

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

National Journal of Glaucoma

№ 2 / Том 19 / 2020



В НОМЕРЕ:

Морфология изменения рефракции
после антиглаукомных операций

Комплаентность и персистентность при глаукоме
с позиции офтальмолога

Влияние вискоэластиков на офтальмотонус
после факоемульсификации

Терапия неоваскулярной глаукомы

Дренажи в хирургии глаукомы



ПРОЛАТАН®

5 ЛЕТ продаж в России¹



- Проведены 6 наблюдательных клинических исследований ведущими глаукоматологами России²⁻⁷
- Доказаны гипотензивная, нейропротективная активность, способность улучшать биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза²⁻⁷
- Подтверждена терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату^{3,5}
- Входит в TOP-5 выписки современных антиглаукомных препаратов⁹



РУ: ЛП-005287
Отпускается по рецепту врача

1. База данных Alpharm. 2. Огородничкова В.Ю., Нефёдов Н.А., Александрова Л.А., Куроедов А.В. Пилотное исследование клинической эффективности различных дженериков латанопроста 0,005% при их применении у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. // РМЖ «Клиническая офтальмология» №3, 2014, стр. 139-142. 3. Егоров Е.А., Селезнёв А.В. Пролатан® (латанопрост 0,005%) в лечении первичной открытоугольной глаукомы // РМЖ «Клиническая офтальмология» №1, 2015, стр. 11-16. 4. Захарова М.А., Куроедов А.В. и соавт. Исследование клинической эффективности дженерика латанопроста 0,005% в составе комбинированной терапии первичной открытоугольной глаукомы. // Национальный журнал глаукома №1, 2017, стр. 16-21. 5. Петров С.Ю. и соавт. Эффективность и безопасность дженериковых препаратов гипотензивного действия. // Национальный журнал глаукома, 2017, №2, стр. 64-69. 6. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. и соавт. Дифференциальный подход к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. // Национальный журнал глаукома №3, 2017, стр. 12-17. 7. Антонов А.А. и соавт. Исследование биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза на фоне терапии латанопростом. // Национальный журнал глаукома 2018, №1. 8. База данных Alpharm, MAT_Feb'20, Av.sale price, Retail channel. Цена Пролатан №1 = 464 руб, что на 28,3% дешевле оригинатора (647 руб) и на 4,3% дешевле средней цены за упаковку латанопрост №1. (485 руб). Цена Пролатан №3 = 1112 руб, что на 29,5% дешевле оригинатора (1578 руб) и на 4,0% дешевле средней цены за упаковку латанопрост №3 (1157 руб). 9. База данных Prindex 3 кв. 2019.



ООО «Сентисс Рус»
115432, Москва, Проектируемый
4062-й проезд, д. 6, стр. 16, этаж 4, ном. 12
sentiss.ru, detskoezrenie.ru

МАТЕРИАЛ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Оригинальные статьи

Волжанин А.В., Петров С.Ю., Рыжкова Е.Г.,
Сафонова Д.М., Аверич В.В.

Морфологические основы изменения рефракции
после антиглаукомных операций фистулизирующего типа 3

Ловпаче Дж.Н., Завадский П.Ч., Зверева О.Г., Куроедов А.В.,
Дорофеев Д.А., Селезнев А.В., Бакунина Н.А., Барышникова Д.А.,
Феллер О.Е., Зубашева С.А., Хашегульгова Р.Ш., Ивачев Е.А.,
Сиденко Т.А., Рамазанова А.М., Пшеницына Е.С., Газизова И.Р.,
Трунова Е.Б., Морозова И.В., Павлюченко О.В., Гетманова А.М.,
Нагорнова З.М., Рожко Ю.И., Брежнев А.Ю., Петров С.Ю.,
Онуфрийчук О.Н., Шапошникова И.В., Семенова И.И.,
Городничий В.В., Гапонько О.В., Кондракова И.В., Воронова Н.Н.,
Дюкарева Ю.Ф., Шахалова А.П., Исаков И.Н., Мяконькая О.С.

Комплаентность и персистентность у пациентов с первичной
открытоугольной глаукомой с позиции офтальмолога 11

Петров С.Ю., Волжанин А.В., Рыжкова Е.Г.,
Сафонова Д.М., Аверич В.В.

Сравнительный анализ анатомо-топографических
и рефракционных изменений после операций фильтрующего
и фистулизирующего типов 23

Лоскутов И.А., Корнеева А.В.

Влияние отечественных вискоэластиков на уровень
офтальмотонуса после факоэмульсификации 31

Егоров Е.А., Петров С.Ю., Городничий В.В., Куроедов А.В.,
Алексеев В.Н., Амиров А.Н., Балалин С.В., Басинский С.Н.,
Бикбов М.М., Ботабекова Т.К., Брежнев А.Ю., Веселовская З.Ф.,
Волкова Н.В., Газизова И.Р., Галимова В.У., Гусаревич О.Г.,
Джумова М.Ф., Дозадова Л.П., Егоров В.В., Еричев В.П., Иванова Н.В.,
Имшенецкая Т.А., Каменских Т.Г., Карлова Е.В., Кушниц В.Н.,
Лебедев О.И., Марченко Л.Н., Садыкова Д.Н., Собянин Н.А.,
Страхов В.В., Черных В.В., Экгардт В.Ф., Юрьева Т.Н.

Тонометрическое внутриглазное давление у взрослого
населения: популяционное исследование 39

Обзор литературы

Антонов А.А., Козлова И.В., Витков А.А.

Максимальная медикаментозная терапия глаукомы —
что есть в нашем арсенале? 51

Еричев В.П., Витков А.А.

Клиническая оценка фиксированной комбинации
аналогов простагландинов и бета-адреноблокаторов 59

Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Тарасов М.С., Дербенева А.С.

Первичная открытоугольная глаукома у пациентов
с сахарным диабетом: патогенетические и клинические
параллели развития 66

Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Смирнова Е.А., Елисеева М.А.,
Старостина А.В.

Терапия неоваскулярной глаукомы 76

Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Молоткова И.А., Жуков С.С.

Дренажи в хирургии глаукомы 88

Фото на обложке:

1. Фото переднего отрезка глаза с неоваскуляризацией.
2. Esnoper-Clip — новый неабсорбируемый складной имплантат для увеличения трабекулярного и увеосклерального оттока.

Editor-in-chief

Erich 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)

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 (Danmark)

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 2020.

Circulation 1000 copies.

Published by the LLC «Publishing house «April».

© «Natsional'nyi zhurnal glaukoma», 2020

Editorial Office address:Scientific Research Institute of Eye Diseases
119021, Rossolimo str., 11, Moscow, Russia
Tel.: +7 (499) 248-74-43E-mail: postmaster@glaucomajournal.ru
http://eng.glaucomajournal.ru/**Publishing House address:**107023 Moscow, Zhuravleva square,
build. 10, office 202.

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

E-mail: aprilpublish@mail.ru

Printed by «Print service».

Original articles

- Volzhanin A.V., Petrov S.Yu., Ryzhkova E.G., Safonova D.M., Averich V.V.
Morphologic basis of the refraction shift after penetrating
glaucoma surgery 3
- Lovpache D.N., Zavadski P.Ch., Zvereva O.G., Kuroyedov A.V.,
Dorofeev D.A., Seleznev A.V., Bakunina N.A., Barychnikova D.A.,
Feller O.E., Zubasheva S.A., Shachegulgova R.Ch., Ivachev E., Sidenko T.A.,
Ramazanov A.M., Pchenitsyna E.S., Gazizova I.R., Trunova E.B.,
Morozova I.B., Pavluchenko O.V., Getmanova A.M., Nagornova Z.M.,
Rozhko Yu.I., Brezhnev A.Yu., Petrov S.Yu., Onufriichuk O.N.,
Shaposhnikova I.V., Semenova I.I., Gorodnichy V.V., Gaponko O.V.,
Kondrakova I.V., Voronova N.N., Dukareva Y.F., Shachalova A.P.,
Isakov I.N., Myakonkaya O.S.
- Compliance and persistence in patients with primary
open-angle glaucoma through the doctor opinions 11
- Petrov S.Yu., Volzhanin A.V., Ryzhkova E.G., Safonova D.M., Averich V.V.
- Comparison of the anatomical, topographic and refractive
shift in the eyes after the penetrating and non-penetrating
glaucoma surgery 23
- Loskoutov I.A., Korneeva A.V.
- The influence of new ophthalmic viscoelastic devices on the level
of intraocular pressure after phacoemulsification 31
- Egorov E.A., Petrov S.Yu., Gorodnichy V.V., Kuroyedov A.V., Alekseev V.N.,
Amirov A.N., Balalin S.V., Basinskiy S.N., Bikbov M.M., Botabekova T.K.,
Brezhnev A.Yu., Veselovskaya Z.F., Volkova N.V., Gazizova I.R., Galimova V.U.,
Gusarevich O.G., Jumova M.F., Dogadova L.P., Egorov V.V., Erichev V.P.,
Ivanova N.V., Imshenetskaya T.A., Kamenskikh T.G., Karlova E.V.,
Kushnir V.N., Lebedev O.I., Marchenko L.N., Sadykova D.N., Sobianin N.A.,
Strakhov V.V., Chernykh V.V., Ekgardt V.F., Yurieva Yu.N.
- Tonometric intraocular pressure in adult population:
a population study 39

Reviews

- Antonov A.A., Kozlova I.V., Vitkov A.A.
- Maximum medical therapy for glaucoma —
what is in our arsenal? 51
- Erich V.P., Vitkov A.A.
- Clinical evaluation of a fixed combination of prostaglandin
analogues and beta-blockers 59
- Fursova A.Zh., Gamza Y.A., Tarasov M.S., Derbeneva A.S.
- Primary open-angle glaucoma in patients with diabetes mellitus:
pathogenetic and clinical parallels of development 66
- Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Smirnova E.A., Eliseeva M.A.,
Starostina A.V.
- Neovascular glaucoma treatment 76
- Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Molotkova I.A., Zhukov S.S.
- Drainage devices in glaucoma surgery 88

Cover photos:

1. Photo of the anterior segment of the eye with neovascularization.
2. ESNOPER-Clip — a new non-absorbable foldable implant to increase trabecular and uveoscleral outflow.

Морфологические основы изменения рефракции после антиглаукомных операций фистулизирующего типа

Волжанин А.В., аспирант отдела глаукомы;

Петров С.Ю., д.м.н., главный научный сотрудник отдела глаукомы;

Рыжкова Е.Г., младший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии;

Сафонова Д.М., к.м.н., младший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии;

Аверич В.В., к.м.н., младший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений.

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

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Волжанин А.В., Петров С.Ю., Рыжкова Е.Г., Сафонова Д.М., Аверич В.В.

Морфологические основы изменения рефракции после антиглаукомных операций фистулизирующего типа.

Национальный журнал глаукома. 2020; 19(2):3-10.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить морфологические основы рефракционного сдвига, происходящего после фистулизирующей антиглаукомной хирургии.

МЕТОДЫ. В исследование включены 45 больных с декомпенсированной первичной открытоугольной глаукомой, которым была проведена синустрабекулэктомия (СТЭ). Пациентов обследовали до операции, через 1 неделю, 1 и 3 месяца.

Проводили визометрию, определение внутриглазного давления (ВГД) и биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза, определение биометрических параметров — величины переднезадней оси (ПЗО), глубины передней камеры (ПК), толщины хрусталика (ТХ), ширины зрачка (ШЗр). Исследовали рефракцию глаза и кератометрические показатели — кривизну роговицы в сильном (R1) и слабом (R2) меридианах, среднюю кривизну (Avg), а также уровень роговичного цилиндра.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Большинство значимых изменений происходят через 1 неделю. После операции на протяжении всего периода наблюдения происходит миопизация: показатель сферы увеличивается с $-0,2$ $[-1,19; 1,25]$ до $-0,68$ $[-2,61; -0,32]$ дптр к 3-му месяцу. На 1-й неделе после операции цилиндрический компонент увеличивается с $-0,54$ до $-1,13$ дптр, затем он возвращается к прежним значениям ($-0,62$ $[-1,6; -0,28]$ дптр на 3-й месяц). Роговичный цилиндр коррелирует с общим до 1 месяца после операции, затем он вновь увеличивается до $-1,13$ $[-1,81; -0,94]$ дптр на 3-й месяц. На протяжении всего периода наблюдения преобладает прямой астигматизм.

R1 и R2 изменяются почти симметрично, что затрудняет анализ генеза роговичного цилиндра.

ВГД снижается в среднем с $24,8$ $[21,2; 29,0]$ до $9,2$ $[4,95; 16,2]$ мм рт.ст. на 1 неделю, затем оно находится в пределах $10-17$ мм рт.ст. Динамика показателей биомеханики (гистерезис (CH), фактор резистентности роговицы (CRF)) соответствует уменьшению напряженности фиброзной оболочки глаза при компенсации ВГД после СТЭ.

Длина ПЗО в сроки через 1 неделю уменьшилась в среднем на $0,11$ $[0,06; 0,22]$ мм, затем наблюдался недостоверный тренд к восстановлению ее. На 1 неделю глубина ПК уменьшилась с $2,45$ $[2,23; 2,64]$ до $2,39$ $[1,95; 2,65]$ мм, также с недостоверным обратным трендом в дальнейшем. Ширина зрачка на 1 неделю увеличилась с $3,03$ $[2,69; 3,38]$ до $3,63$ $[2,20; 4,06]$ мм; затем зрачок наполовину вернулся к начальному состоянию.

Показатель сферического компонента рефракции обратно коррелирует с величиной ПЗО и ПК. Общий цилиндр коррелирует с роговичным, его сдвиг коррелирует со сдвигом роговичного цилиндра и более слабо обратно коррелирует с исходным цилиндром.

ВЫВОДЫ. После СТЭ происходит миопизация с переходящим астигматизмом. Рефракционный сдвиг зависит преимущественно от биометрических параметров глаза. Индуцированный астигматизм имеет роговичный характер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, синустрабекулэктомия, рефракция, астигматизм.

Для контактов:

Волжанин Андрей Вячеславович, e-mail: avolzhanin@mail.ru

ENGLISH

Morphologic basis of the refraction shift after penetrating glaucoma surgery

VOLZHANIN A.V., postgraduate student of Glaucoma Department;

PETROV S.YU., Med.Sc.D., senior research associate of Glaucoma Department;

RYZHKOVA E.G., junior research associate of the Department of Modern Treatment Methods in Ophthalmology;

SAFONOVA D.M., Ph.D., junior research associate of the Department of Modern Treatment Methods in Ophthalmology;

AVERICH V.V., Ph.D., junior research associate of the Refractive Disorders Department.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Volzhanin A.V., Petrov S.Yu., Ryzhkova E.G., Safonova D.M., Averich V.V. Morphologic basis of refraction shift after penetrating glaucoma surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):3-10.

Abstract

PURPOSE: To study the morphological basis of a refraction shift that occurs after penetrating glaucoma surgery.

METHODS: The study included 45 patients with progressive primary open-angle glaucoma, who underwent trabeculectomy. We examined patients prior to surgery, one week, one month and three months after the surgery.

The patients underwent visual acuity check, tonometry, measurements of biomechanical properties of the fibrous tunic of the eye, its axial length (AL), anterior chamber depth (ACD), lens thickness (LT) and pupil width. Refractometry and keratometry were also performed, including corneal curvature in steep and flat meridians (R1, R2), its average curvature (Ave), and the corneal cylinder.

RESULTS: Most of the significant changes occurred during the first week after surgery. Myopic shift continued to develop during the whole observation period: sphere increased from -0.2 [-1.19; 1.25] diopters to -0.68 [-2.61; -0.32] diopters by the third month. During the first week the cylinder increased from -0.54 diopters to -1.13 diopters, returning to previous condition by month 3 (-0.62 [-1.6; -0.28] diopters). Corneal cylinder value correlated with total astigmatism up to the end of the first month, then it increased again up to -1.13 [-1.81; -0.94] diopters by month 3. During all the observation period regular astigmatism

prevailed, R1 and R2 changed in tandem, which complicated the analysis of corneal cylinder genesis.

Intraocular pressure (IOP) decreased from 24.8 [21.2; 29.0] to 9.2 [4.95; 16.2] mm Hg during the first week, then it remained within the range of 10-17 mm Hg. Change of biomechanical properties (corneal hysteresis, corneal resistance factor) showed the decrease of the fibrous tunic inner tension, consequent to IOP compensation after surgery.

AL decreased by 0.11 [0.06; 0.22] mm during the first week, then it showed an insignificant opposite trend. Simultaneously ACD decreased from 2.45 [2.23; 2.64] to 2.39 [1.95; 2.65] mm, also followed by a subsequent insignificant opposite trend. Pupil width during the first week increased from 3.03 [2.69; 3.38] to 3.63 [2.20; 4.06] mm; then the pupil resumed its diameter by half.

The spherical component had a negative correlation with AL and ACD. Total astigmatism correlated with the corneal one. Its delta correlated with the delta of the corneal cylinder power and, more weakly, with the preoperative cylinder power.

CONCLUSION: A myopic shift with temporary astigmatism occurs after trabeculectomy. The refraction shift depends mostly on the biometric parameters of the eye. Induced astigmatism is mostly corneal in nature.

KEYWORDS: glaucoma, trabeculectomy, refraction, astigmatism.

Глаукома является одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в мире: в 2013 году в мире насчитывалось 64,3 млн больных глаукомой, к 2040 году это число может возрасти до 111,8 млн [1]. Несмотря на прогресс в диагностике и лечении, в настоящее время продолжается ухудшение качества жизни больных и рост инвалидизации вследствие поражения зрения из-за глаукомы [2]. Единственным доказанным вариантом лечения глаукомы на сегодняшний день является снижение внутриглазного давления (ВГД) до уровня

целевого, что приводит к предотвращению дальнейшей гибели клеток сетчатки и сохранению зрительных функций [3, 4]. Наряду с фармакотерапией и лазерным лечением глаукомы, эффективным методом снижения ВГД является фистулизирующая хирургия, направленная на создание новых путей оттока для внутриглазной жидкости.

Наиболее распространенным вариантом фистулизирующей хирургии является синустрабекулэктомия (СТЭ), в ходе которой инициируется отток внутриглазной жидкости под конъюнктиву через

склеральную фистулу и склеральный лоскут, выполняющий роль клапана. Несмотря на зависимость долгосрочной эффективности СТЭ от ряда факторов, её результат может сохраняться на протяжении десятков лет [5, 6]. Однако, несмотря на то что при успешной СТЭ сохранение зрения и отмена ежедневных инстилляций гипотензивных препаратов очевидно способствуют достижению цели лечения, возможные побочные эффекты операции могут существенно влиять на качество жизни больных и приводить к отказу от хирургического лечения. Это особенно актуально в условиях снижения хирургической активности в лечении глаукомы, наблюдающегося в последние годы [7]. Одним из распространенных побочных эффектов антиглаукомной хирургии является индуцированный рефракционный сдвиг в раннем послеоперационном периоде, обусловленный изменением основных биометрических показателей глаза из-за вмешательства в макроструктуру его фиброзной оболочки.

Несмотря на кажущуюся малозначимость по сравнению с гибелью клеток сетчатки из-за глаукомы, рефракционная ошибка значительно влияет на трудоспособность и качество жизни [8-10]. На сегодняшний день существует единственное исследование, посвященное изменению качества жизни, связанного со зрением (VR-QOL, Vision-Related Quality Of Life) после антиглаукомной операции: авторы оценивают ухудшение как незначительное, однако после дооперационного анкетирования следующее было проведено только через 3 месяца после вмешательства [11]. Индуцированный рефракционный сдвиг как таковой известен давно: так, в 1869 году Snellen при экстракции катаракты выполняет роговичный разрез перпендикулярно сильному меридиану для коррекции астигматизма [12]. Однако широкое изучение изменения рефракции после антиглаукомной хирургии началось с публикации Hugkulstone 1993 года, в которой было описано, что СТЭ, в отличие от катарактальной хирургии, приводит к укручению вертикального меридиана роговицы с развитием прямого астигматизма [13]. Также в последние годы были опубликованы обзоры литературы, объединяющие данные об изменении биометрических параметров глаза после антиглаукомной хирургии [14-16]. Однако, несмотря на ряд выдвинутых теорий, были предприняты лишь единичные попытки показать связь между изменением рефракции и сдвигом биометрических показателей глаза.

Материалы и методы

В исследование были включены больные с декомпенсированной первичной открытоугольной глаукомой II и III стадий (19 и 26 случаев соответственно). В исследовании были использованы данные 45 больных (45 глаз), у которых СТЭ прошла успешно. Средний возраст больных составил $68 \pm 6,9$ года;

мужчин — 21, женщин — 24. Планируемое хирургическое вмешательство у исследуемых пациентов было первичным на оперируемом глазу. Подавляющее большинство пациентов использовали местную гипотензивную терапию из 2-4 лекарственных средств в среднем в течение 6 месяцев.

СТЭ выполняли по стандартной методике с доступом через лимбальный разрез конъюнктивы. Выкраивали склеральный лоскут размером 5×5 мм, с помощью парацентеза снижали офтальмотонус для предотвращения перепада давления в момент перфорации. После создания фистулы ушивали склеральный лоскут двумя узловыми швами (полипропилен 8/0), затем по той же методике ушивали конъюнктиву. После операции проводили стандартную местную противовоспалительную терапию на протяжении не менее месяца.

До включения в исследование всем пациентам проводили офтальмологическое обследование: визометрию, статическую периметрию, тонометрию, офтальмоскопию, биомикроскопию, оптическую когерентную томографию. Дополнительные обследования для данной работы проводили до операции, через 1 неделю, 1 и 3 месяца.

С помощью прибора Ocular Response Analyzer (ORA) («Reichert», США; бессрочный регистрационный номер ФСЗ 2008/03079 от 27.11.2008) исследовали ВГД и биомеханические особенности фиброзной оболочки. Оценивали IOPcc, IOPg (ВГД с поправкой на жесткость роговицы и ВГД, приведенное к измерению по Гольдману), CH (corneal hysteresis, роговичный гистерезис), CRF (corneal resistance factor, фактор резистентности роговицы).

С помощью aberromетра OPD Scan ARK-10000 («Nidek», Япония; бессрочный регистрационный номер ФСЗ 2012/12617 от 02.08.2012) получали данные рефрактометрии (сфера, цилиндр, ось) и кератометрии (кривизна сильного (R1) и слабого меридиана (R2), средняя кривизна (Avg), роговичный цилиндр).

Исследовали глубину передней камеры (ПК) и ширину зрачка с помощью шаймпфлюг-камеры Pentacam («Oculus Inc.», США; бессрочный регистрационный номер ФСЗ 2008/00005 от 28.01.2008); переднезаднюю ось (ПЗО) и толщину хрусталика (TX) измеряли с помощью бесконтактного оптического биометра Tomey OA-2000 («Tomey GmbH», Германия; бессрочный регистрационный номер ФСЗ 2011/08923 от 31.01.2011). Оптический биометр работает по принципу, схожему с таковым у оптического когерентного томографа, и в качестве точки отчета использует внутреннюю пограничную мембрану; в отличие от контактных ультразвуковых методов, нивелирует влияние исследователя и обеспечивает большую повторяемость результатов.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2013 (базовая описательная статистика; версия программы 15.0.5153.1000) и IBM SPSS Statistics

Таблица 1. Динамика ВГД и биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза по данным ORA, мм рт.ст. (медиана, Q25%, Q75%)

Table 1. Change of IOP and biomechanical properties of the fibrous tunic of the eye, obtained with ORA, mm Hg (median, Q25%, Q75%)

Показатели Indicators	До опер. Baseline	1 неделя Week 1	1 месяц Month 1	3 месяца Month 3
IOPcc	26,20 [22,03; 29,70]	8,95 [5,17; 15,73]	14,20 [10,20; 17,18]	13,65 [11,00; 15,36]
IOPg	24,20 [20,75; 29,28]	7,35 [2,08; 11,55]	11,45 [7,13; 14,63]	11,65 [9,28; 13,58]
CRF	11,20 [9,68; 11,98]	8,20 [5,36; 9,63]	8,25 [6,93; 9,45]	8,50 [7,65; 9,80]
CH	8,05 [6,73; 9,15]	9,80 [8,60; 11,23]	9,05 [8,20; 10,08]	9,15 [8,63; 10,40]

Таблица 2. Динамика биометрических показателей, мм (медиана, Q25%, Q75%)

Table 2. Change of biometrical properties, mm (median, Q25%, Q75%)

Показатели Indicators	До опер. Baseline	1 неделя Week 1	1 месяц Month 1	3 месяца Month 3
ПЗО / AL	23,71 [22,80; 24,16]	23,64 [22,66; 24,18]	23,70 [22,70; 24,11]	23,99 [23,31; 24,54]
ПК / ACD	2,49 [2,24; 2,64]	2,39 [1,95; 2,65]	2,42 [2,24; 2,70]	2,56 [2,28; 3,17]
TX / Lens thickness	4,13 [3,78; 4,45]	4,14 [3,51; 4,76]	4,17 [3,89; 4,46]	4,12 [3,87; 4,71]
ШЗр / Pupil width	3,04 [2,69; 3,39]	3,58 [3,19; 3,98]	3,32 [3,04; 3,85]	3,20 [2,71; 3,96]

(статистическая обработка; версия программы 21.0.0.0). Для оценки значимости изменений использовали двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок; корреляции определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости был принят не превышающий 0,05.

Результаты

Полученные данные, кроме остроты зрения, не принадлежат нормальному распределению и представлены в формате Ме [Q25%; Q75%].

Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) у пациентов до операции составляла в среднем $0,71 \pm 0,09$ и не изменялась в течение периода наблюдения. Однако некорректированная острота зрения (НКОЗ), составившая изначально $0,65 \pm 0,08$, снизилась на 1 неделе до $0,34 \pm 0,12$. После этого наблюдался тренд к её восстановлению, но к 3 месяцу НКОЗ восстановилась только у 37 больных из 45.

В табл. 1-3 и на рис. 1-4 представлены исследуемые параметры во всех сроках наблюдения. Помимо остроты зрения, остальные значимые изменения

среди других показателей были выявлены только на 1-й неделе. Достоверно ($p < 0,005$) изменяются ВГД и биомеханические показатели, ПЗО, ширина зрачка, глубина передней камеры, сферический компонент рефракции, общий и роговичный цилиндры. Толщина хрусталика, ось цилиндра и кератометрические показатели (R1, R2, Avg) не претерпевают значимых изменений.

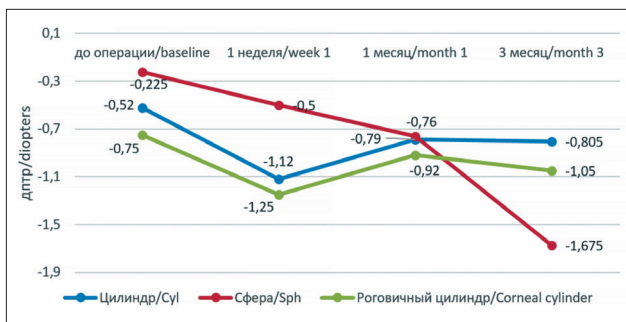
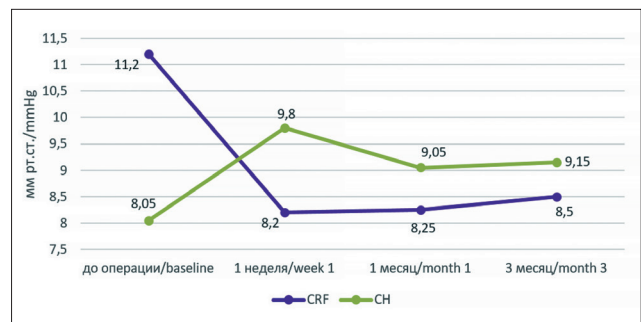
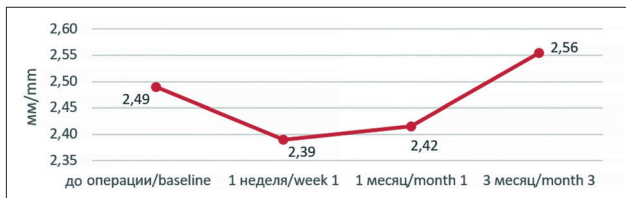
Проведен компонентный анализ корреляции рефракционных показателей с остальными параметрами. Выявлена прямая корреляция сферы с её исходным показателем (коэфф. 0,791) и обратная корреляция средней степени как с ПЗО и ПК на 1 неделю (коэфф. -0,767 и -0,415), так и со значениями ПЗО и ПК до операции (коэфф. -0,699 и -0,458). Выявлена также слабая обратная зависимость сферического компонента рефракции от исходной диоптрийности сильного меридиана (коэфф. -0,355). Величина сдвига сферы демонстрирует слабую обратную связь с величиной сдвига цилиндра (коэфф. -0,416).

Цилиндр демонстрирует среднюю корреляцию с роговичным цилиндром (коэфф. 0,589) и более слабую — с величиной изменения роговичного цилиндра (коэфф. 0,418).

Таблица 3. Динамика рефракционных и кератометрических показателей

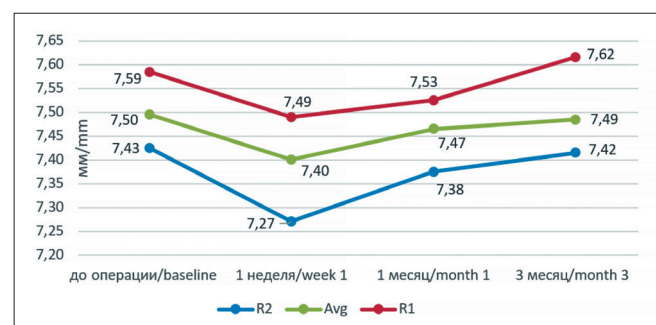
Table 3. Change of refraction and keratometry

Показатели Indicators	До опер. Baseline	1 неделя Week 1	1 месяц Month 1	3 месяца Month 3
Сфера / Sph	-0,23 [-1,29; 1,25]	0,50 [-2,25; -1,20]	-0,76 [-2,45; 0,29]	-1,68 [-2,43; -0,3]
Цилиндр / Cyl	-0,52 [-1,05; -0,15]	-1,12 [-1,75; -0,52]	-0,79 [-1,52; -0,40]	-0,81 [-1,70; -0,32]
Ось / Axis	87,0 [47,7; 107,0]	76,0 [24,0; 112,0]	81,0 [26,3; 113,0]	85,5 [12,5; 132,0]
R1	7,59 [7,35; 7,78]	7,49 [7,25; 7,70]	7,53 [7,36; 7,70]	7,62 [7,42; 7,96]
R2	7,43 [7,24; 7,63]	7,27 [7,11; 7,57]	7,38 [7,22; 7,62]	7,42 [7,12; 7,68]
Avg	7,50 [7,31; 7,70]	7,40 [7,21; 7,66]	7,47 [7,30; 7,65]	7,49 [7,32; 7,63]
Роговичный цилиндр Corneal cylinder	-0,75 [-0,94; -0,42]	-1,25 [-2,12; -0,79]	-0,92 [-1,36; -0,41]	-1,05 [-1,87; -0,91]

Рис. 1. Динамика показателей рефракции
Fig. 1. Refraction changeРис. 2. Динамика биомеханических показателей
Fig. 2. Change of biomechanic parametersРис. 3. Динамика глубины передней камеры
Fig. 3. Change of anterior chamber depthРис. 4. Динамика ПЗО
Fig. 4. Change of axial length

В свою очередь, величина сдвига цилиндра обратно зависит от исходного цилиндра (коэфф. -0,460). Также величина сдвига цилиндра связана с величиной сдвига роговичного цилиндра (коэфф. 0,574). Также сдвиг цилиндра слабо коррелирует с показателями ИОРсс и ПК на 1 неделю (коэфф. 0,375 и 0,336).

Не выявлено значительных (коэффициент корреляции больше 0,5) зависимостей роговичного цилиндра и его сдвига от других факторов; тем не менее отмечена слабая связь его сдвига с дельтой ВГД (коэфф. 0,373 для ИОРсс). Кератометрические показатели (R1, R2, Avg) демонстрируют сложные взаимосвязи друг от друга и от величин сдвига друг друга

Рис. 5. Динамика кератометрических показателей
Fig. 5. Keratometry change

со средней и высокой степенью достоверности. Вместе с тем не выявлено их значительных зависимостей от других параметров: так, R2 показывает слабую обратную связь с ПЗО до операции и через 1 неделю (коэфф. 0,380 и 0,395), его дельта слабо коррелирует от исходной глубины ПК (коэффициент -0,361).

В свою очередь, величина изменения ПЗО через 1 неделю зависела от величины изменения ВГД (коэфф. 0,729). Также отмечена слабая (коэфф. 0,454) связь сдвига ПЗО от исходного ВГД; более сильная связь наблюдается между сдвигом ПЗО и ВГД на 1-й неделе (коэфф. 0,615). Глубина ПК связана как с исходным значением ПЗО, так и с ПЗО на 1-й неделе (коэфф. 0,676 и 0,764); величина изменения ПК слабо коррелирует с величиной изменения ПЗО (коэфф. 0,456).

Ширина зрачка в эти сроки обратно зависела от изменения глубины ПК (коэфф. -0,407).

Обсуждение

Полученные нами кераторефрактометрические результаты соотносятся с таковыми в аналогичных исследованиях и описанными в опубликованных ранее обзорах [14-16]. Мы наблюдали уменьшение кривизны роговицы после СТЭ как в сильном, так и в слабом меридианах. В большинстве работ определяется укручение вертикального меридиана с развитием прямого астигматизма, при этом в ряде случаев эти изменения сопровождались уплощением горизонтального меридиана [17]. В отдельных исследованиях отмечается, напротив, развитие обратного астигматизма [18, 19]. По данным обзора М. Pakravan et al., в среднем по данным исследований индуцированный астигматизм к третьему месяцу составляет $0,81 \pm 1,08$ дптр и сохраняется в сроки до года, что соответствует нашим показателям на 3 месяц [14]. Delbeke et al. выявили зависимость развития астигматизма от снижения ВГД [20]; по нашим данным, эта связь очень слабая. Также мы выявили корреляции от слабой до средней относительно абсолютных значений и значений сдвига общего и роговичного цилиндра; возможно, это является признаком наличия других причин развития астигматизма после операции, помимо изменения формы роговицы.

По данным обзора предшествующих исследований, бесконтактные методы определения ПЗО дают более плавную кривую её динамики, чем контактные ультразвуковые методы, особенно в раннем послеоперационном периоде при возможной гипотонии [15]. В исследованиях с применением IOL-Master среднее уменьшение ПЗО составляло 0,1-0,15 мм, что соотносится с нашими изменениями, не учитывая обнаруженное нами достоверное увеличение ПЗО на 3 месяц [21-23]. По нашим данным, снижение ПЗО зависит от величины изменения ВГД в раннем послеоперационном периоде.

Хотя СТЭ считается фактором риска прогрессирования катаракты, на текущий момент изменения хрусталика после СТЭ недостаточно изучены. Мы не обнаружили значимых изменений в толщине хрусталика после СТЭ, однако в другой работе было определено утолщение хрусталика в среднем на 0,07 мм, что вкпе с возможным его смещением вперед из-за спазма цилиарного тела, вызванного послеоперационной гипотонией, может обосновывать миопический сдвиг [14].

По данным обзора имеющихся работ, максимальное обмельчание ПК происходит в сроки от нескольких дней до двух недель после операции. Далее глубина ПК может как стабилизироваться, так и остаться мельче на 0,03-0,11 мм на протяжении многих лет [14, 15]. По нашим данным, максимальное уменьшение ПК происходит в течение первой недели (2,39 [41,95; 2,65] мм) с недостоверной тенденцией к обратному развитию в дальнейшем. Мы выявили взаимосвязь глубины ПК от ПЗО как до, так и после вмешательства, а также слабую связь обмельчания ПК с расширением зрачка, что также может вносить свой вклад в ухудшение зрения. Cunliffe et al. обнаружили, что изменение глубины ПК на 1 мм приводит к изменению сферы приблизительно на 2 дптр [17]; по нашим данным, эта связь существует, но она менее выражена, чем связь сферы с ПЗО.

На сегодняшний день неизвестна точная природа индуцированного астигматизма после СТЭ. К ключевым факторам его патогенеза относят тракционное воздействие швов на конъюнктиве и склеральном лоскуте [13, 24], смещение роговичного края фистулы [17], влияние каутеризации и контракционного воздействия рубцовой ткани [25, 26]. Вместе с тем другие наблюдения противоречат этим теориям: имеются противоречивые данные о влиянии съемных швов на кривизну роговицы [20, 27, 28], а непроникающая антиглаукомная хирургия приводит к меньшему изменению рефракции, несмотря на удаляемый глубокий лоскут [29].

Целью нашей работы было выявить взаимосвязь между рефракционными и анатомо-топографическими изменениями. Выбор методов для достижения этой цели обосновывает возможные ограничения нашей работы и направления возможных исследований в будущем. Ухудшение зрения после СТЭ может быть также обусловлено развитием иррегулярного астигматизма с изолированным уплощением роговицы в верхнем или нижнем сегментах; в ряде случаев эти изменения могут сохраняться до 12 месяцев после операции [30, 31]. Таким образом, перспективными являются дальнейшие исследования с применением кератотопографии. Также мы изучали изменение угла астигматизма с помощью методов описательной статистики. Несмотря на то что этих результатов достаточно для демонстрации

сохранения прямого астигматизма, более достоверное исследование угловых величин требует других методов, в частности, различных вариантов векторного анализа [32, 33].

Заключение

СТЭ является эффективным способом достижения целевого ВГД, сопровождающимся определенным изменением рефракции и развитием астигматизма с последующим ухудшением качества жизни.

Литература

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.opthta.2014.05.013
2. Wang W., He M., Li Z., Huang W. Epidemiological variations and trends in health burden of glaucoma worldwide. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(3):e349-e355. doi:10.1111/aos.14044
3. Terminology and guidelines for glaucoma: European glaucoma society. 4th edition. Savona, Italy. 2014.
4. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание, исправленное и дополненное. Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Еричева В.П. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 456 с.
5. Егоров Е.А., Куроедов А.В., Городничий В.В., Петров С.Ю., Каменских Т.Г. и др. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2017; 17(1):25-34. doi: 10.21689/2311-7729-2017-1-25-34
6. Sihota R., Shakrawal J., Sidhu T., Sharma A.K., Dada T., Pandey V. Does Trabeculectomy meet the 10-10-10 challenge in PACG, POAG, JOAG and Secondary glaucomas? *Int Ophthalmol*. 2020. doi:10.1007/s10792-020-01289-5
7. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(2):19-34.
8. Kandel H., Khadka J., Goggin M., Pesudovs K. Patient-reported outcomes for assessment of quality of life in refractive error: a systematic review. *Optom Vis Sci*. 2017; 94(12):1102-1119. doi:10.1097/OPX.0000000000001143
9. Lou L., Yao C., Jin Y., Perez V., Ye J. Global patterns in health burden of uncorrected refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(14):6271-6277. doi:10.1167/iov.16-20242
10. Naidoo K.S., Leasher J., Bourne R.R., Flaxman S.R., Jonas J.B., Keeffe J., Limburg H., Pesudovs K., Price H., White R.A., Wong T.Y., Taylor H.R., Resnikoff S., Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease S. Global Vision Impairment and Blindness Due to Uncorrected Refractive Error, 1990-2010. *Optom Vis Sci*. 2016; 93(3):227-234. doi:10.1097/OPX.0000000000000796
11. Hirooka K., Nitta E., Ukegawa K., Tsujikawa A. Vision-related quality of life following glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17(1):66. doi:10.1186/s12886-017-0466-7
12. Snellen H. Die richtung der hauptmeridian de astigmatischen auges. *Albrecht von Graefes Archiv Ophthalmol*. 1869; 15:199.
13. Hugkulstone C.E. Changes in keratometry following trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 1991; 75(1):217-218.
14. Pakravan M., Alvani A., Esfandiari H., Ghahari E., Yaseri M. Post-trabeculectomy ocular biometric changes. *Clin Exp Optom*. 2017; 100(2):128-132. doi:10.1111/cxo.12477
15. Alvani A., Pakravan M., Esfandiari H., Safi S., Yaseri M., Pakravan P. Ocular biometric changes after trabeculectomy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016; 11(3):296-303. doi:10.4103/2008-322X.188399
16. Chan H.H.L., Kong Y.X.G. Glaucoma surgery and induced astigmatism: a systematic review. *Eye Vis (Lond)*. 2017; 4:27. doi:10.1186/s40662-017-0090-x
17. Cunliffe I.A., Dapling R.B., West J., Longstaff S. A prospective study examining the changes in factors that affect visual acuity following trabeculectomy. *Eye (Lond)*. 1992; 6(Pt 6):618-622. doi:10.1038/eye.1992.133

Учитывая, что нами не выявлено значимых корреляций между биометрическими показателями и развитием астигматизма, взаимосвязь сферического компонента с глубиной ПК и величиной ПЗО может быть ведущей причиной ухудшения зрения после антиглаукомной операции.

Изменения в рефракции, которые, по нашим данным и результатам других авторов, могут стабилизироваться в течение длительного периода, в свою очередь, могут учитываться при расчете ИОЛ при проведении факохирургии после СТЭ.

References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.opthta.2014.05.013
2. Wang W., He M., Li Z., Huang W. Epidemiological variations and trends in health burden of glaucoma worldwide. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(3):e349-e355. doi:10.1111/aos.14044
3. Terminology and guidelines for glaucoma: European glaucoma society. 4th edition. Savona, Italy. 2014.
4. National guidelines of glaucoma for practicing doctors: 3rd edition, revised and updated. Edited by Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015. 456 p. (In Russ.).
5. Egorov E.A., Kuroyedov A.V., Gorodnichiy V.V., Petrov S.Yu., Kamenskikh T.G. et al. Early and long-term outcomes of glaucoma surgery: the results of multicenter study of CIS countries. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2017; 17(1):25-34. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2017-1-25-34
6. Sihota R., Shakrawal J., Sidhu T., Sharma A.K., Dada T., Pandey V. Does Trabeculectomy meet the 10-10-10 challenge in PACG, POAG, JOAG and Secondary glaucomas? *Int Ophthalmol*. 2020. doi:10.1007/s10792-020-01289-5
7. Abyшева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016; 15(2):19-34. (In Russ.).
8. Kandel H., Khadka J., Goggin M., Pesudovs K. Patient-reported outcomes for assessment of quality of life in refractive error: a systematic review. *Optom Vis Sci*. 2017; 94(12):1102-1119. doi:10.1097/OPX.0000000000001143
9. Lou L., Yao C., Jin Y., Perez V., Ye J. Global patterns in health burden of uncorrected refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(14):6271-6277. doi:10.1167/iov.16-20242
10. Naidoo K.S., Leasher J., Bourne R.R., Flaxman S.R., Jonas J.B., Keeffe J., Limburg H., Pesudovs K., Price H., White R.A., Wong T.Y., Taylor H.R., Resnikoff S., Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease S. Global Vision Impairment and Blindness Due to Uncorrected Refractive Error, 1990-2010. *Optom Vis Sci*. 2016; 93(3):227-234. doi:10.1097/OPX.0000000000000796
11. Hirooka K., Nitta E., Ukegawa K., Tsujikawa A. Vision-related quality of life following glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17(1):66. doi:10.1186/s12886-017-0466-7
12. Snellen H. Die richtung der hauptmeridian de astigmatischen auges. *Albrecht von Graefes Archiv Ophthalmol*. 1869; 15:199.
13. Hugkulstone C.E. Changes in keratometry following trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 1991; 75(1):217-218.
14. Pakravan M., Alvani A., Esfandiari H., Ghahari E., Yaseri M. Post-trabeculectomy ocular biometric changes. *Clin Exp Optom*. 2017; 100(2):128-132. doi:10.1111/cxo.12477
15. Alvani A., Pakravan M., Esfandiari H., Safi S., Yaseri M., Pakravan P. Ocular biometric changes after trabeculectomy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016; 11(3):296-303. doi:10.4103/2008-322X.188399
16. Chan H.H.L., Kong Y.X.G. Glaucoma surgery and induced astigmatism: a systematic review. *Eye Vis (Lond)*. 2017; 4:27. doi:10.1186/s40662-017-0090-x
17. Cunliffe I.A., Dapling R.B., West J., Longstaff S. A prospective study examining the changes in factors that affect visual acuity following trabeculectomy. *Eye (Lond)*. 1992; 6(Pt 6):618-622. doi:10.1038/eye.1992.133

18. Hong Y.J., Choe C.M., Lee Y.G., Chung H.S., Kim H.K. The effect of mitomycin-C on postoperative corneal astigmatism in trabeculectomy and a triple procedure. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998; 29(6):484-489.
19. Нероев В.В., Алиев А.А.-Г., Нурудинов М.М. Сравнительный анализ динамики оптических aberrаций и анатомо-оптических параметров роговицы в хирургии глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11(4):24-28. doi:10.21516/2072-0076-2018-11-4-24-28
20. Delbeke H., Stalmans I., Vandewalle E., Zeyen T. The effect of trabeculectomy on astigmatism. *J Glaucoma*. 2016; 25(4):e308-312. doi:10.1097/IJG.0000000000000236
21. Chen S., Wang W., Gao X., Li Z., Huang W., Li X., Zhou M., Zhang X. Changes in choroidal thickness after trabeculectomy in primary angle closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(4):2608-2613. doi:10.1167/iov.13-13595
22. Francis B.A., Wang M., Lei H., Du L.T., Minckler D.S., Green R.L., Roland C. Changes in axial length following trabeculectomy and glaucoma drainage device surgery. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89(1):17-20. doi:10.1136/bjo.2004.043950
23. Kara N., Baz O., Altan C., Satana B., Kurt T., Demirok A. Changes in choroidal thickness, axial length, and ocular perfusion pressure accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Eye (Lond)*. 2013; 27(8):940-945. doi:10.1038/eye.2013.116
24. van Rij G., Waring G.O., 3rd. Changes in corneal curvature induced by sutures and incisions. *Am J Ophthalmol*. 1984; 98(6):773-783. doi:10.1016/0002-9394(84)90697-4
25. Sakamoto M., Matsumoto Y., Mori S., Ueda K., Inoue Y., Kurimoto T., Kanamori A., Yamada Y., Nakamura M. Excessive scleral shrinkage, rather than choroidal thickening, is a major contributor to the development of hypotony maculopathy after trabeculectomy. *PLoS One*. 2018; 13(1):e0191862. doi:10.1371/journal.pone.0191862
26. Иванов Д.Ф., Карпович А.Я., Дабур Т. Состояние клинической рефракции после склерангулореконструкции у больных глаукомой. *Офтальмологический журнал*. 1987; 7:33-35.
27. Rosen W.J., Mannis M.J., Brandt J.D. The effect of trabeculectomy on corneal topography. *Ophthalmic Surg*. 1992; 23(6):395-398.
28. Hornova J. [Trabeculectomy with releasable sutures and corneal topography]. *Cesk Slov Oftalmol*. 1998; 54(6):368-372.
29. Tanito M., Matsuzaki Y., Ikeda Y., Fujihara E. Comparison of surgically induced astigmatism following different glaucoma operations. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11:2113-2120. doi:10.2147/OPHTH.S152612
30. Claridge K.G., Galbraith J.K., Karmel V., Bates A.K. The effect of trabeculectomy on refraction, keratometry and corneal topography. *Eye (Lond)*. 1995; 9(Pt 3):292-298. doi:10.1038/eye.1995.57
31. Hayashi K., Hayashi H., Oshika T., Hayashi F. Fourier analysis of irregular astigmatism after trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000; 31(2):94-99.
32. Thibos L.N., Horner D. Power vector analysis of the optical outcome of refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001; 27(1):80-85. doi:10.1016/s0886-3350(00)00797-5
33. Naeser K. Assessment and statistics of surgically induced astigmatism. *Acta Ophthalmol*. 2008; 86 Suppl. 1:5-28. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01234.x
18. Hong Y.J., Choe C.M., Lee Y.G., Chung H.S., Kim H.K. The effect of mitomycin-C on postoperative corneal astigmatism in trabeculectomy and a triple procedure. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998; 29(6):484-489.
19. NEROEV V.V., ALIEV A.A.-G., NURUDINOV M.M. Comparative analysis of optical aberrations, anatomical and optical parameters of the cornea in glaucoma surgery. *Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2018; 4: 24-28. (In Russ.).
20. Delbeke H., Stalmans I., Vandewalle E., Zeyen T. The effect of trabeculectomy on astigmatism. *J Glaucoma*. 2016; 25(4):e308-312. doi:10.1097/IJG.0000000000000236
21. Chen S., Wang W., Gao X., Li Z., Huang W., Li X., Zhou M., Zhang X. Changes in choroidal thickness after trabeculectomy in primary angle closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(4):2608-2613. doi:10.1167/iov.13-13595
22. Francis B.A., Wang M., Lei H., Du L.T., Minckler D.S., Green R.L., Roland C. Changes in axial length following trabeculectomy and glaucoma drainage device surgery. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89(1):17-20. doi:10.1136/bjo.2004.043950
23. Kara N., Baz O., Altan C., Satana B., Kurt T., Demirok A. Changes in choroidal thickness, axial length, and ocular perfusion pressure accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Eye (Lond)*. 2013; 27(8):940-945. doi:10.1038/eye.2013.116
24. van Rij G., Waring G.O., 3rd. Changes in corneal curvature induced by sutures and incisions. *Am J Ophthalmol*. 1984; 98(6):773-783. doi:10.1016/0002-9394(84)90697-4
25. Sakamoto M., Matsumoto Y., Mori S., Ueda K., Inoue Y., Kurimoto T., Kanamori A., Yamada Y., Nakamura M. Excessive scleral shrinkage, rather than choroidal thickening, is a major contributor to the development of hypotony maculopathy after trabeculectomy. *PLoS One*. 2018; 13(1):e0191862. doi:10.1371/journal.pone.0191862
26. Ivanov D.F., Karpovich A.Ya., Dabur T. Clinical refraction after scleranguloreconstruction in glaucoma patients. *Oftalmologicheskii zhurnal*. 1987; 7:33-35. (In Russ.).
27. Rosen W.J., Mannis M.J., Brandt J.D. The effect of trabeculectomy on corneal topography. *Ophthalmic Surg*. 1992; 23(6):395-398.
28. Hornova J. [Trabeculectomy with releasable sutures and corneal topography]. *Cesk Slov Oftalmol*. 1998; 54(6):368-372.
29. Tanito M., Matsuzaki Y., Ikeda Y., Fujihara E. Comparison of surgically induced astigmatism following different glaucoma operations. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11:2113-2120. doi:10.2147/OPHTH.S152612
30. Claridge K.G., Galbraith J.K., Karmel V., Bates A.K. The effect of trabeculectomy on refraction, keratometry and corneal topography. *Eye (Lond)*. 1995; 9(Pt 3):292-298. doi:10.1038/eye.1995.57
31. Hayashi K., Hayashi H., Oshika T., Hayashi F. Fourier analysis of irregular astigmatism after trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000; 31(2):94-99.
32. Thibos L.N., Horner D. Power vector analysis of the optical outcome of refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001; 27(1):80-85. doi:10.1016/s0886-3350(00)00797-5
33. Naeser K. Assessment and statistics of surgically induced astigmatism. *Acta Ophthalmol*. 2008; 86 Suppl. 1:5-28. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01234.x

Поступила / Received / 26.03.2020



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

Комплаентность и персистентность у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с позиции офтальмолога

Ловпаче Дж.Н.¹, Завадский П.Ч.², Зверева О.Г.^{3,4}, Куроедов А.В.^{5,6}, Дорофеев Д.А.⁷, Селезнев А.В.⁸, Бакунина Н.А.⁹, Барышникова Д.А.¹⁰, Феллер О.Е.¹¹, Зубашева С.А.¹², Хашегульгова Р.Ш.¹³, Ивачев Е.А.¹⁴, Сиденко Т.А.¹⁵, Рамазанова А.М.¹⁶, Пшеницына Е.С.¹⁷, Газизова И.Р.¹⁸, Трунова Е.Б.¹⁹, Морозова И.В.²⁰, Павлюченко О.В.²¹, Гетманова А.М.²², Нагорнова З.М.⁸, Рожко Ю.И.²³, Брежнев А.Ю.²⁴, Петров С.Ю.²⁵, Онуфрийчук О.Н.²⁶, Шапошникова И.В.²⁷, Семенова И.И.²⁸, Городничий В.В.⁶, Гапонько О.В.⁶, Кондракова И.В.⁶, Воронова Н.Н.²⁹, Дюкарева Ю.Ф.³⁰, Шахалова А.П.³¹, Исаков И.Н.³², Мяконькая О.С.³¹

¹Клиника «Три-З», Москва; ²ООО Офтальмологический центр Карелии, Петрозаводск;
³ГБУЗ РКОБ МЗРТ, Казань; ⁴ГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань;
⁵ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва; ⁶ФКУ «МУНКЦ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва; ⁷ГБУЗ ОКБ № 3, Челябинск;
⁸ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново; ⁹ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва; ¹⁰ГБУЗ ГП 134 филиал 4, Москва;
¹¹НУЗ «Отделенческая больница на ст. Иваново ОАО «РЖД», Иваново; ¹²ФГБУ «9 ЛДЦ» МО РФ, Москва;
¹³ГБУЗ КДЦ № 4, Москва; ¹⁴НУЗ «Отделенческая больница на ст. Пенза ОАО «РЖД», Пенза; ¹⁵ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь; ¹⁶Научно-клинический исследовательский центр Клиника ПСПбГМУ, Санкт-Петербург; ¹⁷СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, Самара; ¹⁸ФГНУ «ИЭМ» РАН, Санкт-Петербург;
¹⁹ГБУЗ Оленегорская центральная городская больница; ²⁰Клиника современной офтальмологии, Тверь;
²¹УЗ «40-я городская клиническая поликлиника», Минск; ²²Областная больница № 1, Брянск;
²³ГВ РНПЦ РМ и ЭЧ, УО ГомГМУ, Гомель, Беларусь; ²⁴ГБОУ ВПО КГМУ, Курск; ²⁵ФГБУ НИИ ГВ, Москва;
²⁶ГБУЗ ДЦ № 7 (глазной), Санкт-Петербург; ²⁷ООО «ОЦ «Хорошее зрение», Кемерово; ²⁸УЗ «МГБСМП», Могилив;
²⁹МА им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь; ³⁰СПб ГБУЗ «ДЦ № 7», Санкт-Петербург; ³¹ЦЛКЗ «Тонус Амарис», Н. Новгород; ³²ГБУЗ КО «Новокузнецкая ГКБ № 1», Новокузнецк;
³³ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;
Группа исследователей «Научный авангард» Российского глаукомного общества, 2011-2020.

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

Для цитирования: Ловпаче Дж.Н., Завадский П.Ч., Зверева О.Г. и др. COMPLAINT AND PERSISTENCE IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA FROM THE POINT OF VIEW OF AN OPHTHALMOLOGIST. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19(2):11-21.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определение ключевых факторов нарушения приверженности к лечению (комплаентности) и продолжительности в выполнении назначений по времени от начала терапии до ее прекращения (персистентности) у пациентов с глаукомой при изучении субъективного мнения врачей-офтальмологов с разным стажем и местом работы.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 509 анкет от 631 врача из России и 6 стран СНГ. Все анкеты врачей были разделены на группы в зависимости от их стажа

и места работы, вида собственности лечебно-профилактического учреждения (государственной или частной) и формы оказания медицинской помощи (амбулаторной или стационарной).

Метод сбора данных: онлайн-анкетирование. Значимость 32 отобранных факторов комплаентности оценивалась по балльной системе от 10 (максимально значимого фактора) до 1 (минимально значимого фактора). Программа анализа: Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: glaucomatosis@gmail.com

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анализ данных позволил получить средние сроки непрерывного соблюдения назначенной терапии в зависимости от принадлежности участников анкетирования к той или иной группе. Персистентность (период непрерывного соблюдения рекомендаций) низкокомплаентных пациентов составила от 15 до 27,5 дней в году, высококомплаентных — от 180 до 300 дней в году. Мнение врачей зависело от стажа и места их работы. Выявлены доли «низкокомплаентных», «среднекомплаентных» и «высококомплаентных» пациентов. Проанализированы конкретные факторы приверженности пациентов к соблюдению рекомендаций, связанные непосредственно с лечением, состоянием пациента, особенностями поведенческой и социальной комплаентности. Результаты исследования показали различия мнений практикующих врачей в зависимости от стажа, места работы и вида лечебного учреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В анализируемых группах врачей, разделенных по стажу работы, разница в представлениях

о комплаентности пациентов не выявлена. Доля «низкокомплаентных» пациентов составляет в среднем 20% [10; 30], «среднекомплаентных» — 30% [20; 45] и «высококомплаентных» — 50% [30; 60]. Чем больше стаж, тем более высокие требования предъявляются врачами к соблюдению рекомендаций. Предполагается, что «низкокомплаентные» пациенты соблюдают рекомендации в течение 20 [7; 60] дней в году, «среднекомплаентные» — 90 [20; 200], «высококомплаентные» — 200 [40; 350]. Ведущими факторами нарушения комплаентности во всех группах являются: отсутствие мотивации, сложный режим инстилляций, отсутствие контакта с врачом, низкая степень информированности о заболевании, возраст, забывчивость, наличие побочных эффектов, стоимость, лень, семейный анамнез глаукомы. На первом месте во всех группах отмечают факторы поведенческой комплаентности — до 75%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, комплаентность, персистентность, адгенетность, факторы риска.

ENGLISH

Compliance and persistence in patients with primary open-angle glaucoma through the doctor opinions

LOVPACHE D.N.¹, ZAVADSKI P.CH.², ZVEREVA O.G.^{3,4}, KUROYEDOV A.V.^{5,6}, DOROFEEV D.A.⁷, SELEZNEV A.V.⁸, BAKUNINA N.A.⁹, BARYCHNIKOVA D.A.¹⁰, FELLER O.E.¹¹, ZUBASHEVA S.A.¹², SHACHEGULGOVA R.CH.¹³, IVACHEV E.¹⁴, SIDENKO T.A.¹⁵, RAMAZANOVA A.M.¹⁶, PCHENITSYNA E.S.¹⁷, GAZIZOVA I.R.¹⁸, TRUNOVA E.B.¹⁹, MOROZOVA I.B.²⁰, PAVLUCHENKO O.V.²¹, GETMANOVA A.M.²², NAGORNOVA Z.M.⁸, ROZHKO YU.I.²³, BREZHNEV A.YU.²⁴, PETROV S.YU.²⁵, ONUFRIICHUK O.N.²⁶, SHAPOSHNIKOVA I.V.²⁷, SEMENOVA I.I.²⁸, GORODNICHY V.V.⁶, GAPONKO O.V.⁶, KONDRAKOVA I.V.⁶, VORONOVA N.N.²⁹, DUKAREVA Y.F.³⁰, SHACHALOVA A.P.³¹, ISAKOV I.N.³², MYAKONKAYA O.S.³³

¹«Three-Z Clinic», Moscow; ²OOO Ophthalmological center of Karelia Petrozavodsk; ³Region Clinical Ophthalmology Hospital, Kazan; ⁴KSMA — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan; ⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁶Mandryka Medicine and Clinical Center, Moscow; ⁷Ophthalmology Hospital N 3, Chelyabinsk; ⁸Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; ⁹Pirogov City State Government Hospital N 1, Moscow; ¹⁰City polyclinic 134, Moscow; ¹¹Department of Clinical Hospital of Russian Railways at Ivanovo station, Ivanovo; ¹²Diagnostic and treatment center Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow; ¹³Clinical Diagnostic center N 4, Moscow; ¹⁴Department of Clinical Hospital of Russian Railways at Penza station, Penza; ¹⁵City Government Hospital N 5, Perm; ¹⁶Scientific Clinical Research Center Clinic Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg; ¹⁷Eroshevsky Regional Clinical Ophthalmological Hospital, Samara; ¹⁸Medical scientific center «IEM», Saint-Petersburg; ¹⁹Central City Hospital, Olenegorsk; ²⁰Clinic of modern ophthalmology, Tver; ²¹40th City Clinical Clinic, Minsk; ²²Regional Eye Hospital, Bryansk; ²³State Institution "Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology", Gomel, Belarus; ²⁴State Medical University, Kursk; ²⁵Scientific and Research State Ophthalmology Institute, Moscow; ²⁶Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics under the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg; ²⁷"Ophthalmic Center" Good Vision, Kemerovo; ²⁸State hospital of ambulance, Mogilev; ²⁹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Symferopole; ³⁰Ophthalmic Diagnostic City Center N 7, Saint-Petersburg; ³¹Medical Clinical Center "Tonus Amaris, N.Novgorod; ³²The State Autonomous Health Institution "Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1"; ³³Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd.

Group of researchers from Russian glaucoma Society «Scientific vanguard», 2011-2020 ©.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Lovpache D.N., Zavadski P.Ch., Zvereva O.G. et al. Compliance and persistence in patients with primary open-angle glaucoma through the doctor opinions. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):11-21.

Abstract

PURPOSE: Determination of key factors of non-compliance for treatment and duration of recommendations accomplishment in accordance with doctor's instructions and associated with time from therapy start to its discontinuation (persistence) in patients with glaucoma by assessment of personal opinion of ophthalmologists with different amount of experience.

METHODS: 509 queries of medical professionals (631 doctors) from Russia and other 6 countries were included into the study. All doctors' queries were grouped according to the duration of their work experience, place of work — depending on medical care type (ambulatory or inpatient) and by hospital propriety type (state or private).

Data collection method: online survey. The significance of the 32 selected compliance factors was assessed by the ball system from 10 (maximum significant factor) to 1 (minimally significant factor). Analysis program Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA).

RESULTS: Data analysis allowed determining medium terms for continued application of recommended therapy depending on patients group. Persistency of low-compliant patients was considered a period of continued following of recommendations from 15 up to 27.5 days per year, high-compliant — 180-300 days per year. Doctors' opinion depended on time in professional and place of work. Study results allowed recognizing percent's of "low-compliant", "medium-

compliant" and "high-compliant" patients. Following patients compliance factors were assessed as well: factors directly associated with treatment, factors, associated with patient's condition, factors of behavioral compliance and social compliance. Moreover, trial results displayed difference in opinion of medical specialists depending on the duration of their work experience, place of work and clinic type.

CONCLUSION: Study groups divided by the amount of healthcare experience showed no difference in patients compliance apprehension. Percentage of low-compliant patients was 20 [10; 30] %; medium-compliant — 30 [20; 45] and high-compliant — 50 [30; 60] % in all groups. A longer duration of healthcare experience corresponded with higher persistence requirements. Low-compliant patients followed recommendations for up to 20 days per year [7; 60]; medium-compliant — for 90 [20; 200] and low-compliant — 200 [40; 350]. Primary factors for non-compliance in all groups were defined as follows: absence of motivation; complicated instillation regimen influencing daily activities; absence of contact with attending physician; low information level concerning condition; age; side effects; medication price; laziness; family history of glaucoma. Factors of behavioral compliance were considered the most important in all groups — 75%.

KEYWORDS: glaucoma, compliance, persistence, adherence, risk factors.

Последнее десятилетие характеризуется накоплением знаний о сущности глаукоматозного процесса. Помимо этого, появляется информация о новых факторах риска, уточняется трактовка патологических механизмов, адаптируются и внедряются новейшие диагностические методики и схемы лечения, а также принимаются во внимание полученные знания в области смежных направлений, которые, как оказалось, имеют самое непосредственное влияние на эффективность проводимого лечения больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Одним из таких актуальных направлений стало изучение взаимоотношений между назначенной врачом схемой лечения и степенью ее выполнения пациентом на практике.

Лечение хронических глазных заболеваний, к которым относится и ПОУГ, требует значительного напряжения сил как врачей, так и пациентов [1-15]. Это связано с необходимостью ежедневного четкого и аккуратного выполнения текущих назначений пациентами и проведения систематических осмотров лечащего доктора. И именно соблюдение этих условий, как принято считать, — один из залогов успеха лечения глаукомы. Приверженность пациентов с ПОУГ выполнению врачебных назначений в настоящее время остается крайне низкой [3, 16, 17]. Многочисленные публикации в этой области доказывают, что в лучшем случае лишь треть пациентов выполняют назначения врачей [1, 12, 15, 18-23], что существенно снижает эффективность лечения и, как следствие, приводит к более

быстрому прогрессированию заболевания [20-21, 24-27]. Излишняя уверенность врачей в дисциплинированности пациента приводит к необходимости многократных пересмотров схем лечения и назначению новых лекарств по причине необходимости активизации тактики (врач ведь уверен, что больной лечится!). При этом недостаточная эффективность лечения означает, возможно, недостаточное соблюдение предложенных рекомендаций или их полную отмену пациентами [5-11, 20, 27].

Международным обществом фармакоэкономических исследований и оценки исходов лечения (от англ. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) было инициировано создание рабочей группы, призванной разработать определение терминов для оценки показателей контроля за выполнением назначений врача в клинической практике. Итак, в современной международной и отечественной литературе используются следующие понятия (адаптировано для глаукомы).

- Compliance — исполнительность по отношению к инстилляциям глазных капель каждый день в предписанное время и в необходимом объеме с использованием правильной техники закапывания, а также своевременное динамическое обследование у офтальмолога.

- Adherence (син.: compliance) — приверженность соблюдения режима дозирования (доза принятого лекарственного средства и интервал между приемом в соответствии с рекомендациями медицинского работника).

• *Persistence* — продолжительность выполнения назначений, проводимых в соответствии с рекомендациями врача и связанных со временем от начала терапии до ее прекращения [3-15, 27].

Экспертами было отдано предпочтение термину «*compliance*» («комплаенс»), считая его основным, определяющим степень соблюдения пациентами дозировки и временного интервала в соответствии с предписанным режимом.

Известно, что пациент стремится к сотрудничеству и соблюдает медицинские рекомендации только при осознании факта заболевания и его последствий для здоровья, а также при понимании пользы лечения, превышающей неудобства, связанные с ним. Правильная оценка больным своего состояния — главный залог формирования положительной комплаентности, особенно у лиц старшей возрастной группы, для которых характерно наличие когнитивных нарушений в виде рассеянности, забывчивости, снижения памяти, что само по себе осложняет взаимный контакт [9-11, 20, 21, 28-31]. Вместе с тем доступность и востребованность использования у части таких пациентов интернет-ресурсов с разного рода информацией вызывает порой неправильную трактовку предложенного лечения, страх перед потенциальными побочными явлениями и возможным привыканием к терапии, а также предыдущий негативный опыт лечения препятствует выполнению рекомендованных назначений. Смысловая нагрузка информирования пациентов об их диагнозе, видах лечения и прогнозе лежит на лечащем докторе [5-8, 20, 32-35].

ПОУГ относится к заболеваниям, которые развиваются постепенно и протекают бессимптомно, не принося больному существенного дискомфорта. Часто до далеко зашедшей стадии пациент не испытывает необходимость в консультации и к доктору приходит лишь тогда, когда обращает внимание на значительное изменение поля зрения, которое в такой ситуации потеряно уже безвозвратно. В случаях выявления болезни на начальной и развитой стадиях с бессимптомным течением уровень терапевтического сотрудничества вообще крайне низок, поскольку в этот период пациенты чаще всего не предъявляют жалоб, и их мотивация к лечению существенно снижена. Такие пациенты часто перестают придерживаться рекомендаций врача, вплоть до полного отказа от их выполнения, и только настойчивость лечащего врача в случае выявления нарушений может заставить пациентов вновь вернуться к назначенной терапии [36-38]. Кроме того, установлено, что при длительной терапии приверженность к лечению у больных значительно ниже, чем при краткосрочном приеме лекарств. В этом случае больной должен постоянно следить за соблюдением схемы терапии, регулярно посещать лечащего врача, быть готовым к радикальной смене тактики лечения [27]. Принято делить пациентов на три категории по отношению к исполнению предписанных назначений [20, 21, 27].

Для пациента с высоким уровнем комплаентности характерно стремление вступать в доверительные отношения с врачом, опираться на его мнение, быть зависимым от него. Такой пациент стремится к точному и беспрекословному выполнению всех рекомендаций, врача воспринимает как коллегу и надеется на то, что вместе они смогут победить болезнь [20, 21, 27].

Пациент, относящийся к группе со средней степенью комплаентности, характеризуется как человек с неопределенной позицией по отношению к лечению, сомневается в его необходимости. Часто этот человек, недооценивая важность собственного заболевания, может нарушать выполнение врачебных назначений [1, 20, 21, 27].

Наконец, пациент с низкой степенью исполнения назначений независим, ориентирован на собственные мнения и решения, вряд ли станет советоваться с врачом по поводу каких-то изменений в процессе лечения, часто подвергает сомнению врачебные рекомендации, находя их неразумными и бесполезными. Такой пациент не делает усилий по выполнению врачебных назначений и может отказаться от динамических осмотров [9, 11, 20, 21, 27].

На исполнительность, приверженность и настойчивость в соблюдении режима назначений при глаукоме, как и при других хронических заболеваниях, влияют следующие группы факторов комплаентности:

- связанные непосредственно с лечением (клиническая комплаентность);
- связанные с состоянием пациента (медицинская комплаентность);
- связанные с характерологическими особенностями — система отношений (поведенческая комплаентность);
- другие факторы — например, микросоциальная среда (социальная комплаентность).

Клиническая комплаентность — факторы, связанные непосредственно с лечением: количество инстилляций в сутки, сложный режим препаратов, неудобный флакон, побочные эффекты, стоимость и доступность препаратов

Медицинская комплаентность — факторы, связанные с состоянием пациента: возраст и пол пациента, стадия и вид глаукомы, семейный анамнез родственников, больных глаукомой. Играет роль также наличие инвалидности, других системных заболеваний и необходимость лечения по их поводу в стационаре, что не позволяет проводить полноценное офтальмологическое лечение.

Поведенческая комплаентность — факторы, связанные с характерологическими особенностями пациентов — забывчивость, лень, отсутствие мотивации к лечению, которая часто связана с низкой степенью информированности о своем диагнозе и, наоборот, повышенная тревожность и боязнь посещения врача, нежелание знать объективную информацию о своем состоянии. Ключевую роль в улучшении поведенческой комплаентности играет хороший контакт с лечащим врачом, удобный режим лечения и график контрольных осмотров.

Социальная комплаентность — образование, занятость, семейный статус, качество жизни в целом [28, 36]. По значимости причины нарушения назначений пациентами с глаукомой различны, и в литературе нет единого мнения, что именно приводит к сбою в их выполнении. Вероятно, это достаточно внушительный и индивидуально значимый список причин [1, 4, 9-11, 18, 19, 24, 25, 39].

Вместе с тем нет данных о том, как относятся к соблюдению назначений своими пациентами курирующие их врачи. Моделей общения врача и пациента несколько: информационная (беспристрастный врач, полностью независимый пациент); интерпретационная (убеждающий врач); совещательная (доверие и взаимное согласие); патерналистская (врач-опекун) [1, 27]. Как эти модели влияют на лечебный процесс глаукомы в целом — неизвестно. Информация о мнении врачей по вопросам приверженности к лечению своих пациентов с глаукомой изучена мало. Мотивировать докторов заниматься хронически больными пациентами с целым рядом медицинских и социальных проблем — задача непростая, а их представление о реальной картине и взаимной коммуникации чаще всего носит наблюдательно-эмоциональный субъективный характер. При этом хорошо известно, что незнание проблемы не приближает к ее решению.

Цель настоящего исследования — определение ключевых факторов нарушения приверженности к лечению (комплаентности) и продолжительности выполнения назначений от начала терапии до ее прекращения (персистентности) у пациентов с глаукомой при изучении субъективного мнения врачей-офтальмологов с разным стажем и местом работы.

Материалы и методы

Многоцентровое научно-аналитическое выборочное комбинированное (поперечное) наблюдательное исследование проводилось в России и 6 странах СНГ. В исследовании принимали участие профессиональные врачи-офтальмологи с разным стажем работы, осуществляющие трудовую деятельность в условиях лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), отличающихся по форме собственности — всего 631 человек. Метод сбора данных: защищенное онлайн-анкетирование. В анкету вошли 32 причины нарушения комплаентности, выбор которых был обусловлен в основном представленными в литературе данными [1, 3, 6, 7, 9, 10, 13, 19, 20]. Врачам-участникам анкетирования предстояло оценить приоритетные причины нарушения комплаентности по 10-балльной шкале, где максимально значимый фактор соответствовал 10 баллам и далее проводилась сортировка по убыванию баллов. В итоговый протокол исследования были включены 509 анкет, что составило 74,6%

от общего объема анкет (часть анкет врачей не были учтены по причине технического брака). Все анкеты были разделены на 4 группы в зависимости от стажа врачей. Оценка степени комплаентности пациентов проводилась дифференцированно в зависимости от характера оказываемой ими медицинской помощи (амбулаторная, стационарная или амбулаторная и стационарная) и от формы собственности ЛПУ (государственное, частное и государственное и частное вместе).

Основным вопросом исследования было выявить мнение врачей-участников анкетирования о длительности непрерывного соблюдения рекомендаций пациентами с ПОУГ и влиянии на это конкретных факторов комплаентности.

Методы статистического анализа. Данные анкетирования собраны в единую базу в электронном виде на персонализированном облачном сервисе Google Docs и лицензированном сервисе Microsoft Windows. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате: Me [Q25%; Q75%], где Me — медиана, Q25% и Q75% — квартили. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли Н-критерий Краскела - Уоллеса. Вероятность допустимой ошибки при проверке статистических гипотез принималась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ участников анкетирования показал, что большинство врачей (58,35%) работают в поликлиниках. Только в стационарах чаще работают те, у кого стаж работы составлял 20 и более лет (табл. 1).

Большинство врачей (69,35%) работают только в государственных учреждениях здравоохранения, каждый четвертый (25,15%) — в частных клиниках. Обращает на себя внимание то, что в частных клиниках чаще работают врачи со стажем 10-19 лет (возраст — 33-42 года) — таких было 32,2% (табл. 2).

Средний стаж работы анкетизируемых врачей-офтальмологов составил 15 [8; 23] лет.

Результаты исследования показали, что представления о соблюдении рекомендаций пациентами у специалистов разное. Представления о низкой, средней и высокой степени комплаентности отличаются у врачей в зависимости от их стажа, вида и формы собственности ЛПУ, в котором работают участники анкетирования. Чем больше стаж — тем более высокие требования предъявляются врачами к периоду непрерывного соблюдения рекомендаций. Так, врачи со стажем 10-19 лет низкой комплаентностью считают период непрерывного соблюдения рекомендаций, равный 15 дням в году, а со стажем более 30 лет — 27,5 дня в году. Высокая комплаентность означает соблюдение рекомендаций

Таблица 1. Доля врачей с разным стажем и уровень оказания помощи, n=509, n (%)

Table 1. Percentage of doctors with different experience and level of care, n=509, n (%)

Стаж работы Experience duration	Амбулаторная помощь Outpatient care	Стационарная помощь Hospital care	Амбулаторная и стационарная помощь Outpatient and hospital care	Все врачи All doctors
До 10 лет Up to 10 years	89 (57,05)	33 (21,15)	34 (21,79)	156 (100)
10-19 лет 10-19 years	106 (59,89)	33 (18,64)	38 (21,47)	177 (100)
20-29 лет 20-29 years	61 (58,65)	28 (26,92)	15 (14,42)	104 (100)
30 и более лет 30 years or more	41 (56,94)	22 (30,56)	9 (12,5)	72 (100)
Все врачи All doctors	297 (58,35)	116 (22,79)	96 (18,86)	509 (100)

Таблица 2. Доля врачей с разным стажем и формой собственности, n=509, n (%)

Table 2. Percentage of doctors with different experience and ownership form, n=509, n (%)

Стаж работы Experience duration	Государственная State	Частная Private	Государственная и частная State and private	Все врачи All doctors
До 10 лет Up to 10 years	116 (74,36)	33 (21,15)	7 (4,49)	156 (100)
10-19 лет 10-19 years	108 (61,02)	57 (32,2)	12 (6,78)	177 (100)
20-29 лет 20-29 years	77 (74,04)	23 (22,12)	4 (3,85)	104 (100)
30 и более лет 30 years or more	52 (72,22)	15 (20,83)	5 (6,94)	72 (100)
Все врачи All doctors	353 (69,35)	128 (25,15)	28 (5,5)	509 (100)

Таблица 3. Стаж врачей и их мнение о длительности непрерывного соблюдения рекомендаций [дни], n=509, n, Me [Q25; Q75]

Table 3. Doctors' experience and doctors' opinion on the duration of continuous recommendations compliance [days], n=509, n, Me [Q25; Q75]

Стаж работы Experience duration	Низкая комплаентность Low compliance	Средняя комплаентность Average compliance	Высокая комплаентность High compliance
До 10 лет Up to 10 years	n=156 20 [3; 90]	n=156 66 [14,5; 245]	n=156 180 [30; 350]
10-19 лет 10-19 years	n=177 15 [7; 45]	n=177 90 [20; 180]	n=177 180 [30; 340]
20-29 лет 20-29 years	n=104 30 [7; 60]	n=104 90 [30; 205]	n=104 228 [60; 360]
30 и более лет 30 years or more	n=72 27,5 [10; 60]	n=72 99 [30; 230]	n=72 300 [60; 365]
Достоверность разницы	p=0,279 H=3,847	p=0,107 H=6,108	p=0,011 H=11,186
Все врачи All doctors	n=509 20 [7; 60]	n=509 90 [20; 200]	n=509 200 [40; 350]

Таблица 4. Стаж врачей и мнение о доле групп комплаентности, n=509, n, Me [Q25; Q75]
 Table 4. Doctor's experience and opinion on the share of compliance groups, n=509, n, Me [Q25; Q75]

Стаж работы Experience duration	Низкая комплаентность Low compliance	Средняя комплаентность Average compliance	Высокая комплаентность High compliance
До 10 лет Up to 10 years	n=509 20 [10; 25]	n=509 30 [20; 45]	n=509 50 [30; 70]
10-19 лет 10-19 years	n=177 20 [10; 30]	n=177 30 [20; 50]	n=177 50 [30; 60]
20-29 лет 20-29 years	n=104 20 [10; 30]	n=104 30 [22,5; 40]	n=104 50 [30; 60]
30 и более лет 30 years or more	n=72 20 [10; 27,5]	n=72 30 [25; 50]	n=72 40 [30; 60]
Достоверность разницы	p=0,697 H=1,435	p=0,635 H=1,709	p=0,675 H=1,532
Все врачи All doctors	n=509 20 [10; 30]	n=509 30 [20; 45]	n=509 50 [30; 60]

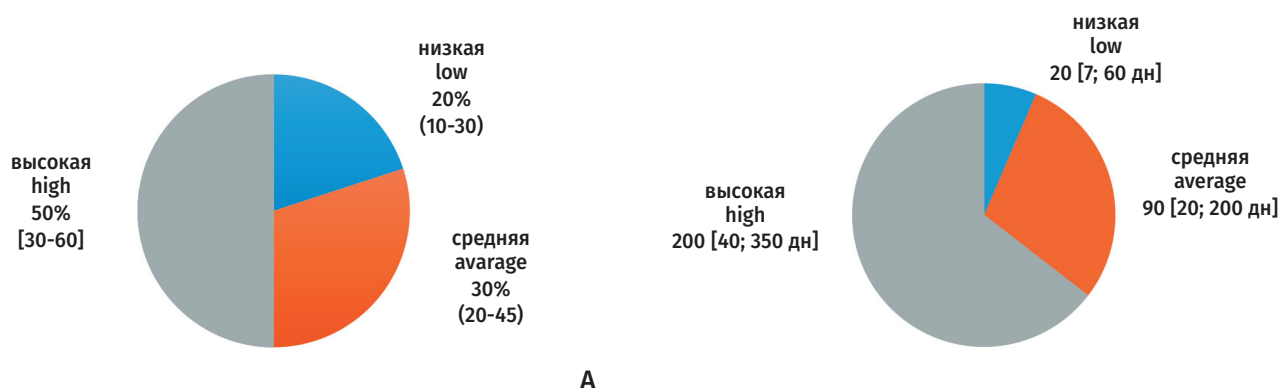


Рис. 1. Степень (А) и длительность (Б) непрерывного соблюдения рекомендаций комплаентности, % (n), Me [Q25; Q75], все пациенты

Fig. 1. The degree (A) and on the duration (B) of continuous recommendations compliance, % (n), Me [Q25; Q75], all patients

в течение 180 дней в году для врачей со стажем 10-19 лет и 300 дней в году — для врачей со стажем более 30 лет. Врачи частных клиник предъявляют менее жесткие требования к длительности соблюдения рекомендаций или, возможно, смотрят на картину более реалистично, считая высокой комплаентность при непрерывном соблюдении рекомендаций в течение 95 дней. Коллеги из государственных клиник считают, что высокая комплаентность — это непрерывное соблюдение рекомендаций в течение почти втрое более длительного периода — 270 дней. Большее число дней соблюдения приверженности к лечению для больных с низкой комплаентностью определяется по мнению врачей-офтальмологов, работающих в государственных учреждениях, — 25 дней, в то время как практикующие в частных структурах врачи считают, что продолжительность такой приверженности составляет всего 14 дней. В среднем же врачи определяют комплаентность как низкую при соблюдении реко-

мендации менее чем в течение 20 дней, как среднюю — 90 дней и высокую — 200 дней (табл. 3).

В среднем же большинство врачей считают, что доля пациентов с низкой комплаентностью составляет 20%, со средней — 30%, с высокой — 50%. Немного отличалось лишь мнение врачей со стажем более 30 лет, которые предполагают, что пациенты с высокой комплаентностью составляют не 50%, а 40% (табл. 4).

Таким образом, все анкетированные доктора отметили, что «низкокомплаентные» пациенты проводили непрерывно назначенное лечение в среднем 20 [7; 60] дней, доля таких пациентов составляет 20% [10; 30]. «Среднекомплаентные» пациенты аккуратно выполняли назначения 90 [20; 200] дней; доля таких пациентов составила 30 [20; 45]%. «Высококомплаентные» пациенты лечились без нарушения режима инстилляций 200 [40; 350] дней, по мнению анкетированных врачей таких пациентов было 50 [30; 60] % (рис. 1).

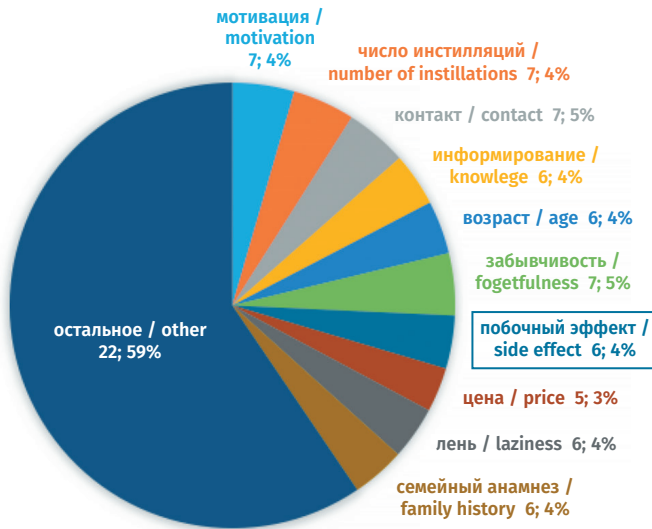


Рис. 2. Ведущие факторы, влияющие на продолжительность непрерывного выполнения рекомендаций, все пациенты, баллы; %

Fig. 2. The main factors influencing the duration of continuous implementation of recommendations, all patients, points; %

Суммарная оценка комплаентности дает лишь общее представление о проблеме. Разумно предположить, что факторов комплаентности множество. Обозначить наиболее важные из них с точки зрения практикующих врачей — еще одна задача исследования. Для анализа были выбраны следующие факторы комплаентности: мотивация лечения, количество инстилляций, контакт с лечащим доктором, информированность пациента о своем диагнозе, возраст, пол, забывчивость, лень, темперамент, психологическое благополучие, образование, стадия и форма глаукомы, опыт лечения, чувство тревоги, занятость, отношение к работе, другие болезни, количество госпитализаций в году, в том числе по поводу сопутствующих заболеваний, побочные

эффекты от лечения, цена препаратов, семейный анамнез, самостоятельное проживание, инвалидность, сложный режим закапывания, количество флаконов и их доступность в аптечной сети. Наиболее рейтинговой оказалась следующая десятка частично взаимосвязанных между собой факторов: мотивация к лечению, количество инстилляций, контакт с лечащим врачом, информированность о своей болезни, возраст, особенности характера — забывчивость и лень, побочные эффекты от лечения, цена препаратов, семейный анамнез. Факторы поведенческой комплаентности составили 75% от общего числа (рис. 2).

Результаты исследования показали некоторые отличия мнений практикующих врачей в зависимости от стажа, места работы и вида ЛПУ. Так, доктора со стажем работы менее 10 лет ведущими считают почти все факторы, определяющие степень комплаентности. При стаже 10-19 лет повышается значимость числа инстилляций, а при стаже в 20-30 лет выделяют важность контакта с лечащим врачом, информированности пациента о своем заболевании, возраста и возрастающей частоты забывчивости у таких пациентов. Интересным оказался тот факт, что доктора со стажем работы больше 30 лет не выделяют отдельные факторы несоблюдения рекомендаций, считая все ведущие факторы одинаково значимыми (рис. 3).

Приоритетные факторы комплаентности у докторов поликлинического и стационарного звена практически не отличаются. Подчеркивается важность мотивации в лечении, количества назначенных инстилляций, возраста и контакта с лечащим врачом (рис. 4).

Оценка ведущих факторов нарушения соблюдения рекомендаций несколько отличается у врачей государственных и частных клиник. Так, в государственных клиниках одинаково важными доктора считают мотивацию лечиться, количество назначенных

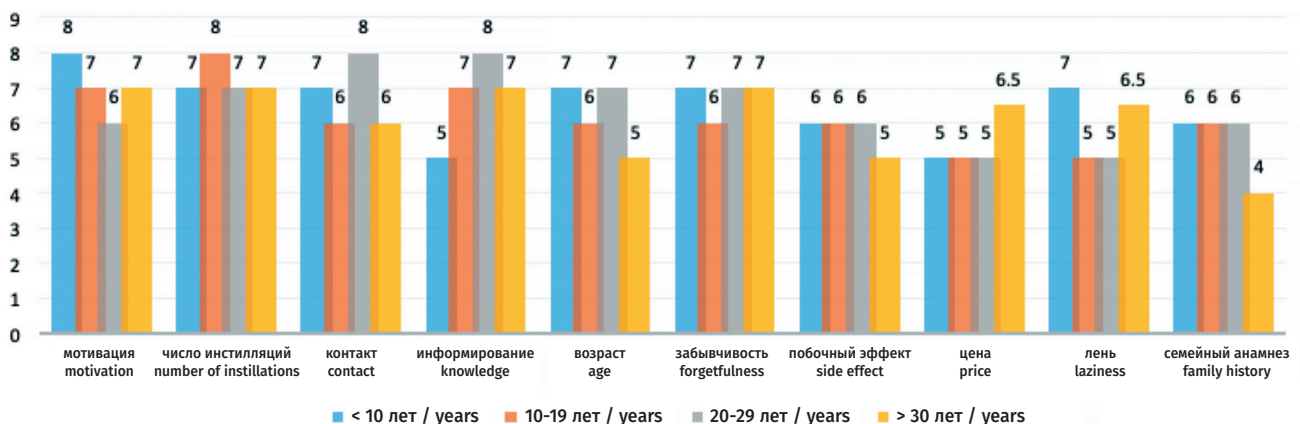


Рис. 3. Стаж работы и ведущие факторы комплаентности, влияющие на продолжительность непрерывного выполнения рекомендаций, баллы

Fig. 3. Experience duration and leading points compliance factors that affect the duration of continuous implementation of recommendations, balls



Рис. 4. Место работы и ведущие факторы, влияющие на продолжительность непрерывного выполнения рекомендаций, баллы

Fig. 4. Workplace and leading points compliance factors that affect the duration of continuous implementation of recommendations, balls



Рис. 5. Форма собственности и ведущие факторы, влияющие на продолжительность непрерывного выполнения рекомендаций, баллы

Fig. 5. Ownership form and leading points compliance factors that affect the duration of continuous implementation of recommendations, balls

инстилляций и контакт с лечащим врачом, в то время как специалисты частных клиник, кроме вышеперечисленного, выделяют роль информированности пациентов о своем заболевании (рис. 5).

Ограничения исследования

Техническая ошибка не позволила удалять повторно внесенные данные одним участником, например, за другого врача. Это привело к удвоению результатов, которые были приняты за ошибку и удалены. Доля таких анкет составила 7,7%. Предложено большее количество факторов, влияющих на соблюдение режима (комплаентности), что привело к частичному размыванию результатов.

Заключение

Проведен анализ данных 509 анкет врачей-офтальмологов с разным стажем работы из России и 6 стран СНГ. Средний стаж работы анкетированных составил 15 [8; 23] лет. Большинство врачей работают в поликлинике (58,4%) и в лечебных учреждениях с государственной формой собственности (69,4%).

В стационаре чаще работают те, чей профессиональный стаж превышает 20 лет. В частных поликлиниках/кабинетах/клиниках чаще работают врачи со стажем 10-19 лет (возраст — 33-42 года, 32,2%). Полученные результаты свидетельствуют о том, что в среднем, по мнению всех врачей, доля «низкокомплаентных» пациентов составляет 20 [10; 30]%, «среднекомплаентных» — 30 [20; 45]% и «высококомплаентных» — 50 [30; 60]%. При этом низкая комплаентность характерна для пациентов, которые соблюдают рекомендации в течение 20 [7; 60] дней, средняя — 90 [20; 200] дней, высокая — 200 [40; 350] дней.

Ведущими факторами нарушения комплаентности, по мнению большинства, стали факторы поведенческой комплаентности (75%), включающие в первую очередь отсутствие мотивации к лечению; сложный режим инстилляций, приводящий к нарушению привычного образа жизни; отсутствие контакта с врачом; низкую степень информированности о заболевании; пожилой возраст и связанную с этим забывчивость; наличие побочных эффектов и стоимость лекарственных средств. Влияние стажа работы на мнение о комплаентности пациентов с глаукомой

не установлено. Вместе с тем продолжительный стаж работы врачей предполагает более высокие требования к периоду непрерывного соблюдения рекомендаций пациентами. Врачи, работающие в стационарах, считают, что доля пациентов с высокой комплаентностью составляет 40%, в то время как врачи поликлиник полагают, что таких пациентов 50%. Доктора стационаров относят пациентов к высокой степени

комплаентности при меньшем сроке выполнения назначений, чем доктора амбулаторного приема (90 и 180 дней соответственно). Врачи государственных ЛПУ для больных с низкой комплаентностью определяют большую персистентность — 25 [7; 84] дней по сравнению с врачами частных структур, которые считают, что низкая персистентность составляет всего 14 [4; 30] дней.

Литература

1. Казанова С.Ю. Анализ приверженности лечению пациентов с хроническими заболеваниями *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(3):97-110.
2. Козина Е.В. Психологическая характеристика больных первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2002; 3:38-40.
3. Харьковский А.О. Как заставить пациента лечиться? Прага: Linkolutions; 2012. 76 с.
4. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. Исследование качества жизни больных первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2003; 3:113-115.
5. Schulz M., Krueger K., Schuessel K., Friedland K., Laufs U., Mueller W.E., Ude M. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients. *Int J Cardiol*. 2016; 220:668-676.
6. Robin A., Grover D.S. Compliance and adherence in glaucoma management. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59: Suppl:S93-96.
7. Rees G., Chong X., Cheung C.Y., Aung T., Friedman D.S., Crowston J.G. et al. Beliefs and adherence to glaucoma treatment: a comparison of patients from diverse cultures. *J Glaucoma*. 2014; 23(5):293-298.
8. Mohindroo C., Ichhpujani P., Kumar S. How 'Drug Aware' are our Glaucoma Patients? *J Curr Glaucoma Pract*. 2015; 9(2):33-37.
9. Boland M.V., Chang D.S., Frazier T., Plyler R., Friedman D.S. Electronic monitoring to assess adherence with once-daily glaucoma medications and risk factors for nonadherence: the automated dosing reminder study. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(7): 838-844.
10. Dietlein T.S., Rosentreter A., Lappas A. Complexities of medical glaucoma therapy — the elderly patient in focus. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016; 233(2):138-142.
11. Friedman D.S., Quigley H.A., Gelb L., Tan J., Margolis J., Shah S.N. et al. Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(11):5052-5057.
12. Stryker J.E., Beck A.D., Primo S.A., Echt K.V., Bundy L., Pretorius G.C. et al. An exploratory study of factors influencing glaucoma treatment adherence. *J Glaucoma*. 2010; 19(1):66-72.
13. Kholdebarin R., Campbell R.J., Jin Y.P., Buys Y.M. Multicenter study of compliance and drop administration in glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008; 43(4): 454-461.
14. Lanzl I., Kaercher T. Preservative-containing eye drops and adherence in ophthalmological practice. *Ophthalmologe*. 2012; 109(11):1087-1092.
15. Mansberger S.L. Are you compliant with addressing glaucoma adherence? *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(1):1-3.
16. Габдрахманова А.Ф., Курбанов С.А., Кунафина Е.Р. Некоторые аспекты комплексного лечения открытоугольной глаукомы. *Мед. вестник Башкортостана*. 2014; 2:42-45.
17. Илларионова А.Р. Исследование качества жизни у больных с глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2003; 3:134-137.
18. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. О качестве диспансерного наблюдения при первичной открытоугольной глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2003; 3:119-122.
19. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Самих Ел Хаж Н. Причины низкой приверженности к лечению больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмологические ведомости*. 2010; 4:37-39.
20. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 824 с.
21. Егоров Е.А., Ловпаче Дж.Н., Харьковский А.О. «Compliance» — что стоит за этим термином? *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2008; 3:84-86.

References

1. Kazanova S.Y. Analysis of treatment adherence in chronic disease patients. *National Journal glaucoma*. 2018; 17(3):97-110. (In Russ.).
2. Kozina E.V. Psychological characteristic of patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2002; 3:38-40. (In Russ.).
3. Kharkovskii A.O. Kak zastavit' patsienta lechit'sya? [How to get a patient to be treated?] Prague: Linkolutions; 2012. 76 p.
4. Alexeyev V.N., Malevanova O.A. Study of the quality of life of patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2003; 3:113-115. (In Russ.).
5. Schulz M., Krueger K., Schuessel K., Friedland K., Laufs U., Mueller W.E., Ude M. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients. *Int J Cardiol*. 2016; 220:668-676.
6. Robin A., Grover D.S. Compliance and adherence in glaucoma management. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59: Suppl:S93-96.
7. Rees G., Chong X., Cheung C.Y., Aung T., Friedman D.S., Crowston J.G. et al. Beliefs and adherence to glaucoma treatment: a comparison of patients from diverse cultures. *J Glaucoma*. 2014; 23(5):293-298.
8. Mohindroo C., Ichhpujani P., Kumar S. How 'Drug Aware' are our Glaucoma Patients? *J Curr Glaucoma Pract*. 2015; 9(2):33-37.
9. Boland M.V., Chang D.S., Frazier T., Plyler R., Friedman D.S. Electronic monitoring to assess adherence with once-daily glaucoma medications and risk factors for nonadherence: the automated dosing reminder study. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(7): 838-844.
10. Dietlein T.S., Rosentreter A., Lappas A. Complexities of medical glaucoma therapy — the elderly patient in focus. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016; 233(2):138-142.
11. Friedman D.S., Quigley H.A., Gelb L., Tan J., Margolis J., Shah S.N. et al. Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(11):5052-5057.
12. Stryker J.E., Beck A.D., Primo S.A., Echt K.V., Bundy L., Pretorius G.C. et al. An exploratory study of factors influencing glaucoma treatment adherence. *J Glaucoma*. 2010; 19(1):66-72.
13. Kholdebarin R., Campbell R.J., Jin Y.P., Buys Y.M. Multicenter study of compliance and drop administration in glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008; 43(4): 454-461.
14. Lanzl I., Kaercher T. Preservative-containing eye drops and adherence in ophthalmological practice. *Ophthalmologe*. 2012; 109(11): 1087-1092.
15. Mansberger S.L. Are you compliant with addressing glaucoma adherence? *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(1):1-3.
16. Gabdrakhmanova A.F., Kurbanov S.A., Kunafin E.R. Some aspects of complex treatment of open-angle glaucoma. *Medicine Bashkortostan Vestnik*. 2014; 2:42-45. (In Russ.).
17. Illarionova A.R. Study of quality of life in patients with glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2003; 3:134-137. (In Russ.).
18. Alexeyev V.N., Malevany O.A. On the quality of dispensary surveillance in the primary open-angle glaucoma *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2003; 3:119-122. (In Russ.).
19. Alexeyev V.N., Malevannaya O.A., Samih El Hazh N. Reasons for low commitment to the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2010; 4:37-39. (In Russ.).
20. Glaucoma. National'noe rukovodstvo. [Glaucoma. National Guide]. Ed. by E.A. Egorov. Moscow: GEOTAR Media; 2013. 824 p. (In Russ.).
21. Egorov E.A., Lovpache J.N., Kharkiv A.O. "Compliance" — what is behind this term? *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2008; 3:84-86. (In Russ.).

22. Либман Е.С., Гальперин М.Р., Гришина Е.Е., Сенкевич Н.Ю. Подходы к оценке качества жизни офтальмологических больных. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2002; 3:119-121.
23. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. Исследование качества жизни больных первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2003; 3:113-115.
24. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Самих Ел Хаж Н. и др. /Анализ основных причин прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмологические ведомости*. 2011; 2:31-34.
25. Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Малеванная О.А. и др. Анализ основных причин прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2014; 4:218-223.
26. Долгова И.Г., Малишевская Т.Н., Лазарева А.С. Комплаенс и «школа пациента»: решение общей задачи. *Глаукома*. 2009; 3:35-41.
27. Куроедов А.В. Комплаенс в терапии глаукомного больного. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. *Электронный модуль*. Код доступа <http://www.rosmedlib.ru/book/07-MOD-2330.html>
28. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016; 17(4):214-219.
29. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Сафронова М.А., Исаков И.Н. Причины резистентности ВГД к гипотензивной терапии у больных с глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2016; 3:49-51.
30. Французова Л.В., Галеева Ф.С., Габдрахманов Л.М., Карлова Е.В. Особенности психоэмоционального состояния пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; 12:266-269.
31. Харьковский А.О. Как заставить пациента лечиться? Прага: Link solutions; 2012. 76 с.
32. Кунин В.Д., Редид А.А. Динамика глаукомного процесса у больных, соблюдавших и не соблюдавших режим диспансерного наблюдения и лечения. Точка зрения. Восток - Запад. 2017; 4:14-17.
33. Малеванная О.А., Самих Ел Хаж Н., Салах М.Х. Представление о «compliance» в современной медицине и офтальмологии. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; 3:331-335.
34. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. и др. Дифференциальный подход к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 3:12-17.
35. Петров С.Ю., Ловпаче Дж.Н. Принципы приверженности лечению среди пациентов с глаукомой согласно IV изданию Европейского глаукомного руководства (аналитический комментарий). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2015; 3:152-154.
36. Данилов Д.С. Механизмы формирования комплаенса и современные подходы к его оптимизации. *Российские медицинские вести*. 2008; 3:11-24.
37. Казанова С.Ю., Страхов В.В., Ярцев А.В. Цена лечения глаукомы глазами пациентов. *Офтальмологические ведомости*. 2013; 4:15-20.
38. Казанова С.Ю., Страхов В.В. Анализ темпов прогрессирования глаукомного процесса при различных вариантах несоблюдения комплаенса лечения. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 2:74-83.
39. Батыршина Л.Ф., Валиуллина З.Н., Исаков Э.Р., Галимов Р.Н. Стратегия лечения органа зрения у пациентов с соматическими заболеваниями в зависимости от психологического статуса. *Вестник офтальмологии*. 2008; 3:41-43.
22. Liebman E.S., Halperin M.R., Grishin E.E., Senkevich N.Y. Approaches to assessing the quality of life of ophthalmic patients. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2002; 3:119-121. (In Russ.).
23. Alexeyev V.N., Malevanova O.A. Study of the quality of life of patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2003; 3:113-115. (In Russ.).
24. Alexeyev V.N., Malevany O.A., Samih El Hazh N. et al. Analysis of the main causes of the progression of primary open-angle glaucoma. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2011; 2:31-34. (In Russ.).
25. Alexeyev V.N., Yegorov E.A., Malevannaya O.A. et al. Analysis of the main causes of the progression of primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2014; 4:218-223. (In Russ.).
26. Dolgova I.G., Malishevskaya T.N., Lazareva A.S. Compliance and "Patient School": solving a common problem. *Glaukoma*. 2009; 3:35-41. (In Russ.).
27. Kuroedov A.V. Compliance in glaucoma therapy. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Electronic module. Access by link <http://www.rosmedlib.ru/book/07-MOD-2330.html>
28. Kuroedov A.V., Brezhnev A.Yu. Duration of antihypertensive action of antiglaucoma drugs. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2016; 17(4): 214-219. (In Russ.).
29. Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Safronova M.A., Isakov I.N. Causes of CVD resistance to hypotensive therapy in patients with glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2016; 3:49-51. (In Russ.).
30. Frantuzova L.V., Galeev A.S., Gabdrakhmanov L.M., Karlova E.V. Features of the psycho-emotional state of patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015; 12:266-269. (In Russ.).
31. Kharkovskii A.O. Kak zastavit' patsienta lechit'sya? [How to get a patient to be treated?] Prague, Link solutions; 2012. 76 p.
32. Kunin V.D., Redid A.A. Dynamics of the glaucoma process in patients who observed and did not observe the regime of dispensary observation and treatment. *Tochka zreniya. Vostok - Zapad*. 2017; 4:14-17. (In Russ.).
33. Malevanova O.A., Samih El Hazh N., Salah M.H. The idea of "compliance" in modern medicine and ophthalmology. *Preventive and clinical medicine*. 2011; 3:331-335. (In Russ.).
34. Malishevskaya T.N., Dolgov I.G., Shatsky S.V. et al. Differential approach to the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma*. 2017; 3:12-17. (In Russ.).
35. Petrov S.Y., Lovpache Dzh.N. Principles of commitment to treatment among patients with glaucoma according to the 4th edition of the European Glaucoma Guide (analytical commentary). *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2015; 3:152-154. (In Russ.).
36. Danilov D.S. Compliance mechanisms and modern approaches to optimizing it. *Russian medical news*. 2008; 3:11-24. (In Russ.).
37. Casanova S.Y., Strakhov V.V., Yartsev A.V. Price of glaucoma treatment through the eyes of patients. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2013; 4:15-20. (In Russ.).
38. Casanova S.Y., Strakhov V.V. Analysis of the rate of progression of the glaucoma process with various non-compliance options of treatment compliance. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma*. 2016; 2:74-83. (In Russ.).
39. Bатыршина Л.Ф., Валиуллина З.Н., Ишаков Э.Р., Галимов Р.Н. Vision Treatment Strategy for patients with somatic diseases depending on psychological status. *Vestnik oftal'mologii*. 2008; 3:41-43. (In Russ.).

Поступила / Received / 10.03.2020

ТАФЛОПРЕСС РОМФАРМ

тафлупрост 0,0015%, капли глазные во флаконе 2,5 мл

НОВИНКА

ЖНВЛП

Удобство, проверенное временем!

- ✓ Доказанная гипотензивная эффективность — снижение ВГД в среднем на 29%^{1,2}
- ✓ Хорошая переносимость и приверженность терапии — не содержит бензалкония хлорид³
- ✓ Удобно — применяется один раз в день³
- ✓ Самый доступный тафлупрост в РФ в современном удобном флаконе!



1. Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A, et al. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. Acta Ophthalmol 2010; 88:12-19
2. Hommer A, Ramez OM, Burchert M, Kimmich F. IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% among patients with ocular hypertension or glaucoma. Current Medical Research and Opinion, Volume 26, 2010, Issue 8, 1905-1913
3. Инструкция по применению препарата Тафлопресс Ромфарм



Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.РЛ., Румыния
Представительство в РФ: Rompharm Company
г. Москва, Ул. Горбунова, д.2, стр. 3, офис 612В
Тел./факс: +7 (495) 269-00-39

Реклама

Сравнительный анализ анатомо-топографических и рефракционных изменений после операций фильтрующего и фистулизирующего типов

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

ВОЛЖАНИН А.В., аспирант отдела глаукомы;

РЫЖКОВА Е.Г., младший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии;

САФОНОВА Д.М., к.м.н., младший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии;

АВЕРИЧ В.В., к.м.н., младший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений.

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

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Петров С.Ю., Волжанин А.В., Рыжкова Е.Г., Сафонова Д.М., Аверич В.В. Сравнительный анализ анатомо-топографических и рефракционных изменений после операций фильтрующего и фистулизирующего типов. Национальный журнал глаукома. 2020; 19(2):23-29.

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнить биометрические, биомеханические и кераторефрактометрические изменения после синустрабекулэктомии (СТЭ) и непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ).

МЕТОДЫ. В исследование были включены 45 пациентов, перенесших СТЭ, и 45 пациентов, перенесших НГСЭ. Пациентов обследовали до операции, на 1 неделю, 1 и 3 месяца после операции.

Определяли внутриглазное давление (ВГД) и биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза, длину переднезадней оси (ПЗО), глубину передней камеры (ПК), толщину хрусталика (ТХ), ширину зрачка (ШЗр). Исследовали рефракцию и кератометрические показатели — кривизну роговицы в сильном (R1) и слабом (R2) меридианах, среднюю кривизну (Avg), а также значение роговичного цилиндра.

РЕЗУЛЬТАТЫ. После СТЭ и НГСЭ происходят сравнимые изменения ВГД, биомеханических и рефракционных показателей. В двух группах достоверно отличаются следующие значения: через 1 неделю после операции —

глубина ПК (2,39 [1,95; 2,65] после СТЭ, 2,62 [2,33; 2,89] мм после НГСЭ), на 1-й месяц — глубина ПК (2,42 [2,24; 2,70] после СТЭ, 3,11 [2,68; 3,17] мм после НГСЭ), ПЗО (23,70 [22,70; 24,11] после СТЭ, 25,11 [23,95; 26,25] мм после НГСЭ), R1 (7,53 [7,36; 7,70] после СТЭ, 7,93 [7,89; 8,05] мм после НГСЭ) и Avg (7,47 [7,27; 7,65] мм после СТЭ, 7,88 [7,60; 7,92] мм после НГСЭ). В сроки через 3 месяца после хирургического вмешательства не выявлено достоверных различий между группами.

В группе НГСЭ выявлена корреляция между изменением рефракции с развитием астигматизма и значением фактора резистентности роговицы.

ВЫВОДЫ. Наиболее значимыми послеоперационными различиями в глазах, перенесших СТЭ и НГСЭ, являются глубина ПК через 1 неделю, а также длина ПЗО, ПК и кривизна роговицы на 1 месяц. Изменение рефракции и появление астигматизма после НГСЭ зависят от исходных биомеханических показателей роговицы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, рефракция, синустрабекулэктомия, непроникающая глубокая склерэктомия.

Для контактов:

Волжанин Андрей Вячеславович, e-mail: avolzhanin@mail.ru

ENGLISH

Comparison of the anatomical, topographic and refractive shift in the eyes after the penetrating and non-penetrating glaucoma surgery

PETROV S.YU., Med.Sc.D., senior research associate of Glaucoma Department;

VOLZHANIN A.V., postgraduate student of Glaucoma Department;

RYZHKOVA E.G., junior research associate of Modern Treatment in Ophthalmology Department;

SAFONOVA D.M., Ph.D., junior research associate Modern Treatment in Ophthalmology Department;

AVERICH V.V., Ph.D., junior research associate of Refraction Department.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Petrov S.Yu., Volzhanin A.V., Ryzhkova E.G., Safonova D.M., Averich V.V. Comparison of the anatomical, topographic and refractive shift in the eyes after the penetrating and non-penetrating glaucoma surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):23-29.

Abstract

PURPOSE: To compare the biometric, biomechanic and keratorefractive shift after trabeculectomy and non-penetrative deep sclerectomy (NPDS).

METHODS: 45 patients after trabeculectomy and 45 patients after NPDS were included into the study. The patients were examined prior to surgery, one week, one month and three months after the surgery.

Patients underwent tonometry and measurements of corneal biomechanic properties, axial length (AL), anterior chamber depth (ACD), lens thickness and pupil width. Keratorefractometry was performed to define refractive data and corneal curvature in the steep meridian (R1), flat meridian (R2), the average curvature (Ave), and the corneal cylinder.

RESULTS: The changes of intraocular pressure, biomechanical and refractive properties after trabeculectomy and NPDE were comparable. The following parameters were statistically different between two groups: during the first week — ACD (2.39 [1.95; 2.65] mm after trabeculectomy, 2.62 [2.33; 2.89] mm after NPDE); by the end of the first

month — ACD (2.42 [2.24; 2.70] mm after trabeculectomy, 3.11 [2.68; 3.17] mm after NPDE), AL (23.70 [22.70; 24.11] mm after trabeculectomy, 25.11 [23.95; 26.25] mm after NPDE), R1 (7.53 [7.36; 7.70] mm after trabeculectomy, 7.93 [7.89; 8.05] mm after NPDE), and average curvity (7.47 [7.27; 7.65] mm after trabeculectomy, 7.88 [7.60; 7.92] mm after NPDE). No significant intergroup differences were noted by the end of the third month of follow-up.

It is also worth noting, that a correlation between refraction shift with astigmatism development and corneal resistance change was observed in the NPDE group.

CONCLUSION: Significant differences between eyes after trabeculectomy and NPDE can be found in ACD values one week post-surgery and in ACD, AL and cornea curvature by the end of the first month. Refraction shift and astigmatism development after NPDE depends on the initial biomechanical properties of the cornea.

KEY WORDS: glaucoma, refraction, trabeculectomy, non-penetrating deep sclerectomy.

Глаукома является одной из наиболее распространенных причин необратимого снижения зрения. На сегодняшний день продолжается рост инвалидизации вследствие глаукомы: к 2040 году прогнозируемое количество больных глаукомой составит 111,8 млн человек [1, 2]. Целью лечения глаукомы является сохранение зрительных функций с помощью снижения внутриглазного давления (ВГД) до уровня целевого, что приводит к предотвращению развития глаукомы. Методами достижения целевого ВГД являются фармакотерапия, лазерное лечение и антиглаукомная хирургия [3, 4].

Антиглаукомные операции направлены на создание нового пути оттока внутриглазной жидкости и могут быть разделены на проникающие (фистулизирующие) и непроникающие. В ходе проникающей хирургии создается соустье между передней камерой и субконъюнктивальным пространством; наиболее распространенной операцией такого типа является синустрабекулэктомия (СТЭ), описанная впервые в 1968 году Cairns [5] и ставшая после ряда модификаций «золотым стандартом» хирургии глаукомы на сегодняшний день [6]. Ранее, в 1964 году, М.М. Краснов и W.M. Walker независимо друг от друга описали хирургическое вмешательство на

Таблица 1. Динамика ВГД и биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза по данным ORA, мм рт.ст. (медиана, Q25%, Q75%)

Table 1. Change of IOP and biomechanical properties of the fibrous tunic, obtained with ORA, mmHg (median, Q25%, Q75%)

Показатели Indicators	До опер. Baseline	1 неделя Week 1	1 месяц Month 1	3 месяца Month 3
Группа СТЭ/Trabeculectomy group				
IOPcc	26,20 [22,03; 29,70]	8,95 [5,17; 15,73]	14,20 [10,20; 17,18]	13,65 [11,00; 15,36]
IOPg	24,20 [20,75; 29,28]	7,35 [2,08; 11,55]	11,45 [7,13; 14,63]	11,65 [9,28; 13,58]
CRF	11,10 [9,68; 11,98]	8,20 [5,36; 9,63]	8,25 [6,93; 9,45]	8,50 [7,65; 9,80]
CH	8,05 [6,73; 9,15]	9,80 [8,60; 11,23]	9,05 [8,20; 10,08]	9,15 [8,63; 10,40]
Группа НГСЭ/NPDS group				
IOPcc	25,20 [21,00; 19,30]	11,50 [6,40; 18,80]	15,95 [11,65; 10,38]	19,60 [15,48; 23,20]
IOPg	25,01 [19,30; 31,60]	11,10 [6,00; 16,20]	14,15 [10,38; 24,05]	18,01 [14,78; 20,10]
CRF	11,00 [9,20; 12,70]	8,50 [7,60; 9,80]	10,05 [8,08; 12,23]	9,70 [9,25; 10,38]
CH	7,60 [5,80; 9,40]	9,40 [8,40; 11,20]	10,05 [8,93; 10,90]	9,00 [7,48; 10,30]

Таблица 2. Динамика биометрических показателей, мм (медиана, Q25%, Q75%)

Table 2. Change of biometrical properties, mm (median, Q25%, Q75%)

Показатели Indicators	До опер. Baseline	1 неделя Week 1	1 месяц Month 1	3 месяца Month 3
Группа СТЭ/Trabeculectomy group				
ПЗО AL	23,71 [22,80; 24,16]	23,64 [22,66; 24,18]	23,70 [22,70; 24,11]	23,99 [23,31; 24,54]
ПК ACD	2,49 [2,24; 2,64]	2,39 [1,95; 2,65]	2,42 [2,24; 2,70]	2,56 [2,28; 3,17]
ТХ Lens thickness	4,13 [3,78; 4,45]	4,14 [3,51; 4,76]	4,17 [3,89; 4,46]	4,12 [3,87; 4,71]
ШЗр Pupil width	3,04 [2,69; 3,39]	3,58 [3,19; 3,98]	3,32 [3,04; 3,85]	3,20 [2,71; 3,96]
Группа НГСЭ/NPDS group				
ПЗО AL	24,43 [23,42; 25,60]	23,93 [22,73; 24,94]	25,11 [23,95; 26,25]	23,79 [22,40; 24,45]
ПК ACD	2,68 [2,56; 3,04]	2,62 [2,33; 2,89]	3,11 [2,68; 3,17]	3,13 [2,28; 3,13]
ТХ Lens thickness	4,24 [3,96; 4,54]	4,21 [3,79; 4,40]	4,35 [4,13; 4,48]	4,38 [3,82; 4,47]
ШЗр Pupil width	2,85 [2,61; 3,14]	3,46 [2,95; 3,71]	3,00 [2,89; 3,33]	3,25 [3,00; 3,51]

Таблица 3. Динамика рефракционных и кератометрических показателей (медиана, Q25%, Q75%)
 Table 3. Change of refraction and keratometry parameters (median, Q25%, Q75%)

Показатели Indicators	До опер. Baseline	1 неделя Week 1	1 месяц Month 1	3 месяца Month 3
Группа СТЭ/Trabeculectomy group				
Сфера, дптр Sph, D	-0,23 [-1,29; 1,25]	0,50 [-2,25; -1,20]	-0,76 [-2,45; 0,29]	-1,68 [-2,43; -0,3]
Цилиндр, дптр Cyl, D	-0,52 [-1,05; -0,15]	-1,12 [-1,75; -0,52]	-0,79 [-1,52; -0,40]	-0,81 [-1,70; -0,32]
Ось, град Axis, degree	87,0 [47,7; 107,0]	76,0 [24,0; 112,0]	81,0 [26,3; 113,0]	85,5 [12,5; 132,0]
R1, мм/мм	7,59 [7,35; 7,78]	7,49 [7,25; 7,70]	7,53 [7,36; 7,70]	7,62 [7,42; 7,96]
R2, мм/мм	7,43 [7,24; 7,63]	7,27 [7,11; 7,57]	7,38 [7,22; 7,62]	7,42 [7,12; 7,68]
Avg, мм/мм	7,50 [7,31; 7,70]	7,40 [7,21; 7,66]	7,47 [7,30; 7,65]	7,49 [7,32; 7,63]
Роговичный цилиндр, дптр Corneal cylinder, D	-0,75 [-0,94; -0,42]	-1,25 [-2,12; -0,79]	-0,92 [-1,36; -0,41]	-1,05 [-1,87; -0,91]
Группа НГСЭ/NPDS group				
Сфера, дптр Sph, D	-1,87 [-4,78; -0,32]	-1,32 [-5,51; 0,05]	-1,88 [-2,92; -1,21]	-2,11 [-0,61; 1,92]
Цилиндр, дптр Cyl, D	-0,76 [-1,41; -0,25]	-0,75 [-1,94; -0,37]	-0,39 [-1,92; -0,33]	-0,60 [-1,45; -0,29]
Ось, град Axis, degree	90,0 [66,0; 126,0]	59,5 [14,5; 108,0]	118,0 [32,0; 173,0]	34,0 [6,6; 70,5]
R1, мм/мм	7,63 [7,48; 7,92]	7,77 [7,58; 7,88]	7,93 [7,89; 8,05]	7,88 [7,84; 7,91]
R2, мм/мм	7,49 [7,31; 7,68]	7,49 [7,06; 7,67]	7,82 [7,35; 7,84]	7,84 [7,78; 7,85]
Avg, мм/мм	7,56 [7,60; 7,92]	7,58 [7,08; 7,79]	7,88 [7,60; 7,92]	7,87 [7,81; 7,84]
Роговичный цилиндр, дптр Corneal cylinder, D	-0,83 [-1,34; -0,50]	-1,14 [-5,28; -0,57]	-0,75 [-1,34; -0,16]	-0,25 [-0,33; -0,19]

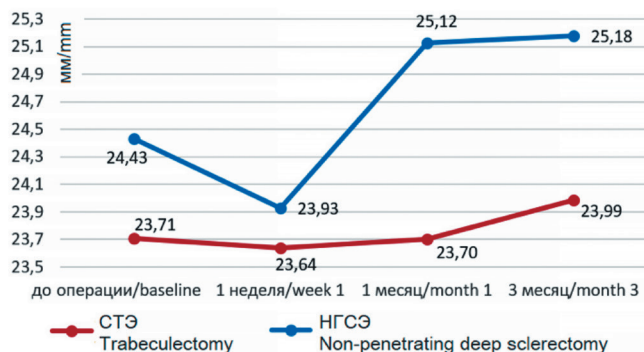


Рис. 1. Динамика изменения ПЗО
 Fig. 1. AL change

наружной стенке шлеммова канала без перфорации передней камеры [7, 8]. После ряда модификаций — в частности, добавления второго, полностью иссекаемого склерального лоскута под первым — операция приняла название непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) и начала применяться наравне с СТЭ [9].

В долгосрочном периоде СТЭ является более эффективным вмешательством, чем НГСЭ, однако НГСЭ ассоциируется с меньшей травматичностью и меньшим количеством осложнений [10, 11]. Вместе с тем, так как обе операции сопровождаются вмешательством в целостную структуру фиброзной оболочки глаза, для обеих операций характерно

преходящее изменение рефракции с развитием роговичного астигматизма и последующим снижением остроты зрения. Даже при успешной операции ухудшение некорригированной остроты зрения может влиять на трудоспособность и качество жизни [12, 13]. К текущему моменту опубликована единственная работа, посвященная изучению качества жизни, связанного со зрением (VR-QOL, Vision-Related Quality Of Life) после хирургии глаукомы: авторы делают вывод о незначительном ухудшении, однако после дооперационного анкетирования следующее было выполнено только через 3 месяца после операции [14].

На сегодняшний день имеется большое количество работ, посвященных изменению рефракции и биометрических показателей после СТЭ, они объединены в ряд системных обзоров [15-17]. Вместе с тем почти не изучены вторичные анатомо-топографические изменения глаза после НГСЭ, а также не оценена их роль в развитии индуцированного рефракционного сдвига.

Материалы и методы

Исследовали больных с декомпенсированной первичной открытоугольной глаукомой II и III стадий, которым была показана антиглаукомная хирургия. Включили 45 (45 глаз) пациентов, перенесших СТЭ, и столько же больных (глаз), перенесших НГСЭ. Учитывали больных, у которых послеоперационный период протекал без осложнений. Средний возраст пациентов составил $69 \pm 7,3$ года; мужчин — 43, женщин — 47.

Операции выполняли по стандартной методике с доступом через лимбальный разрез конъюнктивы. Выкраивали склеральный лоскут размером 5×5 мм, затем в случае СТЭ с помощью парацентеза снижали офтальмотонус для предотвращения перепада ВГД в момент создания фистулы. В случае НГСЭ выкраивали и иссекали глубокий склеральный лоскут, после чего убрали юкстаканаликулярную ткань. После СТЭ ушивали склеральный лоскут двумя узловыми швами (полипропилен 8/0), затем как после СТЭ, так и после НГСЭ ушивали конъюнктиву.

Помимо специальных исследований, всем пациентам проводили офтальмологическое обследование: визометрию, статическую периметрию, тонометрию, офтальмоскопию, биомикроскопию, оптическую когерентную томографию. Дополнительные обследования для данной работы проводили до операции, на 1-й неделе, через 1 и 3 месяца.

С помощью прибора Ocular Response Analyzer (ORA) («Reichert», США; бессрочный регистрационный номер ФСЗ 2008/03079 от 27.11.2008) исследовали ВГД и биомеханические особенности фиброзной оболочки. Оценивали IOPcc, IOPg (ВГД с поправкой на жесткость роговицы и ВГД, приведенное к измерению по Гольдману), CH (corneal hysteresis,

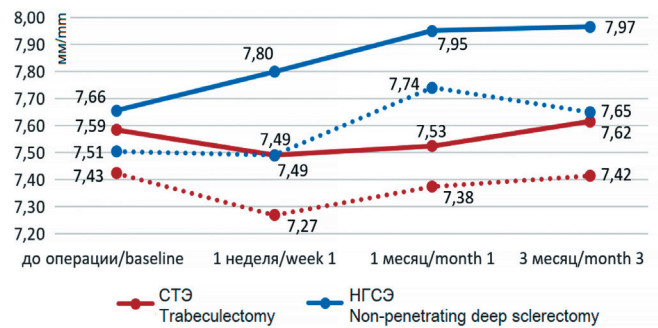


Рис. 2. Динамика кератометрических показателей. Сплошная линия – R1, прерывистая – R2

Fig. 2. Keratometry change. Solid line – R1, dotted line – R2

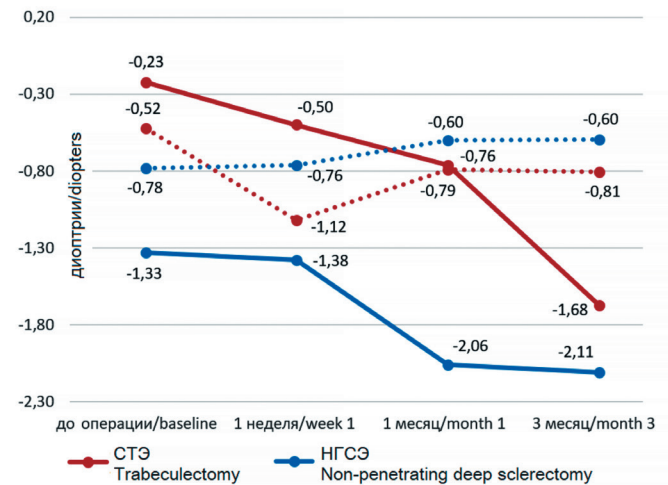


Рис. 3. Динамика рефракции. Сплошная линия — сфера, прерывистая — цилиндр

Fig. 3. Refraction change. Solid line — sphere, dotted line — cylinder

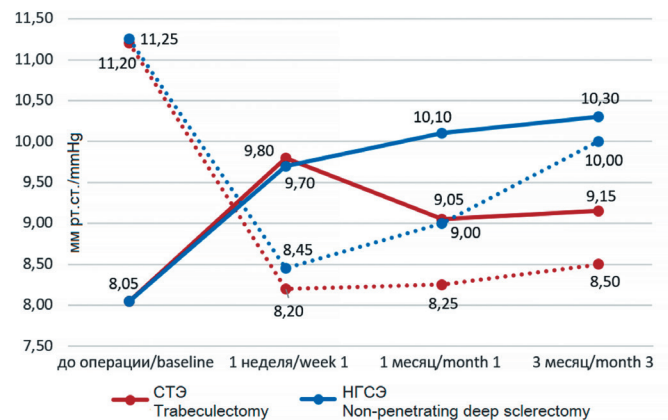


Рис. 4. Динамика биометрических показателей. Сплошная линия — CH, прерывистая — CRF

Fig. 4. Refraction change. Solid line — CH, dotted line — CRF

роговичный гистерезис), CRF (corneal resistance factor, фактор резистентности роговицы).

С помощью aberrometra OPD Scan ARK-10000 («Nidek», Япония; бессрочный регистрационный номер ФСЗ 2012/12617 от 02.08.2012) получали

данные рефрактометрии (сфера, цилиндр, ось) и кератометрии (кривизна сильного (R1) и слабого меридианов (R2), средняя кривизна (Avg), роговичный цилиндр).

С помощью шаймпфлюг-камеры Pentacam («Oculus Inc.», США; бессрочный регистрационный номер ФСЗ 2008/00005 от 28.01.2008) исследовали глубину передней камеры (ПК) и ширину зрачка. Длину переднезадней оси (ПЗО) и толщину хрусталика (ТХ) измеряли с помощью бесконтактного оптического биометра Tomey OA-2000 («Tomey GmbH», Германия; бессрочный регистрационный номер ФСЗ 2011/08923 от 31.01.2011). Бесконтактный оптический биометр работает по принципу, схожему с оптическим когерентным томографом, и использует внутреннюю пограничную мембрану в качестве точки отсчета. Таким образом, в отличие от контактных ультразвуковых методов, нивелируется влияние исследователя и обеспечивается большая повторяемость результатов.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2013 (базовая описательная статистика; версия программы 15.0.5153.1000) и IBM SPSS Statistics (статистическая обработка; версия программы 21.0.0.0). Для оценки значимости изменений использовали двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью критерия Краскала - Уоллиса. Уровень значимости был принят не превышающий 0,05.

Результаты

Помимо остроты зрения, полученные результаты не принадлежат нормальному распределению и представлены в формате Ме [Q25%; Q75%].

Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) была сравнима в обеих группах во все периоды наблюдения и составляла в среднем $0,74 \pm 0,14$. Вместе с тем некорректированная острота зрения (НКОЗ) снизилась в обеих группах на одну неделю в среднем с $0,67 \pm 0,13$ до $0,34 \pm 0,12$ после СТЭ и до $0,63 \pm 0,08$ после НГСЭ. Далее наблюдался недостоверный тренд к её восстановлению, более выраженный после НГСЭ.

Результаты проведенных измерений во все сроки наблюдения представлены в табл. 1-3. После операции все достоверные изменения ($p < 0,005$) происходят в сроки 1 неделя; изменения на 1 и 3 месяца недостоверны. Как после СТЭ, так и после НГСЭ достоверно изменяются ВГД и биомеханические показатели роговицы (динамика отображена на рис. 1), ПЗО (рис. 2), ПК, ширина зрачка и величина роговичного цилиндра. Показатели рефрактометрии (сфера и цилиндр) достоверно меняются только после СТЭ, динамика изменений кераторефракционных параметров представлена на рис. 3-4.

Межгрупповые отличия выявлены на 1 неделе в глубине ПК, через 1 месяц в ПЗО, глубине ПК, R1 и Avg.

Обсуждение

Обе операции обладают сравнимой гипотензивной эффективностью. После нормализации ВГД в раннем послеоперационном периоде уменьшение ПЗО было более выраженным после НГСЭ, чем после СТЭ, вероятнее всего, из-за применения вискоэластика при СТЭ. Изменения СН и CRF как после СТЭ, так и после НГСЭ соответствуют снижению напряженности фиброзной оболочки глаза вследствие компенсации ВГД. S. Casado получил такие же результаты при сравнении биомеханических показателей глаза после НГСЭ и НГСЭ, переведенной в проникающую операцию: в первом случае, как и в нашей работе, при дальнейшем наблюдении наблюдалось статистически недостоверное увеличение значений СН и CRF [18].

Ширина зрачка изменялась симметрично в обеих группах. Глубина передней камеры достоверно различалась в исследуемых группах на 1 неделю и 1 месяц; также в течение 1 месяца, после завершения раннего послеоперационного периода и возможных колебаний ВГД, выявляются остальные различающиеся показатели — общая кривизна роговицы и кривизна роговицы в сильном меридиане.

В обеих группах изначально преобладал прямой астигматизм. После СТЭ он по-прежнему остается преобладающим, после НГСЭ в ряде случаев происходит переход в астигматизм с косыми осями.

На сегодняшний день работ, описывающих изменение рефракции после НГСЭ, опубликовано гораздо меньше, чем исследований, посвященных СТЭ; они также дают противоречивые результаты. По нашим результатам, НГСЭ ассоциируется с меньшим индуцированным астигматизмом: после НГСЭ астигматизм увеличивается в среднем на 0,14 дптр, после СТЭ — на 0,50 дптр. Egrilmez et al. описывают меньший индуцированный прямой астигматизм после НГСЭ, чем после СТЭ (0,62 против 1,06 дптр), а также меньший обратный астигматизм в дальнейшем (0,62 против 1,24 дптр). Однако НГСЭ проводилась вместе с дренажным устройством T-Flux, а в группе было всего 10 пациентов [19]. Corcostegui et al. описывали индуцированный астигматизм после сочетанной процедуры НГСЭ с абсорбируемым имплантатом и фактозмюльсификации и выявил увеличение астигматизма на 0,5 дптр, что не оказалось статистически значимым [20]. El-Saeid et al. сравнивали рефракционные изменения после усиленных митомидином СТЭ и НГСЭ; в каждой группе было по 60 человек. На 6 месяц после СТЭ астигматизм увеличился на 0,82 дптр, после НГСЭ — на 0,67 дптр [21]. В.В. Нероев с соавт. сравнили изменения после глубокой склерэктомии (15 глаз) и НГСЭ (23 глаза). НГСЭ ассоциировалась с меньшим рефракционным

сдвигом, при этом пиковые изменения наблюдались на 3 день после вмешательства. На 1 и 3 месяца не было выявлено разницы в астигматизме после глубокой склерэктомии и НГСЭ. Также авторы отметили увеличение вертикальной кривизны роговицы в обеих группах; в нашем исследовании уплощение роговицы развилось только после НГСЭ, после СТЭ наблюдалось укручение вертикального меридиана [22].

Литература

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Wang W., He M., Li Z., Huang W. Epidemiological variations and trends in health burden of glaucoma worldwide. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(3):e349-e355. doi:10.1111/aos.14044
3. Terminology and guidelines for glaucoma: European glaucoma society. 4th edition. Savona, Italy. 2014.
4. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание, исправленное и дополненное. Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Еричева В.П. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 456 с.
5. Cairns J.E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol*. 1968; 66(4):673-679.
6. Петров С.Ю., Волжанин А.В. Синустрабекулектomia: история, терминология, техника. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(2):82-91.
7. Walker W.M., Kanagasundaram C.R. Surgery of the canal of Schlemm. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1964; 84:427-442.
8. Краснов М.М. Синусотомия при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 1964; 80(2):37-41.
9. Федоров С.Н., Козлов В.И., Тимошкина Н.Т., Шарова А.Б., Ерескин Н.Н., Козлова Е.Е. Непроницающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия*. 1989; 3-4:52-55.
10. Rulli E., Biagioli E., Riva I., Gambirasio G., De Simone I., Floriani I., Quaranta L. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(12):1573-1582. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.5059
11. Егоров Е.А., Гордничий В.В., Петров С.Ю., Каменских Т.Г. и др. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2017; 17(1):25-34. doi:10.21689/2311-7729-2017-17-1-25-34
12. Kandel H., Khadka J., Goggin M., Pesudovs K. Patient-reported outcomes for assessment of quality of life in refractive error: a systematic review. *Optom Vis Sci*. 2017; 94(12):1102-1119. doi:10.1097/OPX.0000000000001143
13. Lou L., Yao C., Jin Y., Perez V., Ye J. Global patterns in health burden of uncorrected refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(14):6271-6277. doi:10.1167/iov.16-20242
14. Hirooka K., Nitta E., Ukegawa K., Tsujikawa A. Vision-related quality of life following glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17(1):66. doi:10.1186/s12886-017-0466-7
15. Alvani A., Pakravan M., Esfandiari H., Safi S., Yaseri M., Pakravan P. Ocular biometric changes after trabeculectomy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016; 11(3):296-303. doi:10.4103/2008-322X.188399
16. Chan H.H.L., Kong Y.X.G. Glaucoma surgery and induced astigmatism: a systematic review. *Eye Vis (Lond)*. 2017; 4:27. doi:10.1186/s40662-017-0090-x
17. Pakravan M., Alvani A., Esfandiari H., Ghahari E., Yaseri M. Post-trabeculectomy ocular biometric changes. *Clin Exp Optom*. 2017; 100(2):128-132. doi:10.1111/cxo.12477
18. Casado A., Cabarga C., Perez-Sarriegui A., Fuentemilla E. Differences in corneal biomechanics in nonpenetrating deep sclerectomy and deep sclerectomy reconverted into trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2017; 26(1):15-19. doi:10.1097/IJG.0000000000000538
19. Egrilmez S., Ates H., Nalcaci S., Andac K., Yagci A. Surgically induced corneal refractive change following glaucoma surgery: nonpenetrating trabeculectomy versus trabeculectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2004; 30(6):1232-1239. doi:10.1016/j.jcrs.2003.11.055
20. Corcostegui J., Rebollada G., Munoz-Negrete F.J. Refractive changes after phacoemulsification combined with deep sclerectomy assisted by corneal topography. *J Cataract Refract Surg*. 2004; 30(11):2391-2396. doi:10.1016/j.jcrs.2004.05.012
21. El-Saied H.M., Foad P.H., Eldaly M.A., Abdelhakim M.A. Surgically induced astigmatism following glaucoma surgery in Egyptian patients. *J Glaucoma*. 2014; 23(3):190-193. doi:10.1097/IJG.0000000000000035
22. Нероев В.В., Алиев А.А.-Г., Нурудинов М.М. Сравнительный анализ динамики оптических aberrаций и анатомо-оптических параметров роговицы в хирургии глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 11(4):24-28. doi:10.21516/2072-0076-2018-11-4-24-28

Заключение

НГСЭ является менее травматичным вмешательством, чем СТЭ, и сопровождается меньшим индуцированным рефракционным сдвигом. Тем не менее изменение рефракции может сохраняться в долгосрочном периоде, что следует учитывать при подборе оптической коррекции и расчете интраокулярных линз.

References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Wang W., He M., Li Z., Huang W. Epidemiological variations and trends in health burden of glaucoma worldwide. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(3):e349-e355. doi:10.1111/aos.14044
3. Terminology and guidelines for glaucoma: European glaucoma society. 4th edition. Savona, Italy. 2014.
4. National guidelines of glaucoma for practicing doctors: 3rd edition, revised and updated. Ed. by Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 456 p. (In Russ.).
5. Cairns J.E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol*. 1968; 66(4):673-679.
6. Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Trabeculectomy: history, terminology, technique. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017; 16(2):82-91. (In Russ.).
7. Walker W.M., Kanagasundaram C.R. Surgery of the canal of Schlemm. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1964; 84:427-442.
8. Krasnov M.M. Sinusotomy in glaucoma. *Vestn oftalmol*. 1964; 80(2):37-41. (In Russ.).
9. Fedorov S.N., Kozlov V.I., Timoshkina N.T., Sharova A.B., Ereskin N.N., Kozlova E.E. Non-penetrating deep sclerectomy in open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery (Russ.)*. 1989(3-4):52-55. (In Russ.).
10. Rulli E., Biagioli E., Riva I., Gambirasio G., De Simone I., Floriani I., Quaranta L. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(12):1573-1582. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.5059
11. Egorov E.A., Kuroyedov A.V., Gorodnichiy V.V., Petrov S.Yu., Kamenskikh T.G. et al. Early and long-term outcomes of glaucoma surgery: the results of multicenter study of CIS countries. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017; 17(1):25-34 (In Russ.). doi:10.21689/2311-7729-2017-17-1-25-34
12. Kandel H., Khadka J., Goggin M., Pesudovs K. Patient-reported outcomes for assessment of quality of life in refractive error: a systematic review. *Optom Vis Sci*. 2017; 94(12):1102-1119. doi:10.1097/OPX.0000000000001143
13. Lou L., Yao C., Jin Y., Perez V., Ye J. Global patterns in health burden of uncorrected refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(14):6271-6277. doi:10.1167/iov.16-20242
14. Hirooka K., Nitta E., Ukegawa K., Tsujikawa A. Vision-related quality of life following glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17(1):66. doi:10.1186/s12886-017-0466-7
15. Alvani A., Pakravan M., Esfandiari H., Safi S., Yaseri M., Pakravan P. Ocular biometric changes after trabeculectomy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016; 11(3):296-303. doi:10.4103/2008-322X.188399
16. Chan H.H.L., Kong Y.X.G. Glaucoma surgery and induced astigmatism: a systematic review. *Eye Vis (Lond)*. 2017; 4:27. doi:10.1186/s40662-017-0090-x
17. Pakravan M., Alvani A., Esfandiari H., Ghahari E., Yaseri M. Post-trabeculectomy ocular biometric changes. *Clin Exp Optom*. 2017; 100(2):128-132. doi:10.1111/cxo.12477
18. Casado A., Cabarga C., Perez-Sarriegui A., Fuentemilla E. Differences in corneal biomechanics in nonpenetrating deep sclerectomy and deep sclerectomy reconverted into trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2017; 26(1):15-19. doi:10.1097/IJG.0000000000000538
19. Egrilmez S., Ates H., Nalcaci S., Andac K., Yagci A. Surgically induced corneal refractive change following glaucoma surgery: nonpenetrating trabeculectomy versus trabeculectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2004; 30(6):1232-1239. doi:10.1016/j.jcrs.2003.11.055
20. Corcostegui J., Rebollada G., Munoz-Negrete F.J. Refractive changes after phacoemulsification combined with deep sclerectomy assisted by corneal topography. *J Cataract Refract Surg*. 2004; 30(11):2391-2396. doi:10.1016/j.jcrs.2004.05.012
21. El-Saied H.M., Foad P.H., Eldaly M.A., Abdelhakim M.A. Surgically induced astigmatism following glaucoma surgery in Egyptian patients. *J Glaucoma*. 2014; 23(3):190-193. doi:10.1097/IJG.0000000000000035
22. Neroyev V.V., Aliev A.A., Nurudinov M.M. Comparative analysis of optical aberrations, anatomical and optical parameters of the cornea in glaucoma surgery. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017; 11(4):24-28. (In Russ.). doi:10.21516/2072-0076-2018-11-4-24-28

ПРОТИВО- ГЛАУКОМНЫЙ ПОРТФЕЛЬ SOLOPHARM



Это качественные доступные
решения для управления
глаукомой от российского
производителя

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

ООО «ГРОТЕКС»
195279, Санкт-Петербург,
Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А
Тел.: +7 812 385 47 87
www.solopharm.com

 SOLOPHARM

**ДОРЗОЛАН®
СОЛО**
[Дорзоламид
20 мг/мл]



**ДОРЗОЛАН®
ЭКСТРА**
[Дорзоламид
20 мг/мл +
Тимолол 5 мг/мл]



ТРИЛАКТАН®
[Латанопрост
0,005%]



ТРАВАКСАЛ
[Травопрост
0,04 мг/мл]



Влияние отечественных вискоэластиков на уровень офтальмотонуса после факоэмульсификации

Лоскутов И.А., д.м.н., заведующий офтальмологическим отделением¹;

Корнеева А.В., к.м.н., врач-офтальмолог².

¹Офтальмологическое отделение Научно-практического центра ОАО «РЖД», 123567, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, 84;

²ООО «Три-З», 129301, Российская Федерация, Москва, ул. Бориса Галушкина, 3.

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

Для цитирования: Лоскутов И.А., Корнеева А.В. Влияние отечественных вискоэластиков на уровень офтальмотонуса после факоэмульсификации. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19(2):31-38.

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнительный анализ влияния новых отечественных вискоэластиков (Когевииск и Адгевиск, «Solopharm») на уровень внутриглазного давления (ВГД) в раннем послеоперационном периоде после выполнения факоэмульсификации катаракты.

МЕТОДЫ. Клиническое исследование базировалось на оценке клиничко-функционального состояния 60 пациентов (60 глаз), которые были распределены на 2 группы в зависимости от использовавшегося в ходе операции факоэмульсификации (с применением технологии Softshell) вискоэластичного препарата: в 1-й группе (30 пациентов, 30 глаз) для защиты тканей вводился Адгевиск, а для создания объема — Когевииск; во 2-й группе (30 пациентов, 30 глаз) для защиты тканей применялся Вискот, а для создания объема — Амвиск Плюс. В послеоперационном периоде все пациенты получали стандартное противовоспалительное лечение. Статистически значимых различий в среднем возрасте, поле, предоперационном ВГД и предоперационной центральной толщине роговицы (ЦТР) между двумя группами не отмечалось. До операции и в послеоперационном периоде (спустя 30 минут, 2 часа, 1 сутки, 7 дней) измерялся уровень ВГД, а спустя 1 сутки и 1 неделю — ЦТР, плотность эндотелиальных клеток (ПЭК). Оценивалась продолжительность

операции и объем потребовавшейся в ходе каждой операции жидкости.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень ВГД после выполняемой операции транзиторно повышается у каждого пациента, наиболее выражено повышение спустя 2 часа после операции. Не было выявлено статистически значимой разницы в выраженности транзиторной офтальмогипертензии между двумя группами, так же как и между ЦТР и ПЭК в обеих группах. Не отмечалось достоверного различия времени операции в группах. Во время имплантации интраокулярной линзы в двух группах осложнений не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследуемые вискоэластичные препараты Адгевиск и Когевииск показали удобство в применении, безопасность, отсутствие побочных эффектов, сравнимые с другими вискоэластиками пики ВГД в раннем послеоперационном периоде. Привлекательной представляется экономическая составляющая новых вискоэластичных растворов с учетом их отечественного производства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вискоэластик, гиалуронат натрия, хондроитин сульфат, когезивный, адгезивный, факоэмульсификация, хирургия катаракты, внутриглазное давление.

Для контактов:

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

ENGLISH

The influence of new ophthalmic viscoelastic devices on the level of intraocular pressure after phacoemulsification

LOSKOUTOV I.A., Med.Sc.D., Professor, Head of Ophthalmology Department¹;

KORNEEVA A.V., Ph.D., Ophthalmologist².

¹Science clinical center Russian railways (Ophthalmology Department), 84 Volokolamsk highway, Moscow, Russian Federation, 123567;

²LLC 3Z, 3 Borisa Galushkina st., Moscow, Russian Federation, 129301.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Loskoutov I.A., Korneeva A.V. The influence of new ophthalmic viscoelastic devices on the level of intraocular pressure after phacoemulsification. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):31-38.

Abstract

PURPOSE: The analysis of new cohesive and adhesive OVDs (Kogevisk and Adgevisk, "Solopharm") influence on the intraocular pressure (IOP) level in early postoperative period after phacoemulsification.

METHODS: The clinical study was based on an assessment of the clinical and functional state of 60 patients (60 eyes), which were divided into 2 groups depending on ophthalmic viscoelastic device (OVD) used during the operation of phacoemulsification (Softshell technology): in Group I (30 patients, 30 eyes) Adgevisk was introduced for tissue protection, and Kogevisk — to create volume; in Group II (30 patients, 30 eyes), Viscoat was used to protect tissues and Amvisk Plus was used to create volume. During the postoperative period, all patients received standard anti-inflammatory therapy. There were no statistically significant differences in average patient age, operation field, preoperative intraocular pressure (IOP), and preoperative central corneal thickness (CCT) between the two groups. Prior to the surgery and in the postoperative period (after 30 minutes, 2 hours, 1 day, 7 days) the level of IOP was measured, and one day and one week

after the surgery we measured CCT values and endothelial cells density (ECD). The duration of the operation and the amount of fluid required during each operation were also assessed.

RESULTS: Each patient showed a transient increase in IOP level, reaching its maximum 2 hours after the operation. There was no statistically significant difference in the severity of transient ophthalmic hypertension between the two groups, as well as between CCT and ECD values. There was no significant difference in the time of surgery between the groups. No complications were observed during the intraocular lens implantation in the two groups.

CONCLUSION: The investigated OVDs Adgevisk and Kogevisk showed ease of use, safety, and the absence of adverse effects. Post-surgical changes in the IOP level after the use of Adgevisk and Kogevisk were comparable with those after other OVDs use. The reduced cost of the new OVDs presents an additional advantage.

KEYWORDS: viscoelastic, sodium hyaluronate, chondroitin sulfate, cohesive, adhesive, phacoemulsification, cataract surgery, intraocular pressure.

Н а сегодняшний день операция по удалению катаракты с помощью факоэмульсификации (ФЭ) является предпочтительным методом для большинства хирургов. Повышение послеоперационного внутриглазного давления (ВГД) в течение первых 24 часов после операции по удалению катаракты является основным послеоперационным осложнением [1, 2].

ВГД может достигать пика между 30 минутами и 2 часами после операции [3] и провоцировать болевой синдром, отек роговицы, неартериальную переднюю ишемическую нейропатию, повреждение сосудов сетчатки и снижение остроты зрения [4, 5]. Повышению послеоперационного ВГД

придается большое значение, т. к. это достаточно часто обсуждаемое в литературе явление. Оно вызывает беспокойство в связи с тем, что все большее число ФЭ выполняют в амбулаторных условиях. Основная причина повышения послеоперационного ВГД заключается в том, что вискоэластик остается в передней камере, что может механически затруднять работу трабекулярной сети.

В частности, в литературе описано влияние хондроитинсульфата натрия 4% и гиалуроната натрия 3% (Viscoat) на послеоперационное ВГД после ФЭ [6, 7]. Было показано, что при применении Вискота повышение ВГД более значительно, чем при использовании других вискоэластиков [6-9].

Различные гипотензивные средства [10-14] и интракамерно вводимые холинергические препараты [15, 16] использовали для предотвращения повышения ВГД после ФЭ, в ходе которой были применены различные вискоэластики.

В доступной литературе нами не найдено исследований, в том числе сравнительных, влияния отечественных вискоэластиков на уровень офтальмотонуса в раннем послеоперационном периоде после ФЭ, что дало повод для проведения настоящего исследования.

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ влияния применения в паре (технология Softshell) в 1-й группе Когевиска и Адгевиска, а во 2-й группе — Вискота и Амвиска на послеоперационный уровень ВГД.

Напомним, что для защиты внутренних структур глаза во время операции используют вискоэластики двух основных групп: адгезивные (низкая псевдопластичность — консистенция «мёд») и когезивные (высокая псевдопластичность — консистенция «желе»). Адгезивные вискоэластики отличаются от когезивных менее прочными молекулярными цепочками, за счет чего их консистенция не такая плотная, более текучая, но они в то же время сложнее вымываются из передней камеры, образуя более плотные контакты со структурами глазного яблока. Благодаря этому они надежно защищают эндотелий роговицы. Когезивный материал способен склеиваться благодаря межмолекулярным цепочкам или связям, которые сохраняют его целостность. Он дольше сохраняет форму и легко вымывается единым конгломератом (поддержание глубины и объема передней камеры). На практике офтальмохирурги часто прибегают к технологии Softshell, подразумевающей использование обоих типов препарата, каждый из которых на определенных этапах операции выполняет конкретные функции.

Постоянно совершенствуя хирургическую технику, офтальмохирурги апробируют все новые вискоэластичные материалы. В зарубежной литературе термин «вискоэластики» звучит как Ophthalmic Viscoelastic Device (OVD), подчеркивая их важную роль в ходе выполнения вмешательства как своего рода инструмента. Применение в офтальмохирургии гиалуроновой кислоты в качестве вискоэластика было предложено еще в 1980 г. [17], и по сей день гиалуронат натрия считается «золотым стандартом» безопасности и качества. На основе гиалуроната натрия был разработан новый отечественный вискоэластик Когевиск («Solopharm») — натрия гиалуронат 1,6%, апирогенный умеренно когезивный вискоэластик с дисперсивными характеристиками, зарегистрированный в июле 2019 г. Натрия гиалуронат — это полисахарид с большим молекулярным весом, состоящий из N-ацетилглюкозамина и натрия глюкуроната. Он выполняет функцию тканевой смазки и призван играть главную роль

в модулировании взаимосвязей между примыкающими тканями. Он также может служить вязкоупругой субстанцией, облегчающей разделение тканей. Натрия гиалуронат, входящий в состав изделия Когевиск, представляет собой высокоочищенный продукт ферментации бактерий. Его осмолярность близка к осмолярности внутриглазной жидкости, а средний молекулярный вес составляет более 1 000 000 дальтон. Он не является антигеном, не вызывает побочных реакций на чужеродные тела и не раздражает слизистую оболочку глаза. Изделие Когевиск не препятствует естественному процессу заживления раны [18]. Когевиск предназначен для применения в офтальмологии при хирургических вмешательствах на переднем и заднем отрезках глаза, в частности, экстракции катаракты, трансплантации роговицы, операциях при глаукоме, хирургических вмешательствах при отслойке сетчатки.

Адгевиск представляет собой специфическую комбинацию натрия гиалуроната 3% и хондроитина сульфата 4% (биологических полимеров, сконцентрированных в экстрацеллюлярном матриксе). Препарат зарегистрирован в декабре 2019 г. Он поддерживает глубину передней камеры и улучшает визуализацию в течении всей операции, тройной отрицательный заряд молекулы способствует притяжению к тканям, имеющим положительный заряд, и сохранению стекловидного тела в нормальном положении, препятствует спадению передней камеры после операции. Растворы офтальмологические вискоэластичные Когевиск и Адгевиск удовлетворяют требованиям ГОСТ, они выпускаются с соблюдением международных и национальных стандартов по биологической безопасности [18, 19].

Следует отметить, что в процессе ФЭ к вискоэластикам предъявляют серьезные требования: они должны легко вводиться, обладать максимальной прозрачностью, чтобы не затруднять работу хирурга, поддерживать объем передней камеры, в то же время не должны затруднять циркуляцию жидкости в полости глаза, что особо важно в ходе выполняемой операции. Важна способность защищать ткани глаза, в первую очередь эндотелий роговицы. Окутывание вискоэластиком интраокулярной линзы (ИОЛ) и инструментов также уменьшает степень операционной травмы. Остатки вискоэластика должны легко и по возможности полностью выводиться из глаза, чтобы не создавать проблем в послеоперационном периоде, не приводить к повышению ВГД (это особенно важно для адгезивного компонента).

Основным недостатком вискоэластиков является их относительно высокая стоимость. В условиях нестабильности политической ситуации появление на фармацевтическом рынке российских (выгодно отличающихся по стоимости) когезивного

Таблица 1. Физико-химические свойства когезивных (Когевиск и Амвиск Плюс) и адгезивных (Адгевиск и Вискот) вискоэластиков

Table 1. Physicochemical properties of cohesive (Kogevisk and Amvisc Plus) and adhesive (Adgevisk and Viscoat) ophthalmic viscoelastic devices

Характеристика Characteristic	Название, производитель Name, producer			
	Когевиск Kogevisk («Solopharm»)	Адгевиск Adgevisk («Solopharm»)	Амвиск Плюс Amvisc Plus («Bausch&Lomb»)	Вискот Viscoat («Alcon»)
Форма выпуска, мл Release form, ml	шприц 0,8	шприц 0,5; 0,8	шприц 0,8	шприц 0,5
Состав Composition	гиалуронат натрия 1,6%	3,0% гиалуронат натрия, 4,0% хондроитин сульфат	гиалуронат натрия 1,6%	3,0% гиалуронат натрия, 4,0% хондроитин сульфат
pH	6,8-7,6	7,0-7,6	6,8-7,6	7,2
Вязкость, сСт Viscosity, cSt	45 000	20 000-100 000	55 000	40 000
Молекулярная масса, Да Molecular weight, Da	1 000 000-4 200 000	500 000	1 000 000-2 900 000	600 000
Осмолярность, мОсм Osmolarity, mOsm	340	325	340	325
Условия хранения, температура, °C Storage conditions, temperature, °C	+2-8	+2-8	+2-8	+2-8

и адгезивного вискоэластиков представляется немаловажным, т. к. это решает проблему высокой стоимости препарата, с одной стороны, и импортозамещения, — с другой.

Исходя из вышесказанного, расширенной целью данной работы было изучение эффективности и безопасности использования новых отечественных когезивного и адгезивного вискоэластиков (Когевиск и Адгевиск, «Solopharm») при выполнении ФЭ катаракты, определения их соответствия высоким требованиям современной офтальмохирургии, оценка влияния на уровень ВГД в раннем послеоперационном периоде, сравнительный анализ с парой Вискот и Амвиск.

Материалы и методы

В задачи исследования входило сравнительное изучение способности Когевиска в паре с Адгевиском и Амвиска Плюс в паре с Вискотом увеличивать глубину передней камеры и диаметр зрачка после введения в переднюю камеру, скорости их вымывания из передней камеры после завершения манипуляций, а также изучение влияния различных вискоэластиков на степень повышения ВГД в раннем послеоперационном периоде после ФЭ.

Физико-химические свойства используемых в ходе исследования вискоэластиков представлены в табл. 1.

Клиническое исследование базировалось на оценке клинко-функционального состояния 60 пациентов (60 глаз), которые были распределены на две группы в зависимости от использовавшегося в ходе ФЭ с применением технологии Softshell (роговичный тоннельный разрез 2,5 мм) вискоэластичного препарата: в 1-й группе (30 пациента, 30 глаз) для защиты тканей вводился Адгевиск, а для создания объема — Когевиск; во 2-й группе (30 пациентов, 30 глаз) для защиты тканей применялся Вискот, а для создания объема — Амвиск Плюс. В послеоперационном периоде все пациенты получали стандартное противовоспалительное лечение. Статистически значимых различий в среднем возрасте, поле, предоперационном уровне ВГД и центральной толщине роговицы (ЦТР) между двумя группами не было.

Средний возраст пациентов составлял $64,25 \pm 2,9$ года. В каждой группе исследования были 18 женщин и 12 мужчин. У всех пациентов была незрелая катаракта с II–IV степенью плотности ядра хрусталика (по Буратто). Ни в одном случае не было установленного диагноза глаукомы.

Таблица 2. Предоперационные и послеоперационные значения ВГД, М±m, мм рт.ст.

Table 2. Preoperative and postoperative mean IOP, M±m, mm Hg

Время Time	Средний уровень ВГД* Mean IOP*	
	1-я группа (30 глаз) 1st group (30 eyes)	2-я группа (30 глаз) 2nd group (30 eyes)
До операции Before operation	15,01±1,97	14,96±2,01
После операции After operation		
30 минут / 30 minutes	21,59±5,96	21,79±5,66
2 часа / 2 hours	23,49±4,65	23,72±4,42
24 часа / 24 hours	18,2±4,29	18,4±4,45
7 суток / 7 days	14,02±1,96	14,32±1,38

Примечание: * — $p < 0,05$. / Note: * — $p < 0,05$.

Таблица 3. Объем использованной ирригационной жидкости и продолжительность операции, М±m*

Table 3. Average amount of irrigation fluid used and duration of operation, M±m*

Параметры Parameters	Средний уровень ВГД* Mean IOP*	
	1-я группа (30 глаз) 1st group (30 eyes)	2-я группа (30 глаз) 2nd group (30 eyes)
Объем использованной жидкости, мл Amount of fluid used, ml	149,22±39,10	152,14±50,26
Продолжительность операции, сек Operation duration, sec	1455,21±69,44	1489,45±87,43

Примечание: * — $p < 0,05$. / Note: * — $p < 0,05$.

Операцию проводили под местной анестезией стандартной методикой. Все операции выполнены одним хирургом. В обеих группах операции начинали с двух роговичных парацентезов длиной 1 мм. В дальнейшем производили круговой непрерывный капсулорексис, гидродиссекцию и ротацию ядра хрусталика через роговичный туннель длиной 2,5 мм. Факомульсификация и вакуумная аспирация ядра хрусталика выполнена на аппарате Faros («Oertli», Швейцария) техникой «факочоп». Кортикальные массы удалены аспирационно-ирригационной системой. Во всех случаях имплантирована ИОЛ AcrySof (модель SN60WF). Остатки вискоэластика тщательно удалены аспирационно-ирригационной системой. В послеоперационном периоде

единственным осложнением у больных был транзиторный отек роговицы, который полностью проходил в течение 1-7 суток после операции, что является типичным при экстракции катаракты методом факоэмульсификации. Исследование ВГД проводили пневмотонометром за сутки до операции, через 30 минут, 2 часа, через сутки и спустя 7 дней после хирургического вмешательства (табл. 2).

Статистическую обработку количественных данных проводили методами вариационной статистики с расчетом средних величин с определением критерия Стьюдента. Для оценки достоверности полученных результатов был принят уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из табл. 2, уровень ВГД достоверно не отличался в двух группах. Полученные данные свидетельствуют о повышении ВГД в первые сутки после операции примерно на 5-6 мм рт.ст. Данные изменения имеют склонность к нормализации в течение первых суток после оперативного вмешательства, не оказывают влияния на послеоперационное состояние глаз и зрительные функции пациентов. Результаты исследования показали, что в обеих исследуемых группах в послеоперационном периоде было обнаружено повышение уровня офтальмотонуса, более выраженное в первые 2 часа после операции (предположительно, за счет неполного вымывания адгезивного компонента). ВГД полностью купировано во всех случаях после операции назначением ингибиторов карбоангидразы дважды в день в первые 2-3 суток после операции. В обеих группах применение вискоэластиков позволяло защитить эндотелий, добиться максимальной глубины передней камеры и достаточно-го мидриаза в ходе проведения операции. Данная возможность в обеих группах была одинакова. Для определения скорости вымывания вискоэластика из передней камеры оценивали количество использованной при ирригации-аспирации после имплантации ИОЛ жидкости. Данные о количестве использованной при операции жидкости и общей продолжительности операции представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, как для частичного, так и для полного вымывания требовалось равнозначное время. Время операции в группах также достоверно не отличалось ($1\,523,81 \pm 75,66$ и $1\,500,33 \pm 92,56$ сек соответственно, $p < 0,001$). Для определения и сравнения защитных свойств вискоэластика определяли среднюю толщину роговицы и плотность клеток эндотелия. Данные исследования ЦТР и ПЭК представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, по ЦТР и ПЭК нет достоверных различий в двух группах через 1 день и 1 неделю после операции. Результаты исследования ЦТР свидетельствуют о наличии транзиторного отека

Таблица 4. Центральная толщина роговицы и плотность эндотелиальных клеток в исследуемых группах, $M \pm m^*$

Table 4. Central corneal thickness and endothelial cells density in the studied groups, $M \pm m^*$

Параметры Parameters	1-я группа (30 глаз) 1st group (30 eyes)	2-я группа (30 глаз) 2nd group (30 eyes)
Центральная толщина роговицы, мкм Central corneal thickness, mkm		
до операции before operation	545,55±39,56	542,62±30,96
1 сутки после операции 1 day after operation	586,34±48,14	589,92±46,51
7 суток после операции 7 days after operation	555,56±35,35	559,32±29,52
Плотность эндотелиальных клеток, мм ² Endothelial cell density, mm ²		
до операции before operation	3 105±156	3 096±202
1 сутки после операции 1 day after operation	2 756±161	2 699±175
7 суток после операции 7 days after operation	2 895±197	2 866±165

Примечание: * — $p < 0,05$.

Note: * — $p < 0,05$.

роговицы в раннем послеоперационном периоде. Отек роговицы постепенно уменьшается в течение первой недели и практически полностью отсутствует через 1 мес. после проведенной ФЭ. ПЭК после операции в среднем уменьшается, однако спустя 1 месяц наблюдается частичное повышение данного показателя, что представляет интерес с точки зрения оценки способности эндотелия к возможной регенерации. Среднее снижение значения ПЭК в 1-й группе (Адгевиск и Когевииск) составило 210 кл./мм² (6,76%), во 2-й группе (Вискот и Амвиск Плюс) — 230 кл./мм² (7,43%). Эти значения находятся в пределах стандартного нормального снижения количества эндотелиальных клеток после операции по удалению катаракты.

Средняя абсолютная рефракционная ошибка также существенно не различалась между группами. Во время имплантации ИОЛ других осложнений не наблюдали. В ходе исследования подтвердились заявленные производителем свойства Адгевиска и Когевииска, которые в ходе хирургического лечения катаракты методом ФЭ поддерживают объем передней камеры, обеспечивают хороший обзор благодаря идеальной прозрачности, не требуют повторного введения во время манипуляций, легко вымываются после каждой операции, надежно защищают структуры глаза.

Обсуждение

Офтальмологические вискохирургические растворы, обычно используемые в хирургии катаракты малого разреза, имеют несколько преимуществ, включая защиту эндотелия роговицы от обширных повреждений во время ФЭ. Однако они могут вызвать повышение ВГД. Механизмы, ответственные за эти колебания офтальмотонуса, еще предстоит выяснить [6, 7, 9, 14, 20]. Основной причиной повышения ВГД в послеоперационном периоде, по-видимому, является количество вискоэластика, остающегося в передней камере после операции. Офтальмологические вискохирургические растворы могут способствовать нарушению оттока внутриглазной жидкости. Повышение ВГД обычно начинается сразу после операции и может продолжаться в течение 24 часов. Rainer et al. [3] измеряли ВГД в разное время после операции по удалению катаракты с использованием Viscoat и обнаружили, что наибольшее увеличение ВГД имело место между 30 минутами и 2 часами после операции, что подтвердилось также нашими данными. Большая часть вискоэластика покидает переднюю камеру через пути оттока [20, 21]. Чтобы избежать повышения ВГД после операции, необходимо тщательное удаление вискоэластичного раствора в ходе нее. Дисперсионные вискоэластики низкой вязкости обладают хорошей адгезией к эндотелию роговицы [22] и могут обеспечивать защитный слой во время факоэмульсификации. Однако невозможно полностью удалить вискоэластик, особенно адгезивный (включая Адгевиск либо Вискот), без повреждения эндотелия и других структур глаза, что и приводит к повышению послеоперационного ВГД.

Katsimpris et al. [23] обнаружили, что профилактическое применение бримонидина 0,2% два раза в день в течение 2 дней до операции было эффективным для снижения пиков ВГД в течение первых 24 часов после ФЭ. Данная мера особенно рекомендуется при псевдоэкзофолиативном синдроме.

Натрия гиалуронат является полисахаридом с довольно высокой молекулярной массой. Этот тип вискоэластиков относится к группе когезивных растворов, прочные молекулярные связи которых позволяют применять их для поддержания объема передней глазной камеры. Применение этих вискоэластичных растворов показано при экстракции катаракты с одновременной имплантацией ИОЛ. Вискоэластик в этом случае стабильно обеспечивает приемлемый для осуществления необходимых медицинских манипуляций объем передней камеры глаза. Это позволяет снизить риск механического повреждения эндотелия роговицы и других глазных тканей инструментами врача. Также вискоэластики на основе натрия гиалуроната

способствуют отведению стекловидного тела кзади, что предупреждает закрытие передней камеры в неподходящий момент. Единственным противопоказанием к применению представленного вискоэластика является повышенная чувствительность пациента к составляющим препарата. Побочные эффекты при использовании вискоэластичного раствора на основе натрия гиалуроната могут быть следующие: отек и декомпенсация роговичной оболочки глаза; развитие ирита и/или гипопиона. После завершения оперативного вмешательства у пациента может отмечаться повышение ВГД. Однако этот часто отмечаемый эффект характерен в послеоперационном периоде любых медицинских манипуляций.

Современный уровень хирургии катаракты сводит к минимуму развитие ранних послеоперационных осложнений: послеоперационной транзиторной офтальмогипертензии, а также транзиторной послеоперационной кератопатии, обусловленной как повреждением заднего эпителия роговицы в ходе операции, так и неполным удалением вискоэластика из передней камеры на заключительном этапе операции.

Наш опыт применения Адгевиска и Когевиска свидетельствует о том, что эти вискоэластики имеют хорошие адгезивные и когезивные свойства соответственно, поддерживают объем передней камеры, позволяют легко и безопасно манипулировать внутри глаза, их легко ввести и удалить, препятствуют травмированию внутриглазных структур и тканей. В случае неполного удаления вискоэластика из полости глаза после выполненной ФЭ нами не выявлено никаких патологических изменений в послеоперационном периоде, кроме транзиторной офтальмогипертензии, что свидетельствует о хорошей проницаемости данных вискоэластиков через трабекулярную сеть. Полученные результаты свидетельствуют о том, что Адгевиск и Когевиск являются безопасными вискоэластиками и в послеоперационном периоде влияют на показатели ВГД и ЦТР в той же мере, что и в группе Вискот с Амвиском Плюс. В ходе выполнения вмешательства повторного введения Адгевиска и Когевиска не требовали.

Литература

1. Gross J.G., Meyer D.R., Robin A.L. et al. Increased intraocular pressure in the immediate postoperative period after extracapsular cataract extraction. *Am J Ophthalmol.* 1988; 105:466-469. doi:10.1016/0002-9394(88)90236-x
2. Fry L.L. Postoperative intraocular pressure rises: a comparison of Healon, Amvisc, and Viscoat. *J Cataract Refract Surg.* 1989; 15: 415-420. doi:10.1016/s0886-3350(89)80060-4
3. Rainer G., Menapace R., Schmid K.E. et al. Natural course of intraocular pressure after cataract surgery with sodium chondroitin sulfate 4%-sodium hyaluronate 3% (Viscoat). *Ophthalmol.* 2005; 112:1714-1718. doi:10.1016/j.ophtha.2005.05.011
4. Hayreh S.S. Anterior ischemic neuropathy. IV. Occurrence after cataract extraction. *Arch Ophthalmol.* 1980; 98:1410-1416. doi:10.1001/archophth.1980.01020040262010

Заключение

Применение в паре отечественных когезивного и адгезивного вискоэластичных растворов может быть рекомендовано в широкой офтальмологической практике наравне с импортными вискоэластиками, например, Вискотом и Амвиском Плюс. Отечественные вискоэластики позволяют решить поставленные задачи: в случае когезивного — поддержание глубины передней камеры и ширины зрачка, адгезивного — защита эндотелия роговицы, хорошая визуализация.

Рациональное последовательное использование адгезивного и когезивного компонентов облегчает проведение основных манипуляций при факоэмульсификации и имплантации ИОЛ. Применение адгезивного раствора может приводить к транзиторной офтальмогипертензии, легко купирующейся назначением ингибитора карбоангидразы (Дорзолан соло, «Solopharm»). Для профилактики транзиторной офтальмогипертензии, наиболее выраженной в первые два часа после операции, сокращения реабилитационного периода, снижения выраженности отека роговицы целесообразны инстилляции сразу после оперативного вмешательства гипотензивного препарата (например, ингибитора карбоангидразы) или профилактическое (за сутки) назначение бримонидина тартрата. Однако назначение гипотензивного препарата как до операции, так и в раннем послеоперационном периоде не всегда позволяет избежать пиков повышения ВГД в первые сутки. Кроме того, поскольку в послеоперационном периоде ВГД измеряют нечасто, пики его остаются незамеченными [24]. По данным литературы, выявлена статистически значимая корреляция между значением предоперационного ВГД и его изменениями в послеоперационном периоде [25]. Рекомендовано, по возможности, тщательное вымывание вискоэластичных растворов из полости глаза.

Для того чтобы скомбинировать свойства обоих типов, созданы дорогостоящие «вискоэластичные системы», содержащие готовые к применению когезивный и адгезивный вискоэластик. Однако применение отечественных препаратов позволяет снизить финансовые затраты при равнозначных возможностях.

References

1. Gross J.G., Meyer D.R., Robin A.L. et al. Increased intraocular pressure in the immediate postoperative period after extracapsular cataract extraction. *Am J Ophthalmol.* 1988; 105:466-469. doi:10.1016/0002-9394(88)90236-x
2. Fry L.L. Postoperative intraocular pressure rises: a comparison of Healon, Amvisc, and Viscoat. *J Cataract Refract Surg.* 1989; 15: 415-420. doi:10.1016/s0886-3350(89)80060-4
3. Rainer G., Menapace R., Schmid K.E. et al. Natural course of intraocular pressure after cataract surgery with sodium chondroitin sulfate 4%-sodium hyaluronate 3% (Viscoat). *Ophthalmol.* 2005; 112:1714-1718. doi:10.1016/j.ophtha.2005.05.011
4. Hayreh S.S. Anterior ischemic neuropathy. IV. Occurrence after cataract extraction. *Arch Ophthalmol.* 1980; 98:1410-1416. doi:10.1001/archophth.1980.01020040262010

5. Byrd S., Singh K. Medical control of intraocular pressure after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24:1493-1497. doi:10.1016/s0886-3350(98)80172-7
6. Rainer G., Menapace R., Findl O. et al. Intraocular pressure rise after small incision cataract surgery: a randomised intraindividual comparison of two dispersive viscoelastic agents. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85:139-142. doi:10.1136/bjo.85.2.139
7. Probst L.E., Nichols B.D. Corneal endothelial and intraocular pressure changes after phacoemulsification with Amvisc Plus and Viscoat. *J Cataract Refract Surg.* 1993; 19:725-730. doi:10.1016/s0886-3350(13)80341-0
8. Rainer G., Menapace R., Findl O. et al. Intraocular pressure after small incision cataract surgery with Healon5 and Viscoat. *J Cataract Refract Surg.* 2000; 26:271-276. doi:10.1016/s0886-3350(99)00367-3
9. Hütz W.W., Eckhardt H.B., Kohnen T. Comparison of viscoelastic substances used in phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 1996; 22:955-959. doi:10.1016/s0886-3350(96)80198-2
10. Fry L.L. Comparison of the postoperative intraocular pressure with Betagan, Betoptic, Timoptic, Iopidine, Diamox, Pilopine Gel, and Mio-stat. *J Cataract Refract Surg.* 1992; 18:14-19. doi:10.1016/s0886-3350(13)80378-1
11. Çetinkaya A., Akman A., Akova Y.A. Effect of topical 1% and brimonidine 0.2% on intraocular pressure after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30:1736-1741. doi:10.1016/j.jcrs.2003.12.050
12. Dayanir V., Özcür F., Kir E. et al. Medical control of intraocular pressure after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31:484-488. doi:10.1016/j.jcrs.2004.07.024
13. Rainer G., Menapace R., Findl O. et al. Effect of topical brimonidine on intraocular pressure after small incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2001; 27:1227-1231. doi:10.1016/s0886-3350(01)00790-8
14. Rainer G., Menapace R., Findl O. et al. Effect of fixed dorzolamide-timolol combination on intraocular pressure rise after small incision cataract surgery with Viscoat. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29:1748-1752. doi:10.1016/s0886-3350(02)01981-8
15. Ruiz R.S., Rhem M.N., Prager T.C. Effects of carbachol and acetylcholine on intraocular pressure after cataract extraction. *Am J Ophthalmol.* 1989; 107:7-10. doi:10.1016/0002-9394(89)90806-4
16. Lai J.S.M., Chua J.K.H., Loo A. et al. Effect of intracameral acetylcholine on latanoprost in preventing ocular hypertension after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2001; 27:700-705. doi:10.1016/s0886-3350(00)00729-x
17. Pape L.G., Balazs E.A. The use of sodium hyaluronate (Healon) in human anterior segment surgery. *Ophthalmology.* 1980; 87:699-705. doi:10.1016/s0161-6420(80)35185-3
18. Инструкция по применению медицинского изделия вископротектор Когеви́ск® по ТУ 32.50.50-011-64260974-2018.
19. Инструкция по применению медицинского изделия раствор офтальмологический вискоэластичный Адгевиск® по ТУ 32.50.50-014-64260974-2018.
20. Berson F.G., Patterson M.M., Epstein D.L. Obstruction of aqueous outflow by sodium hyaluronate in enucleated human eyes. *Am J Ophthalmol.* 1983; 95:668-672. doi:10.1016/0002-9394(83)90388-4
21. Passo M.S., Ernest J.T., Goldstick T.K. Hyaluronate increases intraocular pressure when used in cataract extraction. *Br J Ophthalmol.* 1985; 69:572-575.
22. Poyer J.F., Chan K.Y., Arshinoff S.A. New method to measure the retention of viscoelastic agents on a rabbit corneal endothelial cell line after irrigation and aspiration. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24:84-90. doi:10.1016/s0886-3350(98)80079-5
23. Katsimpridis J.M., Siganos D., Konstantis A.G.P. et al. Efficacy of brimonidine 0.2% in controlling acute postoperative intraocular pressure elevation after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29:2288-2294. doi:10.1016/j.jcrs.2003.08.029
24. Borazan M., Karalezli A., Akman A. et al. Effect of antiglaucoma agents on postoperative intraocular pressure after cataract surgery with Viscoat. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33(11):1941-1945. doi:10.1016/j.jcrs.2007.06.046
25. Rodrigues F.W., Silva C.M., Modesto D.C. et al. Intraocular pressure variation by pneumatic tonometer before and after phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol.* 2018; 28(4):393-397. doi:10.1177/1120672117746931
5. Byrd S., Singh K. Medical control of intraocular pressure after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24:1493-1497. doi:10.1016/s0886-3350(98)80172-7
6. Rainer G., Menapace R., Findl O. et al. Intraocular pressure rise after small incision cataract surgery: a randomised intraindividual comparison of two dispersive viscoelastic agents. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85:139-142. doi:10.1136/bjo.85.2.139
7. Probst L.E., Nichols B.D. Corneal endothelial and intraocular pressure changes after phacoemulsification with Amvisc Plus and Viscoat. *J Cataract Refract Surg.* 1993; 19:725-730. doi:10.1016/s0886-3350(13)80341-0
8. Rainer G., Menapace R., Findl O. et al. Intraocular pressure after small incision cataract surgery with Healon5 and Viscoat. *J Cataract Refract Surg.* 2000; 26:271-276. doi:10.1016/s0886-3350(99)00367-3
9. Hütz W.W., Eckhardt H.B., Kohnen T. Comparison of viscoelastic substances used in phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 1996; 22:955-959. doi:10.1016/s0886-3350(96)80198-2
10. Fry L.L. Comparison of the postoperative intraocular pressure with Betagan, Betoptic, Timoptic, Iopidine, Diamox, Pilopine Gel, and Mio-stat. *J Cataract Refract Surg.* 1992; 18:14-19. doi:10.1016/s0886-3350(13)80378-1
11. Çetinkaya A., Akman A., Akova Y.A. Effect of topical 1% and brimonidine 0.2% on intraocular pressure after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30:1736-1741. doi:10.1016/j.jcrs.2003.12.050
12. Dayanir V., Özcür F., Kir E. et al. Medical control of intraocular pressure after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31:484-488. doi:10.1016/j.jcrs.2004.07.024
13. Rainer G., Menapace R., Findl O. et al. Effect of topical brimonidine on intraocular pressure after small incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2001; 27:1227-1231. doi:10.1016/s0886-3350(01)00790-8
14. Rainer G., Menapace R., Findl O. et al. Effect of fixed dorzolamide-timolol combination on intraocular pressure rise after small incision cataract surgery with Viscoat. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29:1748-1752. doi:10.1016/s0886-3350(02)01981-8
15. Ruiz R.S., Rhem M.N., Prager T.C. Effects of carbachol and acetylcholine on intraocular pressure after cataract extraction. *Am J Ophthalmol.* 1989; 107:7-10. doi:10.1016/0002-9394(89)90806-4
16. Lai J.S.M., Chua J.K.H., Loo A. et al. Effect of intracameral acetylcholine on latanoprost in preventing ocular hypertension after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2001; 27:700-705. doi:10.1016/s0886-3350(00)00729-x
17. Pape L.G., Balazs E.A. The use of sodium hyaluronate (Healon) in human anterior segment surgery. *Ophthalmology.* 1980; 87:699-705. doi:10.1016/s0161-6420(80)35185-3
18. Instrukciya po primeneniyu medicinskogo izdeliya [Instructions for use of a medical device] viskoprotektor Kohevísk® po TU 32.50.50-011-64260974-2018. (In Russ.).
19. Instrukciya po primeneniyu medicinskogo izdeliya rastvor oftal'mologicheskij [Instructions for use of a medical device] viskoelastichnyj Adhevísk® po TU 32.50.50-014-64260974-2018. (In Russ.).
20. Berson F.G., Patterson M.M., Epstein D.L. Obstruction of aqueous outflow by sodium hyaluronate in enucleated human eyes. *Am J Ophthalmol.* 1983; 95:668-672. doi:10.1016/0002-9394(83)90388-4
21. Passo M.S., Ernest J.T., Goldstick T.K. Hyaluronate increases intraocular pressure when used in cataract extraction. *Br J Ophthalmol.* 1985; 69:572-575.
22. Poyer J.F., Chan K.Y., Arshinoff S.A. New method to measure the retention of viscoelastic agents on a rabbit corneal endothelial cell line after irrigation and aspiration. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24:84-90. doi:10.1016/s0886-3350(98)80079-5
23. Katsimpridis J.M., Siganos D., Konstantis A.G.P. et al. Efficacy of brimonidine 0.2% in controlling acute postoperative intraocular pressure elevation after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29:2288-2294. doi:10.1016/j.jcrs.2003.08.029
24. Borazan M., Karalezli A., Akman A. et al. Effect of antiglaucoma agents on postoperative intraocular pressure after cataract surgery with Viscoat. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33(11):1941-1945. doi:10.1016/j.jcrs.2007.06.046
25. Rodrigues F.W., Silva C.M., Modesto D.C. et al. Intraocular pressure variation by pneumatic tonometer before and after phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol.* 2018; 28(4):393-397. doi:10.1177/1120672117746931

Поступила / Received / 24.03.2020

Тонметрическое внутриглазное давление у взрослого населения: популяционное исследование

ЕГОРОВ Е.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии¹;
ПЕТРОВ С.Ю., д.м.н., главный научный сотрудник отдела глаукомы²;
ГОРОДНИЧИЙ В.В., врач-офтальмолог офтальмологического отделения Медицинского центра премоорбидных и неотложных состояний³;
КУРОЕДОВ А.В., д.м.н., начальник отделения³, профессор кафедры офтальмологии¹;
АЛЕКСЕЕВ В.Н., д.м.н., заведующий кафедрой офтальмологии⁴;
АМИРОВ А.Н., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии⁵;
БАЛАЛИН С.В., д.м.н., заведующий научным отделом⁶;
БАСИНСКИЙ С.Н., д.м.н., профессор кафедры специализированных хирургических дисциплин⁷, генеральный директор⁸;
БИКБОВ М.М., д.м.н., профессор, член-корр. АН РБ, директор⁹;
БОТАБЕКОВА Т.К., д.м.н., профессор, член-корр. Академии наук Республики Казахстан, председатель совета директоров¹⁰;
БРЕЖНЕВ А.Ю., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии¹¹;
ВЕСЕЛОВСКАЯ З.Ф., д.м.н., профессор, член-корр. Национальной академии наук Украины, заведующая кафедрой офтальмологии¹², директор¹³;
ВОЛКОВА Н.В., к.м.н., заведующая научно-образовательным отделом¹⁴, доцент кафедры^{15,16};
ГАЗИЗОВА И.Р., д.м.н., заведующая отделением¹⁷;
ГАЛИМОВА В.У., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии¹⁸;
ГУСАРЕВИЧ О.Г., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии¹⁹;
ДЖУМОВА М.Ф., к.м.н., доцент кафедры глазных болезней²⁰;
ДОГАДОВА Л.П., к.м.н., профессор кафедры офтальмологии²¹;
ЕГОРОВ В.В., д.м.н., профессор, академик РАЕН, главный консультант²², заведующий кафедрой офтальмологии²³;
ЕРИЧЕВ В.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом глаукомы²;
ИВАНОВА Н.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии²⁴;
ИМШЕНЕЦКАЯ Т.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии²⁵;
КАМЕНСКИХ Т.Г., д.м.н., доцент, зав. кафедрой глазных болезней²⁶;
КАРЛОВА Е.В., к.м.н., заведующая отделением²⁷;
КУШНИР В.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней и оптометрии²⁸;
ЛЕБЕДЕВ О.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии²⁹;
МАРЧЕНКО Л.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой глазных болезней²⁰;
САДЫКОВА Д.Н., советник министра здравоохранения и социальной защиты населения³⁰, врач-офтальмолог детского глазного отделения³¹;
СОБЯНИН Н.А., к.м.н., заведующий офтальмологическим отделением³²;
СТРАХОВ В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней³³;
ЧЕРНЫХ В.В., д.м.н., профессор, директор³⁴;
ЭКГАРДТ В.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней³⁵;
ЮРЬЕВА Т.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе¹⁴, профессор кафедры офтальмологии^{15,16}.

Для контактов:

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

- ¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ России, лечебный факультет, кафедра офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1;
- ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б;
- ³ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Оленья, владение 8 А;
- ⁴ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
- ⁵КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, Российская Федерация, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 36;
- ⁶Волгоградский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, 400138, Российская Федерация, Волгоград, ул. им. Землячки, 80;
- ⁷ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева», 302026, Российская Федерация, Орел, ул. Комсомольская, 95;
- ⁸Офтальмологический центр профессора С.Н. Басинского, 302040, Российская Федерация, Орел, ул. Красноармейская, 1;
- ⁹ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», 450008, Российская Федерация, Уфа, ул. Пушкина, 90;
- ¹⁰Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова, 050000, Казахстан, Алматы, ул. Желтоксан, 62;
- ¹¹ГОУ ВПО КГМУ, 305041, Российская Федерация, Курск, ул. Садовая, 42а;
- ¹²Киевский медицинский университет, 02099, Украина, Киев, ул. Бориспольская, 2;
- ¹³Киевский городской офтальмологический центр, 02091, Украина, Киев, Харьковское шоссе, 121;
- ¹⁴Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 664033, Российская Федерация, Иркутск, ул. Лермонтова, 337;
- ¹⁵Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 664079, Российская Федерация, Иркутск, м/р Юбилейный, 100;
- ¹⁶ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;
- ¹⁷ФГНУ «Институт экспериментальной медицины» РАН, 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;
- ¹⁸ФГБОУ БГМУ, 450008, Российская Федерация, Респ. Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;
- ¹⁹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 630047, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130;
- ²⁰ГКБ № 3, Белорусский государственный медицинский университет, 220030, Белоруссия, Минск, ул. Ленина, 30;
- ²¹ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, 690002, Российская Федерация, Владивосток, пр. Острякова, 2;
- ²²Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 680033, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211;
- ²³КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, 680009, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9;
- ²⁴Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», 295051, Российская Федерация, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7;
- ²⁵БелМАПО, ГКБ № 10, 220096, Белоруссия, Минск, ул. Уборевича, 73;
- ²⁶ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра глазных болезней, 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, 112;
- ²⁷ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского», 443068, Российская Федерация, Самара, ул. Ново-Садовая, 158;
- ²⁸Государственный университет медицины и фармации им. Н.А. Тестемицану, MD-2004, Молдова, Кишинев, бульвар Штефан чел Маре, 165;
- ²⁹БУЗОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», Омская государственная медицинская академия, 644024, Российская Федерация, Омск, ул. Лермонтова, 60;
- ³⁰Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, 734025, Республика Таджикистан, Душанбе, ул. Шевченко, 69;
- ³¹Государственное учреждение «Национальный медицинский центр «Шифобахш» Республики Таджикистан», 734064, Республика Таджикистан, Душанбе, ул. И. Сомони, 59;
- ³²ГБУЗ «ГКБ № 2 им Ф.Х. Граля», 614068, Российская Федерация, Пермь, Пермская ул., 230;
- ³³ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5;
- ³⁴Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 630071, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Колхидская, 10;
- ³⁵ФГБУ ОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 454092, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 64.

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

Для цитирования: Егоров Е.А., Петров С.Ю., Городничий В.В., Куроедов А.В. и др. Тонометрическое внутриглазное давление у взрослого населения: популяционное исследование. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19(2):39-50.

Резюме

ЦЕЛЬ. Исследовать возрастные нормы внутриглазного давления (ВГД) при использовании тонометрии по Маклакову.

МЕТОДЫ. Обследовали лиц европеоидной расы без глаукомы в возрасте 45-75 лет. Исследуемым измеряли ВГД тонометром Маклакова весом 10 грамм в период с 9:00 до 12:00 с последующей оценкой отпечатка по линейке Нестерова - Егорова, измеряли центральную толщину роговицы (ЦТР) и проверяли остроту зрения. Всех исследуемых разделили на три группы по возрасту: группа 1 — 45-55 лет, группа 2 — 56-65 лет, группа 3 — 66-75 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Обследован 791 человек; из 1 499 глаз приняты 1 429 (95,3%). ВГД составило в группе 1 — $16,1 \pm 3,3$ мм рт.ст.; в группе 2 — $16,3 \pm 3,3$ мм рт.ст.; в группе 3 — $16,2 \pm 3,5$ мм рт.ст. ЦТР составило в группе 1 — $545,7 \pm 14,6$ мкм; в группе 2 — $545,3 \pm 15,4$ мкм; в группе 3 — $544,7 \pm 14,6$ мкм. Острота зрения

составила в группе 1 — $0,93 \pm 0,13$; в группе 2 — $0,89 \pm 0,15$; в группе 3 — $0,81 \pm 0,18$.

Среднее ВГД у мужчин — $16,4 \pm 3,3$ мм рт.ст., у женщин — $16,5 \pm 3,3$ мм рт.ст.

Возраст, острота зрения, ЦТР и ВГД имеют нормальное распределение; ВГД и ЦТР в разных группах достоверно не различаются. Наблюдаемые параметры ни в одном случае значимо не коррелируют друг с другом. Не выявлено разницы в ВГД у мужчин и женщин.

ВЫВОДЫ. В здоровой взрослой популяции ЦТР и ВГД имеют нормальное распределение и не претерпевают значимых изменений с возрастом. ВГД не зависит от пола. Среднее ВГД в исследуемой популяции составляет $16,2 \pm 3,4$ мм рт.ст., средняя ЦТР — $545,3 \pm 15,1$ мкм.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутриглазное давление, тонометр Маклакова, норма, распределение, популяция.

ENGLISH

Tonometric intraocular pressure in adult population: a population study

EGOROV E.A., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department¹;

PETROV S.YU., Med.Sc.D., main research associate of Glaucoma Department²;

GORODNICHY V.V., Ophthalmologist of the Ophthalmology Department of the Premorbid and Emergency Medical Center³;

KUROYEDOV A.V., Med.Sc.D., Professor¹, Head of Ophthalmology Department³;

ALEKSEEV V.N., Med.Sc.D., Head of Ophthalmology Department⁴;

AMIROV A.N., Ph.D., Associate Professor of the Ophthalmology Department⁵;

BALALIN S.V., Med.Sc.D., Head of Research Department⁶;

BASINSKIY S.N., Med.Sc.D., Professor of Special Surgical Disciplines Department⁷, CEO⁸;

BIKBOV M.M., Med.Sc.D., Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director⁹;

BOTABEKOVA T.K., Med.Sc.D., Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Chairman of the board of directors¹⁰;

BREZHNEV A.YU., Ph.D., Associate Professor of the Ophthalmology Department¹¹;

VESELOVSKAYA Z.F., Med.Sc.D., Professor, Corresponding Member of the Ukraine National Academy of Sciences, Head of the Ophthalmology Department¹², Director¹³;

VOLKOVA N.V., Ph.D., Head of Science and Education Department¹⁴, Associate professor^{15,16};

GAZIZOVA I.R., Med.Sc.D., Head of Ophthalmology Department¹⁷;

GALIMOVA V.U., Med.Sc.D., Professor of Ophthalmology Department¹⁸;

GUSAREVICH O.G., Med.Sc.D., Professor of Ophthalmology Department¹⁹;

JUMOVA M.F., Ph.D., Associate Professor of the Department of Eye Diseases²⁰;

DOGADOVA L.P., Ph.D., Professor of the Ophthalmology Department²¹;

EGOROV V.V., Med.Sc.D., Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Main consultant²², Head of the Ophthalmology Department²³;

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Department²;

IVANOVA N.V., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department²⁴;

IMSHENETSKAYA T.A., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department²⁵;

KAMENSKIY T.G., Med.Sc.D., Associate Professor, Head of the Eye Diseases Department²⁶;
KARLOVA E.V., Ph.D., Head of Glaucoma Department²⁷;
KUSHNIR V.N., Med.Sc.D., Professor, Head of the Department of Eye Diseases and Optometry²⁸;
LEBEDEV O.I., Med.Sc.D., Professor, Head of Ophthalmology Department²⁹;
MARCHENKO L.N., Med.Sc.D., Professor, Head of the Eye Diseases Department²⁰;
SADKOVA D.N., Advisor to the Minister of Health and Social Protection of Population³⁰,
 ophthalmologist of the Children's Eye Department³¹;
SOBIANIN N.A., Ph.D., Head of the Ophthalmology Department³²;
STRAKHOV V.V., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department³³;
CHERNYKH V.V., Med.Sc.D., Professor, Director³⁴;
EKGARDT V.F., Med.Sc.D., Professor of Eye Diseases Department³⁵;
YURIEVA YU.N., Med.Sc.D., Professor, Deputy Director for Scientific Work¹⁴,
 Professor of Ophthalmology Department^{15,16}.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ophthalmology Department, 1 Ostrovitianov st., Moscow, Russian Federation, 117997;

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

³P.V. Mandryka Central military clinical hospital of the Russian Defense Ministry, 8 A Bol'shaya Olen'ya st., Moscow, Russian Federation, 107014;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya st., Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015;

⁵Kazan State Medical Academy, 36 Butlerova st., Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation, 420012;

⁶The Volgograd branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 80 Zemlyachki st., Volgograd, Russian Federation, 400138;

⁷I.S. Turgenev Orel State University, 95 Komsomolskaya st., Orel, Russian Federation, 3020269;

⁸Professor S.N. Basinskiy Ophthalmological center, 1 Krasnoarmeyskaya st., Orel, Russian Federation, 3020269;

⁹Ufa Eye Research Institute, 90 Pushkin st., Ufa, Russian Federation, 450008;

¹⁰A.N. Syzganov National Scientific Surgical Center, 62 Zheltoksan, Almaty, Kazakhstan, 050000;

¹¹Kursk State Medical University, 42a Sadovaya st., Kursk, Russian Federation, 305041;

¹²Kyiv Medical University, 2 Borispolskaya st., Kiev, Ukraine, 02099;

¹³Kyiv Ophthalmological Center, 121 Kharkovskoe r., Kiev, Ukraine, 02091;

¹⁴Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 337 Lermontova st., Irkutsk, Russian Federation, 664033;

¹⁵Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 100 Yubileiny, Irkutsk, Russian Federation, 664049;

¹⁶Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstania st., Irkutsk, Russian Federation, 664003;

¹⁷North-West Federal Medical and Research Center, 12 Academician Pavlov st., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376;

¹⁸Bashkir State Medical University, 3 Lenina st., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450008;

¹⁹Novosibirsk State Medical University, 130 Nemirovich-Danchenko st., Novosibirsk, Russian Federation, 630047;

²⁰Clinical hospital N 3, Belarusian State Medical University, 30 Lenina st., Minsk, Republic of Belarus, 220030;

²¹Pacific State Medical University, 2 Ostriakova ave., Vladivostok, Russian Federation, 690002;

²²The Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 211 Tihookeanskaya st., Khabarovsk, Russian Federation, 680033;

²³The Postgraduate Institute for Public Health Workers, 9 Krasnodarskaya st., Khabarovsk, Russian Federation, 680009;

²⁴S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky CFU, 5/7 Lenina blvd., Simferopol, Russian Federation, 295051;

²⁵Belorussian Medical Academy of Post-Graduate Education, Clinical hospital N 10, 73 Uborevicha st., Minsk, Republic of Belarus, 220096;

²⁶V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Eye Diseases Department, 112 Bolshaya Kazachya st., Saratov, Russian Federation, 410012;

²⁷Eroshevskiy Eye Hospital, Russian Federation, 158 Novo-Sadovaya st., Samara, 443068;

²⁸Nicolae Testemianu State University of Medicine and Pharmacy, 165 Ștefan cel Mare, Chișinău, Republic of Moldova, MD-2004;

²⁹V.P. Vyhodcev Clinical Eye Hospital, Omsk State Medical Academy, 60 Lermontov st., Omsk, Russian Federation, 644024;

³⁰Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan, 69 Shevchenko st., Dushanbe, Republic of Tajikistan, 734000;

³¹State institution National Medical Center «Shifobahsh» of the Republic of Tajikistan, 59 I. Somoni ave., Dushanbe, Republic of Tajikistan, 734064;

³²Clinical hospital N 10, 230 Permskaya st., Perm, Russian Federation, 614068;

³³Yaroslavl State Medical University, 5 Revolucionnaya st., Yaroslavl, Russian Federation, 150000;

³⁴The Novosibirsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 10 Kolhidskaya st., Novosibirsk, Russian Federation, 630071;

³⁵The South Ural State Medical University of The Ministry of Health of the Russian Federation, 64 Vorovsky st., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Egorov E.A., Petrov S.Yu., Gorodnichy V.V., Kuroyedov A.V. et al. Tonometric intraocular pressure in adult population: a population study. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):39-50.

Abstract

PURPOSE: To study the distribution of intraocular pressure (IOP) obtained by Maklakov tonometry in different age groups.

METHODS: The study evaluated Caucasians without glaucoma aged 45-75. The participants underwent Maklakov tonometry with a 10 g tonometer at 09:00-12:00 with subsequent imprint evaluation by means of Nesterov-Egorov scale, measurements of central corneal thickness (CCT) and visual acuity. All the participants were divided into 3 groups by age: Group 1 consisted of participants aged 45-55, Group 2 comprised the ones aged 56-65, Group 3 included patients aged 66-75.

RESULTS: In total 791 person were enrolled; 1 429 of 1 499 eyes (95.3%) were accepted into the study. IOP in Group 1 was 16.1±3.3 mmHg in Group 1; 16.3±3.3 in Group 2; 16.2±3.5 mmHg in Group 3. CCT in Group 1 was 545.7±14.6 µm; 545.3±15.4 µm

in Group 2; 544.7±14.6 µm in Group 3. Visual acuity was 0.93±0.13 in Group 1; 0.89±0.15 in Group 2; 0.81±0.18 in Group 3.

Average IOP in men was 16.4±3.3 mmHg, in women 16.5±3.3 mmHg.

Age, vision acuity, CCT and IOP were within the normal distribution; IOP and CCT had no significant differences between the age groups. The measured parameters showed no significant intercorrelation. We found no significant difference between IOP in men and women.

CONCLUSION: In a healthy population CCT and IOP values fall within a normal distribution and do not change significantly with age. IOP does not depend on sex. Average IOP in the studied population is 16.2±3.4 mmHg, average CCT is 545.3±15.1 µm.

KEYWORDS: intraocular pressure, Maklakov tonometry, normal values, distribution, population.

Глаукома является социально значимым заболеванием и одной из ведущих причин слепоты в мире: приблизительное число ослепших от глаукомы к 2020 году составляет 3,2 миллиона человек, общее же количество больных глаукомой к 2040 году может возрасти до 111,8 миллиона [1, 2]. Наряду с катарактой, возрастной макулярной дегенерацией и некорректируемыми нарушениями рефракции глаукома является одной из причин потенциальной неудачи программы Vision 2020, инициированной ВОЗ в 1999 году для элиминирования предотвратимых причин слепоты [3]. Наиболее важным и при этом единственным модифицируемым фактором риска развития глаукомы является внутриглазное давление (ВГД) [4, 5]. Несмотря на отсутствие общепринятого «золотого стандарта» скрининга глаукомы, тонометрия фактически является наиболее распространенным методом исследования при диагностике глаукомы и мониторинге пациентов с ранее установленным диагнозом. Тем не менее индивидуальная норма ВГД крайне вариabельна и зависит не только от индивидуальных

особенностей, но и от принадлежности к определенной расе и даже этнической группе. Предполагается, что индивидуальная норма ВГД обусловлена генетическими факторами на 29-67% [6]. Так, на текущий момент хорошо известно о большем среднем ВГД у африканцев и азиатов, чем у европеоидов [7]; ВГД у населения Японии меньше, чем у населения Китая или Индии [8-10]. При этом, несмотря на участие офтальмологов в медицинских экспедициях и проведение популяционных исследований [11, 12], точное определение нормальных значений ВГД у малых народностей по-прежнему является актуальной проблемой. Задача осложняется частым наличием многих малых этносов на небольшой территории и вариabельностью нормального ВГД в зависимости от типа местности даже в пределах одного региона [13, 14]. Зависимость ВГД от возраста также может зависеть от расовой принадлежности: исследования европейской и американской популяции показали увеличение ВГД с возрастом [15, 16], при этом в азиатской популяции ВГД с возрастом уменьшается [8, 17, 18].

Таблица 1. Показатели ВГД, ЦТР и остроты зрения (общее значение, значения у мужчин и женщин)
 Table 1. IOP, CCT and visual acuity (general data, males and females)

	ВГД, мм рт.ст. IOP, mmHg [Q25%; Q75%]	ЦТР, мкм CCT, μ m [Q25%; Q75%]	Острота зрения Visual acuity [Q25%; Q75%]
Все группы All groups	16,2±3,4 [13,7; 18,4] М: 16,4±3,3 [14,0; 19,0] Ж: 16,5±3,3 [14,5; 19,0]	545,3±15,1 [533,0; 559,0] М: 544,1±14,7 [532,8; 556,3] Ж: 545,7±15,0 [534,0; 559,0]	0,88±0,16 [0,8; 1,0]
Группа 1 (45-55 лет) Group I (age 45-55)	16,1±3,3 [13,7; 18,4] М: 16,1±3,4 [13,7; 18,4] Ж: 16,3±3,1 [14,6; 18,4]	545,7±15,2 [534,0; 559,5] М: 544,8±14,9 [533,0; 559,5] Ж: 546,1±15,1 [534,0; 559,0]	0,93±0,13 [0,9; 1,0]
Группа 2 (56-65 лет) Group II (age 56-65)	16,3±3,3 [13,9; 19,0] М: 16,5±3,0 [14,6; 19,0] Ж: 16,7±3,3 [14,5; 19,0]	545,3±15,4 [532,0; 559,0] М: 544,2±15,5 [531,0; 559,0] Ж: 545,6±15,1 [532,0; 558,2]	0,89±0,15 [0,8; 1,0]
Группа 3 (66-75 лет) Group III (age 66-75)	16,2±3,5 [13,7; 19] М: 16,6±3,8 [14,0; 19,0] Ж: 16,4±3,4 [14,1; 19,0]	544,7±14,6 [534,0; 557,0] М: 543,2±13,4 [533,0; 554,0] Ж: 545,4±14,8 [534,0; 558,0]	0,81±0,18 [0,7; 1,0]

В настоящий момент в России и на постсоветском пространстве наиболее распространенным методом измерения ВГД является тонометр Маклакова массой 10 грамм. Появившись в 1884 году, тонометр Маклакова получил большое распространение в начале XX века вследствие удобства в использовании и большой повторяемости результатов, однако его калибровка и определение тонометрической нормы ВГД долго оставались актуальной проблемой. Вскоре после распространения тонометра выяснилось, что работы по его калибровке выполнены некорректно из-за использования закрытой манометрической системы [19], не отображающей сдвиг в гидродинамике глаза в момент аппланации. Исследования, посвященные калибровке тонометра Маклакова с помощью открытой манометрической системы и созданию новых калибровочных таблиц, были проведены лишь к 1970-м годам [20, 21]; тогда же выяснилось, что закон Имберта - Фика ($P=W/S$, где P — тонометрическое давление, W — вес тонометра, S — площадь отпечатка) крайне упрощенно описывает механизм тонометрии, не учитывая сопротивление фиброзной оболочки глаза и наличие слезной пленки.

Вероятно, факт появления новых калибровочных таблиц, а также прогресс в диагностике глаукомы обусловили уменьшение средних показателей

тонометрии в последующих популяционных исследованиях [22]. Вместе с тем на сегодняшний день все еще имеется большое количество различных моделей измерительных линеек для тонометра Маклакова, что представляет актуальную проблему точности измерений [23]. Большинство этих линеек показывают тонометрическое ВГД (P_t), некоторые, в том числе общепринятая в настоящее время линейка Нестерова - Егорова — истинное ВГД (P_0). Её показатели соответствуют данным IOPg (ВГД, приведенному к результатам тонометрии по Гольдману), полученным при тонометрии с помощью двунаправленной аппланации [24].

В настоящее время, согласно Национальному руководству по глаукоме, существуют три диапазона нормального значения ВГД: «высокая норма» (6,5% популяции) — 17-22 мм рт.ст.; «средняя норма» (72,2% популяции) — 13-16 мм рт.ст.; «низкая норма» (21,3% популяции) — 9-12 мм рт.ст. [5]. Упомянутые выше факторы, а также изменения в концепции лечения глаукомы — появление и распространение понятия о целевом ВГД и выделение подозрения на глаукому в отдельную нозологическую единицу (чаще всего диагностируемую при офтальмогипертензии, не сопровождающейся структурным и функциональным поражением сетчатки) — диктуют необходимость в новом популяционном исследовании ВГД.

Таблица 2. Популяционные исследования ВГД с помощью тонометра Маклакова
(частично цитируется по Егорову Е.А. с соавт. [22])

Table 2. Population studies of IOP measured by Maklakov tonometer
(partly cited from Egorov E.A. et al. [22])

Автор и год публикации <i>Author and year of publication</i>	Результат: среднее значение и доверительный интервал, мм рт.ст. <i>Result: mean value and confidence interval, mmHg</i>	Количество измерений <i>Number of measurements</i>
Маклаков А.Н., 1983 [36] (диаметр аппланации 6,1 мм, расчет по таблицам эластотонометра Филатова - Кальфа) <i>Maklakov A.N., 1983 (applanation diameter 6.1 mm, calculations with Filatov - Kalf elastotonometer tables)</i>	27,4	2 271
Мельник Л.С., 1961 [37] <i>Melnik L.S., 1961</i>	23,8 [17,9-29,6]	3 386
Нестеров А.П., Черкунов Б.Ф., 1963 [38] <i>Nesterov A.P., Cherkunov B.F., 1963</i>	23,7 [18,3-29,5]	427
Белоруссов В.К., 1964 [39] <i>Belorussov V.K., 1964</i>	23,5 [18,2-28,7]	2 400
Панина Н.Б., 1971 [40] <i>Panina N.B., 1971</i>	20 [18-23]	9 406
Алексеев В.Н., 2001 [41] <i>Alekseev V.N., 2001</i>	19,9 [17,01-24,06]	4 902

Материалы и методы

Исследование было проведено в ряде клинических центров России, Беларуси, Украины, Молдовы, Таджикистана и Казахстана в 2016-2017 гг. В исследовании участвовали лица, соответствующие критериям включения и исключения.

Критерии включения:

- здоровые лица (без глаукомы) обоих полов в возрасте 45-75 лет;
- клиническая рефракция $\pm 3,0$ диоптрии и астигматизм $\pm 1,5$ диоптрии;
- центральная толщина роговицы (ЦТР) в пределах 520-570 мкм;
- острота зрения с коррекцией $\geq 0,5$;
- европеоидная раса.

Критерии исключения:

- аметропия и/или астигматизм со значением выше указанного в критериях включения;
- ЦТР за пределами 520-570 мкм;
- наличие офтальмопатологии (глаукома, патология роговицы, сетчатки, сосудистой оболочки, зрелая катаракта);
- кераторефракционная хирургия в анамнезе;
- наличие в анамнезе офтальмохирургического вмешательства (в т.ч. интравитреального введения ингибиторов VEGF), травмы органа зрения, перенесенного увеита;
- наличие декомпенсированной соматической патологии; пациенты с общими (системными) заболеваниями, требующими гормональной терапии.

Всем пациентам проводили тонометрию тонометром Маклакова грузом 10,0 г в период с 09:00 до 12:00. Процедуру проводили по стандартной методике: под местной анестезией тонометр опускали на роговицу на 1 секунду. Измерение проводили дважды для каждого глаза. Отпечаток оценивали с помощью линейки Нестерова - Егорова для получения данных истинного ВГД (P_0).

Также всем пациентам проводили визометрию и измерение ЦТР.

Всех исследуемых разделили на три группы по возрасту. В группу 1 включили лиц в возрасте 45-55 лет; в группу 2 — в возрасте 56-65 лет; в группу 3 — в возрасте 66-75 лет.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате: $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартное отклонение, также для ряда данных представлены верхний и нижний квартили.

Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате: $Me [Q25\%; Q75\%]$, где Me — медиана, $Q25\%$ и $Q75\%$ — квартили, все полученные данные имеют нормальное распределение.

Распределение количественных параметров — W-критерий Шапиро - Уилка.

При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп или повторных внутригрупповых изменений применяли t-критерий Стьюдента. При отличном от нормального

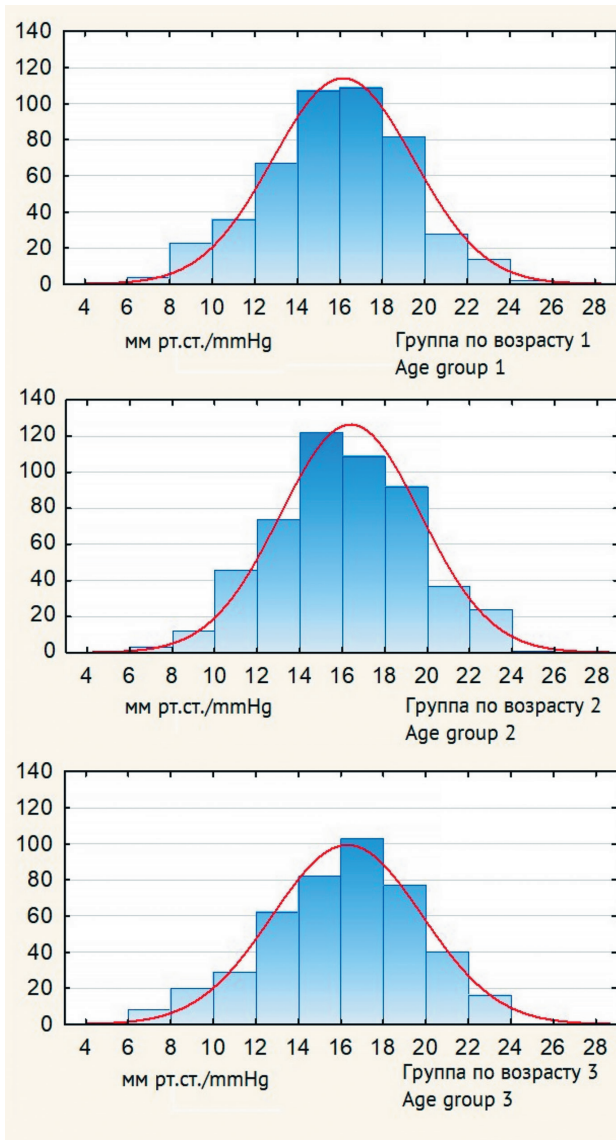


Рис. 1. Распределение значений ВГД в исследуемой популяции, разделенной на группы по возрасту
Fig. 1. IOP distribution in the studied population, divided by age groups

распределения параметров для попарного сравнения двух независимых выборок применяли Z-аппроксимацию U-критерия Манна - Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений — Z-аппроксимацию T-критерия Вилкоксона.

Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H-критерий Краскела - Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят равным $<0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследован 791 человек; из 1 499 глаз приняты 1 429 (95,0%). Из исследования были исключены 70 случаев: 42 из-за несоответствия установленным критериям ЦТР, 27 — в силу возраста, 1 — из-за рефракционной ошибки за пределами допустимой.

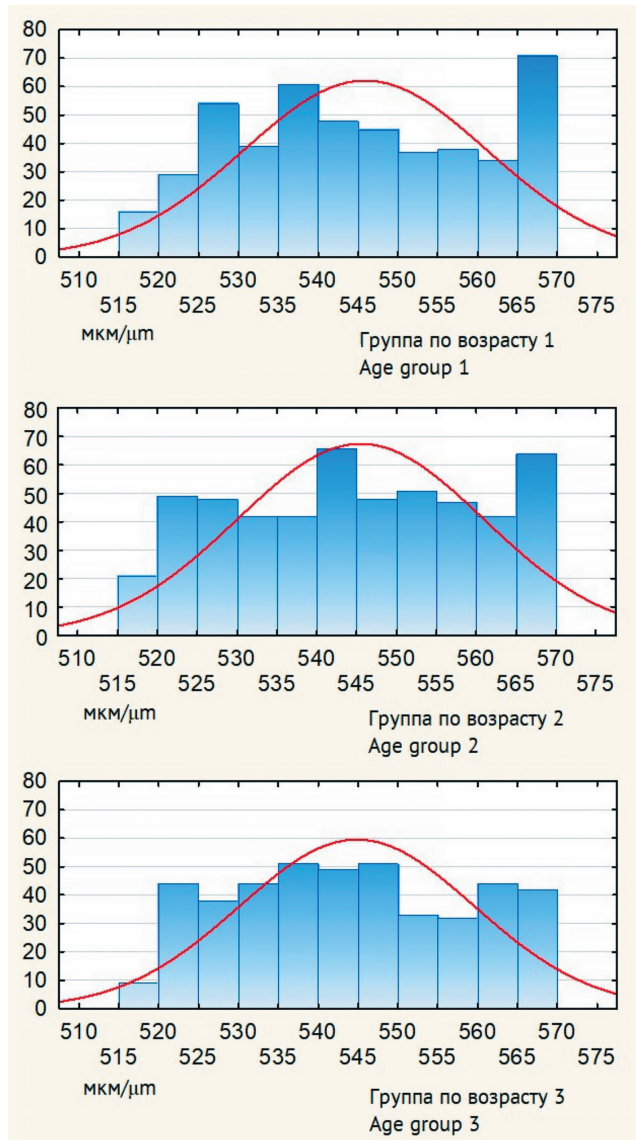


Рис. 2. Распределение значений ЦТР в исследуемой популяции, разделенной на группы по возрасту
Fig. 2. CCT distribution in the studied population, divided by age groups

Женских глаз — 955, мужских — 474; левых — 698, правых — 731.

В группу 1 (возраст обследуемых 45-55 лет) попали 472 глаза, в группу 2 (возраст 56-65 лет) — 520 глаз, в группу 3 (возраст 66-75 лет) — 437 глаз.

Все полученные результаты имеют нормальное распределение.

Результаты исследования ВГД, ЦТР и остроты зрения представлены в *табл. 1*. Статистически значимых различий в значениях ЦТР и ВГД между возрастными группами не выявлено (*рис. 1, 2*); также не выявлено разницы в ВГД у мужчин и женщин.

Ни в одной группе не выявлено клинически важных зависимостей между исследуемыми параметрами. В группе 1 наблюдаются слабые корреляции

Таблица 3. Крупнейшие популяционные исследования ВГД за период 1997-2019 гг.

Table 3. Largest IOP population studies, published in 1997-2019 years

Первый автор, год First author, year	Результат, мм рт.ст./ммк Result, mmHg/ μ m	Количество случаев Cases amount	Исследуемая популяция, зависимость от ЦТР, возраста и пола Studied population, dependency on CCT, age and sex
Leske M.C., 1997 [31]	18,7 $\pm$ 5,2 (африканцы/Africans) 18,2 $\pm$ 3,8 (метисы/Mestizo) 16,5 $\pm$ 3,0 (белые/Caucasians)	4 601	Популяция Барбадоса. ВГД больше у африканцев, больше у женщин, растет с возрастом <i>Barbados population. IOP higher in Africans, in women, increases with age</i>
Klein B.E., 2002 [15]	15,5 (м) 15,3 (ж)	4 926	Штат Висконсин, США. ВГД увеличивается с возрастом <i>Wisconsin, USA. IOP increases with age</i>
Hashemi H., 2005 [27]	14,5 $\pm$ 2,6	4 565	Население Тегерана. ВГД увеличивается с возрастом <i>Tehran population. IOP increases with age</i>
Lin H., 2005 [18]	12,9 $\pm$ 3,1	1 292	Тайваньская популяция. ВГД уменьшается с возрастом. Больше ВГД у женщин <i>Taiwan population. IOP increases with age, higher in women</i>
Fukuoka S., 2008 [8]	14,1 $\pm$ 2,3	7 313	Японская популяция. ВГД увеличивается с возрастом. Зависимость ВГД от ЦТР <i>Japan population. IOP increases with age. IOP depends on CCT</i>
Memarzadeh F., 2008 [42]	14,5 $\pm$ 3,2	5 958	Латиноамериканская популяция. ВГД увеличивается с возрастом. Зависимость ВГД от ЦТР <i>Latin-American population. IOP increases with age IOP depends on CCT</i>
Landers J., 2011 [43]	12,8 $\pm$ 3,2 512 $\pm$ 36	1 884	Популяция центральной Австралии. Зависимость ВГД от ЦТР. ВГД уменьшается с возрастом <i>Central Australia population. IOP depends on CCT IOP decreases with age</i>
Lee M.K., 2012 [17]	14,4 (Корея/Korea) 14,1 (Монголия/Mongolia)	3 196	Южнокорейская и монгольская популяция. ВГД уменьшается с возрастом <i>South Korea and Mongolia population. IOP decreases with age</i>
Suh W., 2012	14,45 $\pm$ 2,67 (город/urban population) 13,53 $\pm$ 2,76 (сельская местность/rural population)	3 191	Южнокорейская популяция. Зависимость ВГД от ЦТР. Больше ВГД у женщин. ВГД уменьшается с возрастом <i>South Korea population. IOP depends on CCT. IOP higher in women. IOP decreases with age</i>
Hoehn R., 2013 [26]	14,0 $\pm$ 2,6	4 335	Западногерманская популяция. Больше ВГД у мужчин <i>West German population. IOP higher in men</i>
Kim M.J., 2014 [29]	14,19 $\pm$ 2,78 (м) 13,79 $\pm$ 2,70 (ж)	13 431	Южнокорейская популяция. Больше ВГД у мужчин <i>South Korea population. IOP higher in men</i>
Hashemi H., 2015 [28]	12,87 $\pm$ 2,27	5 190	Североиранская популяция. Зависимость ВГД от ЦТР. Больше ВГД у женщин <i>Northern Iran population. IOP depends on CCT. IOP higher in women</i>
Chan M.P., 2016 [25]	15,95 [15,92-15,97]	110 573	Население Великобритании. Больше ВГД у мужчин. ВГД увеличивается с возрастом <i>UK population. IOP higher in men. IOP increases with age</i>
Han X., 2016 [44]	15,4 $\pm$ 2,3	3 372	Южнокитайская популяция. ВГД уменьшается с возрастом <i>South China population. IOP decreases with age</i>
Khawaja A.P., 2016 [30]	13,6-16,0	46 081	Европейская популяция (метаанализ 13 работ). Больше ВГД у мужчин <i>European population (meta-analysis of 13 studies). IOP higher in men</i>
Pakravan M., 2017 [33]	14,2 $\pm$ 2,5 543 $\pm$ 37	2 098	Иранская популяция. Зависимость ВГД от ЦТР. ВГД увеличивается с возрастом <i>Iran population. IOP depends on CCT. IOP increases with age</i>
Cui Y., 2019 [45]	15,58 $\pm$ 3,27	2 112	Южнокитайская популяция. Зависимость ВГД от ЦТР. Больше ВГД у женщин <i>South China population. IOP depends on CCT. IOP higher in women</i>
Бикбов М.М., 2019 [14]	13,6 $\pm$ 3,8 542 $\pm$ 34	5 899	Население Башкортостана. Больше ВГД у женщин <i>Bashkortostan population. IOP higher in women</i>

между ВГД и ЦТР (коэфф. 0,15) и между ВГД и возрастом (коэфф. -0,12). В группе 3 также наблюдается слабая (коэфф. -0,14) корреляция между возрастом и ЦТР.

В нашем исследовании не было обнаружено взаимосвязи между ВГД, ЦТР и возрастом. Среднее ВГД составило $16,2 \pm 3,4$ мм рт.ст., средняя ЦТР — $545,3 \pm 15,1$ мкм. Результаты нашего исследования демонстрируют меньшие значения ВГД, чем проведенные ранее популяционные исследования с использованием тонометра Маклакова (табл. 2). Вероятнее всего, это связано с использованием нами истинного ВГД (P_0), а не тонометрического ВГД (P_t), широко применяемого в практике ранее, а также прогрессом в ранней диагностике глаукомы, из-за чего в ранние исследования могли быть включены пациенты с начальной стадией заболевания. Наши результаты находятся на границе «средней» и «высокой» нормы, описанной в Национальном руководстве по глаукоме [5].

Полученные нами данные ВГД несколько превышают результаты других популяционных исследований, проведенных в США и Европе (табл. 3) [15, 25, 26]. Также среднее ВГД, по нашим данным, почти на 3 мм рт.ст. превышает значение, полученное в исследовании, проведенном на территории Башкортостана М.М. Бикбовым с соавт. [14], возможно, это обусловлено применением пневмотонометрии в другом исследовании. Также наши результаты превышают значения ВГД, полученные в исследованиях в Юго-Восточной Азии и в Иране [8, 18, 27-29]. По данным метаанализа 13 популяционных исследований (всего 46 081 случай), посвященных распределению ВГД среди здоровых лиц в Европе, ВГД варьирует от 13,6 до 16,0 мм рт.ст. [30]. Среди крупных исследований большее, чем в нашей работе, среднее ВГД выявлено только у африканцев в исследовании The Barbados Eye Study [31].

В нашей работе не выявлено корреляции ВГД с возрастом, полом и ЦТР. На сегодняшний день существуют противоречивые данные об этих взаимосвязях: в ряде крупных популяционных исследований она подтверждается, в ряде других — нет

(табл. 3). В литературе описана как положительная, так и отрицательная корреляция ВГД с возрастом. Предполагается, что снижение ВГД с возрастом в исследованиях, проведенных в азиатских регионах, может быть связано с распространенным низким индексом массы тела и снижением артериального давления с возрастом; это же может обуславливать распространенность нормотензивной глаукомы в азиатских странах [14]. Описана также нелинейная зависимость ВГД от возраста, с ростом ВГД до 60 лет и плавным снижением после [30, 32].

В нашем исследовании средняя ЦТР составила $545,3 \pm 15,1$ мкм. Наши результаты соотносятся с результатами М. Pakravan et al. (население Ирана, 543 ± 37 мкм [33]) и М.М. Бикбова с соавт. (население Башкортостана, 542 ± 34 мкм [14]) и отличаются от работ, проведенных в азиатских регионах (V. Nangia et al., население Индии, 514 ± 33 мкм [34]; H. Zhang, население Китая, $556,2 \pm 33,1$ мкм [35]). В нашем исследовании, как и в подавляющем большинстве других работ, не выявлено зависимости ЦТР от возраста. Однако по данным T. Wong et al. начиная с 40 лет ЦТР линейно уменьшается [32].

Возможным недостатком нашей работы является разнородная популяция, не позволяющая провести подробный анализ в зависимости от этноса и типа местности. Мы не выявили зависимости ВГД от ЦТР, пола и возраста, однако, учитывая разнородные результаты большого количества других работ, определение этой зависимости остается актуальной проблемой. Наши результаты могут учитываться в дальнейшем при расчете референтных значений для тонометрии с помощью тонометра Маклакова.

Заключение

В исследуемой популяции средняя ЦТР составляет $545,3 \pm 15,1$ мкм, среднее ВГД при измерении тонометром Маклакова весом 10 г составляет $16,2 \pm 3,4$ мм рт.ст. В исследуемой популяции не выявлено зависимости ВГД от пола, возраста и ЦТР. Как ЦТР, так и ВГД значимо не изменяются с возрастом и имеют нормальное распределение.

References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P., Braithwaite T., Cicinelli M.V., Das A., Jonas J.B., Keeffe J., Kempen J.H., Leasher J., Limburg H., Naidoo K., Pesudovs K., Silvester A., Stevens G.A., Tahhan N., Wong T.Y., Taylor H.R., Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease S. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(12):e1221-e1234. doi:10.1016/S2214-109X(17)30393-5
3. Sabanayagam C., Cheng C.Y. Global causes of vision loss in 2015: are we on track to achieve the Vision 2020 target? *Lancet Glob Health*. 2017; 5(12):e1164-e1165. doi:10.1016/S2214-109X(17)30412-6
4. Terminology and guidelines for glaucoma: European glaucoma society. 4th edition. Savona, Italy; 2014.
5. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
6. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P., Braithwaite T., Cicinelli M.V., Das A., Jonas J.B., Keeffe J., Kempen J.H., Leasher J., Limburg H., Naidoo K., Pesudovs K., Silvester A., Stevens G.A., Tahhan N., Wong T.Y., Taylor H.R., Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease S. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(12):e1221-e1234. doi:10.1016/S2214-109X(17)30393-5
7. Sabanayagam C., Cheng C.Y. Global causes of vision loss in 2015: are we on track to achieve the Vision 2020 target? *Lancet Glob Health*. 2017; 5(12):e1164-e1165. doi:10.1016/S2214-109X(17)30412-6
8. Terminology and guidelines for glaucoma: European glaucoma society. 4th edition. Savona, Italy; 2014.

5. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 456 с.
6. Choquet H., Thai K.K., Yin J., Hoffmann T.J., Kvale M.N., Banda Y., Schaefer C., Risch N., Nair K.S., Melles R., Jorgenson E. A large multi-ethnic genome-wide association study identifies novel genetic loci for intraocular pressure. *Nat Commun.* 2017; 8(1):2108. doi:10.1038/s41467-017-01913-6
7. David R., Zangwill L., Stone D., Yassur Y. Epidemiology of intraocular pressure in a population screened for glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1987; 71(10):766-771. doi:10.1136/bjo.71.10.766
8. Fukuoka S., Aihara M., Iwase A., Araie M. Intraocular pressure in an ophthalmologically normal Japanese population. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86(4):434-439. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.01068.x
9. Vijaya L., George R., Arvind H., Ve Ramesh S., Baskaran M., Raju P., Asokan R., Velumuri L. Central corneal thickness in adult South Indians: the Chennai Glaucoma Study. *Ophthalmology.* 2010; 117(4):700-704. doi:10.1016/j.ophtha.2009.09.025
10. Xu L., Li J., Zheng Y., Cui T., Zhu J., Ma K., Yang H., Ma B., Jonas J.B. Intraocular pressure in Northern China in an urban and rural population: the Beijing eye study. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140(5):913-915. doi:10.1016/j.ajo.2005.04.050
11. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Ширина М.А. Внутриглазное давление у тубаларов – коренного населения Республики Алтай. *Глаукома.* 2011; 4:49-51.
12. Baboolal S.O., Smit D.P. South African Eye Study (SAES): ethnic differences in central corneal thickness and intraocular pressure. *Eye (Lond).* 2018; 32(4):749-756. doi:10.1038/eye.2017.291
13. Шараф В.М., Сипливы В.И. Причины поздней диагностики и эпидемиологические особенности глаукомы в Северо-восточном регионе Аравийского полуострова. *Национальный журнал глаукома.* 2015; 14(4):44-50.
14. Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Zainullin R.M., Salavatova V.F., Gilmanshin T.R., Yakupova D.F., Uziyanbaeva Y.V., Arslangareeva I.I., Panda-Jonas S., Mukhamadieva S.R., Khikmatullin R.I., Aminev S.K., Nuriev I.F., Zaynetdinov A.F., Jonas J.B. Intraocular pressure and its associations in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study. *Am J Ophthalmol.* 2019; 204:130-139. doi:10.1016/j.ajo.2019.02.030
15. Klein B.E., Klein R., Linton K.L. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33(7):2224-2228.
16. Wu S.Y., Leske M.C. Associations with intraocular pressure in the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(12):1572-1576. doi:10.1001/archophth.1997.01100160742012
17. Lee M.K., Cho S.I., Kim H., Song Y.M., Lee K., Kim J.I., Kim D.M., Chung T.Y., Kim Y.S., Seo J.S., Ham D.I., Sung J. Epidemiologic characteristics of intraocular pressure in the Korean and Mongolian populations: the Healthy Twin and the GENDISCAN study. *Ophthalmology.* 2012; 119(3):450-457. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.016
18. Lin H.Y., Hsu W.M., Chou P., Liu C.J., Chou J.C., Tsai S.Y., Cheng C.Y. Intraocular pressure measured with a noncontact tonometer in an elderly Chinese population: the Shihpai Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(3):381-386. doi:10.1001/archophth.123.3.381
19. Кальфа С.Ю. К вопросу о теории тонометрии сплющивания. *Русский офтальмологический журнал.* 1927; 6(10):1132-1141.
20. Нестеров А.П., Вургафт М.Б. Калибровочные таблицы для эластонометра Филатова - Кальфа. *Вестник офтальмологии.* 1972; 88(2):20-25.
21. Вургафт М.В. О калибровке тонометров Маклакова разного веса. *Офтальмологический журнал.* 1965(6):443-448.
22. Егоров Е.А., Еричев В.П., Куроедов А.В., Петров С.Ю., Антонов А.А. Показатели офтальмотонометрии в здоровой популяции. *Национальный журнал глаукома.* 2018; 17(2):91-98.
23. Вурдафт А.Е. О точности измерительных линеек Б.Л. Поляка. *Национальный журнал глаукома.* 2017; 16(4):11-22.
24. Мачехин В.А., Львов В.А. К вопросу о сопоставимости результатов исследования истинного внутриглазного давления по данным пневмотонометра Reichert 7CR и аппланационной тонометрии по Маклакову. *Вестник ТГУ.* 2015; 20(4):776-780.
25. Chan M.P., Grossi C.M., Khawaja A.P., Yip J.L., Khaw K.T., Patel P.J., Khaw P.T., Morgan J.E., Vernon S.A., Foster P.J., UK Biobank Eye and Vision Consortium. Associations with Intraocular Pressure in a Large Cohort: Results from the UK Biobank. *Ophthalmology.* 2016; 123(4):771-782. doi:10.1016/j.ophtha.2015.11.031
26. Hoehn R., Mirshahi A., Hoffmann E.M., Kottler U.B., Wild P.S., Laubert-Reh D., Pfeiffer N. Distribution of intraocular pressure and its association with ocular features and cardiovascular risk factors: the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology.* 2013; 120(5):961-968. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.031
5. Nacional'noe rukovodstvo po glaukome [National guidelines for glaucoma], 3rd ed. Ed. by E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Eriчев. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 456 p. (In Russ.).
6. Choquet H., Thai K.K., Yin J., Hoffmann T.J., Kvale M.N., Banda Y., Schaefer C., Risch N., Nair K.S., Melles R., Jorgenson E. A large multi-ethnic genome-wide association study identifies novel genetic loci for intraocular pressure. *Nat Commun.* 2017; 8(1):2108. doi:10.1038/s41467-017-01913-6
7. David R., Zangwill L., Stone D., Yassur Y. Epidemiology of intraocular pressure in a population screened for glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1987; 71(10):766-771. doi:10.1136/bjo.71.10.766
8. Fukuoka S., Aihara M., Iwase A., Araie M. Intraocular pressure in an ophthalmologically normal Japanese population. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86(4):434-439. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.01068.x
9. Vijaya L., George R., Arvind H., Ve Ramesh S., Baskaran M., Raju P., Asokan R., Velumuri L. Central corneal thickness in adult South Indians: the Chennai Glaucoma Study. *Ophthalmology.* 2010; 117(4):700-704. doi:10.1016/j.ophtha.2009.09.025
10. Xu L., Li J., Zheng Y., Cui T., Zhu J., Ma K., Yang H., Ma B., Jonas J.B. Intraocular pressure in Northern China in an urban and rural population: the Beijing eye study. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140(5):913-915. doi:10.1016/j.ajo.2005.04.050
11. Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Shiota M.A. Intraocular pressure in Tubalars-the indigenous population of the Altai Republic. *Glaucoma.* 2011; 4:49-51. (In Russ.).
12. Baboolal S.O., Smit D.P. South African Eye Study (SAES): ethnic differences in central corneal thickness and intraocular pressure. *Eye (Lond).* 2018; 32(4):749-756. doi:10.1038/eye.2017.291
13. Charaf W.M., Siplivy V.I. The reasons for late diagnosis and epidemiological features of glaucoma in the North-eastern region of the Arabian Peninsula. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2015; 14(4):44-50. (In Russ.).
14. Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Zainullin R.M., Salavatova V.F., Gilmanshin T.R., Yakupova D.F., Uziyanbaeva Y.V., Arslangareeva I.I., Panda-Jonas S., Mukhamadieva S.R., Khikmatullin R.I., Aminev S.K., Nuriev I.F., Zaynetdinov A.F., Jonas J.B. Intraocular pressure and its associations in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study. *Am J Ophthalmol.* 2019; 204:130-139. doi:10.1016/j.ajo.2019.02.030
15. Klein B.E., Klein R., Linton K.L. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33(7):2224-2228.
16. Wu S.Y., Leske M.C. Associations with intraocular pressure in the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(12):1572-1576. doi:10.1001/archophth.1997.01100160742012
17. Lee M.K., Cho S.I., Kim H., Song Y.M., Lee K., Kim J.I., Kim D.M., Chung T.Y., Kim Y.S., Seo J.S., Ham D.I., Sung J. Epidemiologic characteristics of intraocular pressure in the Korean and Mongolian populations: the Healthy Twin and the GENDISCAN study. *Ophthalmology.* 2012; 119(3):450-457. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.016
18. Lin H.Y., Hsu W.M., Chou P., Liu C.J., Chou J.C., Tsai S.Y., Cheng C.Y. Intraocular pressure measured with a noncontact tonometer in an elderly Chinese population: the Shihpai Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(3):381-386. doi:10.1001/archophth.123.3.381
19. Kalfa S.Yu. On the question of theory of tonometry with applanation tonometers. *Russian Ophthalmological Journal.* 1927; 6(10):1132-1141. (In Russ.).
20. Nesterov A.P., Vurgaft M.B. Calibration tables for the Filatov - Kalf elastonometer. *Vestn oftalmol.* 1972; 88(2):20-25. (In Russ.).
21. Vurgaft M.V. On the a calibration of Maklakov tonometers of different weight. *Ophthalmology journal (USSR).* 1965(6):443-448. (In Russ.).
22. Egorov E.A., Eriчев V.P., Kuroedov A.V., Petrov S.Yu., Antonov A.A. Tonometric intraocular pressure reference values in healthy population. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2018; 17(2):91-98. (In Russ.).
23. Vurdaft A.E. On the precision of Polyak measuring scales in Maklakov tonometry. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2017;16(4):11-22. (In Russ.).
24. Machehin V.A., Lvov V.A. Regarding the comparability of the investigation outcomes of the true intraocular pressure according to the pneu-tonometer Reichert 7cr data and applanation tonometry by Maklakov. *Vestnik TGU.* 2015; 20(4):776-780. (In Russ.).
25. Chan M.P., Grossi C.M., Khawaja A.P., Yip J.L., Khaw K.T., Patel P.J., Khaw P.T., Morgan J.E., Vernon S.A., Foster P.J., UK Biobank Eye and Vision Consortium. Associations with Intraocular Pressure in a Large Cohort: Results from the UK Biobank. *Ophthalmology.* 2016; 123(4):771-782. doi:10.1016/j.ophtha.2015.11.031
26. Hoehn R., Mirshahi A., Hoffmann E.M., Kottler U.B., Wild P.S., Laubert-Reh D., Pfeiffer N. Distribution of intraocular pressure and its association with ocular features and cardiovascular risk factors: the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology.* 2013; 120(5):961-968. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.031

27. Hashemi H., Kashi A.H., Fotouhi A., Mohammad K. Distribution of intraocular pressure in healthy Iranian individuals: the Tehran Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(6):652-657. doi:10.1136/bjo.2004.058057
28. Hashemi H., Khabazkhoob M., Emamian M.H., Shariati M., Yekta A., Fotouhi A. Distribution of intraocular pressure and its determinants in an Iranian adult population. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(8):1207-1214. doi:10.18240/ijo.2016.08.19
29. Kim M.J., Park K.H., Kim C.Y., Jeoung J.W., Kim S.H. The distribution of intraocular pressure and associated systemic factors in a Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(7):e507-513. doi:10.1111/aos.12327
30. Khawaja A.P., Springelkamp H., Creuzot-Garcher C., Delcourt C., Hofman A., Hohn R., Iglesias A.I., Wolfs R.C., Korobelnik J.F., Silva R., Topouzis F., Williams K.M., Bron A.M., Buitendijk G.H., Cacho M.D., Cougnard-Gregoire A., Dartigues J.F., Hammond C.J., Pfeiffer N., Salonikiou A., van Duijn C.M., Vingerling J.R., Luben R.N., Mirshahi A., Lamparter J., Klaver C.C., Jansoni N.M., Foster P.J., European Eye Epidemiology C. Associations with intraocular pressure across Europe: The European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2016; 31(11):1101-1111. doi:10.1007/s10654-016-0191-1
31. Leske M.C., Connell A.M., Wu S.Y., Hyman L., Schachat A.P. Distribution of intraocular pressure. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(8):1051-1057. doi:10.1001/archophth.1997.01100160221012
32. Wong T.T., Wong T.Y., Foster P.J., Crowston J.G., Fong C.W., Aung T., SiMES Study Group. The relationship of intraocular pressure with age, systolic blood pressure, and central corneal thickness in an asian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(9):4097-4102. doi:10.1167/iovs.08-2822
33. Pakravan M., Javadi M.A., Yazdani S., Ghahari E., Behrooz Z., Soleimanizad R., Moghimi S., Nilforoushan N., Zarei R., Eslami Y., Ghasami M., Ziaei H., Katibeh M., Tabesh H., Yaseri M. Distribution of intraocular pressure, central corneal thickness and vertical cup-to-disc ratio in a healthy Iranian population: the Yazd Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(2):e144-e151. doi:10.1111/aos.13231
34. Nangia V., Jonas J.B., Sinha A., Matin A., Kulkarni M. Central corneal thickness and its association with ocular and general parameters in Indians: the Central India Eye and Medical Study. *Ophthalmology.* 2010; 117(4):705-710. doi:10.1016/j.ophtha.2009.09.003
35. Zhang H., Xu L., Chen C., Jonas J.B. Central corneal thickness in adult Chinese. Association with ocular and general parameters. The Beijing Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246(4):587-592. doi:10.1007/s00417-007-0760-9
36. Маклаков А.Н. Еще по поводу офтальмотонометрии. *Хирургическая летопись.* 1893;4:1-11.
37. Мельник Л.С. О нормах эластотонометрических кривых. *Офтальмологический журнал.* 1961; 16(4):221.
38. Нестеров А.П., Черкунов Б.Ф. Эластотонометрические исследования нормальных глаз. Сб. науч. тр. Кафедра глазных болезней Куйбышевского мединститута. Куйбышев; 1963: 97-99.
39. Белоруссов В.К. О нормах эластотонометрических кривых у лиц разных возрастных категорий. *Офтальмологический журнал.* 1964; 19(5):326-331.
40. Панина Н.Б. О нормах внутриглазного давления. *Глаукома и другие заболевания глаз.* 1971: 7-12.
41. Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Мартынова Е.Б. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2001; 2(2):38-40.
42. Memarzadeh F., Ying-Lai M., Azen S.P., Varma R., Los Angeles Latino Eye Study G. Associations with intraocular pressure in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146(1):69-76. doi:10.1016/j.ajo.2008.03.015
43. Landers J., Henderson T., Craig J. Distribution and associations of intraocular pressure in indigenous Australians within central Australia: the Central Australian Ocular Health Study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 39(7):607-613. doi:10.1111/j.1442-9071.2011.02507.x
44. Han X., Niu Y., Guo X., Hu Y., Yan W., He M. Age-Related Changes of Intraocular Pressure in Elderly People in Southern China: Lingtong Eye Cohort Study. *PLoS One.* 2016; 11(3):e0151766. doi:10.1371/journal.pone.0151766
45. Cui Y., Yang X., Zhang G., Guo H., Zhang M., Zhang L., Zeng J., Liu Q., Zhang L., Meng Q. Intraocular Pressure in General and Diabetic Populations From Southern China: the Dongguan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019; 60(2):761-769. doi:10.1167/iovs.18-25247
27. Hashemi H., Kashi A.H., Fotouhi A., Mohammad K. Distribution of intraocular pressure in healthy Iranian individuals: the Tehran Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(6):652-657. doi:10.1136/bjo.2004.058057
28. Hashemi H., Khabazkhoob M., Emamian M.H., Shariati M., Yekta A., Fotouhi A. Distribution of intraocular pressure and its determinants in an Iranian adult population. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(8):1207-1214. doi:10.18240/ijo.2016.08.19
29. Kim M.J., Park K.H., Kim C.Y., Jeoung J.W., Kim S.H. The distribution of intraocular pressure and associated systemic factors in a Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(7):e507-513. doi:10.1111/aos.12327
30. Khawaja A.P., Springelkamp H., Creuzot-Garcher C., Delcourt C., Hofman A., Hohn R., Iglesias A.I., Wolfs R.C., Korobelnik J.F., Silva R., Topouzis F., Williams K.M., Bron A.M., Buitendijk G.H., Cacho M.D., Cougnard-Gregoire A., Dartigues J.F., Hammond C.J., Pfeiffer N., Salonikiou A., van Duijn C.M., Vingerling J.R., Luben R.N., Mirshahi A., Lamparter J., Klaver C.C., Jansoni N.M., Foster P.J., European Eye Epidemiology C. Associations with intraocular pressure across Europe: The European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2016; 31(11):1101-1111. doi:10.1007/s10654-016-0191-1
31. Leske M.C., Connell A.M., Wu S.Y., Hyman L., Schachat A.P. Distribution of intraocular pressure. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(8):1051-1057. doi:10.1001/archophth.1997.01100160221012
32. Wong T.T., Wong T.Y., Foster P.J., Crowston J.G., Fong C.W., Aung T., SiMES Study Group. The relationship of intraocular pressure with age, systolic blood pressure, and central corneal thickness in an asian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(9):4097-4102. doi:10.1167/iovs.08-2822
33. Pakravan M., Javadi M.A., Yazdani S., Ghahari E., Behrooz Z., Soleimanizad R., Moghimi S., Nilforoushan N., Zarei R., Eslami Y., Ghasami M., Ziaei H., Katibeh M., Tabesh H., Yaseri M. Distribution of intraocular pressure, central corneal thickness and vertical cup-to-disc ratio in a healthy Iranian population: the Yazd Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(2):e144-e151. doi:10.1111/aos.13231
34. Nangia V., Jonas J.B., Sinha A., Matin A., Kulkarni M. Central corneal thickness and its association with ocular and general parameters in Indians: the Central India Eye and Medical Study. *Ophthalmology.* 2010; 117(4):705-710. doi:10.1016/j.ophtha.2009.09.003
35. Zhang H., Xu L., Chen C., Jonas J.B. Central corneal thickness in adult Chinese. Association with ocular and general parameters. The Beijing Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246(4):587-592. doi:10.1007/s00417-007-0760-9
36. Maklakov A.N. More of ophthalmotonometry. *Khirurgicheskaya letopis'.* 1893; 4:1-11. (In Russ.).
37. Melnik L.S. On the norms of the elastotonometry curves. *Journal of Ophthalmology (USSR).* 1961; 16(4):221. (In Russ.).
38. Nesterov A.P., Cherkunov B.F. Elastotonometric examinations of the normal eyes. Collection of scientific articles of Kuybyshev Medical Institute. Kuybyshev; 1963: 97-99. (In Russ.).
39. Belorussov V.K. On the normal elastotonometric curves of people of different age categories. *Journal of Ophthalmology (Ukraine).* 1964; 19(5):326-331. (In Russ.).
40. Panina N.B. On the normal intraocular pressure. *Glaucoma and other eye diseases.* 1971: 7-12. (In Russ.).
41. Alekseev V.N., Egorov E.A., Martynova E.B. On the intraocular pressure levels distribution in the normal population. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2001; 2(2):38-40. (In Russ.).
42. Memarzadeh F., Ying-Lai M., Azen S.P., Varma R., Los Angeles Latino Eye Study G. Associations with intraocular pressure in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146(1):69-76. doi:10.1016/j.ajo.2008.03.015
43. Landers J., Henderson T., Craig J. Distribution and associations of intraocular pressure in indigenous Australians within central Australia: the Central Australian Ocular Health Study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 39(7):607-613. doi:10.1111/j.1442-9071.2011.02507.x
44. Han X., Niu Y., Guo X., Hu Y., Yan W., He M. Age-Related Changes of Intraocular Pressure in Elderly People in Southern China: Lingtong Eye Cohort Study. *PLoS One.* 2016; 11(3):e0151766. doi:10.1371/journal.pone.0151766
45. Cui Y., Yang X., Zhang G., Guo H., Zhang M., Zhang L., Zeng J., Liu Q., Zhang L., Meng Q. Intraocular Pressure in General and Diabetic Populations From Southern China: the Dongguan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019; 60(2):761-769. doi:10.1167/iovs.18-25247

Поступила / Received / 04.03.20

Максимальная медикаментозная терапия глаукомы — что есть в нашем арсенале?

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

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

Витков А.А., ординатор.

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

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Антонов А.А., Козлова И.В., Витков А.А. Максимальная медикаментозная терапия глаукомы — что есть в нашем арсенале? *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19(2):51-58.

Резюме

Повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) является единственным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования глаукомы. Терапия глаукомы до проведения хирургического лечения может заключаться в инстилляциях нескольких гипотензивных препаратов в течение длительного времени. Лучшие антиглаукомные средства обладают наибольшим гипотензивным эффектом при минимальной кратности закапывания. Фиксированная комбинация биматопроста и тимолола в настоящее время является наиболее эффективной среди известных препаратов. Добавление к этому режиму местных ингибиторов карбоангидразы,

в частности бринзоламида, может считаться максимальной терапией глаукомы при оптимальной переносимости. В данном обзоре предпринята попытка обобщить актуальные данные о наиболее эффективных антиглаукомных средствах, в частности, о фиксированной комбинации биматопроста и тимолола, а также бринзоламиде. Помимо прочего, будет затронута тема своевременности проведения хирургического лечения на максимальном режиме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, внутриглазное давление, фиксированная комбинация биматопроста и тимолола, бринзоламид.

ENGLISH

Maximum medical therapy for glaucoma — what is in our arsenal?

ANTONOV A.A., Ph.D., Leading research associate of Glaucoma Department;

KOZLOVA I.V., Ph.D., Leading research associate of Glaucoma Department;

VITKOV A.A., resident.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Antonov A.A., Kozlova I.V., Vitkov A.A. Maximum medical therapy for glaucoma — what is in our arsenal? *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):51-58.

Для контактов:

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

Abstract

Elevated intraocular pressure (IOP) is the only modifiable risk factor for glaucoma development and progression. Glaucoma therapy prior to surgical treatment may consist in the instillation of many hypotensive drugs for a long time. The best of them have the greatest hypotensive effect with a minimum frequency of instillation. The fixed combination of bimatoprost and timolol is currently the most effective among the known drugs. The addition of local carbonic anhydrase inhibitors, in particular, brinzolamide, to this regimen can be considered the maximum glaucoma therapy with optimal tolerance. This review will attempt to summarize relevant data on the most effective anti-glaucoma drugs, in particular, on a fixed combination of bimatoprost and timolol, and brinzolamide. Among other things, the timeliness of surgical treatment at the maximum glaucoma therapy will be investigated.

KEYWORDS: glaucoma, intraocular pressure, bimatoprost/timolol fixed combination, timolol.

Повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) является единственным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования глаукомы. Лечение глаукомной оптической нейропатии (ГОН) заключается в снижении уровня офтальмотонуса до целевых значений, при которых останавливается распад зрительных функций. Среди опций лечения больных глаукомой различают медикаментозное, лазерное и хирургическое. В большинстве случаев средством первого выбора является местная гипотензивная терапия. При неэффективности стартовой монотерапии аналогами простагландинов требуется использование фиксированных или нефиксированных комбинаций препаратов. При выявлении отрицательной динамики зрительных функций и отсутствии компенсации уровня ВГД на максимальном гипотензивном режиме необходимо хирургическое лечение глаукомы.

В настоящее время в офтальмологическом сообществе не существует единого мнения о том, когда следует проводить хирургическое лечение глаукомы вместо добавления капель. Встречаются ситуации, когда пациент закапывает до четырех препаратов отдельно и принимает системные ингибиторы карбоангидразы (ИК) в течение нескольких лет, но не осведомлен о необходимости хирургического лечения. Сложный режим инстилляций и выраженность нежелательных явлений (НЯ) снижают качество жизни пациентов и их приверженность лечению [1].

Опубликовано большое количество работ, показывающих негативное влияние длительной медикаментозной терапии на состояние тканей переднего отрезка глаза [2-4]. Развитие хронического субклинического воспаления в конъюнктиве приводит к снижению эффективности последующей хирургии глаукомы [4]. В настоящее время актуален вопрос подбора комбинации максимально эффективных препаратов при минимальном количестве инстилляций в течение суток. При неэффективности максимального гипотензивного режима важен вопрос своевременности проведения хирургического вмешательства. В данном литературном обзоре мы попробуем проанализировать возможности максимальной терапии глаукомы на примере фиксированной комбинации (ФК) биматопроста и тимолола, и дополнительного бринзоламида.

Обзор фармакологических свойств биматопроста, тимолола и бринзоламида

Среди представленных на рынке топических гипотензивных средств наиболее эффективными являются аналоги простагландинов [5-7]. В современных европейских рекомендациях препараты этой группы являются средством стартовой терапии глаукомы [8]. Среди них различают типичные аналоги простагландинов, такие как латанопрост, тафлупрост, травопрост, и нетипичные, такие как биматопрост. Последний является производным анандамидов и синтетическим аналогом простагмидов [9]. Гипотензивный эффект биматопроста заключается в улучшении оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). На ее продукцию он не влияет. Основным механизмом гипотензивного действия биматопроста является расслабление цилиарной мышцы и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к улучшению увеосклерального оттока (независимого от уровня ВГД). В меньшей степени биматопрост улучшает зависимый от уровня ВГД отток через трабекулярную сеть [10]. Молекулы биматопроста за счет своей низкой липофильности преимущественно проникают в глаз через склеру [11]. Этим фактом объясняется накопление биматопроста в цилиарном теле и радужке. Препарат эффективен в течение 24 часов, оптимальным является однократное закапывание вечером. По данным метаанализа S. Holmstrom, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) биматопрост оказывает наиболее выраженный гипотензивный эффект (30,3% от начального), в сравнении с латанопростом (26,7%) и травопростом (28,7%) [12]. Опубликованы исследования, в которых биматопрост оказывает сходный гипотензивный эффект с ФК латанопроста и тимолола (ФКЛТ) [13]. На российском рынке биматопрост доступен под коммерческим названием Биматан® («Sentiss»).

При отсутствии компенсации уровня ВГД на монотерапии аналогами простагландинов требуется усиление гипотензивного режима. Применение фиксированных комбинаций препаратов сохраняет кратность закапывания препаратов в течение суток. В состав большинства из представленных

на рынке ФК входит тимолол. Этот препарат является неселективным β -адреноблокатором. Тимолол блокирует β -рецепторы клеток беспигментного эпителия цилиарного тела, что приводит к снижению продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ) [14]. Гипотензивный эффект тимолола достигается при двукратном закапывании в течение суток [15]. По данным исследования Ocular Hypertension Treatment Study, при закапывании тимолола 0,5% дважды в сутки уровень ВГД снижался на $5,9 \pm 3,4$ мм рт.ст. ($22 \pm 12\%$ от исходного) [16]. На отечественном рынке ФК биматопроста и тимолола представлены препаратами Тизоптан® («Sentiss») и Ганфорт® («Allergan»). В состав препарата Тизоптан® входит биматопрост 0,3 мг/мл и тимолол 5 мг/мл.

Использование ФК позволяет уменьшить количество инстилляций препаратов в течение суток, что упрощает режим закапываний, снижает вероятность вымывания препаратов и уменьшает количество консерванта [17-19]. Совместное использование тимолола с аналогами простагландинов в составе ФК приводит к потенцированию эффекта действующих веществ. Это обусловлено синергизмом биматопроста и тимолола. Угнетение продукции ВГЖ тимололом способствует увеличению концентрации биматопроста во влаге передней камеры и усилению его эффекта. По данным метаанализа A. Liu, в группах ФК аналогов простагландинов и тимолола уровень офтальмотонуса оказался достоверно ниже, чем в группах монотерапии аналогами простагландинов. По частоте развития НЯ между сравниваемыми группами не было выявлено достоверных различий [20]. В свою очередь, ФК биматопроста и тимолола (БКБТ) является более эффективной, чем биматопрост и тимолол при монотерапии [21].

При отсутствии достижения целевого уровня ВГД необходимо дополнительное усиление гипотензивного режима. Среди препаратов второй линии особый интерес представляет группа ингибиторов карбоангидразы (ИК). В форме глазных капель на рынке в настоящее время имеются бринзоламид и дорзоламид. Бринзоламид представляет собой небактериостатическое гетероциклическое производное фенотиазин-сульфонамида с высокой липофильностью и слабой растворимостью в воде. Он является высокоспецифичным, неконкурентным и обратимым ингибитором карбоангидразы-II [22]. Блокирование этого фермента в отростках цилиарного тела приводит к угнетению продукции ВГЖ и снижению уровня ВГД [23]. При двукратном закапывании бринзоламид снижает уровень ВГД в дневное и ночное время на 19 и 16% соответственно, в сравнении с плацебо [24]. Среди дженериков бринзоламида, представленных на отечественном рынке, особый интерес представляет препарат Бринекс-М® («Sentiss»).

Оценка гипотензивной эффективности ФК биматопроста и тимолола, а также бринзоламида

Аналоги простагландинов являются наиболее эффективными гипотензивными средствами, доступными в настоящее время. Поэтому значительное число опубликованных исследований посвящено сравнению между препаратами этой группы, в том числе в составе ФК.

По данным метаанализов F. Aptel и H. Lou, ФКБТ оказалась эффективней ФК латанопроста и тимолола (ФКЛТ), а также травопроста и тимолола (ФКТТ) [25, 26]. В свою очередь, в метаанализе J. Cheng не было выявлено достоверного различия в гипотензивном эффекте между данными ФК. Среднее снижение уровня ВГД среди пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией в группе ФК биматопроста и тимолола составило 34,3%, в группе ФКЛТ — 33,9%, а в группе ФКТТ — 34,9% от исходного [27].

В работе A. Konstas et al. сравнили влияние ФКБТ и биматопроста на уровень ВГД у пациентов с псевдоэкссудативной глаукомой в течение суток. По результатам исследования в группе ФКБТ средний уровень ВГД был достоверно ниже, чем в группе монотерапии биматопростом (в среднем снижение ВГД на 27,8% от исходного). В группе вечернего закапывания ФК средний уровень ВГД был достоверно ниже (35,3%), чем в группе утреннего закапывания (33,8%) [28]. В работах, сравнивающих суточный гипотензивный эффект различных ФК аналогов простагландинов с тимололом на здоровых пациентах и больных глаукомой, была показана сходная эффективность и безопасность ФКБТ и ФКЛТ [29, 30]. Значительное количество исследований показывает большую эффективность ФКБТ в сравнении с ФК латанопроста и тимолола [31-35].

Опубликовано некоторое количество работ, сравнивающих эффективность и переносимость ФК биматопроста и тимолола с другими фиксированными комбинациями. В работе A. García-López применение ФКБТ у пациентов, ранее принимавших другую ФК (дорзоламид, бримонидин и тимолол), приводило к дополнительному снижению уровня ВГД. Обратная замена препаратов приводила к повышению уровня ВГД [36]. В опубликованных работах R. Jothi и M. Sacchi ФК биматопроста и тимолола оказалась более эффективной, чем ФК дорзоламида и тимолола [37, 38].

При неэффективности ФК аналогов простагландинов и тимолола требуется усиление гипотензивного режима. Для его усиления могут использоваться препараты группы α -адреномиметиков или ингибиторов карбоангидразы. В большинстве опубликованных работ бринзоламид производил гипотензивный эффект, сравнимый с другими препаратами второй линии терапии.

В работе I. Goldberg использование бринзоламида в качестве усиления применяемой ФК травопроста и тимолола привело к среднему снижению уровня ВГД с $20,3 \pm 2,0$ до $17,5 \pm 2,6$ мм рт. ст. Частота развития НЯ достоверно не различалась с группой плацебо [39]. По данным Н. Tsukamoto, эффективность бринзоламида была сравнима с таковой у дорзоламида при добавлении к нефиксированной комбинации латанопроста и тимолола [40]. Снижение уровня офтальмотонуса при применении бринзоламида схоже с таковым у тимолола при добавлении к травопросту [41, 42]. При сравнении эффективности бринзоламида и бримонидина в качестве усиления монотерапии аналогами простагландинов получены противоречивые данные [43, 44]. По данным метаанализа J. Cheng бринзоламид оказывал меньший гипотензивный эффект, в сравнении с бримонидином, при добавлении к аналогам простагландинов или тимололу [45].

Максимальная терапия глаукомы — когда оперировать?

Каждый пациент с глаукомой должен получать местные гипотензивные препараты, а показанием к хирургическому лечению является прогрессирующее снижение зрительных функций из-за ГОН.

При определении тактики лечения пациентов необходимо ориентироваться на многие факторы, влияющие на эффективность проводимого лечения. Уровень ВГД до начала терапии, стадия заболевания, возраст, сопутствующие заболевания, социальный статус, приверженность лечению — все это следует оценивать при назначении гипотензивного режима. Известно, что хирургическое лечение глаукомы приводит к лучшему снижению среднего уровня и суточных колебаний офтальмотонуса в сравнении с максимальным гипотензивным режимом [46, 47]. Однако с каждым годом число проводимых операций уменьшается, а длительность местной гипотензивной терапии глаукомы увеличивается.

В исследовании А. Guedes провели сравнение экономической эффективности непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) и почти максимального гипотензивного режима (аналог простагландинов + ФК дорзоламида и тимолола) в Бразилии [48]. По результатам работы НГСЭ лучше снижало уровень ВГД в течение 5 лет (46,66%). В группах медикаментозного режима снижение ВГД в тот же срок варьировалось от 39,68% (травопрост и ФК дорзоламида и тимолола) до 42,16% (латанопрост и ФК дорзоламида и тимолола). Также в группе НГСЭ чаще удавалось достигать целевого уровня офтальмотонуса. При оценке экономической эффективности

НГСЭ снижение ВГД на каждый мм рт.ст. обходилось пациенту дешевле, чем при гипотензивном режиме [48].

Для выбора адекватной тактики лечения пациентов с глаукомой стоит более четко определить этапы назначения местных инстилляционных препаратов. Стартовая терапия в большинстве случаев заключается в применении одного гипотензивного средства с минимальными побочными эффектами и удобным режимом дозирования, так как предполагается наиболее длительное использование данного компонента. Оптимальными являются препараты аналогов простагландинов, обеспечивающие снижение офтальмотонуса на 25-30% от исходного уровня.

При недостижении целевых значений ВГД и признаках прогрессирования ГОН возможно использование усиленной терапии, которая позволяет более интенсивно воздействовать на гидродинамику (более 30% от исходного уровня). Усиление может заключаться как в добавлении второго препарата, например, бета-адреноблокатора или ингибитора карбоангидразы, так и назначении простамида биматопроста, что сопоставимо по эффективности у большинства пациентов.

Перспективным подходом в лечении глаукомы является комбинированная терапия, при которой несколько действующих веществ сочетаются в одном препарате. Такой подход позволяет уменьшить побочные эффекты, улучшить режим дозирования, является экономически более выгодным и обеспечивает большее снижение ВГД (до 40% от исходного) в сравнении со стартовой и усиленной терапией. Комбинированные препараты при глаукоме могут быть использованы на старте лечения пациентов с исходно значительным повышением офтальмотонуса, существенным повреждением зрительных функций, высоким риском или выявленной скоростью прогрессирования. Наиболее разумным является применение комбинаций, сочетающих разные механизмы действия — увеличение оттока и снижение продукции, как, например, фиксированная комбинация биматопроста и тимолола.

Дальнейшее повышение гипотензивной активности местного лечения ограничено необходимостью частых инстилляций, что приводит к снижению качества жизни пациента, поэтому сочетание комбинированной терапии и одного дополнительного препарата следует рассматривать как максимальную терапию глаукомы. Эффективность такого подхода редко превышает 50% снижения ВГД от исходного уровня, и недостижение целевых значений является основанием для перехода к лазерным и хирургическим методам лечения. Подбор препаратов на данном этапе лечения сопряжен с риском потери зрительных функций и должен быть рациональным и обоснованным.

ЭКЗАМЕН СДАН!



ТИЗОПТАН®

биматопрост 0,03% + тимолол 0,5%

Патогенетический подход к нормализации внутриглазного давления

- 💧 **Тройной механизм снижения ВГД¹:**
 - 1) улучшение трабекулярного оттока
 - 2) усиление увеосклерального оттока
 - 3) подавление продукции внутриглазной жидкости
- 💧 **Одна из наиболее эффективных комбинаций для снижения ВГД²**
- 💧 **Минимальное содержание бензалкония хлорида: 0,05 мг/мл¹**
- 💧 **pH=7,3¹ как у слезной жидкости**



РУ № ЛП-005640

Отпускается по рецепту врача

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тизоптан®

2. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2015. 456 с.

Заключение

В настоящее время при выборе медикаментозной терапии глаукомы следует придерживаться понятия о разумном максимуме. В него входит длительное использование двух гипотензивных средств, в состав которых входят три действующих вещества. При дополнительном усилении режима приверженность пациента лечению снижается, что может привести к прогрессированию заболевания. При отсутствии компенсации ВГД на двух препаратах требуется хирургическое лечение глаукомы. Третий препарат следует добавлять в качестве временной меры для подготовки к операции.

Литература

- Patel S.C., Spaeth G.L. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26(3):233-236.
- Казанова С., Страхов В. Анализ темпов прогрессирования глаукомного процесса при различных вариантах несоблюдения комплаенса лечения. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15(2):74-83.
- Егоров Е., Ловпаче Д.Н., Харьковский А. Compliance. Что стоит за этим термином? *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2008; 9(3):84-86.
- Sherwood M.B., Grierson I., Millar L., Hitchings R.A. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology.* 1989; 96(3):327-335. doi:10.1016/s0161-6420(89)32888-0
- Hong S., Lee C.S., Seo K.Y., Seong G.J., Hong Y.J. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142(1):185-186. doi:10.1016/j.ajo.2006.02.056
- Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112(11):1446-1454. doi:10.1001/archophth.1994.010902300600021
- Куроедов А., Нагорнова З.М., Селезнев А., Завадский П., Брежнев А., Петров С. Влияние различных инстилляционных гипотензивных режимов на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *Национальный журнал глаукома.* 2017; 16(3):71-80.
- Еричев В., Амбарцумян К.Г., Федоров А. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома.* 2014; 13(4):13-22.
- Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Петров С.Ю., Селезнев А., Газизова И., Павлова Л. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2019; 18(4):96-107.
- Van der Valk R., Webers C.A., Schouten J.S., Zeegers M.P., Hendrikse F., Prins M.H. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology.* 2005; 112(7):1177-1185. doi:10.1016/j.opht.2005.01.042
- Li T., Lindsley K., Rouse B., Hong H., Shi Q., Friedman D.S., Wormald R., Dickersin K. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123(1):129-140. doi:10.1016/j.opht.2015.09.005
- Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma.* 2008; 17(8):667-673. doi:10.1097/IJG.0b013e3181666557
- Экгардт В., Дорофеев Д.А. Возможности стартовой терапии простой и псевдоэкзофиальной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов при продвинутых стадиях заболевания. *Национальный журнал глаукома.* 2017; 16(1):29-37.
- European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition. Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(6):130-195. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.003

Среди доступных в настоящее время средств наиболее эффективным является ФК биматопроста и тимолола. При необходимости усиления режима бринзоламид является надежным средством, позволяющим достигнуть дополнительного снижения ВГД. В настоящее время на отечественном рынке появились дженериковые версии этих гипотензивных препаратов. При схожей эффективности и безопасности качественные дженерики дешевле оригинальных препаратов, что является важным фактором для повышения комплаенса и обеспечения длительной приверженности пациентов лечению.

References

- Patel S.C., Spaeth G.L. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26(3):233-236.
- Kazanova S.Y., Strakhov V.V. Analysis of glaucoma process progression rates depending on various treatment non-compliance scenarios. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2016; 15(2):74-83. (In Russ.).
- Egorov E.A., Lovpache D.N., Kharkovskiy A. Compliance in glaucoma patients. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2008; 9(3):84-86. (In Russ.).
- Sherwood M.B., Grierson I., Millar L., Hitchings R.A. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology.* 1989; 96(3):327-335. doi:10.1016/s0161-6420(89)32888-0
- Hong S., Lee C.S., Seo K.Y., Seong G.J., Hong Y.J. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142(1):185-186. doi:10.1016/j.ajo.2006.02.056
- Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112(11):1446-1454. doi:10.1001/archophth.1994.010902300600021
- Kuroyedov A.V., Nagornova Z.M., Seleznev A.V., Zavadskiy P.C., Brezhnev A.Y., Petrov S.Y. Influence of different local hypotensive therapy regimens on the development and progression of the «dry eye» syndrome. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2017; 16(3):71-80. (In Russ.).
- Ericher V.P., Ambartsumyan K.H., Fedorov A.A. Clinical and morphological evidence of the effect of preservatives on the eye surface in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2014; 13(4):13-22. (In Russ.).
- Nagornova Z.M., Kuroyedov A.V., Petrov S.Y., Seleznev A.V., Gazizova I.R., Pavlova L.S. The effect of topical hypotensive therapy on ocular surface and glaucoma surgery outcomes in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2019; 18(4):96-107. (In Russ.). <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.08>
- Van der Valk R., Webers C.A., Schouten J.S., Zeegers M.P., Hendrikse F., Prins M.H. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology.* 2005; 112(7):1177-1185. doi:10.1016/j.opht.2005.01.042
- Li T., Lindsley K., Rouse B., Hong H., Shi Q., Friedman D.S., Wormald R., Dickersin K. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123(1):129-140. doi:10.1016/j.opht.2015.09.005
- Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma.* 2008; 17(8):667-673. doi:10.1097/IJG.0b013e3181666557
- Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Effects of prostaglandin analogues initial treatment on simple open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma in advance stages. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2017; 16(1):29-37. (In Russ.).
- European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition. Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(6):130-195. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.003

15. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Liang Y., Li C., Protzman C.E., Bogardus A., Chen R., Kedzie K.M., Krauss H.A., Gil D.W., Kharlamb A., Wheeler L.A., Babusis D., Welty D., Tang-Liu D.D., Cherukury M., Andrews S.W., Burk R.M., Garst M.E. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305(2):772-785. doi:10.1124/jpet.102.047837
16. Brubaker R.F., Schoff E.O., Nau C.B., Carpenter S.P., Chen K., Vandenberg A.M. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(1):19-24. doi:10.1016/s0002-9394(00)00843-6
17. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Lai R.K., Spada C.S., Burk R.M., Andrews S.W., Shi L., Liang Y., Kedzie K.M., Chen R., Gil D.W., Kharlamb A., Archeampong A., Ling J., Madhu C., Ni J., Rix P., Usansky J., Usansky H., Weber A., Welty D., Yang W., Tang-Liu D.D., Garst M.E., Brar B., Wheeler L.A., Kaplan L.J. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S337-345. doi:10.1016/s0039-6257(01)00224-7
18. 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; 21(11):1875-1883. doi:10.1185/030079905X65600
19. Rossetti L., Karabatsas C.H., Topouzis F., Vetrugno M., Centofanti M., Boehm A., Viswanathan A., Vorwerk C., Goldblum D. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on circadian intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2007; 114(12):2244-2251. doi:10.1016/j.ophtha.2007.01.025
20. Kiland J.A., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Studies on the mechanism of action of timolol and on the effects of suppression and redirection of aqueous flow on outflow facility. *Exp Eye Res.* 2004; 78(3):639-651. doi:10.1016/j.exer.2003.11.001
21. Amyot M., Blondeau P. [Timolol maleate. Pharmacology and review of the literature]. *Can J Ophthalmol.* 1979; 14(3):208-214.
22. Piltz J., Gross R., Shin D.H., Beiser J.A., Dorr D.A., Kass M.A., Gordon M.O. Contralateral effect of topically applied ophthalmic antagonists in initial one-eyed trials in the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(4):441-453. doi:10.1016/s0002-9394(00)00527-4
23. Aptel F., Denis P. Balancing efficacy and tolerability of prostaglandin analogues and prostaglandin-timolol fixed combinations in primary open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(10):1949-1958. doi:10.1185/03007995.2011.613923
24. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(4):418-423. doi:10.1136/bjo.86.4.418
25. Chrai S.S., Makoid M.C., Eriksen S.P., Robinson J.R. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci.* 1974; 63(3):333-338. doi:10.1002/jps.2600630304
26. Liu A.W., Gan L.Y., Yao X., Zhou J. Long-term assessment of prostaglandin analogs and timolol fixed combinations vs prostaglandin analogs monotherapy. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(5):750-756. doi:10.18240/ijo.2016.05.21
27. Brandt J.D., Cantor L.B., Katz L.J., Batoosingh A.L., Chou C., Bossowska I., Ganfort Investigators G, II. Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2008; 17(3):211-216. doi:10.1097/IJG.0b013e3181507313
28. DeSantis L. Preclinical overview of brinzolamide. *Surv Ophthalmol.* 2000; 44 Suppl 2:S119-129. doi:10.1016/s0039-6257(99)00108-3
29. Wistrand P.J., Garg L.C. Evidence of a high-activity C type of carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1979; 18(8):802-806.
30. Ingram C.J., Brubaker R.F. Effect of brinzolamide and dorzolamide on aqueous humor flow in human eyes. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128(3):292-296. doi:10.1016/s0002-9394(99)00179-8
31. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol.* 2012; 22(1):5-18. doi:10.5301/ejo.5000009
32. Lou H., Wang H., Zong Y., Cheng J.W., Wei R.L. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(6):1139-1147. doi:10.1185/03007995.2015.1039504
33. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D., Lu G.C., Wei R.L. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(9):e45079. doi:10.1371/journal.pone.0045079
15. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Liang Y., Li C., Protzman C.E., Bogardus A., Chen R., Kedzie K.M., Krauss H.A., Gil D.W., Kharlamb A., Wheeler L.A., Babusis D., Welty D., Tang-Liu D.D., Cherukury M., Andrews S.W., Burk R.M., Garst M.E. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305(2):772-785. doi:10.1124/jpet.102.047837
16. Brubaker R.F., Schoff E.O., Nau C.B., Carpenter S.P., Chen K., Vandenberg A.M. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(1):19-24. doi:10.1016/s0002-9394(00)00843-6
17. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Lai R.K., Spada C.S., Burk R.M., Andrews S.W., Shi L., Liang Y., Kedzie K.M., Chen R., Gil D.W., Kharlamb A., Archeampong A., Ling J., Madhu C., Ni J., Rix P., Usansky J., Usansky H., Weber A., Welty D., Yang W., Tang-Liu D.D., Garst M.E., Brar B., Wheeler L.A., Kaplan L.J. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S337-345. doi:10.1016/s0039-6257(01)00224-7
18. 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; 21(11):1875-1883. doi:10.1185/030079905X65600
19. Rossetti L., Karabatsas C.H., Topouzis F., Vetrugno M., Centofanti M., Boehm A., Viswanathan A., Vorwerk C., Goldblum D. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on circadian intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2007; 114(12):2244-2251. doi:10.1016/j.ophtha.2007.01.025
20. Kiland J.A., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Studies on the mechanism of action of timolol and on the effects of suppression and redirection of aqueous flow on outflow facility. *Exp Eye Res.* 2004; 78(3):639-651. doi:10.1016/j.exer.2003.11.001
21. Amyot M., Blondeau P. [Timolol maleate. Pharmacology and review of the literature]. *Can J Ophthalmol.* 1979; 14(3):208-214.
22. Piltz J., Gross R., Shin D.H., Beiser J.A., Dorr D.A., Kass M.A., Gordon M.O. Contralateral effect of topically applied ophthalmic antagonists in initial one-eyed trials in the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(4):441-453. doi:10.1016/s0002-9394(00)00527-4
23. Aptel F., Denis P. Balancing efficacy and tolerability of prostaglandin analogues and prostaglandin-timolol fixed combinations in primary open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(10):1949-1958. doi:10.1185/03007995.2011.613923
24. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(4):418-423. doi:10.1136/bjo.86.4.418
25. Chrai S.S., Makoid M.C., Eriksen S.P., Robinson J.R. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci.* 1974; 63(3):333-338. doi:10.1002/jps.2600630304
26. Liu A.W., Gan L.Y., Yao X., Zhou J. Long-term assessment of prostaglandin analogs and timolol fixed combinations vs prostaglandin analogs monotherapy. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(5):750-756. doi:10.18240/ijo.2016.05.21
27. Brandt J.D., Cantor L.B., Katz L.J., Batoosingh A.L., Chou C., Bossowska I., Ganfort Investigators G, II. Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2008; 17(3):211-216. doi:10.1097/IJG.0b013e3181507313
28. DeSantis L. Preclinical overview of brinzolamide. *Surv Ophthalmol.* 2000; 44 Suppl 2:S119-129. doi:10.1016/s0039-6257(99)00108-3
29. Wistrand P.J., Garg L.C. Evidence of a high-activity C type of carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1979; 18(8):802-806.
30. Ingram C.J., Brubaker R.F. Effect of brinzolamide and dorzolamide on aqueous humor flow in human eyes. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128(3):292-296. doi:10.1016/s0002-9394(99)00179-8
31. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol.* 2012; 22(1):5-18. doi:10.5301/ejo.5000009
32. Lou H., Wang H., Zong Y., Cheng J.W., Wei R.L. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(6):1139-1147. doi:10.1185/03007995.2015.1039504
33. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D., Lu G.C., Wei R.L. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(9):e45079. doi:10.1371/journal.pone.0045079

34. Konstas A.G., Hollo G., Mikropoulos D., Tsironi S., Haidich A.B., Embeslidis T., Georgiadou I., Irkec M., Melamed S. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(2):209-213. doi:10.1136/bjo.2008.155317
35. Shim S.H., Kim J.M., Choi C.Y., Kim C.Y. Diurnal intraocular pressure with bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in healthy subjects. *Korean J Ophthalmol*. 2014; 28(1):39-48. doi:10.3341/kjo.2014.28.1.39
36. Guven Yilmaz S., Degirmenci C., Karakoyun Y.E., Yusifov E., Ates H. The efficacy and safety of bimatoprost/timolol maleate, latanoprost/timolol maleate, and travoprost/timolol maleate fixed combinations on 24-h IOP. *Int Ophthalmol*. 2018; 38(4):1425-1431. doi:10.1007/s10792-017-0601-8
37. Centofanti M., Oddone F., Vetrugno M., Manni G., Fogagnolo P., Tanga L., Ferreri P., Rossetti L. Efficacy of the fixed combinations of bimatoprost or latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: a multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19(1):66-71. doi:10.1177/112067210901900110
38. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(5):1025-1032. doi:10.1185/030079907x182149
39. Martinez A., Sanchez M. Bimatoprost/timolol fixed combination vs latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2009; 23(4):810-818. doi:10.1038/eye.2008.148
40. Centofanti M., Oddone F., Gandolfi S., Hommer A., Boehm A., Tanga L., Sangermani C., Sportelli V., Haustein M., Manni G., Rossetti L. Comparison of Travoprost and Bimatoprost plus timolol fixed combinations in open-angle glaucoma patients previously treated with latanoprost plus timolol fixed combination. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150(4):575-580. doi:10.1016/j.ajo.2010.05.003
41. Lee M.Y., Teh N.C., Nur Zulekha M., Thayanithi S., Jelinar M.N., Rizal A.M., Arfah W. The effects of fixed combination of bimatoprost-timolol and travoprost-timolol on intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension, previously on non-fixed combination of latanoprost and timolol. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2012; 1(4):208-212. doi:10.1097/APO.0b013e31825c5b1b
42. Garcia-Lopez A., Paczka J.A., Jimenez-Roman J., Hartleben C. Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14:161. doi:10.1186/1471-2415-14-161
43. Jothi R., Ismail A.M., Senthamarai R., Pal S. A comparative study on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of bimatoprost/timolol and dorzolamide/timolol combinations in glaucoma patients. *Indian J Pharmacol*. 2010; 42(6):362-365. doi:10.4103/0253-7613.71917
44. Sacchi M., Specchia C., Williams S.E., Villani E., Nucci P. Efficacy of bimatoprost plus timolol fixed combination in open angle glaucoma patients previously treated with dorzolamide plus timolol fixed combination. *Curr Eye Res*. 2016; 41(11):1433-1437. doi:10.3109/02713683.2015.1125507
45. Goldberg I., Crowston J.G., Jasek M.C., Stewart J.A., Stewart W.C., Group ASI. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide when added to travoprost/timolol fixed combination as adjunctive therapy. *J Glaucoma*. 2012; 21(1):55-59. doi:10.1097/IJG.0b013e3181fc8142
46. Tsukamoto H., Noma H., Matsuyama S., Ikeda H., Mishima H.K. The efficacy and safety of topical brinzolamide and dorzolamide when added to the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005; 21(2):170-173. doi:10.1089/jop.2005.21.170
47. Pfeiffer N., group T. Timolol versus brinzolamide added to travoprost in glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249(7):1065-1071. doi:10.1007/s00417-011-1650-8
34. Konstas A.G., Hollo G., Mikropoulos D., Tsironi S., Haidich A.B., Embeslidis T., Georgiadou I., Irkec M., Melamed S. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(2):209-213. doi:10.1136/bjo.2008.155317
35. Shim S.H., Kim J.M., Choi C.Y., Kim C.Y. Diurnal intraocular pressure with bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in healthy subjects. *Korean J Ophthalmol*. 2014; 28(1):39-48. doi:10.3341/kjo.2014.28.1.39
36. Guven Yilmaz S., Degirmenci C., Karakoyun Y.E., Yusifov E., Ates H. The efficacy and safety of bimatoprost/timolol maleate, latanoprost/timolol maleate, and travoprost/timolol maleate fixed combinations on 24-h IOP. *Int Ophthalmol*. 2018; 38(4):1425-1431. doi:10.1007/s10792-017-0601-8
37. Centofanti M., Oddone F., Vetrugno M., Manni G., Fogagnolo P., Tanga L., Ferreri P., Rossetti L. Efficacy of the fixed combinations of bimatoprost or latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: a multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19(1):66-71. doi:10.1177/112067210901900110
38. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(5):1025-1032. doi:10.1185/030079907x182149
39. Martinez A., Sanchez M. Bimatoprost/timolol fixed combination vs latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2009; 23(4):810-818. doi:10.1038/eye.2008.148
40. Centofanti M., Oddone F., Gandolfi S., Hommer A., Boehm A., Tanga L., Sangermani C., Sportelli V., Haustein M., Manni G., Rossetti L. Comparison of Travoprost and Bimatoprost plus timolol fixed combinations in open-angle glaucoma patients previously treated with latanoprost plus timolol fixed combination. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150(4):575-580. doi:10.1016/j.ajo.2010.05.003
41. Lee M.Y., Teh N.C., Nur Zulekha M., Thayanithi S., Jelinar M.N., Rizal A.M., Arfah W. The effects of fixed combination of bimatoprost-timolol and travoprost-timolol on intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension, previously on non-fixed combination of latanoprost and timolol. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2012; 1(4):208-212. doi:10.1097/APO.0b013e31825c5b1b
42. Garcia-Lopez A., Paczka J.A., Jimenez-Roman J., Hartleben C. Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14:161. doi:10.1186/1471-2415-14-161
43. Jothi R., Ismail A.M., Senthamarai R., Pal S. A comparative study on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of bimatoprost/timolol and dorzolamide/timolol combinations in glaucoma patients. *Indian J Pharmacol*. 2010; 42(6):362-365. doi:10.4103/0253-7613.71917
44. Sacchi M., Specchia C., Williams S.E., Villani E., Nucci P. Efficacy of bimatoprost plus timolol fixed combination in open angle glaucoma patients previously treated with dorzolamide plus timolol fixed combination. *Curr Eye Res*. 2016; 41(11):1433-1437. doi:10.3109/02713683.2015.1125507
45. Goldberg I., Crowston J.G., Jasek M.C., Stewart J.A., Stewart W.C., Group ASI. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide when added to travoprost/timolol fixed combination as adjunctive therapy. *J Glaucoma*. 2012; 21(1):55-59. doi:10.1097/IJG.0b013e3181fc8142
46. Tsukamoto H., Noma H., Matsuyama S., Ikeda H., Mishima H.K. The efficacy and safety of topical brinzolamide and dorzolamide when added to the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005; 21(2):170-173. doi:10.1089/jop.2005.21.170
47. Pfeiffer N., group T. Timolol versus brinzolamide added to travoprost in glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249(7):1065-1071. doi:10.1007/s00417-011-1650-8

Поступила / Received / 30.05.2020

Клиническая оценка фиксированной комбинации аналогов простагландинов и бета-адреноблокаторов

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

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

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

Для цитирования: Еричев В.П., Витков А.А. Клиническая оценка фиксированной комбинации аналогов простагландинов и бета-адреноблокаторов. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19(2):59-65.

Резюме

В настоящее время основным методом лечения глаукомы является гипотензивная терапия. Зачастую достижение целевого уровня офтальмотонуса возможно лишь при одновременном применении нескольких топических гипотензивных средств. Сложный режим инстилляций и высокая частота нежелательных явлений способствуют уменьшению приверженности лечению. Все это приводит к снижению эффективности проводимой терапии и прогрессированию заболевания. Применение фиксированных комбинаций препаратов позволяет упростить режим закапываний в течение суток и снизить частоту развития нежелательных явлений. Применение

фиксированных комбинаций аналогов простагландинов и тимолола малеата позволяет достигать более выраженного гипотензивного эффекта при однократной инстиляции препарата в течение суток. В данном обзоре мы попробуем обобщить современные данные о фиксированной комбинации латанопроста и тимолола малеата, ее фармакологических свойствах и гипотензивном эффекте в сравнении с другими гипотензивными средствами и их комбинациями.

Ключевые слова: фиксированная комбинация, латанопрост и тимолол, внутриглазное давление, нежелательные явления.

ENGLISH

Clinical evaluation of a fixed combination of prostaglandin analogues and beta-blockers

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

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Eriчев V.P., Vitkov A.A. Clinical evaluation of a fixed combination of prostaglandin analogues and beta-blockers. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):59-65.

Для контактов:

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

Abstract

Currently, topical hypotensive therapy is the main means of glaucoma treatment. Frequently, the achievement of the target level of ocular pressure is possible only with the simultaneous use of several topical hypotensive drugs. A complex instillation regimen and a high incidence of adverse effects contribute to compliance reduction. All this leads to therapy efficacy decrease and the disease progression. The use of fixed combinations can simplify the instillation regimen during the day and reduce the incidence of adverse effects. The use of fixed

combinations of prostaglandin analogues and timolol maleate allows us to achieve a more pronounced hypotensive effect with a single instillation of the drug during the day. In this review, we will try to summarize current data on the fixed combination of latanoprost and timolol maleate (FCLT), its pharmacological effects and hypotensive effectiveness, compared to other antihypertensive drugs and their combinations.

Key words: fixed combination, latanoprost and timolol, intraocular pressure, adverse effects.

Распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) в мире по состоянию на 2014 год составляла около 3,54% взрослого населения в возрасте от 40 до 80 лет [1]. Если в 2015 году было выявлено 57,5 миллиона человек, болеющих глаукомой, то к 2020 году ожидается увеличение этой цифры уже до 65,5 миллиона человек [2]. Большая часть пациентов впервые обращается к офтальмологу на развитых и далеко зашедших стадиях заболевания, с грубыми изменениями поля зрения. При прогрессировании глаукомной оптической нейропатии (ГОН) исходом является потеря центрального зрения и абсолютная слепота. Среди возможных способов замедления прогрессирования заболевания используют медикаментозное, лазерное и хирургическое лечение глаукомы. Все представленные методы лечения направлены на снижение уровня внутриглазного давления (ВГД).

Известно, что повышенный уровень офтальмотонуса является основным фактором риска развития и прогрессирования ГОН [3]. Назначение гипотензивного режима примерно в два раза снижает риск прогрессирования глаукомы [4]. В большинстве случаев лечение глаукомы начинается с назначения монотерапии местных гипотензивных средств, чаще аналогов простагландинов. При отсутствии компенсации ВГД на монотерапии следует назначение комбинированной гипотензивной терапии. Частой является ситуация, когда достижение целевого уровня офтальмотонуса возможно лишь при применении нескольких гипотензивных препаратов.

По данным отечественных авторов, более 50% пациентов не соблюдают назначенный гипотензивный режим. Наиболее частыми причинами несоблюдения режима являются сложный график инстилляций препаратов и непереносимость гипотензивных средств [5]. Применение фиксированных комбинаций (ФК) двух лекарственных средств позволяет сократить число инстилляций в течение суток до одного раза. Также снижается количество консерванта, взаимодействующего с тканями переднего отрезка глаза. По результатам исследования S. Dunker, при замене монотерапии (29% пациентов) или терапии несколькими препаратами (71% пациентов) на ФК лекарственных средств повышалась приверженность пациентов лечению [6].

Среди множества представленных ФК особый интерес представляют комбинации аналогов простагландинов и тимолола малеата. Назначение этих препаратов позволяет повысить гипотензивный эффект лечения при минимальной кратности инстилляций в течение суток. В данном обзоре предполагается обобщить современные данные о фиксированной комбинации латанопроста и тимолола малеата (ФКЛТ), ее фармакологических свойствах и гипотензивном эффекте в сравнении с другими гипотензивными средствами и их комбинациями.

Фармакология латанопроста и тимолола

В состав фиксированной комбинации входят латанопрост 0,005% и тимолол 0,5%, консервант — 0,02% бензалкония хлорид (БХ). Латанопрост является аналогом простагландина F2 α и селективным агонистом простаноидных FP-рецепторов. Его гипотензивный эффект обусловлен активацией увеосклерального оттока посредством расслабления цилиарной мышцы и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [7]. В меньшей степени латанопрост улучшает трабекулярный отток [8]. Латанопрост является пролекарством, имеет небольшой размер молекул и высокую липофильность. В отличие от биматопроста, основным путем абсорбции латанопроста является роговица [9]. Максимальный гипотензивный эффект латанопроста достигается спустя 2 часа после инстилляций, более выражен при вечерних закапываниях (-8,6 мм рт.ст., 35%), чем при утренних (-7,8 мм рт.ст., 31%) ($p < 0,001$) [10].

Тимолол является неселективным β -адреноблокатором. Его гипотензивный эффект обусловлен угнетением продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ), вырабатываемой клетками беспигментного эпителия цилиарного тела [11]. Гипотензивное действие тимолола начинается спустя 20 минут после закапывания и длится до 24 часов [12]. Требуемый гипотензивный эффект достигается при двукратном закапывании тимолола в течение суток.

Применение ФК позволяет снизить количество инстилляций двух препаратов до одного закапывания в сутки. Это становится возможным из-за синергизма латанопроста с тимололом. Угнетение

продукции ВГЖ тимололом способствует увеличению концентрации латанопроста во влаге передней камеры и потенцированию его эффекта [13].

Сравнение эффективности с аналогами простагландинов

В настоящее время средством первой линии лечения глаукомы являются аналоги простагландинов. При отсутствии компенсации уровня офтальмотонуса на монотерапии требуется усиление гипотензивного режима. Назначение ФК аналогов простагландинов и тимолола малеата позволяет добиться более выраженного гипотензивного эффекта при значительно более удобном режиме закапываний, что повышает комплаентность и приверженность пациента лечению.

По данным R. Igarashi, в группе ФК латанопроста и тимолола малеата было зафиксировано более выраженное снижение уровня ВГД (на 24,71%) в сравнении с группой латанопроста (17,82%) от уровня ВГД до старта терапии [14]. В метаанализе F. Aptel ФКЛТ оказывала более выраженное гипотензивное действие в сравнении с латанопростом. Риск развития гиперемии конъюнктивы в группе ФК оказался достоверно ниже (относительный риск = 0,66; $p=0,05$) [15]. В большинстве опубликованных исследований был показан больший гипотензивный эффект ФК при сходной выраженности нежелательных явлений (НЯ) в сравнении с латанопростом [15-17]. Также опубликованы исследования, в которых была показана сходная эффективность ФК латанопроста и тимолола малеата с латанопростом, хотя авторы признают слабую доказательную базу этого исследования [18].

ФК латанопроста и тимолола малеата показывает сходную гипотензивную эффективность в сравнении с биматопростом [19, 20]. В работе L. Rosetti применение ФКЛТ не приводило к достоверному изменению уровня артериального и перфузионного давления глаза в сравнении с группой биматопроста [21]. Во всех представленных исследованиях частота нежелательных явлений в группах ФК оказалась достоверно ниже, чем в группах биматопроста.

В целом применение ФК ассоциировано с меньшим числом нежелательных явлений в сравнении с монотерапией [22].

Сравнение эффективности с нефиксированными комбинациями

В последнее время все еще велико число случаев глаукомы, диагностируемой на поздних стадиях заболевания. На момент старта гипотензивной терапии около 62% пациентов имеют развитую или далеко зашедшую стадию заболевания [23]. В таких случаях монотерапии оказывается недостаточно и фиксированные комбинации являются логичной

альтернативой терапии из двух препаратов. В случае применения фиксированных комбинаций есть ряд преимуществ по сравнению с отдельной терапией [24]. Однократная инстилляционная терапия в течение суток способствует улучшению приверженности лечению, исключает вымывание одного из препаратов. Также снижается количество консерванта, взаимодействующего с передним отрезком глаза. Эти факторы способствуют повышению эффективности проводимой гипотензивной терапии. Опубликовано значительное количество исследований, сравнивающих эффективность ФК с отдельным применением препаратов, входящих в эту комбинацию.

В метаанализе Yi Xing ФК латанопроста и тимолола малеата оказывала более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с латанопростом ($MD=-1,11$, 95%CI, -1,51 до -0,72, $p<0,00001$) и тимололом ($MD=-2,92$, 95%CI, -3,28 до -2,55, $p<0,00001$). При сравнении с неФК латанопроста и тимолола ФК менее эффективно снижали средний уровень ВГД при утренней инстилляции ($MD=1,10$, 95%CI, 0,81 до 1,39, $p<0,00001$). В свою очередь, при вечерних инстилляциях фиксированные комбинации показали схожую эффективность с нефиксированными ($MD 0,34$, 95%CI, -0,01 до 0,69, $p=0,06$) [25]. В метаанализе Quaranta ФК латанопроста и тимолола, так же как и другие анализируемые ФК (травопрост и тимолол, биматопрост и тимолол), оказались менее эффективными, чем их неФК [26]. Опубликовано исследование, в котором однократное применение ФК на ночь оказалось так же эффективно, как применение латанопроста и тимолола по отдельности [27-30]. Также известно несколько работ, показывающих большую эффективность нефиксированных комбинаций [31, 32].

По данным K. Inoue, ФК обладают схожим гипотензивным эффектом с неФК при более высоком уровне приверженности терапии. После смены режима на ФК большая часть пациентов (71,0%) соблюдали режим инстилляций, чем до смены режима (59,3%) [33].

Сравнение эффективности с другими фиксированными комбинациями

В настоящее время не существует единого мнения о наиболее эффективной фиксированной комбинации. Представленные данные противоречивы и представляют широкое поле для выбора оптимального препарата.

В метаанализе J.W. Cheng не было выявлено достоверного различия в гипотензивном эффекте между аналогами простагландинов. Среднее снижение уровня ВГД среди пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией в группе ФКЛТ составило 33,9%, в группе ФК биматопроста и тимолола — 34,3%, а в группе ФК травопроста и тимолола — 34,9%

от исходного. В группах ФК бризоламида и тимолола, ФК дорзоламида и тимолола, а также ФК бримонидина и тимолола был показан достоверно менее выраженный гипотензивный эффект [34]. По данным метаанализа Н. Лоу гипотензивная эффективность ФК латанопроста и тимолола оказалась сходной с ФК травопроста и тимолола, но меньшей, чем в группе ФК биматопроста и тимолола [35].

Также опубликовано несколько исследований о схожей эффективности латанопроста, травопроста и биматопроста в составе ФК [36-38]. Однако не все работы подтверждают схожий гипотензивный эффект между аналогами простагландинов в составе ФК. Известны работы, в которых был показан больший гипотензивный эффект ФК биматопроста и тимолола, в сравнении с ФКЛТ [15, 39-42]. Опубликованы исследования о большей эффективности ФК травопроста и тимолола в сравнении с ФКЛТ [43, 44]. В работе М. Фува ФК тафлупроста и тимолола оказалась эффективней ФКЛТ [45].

По данным метаанализа W. Stewart, применение ФКЛТ у пациентов с ПОУТ приводило к большему снижению уровня ВГД (33%), в сравнении с ФК дорзоламида и тимолола малеата (26%), от исходного

[46]. Это подтверждает данные о большей эффективности ФКЛТ в сравнении с ФК ингибиторов карбоангидразы с тимололом [47, 48]. Однако опубликованы данные о схожей эффективности этих препаратов с ФКЛТ при лучшей переносимости последней комбинации [49-51].

Заключение

Концепция современной терапии глаукомы требует подбора максимально эффективных гипотензивных средств с минимальными нежелательными явлениями. Важную роль играет кратность закапывания препаратов. Снижение числа инстилляций в течение суток достоверно способствует улучшению приверженности пациентов лечению и уменьшает выраженность системных и местных нежелательных явлений. Применение фиксированной комбинации латанопроста и тимолола (Ксалаком) позволяет получить выраженный гипотензивный эффект при однократном закапывании в течение суток. Сочетание этих факторов позволяет характеризовать этот препарат как важнейший инструмент в арсенале врача-офтальмолога.

References

Литература

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J., Cook D.G., Owen C.G., Rudnicka A.R. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(1):86-93. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307223
3. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A., Keltner J.L., Miller J.P. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):701-713; discussion 829-730. doi:10.1001/archophth.120.6.701
4. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007; 114(11):1965-1972. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.016
5. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Хаж Н.С. Причины низкой приверженности к лечению больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмологические ведомости*. 2010; 3(4).
6. Dunker S., Schmucker A., Maier H., Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study G. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther*. 2007; 24(2):376-386.
7. Ocklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. *Exp Eye Res*. 1998; 67(2):179-191. doi:10.1006/exer.1998.0508
8. Toris C.B., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53 Suppl1:S107-120. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.010
9. Ichhpujani P., Katz L.J., Hollo G., Shields C.L., Shields J.A., Marr B. et al. Comparison of human ocular distribution of bimatoprost and latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(2):134-145. doi:10.1089/jop.2011.0097
10. Alm A., Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1995; 102(12):1743-1752. doi:10.1016/s0161-6420(95)30798-1
11. Bartels S.P., Roth H.O., Jumblatt M.M., Neufeld A.H. Pharmacological effects of topical timolol in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980; 19(10):1189-1197.
1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J., Cook D.G., Owen C.G., Rudnicka A.R. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(1):86-93. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307223
3. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A., Keltner J.L., Miller J.P. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):701-713; discussion 829-730. doi:10.1001/archophth.120.6.701
4. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007; 114(11):1965-1972. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.016
5. Alekseev V.N., Malevannaya O.A., Haj N.S. The reasons of low adherence in primary open-angle glaucoma patients treatment. *Ophthalmologicheskie vedomosti*. 2010; 3(4). (In Russ.).
6. Dunker S., Schmucker A., Maier H., Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study G. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther*. 2007; 24(2):376-386.
7. Ocklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. *Exp Eye Res*. 1998; 67(2):179-191. doi:10.1006/exer.1998.0508
8. Toris C.B., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53 Suppl1:S107-120. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.010
9. Ichhpujani P., Katz L.J., Hollo G., Shields C.L., Shields J.A., Marr B. et al. Comparison of human ocular distribution of bimatoprost and latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(2):134-145. doi:10.1089/jop.2011.0097
10. Alm A., Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1995; 102(12):1743-1752. doi:10.1016/s0161-6420(95)30798-1
11. Bartels S.P., Roth H.O., Jumblatt M.M., Neufeld A.H. Pharmacological effects of topical timolol in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980; 19(10):1189-1197.

усиленная терапия глаукомы с высокой приверженностью пациентов для защиты от прогрессирования¹⁻³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата КСАЛАКОМ® (XALACOM®). Торговое название препарата: КСАЛАКОМ®. Международное непатентованное название или группировочное название: латанопрост + тимолол.

Лекарственная форма: капли глазные. Описание: прозрачный бесцветный раствор. **Состав:** 1 мл раствора содержит: активные вещества: латанопрост – 50 мкг, тимолола малаат – 6,83 мг (эквивалентно 5 мг тимолола); вспомогательные вещества: бензалкония хлорид (в виде 50% раствора) 200 мкг, натрия гидрофосфат безводный 2,89 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 6,39 мг, натрия хлорид 4,10 мг, вода для инъекций до 1 мл. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство комбинированное (простагландин F2α аналог синтетический + β-адреноблокатор). Код АТХ: S01ED51. **Показания к применению:** снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или глаукомой с повышенным ВГД при недостаточной эффективности монотерапии отдельными компонентами препарата. **Противопоказания:** реактивные заболевания дыхательных путей, в т. ч. бронхиальная астма (или указание на ее наличие в анамнезе), ХОБЛ тяжелого течения; синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II–III степени без контроля искусственного водителя ритма, клинически выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок; гиперчувствительность к латанопросту, тимололу или другим компонентам препарата, детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **Способ применения и дозы:** снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у взрослых и детей (в возрасте старше 1 года) с открытоугольной глаукомой или повышенным офтальмотонусом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к латанопросту или другим компонентам препарата. Возраст до 1 года (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы:** взрослым (в том числе пожилым) – по одной капле в пораженный глаз(а) один раз в сутки. Как при применении любых глазных капель, с целью снижения возможного системного эффекта препарата, сразу после инстилляции каждой капли рекомендуется надавить на нижнюю слезную точку, расположенную у внутреннего угла глаза на нижнем веке. Это необходимо делать в течение 2 минут. **С осторожностью:** воспалительная, неоваскулярная, закрытоугольная глаукома, открытоугольная глаукома в сочетании с псевдофакцией, пигментная глаукома (из-за отсутствия достаточного опыта применения препарата); афакия, псевдофакция с разрывом задней капсулы хрусталика, пациенты с известными факторами риска макулярной отека (при лечении латанопростом описаны случаи развития макулярного отека, в том числе цистойдного); герпетическим кератитом в анамнезе; атриовентрикулярная блокада I степени (β-адреноблокаторы отрицательно влияют на время проведения импульса в сердечной мышце); нарушения периферического кровообращения (например, тяжелые формы синдрома Рейно или болезни Рейно). Следует избегать применения препарата Ксалаком® у пациентов с активной формой герпетического кератита и рецидивирующим герпетическим кератитом, особенно связанным с приемом аналогов простагландина F2α. Тимолол следует с осторожностью применять у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и только в случаях, когда потенциальная польза от применения препарата для пациента превышает риск. С осторожностью следует применять Ксалаком® у пациентов с заболеваниями роговицы, так как препарат может вызвать сухость слизистой оболочки глаз. **Побочное действие:** представлены нежелательные реакции очень частые ≥10%, частые ≥1% и <10%: Со стороны органа зрения: очень частые – усиление пигментации радужки, катаракта; частые – нарушение зрения, блефарит, катаракта, конъюнктивит, поражения конъюнктивы (фолликулы, папиллярные реакции конъюнктивы, точечные кровоизлияния и др.), поражения роговицы (эрозии, пигментация, кератит, точечный кератит и др.), нарушения рефракции, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза (в том числе, ощущение жжения и зуд в глазах), боль в глазах, фотобоязнь, выпадение полей зрения, повышенное слезообразование. Инфекционные и паразитарные заболевания: частые – синусит, инфекции верхних отделов дыхательных путей и другие инфекции. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частые – сахарный диабет, гиперхолестеринемия. Нарушения со стороны психики: частые – депрессия. Со стороны нервной системы: частые – головная боль. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – повышение артериального давления. Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: частые – сыпь, кожный зуд и изменения кожи (раздражение, дерматологический синдром и др.), заболевания кожи. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частые – артрит. Более подробно о других нежелательных явлениях, которые наблюдались при монотерапии отдельными компонентами препарата Ксалаком® (помимо указанных выше) необходимо ознакомиться в полной инструкции по применению препарата Ксалаком®. **Влияние на управление транспортными средствами и выполнение потенциально опасных видов деятельности:** применение глазных капель может вызвать преходящее затуманивание зрения. Пока этот эффект не исчезнет, пациентам не следует управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой. **Форма выпуска:** капли глазные; по 2,5 мл раствора (капель глазных) во флаконе-капельнице (полиэтилен низкой плотности) с завинчивающимся колпачком и предохранительным колпачком без резьбы с контролем первого вскрытия; по 1 флакону-капельнице с инструкцией по применению в картонной пачке. **Срок годности:** 2 года. Вскрытый флакон использовать в течение 4-х недель. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия хранения:** хранить при температуре +2 ± 8°С в защищенном от света месте. Вскрытый флакон хранить при температуре не выше +25°С. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Регистрационный номер: П N013924401.

1. Konstas A. G. P. et al. Twenty-four-Hour Control With Latanoprost-Timolol-Fixed Combination Therapy vs Latanoprost Therapy. Archives of Ophthalmology. – 2005. – Т. 123. – №. 7. – P. 898-902.

2. Diestelhorst M. and Larsson L-L for the European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter, study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. Ophthalmology. 2006; 113: 70-6. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксалаком® П N013924401.



12. Amyot M., Blondeau P. [Timolol maleate. Pharmacology and review of the literature]. *Can J Ophthalmol*. 1979; 14(3):208-214.
13. Calissendorff B., Sjoquist B., Hogberg G., Grunge-Lowerud A. Bio-availability in the human eye of a fixed combination of latanoprost and timolol compared to monotherapy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002; 18(2):127-131. doi:10.1089/108076802317373888
14. Igarashi R., Togano T., Sakaue Y., Yoshino T., Ueda J., Fukuchi T. Effect on intraocular pressure of switching from latanoprost and travoprost monotherapy to timolol fixed combinations in patients with normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol*. 2014; 2014:720385. doi:10.1155/2014/720385
15. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 22(1):5-18. doi:10.5301/ejo.5000009
16. Liu A.W., Gan L.Y., Yao X., Zhou J. Long-term assessment of prostaglandin analogs and timolol fixed combinations vs prostaglandin analogs monotherapy. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9(5):750-756. doi:10.18240/ijo.2016.05.21
17. Pfeiffer N., European Latanoprost Fixed Combination Study G. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240(11):893-899. doi:10.1007/s00417-002-0553-0
18. Magacho L., Reis R., Shetty R.K., Santos L.C., Avila M.P. Efficacy of latanoprost or fixed-combination latanoprost-timolol in patients switched from a combination of timolol and a nonprostaglandin medication. *Ophthalmology*. 2006; 113(3):442-445. doi:10.1016/j.ophtha.2005.11.011
19. Maruyama Y., Ikeda Y., Mori K., Ueno M., Yoshikawa H., Kinoshita S. Comparison between bimatoprost and latanoprost-timolol fixed combination for efficacy and safety after switching patients from latanoprost. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9:1429-1436. doi:10.2147/OPHTH.S87613
20. Mesci C., Aydin N., Erbil H.H. Twenty-four-hour intraocular pressure control with latanoprost-timolol-fixed combination versus bimatoprost in patients who switched from timolol. *J Glaucoma*. 2011; 20(8):477-481. doi:10.1097/IJG.0b013e3181f7b180
21. Rossetti L., Sacchi M., Karabatsas C.H., Topouzis F., Vetrugno M., Centofanti M. et al. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on 24-hour blood and ocular perfusion pressures: the results of a randomized trial. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15:7. doi:10.1186/1471-2415-15-7
22. Konstas A.G., Boboridis K., Tzetzis D., Kallinderis K., Jenkins J.N., Stewart W.C. Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(7):898-902. doi:10.1001/archophth.123.7.898
23. Нестеров А.П., Алексеев В.Н., Алексеев И.Б., Амиров А.Н., Астахов Ю.С., Балалин С.В. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 457 с.
24. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23(8):1296-1310. doi:10.1016/s0149-2918(01)80109-0
25. Xing Y., Jiang F.G., Li T. Fixed combination of latanoprost and timolol vs the individual components for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7(5):879-890. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.05.26
26. Quaranta L., Biagioli E., Riva I., Rulli E., Poli D., Katsanos A. et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 29(4):382-389. doi:10.1089/jop.2012.0186
27. Diestelhorst M., Larsson L.I., European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study G. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology*. 2006; 113(1):70-76. doi:10.1016/j.ophtha.2005.06.027
28. Inoue K., Okayama R., Higa R., Wakakura M., Tomita G. Assessment of ocular hypotensive effect and safety 12 months after changing from an unfixed combination to a latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6:607-612. doi:10.2147/OPHTH.S30611
29. Inoue K., Okayama R., Higa R., Tomita G. Efficacy and safety of switching to latanoprost 0.005%-timolol maleate 0.5% fixed-combination eyedrops from an unfixed combination for 36 months. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:1275-1279. doi:10.2147/OPHTH.S63590
30. Zhao J.L., Ge J., Li X.X., Li Y.M., Sheng Y.H., Sun N.X. et al. Comparative efficacy and safety of the fixed versus unfixed combination of latanoprost and timolol in Chinese patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *BMC Ophthalmol*. 2011; 11:23. doi:10.1186/1471-2415-11-23
31. Nucci C., Varesi C., Martucci A., Cesareo M., Cedrone C., Mancino R. et al. Efficacy of timolol 0.1% gel and a prostaglandin analog in an unfixed combination compared to the corresponding fixed combinations. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23(5):683-689. doi:10.5301/ejo.5000292
32. Ozyol E., Ozyol P. The efficacy of a latanoprost/timolol fixed combination versus latanoprost and timolol gel-forming solution unfixed combination on daytime intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2016; 25(2):135-139. doi:10.1097/IJG.0000000000000170
12. Amyot M., Blondeau P. [Timolol maleate. Pharmacology and review of the literature]. *Can J Ophthalmol*. 1979; 14(3):208-214.
13. Calissendorff B., Sjoquist B., Hogberg G., Grunge-Lowerud A. Bio-availability in the human eye of a fixed combination of latanoprost and timolol compared to monotherapy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002; 18(2):127-131. doi:10.1089/108076802317373888
14. Igarashi R., Togano T., Sakaue Y., Yoshino T., Ueda J., Fukuchi T. Effect on intraocular pressure of switching from latanoprost and travoprost monotherapy to timolol fixed combinations in patients with normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol*. 2014; 2014:720385. doi:10.1155/2014/720385
15. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 22(1):5-18. doi:10.5301/ejo.5000009
16. Liu A.W., Gan L.Y., Yao X., Zhou J. Long-term assessment of prostaglandin analogs and timolol fixed combinations vs prostaglandin analogs monotherapy. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9(5):750-756. doi:10.18240/ijo.2016.05.21
17. Pfeiffer N., European Latanoprost Fixed Combination Study G. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240(11):893-899. doi:10.1007/s00417-002-0553-0
18. Magacho L., Reis R., Shetty R.K., Santos L.C., Avila M.P. Efficacy of latanoprost or fixed-combination latanoprost-timolol in patients switched from a combination of timolol and a nonprostaglandin medication. *Ophthalmology*. 2006; 113(3):442-445. doi:10.1016/j.ophtha.2005.11.011
19. Maruyama Y., Ikeda Y., Mori K., Ueno M., Yoshikawa H., Kinoshita S. Comparison between bimatoprost and latanoprost-timolol fixed combination for efficacy and safety after switching patients from latanoprost. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9:1429-1436. doi:10.2147/OPHTH.S87613
20. Mesci C., Aydin N., Erbil H.H. Twenty-four-hour intraocular pressure control with latanoprost-timolol-fixed combination versus bimatoprost in patients who switched from timolol. *J Glaucoma*. 2011; 20(8):477-481. doi:10.1097/IJG.0b013e3181f7b180
21. Rossetti L., Sacchi M., Karabatsas C.H., Topouzis F., Vetrugno M., Centofanti M. et al. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on 24-hour blood and ocular perfusion pressures: the results of a randomized trial. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15:7. doi:10.1186/1471-2415-15-7
22. Konstas A.G., Boboridis K., Tzetzis D., Kallinderis K., Jenkins J.N., Stewart W.C. Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(7):898-902. doi:10.1001/archophth.123.7.898
23. Nesterov A.P., Alekseev V.N., Alekseev I.B., Amirov A.N., Astakhov Yu.S., Balalin S.V. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachei [National guidance for glaucoma: for medical practitioners]. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 457 p. (In Russ.).
24. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23(8):1296-1310. doi:10.1016/s0149-2918(01)80109-0
25. Xing Y., Jiang F.G., Li T. Fixed combination of latanoprost and timolol vs the individual components for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7(5):879-890. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.05.26
26. Quaranta L., Biagioli E., Riva I., Rulli E., Poli D., Katsanos A. et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 29(4):382-389. doi:10.1089/jop.2012.0186
27. Diestelhorst M., Larsson L.I., European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study G. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology*. 2006; 113(1):70-76. doi:10.1016/j.ophtha.2005.06.027
28. Inoue K., Okayama R., Higa R., Wakakura M., Tomita G. Assessment of ocular hypotensive effect and safety 12 months after changing from an unfixed combination to a latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6:607-612. doi:10.2147/OPHTH.S30611
29. Inoue K., Okayama R., Higa R., Tomita G. Efficacy and safety of switching to latanoprost 0.005%-timolol maleate 0.5% fixed-combination eyedrops from an unfixed combination for 36 months. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:1275-1279. doi:10.2147/OPHTH.S63590
30. Zhao J.L., Ge J., Li X.X., Li Y.M., Sheng Y.H., Sun N.X. et al. Comparative efficacy and safety of the fixed versus unfixed combination of latanoprost and timolol in Chinese patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *BMC Ophthalmol*. 2011; 11:23. doi:10.1186/1471-2415-11-23
31. Nucci C., Varesi C., Martucci A., Cesareo M., Cedrone C., Mancino R. et al. Efficacy of timolol 0.1% gel and a prostaglandin analog in an unfixed combination compared to the corresponding fixed combinations. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23(5):683-689. doi:10.5301/ejo.5000292
32. Ozyol E., Ozyol P. The efficacy of a latanoprost/timolol fixed combination versus latanoprost and timolol gel-forming solution unfixed combination on daytime intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2016; 25(2):135-139. doi:10.1097/IJG.0000000000000170

33. Inoue K., Okayama R., Higa R., Sawada H., Wakakura M., Tomita G. Ocular hypotensive effects and safety over 3 months of switching from an unfixed combination to latanoprost 0.005%/timolol maleate 0.5% fixed combination. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011; 27(6):581-587. doi:10.1089/jop.2011.0057
34. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D., Lu G.C., Wei R.L. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(9):e45079. doi:10.1371/journal.pone.0045079
35. Lou H., Wang H., Zong Y., Cheng J.W., Wei R.L. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(6):1139-1147. doi:10.1185/03007995.2015.1039504
36. Guven Yilmaz S., Degirmenci C., Karakoyun Y.E., Yusifov E., Ates H. The efficacy and safety of bimatoprost/timolol maleate, latanoprost/timolol maleate, and travoprost/timolol maleate fixed combinations on 24-h IOP. *Int Ophthalmol.* 2018; 38(4):1425-1431. doi:10.1007/s10792-017-0601-8
37. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., Group X.L.T.S. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5):688-703. doi:10.1016/s0002-9394(03)00098-9
38. Rigollet J.P., Ondategui J.A., Pasto A., Lop L. Randomized trial comparing three fixed combinations of prostaglandins/prostamide with timolol maleate. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5:187-191. doi:10.2147/OPHT.S16666
39. 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; 21(11):1875-1883. doi:10.1185/030079905X65600
40. Centofanti M., Oddone F., Vetrugno M., Manni G., Fogagnolo P., Tanga L. et al. Efficacy of the fixed combinations of bimatoprost or latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: a multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study. *Eur J Ophthalmol.* 2009; 19(1):66-71. doi:10.1177/112067210901900110
41. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(5):1025-1032. doi:10.1185/030079907x182149
42. Martinez A., Sanchez M. Bimatoprost/timolol fixed combination vs latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients. *Eye (Lond).* 2009; 23(4):810-818. doi:10.1038/eye.2008.148
43. Denis P., Lafuma A., Jeanbat V., Laurendeau C., Berdeaux G. Intraocular pressure control with latanoprost/timolol and travoprost/timolol fixed combinations: a retrospective, multicenter, cross-sectional study. *Clin Drug Invest.* 2008; 28(12):767-776. doi:10.2165/0044011-200828120-00004
44. Shoji T., Sato H., Mizukawa A., Hirota N., Enoki T., Kojima T. et al. Hypotensive effect of latanoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in NTG patients: a randomized, multicenter, cross-over clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(9):6242-6247. doi:10.1167/iops.13-11942
45. Fuwa M., Ueda K., Akaishi T., Yamashita N., Kirihara T., Shimazaki A. et al. Advantages of efficacy and safety of fixed-dose tafluprost/timolol combination over fixed-dose latanoprost/timolol combination. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0158797. doi:10.1371/journal.pone.0158797
46. Stewart W.C., Konstas A.G., Nelson L.A., Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology.* 2008; 115(7):1117-1122 e1111. doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.004
47. Shin D.H., Feldman R.M., Sheu W.P., Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study G. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2004; 111(2):276-282. doi:10.1016/j.ophtha.2003.05.019
48. Eren M.H., Gungel H., Altan C., Pasaoglu I.B., Sabanci S. Comparison of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations on diurnal intraocular pressure control in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012; 28(4):381-386. doi:10.1089/jop.2011.0105
49. Cvenkel B., Stewart J.A., Nelson L.A., Stewart W.C. Dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Curr Eye Res.* 2008; 33(2):163-168. doi:10.1080/02713680701832480
50. He M., Wang W., Huang W. Efficacy and tolerability of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8(12):e83606. doi:10.1371/journal.pone.0083606
51. Inoue K., Soeda S., Tomita G. Comparison of latanoprost/timolol with carbonic anhydrase inhibitor and dorzolamide/timolol with prostaglandin analog in the treatment of glaucoma. *J Ophthalmol.* 2014; 2014:975429. doi:10.1155/2014/975429
52. Inoue K., Okayama R., Higa R., Sawada H., Wakakura M., Tomita G. Ocular hypotensive effects and safety over 3 months of switching from an unfixed combination to latanoprost 0.005%/timolol maleate 0.5% fixed combination. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011; 27(6):581-587. doi:10.1089/jop.2011.0057
53. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D., Lu G.C., Wei R.L. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(9):e45079. doi:10.1371/journal.pone.0045079
54. Lou H., Wang H., Zong Y., Cheng J.W., Wei R.L. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(6):1139-1147. doi:10.1185/03007995.2015.1039504
55. Guven Yilmaz S., Degirmenci C., Karakoyun Y.E., Yusifov E., Ates H. The efficacy and safety of bimatoprost/timolol maleate, latanoprost/timolol maleate, and travoprost/timolol maleate fixed combinations on 24-h IOP. *Int Ophthalmol.* 2018; 38(4):1425-1431. doi:10.1007/s10792-017-0601-8
56. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., Group X.L.T.S. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5):688-703. doi:10.1016/s0002-9394(03)00098-9
57. Rigollet J.P., Ondategui J.A., Pasto A., Lop L. Randomized trial comparing three fixed combinations of prostaglandins/prostamide with timolol maleate. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5:187-191. doi:10.2147/OPHT.S16666
58. 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; 21(11):1875-1883. doi:10.1185/030079905X65600
59. Centofanti M., Oddone F., Vetrugno M., Manni G., Fogagnolo P., Tanga L. et al. Efficacy of the fixed combinations of bimatoprost or latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: a multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study. *Eur J Ophthalmol.* 2009; 19(1):66-71. doi:10.1177/112067210901900110
60. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(5):1025-1032. doi:10.1185/030079907x182149
61. Martinez A., Sanchez M. Bimatoprost/timolol fixed combination vs latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients. *Eye (Lond).* 2009; 23(4):810-818. doi:10.1038/eye.2008.148
62. Denis P., Lafuma A., Jeanbat V., Laurendeau C., Berdeaux G. Intraocular pressure control with latanoprost/timolol and travoprost/timolol fixed combinations: a retrospective, multicenter, cross-sectional study. *Clin Drug Invest.* 2008; 28(12):767-776. doi:10.2165/0044011-200828120-00004
63. Shoji T., Sato H., Mizukawa A., Hirota N., Enoki T., Kojima T. et al. Hypotensive effect of latanoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in NTG patients: a randomized, multicenter, cross-over clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(9):6242-6247. doi:10.1167/iops.13-11942
64. Fuwa M., Ueda K., Akaishi T., Yamashita N., Kirihara T., Shimazaki A. et al. Advantages of efficacy and safety of fixed-dose tafluprost/timolol combination over fixed-dose latanoprost/timolol combination. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0158797. doi:10.1371/journal.pone.0158797
65. Stewart W.C., Konstas A.G., Nelson L.A., Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology.* 2008; 115(7):1117-1122 e1111. doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.004
66. Shin D.H., Feldman R.M., Sheu W.P., Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study G. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2004; 111(2):276-282. doi:10.1016/j.ophtha.2003.05.019
67. Eren M.H., Gungel H., Altan C., Pasaoglu I.B., Sabanci S. Comparison of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations on diurnal intraocular pressure control in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012; 28(4):381-386. doi:10.1089/jop.2011.0105
68. Cvenkel B., Stewart J.A., Nelson L.A., Stewart W.C. Dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Curr Eye Res.* 2008; 33(2):163-168. doi:10.1080/02713680701832480
69. He M., Wang W., Huang W. Efficacy and tolerability of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8(12):e83606. doi:10.1371/journal.pone.0083606
70. Inoue K., Soeda S., Tomita G. Comparison of latanoprost/timolol with carbonic anhydrase inhibitor and dorzolamide/timolol with prostaglandin analog in the treatment of glaucoma. *J Ophthalmol.* 2014; 2014:975429. doi:10.1155/2014/975429

Поступила / Received / 10.12.2019

Первичная открытоугольная глаукома у пациентов с сахарным диабетом: патогенетические и клинические параллели развития (обзор литературы)

Фурсова А.Ж., д.м.н., зав. кафедрой офтальмологии; зав. офтальмологическим отделением^{1,2};

Гамза Ю.А., врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,3};

Тарасов М.С., к.м.н., врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2};

Дербенева А.С., врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2}.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный проспект, 52;

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», 630087, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130;

³ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», 630003, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Владимировский спуск, 2а.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Тарасов М.С., Дербенева А.С. Первичная открытоугольная глаукома у пациентов с сахарным диабетом: патогенетические и клинические параллели развития (обзор литературы). Национальный журнал глаукома. 2020; 19(2):66-74.

Резюме

Первичная открытоугольная глаукома как хроническая прогрессирующая нейропатия, характеризующаяся функциональными и структурными изменениями зрительного нерва, является одной из основных причин слепоты и инвалидности. При общей распространенности в популяции 3%, среди пациентов с сахарным диабетом (СД) риск заболеваемости глаукомой увеличивается в 1,4 раза и возрастает по мере увеличения продолжительности заболевания. Показана роль уровня гликемии как важного фактора риска развития и прогрессии патологии. Сходные патогенетические механизмы развития заболевания определяют их как нейродегенеративные вследствие развития клеточного апоптоза, связанного с избыточным освобождением глутамата, образованием активных форм кислорода, конечных продуктов гликирования и окисления липидов, с митохондриальными нарушениями. Теория «мозгового диабета» рассматривает глаукому как диабет 4 типа. При этом определяющей становится роль компенсации углеводного обмена, при отсутствии которой инсулинорезистентность усугубляет транссинаптическую нейродегенерацию. Центральная теория резистентности к инсулину у пациентов с СД объясняет механизмы развития глаукомы за счет нарушения

трабекулярного оттока, сосудистых изменений (амилоидная ангиопатия) и глиальной активации. Использование метформина и инсулина снижает риск развития и тяжесть прогрессирования глаукомного процесса. Исследования структурных и ангиографических параметров оптической когерентной томографии показали сходное уменьшение объема комплекса ганглиозных клеток, средней толщины слоя нервных волокон сетчатки, перипапиллярной плотности капиллярного слоя у пациентов с глаукомой и СД. Коморбидное их течение сопровождается выраженными структурными и функциональными изменениями вследствие нейродегенеративного процесса, что предопределяет варианты их течения, риск ранней прогрессии и тяжелой потери зрительных функций. Пациенты с глаукомой на фоне СД должны находиться под более пристальным наблюдением специалистов, быть информированы о рисках и необходимости как адекватного гликемического контроля, так и мониторинга функциональных и структурных изменений зрительного нерва и сетчатки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, внутриглазное давление, сахарный диабет, апоптоз, нейродегенерация, инсулин, инсулинорезистентность, фактор роста сосудов, ОКТ.

Для контактов:

Фурсова Анжелла Жановна, e-mail: anzhellafурсова@yandex.ru

ENGLISH

Primary open-angle glaucoma in patients with diabetes mellitus: pathogenetic and clinical parallels of development (literature review)

FURSOVA A.ZH., Med.Sc.D., Head of Ophthalmology Department^{1,2};

GAMZA Y.A., M.D., Assistant professor of Ophthalmology Department^{1,3};

TARASOV M.S., Ph.D., Assistant professor of Ophthalmology Department^{1,2};

DERBENEVA A.S., M.D., Assistant professor of Ophthalmology Department^{1,2}.

¹Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, Russian Federation, 630091;

²Novosibirsk State Region Hospital, 130 Nemirovich-Danchenko st., Novosibirsk, Russian Federation, 630087;

³“RR” OJSK, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavniy, 2a Vladimirovskiy Spusk, Novosibirsk, Russian Federation, 630003.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Fursova A.Zh., Gamza Y.A., Tarasov M.S., Derbeneva A.S. Primary open-angle glaucoma in patients with diabetes mellitus: pathogenetic and clinical parallels of development (literature review). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):66-74.

Abstract

Primary open-angle glaucoma as a chronic progressive neuropathy, characterized by functional and structural changes in the optic nerve, is one of the main causes of blindness and disability. With a general prevalence of 3% in the population of patients with diabetes mellitus, the risk of its development increases by 1.4 times and increases with the duration of the disease. The role of glycemia level as an important risk factor for the development and progression of the disease is shown. Similar pathogenetic mechanisms of the development of the disease define them as neurodegenerative, with determining mechanisms for the development of cellular apoptosis associated with excessive release of glutamate, the formation of reactive oxygen species, end products of glycation and oxidation of lipids, with mitochondrial disorders. The theory of “Brain diabetes” considers glaucoma to be a type 4 diabetes. In this case, the role of compensation for carbohydrate metabolism in the absence of which insulin resistance exacerbates transsynaptic neurodegeneration becomes crucial. The central theory of insulin resistance in patients with diabetes explains the mechanisms of glaucoma due

to impaired trabecular outflow, vascular changes (amyloid angiopathy) and glial activation. The use of metformin and insulin reduces the risk of development and the severity of the progression of the glaucoma process. A study of the structural and angiographic parameters of optical coherence tomography showed a similar decrease in the volume of the ganglion cell complex, the average thickness of the retinal nerve fiber layer, and the peripapillary density of the capillary layer in patients with glaucoma and diabetes. Their comorbid course is accompanied by pronounced structural and functional changes due to the neurodegenerative process, which determines the variants of their progress, the risk of early progression and severe loss of visual function. Patients with glaucoma in the presence of diabetes should be closely monitored by specialists, be informed about the risks and the need for both adequate glycemic control and the monitoring of functional and structural changes in the optic nerve and retina.

KEYWORDS: glaucoma, intraocular pressure, diabetes mellitus, apoptosis, neurodegeneration, insulin, insulin resistance, vascular growth factor, OCT.

Глаукома, как хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, сопровождающаяся необратимым постепенным повреждением ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), являясь второй по распространенности причиной слепоты в мире, определяет серьезные проблемы как для пациентов, так и для здравоохранения в целом. Так, по прогнозам Y.C. Tham et al. [1], продолжающееся старение населения будет сопровождаться ростом распространенности глаукомы с 64,3 млн в 2013 году

до 111,8 млн к 2040 году и увеличением количества больных в 1,5 раза с 2020 до 2040 года. В РФ за 20 лет число больных глаукомой увеличилось более чем на 40%, в структуре причин слепоты глаукома составила более 15% [2]. Вопрос связи развития сахарного диабета (СД) и первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) остается дискуссионным. Общепринятое ранее мнение о защитном действии компенсации углеводного обмена на развитие глаукомы [3] сегодня опровергается большинством исследователей.

Общая распространенность глаукомы в популяции оценивается примерно в 3% [1, 4], при этом среди пациентов с СД колеблется от 2,5% до 15,6% [5-7]. В наблюдательном исследовании M.J. Goldacre et al. показано, что заболеваемость глаукомой среди стационарных больных, поступивших для лечения СД, была выше в 2,47 раза по сравнению с контрольной группой, при этом среди стационарных больных, поступивших для лечения артериальной гипертензии, коэффициент составил 1,07 [8] в сопоставимых по количеству группам.

Влияние компенсации углеводного обмена на уровень ВГД и развитие глаукомы

Метаанализ 47 исследований, проведенный D. Zhao et al., показал увеличение риска заболеваемости глаукомой у пациентов с СД в 1,48 раза [9], исследование Shakya-Viadya et al. — в 3,5 раза [10], Blue Mountains Eye Study констатировало увеличение риска развития глаукомы в 2,12 раза [11]. В когортных исследованиях у пациентов с СД риск развития глаукомы увеличивался в 1,4 раза, а в исследованиях типа «случай - контроль» вероятность развития ПОУГ возрастала почти на 49% по сравнению с пациентами без СД. Кроме того, с ростом продолжительности заболевания отмечено увеличение степени риска развития глаукомы [12].

Повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) является одним из главных факторов риска глаукомы, при этом у больных СД суммарное среднее увеличение ВГД составляет 0,09 мм рт.ст. на каждые 10 мг/дл повышения уровня глюкозы натощак [9]. A. Khatri et al. показана значимая разница уровня ВГД у пациентов с СД — 16,3 мм рт.ст. и 15,7 мм рт.ст. — при его отсутствии, при этом повышение уровня ВГД сопровождалось более выраженными изменениями поля зрения (средний дефект поля зрения (VFD) -8,52 и -4,85, соотношение экскавации к ДЗН 0,74 и 0,61 соответственно) [13].

Ряд исследований определил связь недостаточного гликемического контроля и повышенного уровня ВГД [14].

A. Agrawal et al. обозначили компенсацию уровня гликемии как один из факторов риска развития и прогрессии глаукомы и показали статистически значимую зависимость уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и уровня ВГД у пациентов с СД [15].

Представляет интерес тот факт, что при отсутствии диабета более высокий уровень HbA1c также сопровождался более высокими цифрами ВГД [16]. При этом констатированное в предшествующих исследованиях увеличение центральной толщины роговицы (ЦТР) у пациентов с сахарным диабетом [17, 18] не выявило ожидаемой связи с уровнем ВГД. Увеличение ЦТР при СД происходит за счет накопления сорбита вследствие гипергликемии и ее осмотической гидратации [16].

A. Agrawal et al. показали, что диабет и более слабый гликемический контроль имеют преимущественно прямые ассоциации с более высоким уровнем ВГД и практическое отсутствие корреляций с толщиной роговицы [15]. Кроме того, генетические полиморфизмы, связанные с функцией бета-клеток поджелудочной железы при СД 2 типа, были связаны с повышенным риском развития ПОУГ [19]. Предметом изучения является роль инсулина, его влияние на уровень ВГД. При инсулин-индуцированной гипогликемии зарегистрированы более низкие цифры ВГД, в то время как повышенное давление связано с инсулинорезистентностью [20].

Патогенетические механизмы развития глаукомы у больных сахарным диабетом

Вопросы патогенеза и биологических связей развития ПОУГ и СД являются предметом многочисленных исследований.

Основным патогенетически определяющим звеном является развитие у пациентов с СД нарушений микрососудистой и сосудистой ауторегуляции [21], что сопровождается уменьшением кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва (ЗН) [21], гипоксией и нарушением нутритивной поддержки аксонов ГКС и увеличением экспрессии индуцированного гипоксией фактора-1 (HIF-1 α) в клетках сетчатки в ответ на повышенное ВГД, вызывающее дегенерацию и начало глаукоматозных повреждений. Нарушение сосудистой ауторегуляции сопровождается повышенной продукцией оксида азота, мощного вазодилататора, являющегося регулятором не только сосудистого тонуса, но и апоптоза [22]. Было показано, что активные формы азота способствуют активации воспалительных реакций через окислительный стресс и дегенерацию зрительного нерва [23-26].

M.M. Ciccone et al. [27] определили роль эндотелиальной дисфункции вследствие активации различных каскадов, что может дополнительно катализировать этот порочный круг. Кроме того, повышенная концентрация глюкозы во влаге передней камеры и внутриглазной жидкости сопровождается накоплением продуктов расширенного гликирования (AGE), которые способствуют клеточному старению и вызывают апоптоз клеток трабекулярной сети, а также стимулирует синтез и накопление в ней фибронектина, что способствует истощению клеток трабекулы и нарушению оттока, увеличению ВГД, являясь пусковым фактором развития ПОУГ. Установлена роль TGF- β , протеинкиназы C, матричной металлопротеиназы-9, уровень которых повышается в водянистой влаге и трабекулярной сети глаз при диабете или глаукоме [28] и уменьшает отток внутриглазной жидкости. В ряде исследований показано, что СД может нарушать регуляцию ремоделирования соединительной ткани головки ЗН и усиливать биомеханические изменения, что

способствует повышению механического напряжения и снижению эластичности и сопротивления в решетчатой пластинке, а также трабекулярной сети, вызывая нарушения оттока водянистой влаги [29, 30]. Гипергликемия и нарушения липидного обмена, вызванные диабетом, также потенцируют риск повреждения нейронов. Другие пути, с помощью которых исследователи связывают диабет и глаукому, включают дисфункцию глиальных клеток и нарушение ретроградного аксонального транспорта [31]. Астроциты, являясь не нейрональными клетками, поддерживают и защищают нейроны сетчатки и ЗН. Уменьшение доставки нейротрофического фактора вследствие аномалий в транспорте аксонов было продемонстрировано как при диабетической периферической нейропатии, так и при глаукоме [32]. Изменения в экспрессии нейротрофических факторов, таких как инсулиноподобный фактор роста и нейротрофин-3, сопровождались повышением ВГД [33].

Роль инсулина в развитии глаукомы

Заслуживает внимания предложенная в 2017 году Т. Dada et al. новая теория «мозгового диабета», которая описывает глаукому как диабет 4 типа. Согласно этой теории глаукома представляет собой состояние центральной нервной системы (ЦНС), включающее инсулинорезистентность клеток мозга или сигнальную дисфункцию центрального инсулина, которые приводят к транссинаптической нейродегенерации [34]. В. Song et al. [35] подробно описали многогранную роль инсулина для ЦНС и ЗН. Передача сигналов «инсулин - инсулин» важна для выживания нейронов в целом и ганглионарных клеток в частности. В мозге концентрация инсулина выше, чем в плазме крови, в 10-100 раз, что указывает на его важную роль для ЦНС. Инсулин участвует в увеличении оттока водянистой влаги и снижении уровня ВГД за счет выработки мощного вазодилатора — оксида азота — клетками трабекулярной сети, опосредованным синтезом тетрагидриобиоптерина. Инсулин необходим для нормального функционирования митохондрий, так как митохондриальная дисфункция приводит к активации каскада окислительного стресса, который является центральным звеном патогенеза глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Повышенное ВГД также сопровождается митохондриальной дисфункцией, формируя у пациентов с ПОУГ и СД порочный круг, приводящий к апоптозу слоя ганглиозных клеток (СГК) ЗН и сетчатки. СГК является высоко метаболически активным, поддержание его функции и жизнеспособности осуществляется непрерывным поступлением и усвоением глюкозы. Этот постоянный запас энергии обеспечивается инсулиноопосредованной экспрессией белка GLUT-4, осуществляющего перенос глюкозы посредством облегченной диффузии

через клеточную мембрану. Инсулин также является противовоспалительным компонентом, который играет важную роль в предотвращении глиальной активации, поскольку резистентность к нему сопровождается развитием глиоза [36].

Глиальная активация (астроциты/микроглия) является одним из самых ранних процессов в патогенезе глаукомы. Повышение чувствительности к инсулину и воздействие на этот путь может служить ранней терапевтической мишенью.

Инсулин обладает нейропротекторной способностью и предотвращает токсичность в эксайтотоксических условиях, вызванных глутаматом. Кроме того, эксайтотоксичность глутамата в клеточных линиях нейронов приводит к повышению активности активных форм кислорода (АФК), что может быть вызвано снижением концентрации инсулина в этих клеточных линиях [37].

Нарушение передачи сигналов инсулина приводит к повышенному фосфорилированию белка Tau, преимущественно обнаруживаемого в аксонах, что является признаком нейродегенеративного заболевания. Присутствие аномального белка может нарушать рост и жизнеспособность аксонов, и этот белок может быть обнаружен в головке ЗН и ГКС при глаукоме.

Резистентность к инсулину приводит к накоплению бета-амилоида (Аβ) в ЦНС (болезнь Альцгеймера) и тканях глаза (ГКС, затылочная кора). Повышенное отложение Аβ-бляшек наблюдается в сетчатке пациентов с глаукомой и связано с увеличением апоптоза ГКС [38, 39]. Накопление амилоида сопровождается развитием церебральной амилоидной ангиопатии, приводящей к нарушению регуляции сосудов и ишемии.

Таким образом, центральная теория резистентности к инсулину у пациентов с СД объясняет механизмы развития глаукомы за счет нарушения трабекулярного оттока, сосудистых изменений (амилоидная ангиопатия) и глиальной активации. Развитие центральной нейрональной дегенерации и апоптоза ГКС происходит через различные молекулярные пути. Активация центрального действия инсулина за счет интраназальной терапии может помочь снизить ВГД, улучшить кровоток и уменьшить повреждение ГКС, предотвращая их апоптоз [35].

Влияние фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) на развитие и прогрессию глаукомы

В ряде исследований показано нейротрофическое и нейропротективное действие VEGF на нейрональные и глиальные клетки в культуре *in vivo*, стимулирующее их пролиферацию и выживание путем активации фосфолипазы С-гамма, ERK и Akt [40].

М.Г. Rossino et al. предположили роль фактора роста эндотелия сосудов как наиболее важного связующего звена между гибелью нейронов сетчатки и возникновением микрососудистых поражений,

хотя в настоящее время не выявлены точно механизмы взаимосвязи между нейродегенерацией и сосудистыми поражениями. Известно, что VEGF оказывает важное нейропротекторное действие и поэтому на ранних стадиях он может высвобождаться в ответ на повреждения нейронов и действовать двояко — как нейропротектор и вазоактивный агент. Согласно этой гипотезе любой стресс сетчатки, вызывающий повреждение нейронов, должен сопровождаться активацией VEGF и сосудистыми изменениями [41].

Действительно, поскольку нейроны являются наиболее хрупкими и требовательными клеточными элементами в сетчатке, вполне возможно, что они первыми подвергаются воздействию повреждений, когда состав микроокружения резко изменяется. В соответствии с этой гипотезой в последние годы было получено большое количество данных, подтверждающих, что значительное повреждение нейронов сетчатки присутствует уже на ранних стадиях диабетической ретинопатии, в связи с чем ДР можно считать нейродегенеративным заболеванием сетчатки [42-47]. Исследованиями других авторов доказана тесная связь между нейрональными, глиальными и сосудистыми клетками и взаимосвязь их дисфункции с развитием ДР, при этом при ранней ДР VEGF экспрессируется для защиты нейронов сетчатки и действует как фактор выживания [41, 48-50].

Учитывая широкое применение анти-VEGF препаратов, существующие длительные схемы лечения, антагонизм нейропротекторной функции VEGF может представлять существенный риск повреждения нейронов. R.H. Foxton et al. на животной модели глаукомы в условиях острой токсичности подтверждают важную роль VEGF и подчеркивают необходимость строгой оценки долгосрочного влияния антиангиогенного лечения на нейроны сетчатки [51].

Долгосрочное влияние анти-VEGF терапии на прогрессирование глаукомы изучено недостаточно. Существующие данные противоречивы и представлены на небольших выборках пациентов. Так, J. Du et al. установили ускоренные функциональные и структурные изменения у пациентов с глаукомой, увеличение потребности в дополнительном хирургическом или лазерном лечении на 28,6% в группе, получающей анти-VEGF, тогда как в контрольной группе эти меры потребовались только в 7,1% [52].

A. Korić et al. выявили статистически значимое уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки после года терапии бевацизумабом у пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО) и ПОУТ [53].

При этом М.В. Будзинская с соавт. связывает уменьшение толщины слоя нервных волокон (СНВ) на фоне антиангиогенной терапии возрастной макулярной дегенерации (ВМД) с резорбцией отека сетчатки, а также инволюционными процессами [54].

Диагностические особенности нейродегенеративных изменений и прогрессии глаукомы у пациентов с СД

Апоптоз ГКС и истончение СНВ являются характерными структурными признаками как при глаукоме, так и при диабетической ретинопатии. Кроме того, исследование пациентов без клинических проявлений ДР выявило изменения по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) в СНВ и ГКС, что соответствует латентной стадии нейродегенерации [41, 55].

Хотя диабетическая ретинопатия (ДР) считается микрососудистым осложнением течения СД, известно, что нейродегенерация также является важным компонентом в патофизиологии процесса и может даже предшествовать микрососудистым изменениям. B. Song et al. считают, что нейродегенерация при ДР происходит на том же уровне сетчатки, что и ГОН, и затрагивает ганглиозные клетки [35].

F. Spaide et al. [56] при проведении ретроспективного исследования структурных и ангиографических параметров ОКТ макулярной области при сравнении пациентов с СД, глаукомой и контрольной группы установили, что средний объем комплекса ганглиозных клеток был значимо ниже в обеих группах исследования (0,97 и 0,87 мм³) по сравнению с контролем (0,98 и 0,12 мм³) и принципиально не отличался между глаукомными и пациентами с СД. Средняя толщина СНВ сетчатки имела самые низкие значения у больных с глаукомой.

При сравнении радиальной перипапиллярной плотности капиллярного слоя, которая в группе контроля составила 7,6%, выявлено ее значимое снижение в группах пациентов с глаукомой (5,79%), с СД (6,67%), при этом отличия были статистически достоверны по сравнению с контрольной группой и не отличались между собой [56]. Это указывает на то, что, несмотря на значимые различия патогенеза глаукомы и диабета, коморбидное их течение сопровождается выраженными структурными и функциональными изменениями вследствие нейродегенеративного процесса, что предопределяет варианты их течения, риск ранней прогрессии и тяжелой потери зрительных функций.

Важным вопросом является выраженность и скорость прогрессии ГОН. Так, у пациентов с СД наблюдается значительное истончение СНВ по сравнению с группой контроля, что объясняется нарушением микроциркуляции, облитерацией сосудов, дегенеративными изменениями базальной мембраны капилляров из-за повышенной чувствительности ганглиозных клеток к метаболическому стрессу. Это сопровождается появлением ранних функциональных нарушений, таких как снижение контрастной чувствительности, искаженное восприятие цвета, изменение поля зрения, и указывает на то, что повреждение ганглиозных клеток происходит на ранней

стадии до клинических проявлений и стабилизации уровня глюкозы в крови. Отмечено, что снижение толщины слоя ГКС у пациентов с СД более выражено в нижних квадрантах, в отличие от сосудистых поражений (микроаневризмы, геморрагии), которые, как правило, проявляются в верхних квадрантах, что подтверждает уязвимость этой области к метаболическому стрессу. Учитывая тот факт, что дефекты поля зрения при глаукоме главным образом проявляются в верхних квадрантах, это может указывать на сходную этиологию с СД, когда уже существующие дефекты слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с СД предрасполагают к развитию ПОУГ с соответствующими нарушениями поля зрения. В исследовании Н. Нои et al. оценивалась скорость потери СНВ и изменения полей зрения пациентов с ПОУГ и СД. Срок наблюдения составил 5 лет. У пациентов с ПОУГ и компенсированным СД 2 типа (без развития ДР) частота истончения СНВ была значительно ниже по сравнению с пациентами без диагноза СД. Авторы отмечают, что все пациенты получали лечение метформином и (или) инсулином, что в очередной раз подчеркивает важность компенсации гипергликемии и является подтверждением теории о мозговом диабете [57].

СД не является усугубляющим фактором, и выявленные нарушения происходят на начальной стадии болезни. Начало диабета является предрасполагающим фактором для развития глаукомы, вызывая изменения в СНВ на ранней стадии, но адекватная терапия и хороший гликемический контроль могут минимизировать дальнейшее повреждение нервных волокон [57, 58].

Исследования Н.С. Lin et al. у пациентов, имеющих СД и ПОУГ, показали, что метформин, препарат первого ряда, используемый для лечения инсулинорезистентности при диабете 2 типа, снижает риск развития открытоугольной глаукомы [6]. Показано, что одним из механизмов положительного действия метформина, уменьшающих гибель нейронов сетчатки, может быть ингибирование OGT (о-связанного-N-глюкозоаминогликана), индукция выработки цитохрома-с, нарушение цикла высвобождения переходного белка проницаемости в митохондриях, ингибирующего выработку апоптогенных белков, что замедляет запрограммированную гибель клеток [59, 60]. Исследованиями Н.С. Lin et al. показано снижение риска развития глаукомы на 20,8% при приеме метформина в дозе 2 г в сутки в течение 2 лет [61].

Литература

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Егоров Е.А. Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы [Электронный ресурс] / Е.А. Егоров, В.Н. Алексеев. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 224 с. ISBN 978-5-9704-4204-3
3. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D., Heuer D.K. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):714-720; discussion 829-830. doi:10.1001/archophth.120.6.714

Это подчеркивает важность лечения СД при рассмотрении вопроса влияния СД на прогрессирование ПОУГ.

Перспективным направлением в оценке прогрессирования глаукомы у пациентов с СД является использование искусственных нейронных сетей. F. Amato et al. [62] опубликовали обзор литературы, в котором перечислили основные их преимущества: возможность обрабатывать большие объемы информации, низкая вероятность потери информации, сокращение времени постановки диагноза и возможности их использования для прогноза развития структурных и функциональных изменений у пациентов с СД и ПОУГ. Основными параметрами для построения сетей явились: длительность глаукомного процесса, длительность СД, величина экскавации ДЗН, показатель гликированного гемоглобина, уровень ВГД, возраст пациента, значение показателя MD при периметрии и данные объективного осмотра. Моделирование нейронной сети связи между ПОУГ и СД включает в себя в первую очередь определение входных параметров как основных факторов, влияющих на эту связь. Анализ связей показал, что заболеваемость ПОУГ в течение 5 лет увеличивает предполагаемый риск развития диабетической ретинопатии в 1,5 раза. Длительность глаукомы коррелирует с проявлениями ДР приблизительно на 70%. Корреляция между длительностью диабета и ВГД была особо выражена при наличии признаков ДР, и в 79% глаз изменения сетчатки сопровождались достоверным повышением уровня ВГД [63].

Заключение

Таким образом, СД и ПОУГ, являясь самостоятельными заболеваниями, имеющими социальную значимость и высокий процент инвалидизации пациентов, характеризуются рядом сходных патогенетических механизмов, ведущих к нейродегенеративному повреждению. СД является фактором риска раннего развития и прогрессии глаукомы. Пациенты с глаукомой на фоне СД должны находиться под более пристальным наблюдением специалистов, быть информированы о рисках и необходимости как адекватного гликемического контроля, так и контроля за функциональными и структурными изменениями зрительного нерва и сетчатки.

References

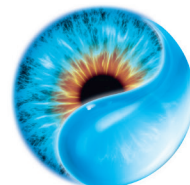
1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Egorov E.A., Patogenez i lechenie pervichnoi otkrytougol'noi glaukomy [Pathogenesis and treatment of primary open-angle glaucoma] [Electronic resource]. E.A. Egorov, V.N. Alekseev. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 224 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-4204-3
3. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D., Heuer D.K. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):714-720; discussion 829-830. doi:10.1001/archophth.120.6.714

4. Varma R., Lee P.P., Goldberg I., Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152(4):515-522. doi: 10.1016/j.ajo.2011.06.004
5. Ko F., Boland M.V., Gupta P., Gadkaree S.K. et al. Diabetes, triglyceride levels, and other risk factors for glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2008. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57:2152–2157. doi:10.1167/iov.15-18373
6. Lin H.C., Stein J.D., Nan B., Childers D. et al. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133:915–923. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.1440
7. Ellis J.D., Evans J.M., Ruta D.A., Baines P.S. et al. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:1218–1224. doi:10.1136/bjo.84.11.1218
8. Goldacre M.J., Wotton C.J., Keenan T.D. Risk of selected eye diseases in people admitted to the hospital for hypertension or diabetes mellitus: record linkage studies. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96:872–876. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-301519
9. Zhao D., Cho J., Kim M.H., Friedman D.S. et al. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2015; 122:72–78. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.051
10. Shakya-Vaidya S., Aryal U.R., Upadhyay M., Krettek A. Do non-communicable diseases such as hypertension and diabetes associate with primary open-angle glaucoma? Insights from a case-control study in Nepal. *Glob Health Action.* 2013; 6:22636. doi:10.3402/gha.v6i0.22636
11. Mitchell P., Smith W., Attebo K., Healey P.R. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1996; 103(10):1661–1669. doi:10.1016/s01616420(96)30449-1
12. Zhou M., Wang W., Huang W., Zhang X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(8):e102972. doi:10.1371/journal.pone.010297
13. Khatri A., Shrestha J.K., Thapa M., Khatri B.K. Severity of primary open-angle glaucoma in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018; 11:209–215. doi:10.2147/DMSO.S160978
14. Hymowitz M.B., Chang D., Feinberg E.B., Roy S. Increased intraocular pressure and hyperglycemic level in diabetic patients. *PLoS One.* 2016; 11(3):e0151833. doi:10.1371/journal.pone.0151833
15. Agrawal A., Ahuja S., Singh A., Samanta R. Influence of glycated haemoglobin levels on intraocular pressure in patients with Type-II Diabetes Mellitus. *Nepal J Ophthalmol.* 2019; 11(21):19–23. doi:10.3126/nepjoph.v11i1.25412
16. Luo X.Y., Tan N., Chee M.-L., Shi Y. Direct and Indirect Associations Between Diabetes and Intraocular Pressure: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59:2205–2211. doi:10.1167/iov.17-23013
17. Lee J.S., Oum B.S., Choi H.Y., Lee J.E. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye (Lond).* 2006; 20:315–318. doi:10.1038/sj.eye.6701868
18. Rehany U., Ishii Y., Lahav M., Rumelt S. Ultrastructural changes in corneas of diabetic patients: an electron-microscopy study. *Cornea.* 2000; 19:534–538. doi:10.1097/00003226-200007000-00026
19. Shen L., Walter S., Melles R.B., Glymour M.M. et al. Diabetes pathology and risk of primary open-angle glaucoma: evaluating causal mechanisms by using genetic information. *Am J Epidemiol.* 2016; 183:147–155. doi:10.1093/aje/kwv204
20. Van Dijk H.W., Verbraak F.D., Stehouwer M., Kok P.H. et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2011; 51:224–228. doi:10.1016/j.visres.2010.08.024
21. Zhao Y.X., Chen X.W. Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Ophthalmol.* 2017; 10(9):1430–1435. doi:10.18240/ijo.2017.09.16
22. Husain S., Abdul Y., Singh S., Ahmad A. et al. Regulation of nitric oxide production by δ -opioid receptors during glaucomatous injury. *PLoS One.* 2014; 9:e110397. doi:10.1371/journal.pone.0110397
23. Toda N., Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma and diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2007; 26:205–238. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.01.004
24. Zheng L., Kern T.S. Role of nitric oxide, superoxide, peroxynitrite, and PARP in diabetic retinopathy. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009; 14:3974–3987. doi:10.2741/3505
25. Cavet M.E., Vittitow J.L., Impagnatiello F., Ongini E. et al. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55:5005–5015. doi:10.1167/iov.14-14515
4. Varma R., Lee P.P., Goldberg I., Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152(4):515-522. doi: 10.1016/j.ajo.2011.06.004
5. Ko F., Boland M.V., Gupta P., Gadkaree S.K. et al. Diabetes, triglyceride levels, and other risk factors for glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2008. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57:2152–2157. doi:10.1167/iov.15-18373
6. Lin H.C., Stein J.D., Nan B., Childers D. et al. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133:915–923. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.1440
7. Ellis J.D., Evans J.M., Ruta D.A., Baines P.S. et al. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:1218–1224. doi:10.1136/bjo.84.11.1218
8. Goldacre M.J., Wotton C.J., Keenan T.D. Risk of selected eye diseases in people admitted to the hospital for hypertension or diabetes mellitus: record linkage studies. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96:872–876. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-301519
9. Zhao D., Cho J., Kim M.H., Friedman D.S. et al. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2015; 122:72–78. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.051
10. Shakya-Vaidya S., Aryal U.R., Upadhyay M., Krettek A. Do non-communicable diseases such as hypertension and diabetes associate with primary open-angle glaucoma? Insights from a case-control study in Nepal. *Glob Health Action.* 2013; 6:22636. doi:10.3402/gha.v6i0.22636
11. Mitchell P., Smith W., Attebo K., Healey P.R. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1996; 103(10):1661–1669. doi:10.1016/s01616420(96)30449-1
12. Zhou M., Wang W., Huang W., Zhang X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(8):e102972. doi:10.1371/journal.pone.010297
13. Khatri A., Shrestha J.K., Thapa M., Khatri B.K. Severity of primary open-angle glaucoma in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018; 11:209–215. doi:10.2147/DMSO.S160978
14. Hymowitz M.B., Chang D., Feinberg E.B., Roy S. Increased intraocular pressure and hyperglycemic level in diabetic patients. *PLoS One.* 2016; 11(3):e0151833. doi:10.1371/journal.pone.0151833
15. Agrawal A., Ahuja S., Singh A., Samanta R. Influence of glycated haemoglobin levels on intraocular pressure in patients with Type-II Diabetes Mellitus. *Nepal J Ophthalmol.* 2019; 11(21):19–23. doi:10.3126/nepjoph.v11i1.25412
16. Luo X.Y., Tan N., Chee M.-L., Shi Y. Direct and Indirect Associations Between Diabetes and Intraocular Pressure: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59:2205–2211. doi:10.1167/iov.17-23013
17. Lee J.S., Oum B.S., Choi H.Y., Lee J.E. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye (Lond).* 2006; 20:315–318. doi:10.1038/sj.eye.6701868
18. Rehany U., Ishii Y., Lahav M., Rumelt S. Ultrastructural changes in corneas of diabetic patients: an electron-microscopy study. *Cornea.* 2000; 19:534–538. doi:10.1097/00003226-200007000-00026
19. Shen L., Walter S., Melles R.B., Glymour M.M. et al. Diabetes pathology and risk of primary open-angle glaucoma: evaluating causal mechanisms by using genetic information. *Am J Epidemiol.* 2016; 183:147–155. doi:10.1093/aje/kwv204
20. Van Dijk H.W., Verbraak F.D., Stehouwer M., Kok P.H. et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2011; 51:224–228. doi:10.1016/j.visres.2010.08.024
21. Zhao Y.X., Chen X.W. Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Ophthalmol.* 2017; 10(9):1430–1435. doi:10.18240/ijo.2017.09.16
22. Husain S., Abdul Y., Singh S., Ahmad A. et al. Regulation of nitric oxide production by δ -opioid receptors during glaucomatous injury. *PLoS One.* 2014; 9:e110397. doi:10.1371/journal.pone.0110397
23. Toda N., Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma and diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2007; 26:205–238. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.01.004
24. Zheng L., Kern T.S. Role of nitric oxide, superoxide, peroxynitrite, and PARP in diabetic retinopathy. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009; 14:3974–3987. doi:10.2741/3505
25. Cavet M.E., Vittitow J.L., Impagnatiello F., Ongini E. et al. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55:5005–5015. doi:10.1167/iov.14-14515

26. Pacher P, Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007; 87:315–424. doi:10.1152/physrev.00029.2006
27. Ciccone M.M., Scicchitano P., Cameli M., Cecere A. et al. Endothelial function in pre-diabetes, diabetes and diabetic cardiomyopathy: a review. *J Diabetes Metab.* 2014; 5:364. doi:10.4172/2155-6156.1000364
28. Ochiai Y., Ochiai H. Higher concentration of transforming growth factor-beta in aqueous humor of glaucomatous eyes and diabetic eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2002; 46:249–253. doi:10.1016/s00215155(01)00523-8
29. Li A.-F., Chen A., Roy S. High glucose-induced fibronectin overexpression inhibits trabecular meswork cell permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(ARVO):E-Abstract 1151.
30. Sato T., Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43(1):170–175.
31. Wong V.H., Bui B.V., Vingrys A.J. Clinical and experimental links between diabetes and glaucoma. *Clin Exp Optom.* 2011; 94:4–23. doi:10.1111/j.14440938.2010.00546.x
32. Ino-Ue M., Zhang L., Naka H., Kuriyama H. et al. Polyol metabolism of retrograde axonal transport in diabetic rat large optic nerve fiber. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41:4055–4058.
33. Rudzinski M., Wong T.P., Saragovi H.U. Changes in retinal expression of neurotrophins and neurotrophin receptors induced by ocular hypertension. *J Neurobiol.* 2004; 58:341–354. doi:10.1002/neu.10293
34. Tanuj Dada. Is glaucoma a neurodegeneration caused by central insulin resistance: diabetes type 4? *J Curr Glaucoma Pract.* 2017; 11(3):77-79. doi:10.5005/jp-journals-10028-1228
35. Song B.J., Aiello L.P., Pasquale L.R. Presence and risk factors for glaucoma in patients with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(12):124. doi:10.1007/s11892-016-0815-6
36. Schur E.A., Melhorn S.J., Oh S.-K., Matthew L.J. Radiologic evidence that hypothalamic gliosis is associated with obesity and insulin resistance in humans. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23(11):2142-2148. doi:10.1002/oby.21248
37. Gunasekar P.G., Kanthasamy A.G., Borowitz J.L., Isom G.E. NMDA receptor activation produces concurrent generation of nitric oxide and reactive oxygen species: implication for cell death. *J Neurochem.* 1995; 65(5):2016-2021. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.65052016.x
38. Wilson G.N., Smith M.A., Inman D.M., Dengler-Criss C.M. Early cytoskeletal protein modifications precede overt structural degeneration in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Front Neurosci.* 2016; 3(10):494. doi:10.3389/fnins.2016.00494
39. Löffler K.U., Edward D.P., Tso M.O. Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. *Invest Ophthalmol Visual Sci.* 1995; 36(1):24-31.
40. Zachary I. Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: signalling mechanisms, biological function, and therapeutic potential. *Neurosignals.* 2005; 14(5):207-221. doi: 10.1159/000088637
41. Rossino M.G., Dal Monte M., Casini G. Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy. *Front Neurosci.* 2019; 8;13:1172. doi:10.3389/fnins.2019.01172
42. Antonetti D.A., Barber A.J., Bronson S.K., Freeman W.M. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006; 55(9):2401-2411. doi:10.2337/db05-1635
43. Hernandez C., Simo R. Neuroprotection in diabetic retinopathy. *Curr Diabet Reports.* 2012; 12(4):329-337. doi:10.1007/s11892-012-0284-5
44. Simo R., Hernandez C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res.* 2015; 48:160-180. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.04.003
45. Hernandez C., Da Monte M., Simo R., Casini G. Neuroprotection as a therapeutic target for diabetic retinopathy. *J Diabet Res.* 2016:18. Article ID 9508541. doi:10.1155/2016/9508541
46. Zhang X., Wang N., Barile G.R., Bao S. Diabetic retinopathy: neuron protection as a therapeutic target. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45(7):1525–1529. doi:10.1016/j.biocel.2013.03.002
47. Jindal V. Neurodegeneration as a primary change and role of neuroprotection in diabetic retinopathy. *Molecular Neurobiol.* 2015; 51(3): 878–884. doi: 10.1007/s12035-014-8732-7
48. Barber A.J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(2):283-290. doi:10.1016/S0278-5846(03)00023-X
49. Hammes H.P. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia.* 2018; 61:29–38. doi:10.1007/s00125-017-4435-8
50. Pacher P, Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007; 87:315–424. doi:10.1152/physrev.00029.2006
51. Ciccone M.M., Scicchitano P., Cameli M., Cecere A. et al. Endothelial function in pre-diabetes, diabetes and diabetic cardiomyopathy: a review. *J Diabetes Metab.* 2014; 5:364. doi:10.4172/2155-6156.1000364
52. Ochiai Y., Ochiai H. Higher concentration of transforming growth factor-beta in aqueous humor of glaucomatous eyes and diabetic eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2002; 46:249–253. doi:10.1016/s00215155(01)00523-8
53. Li A.-F., Chen A., Roy S. High glucose-induced fibronectin overexpression inhibits trabecular meswork cell permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(ARVO):E-Abstract 1151.
54. Sato T., Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43(1):170–175.
55. Wong V.H., Bui B.V., Vingrys A.J. Clinical and experimental links between diabetes and glaucoma. *Clin Exp Optom.* 2011; 94:4–23. doi:10.1111/j.14440938.2010.00546.x
56. Ino-Ue M., Zhang L., Naka H., Kuriyama H. et al. Polyol metabolism of retrograde axonal transport in diabetic rat large optic nerve fiber. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41:4055–4058.
57. Rudzinski M., Wong T.P., Saragovi H.U. Changes in retinal expression of neurotrophins and neurotrophin receptors induced by ocular hypertension. *J Neurobiol.* 2004; 58:341–354. doi:10.1002/neu.10293
58. Tanuj Dada. Is glaucoma a neurodegeneration caused by central insulin resistance: diabetes type 4? *J Curr Glaucoma Pract.* 2017; 11(3):77-79. doi:10.5005/jp-journals-10028-1228
59. Song B.J., Aiello L.P., Pasquale L.R. Presence and risk factors for glaucoma in patients with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(12):124. doi:10.1007/s11892-016-0815-6
60. Schur E.A., Melhorn S.J., Oh S.-K., Matthew L.J. Radiologic evidence that hypothalamic gliosis is associated with obesity and insulin resistance in humans. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23(11):2142-2148. doi:10.1002/oby.21248
61. Gunasekar P.G., Kanthasamy A.G., Borowitz J.L., Isom G.E. NMDA receptor activation produces concurrent generation of nitric oxide and reactive oxygen species: implication for cell death. *J Neurochem.* 1995; 65(5):2016-2021. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.65052016.x
62. Wilson G.N., Smith M.A., Inman D.M., Dengler-Criss C.M. Early cytoskeletal protein modifications precede overt structural degeneration in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Front Neurosci.* 2016; 3(10):494. doi:10.3389/fnins.2016.00494
63. Löffler K.U., Edward D.P., Tso M.O. Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. *Invest Ophthalmol Visual Sci.* 1995; 36(1):24-31.
64. Zachary I. Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: signalling mechanisms, biological function, and therapeutic potential. *Neurosignals.* 2005; 14(5):207-221. doi: 10.1159/000088637
65. Rossino M.G., Dal Monte M., Casini G. Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy. *Front Neurosci.* 2019; 8;13:1172. doi:10.3389/fnins.2019.01172
66. Antonetti D.A., Barber A.J., Bronson S.K., Freeman W.M. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006; 55(9):2401-2411. doi:10.2337/db05-1635
67. Hernandez C., Simo R. Neuroprotection in diabetic retinopathy. *Curr Diabet Reports.* 2012; 12(4):329-337. doi:10.1007/s11892-012-0284-5
68. Simo R., Hernandez C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res.* 2015; 48:160-180. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.04.003
69. Hernandez C., Da Monte M., Simo R., Casini G. Neuroprotection as a therapeutic target for diabetic retinopathy. *J Diabet Res.* 2016:18. Article ID 9508541. doi:10.1155/2016/9508541
70. Zhang X., Wang N., Barile G.R., Bao S. Diabetic retinopathy: neuron protection as a therapeutic target. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45(7):1525–1529. doi:10.1016/j.biocel.2013.03.002
71. Jindal V. Neurodegeneration as a primary change and role of neuroprotection in diabetic retinopathy. *Molecular Neurobiol.* 2015; 51(3): 878–884. doi: 10.1007/s12035-014-8732-7
72. Barber A.J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(2):283-290. doi:10.1016/S0278-5846(03)00023-X
73. Hammes H.P. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia.* 2018; 61:29–38. doi:10.1007/s00125-017-4435-8

50. Simo R., Stitt A.W., Gardner T.W. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018; 61:1902–1912. doi: 10.1007/s00125-018-4692-1
51. Foxton R.H., Finkelstein A., Vijay S., Dahlmann-Noor A. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol*. 2013; 182(4):1379–1390. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.12.032
52. Du J., Patrie J.T., Prum B.E., Netland P.A. Effects of intravitreal anti-VEGF therapy on glaucoma-like progression in susceptible eyes. *J Glaucoma*. 2019; 28(12):1035–1040. doi: 10.1097/IJG.0000000000001382
53. Kojić A., Biuk D., Barać J., Vinković M. Retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma patients treated with multiple intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) injections. *Acta Clin Croat*. 2017; 56(3):406–414. doi: 10.20471/acc.2017.56.03.07
54. Рудько А.С., Будзинская М.В., Андреева И.В., Карпилова М.А. Влияние интравитреальных инъекций ранибизумаба и афлиберцепта на слой нервных волокон сетчатки при сочетании неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (5. вып. 2):177–183. doi: 10.17116/oftalma2019135052177
55. Garcia-Martin E., Cipres M., Melchor I., Gil-Arribas L. Neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*. 2019; 1825819. doi: 10.1155/2019/1825819
56. Spaide F. Measurable aspects of the retinal neurovascular unit in diabetes, glaucoma, and controls. *Am J Ophthalmol*. 2019; 207:395–409. doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.035
57. Hou H., Shoji T., Zangwill L.M., Moghimi S. Progression of primary open-angle glaucoma in diabetic and nondiabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2018; 189:1–9. doi:10.1016/j.ajo.2018.02.002
58. Takis A., Alonistiotis D., Ioannou N., Kontou E. Follow-up of the retinal nerve fiber layer thickness of diabetic patients type 2, as a predisposing factor for glaucoma compared to normal subjects. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11:1135–1141. doi:10.2147/OPHTH.S129935
59. Kim Y.S., Kim M., Choi M.Y., Lee D.H. Metformin protects against retinal cell death in diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 492(3):397–403. doi:10.1016/j.bbrc.2017.08.087
60. Abdelgadir E., Ali R., Rashid F., Bashier A. Effect of metformin on different non-diabetes related conditions, a special focus on malignant conditions: review of literature. *J Clin Med Res*. 2017; 9:388–395. doi.org/10.14740/jocmr2922e
61. Lin H.C., Stein J.D., Nan B., Childers D. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(8):915–923. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.1440
62. Amato F., López A., Peña-Méndez E.M., Vanhara P., Hampl A., Havel J. Artificial neural networks in medical diagnosis. *J Appl Biomed*. 2013; 11:47–58. doi:10.2478/v10136-012-0031-x
63. Apreutesei A.N., Tircoveanu F., Cantemir A., Bogdanici C. Predictions of ocular changes caused by diabetes in glaucoma patients. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018; 154:183–190. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.11.013
50. Simo R., Stitt A.W., Gardner T.W. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018; 61:1902–1912. doi: 10.1007/s00125-018-4692-1
51. Foxton R.H., Finkelstein A., Vijay S., Dahlmann-Noor A. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol*. 2013; 182(4):1379–1390. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.12.032
52. Du J., Patrie J.T., Prum B.E., Netland P.A. Effects of intravitreal anti-VEGF therapy on glaucoma-like progression in susceptible eyes. *J Glaucoma*. 2019; 28(12):1035–1040. doi: 10.1097/IJG.0000000000001382
53. Kojić A., Biuk D., Barać J., Vinković M. Retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma patients treated with multiple intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) injections. *Acta Clin Croat*. 2017; 56(3):406–414. doi: 10.20471/acc.2017.56.03.07
54. Rud'ko A.S., Budzinskaya M.V., Andreeva I.V., Karpilova M.A. Effect of intravitreal injections of ranibizumab and aflibercept on the retinal nerve fiber layer in patients with concomitant neovascular age-related macular degeneration and glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 2019; 135(5.2):177–183. doi: 10.17116/oftalma2019135052177. (In Russ.).
55. Garcia-Martin E., Cipres M., Melchor I., Gil-Arribas L. Neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*. 2019; 1825819. doi: 10.1155/2019/1825819
56. Spaide F. Measurable aspects of the retinal neurovascular unit in diabetes, glaucoma, and controls. *Am J Ophthalmol*. 2019; 207:395–409. doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.035
57. Hou H., Shoji T., Zangwill L.M., Moghimi S. Progression of primary open-angle glaucoma in diabetic and nondiabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2018; 189:1–9. doi:10.1016/j.ajo.2018.02.002
58. Takis A., Alonistiotis D., Ioannou N., Kontou E. Follow-up of the retinal nerve fiber layer thickness of diabetic patients type 2, as a predisposing factor for glaucoma compared to normal subjects. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11:1135–1141. doi:10.2147/OPHTH.S129935
59. Kim Y.S., Kim M., Choi M.Y., Lee D.H. Metformin protects against retinal cell death in diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 492(3):397–403. doi:10.1016/j.bbrc.2017.08.087
60. Abdelgadir E., Ali R., Rashid F., Bashier A. Effect of metformin on different non-diabetes related conditions, a special focus on malignant conditions: review of literature. *J Clin Med Res*. 2017; 9:388–395. doi.org/10.14740/jocmr2922e
61. Lin H.C., Stein J.D., Nan B., Childers D. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(8):915–923. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.1440
62. Amato F., López A., Peña-Méndez E.M., Vanhara P., Hampl A., Havel J. Artificial neural networks in medical diagnosis. *J Appl Biomed*. 2013; 11:47–58. doi:10.2478/v10136-012-0031-x
63. Apreutesei A.N., Tircoveanu F., Cantemir A., Bogdanici C. Predictions of ocular changes caused by diabetes in glaucoma patients. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018; 154:183–190. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.11.013

Поступила / Received / 10.02.2020



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



Терапия неоваскулярной глаукомы

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

Сидорова А.В., врач-офтальмолог высшей категории, заведующая отделением хирургического лечения глаукомы;

Смирнова Е.А., аспирант;

Елисеева М.А., аспирант;

Старостина А.В., к.м.н., младший научный сотрудник.

Отдел хирургического лечения глаукомы, ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, 127486, Российская Федерация, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59а.

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

Для цитирования: Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Смирнова Е.А., Елисеева М.А., Старостина А.В.

Терапия неоваскулярной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19(2):76-87.

Резюме

Неоваскулярная глаукома является тяжелой патологией органа зрения, которая трудно поддается медикаментозному и хирургическому лечению. Данная форма глаукомы характеризуется быстрым прогрессированием, высоким уровнем внутриглазного давления, выраженным болевым синдромом и снижением зрительных функций вплоть до полной их утраты. Наиболее частыми состояниями, при которых развивается неоваскулярная глаукома, являются диабетическая ретинопатия и тромбоз центральной вены сетчатки. Эндотелиальные клетки сосудов в ответ на специфический стимул в виде гипоксии вырабатывают проангиогенные факторы, наиболее значимым из которых является VEGF. Возникающий дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами провоцирует развитие неоваскуляризации структур глаза.

С целью уменьшения неоваскуляризации и снижения осложнений хирургического лечения применяются панретикулярная лазеркоагуляция и введение анти-VEGF препаратов. В настоящее время для лечения неоваскулярной глаукомы применяются такие хирургические методы, как трабекулэктомия и имплантация трубчатых дренажей. Альтернативой хирургическим вмешательствам являются циклодеструктивные вмешательства. Новой технологией, характеризующейся отсутствием выраженного повреждающего действия на ткани и малым количеством осложнений, является транссклеральная циклофотокоагуляция в микроимпульсном режиме с использованием диодного лазера.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоваскулярная глаукома, анти-VEGF препараты, PEDF-фактор, микроимпульсная циклофотокоагуляция, обзор литературы, эффективность, безопасность.

ENGLISH

Neovascular glaucoma treatment

Khodzhaev N.S., Med.Sc.D., Professor, Deputy General Director for Organizational Work and Innovative Development;

Sidorova A.V., M.D., Head of the Glaucoma Surgical Treatment Department;

Smirnova E.A., Postgraduate;

Eliseeva M.A., Postgraduate;

Starostina A.V., Ph.D., Junior Research Associate.

Department of Surgical Treatment of Glaucoma, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, Russian Federation, 127486.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Smirnova E.A., Eliseeva M.A. Starostina A.V.

Neovascular glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):76-87.

Для контактов:

Сидорова Алла Валентиновна, e-mail: sidorova@mntk.ru

Поступила в печать: 24.03.2020

Received for publication: March 24, 2020

Abstract

Neovascular glaucoma is a severe pathology of the eye, which is difficult to treat. It is characterized by rapid progression, high intraocular pressure (IOP) level, severe pain and an acute decrease in visual acuity. Its most common causes include diabetic retinopathy and ischemic central retinal vein occlusion. The endothelial vascular cells respond to a specific stimulus (tissular hypoxia) and secrete proangiogenic factors. The most significant is VEGF. The resulting imbalance between pro- and antiangiogenic factors produces neovascularization of the eye tissues.

Panretinal photocoagulation and anti-VEGF therapy are used to reduce iris neovascularization and reduce the com-

plications of surgical treatment. Currently, surgical methods such as trabeculectomy and tubular drainage implantation are used to treat neovascular glaucoma. An alternative to surgical interventions is presented by cyclodestructive procedures. Transscleral diode-laser micropulse cyclophotocoagulation is the latest technology, characterized by the absence of a pronounced damaging effect on tissues and a small number of complications.

KEYWORDS: neovascular glaucoma, anti-VEGF therapy, PEDF factor, micropulse cyclophotocoagulation, literature review, efficacy, safety.

Неоваскулярная глаукома (НВГ) является одной из наиболее тяжелых форм глаукомы, которая осложняет заболевания глаза, сопровождающиеся ишемией и гипоксией сетчатки. НВГ развивается у 33-64% пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и у 45% пациентов с ишемической формой тромбоза центральной вены сетчатки или ее ветвей [1-7].

Сахарный диабет является одной из основных проблем современного здравоохранения. В России на 2017 год общее количество пациентов составляло 4 498 955 (3,06% населения РФ), из них 92,1% (4,15 млн) приходилось на пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При этом наблюдается неуклонный рост распространенности заболевания — более чем на 2,5 млн в период с 2000 по 2017 год, в основном за счет пациентов с сахарным диабетом 2 типа [8]. Распространенность диабетической ретинопатии в России, по статистическим данным, составляет 38,3% среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 15,0% среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа, при этом частота диабетической ретинопатии увеличивается при большей длительности диабета, достигая 77,8% при длительности сахарного диабета 2 типа более 15 лет [9, 10].

Распространенность тромбоза центральной вены сетчатки составляет 65 на 100 000 взрослого населения, при этом заболеваемость увеличивается с возрастом. Ишемическая форма развивается у 19-45% пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки [1, 2].

НВГ характеризуется быстрым прогрессированием с высоким уровнем внутриглазного давления (ВГД), выраженным болевым синдромом и снижением зрительных функций вплоть до полной их утраты [4, 5]. НВГ относится к 3 (наивысшей) степени рефрактерности глаукомы по классификации А.М. Бессмертного (2003).

НВГ развивается вследствие распространения фиброваскулярной мембраны на трабекулярный аппарат с прогрессирующим ухудшением оттока внутриглазной жидкости. Наиболее частыми состояниями, при которых развивается НВГ, являются диабетическая ретинопатия и тромбоз центральной

вены сетчатки. При этих заболеваниях нарушается кровоснабжение сетчатки, что приводит к возникновению и прогрессированию гипоксии тканей сетчатки. Эндотелиальные клетки сосудов в ответ на специфический стимул в виде гипоксии вырабатывают различные проангиогенные факторы: VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), β FGF (фактор роста фибробластов), TNF (фактор некроза опухоли), IGF (инсулиновый фактор роста) и PDGF (тромбоцитарный фактор роста). Наиболее значимым из проангиогенных факторов является VEGF, имеющий 9 изоформ, наиболее значимой из которых для ангиогенеза является VEGF-A. VEGF связывается со специфическими рецепторами эндотелиальных клеток. Неоваскуляризация глазных структур развивается вследствие дисбаланса между проангиогенным фактором VEGF и антиангиогенным фактором PEDF (фактор пигментного эпителия), обладающим сильным ингибирующим ангиогенез эффектом. Процесс ангиогенеза запускается повышением проницаемости сосудистой стенки, которая приводит к выходу белков плазмы крови за пределы сосуда. На этой матрице под воздействием проангиогенных факторов происходит формирование новообразованных сосудов с тонкой, хрупкой стенкой с малым количеством перицитов [11]. По данным D.N. Hu et al., концентрация VEGF-A была повышена во влаге передней камеры у пациентов с неоваскулярной глаукомой ($1095,99 \pm 52,71$ пг/мл) в сравнении с группой контроля, имеющей только возрастную катаракту ($679,54 \pm 49,81$ пг/мл) [12].

В развитии НВГ можно клинически выделить несколько стадий [11, 13]:

1 стадия — рубец радужки. Характеризуется неоваскуляризацией радужки, которая появляется в большинстве случаев сначала по зрачковому краю при сохранении нормального уровня ВГД;

2 стадия — открытоугольная глаукома. Сопровождается образованием фиброваскулярных мембран, которые распространяются на структуры угла передней камеры (УПК) и могут быть обнаружены при гониоскопии. На этой стадии происходит повышение уровня ВГД;

3 стадия — закрытоугольная глаукома, при которой фиброваскулярная мембрана сокращается, образуя протяженные гониосинехии, которые закрывают структуры УПК. На этой стадии наиболее часто отмечается очень высокий уровень ВГД, рефрактерный к воздействию гипотензивных капель, выраженный болевой синдром, крайне низкие или отсутствующие зрительные функции.

На стадии открытоугольной глаукомы может быть эффективно медикаментозное лечение с применением комбинированных гипотензивных средств. Д.В. Липатов с соавт. предлагают использование фиксированных комбинаций тимолола и дорзоламида, которые показали большую эффективность у пациентов с НВГ и сахарным диабетом, чем монотерапия или иные комбинированные препараты. Данная терапия рекомендуется для применения как в качестве отдельного метода лечения, так и для предоперационной подготовки [14].

С.Ш. Миррахимова предлагает использовать для предоперационной подготовки у пациентов с НВГ комбинированный препарат тимолола и бримонидина. При его применении достигается более эффективное уменьшение отека роговицы (у 41,2% пациентов) и купирование болевого синдрома (у 26,7% пациентов), нежели чем при использовании иных гипотензивных препаратов, в силу наличия у бримонидина не только гипотензивных, но и сосудосуживающих свойств. Наиболее хорошие результаты автор отметил у пациентов в стадии открытоугольной глаукомы, у которых наблюдалось достоверное снижение уровня ВГД на 5-е сутки закапывания препарата после перевода с привычной терапии [15].

Медикаментозное лечение при НВГ в стадии закрытоугольной глаукомы малоэффективно и применяется в основном для предоперационной подготовки. В качестве основных средств большинство авторов предлагают использование бета-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы, при этом считают использование миотиков и симпатомиметиков неэффективным. Использование простагландинов также бесперспективно, так как улучшение увеального оттока не достигается из-за наличия неоваскулярной мембраны. В качестве дополнительной терапии возможно применение глюкокортикоидов с целью уменьшения явлений воспаления и болевого синдрома [4, 6, 16, 17].

Учитывая патогенетический механизм развития НВГ, эффективными методами уменьшения неоваскуляризации являются применение ингибиторов VEGF (vascular endothelial growth factor) и проведение панретинальной лазеркоагуляции.

Самостоятельное гипотензивное действие ингибиторов VEGF незначительно, однако их применение позволяет снизить риск геморрагических осложнений хирургического лечения и добиться лучших результатов [3]. Использование бевацизумаба и ранибизумаба, связывающих все изоформы

VEGF, позволяет уменьшить имеющуюся неоваскуляризацию и временно предотвратить появление новых сосудов, что позволяет значительно снизить количество осложнений и добиться лучшего гипотензивного эффекта фистулизирующей хирургии. Уменьшение рубеоза достигается уже через 24-48 часов после введения и сохраняется около 3-4 недель [18, 19]. В исследовании Lan Liu et al. было показано, что при применении интравитреальной инъекции ранибизумаба перед трабекулэктомией достигается успех лечения в течении 1 года у 94,4% пациентов, из них у 61,1% — без гипотензивных капель. При этом удается снизить количество послеоперационных осложнений, гипемиа была отмечена лишь в 5,5% случаев [20].

Проведение панретинальной лазеркоагуляции целесообразно у всех пациентов с НВГ при сахарном диабете и у пациентов с ишемической формой тромбоза центральной вены сетчатки с достаточной прозрачностью сред, независимо от стадии глаукомы [6]. Панретинальная лазеркоагуляция может проводиться как до (в случаях умеренно повышенного или нормального ВГД), так и после (в случаях с высоким ВГД) хирургического лечения глаукомы. При неоваскуляризации переднего отрезка глаза применяется активная тактика: уменьшение числа сеансов до 1-3, проводимых с разницей в 6-8 дней, с большим количеством коагулятов за сеанс (800-1000). Используются следующие настройки лазера: диаметр пятна 200-500 мкм, продолжительность импульса 200-300 мс, мощность 200-400 мВт; настройки подбираются в процессе вмешательства, исходя из индивидуальных особенностей пациента [21-25]. Учитывая патогенетическую связь между ишемией сетчатки и глаукомой, очевидно, что панретинальная лазеркоагуляция является оптимальным методом предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания. Для пациентов с НВГ, развившейся на фоне сахарного диабета, панретинальная лазеркоагуляция сетчатки является «золотым стандартом» лечения [6, 7, 21-25].

В случаях невозможности проведения панретинальной лазеркоагуляции сетчатки из-за непрозрачности сред глазного яблока часть авторов предлагает использование криопексии сетчатки с одномоментным проведением криодеструкции (Шуко А.Г.) или транссклеральной циклофотокоагуляции (ТЦФК) (Юрьева Т.Н. с соавт.) [26, 27]. Однако в сравнении с лазеркоагуляцией данная методика требует большего объема вмешательства, обладает слабыми возможностями дозирования, оказывает повреждающее действие на склеру и сопровождается выраженными воспалительными процессами в раннем послеоперационном периоде, хуже переносится пациентами, в связи с чем в настоящее время применяется редко, в основном при наиболее тяжелом течении глаукомы с предшествующей неэффективной панретинальной лазеркоагуляцией [28-30].

Таблица 1. Осложнения после проведенной трабекулэктомии
 Table 1. Complications after trabeculectomy

Исследование <i>Study</i>	Количество глаз <i>Number of eyes</i>	Осложнения (%) / <i>Complications (%)</i>			
		гифема <i>hyphema</i>	отслойка сосудистой оболочки (ОСО) <i>choroidal detachment</i>	мелкая передняя камера <i>shallow chamber</i>	наружная фильтрация <i>bleb leakage</i>
Shen C.C. et al., 2011	20	40	5	-	-
Kawabata K. et al., 2019	30	66,7	13,3	10	56,7
Shinohara Y. et al., 2017	39	33,3	23,1	17,9	5,1
Бабушкин А.Э. с соавт., 2016 <i>Babushkin A.E. et al., 2016</i>	19	73,7	31,6	-	-
Nakatake Sh. et al., 2014	28	17,8	14,3	-	-

Хирургическое лечение НВГ сопряжено с большим количеством трудностей, связанных с особенностями ее патогенеза и клинического течения. Наличие в переднем отрезке глаза хрупких новообразованных сосудов обуславливает повышенный риск геморрагических осложнений, а дальнейшее развитие фиброваскулярной мембраны способствует блокаде вновь созданных путей оттока. При этом методы, хорошо зарекомендовавшие себя в лечении других форм глаукомы, зачастую неэффективны при НВГ. Непроницающая глубокая склерэктомия, широко применяемая в лечении первичной открытоугольной глаукомы, не может использоваться при НВГ в связи с грубыми органическими изменениями структур угла передней камеры и усиленной пролиферативной активностью, обуславливающей быстрое рубцевание и неэффективность операции [7]. На данный момент применяются операции фистулизирующего типа (глубокая склерэктомия или трабекулэктомия) с митомицином С с целью уменьшения послеоперационного рубцевания и хирургия с использованием различных дренажей [31-37].

Проведение фистулизирующей хирургии часто сопряжено с большим количеством осложнений, из наиболее частых — гифема, которая встречается в 17,8-73,7% случаев, и цилиохориоидальная отслойка, которая происходит в 5-31,6% случаев (табл. 1) [31, 32, 34, 36-38]. Интересно, что Sh. Nakatake et al. пишут, что гифема является значимым прогностическим фактором неудачи трабекулэктомии и рекомендуют использовать введение вискоэластиков в переднюю камеру или коагуляцию сосудов радужки непосредственно перед проведением иридэктомии с целью уменьшения риска возникновения гифемы [38].

М.М. Бикбов с соавт. в своем исследовании сравнивали эффективность имплантации клапана Ahmed и модификации синустрабекулэктомии

с использованием дренажа Глаутекс, представляющего собой биорезорбируемую биосовместимую пленку со сроком полной резорбции 4-9 месяцев. Полученные результаты свидетельствовали о том, что комбинированная методика с применением дренажа связана с низкой эффективностью (53,9% через 1 год) и большим количеством осложнений (гифема наблюдалась в 30,7% случаев, отслойка сосудистой оболочки — 23,1%) в сравнении с имплантацией клапана Ahmed (соответственно 80, 26,6 и 13,3%) [39].

А.Э. Бабушкиным с соавт. была предложена методика комбинированного лечения НВГ с использованием ингибиторов VEGF. Вначале вводился ранибизумаб интракамерально и субконъюнктивально, затем в сроки от 3 до 14 дней проводили двойную контрапертурную фистулизирующую операцию. При этом частота геморрагических осложнений (гифемы) составила 26,7%, что было значительно ниже, чем у пациентов, которым проводилась только фистулизирующая операция (73,7%). Нормализация ВГД была достигнута через год у 84,6% пациентов, причем у 76,9% без дополнительной гипотензивной терапии [36].

Y. Hong et al. приводят свои данные по комбинированному лечению НВГ на стадии закрытого угла, эффект которого они оценивали в сравнении с ТЦФК. На первом этапе проводили интравитреальное введение ранибизумаба, через 3-5 дней выполняли трабекулэктомию с митомицином. Третьим этапом проводили панретинальную лазеркоагуляцию через 5-7 дней после хирургического лечения и последующие сеансы (2-3) через 7 дней. Лазерное воздействие осуществлялось с использованием не прямой бинокулярной офтальмоскопии, что позволяет уменьшить травмирование послеоперационной зоны и инфекционных осложнений. В данном исследовании авторы отмечают, что в 89% случаев произошел полный регресс неоваскуляризации.

Таблица 2. Успех дренажной хирургии в различные сроки наблюдения
 Table 2. Success of drainage surgery at different follow-up time-points

Исследование Study	Количество глаз Number of eyes	Модель дренажа Drainage model	Успех операции в зависимости от срока наблюдения, % The success of the operation, depending on the follow-up period, %				
			6 месяцев 6 months	1 год 1 year	2 года 2 years	3 года 3 years	5 лет 5 years
Бикбов М.М. с соавт., 2016 Bikbov M.M. et al., 2016	21	Ahmed	-	79,4	71,4	66,7	-
Shen C.C. et al., 2011	20	Ahmed	90	70	60	-	-
Yalvac I.S. et al., 2007	38	Ahmed	-	63,2	56,1	43,2	25,2
	27	Molteno	-	37	29,6	29,6	29,6
Peter A. Netland, 2009	38	Ahmed	-	73,1	61,9	-	20,6
Every S.G. et al., 2006	145	Molteno	-	72	60	-	40
Trible J.R. et al., 1998	34	Baerveldt	91	86	62	-	-
Ye H. et al., 2017	40	Ahmed	80	77,5	-	-	-
Mastropasqua L. et al., 1996	28	Krupin	-	89	74	66	46

Таблица 3. Осложнения хирургических операций с применением трубчатых дренажей
 Table 3. Complications of tubular drainage implantation

Исследование Study	Количество глаз, дренаж Number of eyes, drainage	Осложнения (%) / Complications (%)					
		гифема hyphema	ОСО choroidal detachment	гипотония hypotony	мелкая ПК shallow chamber	окклюзия трубки tube occlusion	воспаление inflammation
Липатов Д.В. с соавт., 2009 Lipatov D.V. et al., 2009	30 (Ahmed)	60	3,33	-	6,67	-	-
Liu L. et al., 2016	19 (Ahmed)	5,3	-	31,6	15,8	10,5	5,3
Shen C. C. et al., 2011	20 (Ahmed)	40	5	10	-	-	-
Liao N. et al., 2016	103 (Ahmed)	3,3	4,9	3,3	8,1	1,6	-
WuDunn D. et al., 2006	34 (Ahmed)	35	6	6	-	9	3
Every S.G. et al., 2006	145 (Molteno)	65	3	-	30	3	1
Mastropasqua L. et al., 1996	28 (Krupin)	-	25	57,1	53,6	17,9	17,9
Xie Zh. et al., 2019	66 (Ahmed)	15,2	1,5	-	13,6	3	-

Данный метод позволил достичь большей эффективности в сравнении с ТЦФК (89% против 60% через 12 месяцев наблюдения), а также избежать субатрофии глазного яблока, наблюдаемой у 8% пациентов после ТЦФК [40].

Причины снижения гипотензивного эффекта фистулизирующих операций с течением времени связаны с избыточным рубцеванием в области путей оттока и фистулы. С целью уменьшения рубцевания в послеоперационном периоде обычно

применяются цитостатики, а именно митомицин С. При проведении трабекулэктомии непосредственно после операции обычно удается достигнуть гипотензивного эффекта, однако эффективность значительно снижается с течением времени и через один год составляет 65-78,2%, через два года — 42,8-61,8% [31-37].

Альтернативой фистулизирующим операциям является использование шунта Ex-PRESS. По данным Y. Shinohara et al., имплантация шунта Ex-PRESS сопровождалась меньшим количеством осложнений в сравнении с трабекулэктомией: гифема наблюдалась в 10% случаев после имплантации шунта Ex-PRESS и в 33,3% после трабекулэктомии, послеоперационная гипотония — в 14 и 35,9% случаев, мелкая передняя камера — в 2 и 17,9% случаев соответственно. Эффективность гипотензивного эффекта была сравнима и на сроках наблюдения 6 месяцев составляла 78,0 и 72,1% в группах Ex-PRESS и трабекулэктомии соответственно [34]. Исследование K. Kawabata et al. также показывает меньшее количество послеоперационных осложнений в сравнении с трабекулэктомией: гифема в 21,4 и 66,7%, наружная фильтрация — в 14,3 и 56,7% случаев соответственно. Однако по данным этого исследования через один год после хирургического вмешательства успех лечения был значительно ниже, чем в группе трабекулэктомии: 31,8 и 69,3% соответственно [31].

Наиболее эффективным хирургическим методом для лечения НВГ является имплантация различных видов трубчатых дренажей. Используемые дренажи имеют схожее строение и представлены телом дренажа, фиксируемым к склере в области экватора глаза и формирующим резервуар для оттекающей жидкости, и отводящей трубочки, выводимой проксимальным концом в переднюю камеру глаза. Модели дренажей Molteno и Baerveldt не имеют клапанного механизма, соответственно отток жидкости осуществляется независимо от уровня ВГД пациента, в то время как модели Ahmed и Krupin обладают клапаном, перекрывающим ток жидкости при достижении некоторого минимального уровня ВГД (8-10 мм рт.ст.). Дренажи широко применяются в лечении пациентов с различными формами рефрактерной глаукомы, в том числе и при НВГ, так как их применение позволяет решить проблему избыточного рубцевания путей оттока и снизить вероятность геморрагических осложнений за счет отсутствия необходимости выполнять иридэктомию. Наиболее часто и в России, и за рубежом применяется дренаж модели Ahmed, большинство публикаций описывают именно его использование, другие модели дренажей используются реже. Преимуществами дренажа Ahmed является наличие клапана, ограничивающего отток жидкости при низком уровне ВГД, а также меньшее количество осложнений при сравнимой эффективности.

Одной из проблем в послеоперационном периоде является резкий подъем уровня ВГД, связанный с выраженными пролиферативными процессами и встречающийся, по данным авторов, в сроки до 6 месяцев у 5-20% пациентов [41, 42]. Большинство авторов отмечали снижение гипотензивного эффекта дренажной хирургии с течением времени (табл. 2). Результаты успеха операции были сравнимы в сроки до двух лет наблюдения у различных исследователей, более поздние результаты значительно отличаются, что может быть связано с большим количеством выбывших из исследований пациентов. По данным S.G. Every et al., достижение гипотензивного эффекта после имплантации дренажа Molteno достигалось в 72% случаев через один год после хирургического лечения, в 60% — через два года и в 40% — через пять лет. I.S. Yalvac et al. получили гипотензивный эффект в 63,2% случаев при имплантации дренажа Ahmed и в 37% случаев при имплантации дренажа Molteno через один год наблюдения, в 56,1 и 29,6% — через два года, в 43,2 и 29,6% — через три года и в 25,2 и 29,6% — через пять лет наблюдения. C.C. Shen et al. пишут, что при имплантации дренажа Ahmed в их исследовании успеха удалось достигнуть у 90% пациентов в сроки 6 месяцев после лечения, у 70% — через один год и у 60% — через два года [32, 41-47].

По данным большинства исследователей, основными причинами снижения эффективности дренажей являются закупорка отводящей трубки и процессы рубцевания с образованием плотной капсулы вокруг тела дренажа [48-50]. При проведении дренажной хирургии отмечаются осложнения, общие для всех хирургических вмешательств при глаукоме (гифема, хориоидальная отслойка, мелкая передняя камера, послеоперационная гипотония), и осложнения, типичные именно для имплантации дренажей, такие как дислокация дренажа, прорезывание и смещение трубки (табл. 3) [20, 21, 32, 37, 41, 45, 51]. Для уменьшения риска возникновения осложнений (гифема и гипотония в раннем послеоперационном периоде) предложены различные методы, такие как введение вискоэластика в переднюю камеру (Николашин С.И.), введение вискоэластика в переднюю камеру с заменой на стерильный воздух в конце вмешательства (Липатов Д.В. с соавт.), введение вискоэластика в переднюю камеру и временное лигирование отводящей трубки (WuDunn D. et al.), предварительная инъекция ингибиторов VEGF (Zhou M. et al., Бикбов М.М. с соавт.) [41, 51-54]. С целью снижения активности фибротических процессов и предотвращения инкапсулирования тела дренажа ряд авторов предлагали использование цитостатиков (митомицина С и 5-фторурацила), однако по результатам ряда других исследований было выявлено отсутствие достоверной разницы в результатах лечения с использованием и без использования цитостатиков [48-50].

Н. Ye et al. в своем ретроспективном анализе 40 глаз с НВГ, которым был установлен дренаж Ahmed, показали, что важнейшим предиктором неуспеха операции был молодой возраст (молоче 55 лет) пациента, успех операции составил у них 40%, в то время как у пациентов старше 55 лет — 90%. Такая значительная разница связана с более выраженными пролиферативными процессами у пациентов молодого возраста. Также было показано, что пол пациента, уровень дооперационного ВГД и имеющиеся в анамнезе операции не имели статистически значимого влияния на успешность лечения [46]. Zh. Xie et al. в качестве факторов риска неэффективности имплантации дренажа Ahmed указывают молодой (до 55 лет) возраст пациентов, отсутствие панретинальной лазеркоагуляции и возникновение послеоперационной гифемы [21].

Н. Yap сообщает о результатах комбинированного лечения у пациентов с НВГ, гемофтальмом и катарактой. Проводились одномоментно факоэмульсификация катаракты без имплантации ИОЛ, витрэктомия 23 G с полным удалением фиброваскулярных мембран, панретинальная лазеркоагуляция и трабекулэктомия с использованием митомидина. Данная методика позволяла успешно снизить уровень ВГД (19 ± 4 мм рт.ст. через один год после вмешательства) и провести панретинальную лазеркоагуляцию сетчатки в полном объеме [30].

При неэффективности хирургических методов лечения, некупируемом высоком уровне ВГД, болевом синдроме показано применение циклодеструктивных вмешательств, в ходе которых путем холодого, ультразвукового или лазерного воздействия происходит повреждение цилиарного тела, приводящее к его частичной атрофии со снижением продукции внутриглазной жидкости. Предложены различные методики проведения данного типа вмешательств [26, 55-58].

М.А. Torky et al. описывают применение ультразвукового циклодеструктивного вмешательства при различных формах рефрактерных глауком. Операция проводилась на приборе EyeOP1 («Eye Tech care», France) с использованием следующих параметров: частота 21 МГц, акустическая сила 2,45 В, воздействие осуществлялось в 6 секторах продолжительностью 8 с. Процедура была высоко эффективна при первичной открыто- и закрытоугольной глаукоме, псевдоэкссудативной глаукоме, однако у пациентов с НВГ гипотензивный эффект был достигнут только в 40% случаев [59]. Таким образом, данная методика не может рассматриваться как вмешательство выбора.

До широкого распространения лазерных циклодеструктивных вмешательств применялась криодеструктивная хирургия. В настоящее время эта методика используется редко. Учитывая более обширную и менее стабильную зону повреждения тканей, возможности дозирования и фокусирования

воздействия значительно ниже, чем при лазерных методиках. Ее применение сопровождается большим разбросом показателей эффективности у различных авторов (26,3-94%), отмечается выраженная воспалительная реакция в послеоперационном периоде у большинства пациентов. Данный вид воздействия сопровождается большим количеством осложнений, чем циклофотокоагуляция, и может приводить к неконтролируемой гипотонии с развитием субатрофии глазного яблока в 5,2-15,7% случаев [26, 27, 57, 59-62].

На данный момент наиболее широко применяемым методом циклодеструкции является циклофотокоагуляция. В отличие от криодеструкции цилиарного тела, использование лазеров позволяет проводить более дозированное вмешательство с индивидуальным подбором энергии и осуществлять воздействие направленным и сфокусированным в определенной зоне лазерным лучом. В то же время данный метод характеризуется более спокойным послеоперационным периодом с меньшей выраженностью воспалительного процесса и меньшим количеством осложнений.

Может применяться диодный, аргонный или YAG-лазер. По данным А. Oguri et al., не было выявлено различий в эффективности лечения при применении диодного и YAG-лазера [63]. Воздействие может быть осуществлено трансклерально, транспупиллярно или эндоскопически. Транспупиллярное проведение циклофотокоагуляции при неоваскулярной глаукоме не представляется эффективным ввиду сложностей в достижении полноценного мидриаза и зачастую непрозрачных или частично прозрачных сред [57]. Q.Y. Yi et al. описывают методику проведения эндоскопической циклофотокоагуляции. Плюсами ее является визуальный контроль нанесения коагулятов, возможность точного подбора энергии воздействия и проведения одномоментно витрэктомии или ленсэктомии. При этом через год после операции уровень ВГД был снижен на 68,2% относительно исходного и составлял 15-24 мм рт.ст. Исследователи отмечают, что поздних осложнений не наблюдалось, а ранние (гифема 27,3%, хориоидальная отслойка 9,1% и фиброзный экссудат в передней камере 18,2%) были купированы терапевтически в течение первой недели после операции [64]. По данным F.E. Lima et al., гипотензивный эффект был достигнут у 73,53% пациентов через два года после эндоциклофотокоагуляции [65].

Учитывая простоту выполнения, наиболее часто применяется ТЦФК. Данная методика позволяет успешно купировать болевой синдром уже в первые сутки после вмешательства, гипотензивная эффективность составляет, по данным различных авторов, 90-94,4% при наблюдении до полугода и снижается до 49,8-61,2% ко второму-третьему и до 34,8% к шестому году наблюдения. В случае неуспеха возможно повторное проведение ЦФК. Наиболее

тяжелым осложнением данной методики является стойкая гипотония с переходом в субатрофию глаза (3,3-8,6% случаев) [26, 40, 57, 66].

Фокин В.П. с соавт. предлагают комбинирование ТЦФК с введением ингибиторов VEGF до или после лазерного вмешательства (ранибизумаб). Данное сочетание позволило достичь гипотензивного эффекта у 81% больных в сроки наблюдения до 2 лет. При этом в группе пациентов, которым введение ранибизумаба осуществлялось до циклофотокоагуляции, отмечалось достоверное улучшение зрительных функций [67].

Данные гистологического исследования тканей энуклеированного глаза, проведенного А.А. Марковой с соавт., показали значительную зону рассеивания лазерной энергии, повреждение распространялось от первичной мишени воздействия — пигментного эпителия вплоть до супрахориоидального пространства. Авторами также было показано, что область коагуляции не всегда совпадала с положением цилиарных отростков, что было связано с невозможностью визуального контроля положения зонда относительно цилиарного тела [68].

Новой технологией, позволяющей избежать выраженного повреждающего действия на ткани и уменьшить количество осложнений ТЦФК, является трансклеральная циклофотокоагуляция в микроимпульсном режиме с использованием диодного лазера. Методика отличается более дозированным воздействием на цилиарное тело за счет замены непрерывного лазерного воздействия микроимпульсами продолжительностью 50-100 нс. В момент импульса происходит накопление тепловой энергии в клетках пигментного эпителия. Период покоя между импульсами позволяет охлаждаться окружающим тканям, тем самым избегая выраженного термического повреждения цилиарного тела, что дает возможность значительно снизить риск стойкой гипотонии с развитием субатрофии глазного яблока. Данные различных авторов свидетельствуют о гипотензивном эффекте, сравнимом с ТЦФК в непрерывном режиме, крайне низком количестве или отсутствии таких послеоперационных осложнений, как стойкая гипотония и субатрофия глазного яблока, и менее выраженной воспалительной

реакции в раннем послеоперационном периоде. У 66,67-75% пациентов удавалось добиться снижения уровня ВГД на 30-45% от исходного и поддерживать его уровень в пределах нормы с уменьшением количества гипотензивных капель (в данных исследованиях группа пациентов с НВГ не выделялась отдельно, их количество в общей группе составляло от 6 до 52,4%) [57, 69-75]. А.А. Jammal et al. в своем исследовании путем проведения статистического анализа показали, что достоверного различия в достижении успеха операции между пациентами с неоваскулярной и другими формами глаукомы нет [73].

Фотокоагуляция в микроимпульсном режиме с использованием диодного лазера с длиной волны 532 нм широко используется при заболеваниях сетчатки. При этом результаты исследования А.К. Yu показывают идентичность гистологических и иммуногистохимических изменений, возникающих вследствие воздействия диодного лазера с длиной волны 532 и 810 нм [76]. Лазерное воздействие осуществляется дозированно непосредственно на пигментный эпителий сетчатки. Применение микроимпульсного лазерного воздействия способствует уменьшению отека, резорбции кровоизлияний, снижению явлений неоваскуляризации [77, 78], что служит основанием предполагать эффективность микроимпульсного воздействия в профилактике прогрессирования неоваскуляризации. По данным Z. Li микроимпульсное лазерное воздействие в эксперименте на мышах приводило к усилению синтеза PEDF (pigment epithelium-derived factor), обладающего антиангиогенным, нейропротекторным и нейротрофическим действием [79]. В то время как результаты исследований E. Midena показали, что после проведения лазерной фотокоагуляции в микроимпульсном режиме снижается экспрессия VEGF, при этом статистически значимых различий в уровне PEDF до и после лазерного воздействия не было обнаружено [80, 81]. На данный момент отсутствует решение данного вопроса, что обуславливает необходимость проведения исследований, целью которых является оценка эффективности и обоснование механизма микроимпульсного лазерного воздействия на неоваскуляризацию.

Литература

1. Browning D.J. Retinal vein occlusions. Evidence-based management. Springer Science + Business Media New York; 2012. 387 p. doi: 10.1007/978-1-4614-3439-9
2. Joussen A.M., Gardner T.W., Kirchhof B., Ryan S.J. (Eds.) Retinal vascular disease. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. 778 p.
3. Балалин С.В., Ефремова Т.Г., Потапова В.Н. Применение анти-VEGF препаратов и трансклеральной циклофотокоагуляции в лечении неоваскулярной глаукомы на фоне сахарного диабета. *Практическая медицина*; 2016; 98(6):12–14.
4. Нестеров А.П. Глаукома (изд. 2-е). М.: МИА; 2014. 360 с.
5. Глаукома: Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 824 с.
6. Hayreh S.S. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2007; 26(5): 470-485. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.06.001

References

1. Browning D.J. Retinal vein occlusions. Evidence-based management. Springer Science + Business Media New York; 2012. 387 p. doi: 10.1007/978-1-4614-3439-9.
2. Joussen A.M., Gardner T.W., Kirchhof B., Ryan S.J. (Eds.) Retinal vascular disease. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. 778 p.
3. Balalin S.V., Efremova T.G., Potapova V.N. Application of anti-VEGF drugs and trans-scleral cyclophotocoagulation in the treatment of neovascular glaucoma with diabetes mellitus. *Practical medicine*; 2016; 98(6):12–14. (In Russ.).
4. Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow, MIA; 2014. 360 p. (In Russ.).
5. Glaucoma: national'noe rukovodstvo [Glaucoma: national leadership]. Eds by E.A. Egorov. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 824 p. (In Russ.).
6. Hayreh S.S. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2007; 26(5): 470-485. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.06.001

7. Липатов Д.В., Чистяков Т.А. Медикаментозное, лазерное и хирургическое лечение вторичной неоваскулярной глаукомы у пациентов с сахарным диабетом. *Глаукома*. 2013; 2:62-69.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. Сахарный диабет в российской федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018; 21(3):144-159. doi:10.14341/DM9686
9. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018; 21(4):230-240. doi:10.14341/DM9797
10. Fong D.S., Aiello L., Gardner Th.W., King G.L. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(1):84-87. doi:10.2337/diacare.27.2007.s84
11. Barac I.R., Pop M.D., Gheorghe A.I., Taban C. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. *Rom J Ophthalmol*. 2015; 59(1):24-28.
12. Li Y., Hu D., Lv P., Xing M. Expression of platelet-derived growth factor-C in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma and its correlation with vascular endothelial growth factor. *Eur J Ophthalmol*. 2019. doi:10.1177/1120672119832785
13. Межнациональное руководство по глаукоме. Т. 2. Клиника глаукомы. Под ред. Е.А. Егорова. М.: Офтальмология; 2016. 184 с.
14. Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Кузьмин А.Г. Гипотензивная эффективность комбинированной терапии в лечении вторичной неоваскулярной глаукомы. *Глаукома*. 2010; 4:29-31.
15. Миррахимова С.Ш. Оптимизация хирургического лечения неоваскулярной глаукомы. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2017; 4:49-51.
16. Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ. М.: Логосфера; 2006. 744 с.
17. Национальное руководство по офтальмологии. Под ред. С.Э. Аветисова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 944 с.
18. Kim M., Lee C., Payne R., Yue B.Y. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma — a review. *Surv Ophthalmol*. 2015; 60(6):524-535. doi:10.1016/j.survophthal.2015.04.003
19. Wolf A., von Jagow B., Ulbig M., Haritoglou C. Intracameral injection of bevacizumab for the treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmologica*. 2011; 226(2):51-56. doi:10.1159/000327364
20. Liu L., Xu Y., Huang Zh., Wang X. Intravitreal ranibizumab injection combined trabeculectomy versus Ahmed valve surgery in the treatment of neovascular glaucoma: assessment of efficacy and complications. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16:65. doi:10.1186/s12886-016-0248-7
21. Xie Zh., Liu H., Du M., Zhu M. Efficacy of ahmed glaucoma valve implantation on neovascular glaucoma. *Int J Med Sci*. 2019; 16(10):1371-1376. doi:10.7150/ijms.35267
22. Липатов Д.В., Смирнова Н.Б., Александрова В.К. Современный алгоритм лазерной коагуляции сетчатки при диабетической ретинопатии. *Сахарный диабет*. 2007; 10(3):45. doi:10.14341/2072-0351-5997
23. Sun J.T., Liang H.J., An M., Wang D.B. Efficacy and safety of intravitreal ranibizumab with panretinal photocoagulation followed by trabeculectomy compared with Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10(3):400-405. doi:10.18240/IJO.2017.03.12
24. Zhao X., Wang Zh., Yang X. Management of neovascular glaucoma with intravitreal ranibizumab, panretinal photocoagulation, and subsequent 5-fluorouracil augmented trabeculectomy. A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(25): e7221. doi:10.1097/MD.00000000000007221
25. Elwehidy A.S., Bayoumi N.H.L., Badawi A.E., Hagrah Sh.M. Intravitreal ranibizumab with panretinal photocoagulation followed by trabeculectomy versus visco-trabeculectomy in management of neovascular glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019; 8(4):308-313. doi:10.1097/APO.0000000000000248
26. Юрьева Т.Н., Кузьмин С.В., Бурый В.В. Лазерная и криохирургия неоваскулярной глаукомы. *Вестник ТГУ*. 2015; 20(3):723-727.
27. Шуко А.Г., Бронский Д.И., Зайка В.А., Злобин И.В. Оценка эффективности комбинированной криохирургии сетчатки и цилиарного тела у пациентов с неоваскулярной глаукомой. *Практическая медицина*. 2013; 1-3(70):36-38.
28. Бойко Э.В., Шишкин М.М., Сухотерина Е.Г., Куликов А.Н. Возможности диодлазерной трансклеральной ретинопексии (в сравнении с криопексией) в витреоретинальной хирургии. *Офтальмохирургия и терапия*. 2001; 1(1):47-52.
7. Lipatov D.V., Chistyakov T.A. Medical, laser and surgical treatment of secondary neovascular glaucoma in patients with diabetes. *Glaucoma*. 2013; 2:62-69. (In Russ.).
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakov A.V. Diabetes mellitus in russian federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the federal diabetes register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(3):144-159. (In Russ.). doi:10.14341/DM9686
9. Lipatov D.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Trends in the epidemiology of diabetic retinopathy in russian federation according to the federal diabetes register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(4):230-240. (In Russ.). doi:10.14341/DM9797
10. Fong D.S., Aiello L., Gardner Th.W., King G.L. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(1):84-87. doi:10.2337/diacare.27.2007.s84
11. Barac I.R., Pop M.D., Gheorghe A.I., Taban C. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. *Rom J Ophthalmol*. 2015; 59(1):24-28.
12. Li Y., Hu D., Lv P., Xing M. Expression of platelet-derived growth factor-C in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma and its correlation with vascular endothelial growth factor. *Eur J Ophthalmol*. 2019. doi:10.1177/1120672119832785
13. Mezhnatsional'noe rukovodstvo po glaukome. T. 2. Klinika glaukomy [International Guide to Glaucoma. Volume 2. Clinic of Glaucoma] Ed. E.A. Egorov. Moscow: Ophthalmology; 2016. 184 p. (In Russ.).
14. Lipatov D.V., Chistyakov T.A., Kyzmin A.G. Hypotensive efficacy of combine therapy in a secondary neovascular glaucoma treatment. *Glaucoma*. 2010; 4:29-31. (In Russ.).
15. Mirakhimova S.H. Optimization of surgical treatment of neovascular glaucoma. *Point of view. East-West*. 2017; 4:49-51. (In Russ.).
16. Kansky D. Klinicheskaya oftal'mologiya: sistematizirovannyi podkhod [Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach]. Moscow, Logosphere; 2006. 744 p. (In Russ.).
17. Natsional'noe rukovodstvo po oftal'mologii [National Guide to Ophthalmology] Ed. S.E. Avetisov. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 944 p. (In Russ.).
18. Kim M., Lee C., Payne R., Yue B.Y. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma — a review. *Surv Ophthalmol*. 2015; 60(6):524-535. doi:10.1016/j.survophthal.2015.04.003
19. Wolf A., von Jagow B., Ulbig M., Haritoglou C. Intracameral injection of bevacizumab for the treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmologica*. 2011; 226(2):51-56. doi:10.1159/000327364
20. Liu L., Xu Y., Huang Zh., Wang X. Intravitreal ranibizumab injection combined trabeculectomy versus Ahmed valve surgery in the treatment of neovascular glaucoma: assessment of efficacy and complications. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16:65. doi:10.1186/s12886-016-0248-7
21. Xie Zh., Liu H., Du M., Zhu M. Efficacy of ahmed glaucoma valve implantation on neovascular glaucoma. *Int J Med Sci*. 2019; 16(10):1371-1376. doi:10.7150/ijms.35267
22. Lipatov D.V., Smirnova N.B., Aleksandrova V.K. Modern algorithm for laser retinal coagulation in diabetic retinopathy. *Diabetes mellitus*. 2007; 10(3):45. (In Russ.). doi:10.14341/2072-0351-5997
23. Sun J.T., Liang H.J., An M., Wang D.B. Efficacy and safety of intravitreal ranibizumab with panretinal photocoagulation followed by trabeculectomy compared with Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10(3):400-405. doi:10.18240/IJO.2017.03.12
24. Zhao X., Wang Zh., Yang X. Management of neovascular glaucoma with intravitreal ranibizumab, panretinal photocoagulation, and subsequent 5-fluorouracil augmented trabeculectomy. A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(25): e7221. doi:10.1097/MD.00000000000007221
25. Elwehidy A.S., Bayoumi N.H.L., Badawi A.E., Hagrah Sh.M. Intravitreal ranibizumab with panretinal photocoagulation followed by trabeculectomy versus visco-trabeculectomy in management of neovascular glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019; 8(4):308-313. doi:10.1097/APO.0000000000000248
26. Yur'eva T.N., Kuzmin S.V., Buriy V.V. Laser and cryosurgery of neovascular glaucoma. *Bulletin of TSU*. 2015; 20(3):723-727. (In Russ.).
27. Schuko A.G., Bronsky D.I., Zayka V.A., Zlobin I.V. Estimate of retina and ciliary body combined cryosurgical operation efficiency by patients with neovascular glaucoma. *Practical medicine*. 2013; 1-3(70):36-38. (In Russ.).
28. Boiko E.V., Shishkin M.M., Sukhoterina E.G., Kulikov A.N. Diode-laser transscleral retinopexy versus cryopexy in vitreoretinal surgery. *Ophthalmosurgery and therapy*. 2001; 1(1):47-52. (In Russ.).

29. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C., Sodre S.L. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retina Vitreous*. 2016; 2:26. doi:10.1186/s40942-016-0051-x
30. Yan H. Outcomes of 23-gauge vitrectomy combined with phacoemulsification, panretinal photocoagulation, and trabeculectomy without use of anti-vegf agents for neovascular glaucoma with vitreous hemorrhage. *J Ophthalmol*. 2016; 3097379. doi:10.1155/2016/3097379
31. Kawabata K., Shobayashi K., Iwao K., Takahashi E. Efficacy and safety of Ex-PRESS® mini shunt surgery versus trabeculectomy for neovascular glaucoma: a retrospective comparative study. *BMC Ophthalmol*. 2019; 19:75. doi:10.1186/s12886-019-1083-4
32. Shen C.C., Salim S., Du H., Netland P.A. Trabeculectomy versus Ahmed Glaucoma Valve implantation in neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:281-286. doi:10.2147/OPHTH.S16976
33. Im Y.W., Lym H.S., Park C.K., Moon J.I. Comparison of mitomycin C trabeculectomy and Ahmed Valve Implant surgery for neovascular glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2004; 45(9):1515-1521.
34. Shinohara Y., Akiyama H., Magori M., Kishi S. Short-term outcomes after EX-PRESS implantation versus trabeculectomy alone in patients with neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11:2207-2213. doi:10.2147/OPHTH.S151200
35. Kiuchi Y., Sugimoto R., Nakae K., Saito Y. Trabeculectomy with mitomycin C for treatment of neovascular glaucoma in diabetic patients. *Ophthalmologica*. 2006; 220(6):383-388. doi:10.1159/000095865
36. Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Абсальмов М.Ш., Матюхина Е.Н. О хирургическом лечении неоваскулярной глаукомы с использованием ингибиторов VEGF. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2016; 1:75-80.
37. Liao N., Li Ch., Jiang H., Fang A. Neovascular glaucoma: a retrospective review from a tertiary center in China. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16:14. doi:10.1186/s12886-016-0190-8
38. Nakatake Sh., Yoshida Sh., Nakao Sh., Arita R. Hyphema is a risk factor for failure of trabeculectomy in neovascular glaucoma: a retrospective analysis. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14:55. doi:10.1186/1471-2415-14-55
39. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И. Результаты дренажной хирургии глаукомы у пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2017; 4:36-40.
40. Hong Y., Hu Y., Dou H., Wang Ch. Comparison of the safety and efficacy of triple sequential therapy and transscleral cyclophotocoagulation for neovascular glaucoma in the angle-closure stage. *Sci Rep*. 2018; 8:7074. doi:10.1038/s41598-018-25394-9
41. Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Кузьмин А.Г. Дренажная хирургия вторичной рубцовой глаукомы у пациентов с сахарным диабетом. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2009; 10(4):137-139.
42. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И. Анализ гипотензивного эффекта имплантации клапана Ahmed при рефрактерной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(3):24-34.
43. Yalvac I.S., Eksioğlu U., Satana B., Duman S. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye (Lond)*. 2007; 21(1):65-70. doi:10.1038/sj.eye.6702125
44. Peter A. Netland The ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009; 107:325-342.
45. Every S.G., Molteno A.C.B., Bevin T.H., Herbison P. Long-term results of Molteno implant insertion in cases of neovascular glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(3):355-360. doi:10.1001/archophth.124.3.355
46. Ye H., Ying T., Weitao S., Ting S. Clinical efficacy analysis of Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma and influencing factors. A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(42):e8350. doi:10.1097/MD.00000000000008350
47. Mastropasqua L., Carpineto P., Ciancaglini M., Zuppari E. Long-term results of Krupin-Denver valve implants in filtering surgery for neovascular glaucoma. *Ophthalmologica*. 1996; 210(4):203-206. doi:10.1159/000310709
48. Alvarado J.A., Hollander D.A., Juster R.P., Lee L.C. Ahmed valve implantation with adjunctive mitomycin C and 5-fluorouracil: long-term outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(2):276-284. doi:10.1016/j.ajo.2008.04.008
49. Costa V.P., Azuara-Blanco A., Netland P.A., Lesk M.R. Efficacy and safety of adjunctive mitomycin C during Ahmed Glaucoma Valve implantation: a prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2004; 111(6):1071-1076. doi:10.1016/j.ophtha.2003.09.037
50. Trible J.R., Brown D.B. Occlusive ligature and standardized fenestration of a Baerveldt tube with and without antimetabolites for early postoperative intraocular pressure control. *Ophthalmology*. 1998; 105(12):2243-2250. doi:10.1016/S0161-6420(98)91223-4
51. WuDunn D., Phan A.D.T., Cantor L.B., Lind J.T. Clinical experience with the Baerveldt 250-mm glaucoma implant. *Ophthalmology*. 2006; 113(5):766-772. doi:10.1016/j.ophtha.2006.01.049
52. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C., Sodre S.L. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retina Vitreous*. 2016; 2:26. doi:10.1186/s40942-016-0051-x
53. Yan H. Outcomes of 23-gauge vitrectomy combined with phacoemulsification, panretinal photocoagulation, and trabeculectomy without use of anti-vegf agents for neovascular glaucoma with vitreous hemorrhage. *J Ophthalmol*. 2016; 3097379. doi:10.1155/2016/3097379
54. Kawabata K., Shobayashi K., Iwao K., Takahashi E. Efficacy and safety of Ex-PRESS® mini shunt surgery versus trabeculectomy for neovascular glaucoma: a retrospective comparative study. *BMC Ophthalmol*. 2019; 19:75. doi:10.1186/s12886-019-1083-4
55. Shen C.C., Salim S., Du H., Netland P.A. Trabeculectomy versus Ahmed Glaucoma Valve implantation in neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:281-286. doi:10.2147/OPHTH.S16976
56. Im Y.W., Lym H.S., Park C.K., Moon J.I. Comparison of mitomycin C trabeculectomy and Ahmed Valve Implant surgery for neovascular glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2004; 45(9):1515-1521.
57. Shinohara Y., Akiyama H., Magori M., Kishi S. Short-term outcomes after EX-PRESS implantation versus trabeculectomy alone in patients with neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11:2207-2213. doi:10.2147/OPHTH.S151200
58. Kiuchi Y., Sugimoto R., Nakae K., Saito Y. Trabeculectomy with mitomycin C for treatment of neovascular glaucoma in diabetic patients. *Ophthalmologica*. 2006; 220(6):383-388. doi:10.1159/000095865
59. Babushkin A.E., Orenburkina O.I., Absalyamov M.Sh., Matukhina E.N. About surgical treatment of neovascular glaucoma with the use of VEGF inhibitors. *Point of view. East-West*. 2016; 1:75-80. (In Russ.).
60. Liao N., Li Ch., Jiang H., Fang A. Neovascular glaucoma: a retrospective review from a tertiary center in China. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16:14. doi:10.1186/s12886-016-0190-8
61. Nakatake Sh., Yoshida Sh., Nakao Sh., Arita R. Hyphema is a risk factor for failure of trabeculectomy in neovascular glaucoma: a retrospective analysis. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14:55. doi:10.1186/1471-2415-14-55
62. Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. Results to glaucoma drainage surgery of patients with secondary neovascular glaucoma. *Point of view. East-West*. 2017; 4:36-40. (In Russ.).
63. Hong Y., Hu Y., Dou H., Wang Ch. Comparison of the safety and efficacy of triple sequential therapy and transscleral cyclophotocoagulation for neovascular glaucoma in the angle-closure stage. *Sci Rep*. 2018; 8:7074. doi:10.1038/s41598-018-25394-9
64. Lipatov D.V., Chistyakov T.A., Kuzmin A.G. Drainage surgery of secondary glaucoma with rubeosis in patients with diabetes mellitus. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2009; 10(4):137-139. (In Russ.).
65. Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. Analysis of hypotensive effect after Ahmed valve implantation in patients with refractory glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2016; 15(3):24-34. (In Russ.).
66. Yalvac I.S., Eksioğlu U., Satana B., Duman S. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye (Lond)*. 2007; 21(1):65-70. doi:10.1038/sj.eye.6702125
67. Peter A. Netland The ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009; 107:325-342.
68. Every S.G., Molteno A.C.B., Bevin T.H., Herbison P. Long-term results of Molteno implant insertion in cases of neovascular glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(3):355-360. doi:10.1001/archophth.124.3.355
69. Ye H., Ying T., Weitao S., Ting S. Clinical efficacy analysis of Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma and influencing factors. A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(42):e8350. doi:10.1097/MD.00000000000008350
70. Mastropasqua L., Carpineto P., Ciancaglini M., Zuppari E. Long-term results of Krupin-Denver valve implants in filtering surgery for neovascular glaucoma. *Ophthalmologica*. 1996; 210(4):203-206. doi:10.1159/000310709
71. Alvarado J.A., Hollander D.A., Juster R.P., Lee L.C. Ahmed valve implantation with adjunctive mitomycin C and 5-fluorouracil: long-term outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(2):276-284. doi:10.1016/j.ajo.2008.04.008
72. Costa V.P., Azuara-Blanco A., Netland P.A., Lesk M.R. Efficacy and safety of adjunctive mitomycin C during Ahmed Glaucoma Valve implantation: a prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2004; 111(6):1071-1076. doi:10.1016/j.ophtha.2003.09.037
73. Trible J.R., Brown D.B. Occlusive ligature and standardized fenestration of a Baerveldt tube with and without antimetabolites for early postoperative intraocular pressure control. *Ophthalmology*. 1998; 105(12):2243-2250. doi:10.1016/S0161-6420(98)91223-4
74. WuDunn D., Phan A.D.T., Cantor L.B., Lind J.T. Clinical experience with the Baerveldt 250-mm glaucoma implant. *Ophthalmology*. 2006; 113(5):766-772. doi:10.1016/j.ophtha.2006.01.049

52. Николашин С.И. Особенности техники имплантации клапанной системы Ахмеда при хирургическом лечении неоваскулярной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2013; 1-3(70):33-35.
53. Zhou M., Xu X., Zhang X., Sun X. Clinical outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Glaucoma*. 2016; 25(7):551-557. doi:10.1097/IJG.0000000000000241
54. Бикбов М.М., Суркова В.К., Хуснитдинов И.И., Чайка О.В. Результаты применения дренажа Ahmed при рефрактерной глаукоме. *РМЖ. Клиническая Офтальмология*. 2013; 3:98.
55. Olmos L.C., Lee R.K. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2011; 51(3):27-36. doi:10.1097/IIO.0b013e31821e5960
56. Ekici F., Waisbourd M., Katz L.J. Current and future of laser therapy in the management of glaucoma. *Open Ophthalmol J*. 2016; 10:56-67. doi:10.2174/1874364101610010056
57. Ndulue J.K., Rahmatnejad K., Sanvicente C., Wizov Sh.S. Evolution of Cyclophotocoagulation. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018; 13(1):55-61. doi:10.4103/jovr.jovr_190_17
58. Havens Sh.J., Gulati V. Neovascular Glaucoma. *Dev Ophthalmol*. 2016; 55:196-204. doi:10.1159/000431196
59. Torky M.A., Al Zafiri Y.A., Hagrah Sh.M., Khattab A.M. Safety and efficacy of ultrasound ciliary plasty as a primary intervention in glaucoma patients. *Int J Ophthalmol*. 2019; 12(4):597-602. doi:10.18240/ijo.2019.04.12
60. Benson M.T., Nelson M.E. Cyclocryotherapy: a review of cases over a 10-year period. *Br J Ophthalmol*. 1990; 74(2):103-105. doi:10.1136/bjo.74.2.103
61. Goldenberg-Cohen N., Bahar I., Ostashinski M., Lusky M. Cyclocryotherapy versus transscleral diode laser cyclophotocoagulation for uncontrolled intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005; 36(4):272-279.
62. Caprioli J., Strang S.L., Spaeth G.L., Poryzees E.H. Cyclocryotherapy in the treatment of advanced glaucoma. *Ophthalmology*. 1985; 92(7):947-954. doi:10.1016/s0161-6420(85)33951-9
63. Oguri A., Takahashi E., Tomita G., Yamamoto T. Transscleral cyclophotocoagulation with the diode laser for neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998; 29(9):722-727.
64. Yi Q.Y., Cai B., Huang J., Chen L.S. Cyclophotocoagulation with an illuminated laser probe under a noncontact wide-angle retinoscope: A modified technique of ciliary body photocoagulation. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67(4):515-519. doi:10.4103/ijo.IJO_65_18
65. Lima F.E., Magacho L., Carvalho D.M., Susanna R. Jr. A prospective, comparative study between endoscopic cyclophotocoagulation and the Ahmed drainage implant in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2004; 13(3):233-7. doi:10.1097/00061198-200406000-00011
66. Delgado M.F., Dickens C.J., Iwach A.G., Novack G.D. Long-term results of noncontact neodymium:yttrium-aluminum-garnet cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2003; 110(5):895-899. doi:10.1016/S0161-6420(03)00103-9
67. Фокин В.П., Балалин С.В., Ефремова Т.Г., Потапова В.Н. Интравитреальное введение Луцентиса и трансклеральная циклофотокоагуляция в лечении неоваскулярной глаукомы на фоне сахарного диабета. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1-6(112):122-124.
68. Маркова А.А., Григорьева И.Н., Поздеева Н.А., Николаева Г.А. Гистологические изменения цилиарного тела после проведения контактной трансклеральной циклофотокоагуляции. *Здравоохранение Чувашии*. 2019; 3:37-46. doi:10.25589/GIDUV.2019.97.98.005
69. Tan A.M., Chockalingam M., Aquino M.C., Lim Z.I. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 38(3):266-272. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
70. Kuchar S., Moster M.R., Reamer C.B., Waisbourd M. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Lasers Med Sci*. 2016; 31(2):393-6. doi:10.1007/s10103-015-1856-9
71. Aquino M.C., Barton K., Tan A.M., Sng C. 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
72. Emanuel M.E., Grover D.S., Fellman R.L., Godfrey D.G. Micropulse cyclophotocoagulation: initial results in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2017; 26(8):726-729. doi:10.1097/IJG.0000000000000715
73. Jammal A.A., Costa D.C., Vasconcellos J.P.C., Costa V.P. Prospective evaluation of micropulse transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: 1 year results. *Arq Bras Oftalmol*. 2019; 82(5):381-388. doi:10.5935/0004-2749.20190076
52. Nikolashin S.I. Features of valvular implantation technique Ahmed systems for surgical treatment of neovascular glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2013; 1-3(70):33-35. (In Russ.).
53. Zhou M., Xu X., Zhang X., Sun X. Clinical outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Glaucoma*. 2016; 25(7):551-557. doi:10.1097/IJG.0000000000000241
54. Bikbov M.M., Surkova V.K., Husnitdinov I.I., Chaika O.V. Results of implantation of drainage system Ahmed in patients with refractory glaucoma. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2013; 3:98. (In Russ.).
55. Olmos L.C., Lee R.K. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2011; 51(3):27-36. doi:10.1097/IIO.0b013e31821e5960
56. Ekici F., Waisbourd M., Katz L.J. Current and future of laser therapy in the management of glaucoma. *Open Ophthalmol J*. 2016; 10:56-67. doi:10.2174/1874364101610010056
57. Ndulue J.K., Rahmatnejad K., Sanvicente C., Wizov Sh.S. Evolution of Cyclophotocoagulation. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018; 13(1):55-61. doi:10.4103/jovr.jovr_190_17
58. Havens Sh.J., Gulati V. Neovascular Glaucoma. *Dev Ophthalmol*. 2016; 55:196-204. doi:10.1159/000431196
59. Torky M.A., Al Zafiri Y.A., Hagrah Sh.M., Khattab A.M. Safety and efficacy of ultrasound ciliary plasty as a primary intervention in glaucoma patients. *Int J Ophthalmol*. 2019; 12(4):597-602. doi:10.18240/ijo.2019.04.12
60. Benson M.T., Nelson M.E. Cyclocryotherapy: a review of cases over a 10-year period. *Br J Ophthalmol*. 1990; 74(2):103-105. doi:10.1136/bjo.74.2.103
61. Goldenberg-Cohen N., Bahar I., Ostashinski M., Lusky M. Cyclocryotherapy versus transscleral diode laser cyclophotocoagulation for uncontrolled intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005; 36(4):272-279.
62. Caprioli J., Strang S.L., Spaeth G.L., Poryzees E.H. Cyclocryotherapy in the treatment of advanced glaucoma. *Ophthalmology*. 1985; 92(7):947-954. doi:10.1016/s0161-6420(85)33951-9
63. Oguri A., Takahashi E., Tomita G., Yamamoto T. Transscleral cyclophotocoagulation with the diode laser for neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998; 29(9):722-727.
64. Yi Q.Y., Cai B., Huang J., Chen L.S. Cyclophotocoagulation with an illuminated laser probe under a noncontact wide-angle retinoscope: A modified technique of ciliary body photocoagulation. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67(4):515-519. doi:10.4103/ijo.IJO_65_18
65. Lima F.E., Magacho L., Carvalho D.M., Susanna R. Jr. A prospective, comparative study between endoscopic cyclophotocoagulation and the Ahmed drainage implant in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2004; 13(3):233-7. doi:10.1097/00061198-200406000-00011
66. Delgado M.F., Dickens C.J., Iwach A.G., Novack G.D. Long-term results of noncontact neodymium:yttrium-aluminum-garnet cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2003; 110(5):895-899. doi:10.1016/S0161-6420(03)00103-9
67. Fokin V.P., Balalin S.V., Efremova T.G., Potapova V.N. Intravitreal introduction of Lucentis and transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of neovascular glaucoma in diabetes mellitus. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1-6(112):122-124. (In Russ.).
68. Markova A.A., Grigorieva I.N., Pozdeyeva N.A., Nikolayeva G.A. Histological changes in the ciliary body after contact transscleral cyclophotocoagulation. *Health care in Chuvashia*. 2019; 3: 37-46. (In Russ.). doi:10.25589 / GIDUV.2019.97.98.005
69. Tan A.M., Chockalingam M., Aquino M.C., Lim Z.I. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 38(3):266-272. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
70. Kuchar S., Moster M.R., Reamer C.B., Waisbourd M. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Lasers Med Sci*. 2016; 31(2):393-6. doi:10.1007/s10103-015-1856-9
71. Aquino M.C., Barton K., Tan A.M., Sng C. 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
72. Emanuel M.E., Grover D.S., Fellman R.L., Godfrey D.G. Micropulse cyclophotocoagulation: initial results in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2017; 26(8):726-729. doi:10.1097/IJG.0000000000000715
73. Jammal A.A., Costa D.C., Vasconcellos J.P.C., Costa V.P. Prospective evaluation of micropulse transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: 1 year results. *Arq Bras Oftalmol*. 2019; 82(5):381-388. doi:10.5935/0004-2749.20190076

74. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисева М.А. Микроимпульсная трансклеральная циклофотокоагуляция в комбинированном хирургическом лечении рефрактерной глаукомы: предварительные результаты. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 4:95-98. doi:10.25276/2312-4911-2019-4-95-98
75. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Баева А.В., Смирнова Е.А. Трансклеральное лазерное лечение глаукомы терминальной стадии в режиме микропульса: пилотное исследование. *Новости глаукомы*. 2019; 1(49):3-5.
76. Yu A.K., Merrill K.D., Truong S.N., Forward K.M. The comparative histologic effects of subthreshold 532- and 810 nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(3):2216-2224. doi: 10.1167/iov.12-11382
77. Дога А.В., Качалина Г.Ф., Горшков И.М., Куранова О.И. Перспективы применения микроимпульсного лазерного воздействия при макулярном отеке после хирургического удаления эпиретинальной мембраны. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013; 4(153):71-73.
78. Gawęcki M. Micropulse laser treatment of retinal diseases. *J Clin Med*. 2019; 8(2):242. doi:10.3390/jcm8020242
79. Li Z., Song Y., Chen X., Chen Z. Biological modulation of mouse RPE cells in response to subthreshold diode micropulse laser treatment. *Cell Biochem Biophys*. 2015; 73(2):545-552. doi: 10.1007/s12013-015-0675-8
80. Midena E., Bini S., Frizziero L., Pilotto E. Aqueous humour concentrations of PEDF and Erythropoietin are not influenced by subthreshold micropulse laser treatment of diabetic macular edema. *Biosci Rep*. 2019; 39(6): BSR20190328. doi:10.1042/BSR20190328
81. Midena E., Micera A., Frizziero L., Pilotto E. Sub-threshold micropulse laser treatment reduces inflammatory biomarkers in aqueous humour of diabetic patients with macular edema. *Sci Rep*. 2019; 9(1):10034. doi:10.1038/s41598-019-46515-y
74. Eliseeva M.A., Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation in the combine surgical treatment of refractory glaucoma: preliminary results. *Modern technologies in ophthalmology*. 2019; 4:95-98. (In Russ.). doi:10.25276/2312-4911-2019-4-95-98
75. Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Baeva A.V., Smirnova E.A. Transscleral laser treatment of end-stage glaucoma in the micropulse mode: a pilot study. *Glaucoma News*. 2019; 1 (49):3-5. (In Russ.).
76. Yu A.K., Merrill K.D., Truong S.N., Forward K.M. The comparative histologic effects of subthreshold 532- and 810 nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(3):2216-2224. doi: 10.1167/iov.12-11382
77. Doga A.V., Kachalina G.F., Gorshkov I.M., Kuranova O.I. Prospects for the use of micropulse laser exposure for macular edema after surgical removal of the epiretinal membrane. *Bulletin of Orenburg State University*. 2013; 4(153): 71-73. (In Russ.).
78. Gawęcki M. Micropulse laser treatment of retinal diseases. *J Clin Med*. 2019; 8(2):242. doi:10.3390/jcm8020242
79. Li Z., Song Y., Chen X., Chen Z. Biological modulation of mouse RPE cells in response to subthreshold diode micropulse laser treatment. *Cell Biochem Biophys*. 2015; 73(2):545-552. doi: 10.1007/s12013-015-0675-8
80. Midena E., Bini S., Frizziero L., Pilotto E. Aqueous humour concentrations of PEDF and Erythropoietin are not influenced by subthreshold micropulse laser treatment of diabetic macular edema. *Biosci Rep*. 2019; 39(6): BSR20190328. doi:10.1042/BSR20190328
81. Midena E., Micera A., Frizziero L., Pilotto E. Sub-threshold micropulse laser treatment reduces inflammatory biomarkers in aqueous humour of diabetic patients with macular edema. *Sci Rep*. 2019; 9(1):10034. doi:10.1038/s41598-019-46515-y

Поступила / Received / 24.03.2020



NEW AUTOMATED PERIMETERS

Fast and precise perimetry at your fingertips

НОВЫЕ АВТОМАТИЧЕСКИЕ ПЕРИМЕТРЫ

- Полный набор стандартных стратегий и паттернов исследования поля зрения
- Периметрические индексы и анализ прогрессирования дефектов
- Протоколы HFA и Octopus типа
- Голосовой гид и контроль фиксации

PTS 920 | PTS 2000

Stormoff® www.stormoff.com
oko@stormoff.com

(495) 780 0792; (495) 780 7691; (495) 956 0557

Дренажи в хирургии глаукомы

ТЕРЕЩЕНКО А.В., д.м.н., директор филиала;

ТРИФАНЕНКОВА И.Г., к.м.н., заместитель директора по научной работе;

МОЛОТКОВА И.А., к.м.н., заведующая отделением хирургии глаукомы;

ЖУКОВ С.С., врач-офтальмолог.

Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 248007, Российская Федерация, Калуга, ул. Святослава Фёдорова, д. 5.

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

Для цитирования: Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Молоткова И.А., Жуков С.С.
Дренажи в хирургии глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19(2):88-96.

Резюме

Глаукома является одним из ведущих заболеваний, приводящих к инвалидности по зрению и слепоте. В настоящее время хирургическое вмешательство является наиболее эффективным способом нормализации уровня внутриглазного давления (ВГД) и сохранения зрительных функций при глаукоме. В зависимости от материала различают следующие виды дренажей: на основе коллагена; с металлической основой; с синтетической полимерной и биополимерной основами. В работе изложены основные характеристики перечисленных видов дренажей и приведены литературные данные по их применению в клинической офтальмологической практике. На основании анализа данных сделано заключение, что из-за несовершенства материалов вокруг дренажей формируется плотная соединительнотканная

капсула, облитерирующая вновь созданные пути оттока внутриглазной жидкости. Большой выбор дренажей, существующий в настоящее время, говорит об отсутствии материала, вокруг которого не формировалась бы рубцовая ткань. В настоящее время наиболее сбалансированными свойствами обладают синтетические дренажи из природных полимеров. Они сочетают в себе достоинства всех групп: большую стойкость по сравнению с природными полимерами, высокую биосовместимость, физиологический транспорт внутриглазной жидкости. Однако и они не соответствуют всем необходимым критериям, что обуславливает дальнейший научный поиск в этом направлении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, хирургическое лечение, дренажи.

ENGLISH

Drainage devices in glaucoma surgery

TERESHCHENKO A.V., Med.Sc.D., Director of Branch;

TRIFANENKOVA I.G., Ph.D., Deputy Director for Scientific Research;

MOLOTKOVA I.A., Ph.D., Head of the Department of Glaucoma Surgery;

ZHUKOV S. S., ophthalmologist.

The Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 5 Svyatoslav Fedorov st., Kaluga, Russian Federation, 248007.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Molotkova I.A., Zhukov S.S. Drainage devices in glaucoma surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):88-96.

Для контактов:

Трифаненкова Ирина Георгиевна, e-mail: nauka@eye-kaluga.com

Abstract

Glaucoma is one of the main diseases leading to visual impairment and blindness. At present, drainage device surgery is the most effective way to normalize the intraocular pressure and preserve visual functions. Depending on the material, the following types of drainage devices are distinguished: collagen-based; metal-based; synthetic polymer-based and biopolymer-based. This paper described the main characteristics of these types of drainage devices and provides data on their use in clinical ophthalmic practice. Data analysis led us to believe that due to the imperfection of the materials a dense connective tissue capsule forms

around the implant, obliterating the newly created outflow pathways of the intraocular fluid. A wide selection of drainage devices existing at present indicates the absence of material around which scar tissue would not form. At present synthetic drainage device from natural polymers shows optimal properties. They combine the advantages of all groups: greater resistance compared to natural polymers, high biocompatibility, physiological transport of intraocular fluid. However, they do not yet answer all the necessary criteria, requiring further scientific research in this direction.

KEYWORDS: glaucoma, surgical treatment, drainage device.

Глаукома — тяжелое заболевание, приводящее в случае непринятия своевременных и адекватных мер к инвалидности вследствие слепоты и слабости зрения. По статистике в последние годы число пациентов с глаукомой увеличивается, что требует усиления внимания в борьбе с данной патологией.

При большом разнообразии подходов к лечению глаукомы (медикаментозный, лазерный, хирургический) только хирургический считается наиболее эффективным способом нормализации уровня внутриглазного давления (ВГД) и сохранения зрительных функций [1].

Для большей эффективности антиглаукомных операций (АГО) используют их модификации и при определенных ситуациях с применением различных видов дренажей. По данным ряда авторов, применение дренажей дает более уверенную возможность сохранения компенсации ВГД до 75% [2].

В лечении рефрактерной и вторичных форм глаукомы большую эффективность показали дренажные системы. Они разработаны для снижения ВГД путем дренирования водянистой влаги из передней камеры в специальный резервуар. Такие имплантаты отличаются друг от друга тремя ключевыми характеристиками: наличием клапана или механизма, регулирующего ток водянистой влаги из глаза, поверхностью эписклеральной пластинки и используемыми материалами [2].

Основной проблемой хирургического лечения глаукомы является рубцовая блокада вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). В современной офтальмохирургии существует немало способов, направленных на предотвращение данного явления. Один из наиболее распространенных — использование дренажей, изготовленных из различных материалов и имеющих разное строение. Однако нередко из-за несовершенства материалов вокруг дренажей формируется плотная соединительнотканная капсула, облитерирующая вновь созданные пути оттока ВГЖ, что приводит к рецидивам повышения ВГД в отдаленном послеоперационном периоде [3-9]. Данное обстоятельство объясняет актуальность поиска новых материалов для создания более эффективных дренажей [10].

Все дренажи в зависимости от механизма снижения давления делят на группы [11]:

1) сетчатые — препятствуют срастанию поверхностного и глубокого лоскутов;

2) шунтирующие (шунты) — обеспечивают пассивный ток ВГЖ из передней камеры в субконъюнктивальное пространство;

3) клапанные — обеспечивают регулируемый ток ВГЖ за счет клапанного механизма;

4) стентирующие (стенды) — устройства, расширяющие естественные пути оттока ВГЖ.

В зависимости от реакции ткани различают два вида материалов: биоактивные и биоинертные. Биоактивные материалы вызывают относительно выраженную тканевую реакцию, биоинертные имеют относительно слабую тканевую реакцию. Полностью инертных материалов не существует. Выраженность тканевой реакции и ее морфологические особенности зависят от природы и химического состава материалов, из которых изготовлен дренаж, их токсичности для организма, физической формы (пластины, пленки, пористые материалы, тубы и т.д.), иммуногенности для тканей и биополимеров, области имплантации [12].

Таким образом, именно материал дренажа влияет на развивающуюся ответную воспалительно-репаративную реакцию окружающих тканей. Воспалительный процесс ведет к пролиферации фибробластов, которые продуцируют коллагеновые волокна и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса вокруг имплантата, вследствие чего формируется соединительнотканная капсула, изолирующая инородное тело — дренаж.

В зависимости от материала различают следующие виды дренажей:

— дренажи на основе коллагена [13]: аутодренажи из тканей пациента — лоскуты склеры, фрагменты роговицы, капсулы хрусталика, десцеметовой оболочки [14-16]; аллодренажи из тканей донора — аллотрансплантаты; ксенотрансплантаты [1, 17];

— дренажи с металлической основой: Ex-PRESS («Alcon», США), iStent («Glaukos», США), SOLX Gold Micro-shunt (GMS, США), Hydrus microstent («Ivantis», США);

– дренажи с синтетической полимерной основой: STARflo («iSTAR Medical SA», Бельгия), CyPass («Alcon», США);

– дренажи с биополимерной основой: iGen («Life Spring Biotech Company Limited», Тайвань), Aquesys micrjfstula implant («AqueSys, Inc.», США), HealaFlow («Anteis», Швейцария);

– дренажи лейкоаппифровые (Россия).

Дренажи на основе коллагена

Наиболее распространенными отечественными дренажами являются дренажи из коллагена.

Коллаген — фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма (сухожилие, кость, хрящ, дерма и т.п.), обеспечивающий её прочность и эластичность [18]. По природе трансплантата выделяют: аутоотрансплантат (собственные ткани организма), аллотрансплантат (донорский материал) и ксенотрансплантат (ткани животных). Так как коллаген является доступной основой, то все эти виды дренирования возможны.

В качестве аутодренажей используют фрагменты роговицы, капсулу хрусталика, десцеметову мембрану. Однако отмечено, что они быстро организуются и в области имплантации формируется рубцовая ткань, препятствующая достаточному току ВГЖ из передней камеры [19].

Доступным материалом для получения коллагена являются ткани животных, что привлекло внимание многих исследователей и привело к созданию ксенодренажей.

Разработанный В.И. Козловым и С.Н. Багровым дренаж из лиофилизированного (высушенного) коллагена свиной склеры относится к ксенодренажам [20]. Дренаж имеет высокую биосовместимость, что обеспечивается слабыми антигенными свойствами, необходимой эластичностью и волокнистой структурой. Сетоновый тип позволяет току ВГЖ идти как по поверхности дренажа, так и по всему его объему за счет волокнистой структуры. Однако быстрая резорбция и рубцевание сформированных путей оттока также снижают гипотензивный эффект после АГО. Его клиническая эффективность показана в исследованиях различных авторов и колебалась в широком диапазоне от 50 до 94% [21-24].

Описанный в работах С.Ю. Анисимовой, С.И. Анисимова Ксенопласт — дренаж, состоящий из нерастворимого пористого высушенного коллагена I типа, выделенного из костной ткани животного происхождения и насыщенного костными сульфатированными гликозаминогликанами. Дренаж отличается увеличенным временем резорбции [25]. Он относится к сетоновому типу. По данным авторов, после синустрабекулоэктомии с использованием Ксенопласта на глазах с ранее оперированной глаукомой компенсацию офтальмотонуса удалось достичь только в 45,5%. При этом отмечен ряд осложнений

(геморрагические — 9,1%; мелкая передняя камера и ЦХО — 15,1%), которые, вероятно, были связаны с исходной тяжестью состояния глаза и видом хирургического вмешательства, а не наличием дренажа. В 54,5% на различных сроках после операции отмечали повышение ВГД, потребовавшее назначения дополнительных гипотензивных средств и в 21,2% — повторного хирургического лечения [26].

Следует отметить высокую биосовместимость коллагеновых дренажей, которая достигается благодаря схожести материала дренажа с тканями глаза. По мере биодеградации имплантата происходит замещение его соединительной тканью с формированием путей оттока ВГЖ. Однако в процессе биодеградации промежуточные продукты распада стимулируют фибробласты к выработке коллагена, что ведет к избыточному рубцеванию и снижает эффективность АГО [18].

Дренажи с металлической основой

Первые металлические дренажи, изготовленные из золотой и магниевой проволоки, описанные в работах L.De Wecker и D. Chiazzaro [27-29], сегодня не используют в связи с неэффективностью и большим числом послеоперационных осложнений.

В 1998 г. М. Belkin и Y. Glovinsky предложили использовать в качестве дренажа минишунт из нержавеющей стали Ex-PRESS, который, являясь одной из последних разработок в области дренажной хирургии, и сегодня активно используется в хирургии глауком [30]. Дренаж длиной 2,64 мм имеет вид тонкой трубки с заостренным концом. Внешний диаметр составляет 400 мкм, внутренний 50 мкм. Ответная реакция тканей на имплантацию дренажа выражается образованием тонкой фиброзной капсулы толщиной менее 0,04 мм, лишенной воспалительных клеток [30]. Клинически эффективность шунта Ex-PRESS описана в многочисленных работах [31-33]. Дренаж не имеет клапанного механизма, вследствие чего ток ВГЖ беспрепятственен. Это обуславливает основные послеоперационные осложнения, такие как мелкая передняя камера и цилиохориоидальная отслойка, которые, как правило, проходят самостоятельно. К более серьезным осложнениям относят обструкцию дренажа, быстрый фиброз фильтрационной подушки и эндофтальмит [34].

Дренаж Gold Shunt имеет некоторое распространение за рубежом. Материалом для дренажа служит золото (24 карата) в виде прямоугольной пластины длиной около 5 мм и шириной около 3 мм [35]. Пластина дренажа испещрена каналами, обеспечивающими ток ВГЖ из передней камеры в супрахориоидальное пространство. Материал обладает инертностью по отношению к тканям глаза. Клинические исследования говорят о высокой эффективности Gold Shunt, а такие осложнения, как

отслойка сетчатки, эндофтальмит, супрахориоидальные кровоизлияния, хроническое воспаление и рубцов радужки, в большой степени обусловлены особенностями локализации дренажа [36].

Трубчатый эластичный имплантат стент Hydrus Microstent («Ivantis», Irvine, CA), длиной 8 мм, изготовленный из нитинола, имеет размеры и кривизну, позволяющие имплантировать его в шлеммов канал. Высокая эффективность дренажа при комбинированной операции факоэмульсификации с имплантацией Hydrus представлена в работах I.K. Ahmed et al. [37]. Среди осложнений при имплантации микростента Hydrus указывают на: субконъюнктивальные кровоизлияния, гипотонию, гифему, периферические гониосинехии [38].

IStent — это микростент, имеющий вид изогнутой под прямым углом трубки, заостренной с одного конца, размером 1,0×0,33 мм, с наружным диаметром 250 мкм и внутренним диаметром 120 мкм. Материалом для дренажа является медицинский титан с гепариновым покрытием. С помощью инжектора под гониоскопическим контролем дренаж имплантируется заостренным концом в просвет шлеммова канала, второй конец остается обращенным в переднюю камеру [33, 39].

Используют данные виды шунтов в основном при начальных стадиях глаукомы или при сочетании с факоэмульсификацией, так как стенты ограничены воздействием на шлеммов канал или внутреннюю стенку трабекулы [38].

Стоит отметить и отечественный дренаж для сегментарной дилатации шлеммова канала, который изготавливают из мягкой стальной проволоки толщиной 80 микрон. Дренаж прямоугольной формы, имеет размеры 2,5×0,5 мм. Через склеральный тоннель дренаж вводят в переднюю камеру, а наружный конец фиксируют к задней стенке склерального ложа. Среди осложнений отмечают измельчение передней камеры — 8%, ЦХО — 7%, гифему — 3% [40, 41].

Отсутствие местной воспалительной реакции при применении данных видов дренажей связано со стабильностью материала и стойкостью к резорбции в тканях глаза. Плотная структура металлической основы не позволяет ВГЖ идти по всему объему дренажа. Как правило, металлические дренажи имеют дополнительные каналы, осуществляющие транспорт ВГЖ, что не всегда обеспечивает необходимого дозирования потока ВГЖ. Со временем вокруг металлических дренажей образуется тонкая соединительнотканная капсула, которая может снижать гипотензивную эффективность. Низкие эластические свойства таких дренажей (недостаточная морфофункциональная совместимость) приводят к нестабильности положения при длительном нахождении в тканях и возможной дислокации, что требует дополнительных профилактических мер [20, 35, 37].

Дренажи с синтетической полимерной основой

Поиск более эффективного и безопасного материала для изготовления дренажей привел к полимерам. По своему составу полимеры делятся на две группы: синтетические и биополимеры.

Дренаж из полиэтилена в виде трубочки предложил П.Я. Болгов, позже G. Bietti, В.Я. Бедило и Б.Ф. Черкунов предложили использовать дренажи из гидроколлоида и лавсана, а также из пенополиуретана [20]. Дренажи в виде трубочек и нити из полихлорвинила и полиэтилена использовал Д.С. Животовский [34]. А.Ф. Юмагулова применяла трубочки из силикона, но из-за активного рубцового процесса гипотензивный эффект снижался [42]. В 1982 г. S. Schocket использовал в качестве дренажа силиконовую ленту с желобком [43]. В 1986 г. Б.Н. Алексеев и И.Б. Кабанов предложили дренаж из силиконового каучука в виде трубки. Наблюдения показали, что только в 40% случаев операция и послеоперационный период протекали без осложнений [3].

В 1997 г. в Калужском филиале ФГАУ МНТК «МГ» А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, С.Я. Романенко совместно с ЗАО «Медсил» г. Мытищи был разработан полимерный материал ПЭМД. ПЭМД представляет собой полимерный дренаж на основе силикона и магнитного наполнителя (SmCo5), покрытый гидрогелем, в виде полоски шириной 1,0 мм, длиной 3,3 мм и толщиной 0,25 мм. Использовали данный дренаж при непроникающей хирургии глаукомы. ПЭМД — эластичный, гидрофильный, не токсичен и не подвергался биодеградации.

Магнитный материал нового поколения за счет постоянного слабого магнитного поля с индукцией 1,0-1,5 мТл и реверсивным многопрофильным коллинеарным намагничиванием оказывает противовоспалительное действие, препятствуя избыточному рубцеванию (формируется тонкая соединительнотканная капсула). В послеоперационном периоде воздействие на ПЭМД внешним магнитным полем с помощью BIO-MAS на расстоянии 1,5 см, индукцией 0,25-0,35 Тл, вызывает так называемую пондеромоторную силу, равную 0,1-0,2 г/мм². Возникают микродвижения ПЭМД в пределах 24-43 мкм при ВГД 25-30 мм рт.ст., что можно использовать для усиления гипотензивного эффекта [11].

Stent Supra (модель G3) — новейший стент для снижения ВГД от «Glaucos», изготовлен из биосовместимого полимера с титановой изогнутой гильзой длиной 4 мм. Этот стент предназначен также для имплантации в супрахориоидальное пространство доступом ab interno. Основным преимуществом этого подхода является относительная простота установки.

Stent Trabecular Micro Bypass, разработанный в США в 2012 году, представляет собой титановый имплантат, который обычно используют при сочетании с операцией по удалению катаракты.

Дренаж STARflo («iSTAR Medical SA») выполнен в виде пластины из полимерного материала (силиконовый эластомер). Он имеет длину 8 мм, ширину 3-5 мм и толщину 275 мкм. Дренаж из сетчатого материала с размером пор 0,1-100,0 мкм, что обеспечивает поддержание транспорта ВГЖ и также уменьшает вероятность соединительнотканного инкапсулирования [44].

Полиэтилентерефталат (лавсан) — наиболее распространенный представитель класса полиэфиров. Этот материал является малотоксичным, эластичным и хорошо переносимым тканями глаза [41]. Дренаж на основе лавсана, разработанный отечественными учеными, показал хороший результат в экспериментальных и клинических исследованиях. Однако возможна закупорка пор дренажа, что может привести к повышению офтальмотонуса [45].

SuPais Microstent — представляет собой полиамидную трубку длиной 6,35 мм, имеющую фенестрацию для облегчения оттока ВГЖ. Устройство облегчает доступ к супрахориоидальному пространству подходом ab interno [46, 47].

Микростеннты CyPass и iStent Supra имеют схожее строение. Имплантируют их в супрахориоидальное пространство методом ab interno. Имплантация часто совмещается с экстракцией катаракты. Дренаж iStent Supra («Glaukos», США) изготовлен из полиэфирсульфона и титана [38]. В литературе описаны случаи таких послеоперационных осложнений, как гифема, стойкая гипотония, персистирующее воспаление, окклюзия ветви ЦВС, обострение диабетического макулярного отека [35, 47].

За рубежом широкое распространение получили дренажи на полимерной основе более сложного устройства: клапанные Krupin (1976), Ahmed (1993) и бесклапанные Molteno (1969), Baerveldt (1990). Объединяющим моментом в строении данных типов дренажей является наличие трубки, устанавливаемой в переднюю камеру либо трансклерально под поверхностным склеральным лоскутом, и тела, которое размещают, как правило, в 8-13 мм от лимба в субконъюнктивальном пространстве между верхней и наружной прямыми мышцами и фиксируют швами [22, 30, 48, 49]. Однако недостаточная эластичность дренажей ведет к их дислокации, нарушению функций экстраокулярных мышц. По мнению большинства исследователей, формирование соединительнотканной капсулы вокруг наружного конца дренажа является основной причиной повышения ВГД. Также возможна закупорка просвета дренажа радужкой, стекловидным телом, экссудатом, фиброзной тканью с последующим повышением ВГД [50, 51].

В 80-е гг. Ю.А. Чеглаков разработал дренаж из гидрофильного гидрогеля с 90% содержанием воды на основе полиоксиэтилметакрилата. Результаты показали, что выполнение глубокой склерэктомии с имплантацией дренажа нормализовало ВГД

в отдаленные сроки наблюдения у 76,4% пациентов [52]. Углубленное изучение данного аспекта на основе обобщенного клинического опыта и результатов экспериментально-морфологических исследований показали, что со временем клеточная реакция способствует постепенной инкапсуляции такой основы с последующей резорбцией. С целью профилактики воспалительной клеточной реакции автором предлагается местное применение стероидного противовоспалительного препарата путем насыщения гидрогелевого дренажа [53].

С.Б. Измайловой приведены результаты применения гидрогелевых дренажей, изготовленных на основе полигидрооксиэтилметакрилата. Из 86 больных с ранее оперированной первичной, афакичной, псевдофакичной глаукомой гипотензивный эффект получен в 78,6%, органосохранный — в 93,1% при сроке наблюдения до 2,5 лет [54].

В работе Н.Ю. Горбуновой описаны результаты 3-летнего наблюдения пациентов после применения сетчатого дренажа Репегель из дигеля, разработанного НПП «РЕПЕР-НН». Так, при непроникающей глубокой склерэктомии нормализация ВГД достигнута в 47,3%, при глубокой склерэктомии — в 37,5%. В 85,2% случаев гипотензивный эффект достигнут дополнительной гипотензивной терапией. При этом наблюдались гифема, ЦХО — в 11,6% случаев, гипотония — в 3,9% случаев [25].

Производители выпускают 3 формы дренажей: Репегель-1 прямоугольной формы с 96 отверстиями (размер 6,0×4,0 мм, толщина 0,1 мм); Репегель-2 — трапеция с 2 отверстиями (2,1×3,0 мм с усиками 2,2×0,3 мм, толщина 0,1 мм); Репегель-3 — треугольник с 1 отверстием (3,2×3,0 мм, толщина 0,1 мм).

Гидрогелевая основа характеризуется высокой биосовместимостью, которая достигается за счет наличия водной буферной оболочки, полностью окружающей дренаж. Основной транспорт ВГЖ осуществляется по поверхности дренажа. Однако со временем такая оболочка разрушается, происходит дегидратация дренажа с инкапсулированием.

Esnoper-Clip — это новый неабсорбируемый складной имплантат (2-гидроксиэтилметакрилат) с размерами 5,5×1,3×2,2 мм. Дренаж предназначен для увеличения трабекулярного и увеосклерального оттока. В 2015 г. Jordi Loscos-Arenas et al. опубликовали результаты проспективного 12-месячного наблюдения за 27 пациентами (27 глаз) с открытоугольной глаукомой, которым была проведена глубокая склеротомия с имплантацией Esnoper-Clip. В результате анализа полученных данных было сделано заключение, что глубокая склерэктомия с имплантацией Esnoper-Clip является безопасным и эффективным методом лечения открытоугольной глаукомы. Основная проблема с имплантатами этого класса заключается в том, что они специально не предназначены для этого пространства, и поэтому их использование может быть ограничено.

На основании полученных данных было сделано заключение, что увеосклеральный имплантат (Esnoper-Clip) можно считать перспективной альтернативой существующим дренажам, поскольку он обеспечивает поддержание обоих пространств — супрацилиарного и интрасклерального, помогая избежать их коллапса с течением времени. Однако необходимы дальнейшие клинические испытания с длительным наблюдением и большим числом пациентов [55].

Дренажи с биополимерной основой

Для того чтобы усовершенствовать свойства используемых дренажей, стали применять полимерные основы, содержащие природные мономеры.

Дренаж из сополимера коллагена и акрила, разработанный в МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Фёдорова», относится к сетновому типу. Широкое применение этот дренаж нашел в непроникающей хирургии. Срок сохранения в интрасклеральной полости дренажа около 3-х лет (по данным Зениной М.Л.). Отмечен высокий процент компенсации ВГД после операций с применением такого дренажа. Однако у 15% пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы было зафиксировано повышение ВГД [56, 57].

С целью коррекции иммуновоспалительных процессов предложено насыщать коллагеновый дренаж цитокинами (препарат Суперлимф). Это способствует уменьшению пролиферации фибробластов за счет локального содержания провоспалительных цитокинов и повышения гипотензивной эффективности.

Использование трехмерных гликозаминогликанов и коллагена приводит к снижению формирования грубой рубцовой ткани вследствие снижения регенерации микрофибробластов, фибробластов и секретируемого экстрацеллюлярного матрикса (коллагена). На этом основано действие дренажа iGen («Life Spring Biotech Co., Ltd», Taiwan). iGen — это пористый гликозаминогликановый матрикс, состоящий из коллагена и хондроитин-6-сульфата. В ходе асептической воспалительной реакции фибробласты прорастают по пористым тоннелям. Через 30-90 дней дренаж подвергается биодеструкции и формируется разлитая фильтрационная подушка.

Данные результатов использования iGen неоднозначны. Греческие исследователи считают, что нет никаких существенных преимуществ этого нового дренажа по сравнению с обычной синустрабекулэктомией. К такому выводу пришли по результатам исследований в течение 6 мес. на 40 глазах 40 пациентов [56, 58-60].

Немецкие ученые, оценивая эффективность iGen, пришли к несколько другим результатам. Компенсация офтальмотонуса в группе с дренажом была достигнута в 50% случаев. При имплантации

дренажа iGen пациентам с ранее оперированной глаукомой компенсацию ВГД наблюдали в 42,9%. У 57,1% на разных этапах после хирургического лечения произошло повышение ВГД, в связи с чем была назначена дополнительная терапия, которая оказалась эффективной в 39,3%. Только в 17,9% некомпенсированное ВГД потребовало дополнительного вмешательства. Из осложнений наблюдали в 10,7% гипемию (менее 3 мм), в 14,3% — мелкую переднюю камеру и ЦХО [56, 61].

Стент Xen Gel Stent («Allergan», Dublin, Ирландия) представляет собой коллагеновую трубку длиной 6 мм. Имплантируют ab interno в угол передней камеры, соединяя последнюю с субконъюнктивальным пространством. По данным ряда авторов, стент является достаточно эффективным микроинвазивным устройством снижения ВГД. Среди осложнений выделяют формирование рубцовых процессов в зоне операции с уменьшением гипотензивного эффекта [56, 62].

HealaFlow («Anteis», Швейцария) — вискоэластичный гель, состоящий из 22,5 мг/мл гиалуроната натрия неживотного происхождения. Отличается от вискоэластических соединений длительным сроком биodeградации в течение нескольких месяцев [1]. Предотвращая адгезию между тканями (склера и конъюктива), он создает длительный и устойчивый эффект: стабилизацию субсклерального и субконъюнктивального пространства. Помимо этого, HealaFlow обладает противовоспалительным эффектом: гиалуроновая кислота предупреждает воспаление и фиброз, ингибируя цитокины, клетки-мигранты, фагоцитоз и лимфоцитоз [37, 63, 64]. S. Roy в течение 2 лет наблюдал за результатами применения HealaFlow у 55 пациентов. ВГД меньшее или равное 18 мм рт.ст. без назначения дополнительных медикаментозных препаратов было получено в 70% случаев. В то же время у 32% ВГД повысилось через 1 мес. после операции, а у 25% ВГД было нормализовано гипотензивными препаратами [65].

Из отечественных разработок следует отметить дренаж Glautex (РФ, Москва, ООО «ХайБиТек»). Дренаж представляет собой пористую биорезорбируемую пленку белого цвета в виде прямоугольной муфты (замкнутого кольца) 2,5×5,5×0,15 мм с диаметром пор около 30 мкм. Материалом для дренажа являются полимолочная кислота (полилактид) и полиэтиленгликоль.

Время полной резорбции составляет 4-5 мес. Промежуточные и конечные продукты деградации не токсичны для тканей организма, не вызывают выраженной местной воспалительной реакции.

Компенсации ВГД после операции при имплантации дренажа Глаутекс удаётся достичь в 62,5%, в 31,3% потребовалось назначение дополнительной гипотензивной терапии. В 6,25% компенсации

ВГД не наблюдалось, несмотря на гипотензивную терапию, что потребовало повторного вмешательства. Гифема была отмечена в 12,5%. Мелкая передняя камера и ЦХО у пациентов встречались в 25% [13].

Лейкосапфировые дренажи

Из кристалла лейкосапфира сотрудниками Санкт-Петербургского филиала «МНТК «Микрохирургии глаза» им. акад. С.Н. Федорова» был разработан оригинальный эксплантодренаж. Он представляет собой трубку длиной 2,6 мм с наружным диаметром 0,7 мм и внутренним просветом в 300 мкм. Вершина трубки имеет скос под углом 60° с затупленными концами, а основание имеет расширение до 0,9 мм.

В 2013 г. разработанная вторая модель дренажа (Балашевич Л.И., Науменко В.В., Кладко М.А.) имела отличие от предыдущей модели измененным просветом и скосом основания трубки. У вершины внутренний просвет дренажа сужен до 100 мкм. Скос основания дренажа 45° создан для повышения конгруэнтности имплантата тканям глаза.

Литература

- Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 456 p.
- Чоплин Н.Т., Ланди Д.С. Глаукома: иллюстрированное руководство (пер. с англ.). М.: Логосфера; 2011. 354 с.
- Чеглаков Ю.А. Эффективность глубокой склерэктомии с эксплантодrenированием в лечении поствоспалительной и посттравматической глаукомы. *Офтальмохирургия*. 1989; 3: 41-43.
- Денисов И.О. Неоваскулярная глаукома (особенности патогенеза, диагностики и лечения). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1989. 30 с.
- Козлов В.И., Анисимов С.И., Шарова А.Б. и др. Компьютерная томография при глаукоме с низким давлением. *Офтальмохирургия*. 1990; 2:23-27.
- Могилевцев В.В. Непроницающая глубокая склерэктомия с коллагенопластикой в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Автореф. ... канд. мед. наук. М.; 1993. 23 с.
- Тимошкина Н.Т., Нерсесов Ю.Э., Зеленина М.Л. Результаты клинического применения дренажа из сополимера коллагена в хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмохирургия*. 1998; 4:16.
- Mermoud A., Schnyder C.C., Sickenberg M. et al. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 1999; 25: 323-331.
- Shaarawy T., Karlen M., Schnyder C., Achache F., Sanchez E., Mermoud A. Five-year results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg*. 2001; 27(11):1770-1778.
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Романенко С.Я. и др. Применение полимерного эластичного магнитного дренажа на этапе непроницающей глубокой склерэктомии в хирургии открытоугольной глаукомы. *Глаукома*. 2004; 2:38-42.
- Деев Л.А., Еричев В.П., Малахова А.И. Современные методы лечения глаукомы. Смоленск; 2011. 118 с.
- Севастьянов В.И., Кирпичников М.П. Биосовместимые материалы. М.: МИА; 2011. 544 с.
- Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Коломейцев М.Н. Базовые характеристики антиглаукоматозных дренажей. *Офтальмохирургия*. 2017; 4:80-86. doi:10.25276/0235-4160-2017-4-80-86
- Волков В.В., Бржеский В.В., Ушаков Н.А. Офтальмохирургия с использованием полимеров. СПб.: Гиппократ; 2003. 416 с.
- Еричев В.П. Рефрактерная глаукома: особенности лечения. *Вестник офтальмологии*. 2000; 116(5):8-10.

Преимуществом этого вида дренажа является материал (лейкосапфир), из которого он изготовлен, вследствие чего вокруг него образуется минимальная фибробластическая реакция. Среди недостатков — большой размер и вследствие этого выраженная избыточная фильтрация, что сопряжено с целым рядом осложнений со стороны сосудистой оболочки [56].

Заключение

Многообразие используемых в хирургической практике лечения глаукомы дренажей соответствует широкому разбросу базовых характеристик основы. На сегодняшний день наиболее сбалансированными свойствами обладают синтетические дренажи из природных полимеров. Они сочетают в себе достоинства всех групп: большая стойкость по сравнению с природными полимерами, высокая биосовместимость, физиологический транспорт ВГЖ. Однако отсутствие материала, вокруг которого не формировалась бы рубцовая ткань, приводящая в дальнейшем к повышению ВГД, диктует необходимость дальнейшего поиска в этом направлении.

References

- Egorov E.A., Astahov Yu.S., Elichev V.P. Natsional'noye rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchikh vrachev [National Glaucoma Guide for Practitioners]. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 456 p. (In Russ.).
- Choplin N.T., Landi D.S. Glaucoma: illyustrirovannoye rukovodstvo. [Glaucoma: an illustrated guide (translated from english)]. Moscow: Logosfera Publ.; 2011. 354 p. (In Russ.).
- Cheglov Yu.A. Efficiency of deep sclerectomy with explant-training in the treatment of post-inflammatory and post-traumatic glaucoma. *Ophthalmosurgery*. 1989; 3:41-43. (In Russ.).
- Denisov I.O. Neovascular glaucoma (features of pathogenesis, diagnosis and treatment). Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow: 1989. 30 p. (In Russ.).
- Kozlov V.I., Anisimov S.I., Sharova A.B. et al. Computed tomography for low-pressure glaucoma. *Ophthalmosurgery*. 1990; 2:23-27. (In Russ.).
- Mogilevcev V.V. Non-penetrating deep sclerectomy with collagenoplasty in the treatment of primary open-angle glaucoma. Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow; 1993. 23 p. (In Russ.).
- Timoshkina N.T., Nersesov Yu.E., Zelenina M.L. The results of the clinical use of collagen copolymer drainage device in the surgical treatment of primary open-angle glaucoma. *Oftal'mokhirurgiya*. 1998; 4:16. (In Russ.).
- Mermoud A., Schnyder C.C., Sickenberg M. et al. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 1999; 25: 323-331.
- Shaarawy T., Karlen M., Schnyder C., Achache F., Sanchez E., Mermoud A. Five-year results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg*. 2001; 27(11):1770-1778.
- Bely Yu.A., Tereshchenko A.V., Romanenko S.Ya. et al. The use of polymer elastic magnetic drainage device at the stage of non-penetrating deep sclerectomy in surgery of open-angle glaucoma. *Glaukoma*. 2004; 2:38-42. (In Russ.).
- Deev L.A., Yerichev V.P., Malakhova A.I. Modern methods of treating glaucoma [Modern methods of treating glaucoma]. Smolensk; 2011. 118 p. (In Russ.).
- Sevastyanov V.I., Kirpichnikov M.P. Biosovmestimyye materialy. [Bio-compatible materials]. Moscow: MIA Publ.; 2011. 544 p. (In Russ.).
- Hodzhaev N.S., Sidorova A.V., Kolomeyev M.N. Basic characteristics of anti-glaucomatous drains. *Ophthalmosurgery*. 2017; 4:80-86. (In Russ.). doi: 10.25276 / 0235-4160-2017-4-80-86.
- Volkov V.V., Brzhetskij V.V., Ushakov N.A. Oftal'mokhirurgiya s ispol'zovaniyem polimerov [Ophthalmic surgery using polymers]. Saint-Petersburg: Gipokrat Publ.; 2003. 416 p. (In Russ.).
- Elichev V.P. Refractory glaucoma: treatment features. *Vestnik oftalmologii*. 2000; 116(5):8-10. (In Russ.).

16. Лапочкин В.И., Свирин А.В., Корчуганова Е.А. Антиглаукомная операция — лимбосклерэктомия с клапанным дренированием супралиминарного пространства. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2001; 2:60-65.
17. Андреева Л.Д., Киселева О.А., Косакян С.М., Бессмертный А.М., Хамидов Э.Г., Хорошилова-Маслова И.П. Экспериментальное обоснование применения аутокератолоскута при фистулизирующих антиглаукоматозных операциях. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 4(2):73-77.
18. Хилькин А.М., Шехтер А.Б. Коллаген и его применение в медицине. М.: Медицина; 1976. 256 с.
19. Murata M. An experimental study of the outflow pathway of the aqueous humor after glaucoma surgery. *Acta Soc Ophthalmol Jap*. 1980; 84(9): 329-335.
20. Козлов В.И., Багров С.Н., Анисимова С.Ю. Непроницающая глубокая склерэктомия с коллагенопластикой. *Офтальмохирургия*. 1990; 3:44-46.
21. Анисимова С.Ю. Функциональные исходы и гипотензивный эффект непроницающей глубокой склерлимбэктомии с использованием стойкого к биодеструкции коллагенового дренажа в зоне операции. *Глаукома*. 2005; 2:36-41.
22. Егоров В.В., Бадогина С.П. Сравнительный анализ результатов хирургии глаукомы с помощью непроницающей глубокой склерэктомии и непроницающей глубокой склерэктомии с аллодренированием. *Офтальмохирургия*. 1993; 1:62-65.
23. Ходжаев Н.С., Ганковская Л.В., Нерсесов Ю.Э., Захидов А.Б. Клинико-функциональная оценка эффективности использования коллагеновых имплантов в хирургии первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома*. 2010; 2:19-24.
24. Mendrinos E., Mansouri K., Mermoud A., Shaarawy T. Long-term results of deep sclerectomy with collagen implant in exfoliative glaucoma. *J Glaucoma*. 2009; 18(5):361-367. doi:10.1097/IJG.0b013e3181879e4e
25. Wecker L. Sclerotomy simple et combinee. 1894; 25:112.
27. Chiazzaro D. Sur la resorption du magnuium metal por locil humain. *Am Oculist*. 1936; 173(9):689-702.
28. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Дроздова Г.А. и др. Патологические аспекты использования нового биологического материала ксенопласт в хирургическом лечении глаукомы. *Глаукома*. 2008; 2:40-45.
29. Еричев В.П., Асратян Г.К. Минишунтирование в хирургии глаукомы. *Глаукома*. 2012; 2:66-71.
30. Nyska A., Glovinsky Y., Belkin M., Epstein Y. Biocompatibility of the Ex-PRESS miniature glaucoma drainage device implant. *J Glaucoma*. 2003; 12(3):275-280.
31. Волкова Н.В., Юрьева Т.Н. Морфогенез путей оттока и оценка гипотензивного эффекта модифицированной имплантации минишунта Ex-PRESS. *Офтальмохирургия*. 2013; 3:66-71.
32. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю. Микродренирование с помощью Ex-PRESS мини-шунта как вариант выбора оперативного лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой продвинутой стадии болезни. *Офтальмология*. 2010; 7(1):23-28.
33. Jong L.A. The Ex-PRESS glaucoma shunt versus trabeculectomy in open-angle glaucoma: a prospective randomized study. *Advances Therapy*. 2009; 26(3):336-345.
34. Stein J.D., Herndon L.W., Brent-Bond J., Challa P. Exposure of Ex-PRESS Miniature Glaucoma Devices: case series and technique for tube shunt removal. *J Glaucoma*. 2007; 16(8):704-706.
35. Hueber A., Roters S., Jordan J.F., Konen W. Retrospective analysis of the success and safety of gold micro shunt implantation in glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2013; 13:35. doi:10.1186/1471-2415-13-35
36. Agnifili L., Costagliola C., Figus M. et al. Histological findings of failed gold micro shunts in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 250:143-149. doi:https://doi.org/10.1007/s00417-011-1778-6
37. Saheb H., Ahmed K. II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012; 23(2):96-104. doi: 10.1097/ICU.0b013e32834ff1e7
38. Vinod K., Gedde S.J. Clinical investigation of new glaucoma procedures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28(2):187-193. doi:10.1097/icu.0000000000000336
39. Malvankar-Mehta M.S., Iordanous Y., Chen Y.N. et al. iStent with phacoemulsification versus phacoemulsification alone for patients with glaucoma and cataract: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131770. doi:10.1371/journal.pone.0131770
40. Кумар В., Фролов М.А., Душина Г.Н., Божок Е.В., Беззаботнов А.И. Сегментарная дилатация шлеммова канала с помощью интраканального проволоочного стального спирального стента собственной конструкции в хирургии открытоугольной глаукомы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9:58-62.
41. Юмагулова А.Ф. Дренирование полостей глаза при послеожоговой и некоторых других вторичных глаукомах. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. Л.; 1981. 29 с.
16. Lapochkin V.I., Svirin A.V., Korchuganova E.A. Antiglaucoma operation — limbosclerectomy with valve drainage device of supraciliary space. *RMZH. Clinical Ophthalmology*. 2001; 2:60-65. (In Russ.).
17. Andreeva L.D., Kiseleva O.A., Kosakyan S.M., Bessmertnyj A.M., Hamidov E.G., Horoshilova-Maslova I.P. Experimental justification for the use of an autokeratic flap in fistulizing antiglaucomatous operations. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011; 4 (2):73-77. (In Russ.).
18. Hilkin A.M., Shekhter A.B. Collagen i yego primeneniye v meditsine. [Collagen and its use in medicine]. Moscow: Medicine Publ.; 1976. 256 p. (In Russ.).
19. Murata M. An experimental study of the outflow pathway of the aqueous humor after glaucoma surgery. *Acta Soc Ophthalmol Jap*. 1980; 84(9): 329-335.
20. Kozlov V.I., Bagrov S.N., Anisimova S.Yu. Non-penetrating deep sclerectomy with collagenoplasty. *Ophthalmosurgery*. 1990; 3:44-46. (In Russ.).
21. Anisimova S.Yu. Functional outcomes and hypotensive effect of non-penetrating deep sclerlimbectomy using biodegradation-resistant collagen drainage device in the operation area. *Glaucoma*. 2005; 2: 36-41. (In Russ.).
22. Egorov V.V., Badogina S.P. Comparative analysis of the results of glaucoma surgery using non-penetrating deep sclerectomy and non-penetrating deep sclerectomy with alloodrenation. *Ophthalmosurgery*. 1993; 1:62-65. (In Russ.).
23. Khodzhaev N.S., Gankovskaya L.V., Nersesov Yu.E., Zakhidov A.B. Clinical and functional assessment of the effectiveness of the use of collagen implants in primary open-angle glaucoma surgery. *Glaucoma*. 2010; 2:19-24. (In Russ.).
24. Mendrinos E., Mansouri K., Mermoud A., Shaarawy T. Long-term results of deep sclerectomy with collagen implant in exfoliative glaucoma. *J Glaucoma*. 2009; 18(5):361-367. doi:10.1097/IJG.0b013e3181879e4e
25. Wecker L. Sclerotomy simple et combinee. 1894; 25:112.
27. Chiazzaro D. Sur la resorption du magnuium metal por locil humain. *Am Oculist*. 1936; 173(9):689-702.
28. Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Drozdova G.A. et al. Pathophysiological aspects of the use of new biological material xenoplast in the surgical treatment of glaucoma. *Glaucoma*. 2008; 2:40-45. (In Russ.).
29. Yerichev V.P., Asratyan G.K. Mini-shunting in glaucoma surgery. *Glaucoma*. 2012; 2:66-71. (In Russ.).
30. Nyska A., Glovinsky Y., Belkin M., Epstein Y. Biocompatibility of the Ex-PRESS miniature glaucoma drainage device implant. *J Glaucoma*. 2003; 12(3):275-280.
31. Volkova N.V., Yureva T.N. Morphogenesis of outflow pathways and evaluation of the hypotensive effect of the modified implantation of Ex-PRESS mini-shunt. *Ophthalmosurgery*. 2013; 3:66-71. (In Russ.).
32. Kuroedov A.V., Ogorodnikova V.Yu. Micro-drainage device with Ex-PRESS mini-shunt as an option for surgical treatment of patients with primary open-angle glaucoma at advanced stages of the disease. *Ophthalmology*. 2010; 7 (1):23-28. (In Russ.).
33. Jong L.A. The Ex-PRESS glaucoma shunt versus trabeculectomy in open-angle glaucoma: a prospective randomized study. *Advances Therapy*. 2009; 26(3):336-345.
34. Stein J.D., Herndon L.W., Brent-Bond J., Challa P. Exposure of Ex-PRESS Miniature Glaucoma Devices: case series and technique for tube shunt removal. *J Glaucoma*. 2007; 16(8):704-706.
35. Hueber A., Roters S., Jordan J.F., Konen W. Retrospective analysis of the success and safety of gold micro shunt implantation in glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2013; 13:35. doi:10.1186/1471-2415-13-35
36. Agnifili L., Costagliola C., Figus M. et al. Histological findings of failed gold micro shunts in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 250:143-149. doi:https://doi.org/10.1007/s00417-011-1778-6
37. Saheb H., Ahmed K. II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012; 23(2):96-104. doi: 10.1097/ICU.0b013e32834ff1e7
38. Vinod K., Gedde S.J. Clinical investigation of new glaucoma procedures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28(2):187-193. doi:10.1097/icu.0000000000000336
39. Malvankar-Mehta M.S., Iordanous Y., Chen Y.N. et al. iStent with phacoemulsification versus phacoemulsification alone for patients with glaucoma and cataract: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131770. doi:10.1371/journal.pone.0131770
40. Kumar V., Frolov M.A., Dushina G.N., Bozhok E.V., Bezabotnov A.I. Segmented dilatation of the Schlemm canal using an intracanal steel wire spiral stent of its own design in open-angle glaucoma surgery. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2014; 9:58-62. (In Russ.).
41. Yumagulova A.F. Drainage device of the eye cavities in post-burn and some other secondary glaucoma. Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences. Leningrad; 1981: 29 p. (In Russ.).

42. Волков В.В., Ушаков Н.А., Юмагулова А.Ф. Способы оперативного лечения вторичной глаукомы при тяжелых ожогах глаз и их последствиях. *Военно-мед. журн.* 1981; 8: 9-41.
43. Demailly P., Kopel J., Kretz G. The Schocket tube in the treatment of irreducible congenital glaucoma. *Ophthalmologie.* 1988; 2(2):89-92.
44. Pourjavan S., Collignon N., De Groot V. STARFlo Glaucoma Implant: 12 month clinical results. *Acta Ophthalmologica.* 2013; 91:252. doi:10.1111/j.1755-3768.2013.3723.x
45. Животовский Д.С., Догa В.Р. Отдаленные наблюдения за больными глаукомой с дренажом передней камеры глаза пластмассовой трубкой. *Офтальмологический журнал.* 1970; 6:451-452.
46. Hoeh H., Vold S.D., Ahmed I.K. et al. Initial clinical experience with the CyPass micro-stent: safety and surgical outcomes of a novel supraciliary microstent. *J Glaucoma.* 2016; 25(1):106-112. doi:10.1097/jig.0000000000000134
47. Hoh H., Grisanti S., Grisanti S. et al. Two-year clinical experience with the CyPass micro-stent: safety and surgical outcomes of a novel supraciliary micro-stent. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2014; 231(4):377-381. doi:10.1055/s-0034-1368214
48. Рязанцева Т.В., Кравец Л.И. Эксплантодренаж с наноструктурированной поверхностью для хирургии рефрактерной глаукомы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2012; 1:71-77.
49. Molteno A.C., Bevin T.H., Herbison P., Houliston M.J. Otago glaucoma surgery outcome study: long-term follow-up of cases of primary glaucoma with additional risk factors drained by Molteno implants. *Ophthalmology.* 2001; 108(12): 2193-2200. doi:10.1016/s0161-6420(01)00836-3
50. Frank J.W., Perkins T.W., Kushner B.J. Ocular motility defects in patients with Krupin valve implant. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26(3):228-232.
51. Jong L.A. The Ex-PRESS glaucoma shunt versus trabeculectomy in open-angle glaucoma: a prospective randomized study. *Adv Ther.* 2009; 26(3):336-345. doi:10.1007/s12325-009-0017-6
52. Чеглаков Ю.А., Кадымова Ф.Э., Копеева С.В. Эффективность глубокой склерэктомии с применением дренажа из гидрогеля в отдаленном периоде наблюдения. *Офтальмохирургия.* 1990; 2:28-31.
53. Алексеев Б.Н., Кабанов И.Б. Силиконовый дренаж в лечении глаукомы с неоваскуляризацией радужки и иридокорнеального угла. *Вестник офтальмологии.* 1986; 4:12-15.
54. Agnifili L., Costagliola C., Figus M. et al. Histological findings of failed gold micro shunts in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 250:143-149.
55. Loscos-Arenas J., Parera-Arranz A., Romera-Romera P., Castellvi-Manent J., Sabala-Llopert A., de la Cámara-Hermoso J. Deep sclerectomy with a new nonabsorbable uveoscleral implant (Esnoper-Clip). 1-Year Outcomes. *J Glaucoma.* 2015; 24(6):421-425. doi:10.1097/IJG.0000000000000253
56. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Коломейцев М.Н. Базовые характеристики антиглаукоматозных дренажей. *Офтальмохирургия.* 2017; 4:80-86. doi:10.25276/0235-4160-2017-4-80-86
57. Багров С.Н., Могилевцев В.В., Перова Н.В., Макакова И.А. Экспериментальное обоснование применения сополимера коллагена в хирургическом лечении глаукомы. *Офтальмохирургия.* 2001; 3:24-29.
58. Papaconstantinou D., Georgalas I., Karmiris E. Trabeculectomy with OloGen versus trabeculectomy for the treatment of glaucoma: a pilot study. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(1):80-85.
59. Perez C.I., Mellado F., Jones A., Colvin R. Trabeculectomy combined with collagen matrix implant (Ologen). *J Glaucoma.* 2016; 26(1):54-55.
60. Еричев В.П., Хачатрян Г.К. Гликозаминогликановый матрикс в профилактике конъюнктивно-склерального рубцевания при синустрабекулектонии. *Национальный журнал глаукома.* 2018; 17(1):37-42.
61. Rosentreter A., Schild A.M., Jordan J.F. A prospective randomised trial of trabeculectomy using mitomycin C vs an ologen implant in open-angle glaucoma. *Eye (Lond.).* 2010; 24(9):1449-1457.
62. Vinod K., Gedde S.J. Clinical investigation of new glaucoma procedures. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017; 28(2):187-193.
63. Boey P.Y., Narayanaswamy A., Zheng C. et al. Imaging of blebs after phacotrabeculectomy with Ologen collagen matrix implants. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95(3):340-344. doi:10.1136/bjo.2009.177758
64. Murata M. An experimental study of the outflow pathway of the aqueous humor after glaucoma surgery. *Acta Soc Ophthalmol Jap.* 1980; 84(9): 329-335.
65. Rosentreter A., Schild A.M., Jordan J.F. et al. A prospective randomised trial of trabeculectomy using mitomycin C vs an ologen implant in open angle glaucoma. *Eye (Lond.).* 2010; 24(9):1449-1457. doi:10.1038/eye.2010.106
66. Патент РФ № 256255. Композитный пористый дренаж для хирургического лечения глаукомы. Черныш В.В., Ларионов П.М. Заявитель и патентообладатель ООО «Вертикаль-М»; Заявлено 30.04.2014. Опубликовано 10.09.2015. Бюллетень 2015; 25: 4.
42. Volkov V.V., Ushakov N.A., Yumagulova A.F. Methods of surgical treatment of secondary glaucoma with severe burns of the eyes and their consequences. *Voenno-med. zhurn.* 1981; 8:39-41. (In Russ.).
43. Demailly P., Kopel J., Kretz G. The Schocket tube in the treatment of irreducible congenital glaucoma. *Ophthalmologie.* 1988; 2(2):89-92.
44. Pourjavan S., Collignon N., De Groot V. STARFlo Glaucoma Implant: 12 month clinical results. *Acta Ophthalmologica.* 2013; 91:252. doi:10.1111/j.1755-3768.2013.3723.x
45. Zhivotovskij D.S., Doga V.R. Remote monitoring of patients with glaucoma with drainage device of the anterior chamber of the eye with a plastic tube. *Ophthalmological J.* 1970; 6:451-452. (In Russ.).
46. Hoeh H., Vold S.D., Ahmed I.K. et al. Initial clinical experience with the CyPass micro-stent: safety and surgical outcomes of a novel supraciliary microstent. *J Glaucoma.* 2016; 25(1): 106-112. doi:10.1097/jig.0000000000000134
47. Hoh H., Grisanti S., Grisanti S. et al. Two-year clinical experience with the CyPass micro-stent: safety and surgical outcomes of a novel supraciliary micro-stent. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2014; 231(4):377-381. doi:10.1055/s-0034-1368214
48. Ryazanceva T.V., Kravets L.I. Explantodrainage device with a nanostructured surface for refractory glaucoma surgery. *Bulletin of Siberian medicine.* 2012; 1:71-77. (In Russ.).
49. Molteno A.C., Bevin T.H., Herbison P., Houliston M.J. Otago glaucoma surgery outcome study: long-term follow-up of cases of primary glaucoma with additional risk factors drained by Molteno implants. *Ophthalmology.* 2001; 108(12): 2193-2200. doi:10.1016/s0161-6420(01)00836-3
50. Frank J.W., Perkins T.W., Kushner B.J. Ocular motility defects in patients with Krupin valve implant. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26(3):228-232.
51. Jong L.A. The Ex-PRESS glaucoma shunt versus trabeculectomy in open-angle glaucoma: a prospective randomized study. *Adv Ther.* 2009; 26(3):336-345. doi:10.1007/s12325-009-0017-6
52. Cheglakov Yu.A., Kadyanova F.E., Kopyayeva S.V. Efficiency of deep sclerectomy using hydrogel drainage device in the long-term observation period. *Oftal'mokhirurgiya.* 1990; 2:28-31. (In Russ.).
53. Alekseev B.N., Kabanov I.B. Silicone drainage device in the treatment of glaucoma with neovascularization of the iris and iridocorneal angle. *Vestnik oftalmologii.* 1986; 4:12-15. (In Russ.).
54. Agnifili L., Costagliola C., Figus M. et al. Histological findings of failed gold micro shunts in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 250:143-149.
55. Loscos-Arenas J., Parera-Arranz A., Romera-Romera P., Castellvi-Manent J., Sabala-Llopert A., de la Cámara-Hermoso J. Deep sclerectomy with a new nonabsorbable uveoscleral implant (Esnoper-Clip). 1-Year Outcomes. *J Glaucoma.* 2015; 24(6):421-425. doi:10.1097/IJG.0000000000000253
56. Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Kolomeyts M.N. Basic characteristics of anti-glaucomatous drains. *Oftal'mokhirurgiya.* 2017; 4:80-86. doi:10.25276/0235-4160-2017-4-80-86 (In Russ.).
57. Bagrov S.N., Mogilevtsev V.V., Perova N.V., Maklakova I.A. Experimental justification for the use of collagen copolymer in the surgical treatment of glaucoma. *Oftal'mokhirurgiya.* 2001; 3:24-29. (In Russ.).
58. Papaconstantinou D., Georgalas I., Karmiris E. Trabeculectomy with OloGen versus trabeculectomy for the treatment of glaucoma: a pilot study. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(1):80-85.
59. Perez C.I., Mellado F., Jones A., Colvin R. Trabeculectomy combined with collagen matrix implant (Ologen). *J Glaucoma.* 2016; 26(1):54-55.
60. Elichev V.P., Khachatryan G.K. Glycosaminoglycan matrix in the prophylaxis of conjunctival scleral scarring with sinusstrabeculectomy. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma.* 2018; 17(1):37-42. (In Russ.).
61. Rosentreter A., Schild A.M., Jordan J.F. A prospective randomised trial of trabeculectomy using mitomycin C vs an ologen implant in open-angle glaucoma. *Eye (Lond.).* 2010; 24(9):1449-1457.
62. Vinod K., Gedde S.J. Clinical investigation of new glaucoma procedures. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017; 28(2):187-193.
63. Boey P.Y., Narayanaswamy A., Zheng C. et al. Imaging of blebs after phacotrabeculectomy with Ologen collagen matrix implants. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95(3):340-344. doi:10.1136/bjo.2009.177758
64. Murata M. An experimental study of the outflow pathway of the aqueous humor after glaucoma surgery. *Acta Soc Ophthalmol Jap.* 1980; 84(9): 329-335.
65. Rosentreter A., Schild A.M., Jordan J.F. et al. A prospective randomised trial of trabeculectomy using mitomycin C vs an ologen implant in open angle glaucoma. *Eye (Lond.).* 2010; 24(9):1449-1457. doi:10.1038/eye.2010.106
66. RF patent No. 256255. Composite porous drainage device for surgical treatment of glaucoma. Chernykh V.V., Larionov P.M. Applicant and patent holder LLC «Vertikal'-M». Announced on 04.30.2014. Published 10.09.2015. Bulletin 2015; 25: 4. (In Russ.).

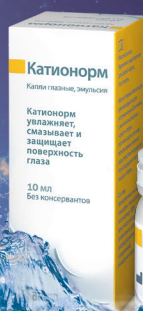
Поступила / Received / 10.02.2020

ДЕНЬ И НОЧЬ: СУХОСТЬ ПРОЧЬ!

УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ И НОЧЬЮ

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

Катионорм



Медицинское изделие.
РУ № РЗН 2013/783 04.07.2013

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

НЕ ВЛИЯЕТ
НА КАЧЕСТВО
КОНТАКТНЫХ
ЛИНЗ⁵



УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ,
БЕСПОКОЯЩЕЙ ЭПИЗОДИЧЕСКИ¹

Окутиарз®



Медицинское изделие.
РУ № РЗН 2015/2737 от 19.06.2015

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

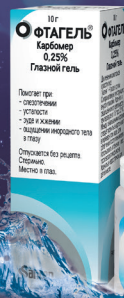
МОЖНО
ПРИМЕНЯТЬ
ПРИ НОШЕНИИ
КОНТАКТНЫХ
ЛИНЗ²



УВЛАЖНЕНИЕ НОЧЬЮ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ,
БЕСПОКОЯЩЕЙ ЭПИЗОДИЧЕСКИ¹

ОФТАГЕЛЬ®



РУ П N012493/01 от 28.09.2011

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



*Ясное зрение для жизни

**Офтагель® – победитель в номинации «Препарат выбора в составе комбинированного лечения синдрома «сухого глаза» по версии Russian Pharma Awards® 2018

1. Бржецкий В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике, Клиническая офтальмология. 2018, № 1
2. Инструкция по применению раствора офтальмологического увлажняющего Окутиарз®
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Офтагель®
4. По данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также открытых источников (официальных сайтов компаний, публикаций), март 2020
5. Инструкция по применению глазных капель Катионорм

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

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

PP-CATION-RU-0039

ПОЛНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЙ

ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ СЕТЧАТКИ



РЕТИНАЛАМИН®

- Тканеспецифичный биорегулятор с уникальным полипептидным составом^{1,2}
- Обладает интегративным ретинопротекторным и ангиопротекторным действием^{1,2}
- Имеет расширенный комплекс офтальмологических показаний¹

GEROPHARM.RU

gPh
ГЕРОФАРМ

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РЕТИНАЛАМИН®. Рег. уд. ЛС-000684 от 05.02.2016.
2. Трофимова С.В. Возрастные особенности регуляторного действия пептидов при пигментной дегенерации сетчатки (экспериментально-клиническое исследование // дисс. ...докт. мед. наук: 14.00.53; 14.00.08. — СПб, 2003. — 212 с.