А., Коган М.П. Частота и структура сопутствующей соматической патологии, особенности её лечения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017; 2:140-143.
55. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Захарова А.В., Онищенко Е.Г., Жилина Н.М. Офтальмогипотензивный эффект системного применения бета-блокаторов при первичной глаукоме и артериальной гипертензии. *Вестник офтальмологии.* 2017; 133(2):46-51. doi: 10.17116/oftalma2017133246-50
56. Pinnock C., Yip J., Khawaja A.P., Luben R., Hayat S., Broadway D.C., Foster P.J., Khaw K.-T., Wareham N. Topical beta-blockers and cardiovascular mortality: systematic review and meta-analysis with data from the EPIC-Norfolk Cohort Study Ophthalmic Epidemiol. 2016; 23(5): 277-284. Published online 2016 Aug 23. doi: 10.1080/09286586.2016.1213301
57. Глаукома. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 824 с.
58. Позняк Н.И., Ковшель Н.М., Григорович И.Л., Белова А.В., Власов С.Ф. Блокаторы кальциевых каналов в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 1998; 3:5-6.
39. Sarlos S., Wilkinson-Berka J.L. The renin-angiotensin system and the developing retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:1069-1077. doi: 10.1167/iov.04-0885
40. Wilkinson-Berka J.L., Campbell D.J. (Pro)renin receptor: a treatment target for diabetic retinopathy? *Diabetes.* 2009; 58(7):1485-1487. doi: 10.2337/db09-0604
41. Dudnikova L.K., Zaitseva N.S., Smirnova N.B. A criterion for the prediction of diabetic retinopathy. *Oftal'mokhirurgiya.* 1994; 2:25-28. (In Russ.).
42. Karpov Yu.A., Shubina A.T. Effect of ACE inhibitors on the state of target organs in arterial hypertension. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2003; 9(181):522-525. (In Russ.).
43. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care.* 2008; 31(suppl 1):12-54. doi: 10.2337/dc08-s012
44. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., Abrahamian H., Keipes M., Castellarin A., Rogulja-Pepeonik Z., Fuller J.H., the EUCLID Study Group: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet.* 1998; 351:28-31. doi: 10.1016/s0140-6736(97)06209-0
45. Chaturvedi N., Porta M., Klein R., Orchard T., Fuller J., Parving H.H., Bilous R., Sjolie A.K. for the DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2008; 372:1394-1402. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61412-9
46. Sjolie A.K., Klein R., Porta M., Orchard T., Fuller J., Parving H.H., Bilous R., Chaturvedi N., for the DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372:1385-1393. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61411-7
47. Ryabina M.V., Okhotsimskaia T.D. Modern view on the role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2012; 2:52-59. (In Russ.).
48. Pristavka V.A., Zakharova I.A., Makhmutov V.Yu. Features of treatment of patients with primary glaucoma with essential hypertension. Manual for physicians. Samara; 2001. (In Russ.).
49. Pristavka V.A., Zakharova I.A., Makhmutov V.Yu. Clinical evaluation of the effectiveness of combined use of local and general antihypertensive drugs in patients with primary glaucoma with essential hypertension. *Vestnik oftal'mologii.* 2001; 6:26-28. (In Russ.).
50. Fan Q., Liao J., Kobayashi M., Yamashita M., Gu L., Gohda T., Suzuki Y., Wang L.N., Horikoshi S., Tomino Y. Candesartan reduced advanced glycation end-products accumulation and diminished nitro-oxidative stress in type 2 diabetic KK/Ta mice. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:3012-3020. doi: 10.1093/ndt/ghf499
51. Miller A.G., Tan G., Binger K.J., Pickering R.J., Thomas M.C., Nagaraj R.H., Cooper M.E., Wilkinson-Berka J.L. Candesartan attenuates diabetic retinal vascular pathology by restoring glyoxalase-I function. *Diabetes.* 2010; 59(12):3208-3215. doi: 10.2337/db10-0552
52. Chen P., Guo A.M., Edwards P.A., Trick G., Scicli A.G. Role of NADPH oxidase and ANGII in diabetes-induced retinal leukostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 293:1619-1629. doi: 10.1152/ajpregu.00290.2007
53. Novikova V.V., Utkin S.I., Marsheva N.A., Sorokin E.L., Egorov V.V. Assessment of the status of elderly patients before ophthalmosurgical operations. *Gerontologiya i geriatriya: al'manakh.* 2001; 1: 276-278. (In Russ.).
54. Filimonova E.E., Esina M.A., Kogan M.P. Frequency and structure of concomitant somatic pathology, peculiarities of its treatment in patients with primary open-angle glaucoma. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2017; 2:140-143. (In Russ.).
55. Onischenko A.L., Kolbasko A.V., Zakharova A.V., Onischenko E.G., Zhilina N.M. Ophthalmohypotensive effect of systemic application of beta-blockers in primary glaucoma and arterial hypertension. *Vestnik oftal'mologii.* 2017; 133(2):46-51. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2017133246-50
56. Pinnock C., Yip J., Khawaja A.P., Luben R., Hayat S., Broadway D.C., Foster P.J., Khaw K.-T., Wareham N. Topical beta-blockers and cardiovascular mortality: systematic review and meta-analysis with data from the EPIC-Norfolk Cohort Study Ophthalmic Epidemiol. 2016; 23(5): 277-284. Published online 2016 Aug 23. doi: 10.1080/09286586.2016.1213301
57. Glaukoma [Glaucoma]. National Guidelines: Moscow, GEOTAR-Media; 2013. 824 p. (In Russ.).
58. Poznyak N.I., Kovshel N.M., Grigorovich I.L., Belova A.V., Vlasov S.F. Calcium channel blockers in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 1998; 3:5-6. (In Russ.).

Поступила / Received / 19.03.2019

Новые возможности лечения синдрома «сухого глаза» у пациентов с первичной глаукомой

Гаврилова Т.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии;

Соловьева Л.И., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии;

Мугумова Ф.Г., ординатор кафедры офтальмологии.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Российская Федерация, Пермь, ул. Петропавловская, 26.

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

Для цитирования: Гаврилова Т.В., Соловьева Л.И., Мугумова Ф.Г. Новые возможности лечения синдрома «сухого глаза» у пациентов с первичной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(2):70-75.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность применения увлажняющего офтальмологического раствора Окухил С при синдроме «сухого глаза» (ССГ) у пациентов с первичной глаукомой.

МЕТОДЫ. Обследованы 26 больных (47 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой различных стадий (средний возраст $68,62 \pm 1,76$ года). Стаж закапывания гипотензивных глазных капель с консервантами составил от 1 года до 35 лет. Обследование проводили на фоне компенсированного внутриглазного давления. Оценка субъективных признаков ССГ происходила путем анкетирования по трехбалльной шкале: 0 баллов — отсутствие признака, 1 балл — периодическое возникновение, 2 балла — постоянное наличие. Проводилась постановка функциональных проб (на стабильность прекорнеальной слезной пленки — тест Норна, уровень суммарной слезопродукции — тест Ширмера). Обследования проводились при первом осмотре до назначения препарата, затем через 4 и 8 недель его применения (гиалуронат

натрия 0,12% по 1 капле 3 раза в день через 10 мин после гипотензивных препаратов).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата, отсутствие побочных действий. Достоверно снизились показатели, характеризующие чувство инородного тела, сухости и покраснение глаз. Исходная суммарная слезопродукция в среднем была $8,94 \pm 1,12$ мм, через 8 недель увеличилась до $11,55 \pm 1,01$ ($p < 0,1$). Достоверно увеличилось время разрыва прекорнеальной слезной пленки с $8,21 \pm 0,31$ до $15,06 \pm 0,61$ с ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Окухил С оказывает положительное влияние на уменьшение симптомов ССГ у пациентов с первичной глаукомой, длительно применяющих гипотензивную терапию с консервантами, и может быть рекомендован для клинического использования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная глаукома, синдром «сухого глаза», слезопродукция, время разрыва слезной пленки, Окухил С.

Для контактов:

Гаврилова Татьяна Валерьевна, e-mail gavriloVA.tv@mail.ru

ENGLISH

New possibilities of dry eye syndrome treatment in patients with primary glaucoma

GAVRILOVA T.V., Med.Sc.D., Professor, Head of Ophthalmology Department;

SOLOVYOVA L.I., Ph.D., Associate Professor of Ophthalmology Department;

MUGUMOVA F.G., Resident of Ophthalmology Department.

E.A. Vagner Perm State Medical University, 26 Petropavlovskaya str., Perm, Russian Federation, 614990.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Gavrilova T.V., Solovyeva L.I., Mugumova F.G. New possibilities of dry eye syndrome treatment in patients with primary glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):70-75.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the efficiency of Ocuhyl C moisturizing ophthalmic solution in patients with dry eye syndrome (DES) and primary glaucoma.

METHODS: The study included 26 patients (47 eyes) with different stages of primary open-angle glaucoma, mean age 68.62 ± 1.76 years. Duration of instillation of hypotensive eye drops with preservatives ranged from 1 year to 35 years. Intraocular pressure (IOP) was compensated prior to the examination. Subjective DES signs assessment included a three-point scale questionnaire: 0 points — no sign, 1 point — periodic occurrence, 2 points — constant presence. The following functional tests were performed in all the patients: the Norn test for the stability of the precorneal tear film, the Shirmer test for assessing the level of total tear production. Examinations were carried out prior to drug administration and after 4 and 8 weeks of its use

(sodium hyaluronate 0.12% 1 drop 3 times a day after 10 min after antihypertensive drugs).

RESULTS: All patients noted good tolerability of the drug and no significant side effects. Feeling of a foreign body, dryness and eye redness were significantly decreased after the drug instillations. The initial total tear production on average was 8.94 ± 1.12 mm, after 8 weeks it increased to 11.55 ± 1.01 ($p < 0.1$). The time of the precorneal tear film rupture increased significantly from 8.21 ± 0.31 seconds to 15.06 ± 0.61 ($p < 0.001$).

CONCLUSION: Ocuhyl C has a positive effect on reducing DES symptoms in patients with primary glaucoma and a long-term use of antihypertensive therapy with preservatives, and can be recommended for clinical use.

KEYWORDS: primary glaucoma, dry eye syndrome, tear forming, tear film rupture time, Ocuhyl C.

Глаукома является хроническим неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, которое приводит к развитию оптиконейропатии. Это вторая по частоте причина необратимой слепоты в мире, поражающая, по самым скромным подсчетам, около 2% населения старше 40 лет [1]. В Российской Федерации на диспансерном учете состоит около 1 млн 250 тысяч больных глаукомой, а доля заболевания в структуре первичной инвалидности занимает первое место и составляет 28-40% [2]. В Пермском крае доля общей инвалидности по глаукоме увеличилась с 27,7% в 2010 году до 30,8% в 2016 году, доля первичной инвалидности по этому заболеванию за анализируемый период также увеличилась с 35,7% до 39,7% [3]. Для поддержания целевого уровня внутриглазного давления (ВГД) больным глаукомой необходимо постоянно закапывать глазные гипотензивные капли, стаж применения препаратов

нередко превышает 20-30 лет. Вместе с тем многолетние систематические инстилляций глазных капель офтальмогипотензивного действия обернулись новой проблемой — развитием роговично-конъюнктивального ксероза, протекающего в различных клинических формах [4]. Под синдромом «сухого глаза» (ССГ) понимают расстройство, связанное с неадекватным взаимодействием между слезной пленкой и эпителием поверхности глаза, возникающим в результате качественных и количественных нарушений в одной или обеих этих структурах [5]. Частота выявления ССГ варьирует от 5,7 до 78%, возрастая в странах с высоким уровнем социально-экономического развития, у пациентов старше 50 лет, а также при наличии сопутствующей глазной или общесоматической патологии [4-7].

ССГ развивается у больных с глаукомой с частотой в среднем 60-80%, однако достигающей в некоторых эпидемиологических исследованиях 100%

[4]. На распространенность и выраженность его клинических проявлений оказывают влияние возраст и пол пациентов, характер и интенсивность местной офтальмогипотензивной терапии, а также наличие ксеротических изменений глазной поверхности еще до развития глаукомы [4]. Наряду с внутренними факторами риска ССГ, такими как возраст, инволюционное снижение секреции слезной жидкости, гормональный дисбаланс (в частности, период постменопаузы у женщин), сопутствующие хронические заболевания, результатом нестабильности слезной пленки и недостаточной смачиваемости эпителия роговицы и конъюнктивы является снижение эффекта защиты от действия консерванта [8]. Согласно данным крупномасштабного исследования, проведенного в 90 центрах Германии с участием более 20 тысяч больных глаукомой, выявлено, что у женщин, страдающих первичной открытоугольной глаукомой, ССГ встречается чаще, чем у мужчин (56,9% против 45,7%); частота ССГ зависит от клинической разновидности основного заболевания (псевдоэксфолиативная > обычно протекающая > пигментная); распространенность ССГ у больных с глаукомой растет с возрастом; ССГ чаще встречается при использовании 3 и более инстилляционных препаратов гипотензивного действия; тяжесть ССГ прямо связана с длительностью глаукомы [9].

Как известно, большинство глазных капель, кроме активных агентов, содержат вспомогательные вещества и консерванты. Все они могут иметь местные и системные побочные эффекты, являющиеся одним из главных барьеров на пути приверженности лечению [10]. Наиболее распространенным среди консервантов является бензалкония хлорид. Он входит в состав большинства готовых лекарственных форм, применяемых для местной терапии глаукомы, включая аналоги простагландинов, β -блокаторы, ингибиторы карбоангидразы, α -адреномиметики, в растворах многократного пользования обычно используется в концентрации 0,01% (от 0,004 до 0,02%) [11]. Известно, что бензалкония хлорид обладает проапоптотическим и провоспалительным действием, повреждает слезную пленку за счет разрушения липидного слоя и оказывает негативное влияние на количество бокаловидных клеток конъюнктивы [12]. При терапии несколькими препаратами, содержащими данный консервант, его негативный эффект увеличивается [13]. Поэтому понятны усилия ученых, направленные на поиск решений по минимизации возможных побочных эффектов, связанных в том числе и с наличием в глазных каплях консервантов и стабилизаторов [11]. Коррекция ССГ у больных глаукомой имеет существенное значение для улучшения качества их жизни и повышения приверженности к лечению основного заболевания. С этой целью назначаются различные препараты искусственной

слезы. Входящие в состав практически каждого такого препарата гидрофильные полимеры искусственного происхождения (производные метилцеллюлозы, полиакриловой кислоты, поливинилового спирта, поливинилпирролидон и др.), а также природные полисахариды (натриевая соль гиалуроновой кислоты, гидроксипропилгуар, декстран), дисахарид трегалоза и многие другие смешиваются с остатками нативной слезы и стабилизируют роговичную слезную пленку [4].

Гиалуронат натрия способен связывать свободные радикалы, защищая клетки от окислительного стресса, стимулировать процессы регенерации, а также связывать и удерживать за счет водородных связей большое количество воды, что обеспечивает восстановление слезной пленки и смачиваемость глазной поверхности [8]. Среди препаратов слезозаместительной терапии, созданных на основе гиалуроновой кислоты, в нашей стране недавно появился раствор офтальмологический увлажняющий без консерванта Окухил С. Показаниями к его применению, согласно инструкции, являются: ССГ, синдром Шегрена, дефекты эпителия роговицы, в комплексной терапии воспалительных заболеваний роговицы и конъюнктивы, для увлажнения глаз при ношении контактных линз, для уменьшения чувства дискомфорта в глазах. В литературе есть единичные работы по клинической эффективности данного препарата. В одном из таких исследований, проведенным в центре микрохирургии глаза Львовской областной клинической больницы под руководством профессора О.Б. Павлив, приняли участие 147 человек, перенесших операцию факэмульсификации катаракты на 158 глазах [14]. Согласно полученным результатам, на фоне инстилляций Окухил С пациенты уже на седьмой день отмечали уменьшение ощущения сухости, инородного тела и песка в глазах, комфорт и постепенное уменьшение симптомов раздражения. Объективно были достигнуты стабильность прекорнеальной слезной пленки и увеличение времени ее разрыва по данным пробы Норна. Это позволило авторам рекомендовать включение препарата Окухил С в схему послеоперационного лечения в течение двух месяцев.

А.Б. Степанянц с соавт. также описали положительный опыт применения препарата Окухил С в комплексном лечении больных после ультразвуковой факэмульсификации [15]. Наблюдая 49 пациентов в послеоперационном периоде, авторы отмечают положительное влияние гиалуроновой кислоты на состояние эпителия роговицы, увеличение уровня слезопродукции и времени разрыва слезной пленки.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности применения увлажняющего офтальмологического раствора Окухил С при наличии синдрома «сухого глаза» у пациентов с первичной глаукомой.

Таблица 1. Динамика субъективных показателей со стороны глаз, $M \pm m$, баллы
 Table 1. Dynamics of subjective indicators from the eyes, $M \pm m$, points

Оцениваемые параметры The estimated parameters	Сроки наблюдения / Observation time		
	исходное состояние initial state	4 недели / weeks	8 недель / weeks
Чувство инородного тела / Feeling of a foreign body	0,35 $\pm$ 0,11	0,23 $\pm$ 0,10	0,08 $\pm$ 0,05*
Чувство сухости / Dry eye	0,58 $\pm$ 0,15	0,42 $\pm$ 0,13	0,12 $\pm$ 0,07**
Покраснение глаз / Red eyes	0,46 $\pm$ 0,14	0,23 $\pm$ 0,10	0,04 $\pm$ 0,04**

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, различия по сравнению с исходными величинами статистически значимы.

Note: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, differences compared to baseline values are statistically significant.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 26 больных с первичной открытоугольной глаукомой на 47 глазах: 9 мужчин и 17 женщин в возрасте от 52 до 83 лет (средний возраст $68,62 \pm 1,76$ года). При этом I стадия глаукомы была на 14 глазах, II стадия — на 22, III — на 6, IV стадия — на 5 глазах. Гипотензивные капли, содержащие консерванты, инстиллировались более 1 года: до 5 лет — в 34 глаза, от 5 до 10 лет — в 9 глаз, 13 и 35 лет — по 2 глаза. Обследование проводили на фоне компенсированного ВГД. При длительном применении антиглаукомных капель у всех пациентов наблюдались признаки ССГ разной степени выраженности. На момент исследования у 19 пациентов имелись сопутствующие заболевания в стадии компенсации: со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия — 19 человек), эндокринной (СД — 4), заболевания щитовидной железы (2 пациента), опорно-двигательного аппарата (артрит — 4, остеоартроз — 1 человек). Системные препараты, влияющие на развитие ССГ, а также увлажняющие капли ранее никто из обследуемых не применял. Всем пациентам в дополнение к гипотензивному медикаментозному режиму был назначен слезозаменитель Окухил С, содержащий натрия гиалуронат 0,12%. Закапывать данный препарат было рекомендовано через 10 минут после основных гипотензивных средств; по 1 капле 3 раза в день в течение 8 недель. Для контроля эффективности медикаментозной терапии использовали метод опроса пациентов с выявлением специфических для дефицита слезы жалоб, количественную оценку степени выраженности субъективных признаков ССГ проводили по трехбалльной шкале: 0 баллов — отсутствие признака, 1 балл — периодическое возникновение, 2 балла — постоянное наличие признака. Динамика симптомов ССГ оценивалась при помощи анкетирования исходно, через 4 и 8 недель применения препарата.

Офтальмологическое обследование включало проведение функциональных проб, характеризующих стабильность прекорнеальной слезной пленки (тест Норна) и уровень суммарной слезопродукции (тест Ширмера). Все обследования проводились при первом осмотре до назначения препарата, а затем через 8 недель его применения.

Статистическую обработку результатов проводили в пакете программ SPSS Statistica 17.0. При нормальном распределении в парных выборках достоверность различий определяли по критерию Стьюдента.

Результаты

Первичное анкетирование выявило следующее. Жалобы, связанные с проявлением ССГ в разной степени выраженности, отмечали все исследуемые. Покраснение и зуд в глазах отмечали 9 человек; повышенную чувствительность к свету и чувство инородного тела — 8; указывали на затуманивание зрения, проходящее при мигании, наличие вязкого отделяемого, ощущение раздражения глаз после сна — 5 пациентов. Чувство покалывания в глазах беспокоило 10 человек; сухость в глазах — 11; чувство жжения — 12; жалобы на слезотечение предъявляли 16 человек.

В процессе лечения препаратом Окухил С все участники исследования отмечали хорошую его переносимость, отсутствие побочных действий, уже через 5-7 дней заметили положительный эффект его применения. Жалобы пациентов, связанные с ССГ, уменьшились, результаты динамики некоторых субъективных показателей представлены в табл. 1. При оценке по трехбалльной шкале отмечалось достоверное снижение показателя, характеризующего чувство инородного тела, с $0,35 \pm 0,11$ исходно до $0,08 \pm 0,05$ через 8 недель применения препарата ($p < 0,05$). Также отмечено достоверное снижение показателей, характеризующих чувство сухости и покраснение глаз, к концу периода наблюдения (табл. 1).

Изменений переднего отдела глаза при биомикроскопии у исследуемых не наблюдалось, слезный мениск определялся на всех глазах и был выражен в разной степени.

Динамика функциональных проб на фоне применения Окухил С представлена в табл. 2, 3. За исследуемый период показатели суммарной продукции улучшились на 35 глазах, на 12 остались без изменений.

Таблица 2. Динамика показателей пробы Ширмера (n, глаз)
Table 2. Dynamics of indicators of the sample Schirmer (n, eyes)

Суммарная слезопродукция, мм Total tear produce, mm	Исходные данные Baseline Data	Через 8 недель In 8 weeks
Норма (15 и более) / Norm (15 and more)	9	14
Легкая степень (10-14) / Mild degree (10-14)	10	13
Среднетяжелая (5-9) / Medium (5-9)	11	13
Тяжелая (4 и менее) / Severe (4 and less)	17	7
Среднее значение / Average	8,94±1,12	11,55±1,01

Таблица 3. Динамика показателей пробы Норна (n, глаз)
Table 3. Dynamics of indicators of the sample burrowing (n, eyes)

Время разрыва слезной пленки, с Time of rupture of the tear film, s	Исходное Initial	Через 8 недель In 8 weeks
0-10	39	5
11-19	8	36
20-30	0	6
Среднее значение / Average	8,21±0,31	15,06±0,61*

Примечание: * — $p < 0,001$, различия по сравнению с исходными величинами статистически значимы.

Note: * — $p < 0,001$, differences compared to baseline values are statistically significant.

На начало исследования нормальные показатели слезопродукции наблюдались на 9 глазах, через 8 недель — уже на 14 (табл. 2). Количество глаз, на которых был выявлен недостаток слезопродукции легкой степени, увеличилось с 10 до 13, а число глаз с тяжелой степенью уменьшилось с 17 до 7. В целом по группе исходная величина показателя суммарной слезопродукции была $8,94 \pm 1,12$ мм, а к концу исследования увеличилась до $11,55 \pm 1,01$ ($p < 0,1$).

Стабильность прекорнеальной слезной пленки за весь период наблюдения увеличилась на 45 глазах, на 2 осталась без изменений. Если до лечения время ее разрыва составляло $8,21 \pm 0,31$ с, то через 8 недель оно достоверно увеличилось до $15,06 \pm 0,61$ с ($p < 0,001$) (табл. 3).

Литература

- Егоров Е.А., Алексеев В.Н. Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 217 с.
- Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;3:4-7.
- Соловьева Л.И., Гаврилова Т.В., Собянин Н.А. Противоглаукомная работа в г. Перми: проблемы и пути решения. *Пермский медицинский журнал*. 2018; 25(1):75-81.
- Бржеский В.В. Глаукома и синдром сухого глаза. М.: Боргес; 2018. 228 с.
- Murbe J., Benitez del Castillo J.M., Chen Zhuo L., Berta A. et al. The Madrid triple classification of dry eye. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003; 78:(587-594).
- Tincani A., Andreoli L., Cavazzana I. et al. Novel aspects of Sjogren's syndrome in 2012. *BMC Med*. 2013; 11:93.

Закключение

Проведенное исследование показало эффективность офтальмологического увлажняющего раствора Окухил С в лечении ССГ у больных с первичной глаукомой, длительно применяющих гипотензивные капли. Все пациенты отметили хорошую переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов, уменьшение жалоб, обусловленных ССГ. В ходе исследования отмечено улучшение показателей теста слезопродукции и достоверное увеличение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки, что позволяет рекомендовать Окухил С для клинического использования при наличии признаков ССГ у пациентов с первичной глаукомой.

References

- Egorov E.A., Alekseev V.N. Patogenez i lechenie pervichnoi otkryto-ugol'noi glaukomy [Pathogenesis and treatment of primary open-angle glaucoma]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 217 p. (In Russ.).
- Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertnyi A.M. Main results of multicentral research of epidemiological peculiarities of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013;3:4-7. (In Russ.).
- Solovyeva L.I., Gavrilova T.V., Sobyenin N.A. Antiglaucoma work in Perm: problems and ways of decision. *Perm medical journal*. 2018; 25(1):75-81. (In Russ.).
- Brzheskii V.V. Glaucoma and dry eye syndrome. Moscow: Borges; 2018. 228 p. (In Russ.).
- Murbe J., Benitez del Castillo J.M., Chen Zhuo L., Berta A. et al. The Madrid triple classification of dry eye. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003; 78:(587-594).
- Tincani A., Andreoli L., Cavazzana I. et al. Novel aspects of Sjogren's syndrome in 2012. *BMC Med*. 2013; 11:93.

7. Rolando M., Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45(2):203-210.
8. Егорова Г.Б., Аверич В.В. Снижение цитотоксического действия консерванта в составе офтальмогипотензивных препаратов с помощью слезозаместительной терапии. *Вестник офтальмологии.* 2018; 3:48-56.
9. Erb C., Gast U., Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I Basic outcome with respect to dry eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246(11):1593-1601.
10. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86(7): 716-726.
11. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г. Консерванты и вторичный синдром «сухого глаза» при длительной местной медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома.* 2011; 2:60-64.
12. Pillunat L.E., Erb C., Ropo A., Kimmich F. et al. Preservative-free combination of tafluprost 0,0015% and timolol 0,5% in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension: results of an open-label observational study. *Clin Ophthalmol.* 2017; 11:1051-1064.
13. Chung H., Lee S.K., Cristol M. et al. Impact of short term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis.* 2006; 12:415-421.
14. Павлив О.Б., Диогенова М.А. Использование препаратов на основе гиалуроновой кислоты в лечении синдрома «сухого глаза» у пациентов после факэмульсификации катаракты. *Офтальмология. Восточная Европа.* 2012; 3:151-156.
15. Степанянц А.Б., Феоктистова М.А., Шалгина П.С., Курочкина Е.Ю. Анализ эффективности глазных капель Окухил С у пациентов после ультразвуковой факэмульсификации катаракты. *Отражение.* 2018; 2:43-45.
7. Rolando M., Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45(2):203-210.
8. Egorova G.B., Averich V.V. The reduction of cytotoxic effect of preservative in the composition of ophthalmohypotensive preparations with the help of tear-replacing therapy. *Vestnik oftalmologii.* 2018; 3:48-56. (In Russ.).
9. Erb C., Gast U., Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I Basic outcome with respect to dry eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246(11):1593-1601.
10. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86(7): 716-726.
11. Elichev V.P., Ambartsumyan K.H. The preservatives and secondary dry eye syndrome at topical long-term open-angle glaucoma therapy. *Glaucoma.* 2011; 2:60-64. (In Russ.).
12. Pillunat L.E., Erb C., Ropo A., Kimmich F. et al. Preservative-free combination of tafluprost 0,0015% and timolol 0,5% in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension: results of an open-label observational study. *Clin Ophthalmol.* 2017; 11:1051-1064.
13. Chung H., Lee S.K., Cristol M. et al. Impact of short term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis.* 2006; 12:415-421.
14. Pavliv O.B., Diogenova M.A. Using of the preparations on the basis of hyaluronic acid in the treatment of «dry eye» syndrome in patients after phacoemulsification. *Ophthalmology. Eastern Europe.* 2012; 3:151-156. (In Russ.).
15. Stepanyants A.B., Feoktistova M.A., Shalgina P.S., Kurochkina E.Y. Analysis of Ocuhil C eyedrops effectiveness in patients after cataract ultrasound phacoemulsification. *Otrazhenie.* 2018; 2:43-45. (In Russ.).

Поступила / Received / 12.03.2019

Натрия гиалуронат 1,2 мг/мл, катионы Mg²⁺, Ca²⁺, K⁺, Na⁺

БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ! Совместим с контактными линзами

- Устраняет сухость, чувство жжения в глазах, связанных с синдромом «сухого глаза»
- Уменьшает чувство дискомфорта в глазах при использовании контактных линз
- Способствует регенерации роговицы после травм и офтальмологических операций

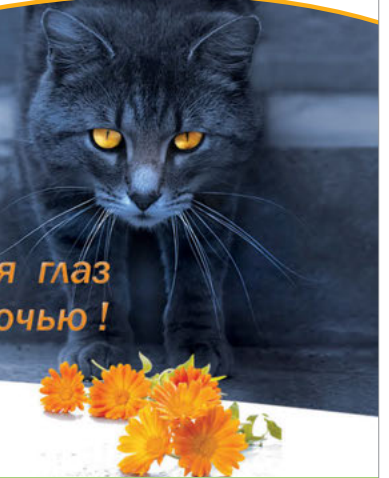
ОКУхил С разрешен к применению у детей

Открытый флакон можно
использовать в течение
3-х месяцев



ОКУхил С
глазные капли, 10 мл

Надежная защита и комфорт для глаз
днем и ночью!



Условия отпуска: без рецепта.

Реклама медицинского изделия. Информация предназначена для врачей и специалистов, работающих в сфере здравоохранения и фармации. Для распространения на мероприятиях, посвященных медицинской тематике и печати в специализированных изданиях. Полная информация находится в инструкции к медицинскому изделию.



Представительство "Унимед Фарма спул.с.р.о." (Словацкая Республика)
Россия, г. Москва, ул. Ибрагимова, д. 31, корп. 50
Телефон/факс: 8 (499) 250-35-11, www.unimedpharma.sk

О физиологической сущности внутриглазного давления: вековые традиции и современная реальность. Часть 2. Роль флуктуации склеры в обеспечении постоянства ежесуточного объема протекающей через глаз водянистой влаги

Кошиц И.Н., инженер-механик, генеральный директор¹;

Светлова О.В., д.м.н., доцент, профессор кафедры офтальмологии².

¹ООО «Питерком-Сети / МС Консультационная группа», 194223, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Курчатова, д. 1;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России», 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

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

Для цитирования: Кошиц И.Н., Светлова О.В. О физиологической сущности внутриглазного давления. Часть 2. Роль флуктуации склеры в обеспечении постоянства ежесуточного объема протекающей через глаз водянистой влаги. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(2):76-92.

Резюме

ЦЕЛИ. 1. Выявить морфофизиологические особенности функционирования эластических структур фиброзной оболочки глаза при возрастной офтальмогипертензии (ВОГ) и открытоугольной глаукоме (ОУГ).

2. Показать новые возможности дифференциальной динамической диагностики с помощью модернизированных авторами методик пневмоанализаторов ORA и Corvis ST для достоверного и объективного разделения ВОГ и ОУГ.

МЕТОДЫ. Теоретический анализ и результаты собственных клинических испытаний авторского способа дифференциальной экспресс-диагностики ВОГ и ОУГ по критериям «ригидность» и «флуктуация склеры».

РЕЗУЛЬТАТЫ. В условиях поликлинической сети для обоснованного и объективного выбора способа профилактики ВОГ или лечения ОУГ, а также надежного их отделения друг от друга имеется практическая возможность использования модернизированной экспресс-диагностики с помощью пневмоанализаторов ORA и Corvis ST. Это позволяет мгновенно, высокоточно и численно выявить у пожилого пациента аномальность текущего ВГД по уровню его ВГД в молодости и принадлежности к соответствующей зоне нормы ВГД. Также по измеренным текущим уровням ригидности и флуктуации склеры можно достоверно разделять ВОГ и ОУГ, а также выявлять уровень снижения функциональной способности

фиброзной оболочки глаза (ФОГ) к флуктуации, необходимой для поддержания в норме циркуляции водянистой влаги и объема глаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Принципиальную роль в механизмах формирования текущего уровня ВГД играют ригидность и микрофлуктуации склеры. С возрастом ВГД повышается из-за того, что ригидность ФОГ по мере старения склеры постепенно возрастает. С позиций физиологии ВОГ полезна и необходима глазу для нормального поддержания процессов метаболизма даже в пожилом возрасте. Не зная уровень ВГД у пациента в молодости, врач зачастую не может на практике достоверно определить аномальность или нормальность текущего значения ВГД. А вот патологический уровень ригидности ФОГ при ОУГ всегда достоверно и заметно превышает нормальный уровень ее ригидности при ВОГ, а уровень флуктуации склеры, наоборот, соответственно заметно падает. Это позволяет объективно отделять ВОГ от ОУГ. При ВОГ или ОУГ необходимо восстанавливать функции склеры, что будет физиологически и патогенетически обоснованным профилактическим или лечебным воздействием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутриглазное давление, офтальмогипертензия, глаукома, фиброзная оболочка глаза, ригидность, флуктуация, отток и продукция водянистой влаги, биомеханика глаза, склера.

Для контактов:

Светлова Ольга Валентиновна, e-mail: svetlova.ov@bk.ru

ENGLISH

The essence of the physiological intraocular pressure. Part 2. The role of scleral fluctuations in maintaining the continuity of the aqueous humor daily volume

KOSHITS I.N., mechanical engineer, General Director¹;

SVETLOVA O.V., Med.Sc.D., Professor of the Department of ophthalmology².

¹Petercom-Networks / Management Systems Consulting Group Cl. Corp., 1 Kurchatova str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 194223;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Koshits I.N., Svetlova O.V. The essence of the physiological intraocular pressure. Part 2. The role of scleral fluctuations in maintaining the continuity of the aqueous humor daily volume. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):76-92.

Abstract

PURPOSES: 1. To reveal the morphophysiological features of the elastic structures of the fibrous tunic of the eye in age-related ophthalmohypertension (AOH) and open-angle glaucoma (OAG).

2. Show new features of dynamic differential diagnosis by means of modernized techniques of pnevmomagistral ORA and Corvis ST for accurate and objective differentiation between AOH and OAG.

METHODS: Theoretical analysis and clinical trials results of the author's method of differential Express-diagnostics between AOH and OAG based on the criteria of «rigidity» and «fluctuation of the sclera».

RESULTS: There is a practical possibility of using the upgraded rapid diagnosis with the help of pneumatic analyzers ORA and Corvis ST in the conditions of polyclinic network for a reasonable and objective choice of the method of AOH prevention and OAG treatment, as well as their differential diagnostics. This allows you to instantly, accurately and numerically identify the elderly patient abnormality of the current IOP level according to the level of IOP in his youth and belonging to the corresponding IOP zone. Also, according to the measured current levels of rigidity and fluctuation of sclera, it is possible to reliably differentiate AOH from OAG, as well as identify the level of decrease in

the functional ability of the fibrous membrane of the eye (FME) to the fluctuation necessary to maintain the normal circulation of watery moisture and eye volume.

CONCLUSION: The principal role in the mechanisms of IOP level formation is played by rigidity and micro fluctuation of the sclera. With age, IOP increases due to the fact that the rigidity of the FME gradually increases. From the standpoint of physiology, AOH is useful and necessary for the eye to maintain normal metabolic processes, even in old age. Not knowing patient's IOP level in his youth, the doctor often cannot reliably determine the abnormality or normality of the current IOP value. But the pathological level of rigidity of FME in OAG is always significantly higher than the normal level of its rigidity in AOH, and the level of fluctuation of the sclera on the contrary, respectively, falls markedly. This allows you to objectively separate the AOH from the OAG. In case of AOH or OAG, it is necessary to restore the functions of sclera, which will be physiologically and pathogenetically justified preventive or therapeutic effect.

KEYWORDS: intraocular pressure, ocular hypertension, glaucoma, the fibrous membrane of the eye, rigidity, fluctuation, outflow and production of aqueous humor, biomechanics of the eye, the sclera.

В первой части статьи [1] мы рассмотрели исполнительные механизмы формирования уровней ригидности и флуктуации склеры, а также механизмы формирования ответного уровня внутриглазного давления (ВГД). Продолжим углубленное рассмотрение регуляторных свойств вышеописанных физиологических механизмов и начнем со склеры, поскольку именно ее функциональные особенности в основном определяют уровень текущего ВГД.

1. Морфофизиология склеры. Теория и практика

Как известно, фиброзная оболочка глаза состоит из склеры и роговицы. Склера состоит из плотно упакованных пластин (пучков) коллагеновых волокон и расположенных между ними фибробластов, погруженных в основное вещество. Пучки, состоящие из параллельных коллагеновых фибрилл, ветвятся [2-8]. При этом направление пучка в той

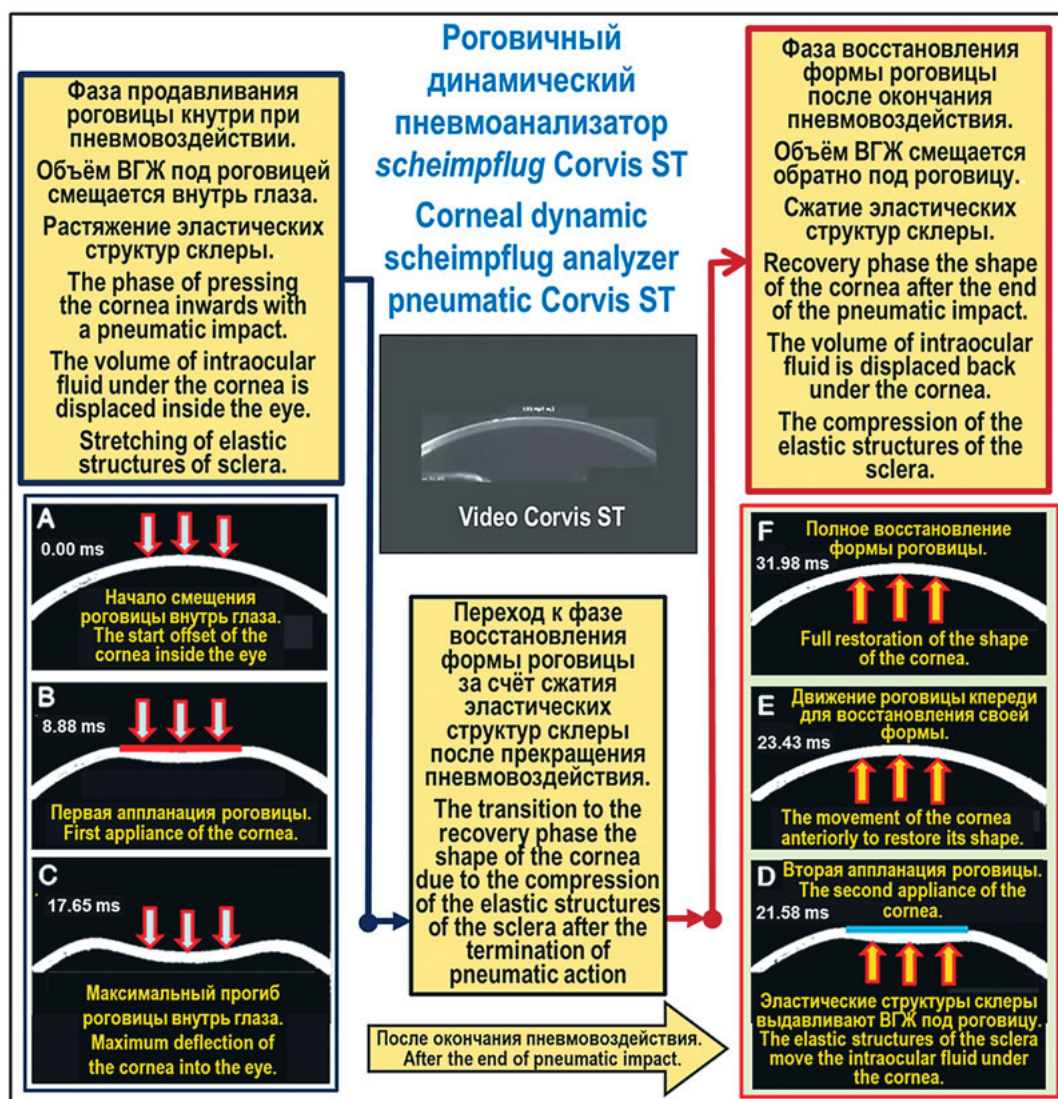


Рис. 1. Процесс вдавливания внутрь глаза и последующего восстановления формы роговицы при пневмовоздействии [11, 12]
Fig. 1. The process of corneal indentation and subsequent recovery after pneumatic impact [11, 12]

плоскости, в которой он расположен, не совпадает с направлением пучков в других параллельных плоскостях, т. е. пучки ориентированы относительно друг друга под разными углами. Такая трехмерная объемная архитектура расположения пучков склеры облегчает возможность взаимного относительного перемещения пучков при изменении внутреннего объема глаза. Примерно такую же архитектуру имеет строма роговицы, но она не может растягиваться так же, как склера, поскольку представляет собой достаточно упругую (не эластичную!) слабо рассеивающую биологическую линзу постоянной оптической силы [9, 10].

Здесь необходимо хорошо понимать, что не зря природа сделала роговицу малоэластичной, полностью лишенной эластических волокон. Во-первых, если бы в роговице было большое количество эластических структур, то она, как и склера, не была

бы прозрачной. Во-вторых, если бы роговица была эластичной, то ее толщина и пространственный цитоскелет при флуктуациях объема глаза также ответно заметно изменялись (растягивались или сужались), и тогда оптическая сила роговицы была бы переменной, что, конечно, с точки зрения оптики глаза было бы недопустимо. Поэтому структурно роговица выполнена таким образом, чтобы сохранять практически постоянной свою преломляющую способность. Т. е. роговица — это относительно жесткая прозрачная биологическая линза, практически не изменяющая свою толщину даже в процессе пневмовоздействия.

Появление нового бесконтактного тонометра Oculus Corvis ST (Германия) в сочетании с ультразвуковой видеокамерой, позволяющей получать изображения по технологии Scheimpflug, подтверждает в клинике этот важнейший вывод.

Камера обеспечивает получение до 4 000 фотографий в секунду, фиксируя реакцию роговицы на воздушный импульс [11-13]. При этом если покадрово рассмотреть видеопроцесс прогиба роговицы при пневмовоздействии [11], то можно заметить, что в процессе прогиба роговицы ее толщина практически не меняется, поскольку роговица не эластичная и неспособна сильно растягиваться, но способна прогибаться. Это, кстати, отмечено и в работе [13]. Т. е. роговица ведет себя как сравнительно жесткая линза.

Таким образом, клинически подтверждено *in vivo*, что роговица способна легко прогибаться («прощелкиваться») под внешним воздействием [11, 13]! В механике эта способность даже жесткой мембраны к прощелкиванию называется «потерей устойчивости». В быту мы все хорошо знаем, как способна к прощелкиванию металлическая крышка консервной банки при легком надавливании пальцем. Человек не способен растянуть руками такую металлическую крышку, однако он часто способен легко «продавить» ее в центре, сделав из выпуклой поверхности вогнутую. На модифицированном нами рис. 1 [11] представлен процесс вдавливания роговицы внутрь глаза при пневмовоздействии на анализаторе Corvis ST. Отправляем читателя также к короткому, но емкому видеоразбору этого процесса [12].

Из рис. 1 хорошо видно, что процессу вдавливания роговицы внутрь глаза при пневмовоздействии более подвержены центральные области роговицы, точно так же, как и при экскавации решетчатой пластинки склеры (РПС). В офтальмологическом сообществе бытует мнение, что жесткость и толщина роговицы влияют на этот процесс. Однако это принципиально не так, поскольку мы продавливаем роговицу не в сторону полубесконечного открытого пространства, а внутрь ограниченного замкнутого пространства со сравнительно жесткой фиброзной оболочкой глаза (ФОГ) [15].

Заметим, что из-за мгновенного перемещения (резкий толчок) внутриглазной жидкости (ВГЖ) под роговицей — смещение так называемой присоединенной массы водянистой влаги (ВВ) — в этом процессе работает и механизм гидроудара по внутриглазным структурам в задней части глаза, поэтому при склонности сетчатки глаза к отслойке способ пневмотонометрии может быть опасен.

И многие хорошо знают, как можно получить сильный ушиб или травму во время прыжка в бассейне с вышки при плоском вхождении тела в воду: в этом случае мы не раздвигаем, а пытаемся мгновенно переместить заметный объем (присоединенную массу) воды под плоской частью тела. А это и приводит к гидроудару. Точно так же «ударно» перемещается масса ВВ под роговицей при пневмовоздействии или при использовании ударного динамического тонометра Пилецкого ИГД-01 и других его серий.

В случае склонности данного глаза к отслойке сетчатки стоит также отметить и возможную опасность использования, например, контурного тонометра Pascal, в котором расположенные на роговице широкополосные пьезоизлучатели-приемники формируют волны вибрации, проходящие сквозь внутренние структуры глаза и отражающиеся от заднего эластичного отрезка склеры. При совпадении частоты воздействия на роговицу и собственной частоты структур заднего полюса глаза возникнет явление резонанса, которое может механически спровоцировать отслойку сетчатки. Поэтому явно опасно применять способы пневмотонометрии, ударной динамической тонометрии, а также контурной тонометрии в глазах, склонных к отслойке сетчатки или уже имеющих подобные или другие патологии, как, например, подвывих хрусталика с факодонезом.

Теперь отметим, что продолжительность воздушного воздействия на пневмотонометрах составляет от 20 до 30 миллисекунд, при этом отток ВВ из глаза невозможен, поскольку процесс дренирования и диффузии ВВ медленный. Т. е. объем глаза при таком мгновенном способе измерений не меняется. Но ведь при перемещении роговицы внутрь глаза во время тонометрии мы перемещаем и водянистую влагу под ней, т. е. фактически увеличиваем объем ВВ внутри склеры. А мы знаем, что все внутриглазные структуры, да и сама ВВ несжимаемы. И значит, перемещение расположенной под роговицей ВВ будет неминуемо приводить к растяжению структур склеры! Из первой части статьи мы уже знаем, что объемная ригидность (жесткость) склеры достаточно велика. И вклад жесткости роговицы в общую объемную жесткость ФОГ ничтожно мал: ведь роговица неспособна значительно растягиваться, а склера способна. Т. е. при увеличении / уменьшении внутреннего объема глаза роговица не изменит площадь своей поверхности, а склера изменит и обязательно!

Поэтому при тонометрии жесткость роговицы оказывает минимальное влияние на точность измерений ригидности ФОГ и на ее пересчет в уровень ВГД. Ведь фактически при любой тонометрии, смещая внутрь глаза объем ВВ под роговицей, мы сначала измеряем объемную ригидность ФОГ, а уже потом с помощью часто некорректных формул или некачественных линеек пересчитываем ее в давление (см. первую часть статьи).

И, как мы знаем, критерием истины является практика. Поэтому так важна для всех нас классическая работа N. Feltgen, D. Leifert and J. Funk [16], в которой объективным экспериментом (с контролем истинного ВГД через иглу в передней камере) были установлены достоверные различия тонометрического и истинного ВГД в одном и том же глазу от 1,2 до 10,0 мм рт.ст. (!) при измерениях с помощью тонометров Perkins и Tonopen. Причем вдобавок

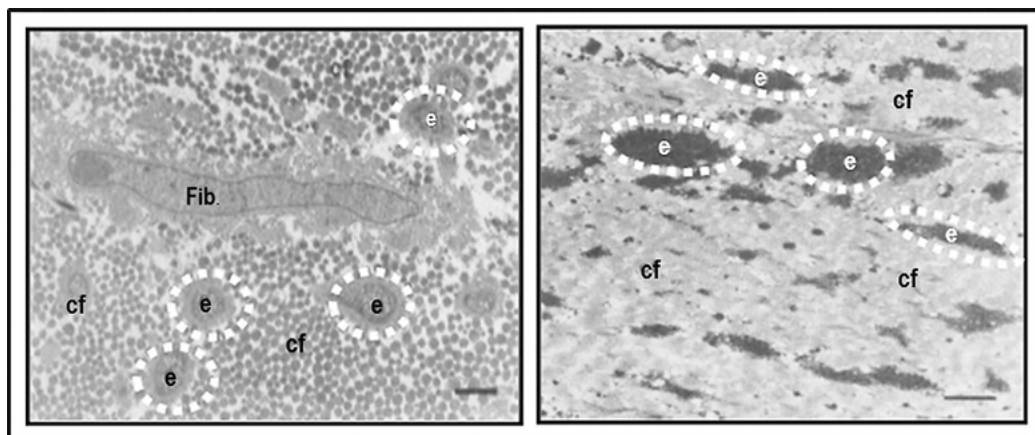


Рис. 2. Эластические волокна склеры по А. Kanai & Н.Е. Kaufman [18]: е — эластические волокна; cf — коллагеновые волокна; fib — фибробласт

Fig. 2. Elastic fibers of sclera by A. Kanai & H. E. Kaufman [18]: e — elastic fibers; cf — collagen fibers; fib — fibroblast

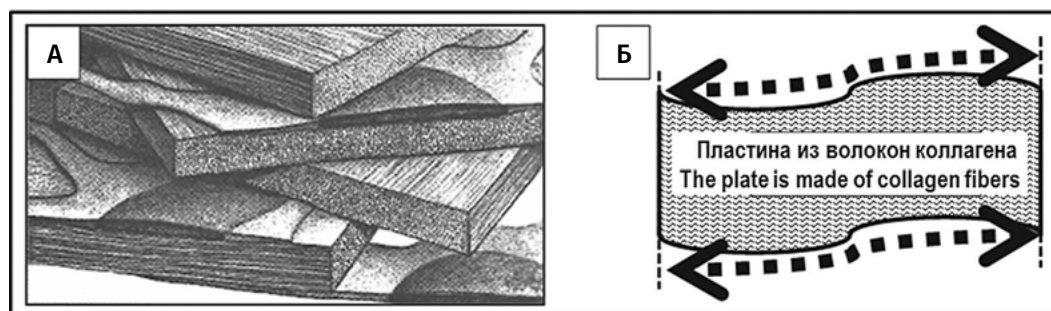


Рис. 3. Схема пространственного расположения склеральных пластин и их эластических волокон [2, 8]: А — схема пространственного расположения склеральных пластин [2, 5, 6]; Б — эластические волокна (черные стрелки) расположены в виде ленты на периферии пластины или пучка с коллагеновыми волокнами [5]

Fig. 3. Scheme of spatial arrangement of scleral plates and their elastic fibers [2, 8]: А — scheme of spatial arrangement of scleral plates [2, 5, 6]; Б — elastic fibers (black arrows) are located in the form of a tape on the periphery of the plate or bundle with collagen fibers [5]

было установлено, что полученные значения офтальмотонуса достоверно не зависят от толщины роговицы (см. табл. 5 в первой части статьи [1]). И поставим на этом точку, ибо этот результат адекватен законам механики. «Наукообразный» учет влияния толщины роговицы на точность измерения параметров ВГД только запутывает практического врача в части достоверной постановки диагноза и выбора эффективного метода лечения.

Важное биомеханическое отличие склеры от роговицы заключается в том, что склера способна функционально растягиваться и затем возвращаться в исходное состояние, поскольку в части ее коллагеновых пучков имеются эластические волокна — до 2% [2-8], а в роговице их нет. Эта способность склеры изменять внутренний объем за счет микрофлуктуаций, в первую очередь — в экваториальной области, является ее важнейшим функциональным свойством и по достоинству до сих пор не оценена ни физиологами, ни офтальмологами. Способность склеры функционально изменять свой объем,

т. е. «дышать», была обоснована нами с соавторами теоретически и подтверждена клиническими экспериментами *in vivo* [4, 5, 17], однако до последнего времени практически никак не использовалась в клинике для разработки новых методов диагностики открытоугольной глаукомы (ОУГ) и возрастной офтальмогипертензии (ВОГ). Исполнительными механизмами микрофлуктуаций склеры являются ее структуры, обладающие сократительными (контрактильными) свойствами: эластические коллагеновые волокна и миофибробласты.

В каждом пучке коллагеновых волокон эластические волокна занимают в основном периферию пучка и идут параллельно его направлению, а расположение эластических волокон в коллагеновых пучках по толщине склеры имеет четкие отличительные особенности [2, 6, 8]. Патоморфологами отмечена волнообразная форма коллагеновых пластин склеры, а также ленточный вид эластических волокон склеры в норме [7, 8]. Схематично это представлено на рис. 3.

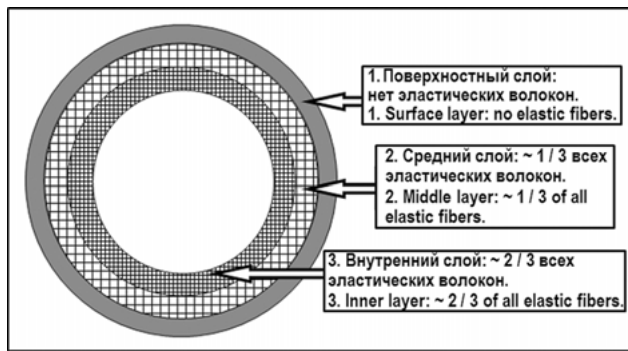


Рис. 4. Схема расположения эластических волокон в слоях склеры [19]

Fig. 4. The scheme of an arrangement of elastic fibers in the layers of the sclera [19]

Как мы выяснили, эластические волокна склеры и миофибробласты выполняют важнейшую функцию нивелирования скачков ВГД и с точки зрения механики являются своеобразными амортизаторами колебаний ФОГ и других внутриглазных структур.

На рис. 4 показано, что поверхностный слой склеры не имеет эластических волокон, поэтому он самый жесткий и менее приспособлен к растяжению. Этот слой предохраняет от разрыва фиброзную оболочку глаза при закрытой травме. Но в границах своей нормальной упругости этот слой, безусловно, позволяет «дышать» склере, подобно наружному слою кровеносного сосуда. Два внутренних слоя склеры имеют в своей структуре эластические волокна, которые позволяют склере возвращаться от растянутого к сокращенному состоянию практически мгновенно, нивелируя, например, глазной пульс в норме.

Также важно отметить, что при изменении объема глаза обязательно происходит взаимное перемещение коллагеновых пластин или пучков относительно друг друга. Это перемещение фиксируют механорецепторы склеры, сигналы которых позволяют мозгу постоянно контролировать текущий объем глаза. В регуляции объема глаза также принимают непосредственное участие рецепторы простагландинов, расположенные в склере в большом количестве и позволяющие контролировать проницаемость склеры для ВВ [2, 5].

На рис. 5 представлена схема взаимного перемещения пластин склеры в норме при изменении объема глаза. Этот исполнительный механизм имеет такие особенности.

Фаза 1 (рис. 5А). Отток ВВ больше, чем продукция ВВ. Внутренний объем глаза после удаления продуктов метаболизма вместе с ВВ минимален. Склера растянута минимально. Уровень ВГД практически соответствует индивидуальной зоне нормы с учетом погрешности измерений. Хотя, строго говоря, согласно теории оболочек, уровень ВГД должен быть сравнительно чуть-чуть ниже, чем в средней фазе 2, однако измерить это современными тонометрами невозможно, поскольку пока велика погрешность измерений.

Фаза 2 (рис. 5Б). Равенство притока и оттока ВВ. Средний внутренний объем глаза. Склера растянута средне. Средняя волнистость и перемещение коллагеновых пластин относительно друг друга. Среднее растяжение эластических волокон в склере. Уровень ВГД соответствует индивидуальной зоне нормы.

Фаза 3 (рис. 5В). Продукция ВВ больше, чем отток ВВ. Внутренний объем глаза после добавления объема свежей ВВ максимален. Склера максимально

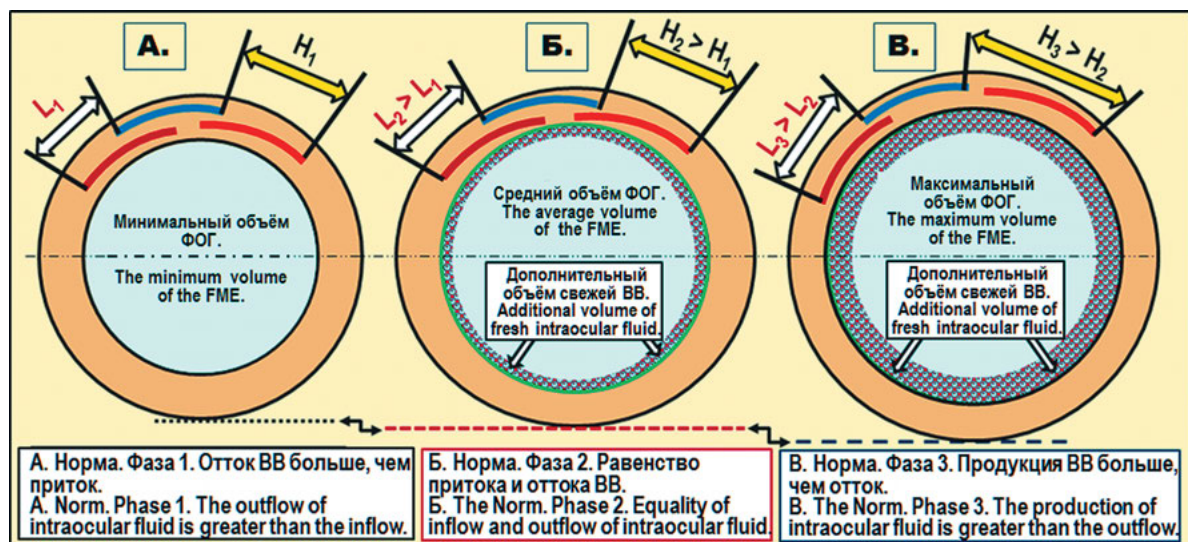


Рис. 5. Схема взаимного перемещения пластин склеры при изменениях объема фиброзной оболочки глаза в норме (объяснение в тексте)

Fig. 5. The scheme of normal mutual movement of the scleral plates with changes in the fibrous membrane volume (explanation in the text)

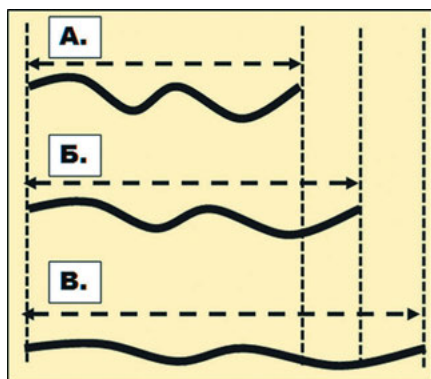


Рис. 6. Схема распрямления волнообразной формы пластины склеры (вид сбоку) при увеличении объема водянистой влаги внутри фиброзной оболочки глаза (объяснение в тексте)

Fig. 6. The scheme of straightening the wave-like shape of the scleral plate (side view) with an increase in the volume of aqueous humor inside the fibrous tunic of the eye (explanation in the text)

растянута. Уровень ВГД практически соответствует индивидуальной зоне нормы с учетом погрешности измерений. Хотя, строго говоря, согласно теории оболочек, уровень ВГД должен быть сравнительно чуть-чуть выше, однако измерить это современными тонометрами невозможно, поскольку пока велика погрешность измерений.

По нашей гипотезе, механизмы смещения относительно друг друга склеральных пластин, а также распрямления волнообразной формы пластин / пучков коллагеновых волокон (рис. 6) являются ключевыми исполнительными звеньями для выполнения склерой своих физиологических функций.

Фаза 1 (рис. 6А). Минимальный объем ФОГ. Максимальная волнистость формы коллагеновых пластин склеры: отток ВВ больше, чем приток.

Фаза 2 (рис. 6Б). Средний объем ФОГ. Средняя волнистость коллагеновых пластин склеры: равенство притока и оттока ВВ.

Фаза 3 (рис. 6В). Максимальный объем ФОГ. Минимальная волнистость формы коллагеновых волокон склеры: приток ВВ больше, чем отток.

Переход от фазы 3 к фазе 2 или к фазе 1 осуществляется в обратном порядке за счет сокращения эластических волокон склеры и «выдавливания» ВВ с их помощью по путям оттока. При этом пластины склеры приобретают первоначальную волнообразную форму.

Волнообразность коллагеновых пластин склеры необходима для того, чтобы она имела возможность не только мгновенно изменять свой объем для нивелирования разного пульсового объема сосудов в систолу-диастолу (нивелирование глазного пульса), но также и для того, чтобы иметь возможность за счет работы эластических волокон «выдавливаться» из глаза по путям оттока отработанную ВВ с продуктами метаболизма.

Если будет равенство притока и оттока ВВ (Фаза 2, рис. 6Б.), то этот процесс будет происходить автоматически за счет созданного фиброзной оболочкой с эластическими волокнами постоянного тургора глаза, позволяющего осуществлять диффузию или дренирование ВВ, т. е. «выталкивать» ее по путям оттока. При этом объем ФОГ будет постоянен и скорее всего близок к индивидуально среднему, а уровень ВГД будет соответствовать текущему уровню ригидности склеры. Однако совершенно не факт, что только механизм равенства притока-оттока будет в основном работать на протяжении суток или всей жизни глаза, как традиционно считалось в течение двух веков.

Ведь как только произойдет разбаланс в равенстве притока и оттока ВВ из-за, например, повышенной зрительной нагрузки или нерациональной оптической коррекции, так сразу же объем глаза увеличится или уменьшится в зависимости от преобладания оттока или продукции ВВ. Начнется процесс дополнительной микрофлуктуации склеры из-за неравенства притока-оттока, который позволит поддерживать процессы метаболизма в глазу и в этом случае.

И здесь важно понимать, что процесс микрофлуктуаций склеры происходит в норме в индивидуальном диапазоне работы эластических волокон склеры и при постоянном текущем уровне ВГД (см. рис. 6). Т. е. если этот диапазон будет превышен из-за увеличения объема глаза, то внутриглазные структуры совместно с большим, чем в норме, объемом ВВ будут сверхнормативно растягивать ФОГ. При этом не только будет «выбрана» вся волнистость коллагеновых пластин склеры, но и начнется уже прямое растяжение собственно коллагеновых пучков, что приведет к резкому скачку ригидности и ответному скачку ВГД.

Как показали наши клинические эксперименты *in vivo*, даже в норме склера здорового и молодого человеческого глаза очень чувствительна к изменениям ригидности наружного слоя: минимальные местные изменения натяжения поверхностного слоя склеры от воздействия вакуумного колпачка-присоски диаметром 6 мм изменяли ригидность склеры и истинное ВГД почти в 2 раза [17]. Отметим, что увеличение натяжения поверхностных слоев склеры происходило за счет их втягивания внутрь колпачка-присоски из-за воздействия вакуума (рис. 7).

Этот важный физиологический эксперимент фактически независимо подтвердил нашу гипотезу о том, что величина уровня текущего ВГД напрямую зависит от уровня ригидности наружного слоя склеры. Такие клинические факты позволяют понять, что любой выход за физиологически нормальный диапазон растяжения склеры приводит к скачку ригидности ФОГ и ответному скачку ВГД.

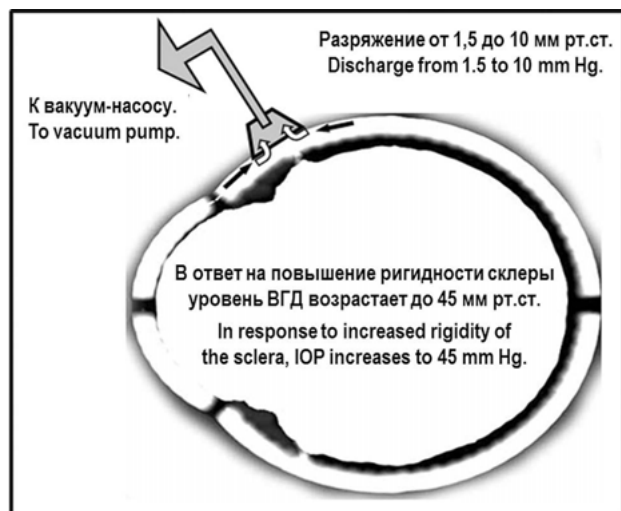


Рис. 7. Проверка чувствительности отклика склеры на увеличение ригидности ее поверхностного слоя с помощью малогабаритного вакуумного колпачка-присоски

Fig. 7. Checking the sensitivity of the scleral response to the increase in the rigidity of its surface layer by means of a small vacuum suction cap

Но тогда можно предположить, что эффективным путем профилактики возможного перехода возрастной офтальмогипертензии (ВОГ) в ОУГ может быть не традиционное понижение, а сравнительно небольшое физиологическое повышение уровня среднего ВГД, например, за счет локального упрочнения сегментов склеры с помощью, например, кросслинкинга. Этот внешне неожиданный и парадоксальный путь приведет к ускорению процессов диффузии ВВ на путях оттока и при ее дренировании сквозь склеру, что в конечном счете не ухудшит, а улучшит процессы метаболизма всех внутриглазных структур при ВОГ!

Но тогда можно предположить, что эффективным путем профилактики возможного перехода возрастной офтальмогипертензии (ВОГ) в ОУГ может быть не традиционное понижение, а сравнительно небольшое физиологическое повышение уровня среднего ВГД, например, за счет локального упрочнения сегментов склеры с помощью, например, кросслинкинга. Этот внешне неожиданный и парадоксальный путь приведет к ускорению процессов диффузии ВВ на путях оттока и при ее дренировании сквозь склеру, что в конечном счете не ухудшит, а улучшит процессы метаболизма всех внутриглазных структур при ВОГ!

Поразительно, но к аналогичному выводу пришли кардиологи (2018), оценивая традиционный целевой уровень артериального давления (цитируем, перевод наш [20]): «В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2007 года целевые значения составляли $\leq 140/90$ мм рт.ст. для пациентов с низким и средним сердечно-сосудистым риском и $\leq 130/80$ мм рт.ст. для пациентов с высоким риском,

однако в 2013 году они были пересмотрены, так как снижение АД ниже 140/90 мм рт.ст. не приводило к улучшению исходов ни в одной из групп пациентов.... В итоге не было обнаружено никаких доказательств того, что снижение АД $\leq 135/85$ мм рт.ст. снижает смертность или число основных сердечно-сосудистых осложнений, а у пациентов с гипертензией и сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время нет достаточных доказательств для обоснования более низких целевых показателей АД по сравнению с существующими». Видно, что и в этом случае вековой традиционный подход усиленного снижения АД уже на современном этапе дал сбой.

Традиционный путь длительного применения гипотензивной фармакотерапии, по-видимому, ухудшает процессы метаболизма и ускоряет старение внутриглазных структур и ФОГ. Не зря проф. В.В. Волков в своем докладе «Блеск и нищета фармакотерапии» высказал такую точку зрения (цитируем): «Офтальмотонус в диапазоне индивидуальной нормы необходим для функционирования всех внутриглазных структур, в том числе в заднем отделе глазного яблока, для венозного и лимфооттока, а также для поддержания аксоплазматических токов в зрительном нерве» [21].

Именно поэтому появился и такой еретический взгляд на проблему профилактики ВОГ и лечения ОУГ: «Утверждение, что «снижение ВГД любым традиционным способом замедляет прогрессирование ОУГ как в настоящем, так и отдаленном периоде», по-видимому, является «символом веры», и его явно необходимо пересматривать [22, 23].

У склеры, по-видимому, должны существовать три исполнительных механизма, позволяющих глазу контролировать объем ФОГ:

1.1. Регуляторный механизм изменения волнистости склеральных пластин и уровня растяжения / сжатия (подобно пружине) эластических волокон в моменты микроциркуляций объема ФОГ.

1.2. Регуляторный механизм смещения друг относительно друга склеральных пластин, расположенных в ткани склеры, в моменты макроциркуляций объема ФОГ.

1.3. Регуляторный механизм растяжения наружного слоя склеры, в котором нет эластических волокон, в границах своей нормальной упругости в моменты внешних ударных, в том числе — деформационных и контузионных, нагрузок.

Отметим, что первые два механизма также выполняют в глазу важнейшую функцию демпфирования (гашения) микроизменений объема ФОГ из-за изменения объема сосудистой сети хориоидеи в систолу/диастолу. При этом в момент прохождения пульсовой волны происходит растяжение и микроперемещение относительно друг друга пространственной коллагеновой сетки из эластических волокон, которые за счет своей эластичности демпфируют, т. е. гасят «пульсовые толчки» в изменении объема глаза.

Но на процесс осуществления нормального физиологического контроля текущего объема глаза влияет один негативный фактор — дополнительное прижатие коллагеновых пластин склеры друг к другу за счет ответного скачка давления при полностью распрямленных пластинах склеры, когда будет происходить не частичное выпрямление волнистости склеральных пластин, а уже прямое растяжение составляющих коллагенового каркаса ФОГ.

В результате из-за текущего повышения ВГД трение между пластинами будет повышаться, а способность склеры к микрофлуктуации резко снизится. ФОГ фактически начнет терять свои функции, а рабочие диапазоны растяжения эластических волокон склеры и возможных микроизменений постоянного внутриглазного объема в норме могут существенно сократиться. Это может произойти не только при ОУГ, но и при ВОГ в глазах с высокой зоной нормы ВГД.

Для того чтобы сделать следующий важный шаг по исследованию физиологической сущности формирования уровня ВГД в норме, при ВОГ и ОУГ, нам необходимо более подробно рассмотреть работу исполнительных механизмов транссклерального оттока ВВ. Заметим, что только у человека и 4-х видов высокоразвитых обезьян эволюционно появился дополнительный трабекулярный путь оттока (ТПО) для обеспечения возможности продолжительной работы вблизи, когда основной — увеосклеральный путь оттока (УСПО) — перекрыт [17]. Малоизвестная, но выдающаяся работа А. Bill (1989) [24] подтверждает эти представления: величина УСПО у обезьян *in vivo* составила 35-60% от всего оттока ВВ. Позднее О. Stachs et al. при исследовании аккомодации на обезьянах достоверно выявили факт смещения склеральной шпоры кзади только в момент работы вблизи [25, 26].

Эти факты означают, что ТПО открыт только при работе вблизи, а УСПО открыт только при работе на средних и дальних дистанциях. Исследование Н.В. Косых показало, что при далеко зашедшей глаукоме величина УСПО составляет 80% [27]. А все это вместе означает, что на средних и дальних дистанциях у человека и животных задействован именно УСПО, по которому ВВ попадает в супрахориоидальное пространство и далее дренирует через склеру. Все эти современные исследования величины УСПО *in vivo* говорят о том, что пора расставаться с вековыми представлениями о главенстве в глазу ТПО и необходимо рассматривать этот путь оттока только как дополнительный.

Сама склера бедна кровеносными сосудами [2-5]. Питание склеры происходит в основном за счет нутриентов, которые приносит ВВ в процессе ее дренирования сквозь склеру. Водянистая влага продуцируется отростками цилиарного тела в задней камере глаза и уходит из передней камеры сквозь матрикс ресничной мышцы в супрахориоидальное

пространство и затем через ткань склеры в глазницу. На долю этого так называемого транссклерального пути оттока ВВ из глаза, согласно ранним исследованиям, приходится 5-10% от общего объема оттекающей ВВ [28].

Отметим, что имеются и другие исследования проницаемости склеры у человека, в основном *in vitro*, и ее способности к транссклеральному оттоку. Эти исследования особенно активно проводились в Великобритании в 2001-2008 гг. [29-31]. В цикле работ А.М. Noury et al. [29], а также Т.Л. Jackson et al. [30, 31] было показано, что проницаемость склеры в разных ее сегментах одинакова. Хотя, на наш взгляд, эти результаты следует перепроверить, поскольку транссклеральный отток ВВ около экватора может быть заметно выше, ведь там склера имеет минимальную толщину.

В этих работах было проведено только одно частное исследование *in vivo*, в котором транссклеральный отток составил 1,5 мкл/мин у молодых людей и снижался до 1,1 мкл/мин у пожилых пациентов, и это также необходимо проверить в более качественном и достоверном эксперименте на большем количестве глаз и при полностью открытом увеосклеральном пути оттока ВВ. Но уровень возможной максимальной проницаемости образцов ткани склеры, оцененный в этих исследованиях, показал значение 4,3 мкл/мин.

Напомним, что в исследованиях А.П. Нестерова с соавт. [32] максимальный объем продукции ВВ в глазу составляет около 4,3 мкл/мин, что практически равно прогнозу англичан по возможному транссклеральному оттоку. Но такое абсолютно полное «экспериментальное» совпадение прогноза английских исследователей с данными А.П. Нестерова с соавт., безусловно, настораживает, поскольку эти исследования в основном были выполнены *in vitro* на энуклеированных глазах.

В первой части этой статьи [1] мы уже обсудили наши результаты, которые показали, что в здоровых глазах до 45 лет ничего не меняется: ригидность, флуктуация и ВГД остаются постоянными. Стало понятно, что микрофлуктуации склеры в систолу-диастолу, несмотря на изменение внутриглазного объема, не приводят к скачкам ВГД в норме. А это означает, что растяжение склеры в физиологически нормальном диапазоне не приводит к увеличению ее ригидности, т. е. физиологическая жесткость глаза в норме не меняется, а растяжение наружного слоя склеры, в котором нет эластических волокон, приводит только к обратимой перестройке каркаса склеры, не меняя заметно ее ригидность.

Относительное количество питательных веществ, доходящих до наружного слоя склеры вместе с ВВ, меньше по сравнению с ее внутренними слоями. Поэтому склера человека стареет быстрее, начиная с ее наружных слоев. Аналог — наша кожа. Но, кроме того, также и старение склеры с возрастом

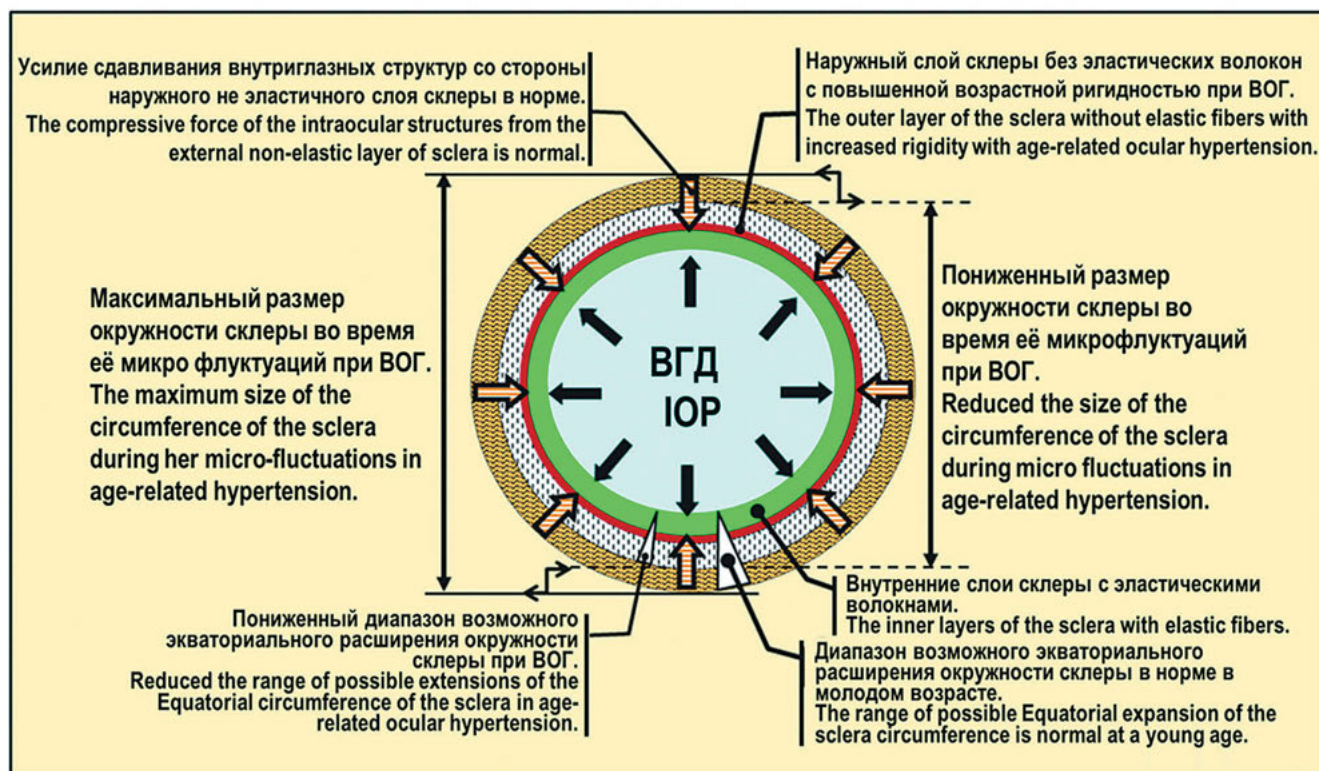


Рис. 8. Схема. Диапазоны возможного экваториального расширения окружности склеры до и после развития в здоровых глазах возрастной офтальмогипертензии

Fig. 8. Scheme. Ranges of possible Equatorial expansion of the sclera circumference before and after the development of age-related ophthalmohypertension in healthy eyes

повышает ее ригидность, превращает склеру в своеобразный «орех» с жесткой наружной скорлупой [33], что приводит к ответному естественному росту ВГД и постепенно выключает из работы «механизма флуктуаций» внутренние слои склеры с пучками эластических волокон, которые прижимаются внутриглазным давлением к жесткому поверхностному слою склеры (рис. 8).

Из рис. 8 видно, что при офтальмогипертензии, в условиях возрастного повышения ригидности ФОГ, диапазон возможного экваториального растяжения окружности склеры снижается, т. е. снижение функциональной способности ФОГ к флуктуации связано напрямую и с процессами старения склеры. При глаукоме этот своеобразный «запас эластичности» склеры теряется вследствие включения в работу двух механизмов: ускоренного развития деструктивных процессов собственно в ткани склеры, а также из-за механического сдавливания (прижатия друг к другу) пучков / пластин соединительнотканых волокон, расположенных в параллельных плоскостях.

На рис. 9 показана схема работы механизма снижения уровня флуктуации склеры при повышении ВГД. Рис. 8 и 9 позволили выявить следующее. Изменение в глазу текущего уровня ВГД связано с двумя причинами.

Первая причина функциональная: временное увеличение или снижение объема глаза приводит к ответному растяжению или сокращению его фиброзной оболочки.

Изменение объема глаза может происходить за счет временного преобладания продукции или оттока ВВ, а также в случаях введения в полость глаза дополнительных лечебных растворов [34] или, например, в случае удаления катарактальных внутрихрусталиковых масс из сумки хрусталика с последующей установкой ИОЛ меньшего объема [35].

2. Что происходит с фиброзной оболочкой глаза при пневмовоздействии?

Мы уже знаем три основополагающих факта.

2.1. Все внутриглазные структуры, включая водянистую влагу, несжимаемы.

2.2. Пневмотонометрия относится к способам измерения ВГД в условиях «закрытой гидравлической системы», поэтому отток (дренирование) ВВ за такое короткое время исследования невозможен.

2.3. Пневмотонометрия обеспечивает минимальную относительную погрешность измерений ВГД (не более 5%) по сравнению со всеми другими способами тонометрии (от 10 до 60%).

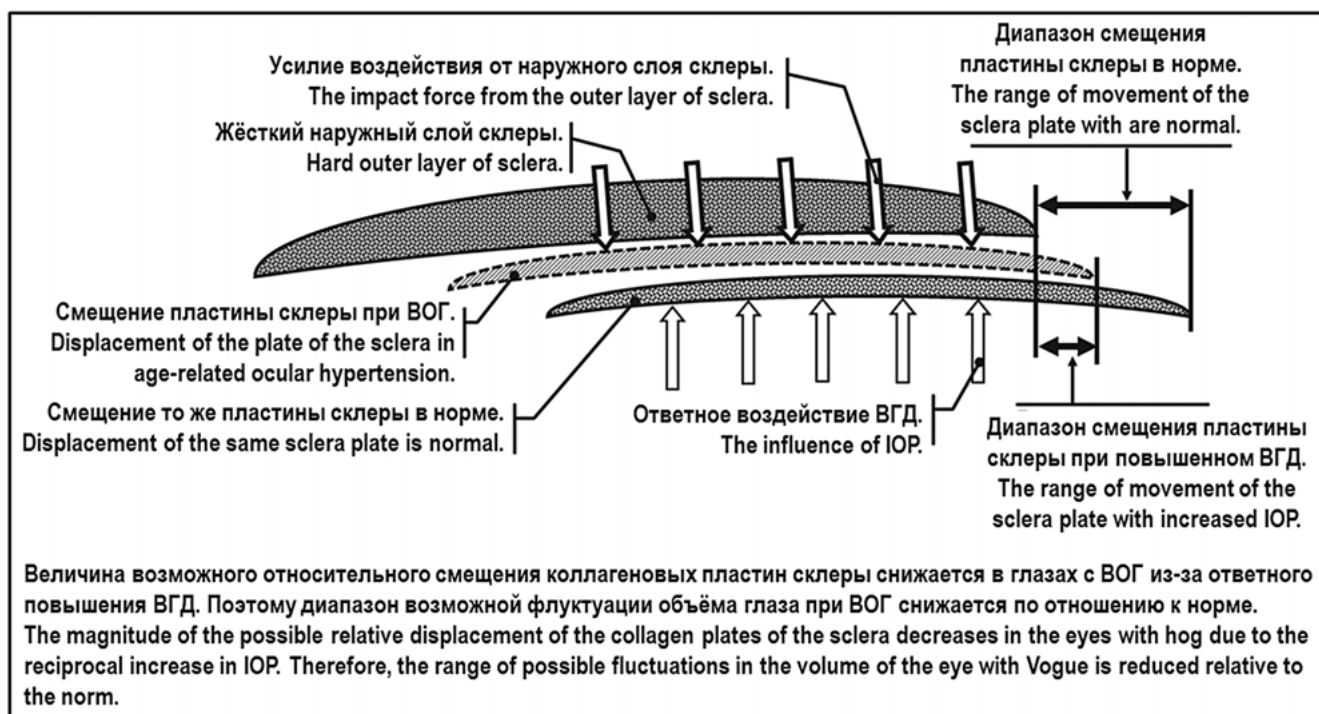


Рис. 9. Снижение диапазона относительного смещения пластин склеры и ее флуктуации при возрастной офтальмогипертензии относительно молодого возраста

Fig. 9. Decrease in the range of relative displacement of sclera plates and its fluctuation in age-related ophthalmohypertension at a relatively young age

Эти факты позволяют нам понять, что у пневмотонометрии не только большое будущее из-за высокой точности измерений, но она, оказывается, способна оценивать и физиологические характеристики ФОГ. Это стало возможным благодаря нашей новейшей методике, созданной после проведенного нами апгрейда штатной приборной программы исследований на пневмотонометре с лазерной приставкой ORA [15, 17]. Эта методика также может применяться и в случае использования пневмоанализатора Corvis ST.

Если оценивать вклад роговицы в суммарную объемную ригидность ФОГ в соответствии с площадью ее поверхности, то следует признать, что этот вклад составляет расчетно около 8% от площади поверхности склеры. Поэтому основная доля в суммарной объемной ригидности ФОГ принадлежит склере и учитывать текущую объемную ригидность склеры при постановке диагноза необходимо.

Из этих рассуждений следует вывод о том, что когда мы продавливаем на пневмотонометре роговицу струей воздуха, то это, по-видимому, не влияет как на суммарное значение объемной ригидности склеры, так и на величину ее флуктуации. А как мы уже выяснили ранее, флуктуация — это функциональная способность склеры к микроизменениям объема склеры за счет работы ее эластических структур. Причем флуктуация зависит не только от текущего объема глаза, но и от величины текущего ВГД [1, 17].

В наших исследованиях также использовался штатный параметр прибора ORA — величина корнеального гистерезиса (КГ) — разница между двумя давлениями на рис. 11:

$КГ = P_2 - P_4$, измеряемыми в моменты прохождения роговицей плоского состояния во время двуправленного процесса аппланации. Разработчики прибора ORA считают, что феномен гистерезиса связан только с вязкоупругими свойствами роговицы, и не учитывают то важнейшее с биомеханической точки зрения обстоятельство, что глаз имеет не бесконечный, а конечный объем, когда импульс энергии от пневмовоздействия фактически передается одновременно на все структуры глаза и, конечно, на склеру. Поэтому показатель КГ в первую очередь характеризует вязкоэластические свойства глаза в целом и является только приблизительной мерой эластичности его фиброзной оболочки, а не только роговицы.

Но что самое главное — параметры ригидности ФОГ и флуктуации склеры не зависят от толщины роговицы и поэтому являются более достоверными характеристиками, чем штатный параметр пневмотонометра ORA — корнеальный гистерезис, который не только зависит от толщины роговицы и уровня ВГД, но, как показали наши исследования, в ряде клинических случаев даже дает неверный физиологический результат в части направленности происходящих с ФОГ изменений при ОУГ [15, 17].

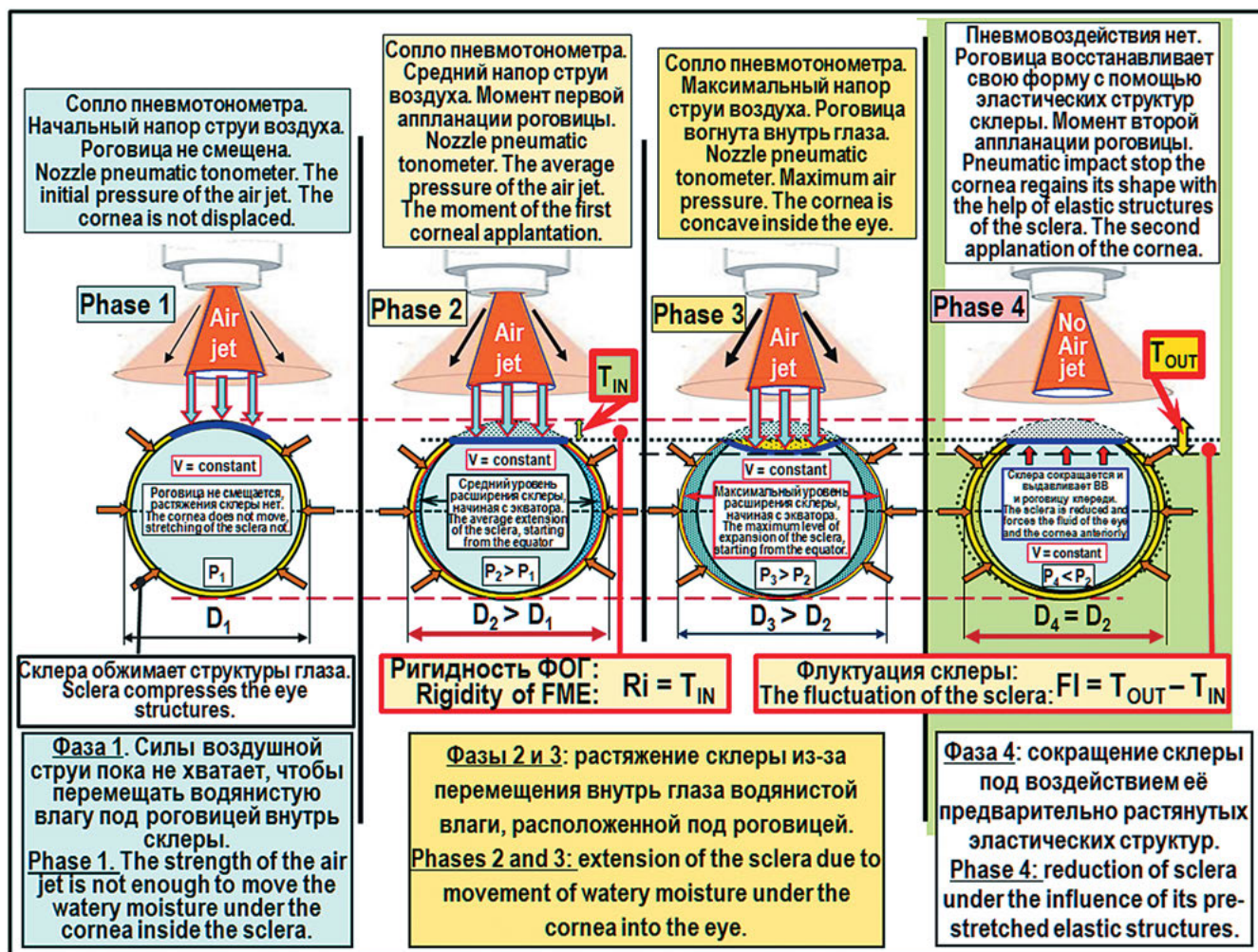


Рис. 10. Схема. Процесс пневмовоздействия на глаз и ответная реакция его фиброзной оболочки в моменты прямой и обратной аппланации и прогиба роговицы. Определение ригидности и флуктуации склеры

Fig. 10. Scheme. The process of pneumo impact on the eyes and the response of its fibrous tunic in moments of both forward and reverse appplanation and deflection of the cornea. Determination of rigidity and fluctuation of sclera

Штатный параметр КГ в пневмоанализаторе ORA, таким образом, не является полностью достоверным и независимым диагностическим параметром. То же относится и к предложенному разработчиками пневмоанализатора ORA учету ригидности собственно роговицы в виде параметра «роговично-компенсированное ВГД» (РПК), который слепо рассчитывается по разнице двух промежуточных давлений, но без всякого учета текущей ригидности и флуктуации склеры! Мы уже писали об этих «парадоксальных воззрениях» разработчиков ORA, которые не вполне соответствуют адекватным с точки зрения механики представлениям. И если сказать объективно и просто, то параметры КГ и РПК не являются полностью достоверными с точки зрения доказательной медицины и могут быть использованы только как описательно-сравнительные для данного пациента во времени.

Лазерная приставка к серийному пневмотонометру фирмы «Reichert» (США) позволила инженерам создать пневмотонометр ORA, на платформе которого мы смогли предложить эту нашу авторскую методику определения ригидности ФОГ и флуктуации склеры, а также уровня ВГД в молодости. Мы хотим подчеркнуть, что методика Кошица - Светловой является принципиально новой и возможность определения этих физиологических характеристик глаза не была заложена разработчиками в пневмотонометр ORA. На схеме рис. 10 представлен процесс пневмовоздействия на глаз и ответная реакция его фиброзной оболочки в моменты прямой и обратной аппланации и прогиба роговицы.

Поскольку длительность всего измерения 20 миллисекунд, то объем глаза за это малое время, как показывают расчеты, не может измениться. Водянистая влага, смещаясь из-под роговицы внутрь

глаза под воздействием струи воздуха, оказывает дополнительное давление на основную функциональную часть его фиброзной оболочки — склеру, которая при этом испытывает микрорастяжение. При этом эластические волокна склеральных пластин растягиваются, волнистость самих пластин уменьшается и происходит накопление структурами склеры потенциальной энергии, которая затем обеспечивает возвращение корнеосклеральной оболочки в исходное состояние после ослабления силы воздушного импульса. В результате склера и роговица восстанавливают свою первоначальную форму: происходит функциональное микросжатие склеры и выдавливание смещенной части водянистой влаги кпереди в исходное расположение под роговицу. Подчеркнем еще раз, что во время всего процесса внутренний объем глаза не изменяется, а изменяется только форма его фиброзной оболочки.

Рассмотрим *рис. 10* более подробно.

Фаза 1. Исходное состояние формы глаза в момент начала кратковременного пневмовоздействия, во время которого объем глаза не успевает измениться. Эластические волокна и структуры склеры не растянуты. P_1 — истинное ВГД, соответствующее ВГД по Гольдманну — $ВГД_{ГОРА/ГОЛЬД}$.

Фаза 2. Момент первой плоской аппланации, когда роговица становится плоской. Простыми словами — при ВОГ или ОУГ воздуху нужно проделать большую по величине работу, т. е. затратить больше энергии на растяжение оболочки глаза. Поэтому время до первой аппланации роговицы — это мера проделанной воздушной струей работы, т.е. адекватная мера жесткости ФОГ, которую удобно напрямую измерять в миллисекундах: чем больше миллисекунд до первой аппланации роговицы, тем более ригидна склера. Это время T_{IN} может быть выведено в первой модификации пневмотонометра ОРА на печать и соответствует текущей ригидности (жесткости) ФОГ. Из-за постепенно возрастающего напора воздушной струи при пневмовоздействии роговица при этом продолжает продавливаться кзади, перемещая расположенную под ней водянистую влагу внутрь глаза.

Поскольку в глазу все структуры несжимаемы, то смещение ВВ под роговицей неминуемо приводит к растяжению склеры. При этом эластические волокна и фибробласты склеры растягиваются, волнистость склеральных пластин уменьшается. Внутренний объем глаза при этом не изменяется, однако изменяется форма его фиброзной оболочки. Давление P_2 в глазу возрастает из-за необходимости дополнительного растяжения структур склеры, поэтому $P_2 > P_1$. И здесь стоит отметить, что при дополнительном растяжении структур склеры уровень ее ригидности в норме слегка увеличивается, поэтому ответно и уровень ВГД чуть-чуть возрастает. Но очень важно понимать, что в норме

это малозаметные изменения, поскольку мы их не замечаем даже при физиологическом увеличении объема глаза во время прохождения пульсовой волны: в эти моменты объем сосудов хориоидеи мгновенно скачкообразно растет и затем также скачкообразно снижается. Таким образом, ФОГ нивелирует в норме пульсовые колебания объема глаза. И это ее важное функциональное свойство.

Фаза 3. Момент максимального смещения роговицы кзади на «пике» пневмовоздействия. В этот момент пневмовоздействие далее не увеличивается, а начинает постепенно снижаться. Эластические волокна склеры растянуты максимально, волнистость склеральных пластин минимальна. Внутренний объем глаза не изменился. Но рассмотрим и другие особенности фазы 3 на *рис. 10*. При возрастании ригидности ФОГ с возрастом ее способность к нивелированию пульсовой волны падает (оболочка хуже растягивается), и пациенты с уже относительно высокой ригидностью склеры начинают замечать «биение пульса в глазу».

Для поликлинического врача это первый важнейший «сигнал» об относительно высокой индивидуальной ригидности склеры и необходимости проведения направленной диагностики по определению ее ригидности и флуктуации, поскольку функции склеры явно заметно упали. Но при этом нужно обязательно учитывать величину фонового значения АД, поскольку ВГД даже в здоровом глазу с ВОГ повышается с увеличением АД [36, 37]. Повышение среднего индивидуального уровня АД означает, что у этого пациента увеличилась ригидность стенки сосудов, т.е. процесс общего старения организма уже запущен. И практикующему врачу надо с помощью современной диагностики понять, насколько уровень текущего старения глаза (уровень ригидности и флуктуации ФОГ) опережает возраст при ВОГ и ОУГ. И архаичное измерение уровня ВГД в этом не поможет. Нужны более тонкие современные методы диагностики. И эти новые «диагностические шаги» мы обсудим чуть позже, а сейчас продолжим.

Нарастание напора воздушной струи пневмотонометра позволяет выполнить работу по расширению склеры на величину объема смещаемой под роговицей ВВ. В глазу с ВОГ или ОУГ ригидность ФОГ уже повышена, поэтому нужно большее усилие, чтобы растянуть на ту же величину более жесткую оболочку глаза. Время T_{IN} от начала пневмовоздействия до момента первой плоской аппланации роговицы адекватно определяет *in vivo* объемную ригидность (жесткость на растяжение) фиброзной оболочки глаза, поскольку время — это мера работы, выполненной для растяжения склеры. В молодом (мягком) глазу это время минимально, а при высокой ригидности склеры в далеко зашедшей и терминальной стадии ОУГ — максимально.

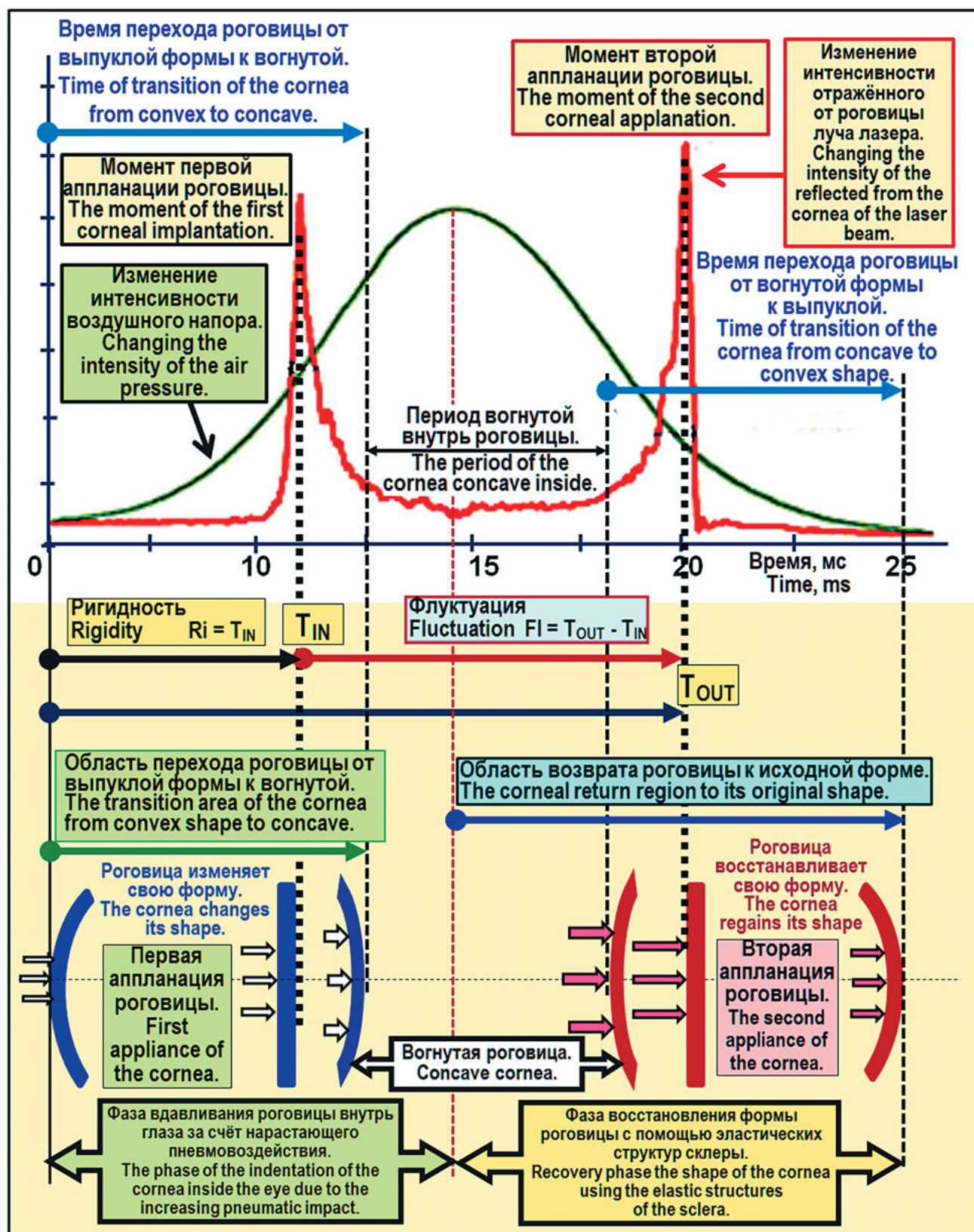


Рис. 11. Схема. Изменение силы воздействия струи воздуха на роговицу и ответное изменение ее формы в процессе измерений на пневмоанализаторах ORA и Corvis ST

Fig. 11. Scheme. Changing the force of the air jet on the cornea and the reciprocal change in its shape during measurements on pneumatic analyzers ORA and Corvis ST

Однако вся водянистая влага из-под роговицы переместилась в сторону склеры, что вызвало ее дополнительное растяжение. Диаметр склеры D_3 у экватора, а также давление P_3 в глазу максимальны из-за максимального растяжения склеры, причем $D_3 > D_2$, а $P_3 > P_2$.

Здесь мы обратим внимание практикующего офтальмолога на одну важную механическую особенность ФОГ. Дело в том, что уровень механических напряжений в цилиндрической оболочке под внутренним давлением в поперечном направлении в два раза больше, чем в продольном. Это закон механики. И хотя глаз имеет не цилиндрическую, а слабо эллипсоидную форму, но разрыв ФОГ будет всегда происходить в продольном направлении и линия разреза всегда будет проходить вдоль меридиана, начиная с экватора.

Во многом из-за такого распределения механических напряжений фиброзная оболочка имеет минимальную толщину 0,3–0,4 мм в районе экватора и во время хирургических воздействий надо хорошо понимать, где и как наиболее рационально наносить склеральные или роговичные, в том числе — и самогерметизирующиеся надрезы [38]. Для темы нашего обсуждения сейчас надо понимать, что микрорасширение склеры при увеличении объема глаза будет происходить в первую очередь в области экватора, где толщина склеры наиболее тонкая, даже часто меньше толщины роговицы.

Фаза 4. Пневмовоздействие постепенно снижается и роговица проходит момент своей второй (обратной) плоской аппланации. Роговица при этом НЕПРЕРЫВНО движется кпереди (рис. 10, 11). Если от общего времени до момента достижения второго уплощения роговицы T_{OUT} отнять время достижения первого уплощения T_{IN} , то полученная разница в виде времени $T_O = T_{OUT} - T_{IN}$ = флуктуация склеры будет в общем определять эффективность работы эластических структур склеры, которые будут восстанавливать первоначальную форму ФОГ, сжимая склеру и ВВ для выпячивания роговицы в исходное положение. Время отклика T_O между первой и второй плоской аппланацией роговицы адекватно определяет функциональную способность склеры обеспечивать микрофлуктуации объема фиброзной оболочки глаза, т. е. является

критерием оценки функции склеры при текущем уровне ВГД P_1 . Именно эту функцию необходимо восстанавливать при ОУГ и поддерживать при ВОГ.

Диаметр склеры D_4 у экватора опять становится равен диаметру $D_4 = D_2$, как и при первой плоской аппланации, однако давление $P_4 < P_2$ в глазу остается частично сниженным из-за более продолжительных по времени переходных процессов в глазу, чем общее время пневмовоздействия 20 мс. Процесс воздействия пневмоимпульса на глаз проиллюстрирован также на рис. 11. Если внимательно рассмотреть процессы на рис. 11, то можно увидеть, что уровень флуктуации, т. е. сохранение склерой своей способности к функциональному сокращению, можно наиболее точно определять по «времени перехода роговицы от вогнутой формы к выпуклой» (см. синюю стрелку вверх справа).

Однако это станет возможным только при последующей модификации прибора ОРА, причем технически возможность уже заложена в приборе, поэтому выполнить это по-настоящему просто и можно вывести и чистое «время возврата» на печать в протоколе обследования. А пока этого нет, то мы сможем воспользоваться оценкой остаточных свойств склеры к функциональному сокращению по величине флуктуации $Fl = T_{out} - T_{in}$, поскольку эта разница во времени хода роговицы туда-обратно в большей степени учитывает и работу эластических волокон и фибробластов склеры. Следует особо отметить, что сегодняшние возможности пневмоанализатора Corvis ST уже позволяют сделать оценку уровня флуктуации склеры не менее точно, чем на пневмоанализаторе ОРА.

Таким образом, во второй части статьи мы выяснили, какова роль флуктуации склеры в обеспечении постоянства ежесуточного объема протекающей через глаз водянистой влаги. На наш взгляд, самое важное, что следует отметить — это понимание того, что при ВОГ или ОУГ необходимо в первую очередь восстанавливать функции склеры, что будет физиологически обоснованным профилактическим или лечебным воздействием.

В третьей части статьи мы выясним, как с помощью пневмоанализаторов ОРА или Corvis ST достоверно поставить диагноз: возрастная офтальмопатия или открытоугольная глаукома.

Литература

- Кошиц И.Н., Светлова О.В. О физиологической сущности внутриглазного давления. Часть 1. Критерии: ВГД, ригидность и флуктуация. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(1):59–72.
- Вит В.В. Строение зрительной системы человека. Одесса: Астропринт; 2003. 655 с.
- Светлова О.В., Кошиц И.Н., Рябцева А.А., Макаров Ф.Н., Засеева М.В., Мустяца В.Ф. Роль ригидности фиброзной оболочки глаза и флуктуации склеры в ранней диагностике открытоугольной глаукомы. *Офтальмол. журн.* 2010; 6:76–88.
- Светлова О.В., Кошиц И.Н. Физиологические функции фиброзной оболочки глаза и их исполнительные механизмы. Нормальная и патологическая физиология глаза: учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2014. 64 с.

References

- Koshits I.N., Svetlova O.V. The essence of the physiological intraocular pressure. Part 1. Criteria: IOP, rigidity and fluctuation. *National Journal Glaucoma*. 2019; 18(1):59–72. (In Russ.).
- Vit V.V. Stroenie zritel'noi sistemy cheloveka. [The Structure of the human visual system]. Odessa: Astropoint; 2003. 655 p. (In Russ.).
- Koshits I.N., Svetlova O.V., Ryabtseva A.A., Makarov F.N., Zaseeva M.V., Mustyatsa V. F. The role of rigidity of the eye fibrous coat and scleral fluctuation in the early diagnosis of open-angle glaucoma. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 2010; 6:76–88. (In Russ.).
- Svetlova O.V., Koshits I.N. Fiziologicheskie funktsii fibroznoi obolochki glaza i ikh ispolnitel'nye mekhanizmy. Normal'naya i patologicheskaya fiziologiya glaza: uchebnoe posobie. [Physiological functions of the fibrous tunic of the eye and their Executive mechanisms. Normal

5. Светлова О.В., Дроздова Г.А., Балашевич Л.И., Засеева М.В., Рябцева А.А., Макаров Ф.Н., Кошиц И.Н. Морфофизиологические особенности строения склеры глаза человека как ключевого звена в формировании уровня внутриглазного давления в норме и при глаукоме. *Морфология*. 2009; 5(136):5-10.
6. Николаева Т.Э. Гистологические, гистохимические и электронно-микроскопические исследования склеры при миопии: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1974. 216 с.
7. Волоколакова Р.Ю. Структурные биомеханические и биохимические свойства склеры и их значение в патогенезе прогрессирующей миопии: Дис. ... канд. мед. наук. Рига; 1980. 214 с.
8. Андреева Л.Д. Структурные особенности склеры при миопии и эмметропии: Дис. ... канд. биол. наук. М.; 1981. 171 с.
9. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Гусева М.Г., Певко Д.В., Эгембердиев М.Б. Особенности прохождения света через преломляющие структуры глаза. *Офтальмологический журнал*. 2017; 4(477):60-73.
10. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Гусева М.Г. Оптика передней части глаза и хрусталика. В кн.: Ерошевские чтения-2017. Сб. научн. труд. Самара; 2017: 570-580.
11. <https://essilor.es/wp-content/uploads/2016/09/Corvis.pdf>
12. Roberts C. Two novel stiffness parameters for the Corvis® ST.mp4. <https://youtu.be/5qY3at8L3Ds>.
13. Abbas Bagheri, Mohadeseh Feizi, Aliakbar Shafi, Amir Faramarzi, Mehdi Tavakoli, Shahin Yazdani. Effect of cycloplegia on corneal biometrics and refractive state. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018; 13(2):101-109. [Downloaded free from <http://www.jovr.org> on Tuesday, April 10, 2018, IP: 177.75.207.226]
14. Ambrósio R., Correia F.F., Lopes B., Salomão M.Q., Luz A., Dawson D.G., Elsheikh A., Vinciguerra R., Vinciguerra P., Roberts C.J. Corneal biomechanics in ectatic diseases: refractive surgery implications. *Open Ophthalmology J*. 2017; 11(Suppl. 1, M2):176-193.
15. Светлова О.В., Балашевич Л.И., Засеева М.В., Макаров Ф.Н., Кошиц И.Н. Физиологическая роль ригидности склеры в формировании уровня внутриглазного давления в норме и при глаукоме. *Глаукома*. 2010; 1:26-40.
16. Feltgen N., Leifert D., Funk J. Correlation between corneal thickness, applanation tonometry, and direct intracameral IOP readings. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85:85-87.
17. Светлова О.В. Функциональные особенности взаимодействия склеры, аккомодационной и дренажной систем глаза при глаукомной и миопической патологии: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2010. 185 с.
18. Kanai A., Kaufman H.E. Electron microscopic studies of the elastic fiber in human sclera. *Invest Ophthalmol*. 1972; 11(10):816-821.
19. Светлова О.В., Кошиц И.Н., Дроздова Г.А. Взаимодействие механизмов оттока водянистой влаги и аккомодации при миопии и глаукоме. Патологическая физиология глаза. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2016. 160 с.
20. Luis Carlos Saiz, Javier Gorricho, Javier Garjón, M^a Concepción Celaya, Juan Ertvi, Leire Leache. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. Cochrane Systematic Review. Intervention Version published: 20 July 2018 <https://www.rmj.ru/news/optimalnyy-tselevoy-uroven-arterialnogo-davleniya-135-85-mm-rt-st-#ixzz508k1WnGS>
21. Волков В.В. Блеск и нищета современной фармакотерапии. Всеросс. конф., посв. 25-летию СПб. филиала ФГБУ «МНТК МГ». СПб.; 2012.
22. Светлова О.В., Рябцева А.А., Кошиц И.Н., Макаров Ф.Н., Гусева М.Г., Засеева М.В. О выборе эффективной стратегии и тактики в ранней диагностике, профилактике и лечении открытоугольной глаукомы. Часть 1. Состояние вопроса и исходные предпосылки. *Офтальмол журн*. 2014; 2(457):118-133.
23. Светлова О.В., Рябцева А.А., Кошиц И.Н., Макаров Ф.Н., Гусева М.Г., Засеева М.В. О выборе эффективной стратегии и тактики в ранней диагностике, профилактике и лечении открытоугольной глаукомы. Часть 2. Теория и практика. Новая медицинская технология. *Офтальмол журн*. 2014; 3(458):104-118.
24. Bill A. Uveoscleral drainage of aqueous humor: physiology and pharmacology. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 312: 417-427.
25. Stachs O., Guthoff R., Ludvig K. Monitoring the human ciliary muscle function during accommodation. *Curr Aspects of Human Accommodation II*. Heidelberg: Kaden Verlag; 2003: 105-118.
- and pathological physiology of the eye: a textbook]. St. Petersburg: Publishing house of North-Western State Medical University after name I.I. Mechnikov; 2014. 64 p. (In Russ.).
5. Svetova O.V., Drozdova G.I., Balashevich L.I., Zaseeva M.V., Ryabtseva A.A., Makarov F.N., Koshits I.N. Morpho-physiological features of the structure of the human eye sclera as a key link in the formation of the level of intraocular pressure in normal and glaucoma. *Morphology*. 2009; 5(136):5-10. (In Russ.).
6. Nikolaeva T.E. Histological, histochemical and electron microscopic studies of sclera in myopia: Theses ... Med. Sci. PhD. Moscow; 1974. 216 p. (In Russ.).
7. Volokolakova R.Yu. Structural biomechanical and biochemical properties of sclera and their significance in the pathogenesis of progressive myopia: Theses ... Med. Sci. PhD. Riga; 1980. 214 p. (In Russ.).
8. Andreeva L.D. Structural features of sclera in myopia and emmetropia: Theses ... Biol. Sci. PhD. Moscow; 1981. 171 p. (In Russ.).
9. Koshits I.N., Svetlova O.V., Guseva M.G., Pivko D.V., Egemberdiyev M.B. Features of light passing through the refractive structures of the eye. *Ophthalmological Journal*. 2017; 4(477):60-73. (In Russ., in English).
10. Koshits I.N., Svetlova O.V., Guseva M.G. Optics of the front part of the eye and lens. In.: Eroshevskie chteniya-2017. Sat. scientific. labour. ophthalmol. Conf. international. Samara; 2017: 570-580. (In Russ.).
11. <https://essilor.es/wp-content/uploads/2016/09/Corvis.pdf>
12. Roberts C. Two novel stiffness parameters for the Corvis® ST.mp4. <https://youtu.be/5qY3at8L3Ds>.
13. Abbas Bagheri, Mohadeseh Feizi, Aliakbar Shafi, Amir Faramarzi, Mehdi Tavakoli, Shahin Yazdani. Effect of cycloplegia on corneal biometrics and refractive state. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018; 13(2):101-109. [Downloaded free from <http://www.jovr.org> on Tuesday, April 10, 2018, IP: 177.75.207.226]
14. Ambrósio R., Correia F.F., Lopes B., Salomão M.Q., Luz A., Dawson D.G., Elsheikh A., Vinciguerra R., Vinciguerra P., Roberts C.J. Corneal biomechanics in ectatic diseases: refractive surgery implications. *Open Ophthalmology J*. 2017; 11(Suppl. 1, M2):176-193.
15. Svetova O.V., Balashevich L.I., Zaseeva M.V., Makarov F.N., Koshits I.N. The physiological role of the rigidity of the sclera in forming the level of intraocular pressure in normal and glaucoma. *Glaucoma*. 2010; 1:26-40. (In Russ.).
16. Feltgen N., Leifert D., Funk J. Correlation between corneal thickness, applanation tonometry, and direct intracameral IOP readings. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85:85-87.
17. Svetlova O.V. Functional features of interaction of sclera, accommodation and drainage systems of the eye in glaucoma and myopic pathology: Theses ... Med. Sci. D. Moscow; 2010. 185 p. (In Russ.).
18. Kanai A., Kaufman H.E. Electron microscopic studies of the elastic fiber in human sclera. *Invest Ophthalmol*. 1972; 11(10):816-821.
19. Svetlova O.V., Koshits I.N., Drozdova G.A. The interaction mechanisms of the outflow of the aqueous humour and accommodation in myopia and glaucoma. *Pathological physiology of the eye*. St. Petersburg: Publishing of Mechnikov North-Western Medical University; 2014.160 p. (In Russ.).
20. Luis Carlos Saiz, Javier Gorricho, Javier Garjón, M^a Concepción Celaya, Juan Ertvi, Leire Leache. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. Cochrane Systematic Review. Intervention Version published: 20 July 2018 <https://www.rmj.ru/news/optimalnyy-tselevoy-uroven-arterialnogo-davleniya-135-85-mm-rt-st-#ixzz508k1WnGS>
21. Volkov V.V. Brilliance and poverty of modern pharmacotherapy. Vseross. Conf., The 25th anniversary of Saint-Petersburg. branch of the «MNTK MG». Saint-Petersburg; 2012. (In Russ.).
22. Svetlova O.V., Ryabtseva A.A., Koshits I.N., Makarov F.N., Guseva M.G., Zaseeva M.V. On the choice of an effective strategy and tactics in the early diagnosis, prevention and treatment of open-angle glaucoma. Part 1. Status and background. *Oftalmol Zh*. 2014; 2(457):118-133. (In Russ., in English).
23. Svetlova O.V., Ryabtseva A.A., Koshits I.N., Makarov F.N., Guseva M.G., Zaseeva M.V. On the choice of an effective strategy and tactics in the early diagnosis, prevention and treatment of open-angle glaucoma. Part 2. Theory and practice. New medical technology. *Oftalmol. Zh*. 2014; 3(458):104-118. (In Russ., in English).
24. Bill A. Uveoscleral drainage of aqueous humor: physiology and pharmacology. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 312: 417-427.
25. Stachs O., Guthoff R., Ludvig K. Monitoring the human ciliary muscle function during accommodation. *Curr Aspects of Human Accommodation II*. Heidelberg: Kaden Verlag; 2003: 105-118.

26. Stachs O., Martin H., Kirchhof A., Stave J., Terwee T., Guthof R. Monitoring accommodative ciliary muscle function using three-dimensional ultrasound. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002; 240: 906-912.
27. Косых Н.В. Хирургическая активизация внедренного оттока внутриглазной жидкости при глаукоме: Дис... д-ра мед. наук. Омск; 1992. 215 с.
28. Черкасова И.Н., Воропай О.А. Экспериментальное определение функциональной роли различных путей оттока внутриглазной жидкости. *Вестник офтальмол.* 1977; 4:6-9.
29. Noury A.M., Jackson T.L., Hodgetts A., Marshall J. Hydraulic conductivity of sclera as a function of age. *ARVO abstract* 2001.
30. Jackson T.L., Hussain A., Morley A.M.S. et al. Scleral hydraulic conductivity and macromolecular diffusion in patients with uveal effusion syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49:5033-5040.
31. Jackson T.L., Hussain A., Noury A.M.S. et al. Human scleral hydraulic conductivity: age-related changes, topographical variation, and potential scleral outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47:4942-4946.
32. Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. *Физиология и патология.* 1974. 238 с.
33. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Котляр К.Е., Макаров Ф.Н., Смольников Б.А. Биомеханический анализ традиционных и современных представлений о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома.* 2005; 1:41-62.
34. Куроедов А.В. и др. Влияние интравитреального введения anti-VEGF препаратов на показатели офтальмотонуса у пациентов с классическими и скрытыми хориоидальными неоваскулярными мембранами. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2018; 2: 102-107.
35. Чубарь В.С. Возможности фактоэмульсификации катаракты в нормализации внутриглазного давления при начальной стадии открытоугольной глаукомы на фоне псевдоэкзофиативного синдрома. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2016. 216 с.
36. Кунин В.Д. Исследование кровообращения глаз и его значение в диагностике, лечении и прогнозе первичной открытоугольной глаукомы и ее разновидностей: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
37. Кунин В. Д. Офтальмодинамография в изучении гемодинамики глаз у здоровых лиц в зависимости от возраста и уровня артериального давления. *Вестник офтальмол.* 2000; 6:33-35.
38. Красницкая С.А., Смольников Б.А., Светлова О.В., Засеева М.В., Котляр К.Е., Кошиц И.Н. Биомеханическая оценка рациональной ориентации непроникающих склеральных гипотензивных разрезов. В кн.: Биомеханика глаза-2005. МНИИ ГБ им. Гельмгольца. М.; 2005: 103-111.
26. Stachs O., Martin H., Kirchhof A., Stave J., Terwee T., Guthof R. Monitoring accommodative ciliary muscle function using three-dimensional ultrasound. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002; 240: 906-912.
27. Kosykh N.V. Surgical vnutrennego intensification of the outflow of intraocular fluid in glaucoma: Theses ... Med. Sci. D. Omsk; 1992. 215 p. (In Russ.).
28. Cherkasova I.N., Voropay O.A. Experimental determination of the functional role of various ways of outflow of intraocular fluid. *Vestn. ophthalmol.* 1977; 4:6-9. (In Russ.).
29. Noury A.M., Jackson T.L., Hodgetts A., Marshall J. Hydraulic conductivity of sclera as a function of age. *ARVO abstract* 2001.
30. Jackson T.L., Hussain A., Morley A.M.S. et al. Scleral hydraulic conductivity and macromolecular diffusion in patients with uveal effusion syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49:5033-5040.
31. Jackson T.L., Hussain A., Noury A.M.S. et al. Human scleral hydraulic conductivity: age-related changes, topographical variation, and potential scleral outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47:4942-4946.
32. Nesterov A.P., Bunin A.I., Katsnelson, L.A. Vnutriglaznoe davlenie. *Fiziologiya i patologiya.* [Intraocular pressure. Physiology and pathology]. 1974. 238 p. (In Russ.).
33. Koshits I.N., Svetlova O.V., Kotlyar K.E., Makarov F.N., Smolnikov B.A. Biomechanical analysis of traditional and modern concepts of the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Glaucoma.* 2005; 1:41-62. (In Russ.).
34. Kuroedov A.V. et al. The effect of intravitreal injection of anti-VEGF drugs on the indices of intraocular pressure in patients with classic and hidden choroidal neovascular membranes. *RMG Clinical ophthalmology.* 2018; 2:102-107. (In Russ.).
35. Chubar V.S. Possibilities of cataract phacoemulsification in normalization of intraocular pressure at the initial stage of open-angle glaucoma against the background of pseudoexfoliative syndrome. Theses ... Med. Sci. PhD. Moscow; 2016. 216 p. (In Russ.).
36. Kunin V.D. Study of blood circulation in the eyes and its importance in the diagnosis, treatment and prognosis of primary open-angle glaucoma and its varieties: Theses ... Med. Sci. D. Moscow; 2003. 247 p. (In Russ.).
37. Kunin V.D. Ophthalmotonography in the study of hemodynamics of the eye in healthy individuals, depending on age and level of blood pressure. *Vestn. ophthalmol.* 2000. 6:33-35. (In Russ., in English).
38. Krasnitskaya S.A., Smolnikov B.A., Svetlova O.V., Zaseeva M.V., Kotlyar K.E., Koshits I.N. Biomechanical evaluation of rational orientation of non-penetrating scleral hypo-tensive incisions. In: Biomechanics of the eye-2005. Helmholtz Eye Institute. Moscow; 2005: 103-111. (In Russ.).

Поступила / Received / 23.03.2019



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

Совместимость системных препаратов и местной гипотензивной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (аналитический обзор)

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

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

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

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Еричев В.П., Макарова А.С. Совместимость системных препаратов и местной гипотензивной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (аналитический обзор).

Национальный журнал глаукома. 2019; 18(2):93-101.

Резюме

Распространенность глаукомы на сегодняшний день в мире крайне высока: по данным разных авторов, ею страдают от 66 до 105 млн человек. В структуре причин необратимой слепоты и слабовидения на долю этого заболевания приходится около 29%. Единственным с доказанной эффективностью способом лечения глаукомы, независимо от ее формы, является снижение и стабилизация внутриглазного давления (ВГД) до индивидуально безопасного уровня. В большинстве случаев этого удается достичь назначением местной гипотензивной терапии. Необходимость ежедневного и нередко пожизненного соблюдения закапывания антиглаукомных капель делает проблему выбора препарата чрезвычайно важной, учитывающей наличие системных заболеваний, их терапию, взаимодействие получаемых пациентом медикаментов. Местные гипотензивные препараты зачастую встраиваются в ежедневную схему приема пациентами системных лекарственных средств. До 80% действующих веществ офтальмологических лекарственных средств всасываются системно, при этом они избегают первичных этапов метаболизма. Антиглаукомные препараты могут вызывать серьезные побочные эффекты: симптоматическую брадикардию, различные нарушения проводимости в сердечной мышце, ортостатическую гипотензию, обморок, диспептические явления, усугубление хронических заболеваний печени и почек и т. д.

В настоящей работе рассмотрены все применяемые на сегодняшний день группы местных гипотензивных лекарственных препаратов: аналоги простагландинов, селективные и неселективные β -адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, α -адреномиметики, м-холиномиметики. Описаны фармакологические группы препаратов, механизм снижения ими ВГД, системная абсорбция и утилизация каждой группы препаратов, возможные местные и системные побочные реакции — наиболее значимые сведения, которые необходимо принимать во внимание при подборе и назначении того или иного лекарственного средства каждому конкретному пациенту.

В обзоре представлены данные о наиболее распространенных сопутствующих заболеваниях у больных первичной открытоугольной глаукомой ПОУГ, особенностях местного и общего воздействия антиглаукомных препаратов, а также приведены сведения о возможном лекарственном взаимодействии местных гипотензивных средств и системных медикаментов. Все вышеперечисленные моменты необходимо учитывать при выборе и назначении антиглаукомных препаратов, что повышает комплаентность, качество жизни пациента и позволяет добиться стабилизации глаукомного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, антиглаукомные препараты, системные заболевания, лекарственное взаимодействие.

Для контактов:

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

ENGLISH

Compatibility of systemic drugs and local antihypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (analytical review)

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

MAKAROVA A.S., Ph.D., research associate of Glaucoma Department.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Erichev V.P., Makarova A.S. Compatibility of systemic drugs and local antihypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (analytical review). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):93-101.

Abstract

The prevalence of glaucoma in the world today is extremely high: according to different authors total prevalence number reach as high as 66 to 105 million people. It accounts for about 29% in the structure of causes of irreversible blindness and visual impairment. The only effective way to treat glaucoma, regardless of its type, is to reduce and stabilize intraocular pressure at an individually safe level. In most cases, this can be achieved by the appointment of local antihypertensive therapy. The need for daily and often lifelong adherence to hypotensive drops makes the problem of drug choice extremely important. The presence of systemic diseases, their therapy and the interaction of drugs received by the patient should all be taken into account. Local hypotensive drugs are often embedded into the daily regimen of patients' systemic medications. Up to 80% of the active substances of ophthalmic drugs are absorbed systematically, while avoiding the primary stages of metabolism. Antiglaucoma drugs can cause serious side effects: symptomatic bradycardia, various violations of cardiac muscle conductivity, orthostatic

hypotension, syncope, dyspepsia, exacerbation of chronic diseases of the liver and kidneys, etc.

In the present work we considered all currently used groups of local hypotensive drugs: prostaglandin analogues, selective and non-selective β -blockers, carbonic anhydrase inhibitors, α -adrenoceptor agonists, parasympathomimetics. The article describes the pharmacological groups of drugs, the mechanisms of intraocular pressure reduction, systemic absorption and utilization of each group of drugs, possible local and systemic adverse reactions — the most significant information that must be taken into account in the selection and appointment of a drug to each patient.

The review presents data on the most common concomitant diseases in patients with primary open-angle glaucoma, the specifics of local and general exposure to antiglaucoma drugs, as well as the information on the possible drug interactions of local antihypertensive drugs and systemic medicines.

KEYWORDS: glaucoma, antiglaucoma drugs, systemic diseases, drug interaction.

Н а сегодняшний день в мире глаукомой страдает, по данным разных авторов, от 66 до 105 млн человек, а в структуре причин необратимой слепоты и слабо зрения на ее долю приходится около 29% [1]. По расчетам ученых, к 2020 г. число ослепших вследствие глаукомы составит приблизительно 11 млн [2]. В настоящее время в России зарегистрировано около 1 млн больных, более 150 тысяч являются инвалидами по зрению, из них около 70 тысяч человек ослепли от глаукомы [3].

Медико-социальные проблемы глаукомы заключаются в сложности диагностики ранних стадий заболевания, отсутствии развитой на должном уровне диспансеризации населения, а также отсутствии радикальных и эффективных способов лечения. Единственным с доказанной эффективностью способом лечения глаукомы, независимо от ее

формы, является снижение и стабилизация внутриглазного давления (ВГД) до индивидуально безопасного уровня.

Существуют три способа нормализации офтальмотонуса: гипотензивная медикаментозная терапия, лазерное и хирургическое вмешательство. Однако, учитывая, что ни один из них не дает гарантированного стойкого результата, но при этом каждый имеет определенные риски, показания и противопоказания, принято выбирать способ с максимальной эффективностью и безопасностью, а начинать лечение вновь выявленного больного глаукомой следует с назначения местной гипотензивной терапии. Необходимость ежедневного и нередко пожизненного соблюдения закапывания делает проблему выбора препарата чрезвычайно важной, учитывающей наличие системных заболеваний, их терапию, взаимодействие получаемых пациентом медикаментов.

Серьезность этих рассуждений усиливается распространенностью глаукомы среди населения в зависимости от возраста: 0,1% больных в возрасте 40-49 лет, 2,8% — 60-69 лет, 14,3% — в возрастной группе старше 80 лет [4]. В этих же возрастных группах, пусть и с различной частотой встречаемости, наиболее распространенными хроническими заболеваниями являются ишемическая болезнь сердца 65,0% (ИБС) [5], артериальная гипертензия 71,9% (АГ) [5], хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердечных сокращений, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет. Все эти пациенты нуждаются в длительной фармакотерапии с использованием лекарственных препаратов, которые, с одной стороны, снижают риск сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего инфарктов и инсультов), улучшая качество жизни. Известно и другое: препараты гипотензивного действия, применяемые при глаукоме, влияют на сердечно-сосудистую систему и течение сердечно-сосудистых заболеваний, и наоборот.

С.И. Макогон с соавт. с целью анализа сопутствующей патологии у пациентов разных возрастных групп, страдающих первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), провели анализ 1 098 амбулаторных карт больных. Было показано, что с возрастом значимо увеличивается индекс коморбидности со стороны офтальмологической и соматической патологии, существуют отличия в распространенности сопутствующей патологии между пациентами среднего и пожилого возраста, и между пациентами пожилого и старческого возраста. Катаракта, синдром «сухого глаза», АГ, ИБС, дисциркуляторная энцефалопатия рассматриваются как синтропные для глаукомы [6].

Таким образом, местные гипотензивные препараты зачастую встраиваются в ежедневную схему приема пациентами системных лекарственных средств. До 80% действующих веществ офтальмологических лекарственных средств всасываются системно, при этом избегают первичных этапов метаболизма. Антиглаукомные препараты могут вызвать серьезные побочные эффекты: симптоматическую брадикардию, различные нарушения проводимости в сердечной мышце, ортостатическую гипотензию, обморок, диспептические явления, усугубление хронических заболеваний печени и почек и т. д. В частности, клиническими исследованиями показано, что уровень тимолола в плазме крови коррелирует с развитием сердечно-сосудистых побочных эффектов. Данный препарат в основном метаболизируется в печени при помощи фермента цитохрома P450 (CYP2D6). Пациенты, которые не имеют данного функционально активного фермента (генетически детерминированно) или при одновременном применении его ингибиторов (пароксетин, флуоксетин, кетоназол, итраконазол, клотримазол) или верапамила или других

β-блокаторов, имеют повышенный риск развития серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [6, 8, 9].

В 2010 г. учеными из Австралии был проведен ретроспективный когортный анализ 25 984 амбулаторных карт. Было выявлено, что 88% пациентов с глаукомой получали местные препараты, которые потенциально могли усугубить течение заболеваний бронхолегочной системы, 43% пациентов с сердечной недостаточностью получали β-адреноблокаторы в каплях и 49% пациентов с депрессией использовали антиглаукомные средства, которые следует с осторожностью применять с сопутствующей системной терапией. Также были отмечены повышенный риск назначения ингаляционных кортикостероидов и высокая вероятность развития побочных эффектов терапии при приеме антидепрессантов у пациентов после начала использования тимолола и латанопроста, а также повышение частоты госпитализации больных с брадикардией на фоне начала использования местных β-адреноблокаторов [10].

Таким образом, пациентам с глаукомой при назначении местной гипотензивной терапии, особенно учитывая тот факт, что основной кластер больных относится к старшей возрастной группе и это часто сочетается с наличием тех или иных хронических заболеваний, сопровождающихся необходимостью постоянного приема системных препаратов, важно принимать во внимание возможные последствия лекарственного взаимодействия между группами препаратов, влияние гипотензивных капель на течение общих заболеваний, либо воздействие общих медикаментов на офтальмотонус и течение глаукомного процесса.

Простагландины

В России используют три оригинальных препарата, относящихся к фармакологической группе синтетических аналогов простагландина F2α: латанопрост 0,005%, травопрост 0,004%, тафлупрост 0,0015%.

Простагландины — группа липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путём из незаменимых жирных кислот. Простагландины являются медиаторами с выраженным физиологическим эффектом, выполняют регуляторную роль, воздействуют на тромбоциты, эндотелий, матку, тучные клетки, гладкую мускулатуру сосудов и бронхов, и другие клетки и органы. Являясь основными провоспалительными агентами, они сенсibiliзируют ноцицепторы к медиаторам боли (гистамин, брадикинин) и понижают порог болевой чувствительности; повышают чувствительность сосудистой стенки к другим медиаторам воспаления, вызывая локальное расширение сосудов (покраснение)

и увеличение сосудистой проницаемости (отек). Это происходит посредством взаимодействия лекарственного средства с простагландиновыми рецепторами, специфичными для разных классов простагландинов. В глазном яблоке локализованы преимущественно FP-рецепторы, которые обнаружены в цилиарной мышце, эпителии капсулы хрусталика и цилиарного тела, трабекулярной ткани, меланоцитах радужки.

Из системных эффектов простагландинов F2 α необходимо отметить усиление моторики матки вне и во время беременности, стимуляцию стероидогенеза в желтом теле и атрезию желтого тела, родостимулирующее и abortивное действие, усиление сокращения маточных труб, противозачаточное действие; повышение тонуса мышц кишечника и бронхов; повышение системного артериального и венозного давления, уменьшение регионарного артериального кровотока, сужение почечных сосудов; антидиуретический эффект; стимуляцию секреции желудочного сока и соляной кислоты в желудке.

Препараты этой фармакологической группы снижают ВГД, улучшая увеосклеральный путь оттока внутриглазной жидкости. Механизм действия обусловлен разряжением экстрацеллюлярного матрикса ресничной мышцы. Простагландины F2 α увеличивают содержание матричных металлопротеиназ в тканях ресничной мышцы. Последние секретируются в виде неактивных проэнзимов и экстрацеллюлярно превращаются в активные ферменты, которые могут разлагать фибриллы коллагена, в результате чего происходит разрежение экстрацеллюлярного матрикса ресничной мышцы. Средний период полувыведения кислот латанопроста и травопроста из водянистой влаги составляет около 3 часов [11].

После инстилляции препарата в переднюю камеру глаза проникает около 1% действующего вещества. Подвергаясь системной абсорбции через конъюнктиву, слизистую оболочку носа и желудочно-кишечный тракт, остаточная доза препарата быстро гидролизуется в крови. Период полувыведения кислоты латанопроста из плазмы крови составляет 17 минут после местного введения, далее она метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. Максимальная концентрация латанопроста в системном кровотоке достигается через 30 минут после местного использования. Выводится препарат в течение 1 часа. Таким коротким периодом нахождения в плазме крови и быстрой трансформацией до неактивных форм объясняются редкие случаи развития системных побочных эффектов и хорошая переносимость простагландинов [12].

Препараты данной группы могут применяться в комбинации с другими местными офтальмологическими препаратами для снижения ВГД. Однако при одновременном закапывании в глаза двух

аналогов простагландинов описано парадоксальное повышение ВГД, поэтому одновременное применение двух и более простагландинов, их аналогов или производных не рекомендуется.

Из местных нежелательных явлений встречаются: раздражение глаз (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела); блефарит; гиперемия конъюнктивы; боль в глазах; усиление пигментации радужки; переходящие точечные эрозии эпителия, отек век, отек и эрозии роговицы; конъюнктивит; удлинение, утолщение, увеличение числа и усиление пигментации ресниц и пушковых волос; изменение направления роста ресниц, иногда вызывающее раздражение глаза; ирит/увеит; кератит; макулярный отек; затуманивание зрения. Среди системных побочных реакций редко отмечают: одышку, ухудшение течения бронхиальной астмы, острый астматический приступ, колебания артериального давления.

Бета-адреноблокаторы

Препараты этой группы относятся к лекарственным средствам, уменьшающим продукцию внутриглазной жидкости. Бета-адреноблокаторы по степени избирательности действия разделяют на неселективные (тимолола малеат и др.) и селективные (бетаксолол).

Тимолол малеат — блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы, не обладает внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью. Тормозит центральную симпатическую импульсацию, ослабляет чувствительность периферических тканей к катехоламинам. Механизм снижения офтальмотонуса заключается в угнетении секреции внутриглазной жидкости посредством блокады β -адренорецепторов цилиарного тела. Но, по некоторым данным, при длительном применении тимолола при начальных стадиях глаукомы отмечается улучшение показателей оттока водянистой влаги, что может быть связано с деблокадой склерального синуса. Показан при любых формах глаукомы как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами местного гипотензивного действия [12].

Препарат хорошо проникает через роговицу во влагу передней камеры, всасывается в системный кровоток (возможно развитие системных эффектов).

Противопоказания:

- препарат не рекомендуется применять при дистрофиях роговицы и синдроме «сухого глаза» (местное применение β -блокаторов вызывает снижение слезопroduкции, ухудшение функции мейбомиевых желез, что вызывает нарушение стабильности слезной пленки и приводит к развитию кератических изменений эпителия тканей глазной поверхности);

- бронхиальная астма, хронические обструктивные легочные заболевания (в результате блокады β_2 -адренорецепторов бронхов тимолол повышает их тонус и может вызывать бронхоспазм);

- синусовая брадикардия, сердечная недостаточность, артериовентрикулярная блокада II-III степени, кардиогенный шок (блокируя β -адренорецепторы сердца, препараты данной группы вызывают брадикардию и уменьшают силу сердечных сокращений, в результате чего снижается сердечный выброс, также они обладают способностью угнетать атриовентрикулярную проводимость и снижать автоматизм миокарда).

Бета-адреноблокаторы с осторожностью назначают больным сахарным диабетом, так как они пролонгируют лекарственную гипогликемию. Данные препараты могут маскировать некоторые симптомы гиперфункции щитовидной железы (например, тахикардию). У больных с гипотиреозом изменяется время рефлекторной реакции. Тимолол может вызывать симптомы, сходные с таковыми при миастении (например, диплопия, птоз, общая слабость). Несмотря на то что β -блокаторы снижают артериальное давление, их следует с осторожностью применять у больных с синдромом Рейно и феохромоцитомой, так как при этом возможно резкое повышение артериального давления.

В повседневной офтальмологической практике принято считать β -блокаторы препаратами с минимальным числом нежелательных явлений, они являются наиболее широко применяемыми в гипотензивной терапии глаукомы. Но также известно и другое: рецепторы к β -адреноблокаторам имеются практически во всех органах и тканях организма. И именно это обстоятельство определяет частоту, распространенность и характер нежелательных явлений, связанных с приемом β -блокаторов.

Побочные действия тимолола малеата:

- со стороны нервной системы и органов чувств: головокружение, головная боль, астения, утомляемость, нарушение сна, бессонница, ночные кошмары, депрессия, возбуждение, галлюцинации, кратковременная амнезия, нарушение ориентации в пространстве, парестезии, усиление симптомов миастении; шум в ушах; раздражение глаз, нарушение зрения, диплопия, птоз, сухость слизистой оболочки глаз; при местном применении: редко переходящее затуманивание зрения (от 30 с до 5 мин), жжение, зуд, ощущение инородного тела в глазу, изменения рефракции и остроты зрения, слезотечение, светобоязнь, уменьшение чувствительности роговицы, отек эпителия роговицы, воспаление краев век, конъюнктивит, блефарит, поверхностная точечная кератопатия, кератит;

- со стороны респираторной системы: заложенность носа, боль в грудной клетке, кашель, одышка, удушье, бронхоспазм (возможен летальный исход), дыхательная недостаточность;

- со стороны сердечно-сосудистой системы (кровотворение, гемостаз): сердцебиение, симптоматическая брадикардия, аритмия, АВ-блокада, остановка сердца, сердечная недостаточность (возможен летальный исход), гипотензия, коллапс, синдром Рено, похолодание конечностей, обострение перемежающейся хромоты, переходящее нарушение мозгового кровообращения, ишемия мозга, синкопе, понижение гемоглобина, гематокрита;

- со стороны органов ЖКТ: сухость во рту, анорексия, диспептические явления, тошнота, рвота, диарея;

- со стороны кожных покровов: сыпь, крапивница, обострение псориаза, зуд, пруриго, алопеция;

- прочие: ангионевротический отек, синдром отмены, изменение массы тела, волчаночный синдром, ослабление либидо, импотенция, болезнь Пейрони, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипертриглицеридемия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Принимая во внимание тот факт, что тимолол малеат является наиболее часто применяемым препаратом в России, вопрос его взаимодействия с другими лекарственными средствами приобретает особое значение.

Совместное применение местных неселективных β -адреноблокаторов и антиаритмических средств (амиодарона, дилтиазема), симпатолитиков, селективных блокаторов кальциевых каналов (верапамила), хинидиновых препаратов увеличивает вероятность нарушений автоматизма, проводимости и сократительной способности сердечной мышцы. В сочетании с препаратами, истощающими запасы катехоламинов (резерпин), и антагонистами кальциевых каналов может наблюдаться усиление таких эффектов, как снижение артериального давления и брадикардия. Таким образом, при одновременном системном и местном применении β -адреноблокаторов возможно взаимное усиление эффектов (дополнительное снижение ВГД и усиление β -адреноблокирующего воздействия на сердечно-сосудистую систему).

Следует соблюдать осторожность при совместном применении β_1, β_2 -адреноблокаторов и адренергических психотропных средств: последние оказывают влияние на периферическую иннервацию, при этом наиболее выражено α -адреноблокирующее действие, в результате чего отмечается снижение силы сердечных сокращений, падение артериального давления вплоть до развития ортостатической гипотензии. Опасно комбинировать препараты данной группы с антидепрессантами — ингибиторами МАО (ниаламидом), так как возможно развитие гипертонического криза.

Действие таких средств, как типичные и атипичные β -адреномиметики (изадрин, салбутамол, оксифедрин, наохлазин и др.), антигистаминные

(димедрол, дипразин, фенкарол, диазолин и др.), глюкокортикоиды (преднизолон, гидрокортизон, будесонид, ингакорт и др.) при сочетании с β -адреноблокаторами ослабляется.

Ингибиторы изофермента CYP2D6, такие как хинидин и циметидин, могут увеличить концентрацию тимолола в плазме. Одновременное применение с инсулином или пероральными гипогликемическими средствами может привести к гипогликемии.

Тимолол малеат усиливает действие миорелаксантов, поэтому необходима отмена препарата за 48 ч до планируемого хирургического вмешательства под общей анестезией [13].

Бетаксолол — селективный β_1 -адреноблокатор, без внутренней симпатомиметической активности. При местном применении снижает ВГД за счет уменьшения продукции внутриглазной жидкости. Показания к применению и механизм гипотензивного действия аналогичны тимололу малеату, но степень снижения офтальмотонуса значительно ниже неселективных β -адреноблокаторов.

Бетаксолол по сравнению с другими β -адреноблокаторами не вызывает снижения кровотока в зрительном нерве, так как практически не оказывает влияния на β_2 -адренорецепторы сосудов. Есть экспериментально-клинические доказательства его нейротекторного действия за счет улучшения гемодинамики и влияния на кальциевые каналы [14].

Бетаксолол может применяться для лечения глаукомы или глазной гипертензии у пациентов с заболеваниями дыхательной системы. Но при одновременном применении бетаксолола и неселективных β -адреноблокаторов для приема внутрь повышается риск развития побочных эффектов (как местных, так и системных) вследствие аддитивного эффекта. Поэтому пациенты, получающие такую сочетанную терапию, должны находиться под особым медицинским наблюдением.

При применении бетаксолола в сочетании с препаратами, истощающими запасы катехоламинов (например, резерпин), может наблюдаться снижение артериального давления и брадикардия.

Местные ингибиторы карбоангидразы

Представителями этой фармакологической группы являются бринзоламид 1% и дорзоламид 2%.

Карбоангидраза — это цинксодержащий фермент, присутствующий во многих тканях организма, включая цилиарное тело. Этот фермент катализирует обратимые реакции, в которых происходит гидратация двуокиси углерода и гидролиз угольной кислоты. У человека карбоангидраза присутствует в виде ряда изоферментов, самый активный из них — карбоангидраза II, обнаруживаемая, прежде всего, в эритроцитах, центральной нервной системе, клетках поджелудочной железы, слизистой оболочке желудка, околоушной слюнной железы, почек,

цилиарного тела. Ингибирование карбоангидразы II в цилиарном теле уменьшает продукцию внутриглазной жидкости вследствие замедления образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия и жидкости. В результате происходит снижение продукции внутриглазной жидкости [13].

При местном применении препаратов данной группы могут отмечаться: кратковременное жжение непосредственно после закапывания, горечь во рту, точечная кератопатия, слезотечение, светобоязнь, местные аллергические реакции. У пациентов со сниженным количеством клеток заднего эпителия повышается риск развития отека роговицы. Также возможно появление боли, покраснения глаз, затуманивание зрения, иридоциклита, транзиторной миопии (проходит бесследно после отмены препарата).

Среди нежелательных явлений системного характера могут встречаться: головная боль, головокружение, парестезии (что свидетельствует о его влиянии на центральную нервную систему), носовые кровотечения, фарингит, тошнота, сухость во рту, контактный дерматит, синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, уrolитиаз, признаки и симптомы системных аллергических реакций, включающие ангионевротический отек, крапивницу, зуд, сыпь, затруднение дыхания, реже — бронхоспазм, астения, усталость. В ряде случаев может постепенно развиваться снижение секреции соляной кислоты в желудке.

С осторожностью следует назначать ингибиторы карбоангидразы при тяжелых нарушениях функции печени. Поскольку данные вещества и их метаболиты выводятся с мочой, препараты не рекомендуется назначать пациентам с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). Также следует учитывать, что бринзоламид и дорзоламид относятся к сульфаниламидам. Сенсибилизация организма сульфаниламидами может развиваться в том случае, если препараты назначаются повторно с нарушениями указаний по их применению. В таких случаях они могут вызывать угнетение кроветворения, кожные реакции, интерстициальный нефрит, аллергические реакции.

При одновременном применении высоких доз салицилатов с ингибиторами карбоангидразы возможна интоксикация первыми. Это проявляется тяжелым метаболическим ацидозом и угнетением центральной нервной системы. Ацетилсалициловая кислота и другие салицилаты могут уменьшать почечный клиренс и связывание ингибиторов карбоангидразы с белками плазмы, что приводит к их кумуляции в организме и развитию токсического действия. Риск повышается у пациентов пожилого возраста и у больных с почечной недостаточностью. Если комбинация необходима, то требуется тщательный мониторинг состояния пациента для

своевременного выявления симптомов токсического действия на центральную нервную систему. Риск развития подобных осложнений выше при системном применении препаратов обеих групп, однако данный факт стоит принимать во внимание и при назначении ингибиторов карбоангидразы в виде антиглаукомных капель на фоне системного приема пациентом препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств в высоких дозировках (например, в качестве антиагрегантов для профилактики развития тромбозов и тромбоэмболий) [13].

Не рекомендуется одновременное назначение местных и системных ингибиторов карбоангидразы, так как возможно усиление системных реакций, связанных с угнетением фермента.

При совместном применении ингибиторов карбоангидразы с м-холиномиметиками, симпатомиметиками, препаратами из группы аналогов простагландинов $F_2\alpha$, адrenoблокаторами отмечается усиление местного гипотензивного эффекта.

Селективные симпатомиметики (α_2 -адrenomиметики)

Эта группа препаратов представлена клонидином 0,125, 0,25, 0,5% концентрации (клофелин) и бримонидином 0,1, 0,15 и 0,2% концентрации. Клонидин в настоящее время применяют только в составе фиксированной комбинации — проксифелин.

Бримонидин отличается меньшим числом общих побочных реакций. Механизм снижения ВГД заключается в снижении продукции внутриглазной жидкости, а также улучшении ее оттока по увеосклеральному тракту. Полагают, что первоначальное снижение ВГД достигается за счет стимуляции пре- и постсинаптических α_2 -адренорецепторов, в результате чего происходит сужение кровеносных сосудов цилиарного тела, что ведет к уменьшению его объема и, как следствие, снижению скорости кровотока и выработки водянистой влаги. Улучшение оттока водянистой влаги по увеосклеральному пути осуществляется, по всей видимости, посредством стимуляции выработки эндогенных простагландинов (косвенным подтверждением тому служит нивелирование гипотензивного эффекта агонистов α_2 -адренорецепторов на фоне системной противовоспалительной терапии ингибиторами циклооксигеназы) [15]. Некоторые исследователи связывают улучшение увеосклерального оттока с воздействием бримонидина на имидазолиновые рецепторы в цилиарном теле. Бримонидин также обладает нейротекторным действием, которое заключается в опосредованной функциональной модуляции NMDA-рецепторов и кальциевых каналов сетчатки, с чем связывают показанную в эксперименте способность данного действующего вещества сохранять ретроградный и антеградный

транспорт в ганглиозных клетках сетчатки в условиях острой ишемии. Кроме того, препарат, воздействуя на α_2 -адренорецепторы, предотвращает избыточный выброс и/или абсорбцию глутамата, значительно снижая его уровень в стекловидном теле [16, 17].

Из местных нежелательных явлений отмечают аллергический конъюнктивит, гиперемию и фолликулярную реакцию конъюнктивы, зуд, ощущение жжения или инородного тела в глазу, нарушение четкости зрительного восприятия, ретенционное слезотечение, слизистое отделяемое из глаз, блефарит, блефароконъюнктивит, катаракту, кровоизлияние в конъюнктиву, сухость и раздражение слизистой оболочки глаз, боль, отек и покраснение век, кератит, фоточувствительность, поверхностную пятнистую кератопатию, выпадение полей зрения, функциональное поражение стекловидного тела, кровоизлияние в стекловидное тело, плавающие помутнения в стекловидном теле и снижение остроты зрения; нечасто — эрозию роговицы, ячмень.

Нежелательные явления системного характера: головная боль, сонливость, бессонница, головокружение, повышение либо снижение артериального давления, бронхит, кашель, одышка; сухость слизистой оболочки носа, апноэ, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, сыпь, гриппоподобный синдром, инфекционное заболевание (озноб и респираторная инфекция), ринит, синусит, гиперхолестеринемия, общие аллергические реакции, астения, утомляемость, извращение вкуса, депрессия. Применение бримонидина в педиатрической практике ограничено из-за высокого риска развития осложнений: апноэ, брадикардия, снижение артериального давления, гипотермия, мышечная гипотония.

При одновременном применении α_2 -адrenomиметиков следует учитывать возможность усиления эффекта лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему (алкоголь, барбитураты, производные опиоидов, седативные препараты, общие анестетики). Учитывая способность препаратов данной группы снижать артериальное давление и частоту сердечных сокращений, с осторожностью следует одновременно применять гипотензивные лекарственные препараты и сердечные гликозиды.

Неселективные β -адrenoблокаторы усиливают прессорный эффект симпатомиметиков, так как в связи с блокадой β -адренорецепторов сосудорасширяющий эффект не реализуется. Угнетаются также гликогенолитический эффект (распад гликогена) норадреналина и адреналина. Для селективных β -адrenoблокаторов такое взаимодействие не характерно.

В связи с известным уменьшением выраженности гипотензивного эффекта клонидина (α_2 -адrenomиметик) при совместном применении с трициклическими антидепрессантами, нельзя исключить возможного снижения эффективности

бримонидина при сопутствующем лечении трициклическими антидепрессантами. Это связывают со способностью последних блокировать в том числе и пресинаптические α_2 -адренорецепторы [13].

С осторожностью следует применять селективные α_2 -адреномиметики с ингибиторами моноаминоксидазы, которые могут оказывать влияние на метаболизм аминов и их распределение в сосудистом русле. Ингибиторы моноаминоксидазы угнетают процесс окислительного дезаминирования норадреналина и серотонина, что приводит к их накоплению в мозговой ткани и в кровеносной системе, в результате чего резко усиливается прессорный эффект симпатомиметиков. При их совместном применении возможны резкий подъем артериального давления, гипертермия, судороги, летальный исход. Интервал между приемом препаратов должен составлять не менее двух недель [13].

В доклинических исследованиях не выявлено влияния на репродуктивную функцию. Однако установлено, что бримонидин проникает через плацентарный барьер и в незначительном количестве содержится в плазме крови плода. Повреждающего действия на плод не установлено.

М-холиномиметики (парасимпатомиметики)

Пилокарпин — один из наиболее распространенных в прошлом препаратов данной группы, применяемых не только в офтальмологии, но и в практической медицине в целом. Пилокарпин — алкалоид, содержащийся в *Pilocarpus pennatifolius Jaborandi*, получен синтетическим путем, является производным метилимидазола, обладает прямым м-холиномиметическим действием. Вызывает симптомы, наблюдаемые при раздражении вегетативных холинергических нервов.

Нередко упускается из внимания информация о нежелательных явлениях системного характера, вызываемых м-холиномиметиками: это брадикардия, снижение сократительной способности предсердий и атриовентрикулярной проводимости (вплоть до атриовентрикулярного блока); снижение тонуса гладких мышц сосудов; повышение тонуса гладкой мускулатуры трахеи и бронхов, а также секреции бронхиальных желез; повышение моторики и секреции экскреторных желез; повышение тонуса и моторики стенок мочевого пузыря.

Следует иметь в виду, что пилокарпин ухудшает увеосклеральный отток, в связи с чем его стоит с осторожностью использовать совместно с аналогами простагландинов $F_2\alpha$.

Противопоказаниями к применению препарата являются заболевания глаз и состояния, при которых миоз нежелателен (в том числе после хирургического вмешательства на глазу), ирит, иридоциклит, повышенная чувствительность к пилокарпину. Ограничениями к использованию пилокарпина

также могут быть наличие у пациента сердечной недостаточности, бронхиальной астмы, гипертиреоза, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сужение мочевыводящих путей с нарушением опорожнения мочевого пузыря, а также детский, подростковый и юношеский возраст до 18 лет, беременность и лактация. С осторожностью следует применять данный м-холиномиметик у пациентов молодого возраста с глаукомой и миопией высокой степени, при отслоении сетчатки в анамнезе из-за возможности возникновения периферических разрывов сетчатки и кровоизлияний в стекловидное тело. Миоз может вызывать нарушения темновой адаптации. У молодых пациентов в начале лечения может развиваться спазм аккомодации, который может привести к снижению остроты зрения.

Системные нежелательные явления возникают лишь при местном использовании высоких доз препарата или случайном пероральном приеме глазных капель (токсичная доза действующего вещества содержится в 10 мл 1% раствора пилокарпина) и чаще всего развиваются при купировании острого приступа закрытоугольной глаукомы. Характерными симптомами при этом являются тремор, потливость, слюнотечение, рвота, диарея, выраженный бронхоспазм, в крови может отмечаться лейкоцитоз, возможно как повышение, так и снижение артериального давления и снижение частоты сердечных сокращений.

Необходимо учитывать, что при назначении пилокарпина в виде глазных капель на фоне системного приема пациентом препаратов из группы β -адреноблокаторов возможно усиление побочных эффектов последних: развитие выраженной брадикардии, нарушение внутрисердечной проводимости.

Заключение

Назначение и использование глазных капель при глаукоме должно сопровождаться оценкой общего состояния больного, особенно в связи с наличием у него сопутствующих заболеваний. Для предотвращения развития нежелательных явлений необходимо учитывать возможное лекарственное взаимодействие, так как зачастую местные гипотензивные препараты встраиваются в схему ежедневного применения пациентом системных лекарственных средств. При назначении местного гипотензивного режима не менее важно принимать во внимание и факт негативного влияния системного применения медикаментов на продукцию внутриглазной жидкости и течение глаукомного процесса в целом. Все вышеперечисленное необходимо учитывать при выборе и назначении антиглаукомных препаратов, что повышает комплаентность, качество жизни пациента и позволяет добиться стабилизации и сохранения зрительных функций при глаукоме.

Литература

1. Либман Е.С. Современные позиции клинко-социальной офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2004; 1:10-12.
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Brit J Ophthalmol*. 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
3. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М. и др. Распространенность первичной открытоугольной глаукомы разных рас и этнических групп в России и странах СНГ. *Офтальмология*. 2013; 10(4):11-15.
4. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121:2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
5. Huber M. et al. Ophthalmic drugs as part of polypharmacy in nursing home residents with glaucoma. *Drugs Aging*. 2013; 30(1):31-38. 1.
6. Макогон С.И., Макогон А.С. Исследование коморбидности у пациентов разных возрастных групп с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(1):5-14.
7. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 304.
8. Сычев Д.А., Мошетова Л.К. Клинико-фармакологические аспекты сочетанной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и глаукома. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 13(2):99-104.
9. Mäenpää J., Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(11):1549-1561. Epub 2016 Aug 31.
10. Roughead E.E., Kalisch L.M., Pratt N.L., Killer G., Barnard A., Gilbert A.L. Managing glaucoma in those with co-morbidity: not as easy as it seems. *Ophthalmic Epidemiol*. 2012; 19(2):74-82. doi: 10.3109/09286586.2011.638743. Epub 2012 Feb 24.
11. Stjernschantz J., Alm A. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996; 7(2):11-17.
12. Егоров Е.А., ред. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 824.
13. Харкевич Д.А. Фармакология. 10-е издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 908.
14. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Харьковский А.О. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. Москва; 2001: 119.
15. Rahman M.Q., Ramaesh K., Montgomery D.M. Brimonidine for glaucoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9:483-491.
16. Дугина А.Е. Селективные агонисты α_2 -адренорецепторов в лечении глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 13(3):95-100.
17. Sattler R., Xiong Z., Lu W.Y., Hafner M., MacDonald J.F., Tymianski M. Specific coupling of NMDA receptor activation to nitric oxide neurotoxicity by PSD-95 protein. *Science*. 1999; 284:1845-1848.

References

1. Libman E.S. Modern positions of clinical and social ophthalmology. *Vestn oftalmol*. 2004; 1:10-12. (In Russ.).
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Brit J Ophthalmol*. 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
3. Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertnii A.M. et al. The prevalence of primary openangle glaucoma of different races and ethnic groups in Russia and CIS countries. *Ophthalmology*. 2013; 10(4):11-15. (In Russ.).
4. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121:2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
5. Huber M. et al. Ophthalmic drugs as part of polypharmacy in nursing home residents with glaucoma. *Drugs Aging*. 2013; 30(1):31-38. 1.
6. Makogon S.I., Makogon A.S. The study of comorbidity in patients with primary open-angle glaucoma in different age groups. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017; 16(1):7-15. (In Russ.).
7. Kukes V.G., Grachev S.V., Sychjov D.A., Ramenskaya G.V. Metabolism of drugs: the scientific basis of personalized medicine. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2008: 304 p. (In Russ.).
8. Sychjov D.A., Moshetova L.K. Clinical and pharmacological aspects of combined pathology: cardiovascular diseases and glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014; 13(2):99-104. (In Russ.).
9. Mäenpää J., Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(11):1549-1561. Epub 2016 Aug 31.
10. Roughead E.E., Kalisch L.M., Pratt N.L., Killer G., Barnard A., Gilbert A.L. Managing glaucoma in those with co-morbidity: not as easy as it seems. *Ophthalmic Epidemiol*. 2012; 19(2):74-82. doi: 10.3109/09286586.2011.638743. Epub 2012 Feb 24.
11. Stjernschantz J., Alm A. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996; 7(2):11-17.
12. Glaucoma. National guidelines. Ed. by Egorov E.A. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2013: 824 p. (In Russ.).
13. Kharkevich D.A. Pharmacology. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2010: 908 p. (In Russ.).
14. Egorov E.A., Alekseev V.N., Martinova E.B., Kharkovskii A.O. Pathogenetic aspects of treatment of primary open-angle glaucoma. Moscow; 2001: 119 p. (In Russ.).
15. Rahman M.Q., Ramaesh K., Montgomery D.M. Brimonidine for glaucoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9:483-491.
16. Dugina A.E. Selective of α_2 -adrenoceptor agonists in glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014; 13(3):95-100. (In Russ.).
17. Sattler R., Xiong Z., Lu W.Y., Hafner M., MacDonald J.F., Tymianski M. Specific coupling of NMDA receptor activation to nitric oxide neurotoxicity by PSD-95 protein. *Science*. 1999; 284:1845-1848.

Поступила / Received / 15.11.2018

Особенности детской глаукомы: обзор литературы

ЛАЗАРЕВА А.К., врач-офтальмолог¹;

КУЛЕШОВА О.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии^{1,2};

АЙДАГУЛОВА С.В., д.биол.н., профессор²;

ЧЕРНЫХ В.В., д.м.н., профессор, директор¹.

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

²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 630091, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

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

Для цитирования: Лазарева А.К., Кулешова О.Н., Айдагулова С.В., Черных В.В. Особенности детской глаукомы: обзор литературы. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(2):102-112.

Резюме

Несмотря на редкую частоту встречаемости детской глаукомы в рутинной практике врача-офтальмолога, статус инвалидизирующего заболевания диктует необходимость максимально внимательно и осторожно относиться к данной группе пациентов. Трудности постановки диагноза, выбора оптимального алгоритма лечения и последующей тактики наблюдения пациентов с детской глаукомой обусловили необходимость подробного освещения данной патологии с аккумуляцией и систематизацией данных различных источников. В обзоре объединены концепции этиологии, патогенеза, классификации, а также акцентировано внимание на диагностических критериях и терапевтических подходах при ведении пациентов с детской глаукомой. Детализированы современные данные по генетике

заболевания, освещены основополагающие механизмы развития глаукомы у детей, а также рассмотрены различные классификационные системы. Приведены международные критерии для постановки диагноза. Отмечена важность выбора патогенетически обоснованной хирургической методики. Особо подчеркнута значимость своевременной верификации диагноза и, соответственно, незамедлительно начатого лечения, так как, несмотря на агрессивность и рефрактерность заболевания, при срочно и адекватно принятых мерах возможно сохранение достаточно высоких зрительных функций для ведения пациентом в дальнейшем независимого образа жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная глаукома, ювенильная глаукома, диагностика, хирургия.

ENGLISH

Congenital glaucoma: literature review

LAZAREVA A.K., M.D.¹;

KULESHOVA O.N., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department^{1,2};

AIDAGULOVA S.V., Ph.D. in Biological sciences, Professor²;

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

¹The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk department, 10 Kolkhidskaya str., Novosibirsk, Russian Federation, 630096;

²Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, 52 Krasnyi prospect str., Novosibirsk, Russian Federation, 630091.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Lazareva A.K., Kuleshova O.N., Aidagulova S.V., Chernykh V.V. Childhood glaucoma: literature review. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):102-112.

Для контактов:

Лазарева Анастасия Константиновна, e-mail: nastya.laz@mail.ru

Abstract

Despite the rare incidence of childhood glaucoma in the routine practice of an ophthalmologist, the status of a disabling disease dictates the need to treat this group of patients as carefully and warily as possible. Difficulties with the diagnosis, the choice of the optimal treatment algorithm and the subsequent tactics of monitoring patients with pediatric glaucoma necessitated detailed coverage of this pathology with the accumulation and systematization of data from various sources. The review combines the concepts of etiology, pathogenesis, classification, and also focuses on diagnostic criteria and therapeutic approaches in the management of patients with pediatric glaucoma. The current data on the genetics of the disease are detailed,

the underlying mechanisms for the development of glaucoma in children are highlighted, and various classification systems are also reviewed. International criteria for diagnosis are also included. Attention is drawn to the importance of choosing a pathogenetically substantiated surgical technique. The importance of timely verification of the diagnosis and promptly initiated treatment is emphasized. Despite the aggressiveness and refractory nature of the disease, it is possible, with promptly and adequately taken measures, to maintain sufficiently high visual functions for the patient to continue an independent lifestyle.

KEYWORDS: congenital glaucoma, juvenile glaucoma, diagnosis, surgery.

Корректное владение исходными базовыми данными по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям глаукомы у детей наряду с верной оценкой степени компенсации и динамики глаукомного процесса позволят своевременно и в полном объеме выполнить необходимые диагностические приемы и определить оптимальную тактику ведения пациентов.

Врожденная глаукома (ВГ) встречается относительно редко, по данным различных источников регистрируется 1 случай на 10-70 тысяч новорожденных, но удельный вес ВГ среди причин детской слепоты достигает 11,5% [1, 2]. Заболевание встречается во всех этнических группах, преобладая в странах средней Азии, а также в Саудовской Аравии, южной Индии вследствие большего количества близкородственных браков [3, 4]. ВГ наблюдается у лиц обоих полов, однако несколько чаще поражает мальчиков (65%). В 75-80% случаев ВГ является билатеральной патологией [5-7].

Большинство работ указывает на многофакторную этиологию заболевания. ВГ может возникнуть как вследствие наследственных аномалий органа зрения, так и в результате влияния на зародыш или плод патологических факторов (вирусные агенты, эндокринные нарушения, алиментарная недостаточность, интоксикации, внешние физические и химические воздействия).

Генетический аспект

Частота наследственных, генетически обусловленных форм ВГ варьирует от 10 до 40%. Чаще ВГ передается по аутосомно-рецессивному типу (хотя в литературе описаны доминантные и спорадические случаи), в то время как первичная ювенильная глаукома (ПЮГ) преимущественно наследуется по аутосомно-доминантному типу [8, 9].

Подтверждена основополагающая роль мутаций многих генов в развитии заболевания. Идентификация соответствующих генов, безусловно, формирует новый взгляд на патогенез детской глаукомы [10].

Превалирующей причиной дебюта ВГ является повреждение гена CYP1B1, кодирующего цитохром P450B1 [11]. В 1997 г. Stoilov идентифицировал мутации в гене CYP1B1 у больных глаукомой. Предполагается, что цитохром P450B1 участвует в метаболизме сигнальных молекул, эссенциальных для развития глаза. В настоящее время описано более 50 мутаций в гене CYP1B1, ассоциированных с развитием первичной глаукомы [12, 13]. Доля пациентов с ВГ, обусловленной мутациями гена CYP1B1, достигает 20-100% в различных популяциях [12]. При этом известны случаи ВГ, причиной которых являлось одновременное повреждение гена CYP1B1 и гена миоцилина (MYOC), мутации в котором чаще ответственны за развитие ювенильной глаукомы. Мутации в таких генах, как FOXC1, LTBP2, PITX2, PAX6, TEK, также отмечены авторами разных стран как доминирующий причинный фактор развития ВГ [14, 15]. Помимо этого, считается, что поломки в митохондриальном геноме также вносят свой вклад в патогенез заболевания [10, 16].

В 1997 г. Е.М. Stone выделил ген, ассоциированный с развитием ювенильной глаукомы и первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с аутосомно-доминантным типом наследования [17]. Этот ген был назван TIGR (trabecular meshwork induced glucocorticoid response), т. к. авторы наблюдали высокий уровень его экспрессии в клеточной культуре трабекулярной сети после длительного воздействия дексаметазона. В том же году Kubota обнаружил экспрессию гена MYOC (кодирует белок миоцилин) [18]. Было показано, что ген миоцилина связан с развитием как ювенильной глаукомы, так и ПОУГ: этот белок, продуцируемый клеточными элементами трабекулярной сети и склеры (а также миоцитами сердца и скелетных мышц), может влиять на различные биологические функции [19]. К настоящему времени в гене миоцилина описано более 70 мутаций, приводящих к развитию ПОУГ. Мутации гена миоцилина обнаруживают у 3-4% пациентов с ПОУГ [20]. При этом у пациентов с ПЮГ мутации в гене миоцилина обнаруживают в 36% случаев [21].

Таким образом, развитие ВГ может быть обусловлено как мутациями гена миоцилина, так и гена CYP1B1, а иногда может носить мультигенный характер. Ген CYP1B1 также может быть модификатором экспрессии MYOC/TIGR гена и таким образом влиять на тяжесть заболевания [22]. Все вышесказанное убеждает нас в том, что в формировании ВГ нельзя винить лишь один ген. Для точного понимания механизмов развития заболевания необходимо учитывать влияние взаимодействий между генами, а также биохимические и метаболические аспекты на разных этапах онтогенеза глаза [23].

Аутосомно-рецессивный характер наследования врожденной глаукомы особенно ярко проявляется в этнических группах с близкородственными связями: лишь у обоих родителей-носителей измененной копии гена CYP1B1 может родиться ребенок с врожденной глаукомой. Люди, наследующие одну измененную копию гена CYP1B1, не заболевают, однако являются бессимптомными носителями. Если один из родителей болен врожденной глаукомой, риск развития заболевания у ребенка составляет 5%.

Для снижения распространенности заболевания и оптимизации ведения пациентов следует проводить семейное консультирование и ДНК-диагностику врожденной глаукомы, что позволяет не только своевременно поставить или подтвердить диагноз, но и выявить гетерозиготных носителей мутации в семье. Необходимо отметить, что генетическая оценка детской глаукомы особенно важна в тех случаях, когда имеются генотипические и фенотипические корреляции [24].

Теории патогенеза

В основе развития ВГ лежат аномалии угла передней камеры (УПК) и дренажной системы глаза (гониодисгенез), возникающие в результате нарушения дифференциации этих структур и создающие препятствия оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ), что приводит к повышению внутриглазного давления (ВГД) [25-27]. Наиболее известны следующие теории по механизму развития повышенного ВГД.

Теория мезодермальных остатков, или мембранная теория, основана на обнаружении при гониоскопии аномальной полупрозрачной непроницаемой для водянистой влаги мембраны, покрывающей трабекулярную сеть (Barkan O., 1949; Worst J., 1964-1968). Согласно данным литературы, именно по этой причине чаще всего развивается врожденная глаукома. Согласно теории расщепления причина нарушения оттока лежит в неполном расщеплении в ходе эмбриогенеза структур УПК и персистирующем сращении радужки и ресничного тела с трабекулой, дифференцировка которой также нарушена (Allen L. et al., 1955). Компрессионная теория объясняет причину ретенции оттока ВГЖ тем, что из-за прикрепления к трабекуле ресничной мышцы при ее сокращении происходит сдавление склеральной шпоры и трабекулы (Mashenev A., 1959).

Дальнейшие работы, основываясь на результатах гистологического исследования блоков тканей, удаленных при трабекулэктомии, указывают на возможную роль в патогенезе ВГ неправильно сформированной увеальной части трабекулы или всего трабекулярного аппарата, недоразвития склеральной шпоры и шлеммова канала, чрезмерно заднего положения последнего, вплетения волокон цилиарной мышцы непосредственно в трабекулу [25].

В 1991 г. Э.Г. Сидоров и М.Г. Мирзаянц на основании выявленных аномалий развития УПК разработали классификацию врожденной глаукомы с выделением трех степеней гониодисгенеза. Термин «гониодисгенез» отражает задержку в развитии и дифференцировке структур УПК. Принято выделять три степени гониодисгенеза. Признаками гониодисгенеза I степени являются широкое прикрепление пучков ресничной мышцы к гипопластичному трабекулярному аппарату, визуализация нерассосавшейся мезенхимальной ткани в виде нежной сероватой вуали над ресничным телом. Гониодисгенез II степени характеризуется выраженным трабекулодисгенезом, сочетающимся с передним прикреплением радужной оболочки, нарушением топографии склерального синуса и частым его сужением; пространство между корнем радужки и кольцом Швальбе заполнено полупросвечивающей сероватой тканью (на светлых радужках) или сплошным пластом в виде мембраны Баркана (на темных радужках). При гониодисгенезе III степени отмечается тяжелая врожденная патология всех элементов дренажной зоны: переднее прикрепление радужной оболочки к измененной трабекуле, резкое сужение склерального синуса.

С учетом того, что дифференциация структур радужно-роговичного угла в норме завершается к 38 неделе гестации, дети, родившиеся ранее данного срока, входят в группу риска по развитию глаукомы. Доля недоношенных детей достигает 57% среди всех пациентов с ВГ [28, 29].

Исследование структур радужно-роговичного угла у детей, бесспорно, представляет собой трудную задачу и чаще всего возможно лишь в условиях общей анестезии. С появлением широкопольной цифровой педиатрической ретинальной камеры стало возможным проведение исследования структур УПК у детей без необходимости применения наркоза. Данный метод исключает субъективизм при оценке выраженности гониодисгенеза, позволяет документировать результаты исследований в цифровом виде и при необходимости проводить консультирование с применением возможностей телемедицины, а также выполнять сравнительный анализ изменений в динамике.

Таким образом, в настоящее время принято полагать, что наиболее частыми причинами нарушения оттока водянистой влаги при ВГ служат сохранение эндотелиальной мембраны Баркана

и остатков увеальной эмбриональной ткани (включая гребенчатую связку и отростки радужки) в УПК и трабекулярной зоне, переднее прикрепление радужки, дефекты формирования трабекулярного аппарата и шлеммова канала, аномалии в топографии цилиарной мышцы.

В изучении патогенеза врожденной глаукомы все еще остаются открытые вопросы. Несомненный интерес представляет патоморфологическое исследование тканей дренажной системы глаза с целью углубленного изучения и уточнения механизмов развития детской глаукомы.

Место в классификации

По данным литературы, врожденная глаукома занимает разные ниши в классификационных системах. В России в основном руководствуются классификацией 1987 г. [30], в которой выделены три формы ВГ: простая, сочетанная с аномалиями глазного яблока и сочетанная с факотомозами. Деление ВГ по стадиям представлено как в классификации Э.С. Аветисова с соавт., так и в классификации Е.Е. Сомова. При этом в классификации Е.Е. Сомова выделено 4 стадии заболевания, в то время как в классификации Э.С. Аветисова выделено 5 стадий: после третьей, далеко зашедшей стадии, следуют почти абсолютная (неправильная светопроекция) и абсолютная стадии [31]. Всемирная ассоциация глаукоматологов в 2013 г. приняла единую классификацию врожденной глаукомы для стран Европы и США [32], при этом в России она не нашла широкого применения, возможно, ввиду отсутствия градации заболевания по стадиям. Данная классификация делит детскую глаукому на первичную (врожденную и ювенильную) и вторичную. В свою очередь, первичная врожденная глаукома подразделяется на неонатальную (дебют до месяца), инфантильную (дебют в диапазоне от 1 до 24 месяцев) и отсроченно манифестирующую.

Классификация глаукомы в зависимости от возраста удобна в практическом применении и находит отражение в клинической картине процесса. Так, глаукома, манифестирующая до трехлетнего возраста, имеет яркую клиническую картину ввиду развития гидрофтальма, т.к. в этом возрасте коллаген роговой и склеральной оболочки глаза пластичен и имеет тенденцию к растяжению на фоне высокого ВГД [33]. У детей старшего возраста и взрослых морфометрические параметры глаза уже не будут так явно видоизменяться.

Целесообразность деления врожденной глаукомы по стадиям остается дискуссионной [34]. Дело в том, что при динамическом наблюдении детей при длительной компенсации глаукомного процесса зачастую отмечается несоответствие между ранее выставленной стадией и настоящей клинической картиной ввиду прекращения растяжения оболочек глаза и некоторого уравнивания

измененных анатомических параметров (диаметра роговицы и переднезадней оси) по мере роста глазного яблока. Также при достижении компенсации офтальмотонуса возможно уменьшение экскавации диска зрительного нерва (ДЗН), при этом данный параметр входит в оценочные критерии в классификации Е.Е. Сомова. Следовательно, разделение непрерывного глаукомного процесса на 4 (или 5) стадий у детей скорее носит условный характер.

В последние годы классификация первичной глаукомы была расширена и дополнена ориентировочной оценкой места основной ретенции оттоку ВГЖ. По месту сопротивления оттоку выделяют претрабекулярную зону, трабекулярную (включая коллапс шлеммова канала) и комбинированное поражение. Данные классификационные критерии могут быть применимы и для детской глаукомы. Так, по механизму развития ВГ относят к закрытоугольной форме, имея в виду претрабекулярный блок. Ювенильная глаукома патогенетически относится к открытоугольным глаукомам, подразумевая первичное поражение в трабекулярной зоне. При этом далеко зашедшую стадию врожденной глаукомы (буфтальм), возможно, следует рассматривать как комбинированное поражение, так как помимо наличия дисгенеза УПК той или иной степени шлеммов канал будет практически всегда облитерирован [33, 35].

Таким образом, оптимальная классификация ВГ должна быть динамичной, охватывать все варианты развития и течения процесса, позволять определить уровень ретенции оттока ВГЖ и обоснованно патогенетически подойти к хирургическому лечению.

Клиническая картина

Ввиду относительно редкой распространенности детской глаукомы врач-офтальмолог в неспециализированной клинике встретит пациента с врожденной глаукомой в среднем раз за десять лет, с ювенильной — несколько чаще. При этом, учитывая статус инвалидизирующего заболевания при наличии методов успешной терапии, пропуск данной патологии, неназначение своевременного лечения и ненаправление пациента в специализированную клинику исключают любые оправдания.

В отличие от глаукомы взрослых, повышение офтальмотонуса у детей вызывает растяжение оболочек глазного яблока (в первую очередь роговой и склеральной), что обуславливает специфическую клиническую картину заболевания. По мере прогрессирующего увеличения диаметра роговицы появляются трещины в десцеметовой мембране (стрии Хааба) в виде тонких полупрозрачных линий. Эндотелиальный слой роговицы при его растяжении не справляется с барьерной функцией, что приводит к отеку стромы роговицы [36]. При длительно существующем отеке и отсутствии компенсации офтальмотонуса может возникнуть стойкое помутнение роговой оболочки [37, 38].

Таблица 1. Диагностические критерии при врожденной глаукоме и при подозрении на врожденную глаукому

Table 1. Diagnostic criteria for childhood glaucoma and glaucoma suspect

Врожденная глаукома <i>Childhood glaucoma</i>	Подозрение на глаукому <i>Glaucoma suspect</i>
ВГД > 26 мм рт.ст. (Po > 21 мм рт.ст.)*. IOP > 26 mmHg (Po > 21 mmHg)* Атипичный вид ДЗН: • прогрессирующее увеличение соотношения экскавации к диску (Э/Д); • асимметрия Э/Д > 0,2 при одинаковом размере диска; • локальное истончение нейроретинального пояса. Suspicious optic disc appearance: • progressive increase in cup-disc ratio; • cup-disc asymmetry > 0,2 when the optic discs are of similar size; • focal rim narrowing.	ВГД > 26 мм рт.ст. (Po > 21 mmHg) при 2-х измерениях. IOP > 26 mmHg (Po > 21 mmHg) on two separate occasions Атипичный вид ДЗН: увеличение соотношения экскавации к диску. Suspicious optic disc appearance: increased cup-disc ratio.
Атипичный вид роговицы: • центральный отек; • стрии Хааб'а; • увеличение диаметра роговицы: у новорожденных ≥ 11 мм, у детей до 1 года ≥ 12 мм, у детей любого возраста ≥ 13 мм. Corneal findings: • corneal edema; • Haab striae; • increased diameter: in new-born ≥ 11 mm, in child under 1 year of age ≥ 12 mm, at any age ≥ 13 mm.	Увеличение диаметра роговицы или переднезадней оси глаза при нормальном ВГД. Increased corneal diameter or axial length in setting of normal IOP.
Прогрессирующая миопия с увеличением размеров глаза за возрастные пределы. Progressive myopia or myopic shift coupled with an increase in ocular dimensions out of keeping with normal growth.	—
Дефекты поля зрения, соответствующие глаукомной оптической нейропатии. Visual field defect that is consistent with glaucomatous optic neuropathy with no observable reason for the visual field defect.	Дефекты поля зрения, соответствующие глаукомной оптической нейропатии. Suspicious visual field for glaucoma.

Примечание: * — при измерении ВГД необходимо учитывать вариабельность показателей при использовании тонометров разных типов и препаратов для наркоза разных групп, в случае потребности в седации ребенка [40].

Note: * — IOP measurement in children can be influenced by many factors, including different response to various types of tonometers and various anesthetic agents [40].

Лимбальная зона также подвержена растяжению и истончению, при далеко зашедшей и терминальной стадиях заболевания в данной области могут появляться стафиломы. Как правило, при ВГ растяжение роговицы и лимба выглядит асимметрично, что может являться дифференциальным критерием для исключения мегалокорнеа (обычно двухсторонний симметричный процесс). Эпителиопатия и отек роговицы вызывают роговичный синдром, заключающийся в выраженной светобоязни, слезо-

течении и беспокойном поведении ребенка. Следует помнить, что до 3-месячного возраста ребенка роговичный синдром может не проявляться в связи с незавершенным формированием чувствительной иннервации переднего отрезка глаза. Растяжение склеральной оболочки сопряжено с увеличением переднезадней оси (ПЗО) глазного яблока и прогрессированием миопической рефракции. Сопутствующее истончение сетчатки может приводить к дистрофическим изменениям, разрывам, что чаще

наблюдается в периферических отделах. Растяжению закономерно подвергается и радужная оболочка, зрачок вяло реагирует на свет. Внутриглазные структуры также претерпевают изменения по мере аномальных морфометрических преобразований. Передняя камера углубляется, волокна цинновой связки растягиваются, что может спровоцировать изменение положения и прозрачности хрусталика.

Несмотря на высокие цифры ВГД, изменения ДЗН у детей в виде расширения и углубления экскавации могут не быть критическими и не носить столь выраженный характер (в сравнении с глаукомой взрослых) ввиду того, что растяжение оболочек глаза в некоторой степени компенсирует повышение офтальмотонуса. Также может наблюдаться несоответствие между тяжестью заболевания по оценке параметров роговой оболочки и длине глаза и изменениями ДЗН [39].

Для облегчения постановки диагноза разработаны четкие критерии ВГ [32]. Для диагностирования ВГ необходимо наличие у пациента как минимум двух признаков (табл. 1). При этом, чтобы заподозрить глаукому, требуется наличие как минимум одного симптома.

Несомненно, что регистрация прогрессирующего увеличения ПЗО свыше возрастной нормы (табл. 2) при врожденной глаукоме служит важным ориентиром как при постановке диагноза, так и для оценки эффективности терапии [31, 41]. Тем не менее следует помнить, что возрастание ПЗО зависит не только от дисбаланса гидродинамических механизмов внутри глаза, но и от степени рефракции, а также от сдвига возрастной динамики роста структур глаза как в контексте патологического изменения свойств соединительной ткани, ее дисплазии, так и эволюционного преобразования, процессов акселерации/децелерации [42-44]. Следовательно, важно обращать внимание на ассоциацию врожденных глазных заболеваний, таких как миопия и глаукома, с общей наследственной патологией соединительной ткани.

Срок манифестации клинических признаков отличается при разных формах ВГ [32]. Так, для первичной детской глаукомы (простая ВГ) в 80% случаев характерно раннее развитие, до года. Из них около 25% случаев обнаруживаются сразу при рождении ребенка и еще 60% дебютируют в течение первых 6 месяцев [36]. Например, в проспективном исследовании, проведенном в Великобритании, средний возраст выявления ВГ составил 11,3 месяца, при этом у 40% новорожденных заболевание проявилось до 3 месяцев жизни, у 57% — до 6 месяцев, у 79% — до 1 года и лишь в 6% случаев дебют пришелся на возраст свыше 5 лет [7]. Для вторичной глаукомы детского возраста свойственно проявление в поздние сроки, при этом стертая клиническая картина (отсутствие увеличения параметров глазного яблока) часто является причиной запоздалой

Таблица 2. Средние нормативные величины переднезадней оси глаза в различные возрастные периоды (Зайдуллин И.С., 1991)

Table 2. Average normal limits of axial length in different age groups (Zaidullin I.S., 1991)

Возраст Age	Длина глаза, мм Eye axial length, mm
Новорожденный New born	17,23±0,6
1 год/year	20,48±0,13
2 года/year	22,08±0,24
3 года/year	22,49±0,15

диагностики [31, 45]. Необходимо особо подчеркнуть важность своевременного выявления ВГ и, соответственно, незамедлительно начатого лечения, так как, несмотря на наличие статуса инвалидизирующего заболевания, при срочно и адекватно принятых мерах возможно сохранение достаточно высоких зрительных функций для ведения пациентом в дальнейшем независимого образа жизни [46, 47].

Скрининг ВГ обязательно включает первичный осмотр новорожденного врачом-неонатологом в роддоме. Увеличение горизонтального диаметра роговицы, ее отек и признаки раздражения одного или обоих глаз служат критериями скрининга ВГ. При регистрации увеличения размера глазных яблок и диаметра роговиц (особенно при их асимметрии), появлении роговичного синдрома ребенок должен быть направлен на специализированное офтальмологическое обследование. При отсутствии симптомов глаукомы у ребенка при рождении следующий осмотр врача-офтальмолога проводится в возрасте 1 месяца.

При ювенильной глаукоме повышение ВГД происходит в старшем детском или юношеском возрасте. Следует помнить, что заболевание часто сочетается с миопией. Диагностируют ПЮГ в возрасте до 35 лет. В патогенезе заболевания ведущая роль принадлежит трабекулопатии и/или гониодисгенезу [48, 49]. Симптомы заболевания такие же, как и при ПОУГ у взрослых: ВГД повышено, изменения ДЗН и зрительных функций происходят по глаукомному типу [50]. Особенно тяжелые последствия имеет ювенильная глаукома, протекающая на фоне прогрессирующей миопии, когда первые клинические проявления глаукомы могут быть вовремя не замечены под «маской» прогрессирующей миопии [51].

Методы терапии

Несмотря на бесспорно значимую роль гипотензивных препаратов в ведении пациентов с глаукомой, основным способом лечения глаукомы у детей остается хирургический. Консервативная терапия играет вспомогательную роль и должна применяться

в случае необходимости на дооперационном этапе или в качестве адъювантного метода при недостижении оптимальных цифр ВГД в послеоперационном периоде [52].

Хирургическое лечение детской глаукомы в сравнении с ведением взрослых пациентов представляет еще более сложную задачу. Детскую глаукому относят к рефрактерной глаукоме вследствие выраженной пролиферативной активности матрикс-продуцирующих клеток, что способствует облитерации вновь сформированных путей оттока ВГЖ и снижению гипотензивного действия [49, 53-55]. В отдаленном периоде ВГД не достигает компенсации в 10-60% случаев [46, 56-58]. При этом отмечено, что эффективность каждой последующей операции снижается в 2-3 раза. Необходимо планировать достаточный объем и оптимальную стратегию первого хирургического вмешательства, помня, что именно данная операция будет наилучшим шансом на достижение целевого ВГД и сохранение зрения. В основу хирургического лечения положено два принципа: своевременность и патогенетическая направленность. Операцию следует проводить как можно раньше, фактически сразу после установления диагноза. В литературе отсутствуют алгоритмы выбора оперативного пособия. Подход должен формироваться индивидуально, взвешивая преимущества и риски конкретного вмешательства, учитывая этиологию, наличие ассоциированных заболеваний, возраст ребенка, степень глаукомного поражения, прогноз по зрению, вероятность получения должного послеоперационного ухода. При двустороннем поражении оперировать ребенка следует одномоментно.

В основном все хирургические вмешательства при ВГ могут быть разделены на 3 группы: улучшающие естественный отток ВГЖ (гониотомия, трабекулотомия), создающие искусственный путь оттока (трабекулэктомия, дренажная хирургия) и уменьшающие продукцию ВГЖ (циклодеструкция) [25].

При выборе типа операции исходят из результатов гониоскопии. Поскольку все врожденные глаукомы относятся к закрытоугольным, то основным принципом является улучшение оттока ВГЖ. Следовательно, патогенетически обоснованными при ВГ являются операции фильтрующего типа.

При наличии в УПК эмбриональной мезодермальной ткани выполняют гониотомию. Гониотомия подразумевает рассечение трабекулы, при этом инструмент (гониотом) вводится через роговицу в УПК [59]. Гониотомию применяют только при достаточной прозрачности роговицы для хорошей визуализации структур УПК. Данная процедура может быть выполнена повторно. Эффективность гониотомии достигает 85% [60]. При этом при далеко зашедшей стадии заболевания (диаметре роговицы 14 мм и выше) гониотомия обычно не приводит к успеху, поскольку в таких случаях шлеммов канал практически облитерирован. Гониотомию

рекомендуют проводить в начальной стадии заболевания при нормальном или слегка повышенном ВГД. В развитой стадии гониотомию сочетают с гониопунктурой, что позволяет создать дополнительный ход для субконъюнктивальной фильтрации ВГЖ.

Традиционно хирургия детской глаукомы подразумевает формирование в УПК фистулизирующего компонента на основе таких операций, как трабекулотомия, трабекулэктомия, синусотрабекулэктомия и их модификаций [25, 46, 61, 62]. Как показывает практика, наиболее стабильный гипотензивный эффект позволяет достичь последний вариант фистулизирующей операции [63-66]. При синустрабекулэктомии формируется фистула из передней камеры глаза в интрасклеральное пространство (объем которого расширяется глубокой склерэктомией). Также может быть применен дозированный базальный ириденклеизис, который позволяет предотвратить блокирование зоны фистулы радужкой, формируя естественный дренаж из прикорневой зоны радужки.

Тезис академика М.М. Краснова «каждой глаукоме — свою операцию» нашел свое воплощение в системе патогенетически ориентированной микрохирургии глаукомы взрослых. Однако в случаях с детской глаукомой ни одна из известных в настоящее время операций не может считаться универсальной. Непрерывно продолжается поиск способов, направленных на усовершенствование гипотензивных вмешательств, при этом доступный ассортимент методик за последние десятилетия не претерпел существенных дополнений, преобразования в основном коснулись самих техник операций, а также их комбинаций. При первичной ВГ в мировой практике чаще всего применяется трабекулотомия [61]. Продвигается концепция увеличения зоны воздействия до 360° — круговая трабекулотомия [67, 68]. Результаты дренажной хирургии свидетельствуют о ее перспективности в лечении ВГ, особенно при повторных вмешательствах [69-71]. По мнению ряда авторов, не исключено, что имплантация дренажных систем станет операцией выбора при хирургии детской глаукомы [72-75]. В отличие от этого, использование цитостатиков в лечении ВГ не нашло широкого применения ввиду возможных осложнений [76].

К циклодеструктивным вмешательствам приходят тогда, когда другие хирургические техники уже не могут компенсировать ВГД. Необходимо отметить, что провоцируемая хроническая воспалительная реакция наряду с супрессией секреции ВГЖ ограничивают возможность перехода на другую хирургическую методику после выполнения циклодеструкции [77].

Как правило, требуется несколько сеансов циклокоагуляции для достижения желаемого результата. После первой процедуры целевое ВГД достигается в 17-34% [77]. Поскольку циклодеструкция часто сопряжена с большим количеством осложнений,

разрабатываются ее модификации. В практике закрепились методика эндоскопической циклодекструкции, обеспечивающая прецизионную доставку энергии лазерного излучения [78]. Микроимпульсное трансклеральное диодлазерное воздействие также демонстрирует эффективность и меньшее количество послеоперационных осложнений [79].

После перенесенной операции пациент должен находиться на пожизненном диспансерном наблюдении. При превышении целевых цифр ВГД необходимо назначить местную гипотензивную терапию и планировать повторное оперативное вмешательство для сохранения зрительных функций. К критериям стабилизации глаукомного процесса относятся: достижение целевого уровня ВГД, отсутствие увеличения ПЗО и диаметра роговицы за пределы возрастной нормы, исчезновение или уменьшение глаукомной экскавации ДЗН, отсутствие отрицательной динамики по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) и периметрии [80-82]. В соответствии с утверждением Э.Г. Сидорова, при наличии сомнений в устойчивости стабилизации патологического процесса лучше повторно прооперировать больного, чем отсрочить лечение [25]. Показаниями к повторной хирургии являются: превышение «целевого» ВГД, необходимость

в назначении гипотензивных капель, увеличение размеров глаза, появление экскавации ДЗН (или отрицательная динамика по данным ОКТ, несмотря на отсутствие базы нормативных данных для пациентов моложе 18 лет), ухудшение функциональных показателей (по данным периметрии).

Ввиду наличия множества трудных задач в ведении пациентов с ВГ (искаженная анатомия из-за растянутого глазного яблока или предыдущих вмешательств, активный процесс рубцевания, отказ ребенка от взаимодействия с врачом, необходимость в повторной седации, длительное диспансерное наблюдение, коррекция сопутствующих аметропии и амблиопии), лечение следует проводить опытным хирургом в специализированных центрах, оснащенных необходимым инструментарием и безопасными препаратами для наркоза [32].

Заключение

Несмотря на редкость изучаемой патологии, своевременное выявление заболевания, определение показаний к выполнению оперативного вмешательства и выбор оптимальной хирургической методики позволяют сохранить зрительные функции и получить максимально полную реабилитацию у пациентов с детской глаукомой.

Литература

1. Biglan A.W. Glaucoma in children: Are we making progress? *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006; 10:7-21. doi: 10.1016/j.jaapos.2005.10.001
2. Fung D.S., Roensch M.A., Kooner K.S., Cavanagh H.D. et al. Epidemiology and characteristics of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaucoma Registry. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:1739-1746. doi: 10.2147/oph.s45480
3. MacKinnon J.R., Giubilate A., Elder J.E., Craig J.E. et al. Primary infantile glaucoma in an Australian population. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 32(1):14-18. doi: 10.1046/j.1442-9071.2004.00750.x
4. Tamcelik N., Atalay E., Bolukbasi S., Çapar O. et al. Demographic features of subjects with congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2014; 62(5):565-569. doi: 10.4103/0301-4738.126988
5. Сайдашева Э.И., Сомов Е.Е., Фомина Н.В. Избранные лекции по неонатальной офтальмологии. СПб.; 2006. 272.
6. Francois J. Congenital glaucoma and its inheritance. *Ophthalmologica*. 1980; 181(2):61-73. doi: 10.1159/000309028
7. Papadopoulos M., Cable N., Rahi J., Khaw P.T., BIG Eye Study Investigators. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(9):4100-4106. doi: 10.1167/iovs.06-1350
8. Gencik A., Gencikova A., Ferak V. Population genetic aspects of primary congenital glaucoma. I. Incidence, prevalence, gene frequency, and age of onset. *Hum Genet*. 1982; 61(3):193-197. doi: 10.1007/bf00296440
9. Сидоренко Е.И. Глаукомы детского возраста. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2003; 4(2):55-57.
10. Faiq M., Sharma R., Dada R., Mohanty K. et al. Genetic, biochemical and clinical insights into primary congenital glaucoma. *J Curr Glaucoma Practice*. 2013; 7(2):66-84. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1140
11. Stoilov I., Akarsu A.N., Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet*. 1997; 6:641-647. doi: 10.1093/hmg/6.4.641
12. Sarfarazi M., Stoilov I., Schenkman J.B. Genetics and biochemistry of primary congenital glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003; 16(4):543-554. doi: 10.1016/s0896-1549(03)00062-2

References

1. Biglan A.W. Glaucoma in children: Are we making progress? *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006; 10:7-21. doi: 10.1016/j.jaapos.2005.10.001
2. Fung D.S., Roensch M.A., Kooner K.S., Cavanagh H.D. et al. Epidemiology and characteristics of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaucoma Registry. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:1739-1746. doi: 10.2147/oph.s45480
3. MacKinnon J.R., Giubilate A., Elder J.E., Craig J.E. et al. Primary infantile glaucoma in an Australian population. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 32(1):14-18. doi: 10.1046/j.1442-9071.2004.00750.x
4. Tamcelik N., Atalay E., Bolukbasi S., Çapar O. et al. Demographic features of subjects with congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2014; 62(5):565-569. doi: 10.4103/0301-4738.126988
5. Saidasheva E.I., Somov E.E., Fomina N.V. Izbrannye lektzii po neonatal'noi oftal'mologii [Selected lectures on neonatal ophthalmology]. SPb.; 2006; 272 p. (In Russ.).
6. Francois J. Congenital glaucoma and its inheritance. *Ophthalmologica*. 1980; 181(2):61-73. doi: 10.1159/000309028
7. Papadopoulos M., Cable N., Rahi J., Khaw P.T., BIG Eye Study Investigators. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(9):4100-4106. doi: 10.1167/iovs.06-1350
8. Gencik A., Gencikova A., Ferak V. Population genetic aspects of primary congenital glaucoma. I. Incidence, prevalence, gene frequency, and age of onset. *Hum Genet*. 1982; 61(3):193-197. doi: 10.1007/bf00296440
9. Sidorenko E.I. Glaucoma of childhood. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2003; 4(2):55-57. (In Russ.).
10. Faiq M., Sharma R., Dada R., Mohanty K. et al. Genetic, biochemical and clinical insights into primary congenital glaucoma. *J Curr Glaucoma Practice*. 2013; 7(2):66-84. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1140
11. Stoilov I., Akarsu A.N., Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet*. 1997; 6:641-647. doi: 10.1093/hmg/6.4.641
12. Sarfarazi M., Stoilov I., Schenkman J.B. Genetics and biochemistry of primary congenital glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003; 16(4):543-554. doi: 10.1016/s0896-1549(03)00062-2

13. Reis L.M., Tyler R. C., Weh E., Hendee K.E. et al. Analysis of CYP1B1 in pediatric and adult glaucoma and other ocular phenotypes. *Mol Vis.* 2016; 22:1229-1238. PMID: PMC5070572
14. Lewis C.J., Hedberg-Buenz A., DeLuca A.P., Stone E.M. et al. Primary congenital and developmental glaucomas. *Hum Mol Genet.* 2017; 26(1):28-36. doi: 10.1093/hmg/ddx205.
15. Mauri L., Uebe S., Sticht H., Vossmerbaeumer U. et al. Expanding the clinical spectrum of COL1A1 mutations in different forms of glaucoma. *Orphanet J Rare Diseases.* 2016; 11:108. doi: 10.1186/s13023-016-0495-y.
16. Tanwar M., Dada T., Sihota R., Dada R. Mitochondrial DNA analysis in primary congenital glaucoma. *Mol Vis.* 2010; 16:518-533. PMID: PMC2846849
17. Stone E.M., Fingert J.H., Alward W.L., Nguyen T.D. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science.* 1997; 275(5300):668-670.
18. Kubota R., Noda S., Wang Y., Minoshima S. et al. A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics.* 1997; 41(3):360-369.
19. Wentz-Hunter K., Ueda J., Shimizu N., Yue B.Y. Myocilin is associated with mitochondria in human trabecular meshwork cells. *J Cell Physiol.* 2002; 190: 46-53.
20. Fingert J.H., Heon E., Liebmann J.M., Yamamoto T. et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet.* 1999; 8(5):899-905.
21. Gupta V., Somarajan B.I., Gupta S., Chaurasia A.K. et al. The inheritance of juvenile onset primary open angle glaucoma. *Clin Genet.* 2017; 92(2):134-142. doi: 10.1111/cge.12906.
22. Yu-Wai-Man C., Arno G., Brookes J., Garcia-Feijoo J. et al. Primary congenital glaucoma including next-generation sequencing-based approaches: clinical utility gene card. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26:1713-1718. doi: 10.1038/s41431-018-0227-y
23. Shohdy K.S., Rashad W.A., Fargoun M.K., Urban P. The morphogen behind primary congenital glaucoma and the dream of targeting. *Rom J Morphol Embryol.* 2017; 58(2):351-361.
24. Vincent A.L., Billingsley G., Buys Y., Levin A.V. et al. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet.* 2002; 70:448-460. doi: 10.1086/338709
25. Сидоров Э.Г., Мирзаянц М.Г. Врожденная глаукома и её лечение. М.: Медицина; 1991. 208.
26. Аветисов С.Э., Кашченко Т.П., Шамшинова А.М. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина; 2005. 872.
27. Garcia-Anton M.T., Salazar J.J., Hoz R., Rojas B. et al. Goniodysgenesis variability and activity of CYP1B1 genotypes in primary congenital glaucoma. *PLoS One.* 2017; 12(4). doi: 10.1371/journal.pone.0176386
28. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Клинико-патогенетические особенности глаукомы у детей с ретинопатией недоношенных. *Российский офтальмологический журнал.* 2008; 1(1):17-21.
29. Зерцалова М.А., Бржеский В.В. Особенности течения глаукомы у детей с ретинопатией недоношенных. *РМЖ Клиническая Офтальмология.* 2007; 4:139.
30. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. М.: Медицина; 1987; 496.
31. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Глаукома. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-медиа; 2015; 456.
32. Weinreb R.N., Grajewski A., Papadopoulos M., Grigg G. et al. Childhood Glaucoma. The 9th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Kugler Publication, Amsterdam, Netherlands; 2013; 270.
33. Сомов Е.Е. Первичная глаукома. СПб.: Медиздат; 2001. 24.
34. Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В. К вопросу о классификации врожденной глаукомы по стадиям. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2016; 11(4):179-183. doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-4-179-183
35. Thau A., Lloyd M., Freedman S., Beck A. et al. New classification system for pediatric glaucoma: implications for clinical care and a research registry. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018; 29(5):385-394. doi: 10.1097/icu.0000000000000516
36. Chandler P.A., Grant W.M. Lectures on Glaucoma. Philadelphia: Lea &Febiger; 1965. 431.
37. Kim Y.J., Jeoung J.W., Kim M.K., Park K.H. Clinical features and outcome of corneal opacity associated with congenital glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18(1):190. doi: 10.1186/s12886-018-0865-4
13. Reis L.M., Tyler R. C., Weh E., Hendee K.E. et al. Analysis of CYP1B1 in pediatric and adult glaucoma and other ocular phenotypes. *Mol Vis.* 2016; 22:1229-1238. PMID: PMC5070572
14. Lewis C.J., Hedberg-Buenz A., DeLuca A.P., Stone E.M. et al. Primary congenital and developmental glaucomas. *Hum Mol Genet.* 2017; 26(1):28-36. doi: 10.1093/hmg/ddx205.
15. Mauri L., Uebe S., Sticht H., Vossmerbaeumer U. et al. Expanding the clinical spectrum of COL1A1 mutations in different forms of glaucoma. *Orphanet J Rare Diseases.* 2016; 11:108. doi: 10.1186/s13023-016-0495-y.
16. Tanwar M., Dada T., Sihota R., Dada R. Mitochondrial DNA analysis in primary congenital glaucoma. *Mol Vis.* 2010; 16:518-533. PMID: PMC2846849
17. Stone E.M., Fingert J.H., Alward W.L., Nguyen T.D. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science.* 1997; 275(5300):668-670.
18. Kubota R., Noda S., Wang Y., Minoshima S. et al. A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics.* 1997; 41(3):360-369.
19. Wentz-Hunter K., Ueda J., Shimizu N., Yue B.Y. Myocilin is associated with mitochondria in human trabecular meshwork cells. *J Cell Physiol.* 2002; 190: 46-53.
20. Fingert J.H., Heon E., Liebmann J.M., Yamamoto T. et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet.* 1999; 8(5):899-905.
21. Gupta V., Somarajan B.I., Gupta S., Chaurasia A.K. et al. The inheritance of juvenile onset primary open angle glaucoma. *Clin Genet.* 2017; 92(2):134-142. doi: 10.1111/cge.12906.
22. Yu-Wai-Man C., Arno G., Brookes J., Garcia-Feijoo J. et al. Primary congenital glaucoma including next-generation sequencing-based approaches: clinical utility gene card. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26:1713-1718. doi: 10.1038/s41431-018-0227-y
23. Shohdy K.S., Rashad W.A., Fargoun M.K., Urban P. The morphogen behind primary congenital glaucoma and the dream of targeting. *Rom J Morphol Embryol.* 2017; 58(2):351-361.
24. Vincent A.L., Billingsley G., Buys Y., Levin A.V. et al. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet.* 2002; 70:448-460. doi: 10.1086/338709
25. Sidorov E.G., Mirzayants M.G. Vrozhdenennaya glaukoma i ee lechenie [Congenital glaucoma and its treatment]. Moscow, Meditsina Publ.; 1991. 208 p. (In Russ.).
26. Avetisov E.S., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M. Zritel'nye funktsii i ikh korrektsiya u detei [Visual functions and their correction in children] Moscow, Meditsina Publ.; 2005. 872 p. (In Russ.).
27. Garcia-Anton M.T., Salazar J.J., Hoz R., Rojas B. et al. Goniodysgenesis variability and activity of CYP1B1 genotypes in primary congenital glaucoma. *PLoS One.* 2017; 12(4). doi: 10.1371/journal.pone.0176386
28. Katargina L.A., Kogoleva L.V. Clinical and pathogenetic features of glaucoma in children with retinopathy of prematurity. *Russian Ophthalmological Journal.* 2008; 1(1):17-21. (In Russ.).
29. Zertsalova M.A., Brzhetskii V.V. Peculiarities of glaucoma course in children with premature retinopathy. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2007; 4:139. (In Russ.).
30. Avetisov E.S., Kovalevsky E.I., Khvatova A.V. Rukovodstvo po detskoi oftal'mologii [Guidelines for pediatric ophthalmology]. Moscow, Meditsina Publ.; 1987. 496 p. (In Russ.).
31. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. Glaukoma. Natsional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media 2015; 456 p. (In Russ.).
32. Weinreb R.N., Grajewski A., Papadopoulos M., Grigg G. et al. Childhood Glaucoma. The 9th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Kugler Publication, Amsterdam, Netherlands; 2013; 270.
33. Somov E.E. Pervichnaya glaukoma [Primary Glaucoma]. St. Petersburg: Medizdat; 1992. 24 p. (In Russ.).
34. Katargina L.A., Tarasenkova A.O., Mazanova E.V. On the problem of the classification of congenital glaucoma. *Russian Pediatric Ophthalmology.* 2016; 11(4):179-183. (In Russ.). doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-4-179-183
35. Thau A., Lloyd M., Freedman S., Beck A. et al. New classification system for pediatric glaucoma: implications for clinical care and a research registry. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018; 29(5):385-394. doi: 10.1097/icu.0000000000000516
36. Chandler P.A., Grant W.M. Lectures on Glaucoma. Philadelphia: Lea &Febiger; 1965. 431.
37. Kim Y.J., Jeoung J.W., Kim M.K., Park K.H. Clinical features and outcome of corneal opacity associated with congenital glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18(1):190. doi: 10.1186/s12886-018-0865-4

38. Patil B., Tandon R., Sharma N., Verma M. et al. Corneal changes in childhood glaucoma. *Ophthalmology*. 2015; 122(1):87-92. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.029
39. Ely A.L., El-Dairi M.A., Freedman S.F. Cupping reversal in pediatric glaucoma — evaluation of the retinal nerve fiber layer and visual field. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158(5):905-915. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.07.030>
40. Jones L., Sung V., Lascaratos G., Nagi H. et al. Intraocular pressures after ketamine and sevoflurane in children with glaucoma undergoing examination under anaesthesia. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(1):33-35. doi: 10.1136/bjo.2008.148122
41. Азнабаев М.С., Зайдуллин И.С. Изменения параметров глазного яблока в течение первого года жизни у детей. *Вестник офтальмологии*. 1990; 106(4):63-64.
42. Хамроева Ю.А., Бузруков Б.Т. Сравнительный анализ размера переднезадних осей глаз с врожденной глаукомой и здоровых глаз в возрастном аспекте. *РМЖ Клиническая Офтальмология*. 2013; 1:17.
43. Кулешова О.Н., Зайдман А.М., Садовая Т.Н., Лукша Е.Б. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии патологии позвоночника, сочетающегося с ювенильной глаукомой и миопией. *Хирургия позвоночника*. 2008; 1:80-85. doi: 10.14531/ss2008.1.80-85
44. Кулешова О.Н., Диковская М.А., Зайдман А.М., Лукша Е.Б. Наследственные нарушения соединительной ткани как предикторы развития первичной ювенильной глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2012; 4:52-55.
45. Moore D.B., Tomkins O., Ben-Zion I. A review of primary congenital glaucoma in the developing world. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58(3):278-285. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.11.003
46. Хватова А.В., Яковлев А.А., Теплинская Л.Е. Зрительные функции и их коррекция у детей. Врожденная глаукома: современный взгляд на патогенез и лечение. М.: Медицина; 2005: 319-344.
47. Zagora S.L., Funnell C.L., Martin F.J., Smith G.E. et al. Primary congenital glaucoma outcomes: lessons from 23 years of followup. *Am J Ophthalmol*. 2015; 159(4):788-796. doi: 10.1016/j.ajo.2015.01.019
48. Тахчиди Х.П., Кулешова О.Н., Диковская М.А. Особенности диагностики и лечения первичной ювенильной глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2008; 3:8-11.
49. Кулешова О.Н., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. Анализ морфологических изменений юкстаканаликулярной ткани и склеры по операционному материалу при первичной ювенильной и открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия*. 2008; 3:12-15.
50. Giangiacomo A., Beck A. Pediatric glaucoma: review of recent literature. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28(2):199-203. doi: 10.1097/ICU.0000000000000349.
51. Еричев В.П., Филиппова О.М. Особенности рефракции у пациентов с сочетанной патологией: глаукома, катаракта, миопия. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2003; 4(2):42-44.
52. Uva M.G., Avitabile T., Reibaldi M., Bucolo C. et al. Long-term efficacy of latanoprost in primary congenital glaucoma. *Eye*. 2014; 28(1):53-57. doi:10.1038/eye.2013.232
53. Terraciano A.J., Sidoti P.A. Management of refractory glaucoma in childhood. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13(2):97-102. doi: 10.1097/00055735-200204000-00008
54. Tanimoto S.A., Brandt J.D. Options in pediatric glaucoma after angle surgery has failed. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17(2):132-137. doi: 10.1097/01.icu.0000193091.60185.27
55. Tung I., Marcus I., Thiamthat W., Freedman S.F. Second glaucoma drainage devices in refractory pediatric glaucoma: failure by fibrovascular ingrowth. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158:113-117. doi: 10.1016/j.ajo.2014.03.017
56. Papadopoulos M., Edmunds B., Fenerty C., Khaw P.T. Childhood glaucoma surgery in the 21st century. *Eye*. 2014; 28(8):931-943. doi: 10.1038/eye.2014.140
57. Khaw P.T. What is the best primary surgical treatment for infantile glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80(6):495-496. doi: 10.1136/bjo.80.6.495
58. O'Malley, Schotthoefer E., Yanovitch T.L., Freedman S.F. Aqueous drainage device surgery in refractory pediatric glaucomas: I. Long-term outcomes. *J Am Assoc Pediatric Ophthalmol Strabismus*. 2008; 12:33-39. doi: 10.1016/j.jaapos.2007.07.002
59. Barkan O. Goniotomy for the relief of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1948; 32:701-728. doi: 10.1136/bjo.32.9.701
60. Barkan O. Technic of goniotomy for congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1949; 41:65-82. doi: 10.1001/archophth.1949.00900040068008
38. Patil B., Tandon R., Sharma N., Verma M. et al. Corneal changes in childhood glaucoma. *Ophthalmology*. 2015; 122(1):87-92. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.029
39. Ely A.L., El-Dairi M.A., Freedman S.F. Cupping reversal in pediatric glaucoma — evaluation of the retinal nerve fiber layer and visual field. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158(5):905-915. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.07.030>
40. Jones L., Sung V., Lascaratos G., Nagi H. et al. Intraocular pressures after ketamine and sevoflurane in children with glaucoma undergoing examination under anaesthesia. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(1):33-35. doi: 10.1136/bjo.2008.148122
41. Aznabayev M.S., Zaydullin I.S. Changes in the parameters of the eyeball in the first year of life in children. *Vestn oftalmol*. 1990; 106(4):63-64. (In Russ.).
42. Khamroev Yu.A., Buzrukov B.T. Comparative analysis of the size of the anterior-posterior axes of the eyes with congenital glaucoma and healthy eyes in the age aspect. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2013; 1:17. (In Russ.).
43. Kuleshova O.N., Zaidman A.M., Sadovaya T.N., Luksha E.B. The role of undifferentiated connective tissue dysplasia in the development of spinal pathology, combined with juvenile glaucoma and myopia. *Spinal surgery*. 2008; 1:80-85. (In Russ.). doi: 10.14531/ss2008.1.80-85
44. Kuleshova O.N., Dikovskaya M.A., Zaidman A.M., Luksha E.B. Hereditary connective tissue disorders as predictors of the development of primary juvenile glaucoma. *Ophthalmosurgery*. 2012; 4:52-55. (In Russ.).
45. Moore D.B., Tomkins O., Ben-Zion I. A review of primary congenital glaucoma in the developing world. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58(3):278-285. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.11.003
46. Khvatova A.V., Yakovlev A.A., Teplinskaya L.E. Zritel'nye funktsii i ikh korrektsiya u detei. Vrozhden'naya glaukoma: sovremennyy vzglyad na patogenez i lechenie [Visual functions and their correction in children. Congenital glaucoma: a modern look at the pathogenesis and treatment]. Moscow, Meditsina Publ.; 2005: 319-344.
47. Zagora S.L., Funnell C.L., Martin F.J., Smith G.E. et al. Primary congenital glaucoma outcomes: lessons from 23 years of followup. *Am J Ophthalmol*. 2015; 159(4):788-796. doi: 10.1016/j.ajo.2015.01.019
48. Takhchidi Kh.P., Kuleshova O.N., Dikovskaya M.A. Features of diagnosis and treatment of primary juvenile glaucoma. *Ophthalmosurgery*. 2008; 3:8-11. (In Russ.).
49. Kuleshova O.N., Nepomnyashchikh G.I., Aidagulova S.V. Analysis of morphological changes of yuktacanalicular tissue and sclera on operating material in primary juvenile and open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery*. 2008; 3:12-15. (In Russ.).
50. Giangiacomo A., Beck A. Pediatric glaucoma: review of recent literature. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28(2):199-203. doi: 10.1097/ICU.0000000000000349.
51. Erichev V.P., Filippova O.M. Refractive peculiarities in patients with combined pathology: glaucoma, cataract and myopia. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2003; 4(2):42-44. (In Russ.).
52. Uva M.G., Avitabile T., Reibaldi M., Bucolo C. et al. Long-term efficacy of latanoprost in primary congenital glaucoma. *Eye*. 2014; 28(1):53-57. doi:10.1038/eye.2013.232
53. Terraciano A.J., Sidoti P.A. Management of refractory glaucoma in childhood. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13(2):97-102. doi: 10.1097/00055735-200204000-00008
54. Tanimoto S.A., Brandt J.D. Options in pediatric glaucoma after angle surgery has failed. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17(2):132-137. doi: 10.1097/01.icu.0000193091.60185.27
55. Tung I., Marcus I., Thiamthat W., Freedman S.F. Second glaucoma drainage devices in refractory pediatric glaucoma: failure by fibrovascular ingrowth. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158:113-117. doi: 10.1016/j.ajo.2014.03.017
56. Papadopoulos M., Edmunds B., Fenerty C., Khaw P.T. Childhood glaucoma surgery in the 21st century. *Eye*. 2014; 28(8):931-943. doi: 10.1038/eye.2014.140
57. Khaw P.T. What is the best primary surgical treatment for infantile glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80(6):495-496. doi: 10.1136/bjo.80.6.495
58. O'Malley, Schotthoefer E., Yanovitch T.L., Freedman S.F. Aqueous drainage device surgery in refractory pediatric glaucomas: I. Long-term outcomes. *J Am Assoc Pediatric Ophthalmol Strabismus*. 2008; 12:33-39. doi: 10.1016/j.jaapos.2007.07.002
59. Barkan O. Goniotomy for the relief of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1948; 32:701-728. doi: 10.1136/bjo.32.9.701
60. Barkan O. Technic of goniotomy for congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1949; 41:65-82. doi: 10.1001/archophth.1949.00900040068008

61. Huang J.L., Huang J.J., Zhong Y.M., Guo X.X. et al. Surgical outcomes of trabeculotomy in newborns with primary congenital glaucoma. *Chin Med J.* 2016; 129:2178-2183. doi: 10.4103/0366-6999.189925
62. Bayoumi N.H. Deep sclerectomy in pediatric glaucoma filtering surgery. *Eye.* 2012; 26:1548-1553. doi: 10.1038/eye.2012.215
63. Sood D., Rathore A., Sood I., Singh G. et al. Long-term outcome of combined trabeculotomy-trabeculectomy by a single surgeon in patients with primary congenital glaucoma. *Eye.* 2018; 32(2):426-432. doi: 10.1038/eye.2017.207
64. Al-Hazmi A., Awad A., Zwaan J., Al-Mesfer S.A. et al. Correlation between surgical success rate and severity of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89:449-453. doi: 10.1136/bjo.2004.047761
65. Chen T.C., Chen P.P., Francis B.A., Junk A.K. et al. Pediatric glaucoma surgery: a report by the American Academy Of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2014; 121(11):2107-2115. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.010.
66. Temkar S., Gupta S., Sihota R., Sharma R. et al. Illuminated microcatheter circumferential trabeculotomy versus combined trabeculotomy-trabeculectomy for primary congenital glaucoma: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol.* 2015; 159(3): 490-497. doi: 10.1016/j.ajo.2014.12.001
67. Grehn F. New horizons in congenital glaucoma surgery. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96(1):7-8. doi: 10.1111/aos.13589
68. Toshev A.P., Much M.M., Klink T., Pfeiffer N. et al. Catheter-assisted 360-degree trabeculotomy for congenital glaucoma. *J Glaucoma.* 2018; 27(7):572-577. doi: 10.1097/jig.0000000000000966
69. Ishida K., Mandal A.K., Netland P.A. Glaucoma drainage implants in pediatric patients. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005; 18(3):431-442. doi: 10.1016/j.ohc.2005.05.009
70. Al-Omairi A.M., Al Ameri A.H., Al-Shahwan S., Khan A.O. et al. Outcomes of Ahmed glaucoma valve revision in pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2017; 183:141-146. doi: 10.1016/j.ajo.2017.09.015
71. Molteno A.C. Children with advanced glaucoma treated by draining implants. *S Afr Arch Ophthalmol.* 1973; 1:55.
72. Mandalos A., Tailor R., Parmar T., Sung V. The long-term outcomes of glaucoma drainage device in pediatric glaucoma. *J Glaucoma.* 2016; 25(3):189-195. doi: 10.1097/jig.0000000000000164
73. Razeghinejad M.R., Kaffashan S., Nowroozadeh M.H. Results of Ahmed glaucoma valve implantation in primary congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2014; 18(6):590-595. doi: 10.1016/j.jaapos.2014.08.008
74. Белый Ю.А., Молоткова И.А., Ерохина Е.В. Хирургические аспекты имплантации дренажа Ahmed у детей с врожденной глаукомой. *Практическая медицина.* 2012; 59(2):9-12.
75. Pakravan M., Esfandiari H., Yazdani S., Doozandeh A. et al. Clinical outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation in pediatric glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2018; doi: 10.1177/1120672118761332
76. Fu G.L., Alexander J.L., Saeedi O.J. Persistent corneal edema associated with subconjunctival 5-fluorouracil in an infant with primary congenital glaucoma. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus.* 2016; 22(53):54-57. doi: 10.3928/01913913-20161003-01
77. Shields M.B. Cyclodestructive surgery for glaucoma: past, present and future. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1985; 83:285-303. PMID: PMC1298702
78. Neely D.E., Plager D.A. Endocyclophotocoagulation for management of difficult pediatric glaucomas. *J AAPOS.* 2001; 5(4):221-229. doi: 10.1067/mpa.2001.116868
79. Aquino M.C., Barton K., Tan A.M., Sng C. et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 43(1):40-46. doi: 10.1111/ceo.12360.
80. Guo C., Wu Y., Xu L., Li M. et al. Evaluation of preoperative speed of progression and its association with surgical outcomes in primary congenital glaucoma patients: a retrospective study. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17(1):170. doi: 10.1186/s12886-017-0565-5
81. Chan J.Yu.Y., Choy B.N.K., Alex L.K. Ng, Shum J. W.H. Review on the management of primary congenital glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2015; 9(3):92-99. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1192
82. Ben-Zion I., Tomkins O., Moore D.B., Helveston E.M. Surgical results in the management of advanced primary congenital glaucoma in a rural pediatric population. *Ophthalmology.* 2011; 118:231-235. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.027
61. Huang J.L., Huang J.J., Zhong Y.M., Guo X.X. et al. Surgical outcomes of trabeculotomy in newborns with primary congenital glaucoma. *Chin Med J.* 2016; 129:2178-2183. doi: 10.4103/0366-6999.189925
62. Bayoumi N.H. Deep sclerectomy in pediatric glaucoma filtering surgery. *Eye.* 2012; 26:1548-1553. doi: 10.1038/eye.2012.215
63. Sood D., Rathore A., Sood I., Singh G. et al. Long-term outcome of combined trabeculotomy-trabeculectomy by a single surgeon in patients with primary congenital glaucoma. *Eye.* 2018; 32(2):426-432. doi: 10.1038/eye.2017.207
64. Al-Hazmi A., Awad A., Zwaan J., Al-Mesfer S.A. et al. Correlation between surgical success rate and severity of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89:449-453. doi: 10.1136/bjo.2004.047761
65. Chen T.C., Chen P.P., Francis B.A., Junk A.K. et al. Pediatric glaucoma surgery: a report by the American Academy Of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2014; 121(11):2107-2115. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.010.
66. Temkar S., Gupta S., Sihota R., Sharma R. et al. Illuminated microcatheter circumferential trabeculotomy versus combined trabeculotomy-trabeculectomy for primary congenital glaucoma: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol.* 2015; 159(3): 490-497. doi: 10.1016/j.ajo.2014.12.001
67. Grehn F. New horizons in congenital glaucoma surgery. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96(1):7-8. doi: 10.1111/aos.13589
68. Toshev A.P., Much M.M., Klink T., Pfeiffer N. et al. Catheter-assisted 360-degree trabeculotomy for congenital glaucoma. *J Glaucoma.* 2018; 27(7):572-577. doi: 10.1097/jig.0000000000000966
69. Ishida K., Mandal A.K., Netland P.A. Glaucoma drainage implants in pediatric patients. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005; 18(3):431-442. doi: 10.1016/j.ohc.2005.05.009
70. Al-Omairi A.M., Al Ameri A.H., Al-Shahwan S., Khan A.O. et al. Outcomes of Ahmed glaucoma valve revision in pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2017; 183:141-146. doi: 10.1016/j.ajo.2017.09.015
71. Molteno A.C. Children with advanced glaucoma treated by draining implants. *S Afr Arch Ophthalmol.* 1973; 1:55.
72. Mandalos A., Tailor R., Parmar T., Sung V. The long-term outcomes of glaucoma drainage device in pediatric glaucoma. *J Glaucoma.* 2016; 25(3):189-195. doi: 10.1097/jig.0000000000000164
73. Razeghinejad M.R., Kaffashan S., Nowroozadeh M.H. Results of Ahmed glaucoma valve implantation in primary congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2014; 18(6):590-595. doi: 10.1016/j.jaapos.2014.08.008
74. Bely Yu.A., Molotkova I.A., Erokhina Ye.V. Surgical aspects of implanting Ahmed drainage in children with congenital glaucoma. *Prakticheskaja medicina.* 2012; 59(2):9-12. (In Russ.).
75. Pakravan M., Esfandiari H., Yazdani S., Doozandeh A. et al. Clinical outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation in pediatric glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2018; doi: 10.1177/1120672118761332
76. Fu G.L., Alexander J.L., Saeedi O.J. Persistent corneal edema associated with subconjunctival 5-fluorouracil in an infant with primary congenital glaucoma. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus.* 2016; 22(53):54-57. doi: 10.3928/01913913-20161003-01
77. Shields M.B. Cyclodestructive surgery for glaucoma: past, present and future. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1985; 83:285-303. PMID: PMC1298702
78. Neely D.E., Plager D.A. Endocyclophotocoagulation for management of difficult pediatric glaucomas. *J AAPOS.* 2001; 5(4):221-229. doi: 10.1067/mpa.2001.116868
79. Aquino M.C., Barton K., Tan A.M., Sng C. et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 43(1):40-46. doi: 10.1111/ceo.12360.
80. Guo C., Wu Y., Xu L., Li M. et al. Evaluation of preoperative speed of progression and its association with surgical outcomes in primary congenital glaucoma patients: a retrospective study. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17(1):170. doi: 10.1186/s12886-017-0565-5
81. Chan J.Yu.Y., Choy B.N.K., Alex L.K. Ng, Shum J. W.H. Review on the management of primary congenital glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2015; 9(3):92-99. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1192
82. Ben-Zion I., Tomkins O., Moore D.B., Helveston E.M. Surgical results in the management of advanced primary congenital glaucoma in a rural pediatric population. *Ophthalmology.* 2011; 118:231-235. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.027

Поступила / Received / 12.03.2019



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

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



ПОЛНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЙ

ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ СЕТЧАТКИ



РЕТИНАЛАМИН®

- Тканеспецифичный биорегулятор с уникальным полипептидным составом^{1,2}
- Обладает интегративным ретинопротекторным и ангиопротекторным действием^{1,2}
- Имеет расширенный комплекс офтальмологических показаний¹

GEROPHARM.RU

 **ГЕРОФАРМ**

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РЕТИНАЛАМИН®. Рег. уд. ЛС-000684 от 05.02.2016.
2. Трофимова С.В. Возрастные особенности регуляторного действия пептидов при пигментной дегенерации сетчатки (экспериментально-клиническое исследование // дисс. ...докт. мед. наук: 14.00.53; 14.00.08. – СПб, 2003. – 212 с.