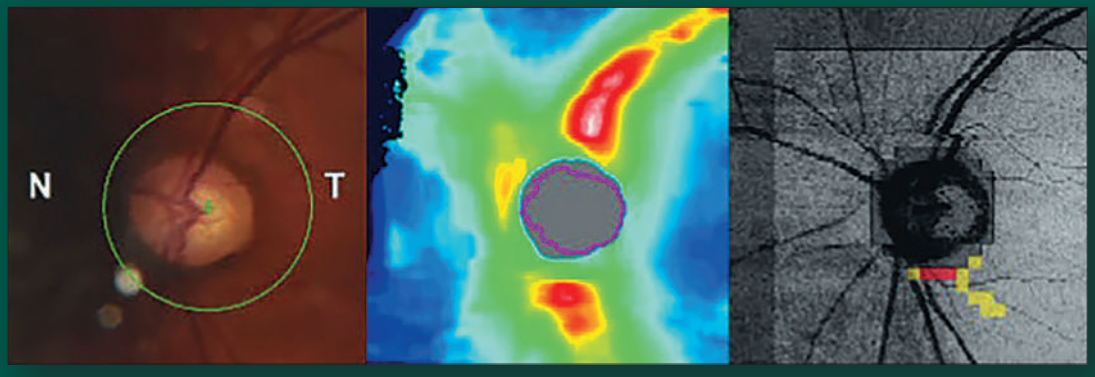
ISSN 2078-4104
ISSN online 2311-6862

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

National Journal of Glaucoma

№ 4 / Том 21 / 2022



В НОМЕРЕ:

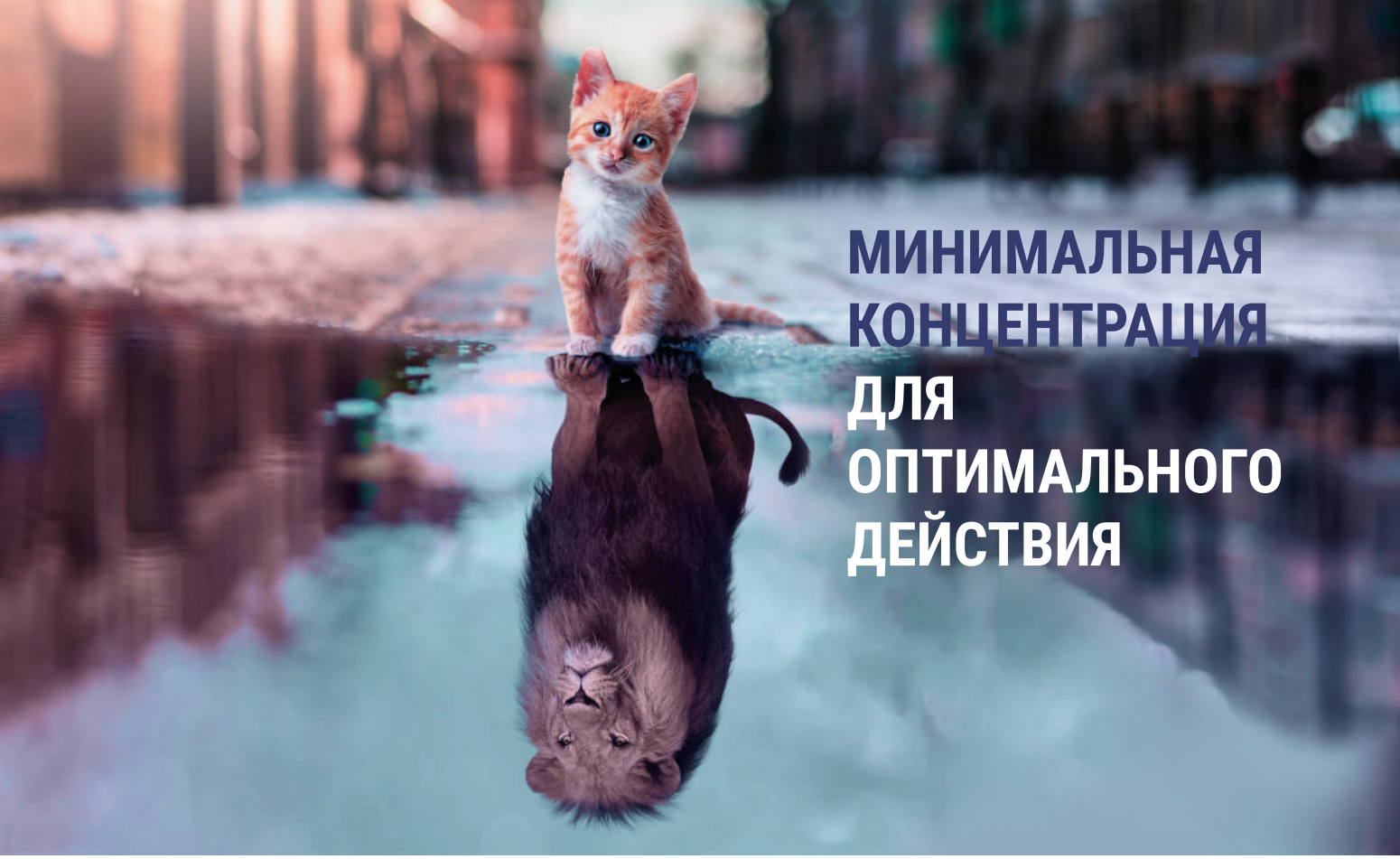
Особенности реакции на пилокарпин у пациентов с глаукомой низкого давления

Результаты микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с ранними стадиями первичной открытоугольной глаукомы

Корреляционный анализ морфофункциональных и иммунологических параметров у пациентов с первичной открытоугольной глаукомы

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Medical Research and Practice Journal



МИНИМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ДЛЯ ОПТИМАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

САНТАБРИМ®

бримонидин 0,1%

Снижает ВГД в среднем на 24,6%[1]

Обладает двойным механизмом действия[2]

- снижение образования внутриглазной жидкости;
- усиление оттока внутриглазной жидкости

Оказывает нейропротективное действие и способствует сохранению поля зрения[3,5,6]

Обладает лучшей переносимостью по сравнению с бримонидином 0,15% и 0,2%[1,4]

1. Bhatti A., Singh G. Efficacy of three different formulations of brimonidine for control of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: A 6-week randomized trial //Oman journal of ophthalmology. – 2018. – Т. 11. – №. 2. – С. 140. **2.** Инструкция по медицинскому применению препарат Сантабрим® **3.** В.П.Еричев, С.Ю. Петров и соавт. Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы // Клиническая офтальмология. Том 19, №2, 2019. С. 87-92.; **4.** Cantor L. B. et al. Safety and tolerability of brimonidine purite 0.1% and brimonidine purite 0.15%: a meta-analysis of two phase 3 studies //Current medical research and opinion. – 2009. – Т. 25. – №. 7. – С. 1615-1620. **5.** Nitta K. et al. The Effect of Brimonidine 0.1% on Disc Hemorrhage in Primary Open-Angle Glaucoma Patients //Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ). – 2020. – Т. 14. – С. 213. **6.** Yokoyama Y. et al. Effects of brimonidine and timolol on the progression of visual field defects in open-angle glaucoma: a single-center randomized trial //Journal of glaucoma. – 2019. – Т. 28. – №. 7. – С. 575.

SENTISS
Ясный взгляд в будущее

115432 МОСКВА, ПРОЕКТИРУЕМЫЙ 4062-Й ПРОЕЗД, Д. 6, СТР. 16, ЭТАЖ 4, КОМ. 12
WWW.SENTISS.RU ТЕЛ.: +7 (495) 229-7663 E-MAIL: SENTISS@SENTISS.RU

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

«Национальный журнал глаукома»
Номер 4, том 21, 2022 год

Научно-практический журнал, издается с 2002 года. 4 выпуска в год.

Журнал публикует статьи по различным исследованиям в области физиологии и патологии внутриглазного давления, а также сопутствующей офтальмопатологии.

ISSN 2078-4104 (print), ISSN 2311-6862 (online).

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

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Российской академии медицинских наук (119021, Москва г., ул. Россолимо, д. 11, к. А, Б).

Журнал включен в Перечень ВАК Российской Федерации и в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

Главный редактор Профессор Еричев В.П.

Заместитель главного редактора
К.м.н. Антонов А.А.

Ответственный секретарь Михалев А.А.

Члены редколлегии
Академик РАН, профессор Аветисов С.Э. *(Москва)*
Профессор Алексеев И.Б. *(Москва)*
Профессор Алиев А.Г.-Д. *(Махачкала)*
Профессор Алексеев В.Н. *(С.-Петербург)*
Член-корр. КазНАН, профессор Ботабекова Т.К. *(Казахстан)*
Доцент Брежнев А.Ю. *(Курск)*
Профессор Бржеский В.В. *(С.-Петербург)*
Член-корр. НАМН, профессор Веселовская З.Ф. *(Украина)*
Профессор Денис Ф. *(Франция)*
Профессор Егоров Е.А. *(Москва)*
Профессор Касимов Э.М. оглы *(Азербайджан)*
Профессор Куроедов А.В. *(Москва)*
Профессор Курышева Н.И. *(Москва)*
Профессор Лебедев О.И. *(Омск)*
Д.м.н. Лоскутов И.А. *(Москва)*
Академик РАН, профессор Мошетова Л.К. *(Москва)*
Член-корр. НАМН, профессор Пасечникова Н.В. *(Украина)*
Профессор Пинто Л.А. *(Португалия)*
Профессор Страхов В.В. *(Ярославль)*
Профессор Тигесен Д. *(Дания)*
Профессор Фламер Дж. *(Швейцария)*
Профессор Холло Г. *(Венгрия)*
Приват-доцент Шаарави Т. *(Швейцария)*

Литературный редактор К.м.н. Волжанин А.В.

Перевод Михалев А.А.

С предложениями о размещении рекламы звонить по телефону: +7 (917) 541-70-73.

Все рекламные материалы публикуются в соответствии с рекламной политикой журнала.

Охраняется законом РФ №5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года. Контент распространяется под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Дата выхода журнала: ноябрь 2022.

Тираж 1000 экз.

Журнал изготовлен в ООО «Издательство «Апрель».

© «Национальный журнал глаукома», 2022

Адрес редакции:
ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11
Тел.: +7 (916) 113-34-11. E-mail: v.erichev@yandex.ru
http://www.glaucomajournal.ru

Адрес издательства:
ООО «Издательство «Апрель»
107023 Москва, площадь Журавлева, д. 10, оф. 212.
Тел.: 8 (495) 640-32-24. E-mail: aprilpublish@mail.ru

Отпечатано в типографии ООО «Служба печати».
107023, г. Москва, пл. Журавлева, дом 10, оф. 12

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Котелин В.И., Зуева М.В., Балацкая Н.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н., Цапенко И.В.
Корреляционный анализ морфофункциональных и иммунологических параметров у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы 3

Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В., Курсакова Ю.В., Мускатина Е.В.
Некоторые аспекты формирования фильтрационных подушек у больных с первичной открытоугольной глаукомой после непроникающей глубокой склерэктомии 13

Иошин И.Э., Толчинская А.И., Ракова А.В., Максимов И.В.
Результаты микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с ранними стадиями первичной открытоугольной глаукомы..... 22

Степанова Е.А., Лебедев О.И.
Особенности реакции на пилокарпин у пациентов с глаукомой низкого давления 29

Дмитриева А.Л., Мясникова В.В., Авакимян Р.А., Хутим Т.Р., Закараия Т.Г.
Влияние ингибиторов ангиогенеза на течение послеоперационного периода при имплантации клапана Ахмеда у пациентов с неоваскулярной глаукомой 37

Обзоры литературы

Ивачёв Е.А.
Особенности хирургии катаракты и послеоперационного периода у пациентов с глаукомой (сообщение 2) 48

Мовсисян А.Б., Егоров А.Е., Куроедов А.В.
Эффективность микроинвазивной хирургии глаукомы (обзор международного опыта) 56

Оганезова Ж.Г., Кадышев В.В., Егоров Е.А.
Наследственные глаукомы: клинико-генетическая характеристика..... 65

Фомин Н.Е., Куроедов А.В.
Факторы развития рефрактерной формы первичной открытоугольной глаукомы (часть 1) 79

Фото на обложке:

ОКТ глаза с признаками начальной глаукомной оптиконейропатии

«National Journal of Glaucoma»
«Natsional'nyi zhurnal glaukoma»
No. 4, Vol. 21, 2022
Medical research and practice journal, published quarterly since 2002.
The journal publishes articles concerning research on physiological and pathological aspects of intraocular pressure and associated ophthalmic pathology.
ISSN 2078-4104 (print), ISSN 2311-6862 (online).
Registered in the Federal Service for monitoring communications, information technology and mass communications (Roskomnadzor) under the number «ПИ ФС77-55297», 04.09.2013.
Founder: Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Eye Diseases" of Russian Academy of Medical Sciences (119021, Moscow, Rossolimo str., 11, bld. A, B)
The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals and Russia's Scientific Electronic Library database.

Editor-in-chief Valeriy P. Erichev – Professor
Assisting Editor Alexey A. Antonov – Candidate of Medical Sciences
Executive Secretary Alexey A. Mikhalev
Editorial board:
Sergey E. Avetisov – Member of the Russian Academy of Sciences, Professor *(Moscow)*
Igor B. Alekseev – Professor *(Moscow)*
Abdul-Gamid D. Aliev – Professor *(Makhachkala)*
Vladimir N. Alekseev – Professor *(St. Petersburg)*
Turgunsul K. Botabekova – Corresponding Member of the Kazakhstan Academy of Sciences, Professor *(Kazakhstan)*
Andrey Yu. Brezhnev – Associate Professor *(Kursk)*
Vladimir V. Brzheskiy – Professor *(St. Petersburg)*
Zoya F. Veselovskaya – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences, Professor *(Ukraine)*
Philippe Denis – Professor *(France)*
Evgeny A. Egorov – Professor *(Moscow)*
Rasim M. oğlu Qasımov – Professor *(Azerbaijan)*
Alexandr V. Kuroedov – Professor *(Moscow)*
Natalia I. Kurysheva – Professor *(Moscow)*
Oleg I. Lebedev – Professor *(Omsk)*
Igor A. Loskutov – Doctor of Medical Sciences *(Moscow)*
Larisa K. Moshetova – Member of the Russian Academy of Sciences, Professor *(Moscow)*
Natalia V. Pasechnikova – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences, Professor *(Ukraine)*
Luis Abegao Pinto – Professor *(Portugal)*
Vladimir V. Strakhov – Professor *(Yaroslavl)*
John Thygesen – Professor *(Denmark)*
Josef Flammer – Professor *(Switzerland)*
Gábor Holló – Professor *(Hungary)*
Tarek Shaarawy – Privat Docent *(Switzerland)*
Literary Editor Andrey V. Volzhanin – Candidate of Medical Sciences
Translation by Alexey A. Mikhalev

Tel. for advertising proposals: +7 (917) 541-70-73.
All advertising materials are published in accordance with the advertising policy.
Protected by the Russian Federal Law RF №5351-1 "On author and Related Rights" dated July 9, 1993. Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Printed in November 2022.
Circulation 1000 copies.
Published by the LLC «Publishing house «April».
© «Natsional'nyi zhurnal glaukoma», 2022

Editorial Office:
FSBIS "Krasnov Research Institute of Eye Diseases"
119021, Moscow, 11A Rossolimo str.
Tel.: +7 (916) 113-34-11. E-mail: v.erichev@yandex.ru
https://glaucomajournal.ru/en/
Publisher:
LLC «Publishing house «April»
107023, Moscow, 10 Zhuravleva square, office 212
Tel.: +7 (495) 640-32-24. E-mail: aprilpublish@mail.ru
Printed by LLC «Print service»
107023, Moscow, 10 Zhuravleva square, office 12

CONTENTS

Original articles

Kotelin V.I., Zueva M.V., Balatskaya N.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V.
Correlation analysis of morphofunctional and immunological parameters in patients with advanced stages of primary open-angle glaucoma 3

Iureva T.N., Malysheva Ju.V., Kursakova Ju.V., Muskatina E.V.
Some aspects of filtering bleb formation in patients with primary open-angle glaucoma after non-penetrating deep sclerectomy 13

Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Rakova A.V., Maksimov I.V.
Results of micropulse cyclophotocoagulation in patients with early stages of primary open-angle glaucoma 22

Stepanova E.A., Lebedev O.I.
Types of reaction to pilocarpine in patients with low-tension glaucoma 29

Dmitrieva A.L., Myasnikova V.V., Avakimyan R.A., Hutim T.R., Zakaraiya T.G.
Impact of angiogenesis inhibitors on the postoperative course of Ahmed valve implantation in patients with neovascular glaucoma 37

Literature reviews

Ivachev E.A.
Features of cataract surgery and the postoperative period in patients with glaucoma (part 2) 48

Movsisyan A.B., Egorov A.E., Kuroedov A.V.
Effectiveness of minimally invasive glaucoma surgery (review of international experience) 56

Oganezova Zh.G., Kadyshev V.V., Egorov E.A.
Hereditary glaucoma: clinical and genetic characteristics 65

Fomin N.E., Kuroyedov A.V.
Factors in the development of refractory primary open-angle glaucoma (part 1) 79

Cover photos:

OCT of the eye with early signs of optic neuropathy

Национальный журнал глаукома
2022, Т. 21, № 4, стр. 3-12

National Journal of Glaucoma
2022, Vol. 21, № 4, pp. 3-12

УДК 617.7-007.681-07

https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-4-3-12

Корреляционный анализ морфофункциональных и иммунологических параметров у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы

Котелин В.И., научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова; orcid.org/0000-0003-4675-9648

Зуева М.В., д.б.н., профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова; orcid.org/0000-0002-0161-5010

Балацкая Н.В., к.б.н., начальник отдела иммунологии и вирусологии; orcid.org/0000-0001-8007-6643

Петров С.Ю., д.м.н., начальник отдела глаукомы; orcid.org/0000-0001-6922-0464

Журавлева А.Н., к.м.н., научный сотрудник отдела глаукомы; orcid.org/0000-0001-8381-2124

Цапенко И.В., к.б.н., главный специалист отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова. orcid.org/0000-0002-0148-8517

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, *105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19.*

Финансирование: *авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.*
Конфликт интересов: *отсутствует.*

Для цитирования: Котелин В.И., Зуева М.В., Балацкая Н.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Корреляционный анализ морфофункциональных и иммунологических параметров у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(4):3-12.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить корреляционные взаимосвязи между данными иммунологических исследований и показателей электроретинографии (ЭРГ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МЕТОДЫ. Ранее нами было выполнено мультимодальное исследование пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы, включающее электроретинографию, морфометрические и иммунологические исследования. В настоящей работе проведен корреляционный анализ данных иммунологических и морфофункциональных исследований у больных с продвинутыми стадиями ПОУГ. Проанализированы результаты исследований 35 пациентов (35 глаз), в том числе 19 женщин и 16 мужчин, в двух группах: 1 — с развитой (12 больных, 12 глаз), и 2 — далекозашедшей стадией ПОУГ (23 пациента, 23 глаза). Средний возраст исследуемых составил 64,2±6,5 лет. Внутриглазное давление было компенсировано у всех обследуемых. Для вычисления линейной зависимости между непрерывными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В подгруппе с развитой глаукомой выявлены достоверные корреляции «заметной» силы (по шкале Чеддока) между параметрами паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) и фотопического негативного ответа (ФНО) и уровнем VEGF-A в сыворотке крови (СК), EGF в слезной жидкости (СЖ) и внутриглазной жидкости (ВГЖ); и взаимосвязи «высокой» силы – для концентраций EGF и TGF-β2 в ВГЖ. В группе больных с далекозашедшей ПОУГ выявлены корреляции «умеренной» силы для параметров ПЭРГ и ФНО и содержания IL-1RA в СЖ, и «заметная» корреляция экспрессии TGF-β2 в ВГЖ с амплитудой ФНО от изолинии. У пациентов со развитой стадией глаукомы уровни содержания MIP-1β/CCL4 в СЖ, IL-1RA в ВГЖ коррелируют с толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), а концентрации EGF в СЖ и ВГЖ — с толщиной СНВС. В группе с далекозашедшей ПОУГ обнаружены корреляции «умеренной» силы для уровня экспрессии TNF-α, IL-8/CXCL8 в СЖ и толщины СНВС и «заметной» силы — для содержания IP-10/CXCL10, HGF/SF, TGF-β2 в ВГЖ и толщины СНВС и слоя ГКС.

Для контактов:

Котелин Владислав Игоревич, e-mail: vladislavkotelin@ya.ru

Статья поступила: 04.06.2022
Принята в печать: 23.06.2022

Article received: 04.06.2022
Accepted for printing: 23.06.2022

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Сопоставление результатов электроретинографии, ОКТ и уровня цитокинов разнообразного биологического действия в СК, СЖ и ВГЖ подтверждают клинически значимую информативность параметров ПЭРГ и ФНО и показателей иммунологических исследований как маркеров продвинутых стадий ПОУГ и позволяют выделить EGF в качестве наиболее перспективного патогенетически ориентированного иммунологического маркера II и III стадии глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электроретинография, оптическая когерентная томография, иммунологические исследования, продвинутые стадии первичной открытоугольной глаукомы, цитокины, нейровоспаление.

ORIGINAL ARTICLE

Correlation analysis of morphofunctional and immunological parameters in patients with advanced stages of primary open-angle glaucoma

Kotelin V.I., Researcher at the Department of Clinical Physiology of Vision named after S.V. Kravkov; orcid.org/0000-0003-4675-9648

Zueva M.V., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Clinical Physiology of Vision named after S.V. Kravkov; orcid.org/0000-0002-0161-5010

Balatskaya N.V., Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Immunology and Virology; orcid.org/0000-0001-8007-6643

Petrov S.Yu., Dr. Sci. (Med.), Head of the Glaucoma Department; orcid.org/0000-0001-6922-0464

Zhuravleva A.N., Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Glaucoma Department; orcid.org/0000-0001-8381-2124

Tsapenko I.V., Cand. Sci. (Biol.), Chief Specialist of the Department of Clinical Physiology of Vision named after S.V. Kravkov. orcid.org/0000-0002-0148-8517

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, *14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russian Federation, 105062.*

Funding: *the authors received no specific funding for this work.*
Conflicts of Interest: *none declared.*

For citations: Kotelin V.I., Zueva M.V., Balatskaya N.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Correlation analysis of morphofunctional and immunological parameters in patients with advanced stages of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2022; 21(4):3-12.

Abstract

PURPOSE. To study the correlations between the immunological data and the indicators of electroretinography (ERG) and optical coherence tomography (OCT) in patients with advanced stages of primary open-angle glaucoma (POAG).

METHODS. Previously, we conducted a multimodal study of patients with advanced stages of glaucoma involving ERG, morphometric and immunological studies. In this new study we performed a correlation analysis of the immunological and morphofunctional data of patients with advanced stages of POAG. The study included 35 patients (35 eyes), among them 19 women and 16 men, who were divided into two groups: group 1 — stage II POAG (12 patients, 12 eyes), and group 2 — stage III POAG (23 patients, 23 eyes). The average age of the subjects was 64.2±6.5 years. Intraocular pressure was compensated in all study patients. The Pearson's correlation coefficient was used to calculate the linear relationship between continuous features.

RESULTS. In the subgroup with stage II POAG significant correlations of moderate strength (according to the Chaddock scale) were found between the parameters of pattern ERG (PERG) and photopic negative response (PhNR) and the level of VEGF-A in the blood serum (BS), EGF in the tear fluid (TF) and aqueous humor (AH); strong correlations — for the concentrations of EGF and TGF-β2 in the AH. In group 2, moderate correlations between PERG and PhNR parameters and the level of IL-1RA in the TF were found, as well as moderate correlation of TGF-β2 expression in the AH with PnHR amplitude from the baseline. In patients with stage II glaucoma, the levels of MIP-1β/CCL4 in the TF, IL-1RA in the intraocular fluid correlated with the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and retinal ganglion cell layer (GCL), while the EGF in the TF and AH correlated with RNFL thickness. In the group with stage III POAG, correlations of moderate strength were found for the expression level of TNF-α, IL-8/CXCL8 in the TF and RNFL thickness, and strong correlations — for the level of IP-10/CXCL10, HGF/SF, TGF-β2 in AH and the thickness of RNFL and GCL.

CONCLUSION. Comparison of ERG, OCT findings and the level of cytokines of various biological effects in the BS, TF and AH confirmed the high informativeness of PERG and PhNR indicators and immunological data as markers of advanced stages of POAG, and allow EGF to be considered as the most promising pathogenetically oriented immunological marker of II and III stages of glaucoma.

KEYWORDS: electroretinography, optical coherence tomography, immunological studies, advanced stages of primary open-angle glaucoma, cytokines, neuroinflammation.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — прогрессирующее хроническое нейродегенеративное заболевание, которое является основной причиной необратимой слепоты и слабовидения в мире [1]. Это позволяет рассматривать ее как социально значимое заболевание.

ПОУГ относится к гетерогенной группе заболеваний с многофакторной патофизиологией. Множество факторов, действующих на тела ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), их дендриты и аксоны приводит к развитию глаукомной оптиконейропатии (ГОН) и гибели ГКС [2]. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) и сосудистая дисрегуляция способствуют начальному инсульту, ведущему к нарушению аксоплазматического тока в аксонах ГКС в решетчатой пластинке, изменению микроциркуляции зрительного нерва, изменениям нейроглии и соединительной ткани [3]. Ко вторичным факторам относят эксайтотоксическое повреждение, вызванное избыточным количеством глутамата во внеклеточном пространстве, окислительное повреждение, вызванное перепроизводством оксида азота и других активных форм кислорода, и многие другие факторы. Дисфункция и гибель ГКС, приводящая к необратимой потере зрения, является конечным результатом сложного взаимодействия множества этих факторов, но не каждого из них по отдельности [4].

Полиморфизм симптоматики глаукомы, многофакторность патогенеза, латентное течение ранних стадий приводят к трудностям оценки тяжести глаукомного процесса и прогноза прогрессирования. Поэтому разработка биомаркеров специфических изменений сетчатки, характерных не только для ранних, но и продвинутых стадий ПОУГ, актуальна и имеет особое значение для диагностики, прогноза и эффективной терапии.

До настоящего времени, многие пациенты обращаются к офтальмологу уже на II или III стадии болезни, когда значительная часть нервных волокон безвозвратно потеряна. Современные методы терапии глаукомы, направленные, в первую очередь, на снижение повышенного ВГД, показали высокую эффективность при ГОН, но они не гарантируют остановку прогрессирования ПОУГ и сохранность зрительных функций. Ожидается, что разработка новых фармакологических средств, обладающих нейропротекторным действием, улучшит терапевтические возможности. При этом актуальны исследования, учитывающие множественность факторов, участвующих в патофизиологии повреждения нейронов при глаукоме. Более того, эти факторы важно принимать во внимание также при определении биомаркеров развитой и далекозашедшей стадий для объективной оценки.

Текущие концепции патогенеза ПОУГ включают механическую [5], сосудистую [6], генетическую [7] и другие теории развития заболевания. Получены доказательства участия иммунологических механизмов, неспецифического иммунного ответа и нейровоспаления в развитии и прогрессировании глаукомы [8]. Показано, что одним из ключевых факторов хронического дегенеративно-дистрофического воспаления при ПОУГ является нарушение цитокинового статуса [9]. Бóльшая часть представленных в литературе данных описывает иммунологические аспекты патогенеза ПОУГ на основании ограниченного количества изучаемых параметров и без сопоставления с данными инструментальных и объективных функциональных методов исследований [10].

В работе Слеповой О.С. и соавт. выявлены значимые сдвиги в цитокиновом профиле на местном и системном уровнях у пациентов с подозрением на ПОУГ и начальной глаукомой. Установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между содержанием цитокинов на локальном уровне и специфическими изменениями показателей оптической когерентной томографии (ОКТ) и компьютерной периметрии у пациентов с подозрением на глаукому и с начальной стадией болезни [11]. В нашей недавней работе были определены системные и локальные сдвиги содержания цитокинов различного биологического действия в развитой и далекозашедшей стадии ПОУГ [12].

Многочисленные факторы, влияющие на развитие глаукомы, должны неизбежно отражаться на результатах разноплановых (инструментальных и лабораторных) диагностических тестов. С другой стороны, знание ассоциаций между показателями разных исследований способствует расширению представлений о факторах патогенеза заболевания, повышению точности и надежности диагностических критериев объема поражения зрительного нерва. Поэтому в современных диагностических исследованиях все чаще применяется мультимодальный подход. Наибольшее внимание исследователей до настоящего времени было сосредоточено на выявлении признаков, характеризующих доклинические изменения у лиц с подозрением на ПОУГ и начальной стадией глаукомы. Так, Кирилловой М.О. и соавт. недавно описаны сочетанные морфофункциональные изменения, специфические для ранних, доклинических изменений сетчатки [13].

Ранее нами были установлены клинически значимые электрофизиологические и морфометрические признаки продвинутых стадий глаукомы, включающие специфические изменения амплитуды и пиковой латентности паттерн-электроретинографии (ПЭРГ) и фотопического негативного ответа (ФНО), изменения толщины слоя комплекса ГКС макулярной области, а также показаны их корреляционные взаимосвязи [14, 15].

Учитывая многофакторный патогенез ПОУГ, для повышения объективности информации о различных аспектах поражения ГКС и выбора оптимальной индивидуальной терапевтической стратегии у конкретных пациентов целью данной работы было изучить корреляционные взаимосвязи между данными иммунологических исследований и показателями электроретинографии и ОКТ у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ.

Материал и методы

В предыдущих исследованиях нами были выполнены мультимодальные исследования пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы, которые включали ЭРГ с регистрацией транзиентной и стационарной ПЭРГ и ФНО, ОКТ с оценкой толщины комплекса ГКС в макулярной области сетчатки и иммунологические исследования с мультиплексным и иммуноферментным анализом слезной жидкости (СЖ), внутриглазной жидкости (ВГЖ) и сыворотки крови (СК) [12, 14, 15].

В настоящей работе проведен корреляционный анализ полученных ранее данных иммунологических и морфофункциональных исследований.

Общее количество пациентов, результаты комплексного исследования которых были включены в анализ, составило 35 человек (35 глаз), в том числе 19 женщин и 16 мужчин, разделенных на две группы.

Средний возраст исследуемых составил 64,2±6,5 лет. В первую группу были включены 12 больных (12 глаз) с развитой стадией ПОУГ (II стадия), во вторую — 23 пациента (23 глаза) с далекозашедшей стадией глаукомы (III стадия). Для исследования взаимосвязей уровня иммуномедиаторов в ВГЖ с показателями электрофизиологических исследований (ЭФИ) и ОКТ в статистический анализ включены данные меньшего количества пациентов: 9 человек (9 глаз) первой группы и 16 пациентов (16 глаз) второй группы.

Критериями включения явились: начальная сенильная катаракта, миопия слабой степени, максимальная корригированная острота зрения от 0,5 и выше. Критерии исключения включали: миопию средней или высокой степени, наличие сопутствующих нарушений зрительной системы и тяжелых соматические заболеваний в анамнезе.

Все обследуемые пациенты находились на местном гипотензивном режиме: фиксированная комбинация бета-блокатора и ингибитора карбоангидразы (тимолол малеат 0,5% и бринзоламид 1% 2 раза в сутки) и латанопрост 0,005% 1 раз в день. ВГД (P_0) было компенсировано у всех обследуемых больных и не превышало верхней границы «давления цели» согласно «Национальному руководству по глаукоме» [16]. У пациентов группы 1 ВГД составило 16,1±0,8 мм рт.ст, в группе 2 — 12,1±0,9 мм рт.ст.

Статистический анализ данных выполнен с помощью электронных таблиц Microsoft Office Exel 2016 (Microsoft, США) и программ Statistica v. 13.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS 22 (IBM, США). Для вычисления линейной зависимости между непрерывными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона. Степень показателя тесноты связи между параметрами качественно оценивали по шкале Чеддока (0,1–0,3 — слабая, 0,3–0,5 — умеренная, 0,5–0,7 — заметная, 0,7–0,9 — высокая, 0,9–0,99 — весьма высокая). Различия считали значимыми в случае, если уровень значимости для соответствующих критериев составлял $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Корреляции данных ЭФИ и показателей продукции цитокинов различного биологического действия на системном и локальном уровнях

В первой группе пациентов (развитая стадия ПОУГ) корреляционный анализ выявил статистически значимые «заметные» и «высокие» взаимосвязи функциональных параметров и показателей содержания иммуномедиаторов *(табл. 1)*. На II стадии глаукомы амплитуда стационарной ПЭРГ на стимул 0,8° обратно коррелировала с уровнем экспрессии VEGF-A ($r=-0,59$, $p<0,05$) на системном уровне и TGF-β2 ($r=-0,71$; $p<0,05$) в ВГЖ. Эти данные говорят о снижении импульсной активности деполяризующихся на свету ON-ГКС при повышении продукции данных факторов. В развитой стадии ПОУГ обнаружена обратная корреляция амплитуды стационарной ПЭРГ в ответах на крупный паттерн с угловым размером 16° и уровня фактора роста EGF в ВГЖ ($r=-0,77$, $p<0,05$).

Установлена прямая взаимосвязь между удлинением пиковой латентности компонента N95 в ПЭРГ на стимул 0,8°, отражающей функциональную сохранность аксонов и дендритов ГКС, и повышением продукции EGF в СК ($r=0,65$, $p<0,05$).

Уменьшение амплитуды ФНО, рассчитанной от изолинии, на вспышку 1,5 кд×сек/м^2 коррелировало со снижением концентрации EGF в СЖ ($r=-0,61$; $p<0,05$), что позволяет предположить зависимость между функциональной сохранностью импульсных нейронов внутренней сетчатки (ГКС и амакриновых клеток) и уровнем содержания EGF в слезе.

У больных с развитой ПОУГ найдена также обратная взаимосвязь уровня EGF в ВГЖ и амплитуды ФНО, рассчитанной от пика b-волны, на вспышку 3,0 кд×сек/м^2 ($r=-0,68$, $p<0,05$).

Во второй группе пациентов (далекозашедшая стадия ПОУГ) установлены достоверные «умеренные» и «заметные» корреляции параметров ЭФИ и иммунологических исследований. Выявлена прямая взаимосвязь между увеличением пиковой латентности компонента N95 транзиентной ПЭРГ

Таблица 1. **Корреляционный анализ параметров ЭФИ (ПЭРГ и ФНО) и уровня содержания цитокинов в СК, СЖ, ВГЖ пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ.**

Table 1. ***Correlation analysis of ERG parameters (PERG and PhNR) and the level of cytokines in the blood serum, tear fluid of patients with advanced stages of POAG.***

Среда *Biological liquid*	Цитокин *Cytokine*	Параметры ЭРГ / *Parameters of ERG*				
		Амплитуда стационарной ПЭРГ *The amplitude of steady-state PERG*		L, N95	ФНО-z PhNR-z	ФНО-b PhNR-b
		0,8°	16°	0,8°	1,5 кд×сек/м²	3,0 кд×сек/м²
СК *Blood serum*	VEGF-A	r=-0,59* II стадия ПОУГ *stage II POAG*	–	–	–	–
СЖ *Tear fluid*	IL-1RA	–	–	r=0,42* III стадия ПОУГ *stage III POAG*	–	r=-0,48* III стадия ПОУГ *stage III POAG*
	EGF	–	–	r=0,65* II стадия ПОУГ *stage II POAG*	r=-0,61* II стадия ПОУГ *stage II POAG*	–
ВГЖ *Aqueous humor*	EGF	–	r=-0,77* II стадия ПОУГ *stage II POAG*	–	–	r=-0,68* II стадия ПОУГ *stage II POAG*
	TGF-β2	r=-0,71* II стадия ПОУГ *stage II POAG*	–	–	r=-0,52* III стадия ПОУГ *stage III POAG*	–

Примечание: *p<0,05; r — коэффициент корреляции Пирсона; L — пиковая латентность N95 компонента транзиентной ПЭРГ; ФНО-z — амплитуда ФНО от изолинии; ФНО-b — амплитуда ФНО от пика b-волны.

Note: *p<0.05; r — the Pearson correlation coefficient; L — the peak latency of the N95 component of the transient PERG; PhNR-z — the PhNR amplitude from the baseline; PhNR-b — the PhNR amplitude from the b-wave peak.

на стимул углового размера 0,8° и нарастанием содержания IL-1RA в СЖ (r=0,42, p<0,05). Также у пациентов этой группы выявлена обратная корреляционная взаимосвязь амплитуды ФНО от изолинии в ЭРГ на вспышку 1,5 кд×сек/м² с уровнем содержания TGF-β2 в ВГЖ (r=-0,52, p<0,05). Показано, что повышение уровня рецепторного антагониста IL-1β — IL-1RA в СЖ коррелирует с уменьшением амплитуды ФНО, рассчитанной от пика b-волны, в ЭРГ на вспышку максимальной силы (3,0 кд×сек/м²) по протоколу ISCEV.

Таким образом, для развитой стадии глаукомы обнаружены достоверные корреляции «заметной» силы по шкале Чеддока для содержания VEGF-A в СК, EGF в СЖ и ВГЖ; и корреляции «высокой» силы — для содержания EGF и TGF-β2 в ВГЖ с изменением амплитудных и временных параметров ПЭРГ и ФНО. У пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ установлены корреляции «умеренной» силы для ЭФИ-параметров и содержания IL-1RA в СЖ, и «заметная» корреляция уровня экспрессии TGF-β2 в ВГЖ с амплитудой ФНО от изолинии.

Корреляции показателей ОКТ и уровней продукции цитокинов различного биологического действия в СК, ВГЖ и СЖ

В первой группе больных с развитой ПОУГ обнаружены обратные корреляционные взаимосвязи между толщиной слоя нервных волокон сетчатки (CHBC) в височном секторе парафовеа и уровнем продукции цитокинов MIP-1β/CCL4 (r=-0,60; p<0,05) в СЖ и EGF (r=-0,76; p<0,05) в ВГЖ *(табл. 2)*. Результаты корреляционного анализа говорят, что при нарастании концентрации EGF в СЖ толщина CHBC в височном секторе перифовеа уменьшается (r=-0,73; p<0,05). Также установлена отрицательная взаимосвязь толщины слоя ГКС в верхнем секторе парафовеа и уровня экспрессии IL-1RA в ВГЖ (r=-0,76; p<0,05).

У больных с III стадией ПОУГ обнаружены отрицательные корреляционные взаимосвязи между толщиной CHBC в височном секторе парафовеа и содержанием цитокинов IL-8/CXCL8 в СЖ, IP-10/CXCL10 и HGF/SF в ВГЖ. В этой же группе пациентов с далекозашедшей ПОУГ установлены обратные

Таблица 2. **Корреляционный анализ данных ОКТ и уровня содержания цитокинов в СК, СЖ, ВГЖ пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ.**

Table 2. ***Correlation analysis of OCT data and the level of cytokines in the blood serum, tear fluid, aqueous humor of patients with advanced stages of POAG.***

II стадия ПОУГ / stage II POAG		Параметры ОКТ / OCT parameters		
Среда ***Biological liquid***	**Цитокин** ***Cytokine***	**Толщина СНВС в височном секторе парафовеа** ***RNFL thickness in the temporal sector of the parafovea***	**Толщина СНВС в височном секторе перифовеа** ***RNFL thickness in the temporal sector of the perifovea***	**Толщина слоя ГКС в верхнем секторе парафовеа** ***GCL thickness in the superior sector of the parafovea***
СЖ *Tear fluid*	MIP-1β/CCL4	r=-0,60*	–	–
	EGF	–	r=-0,73*	–
ВГЖ *Aqueous humor*	IL-1RA	–	–	r=-0,69*
	EGF	r=-0,76*	–	–
III стадия ПОУГ / stage III POAG		**Параметры ОКТ / OCT parameters**		
Среда ***Biological liquid***	**Цитокин** ***Cytokine***	**Толщина СНВС в височном секторе парафовеа** ***RNFL thickness in the temporal sector of the parafovea***	**Толщина СНВС в височном секторе перифовеа** ***RNFL thickness in the temporal sector of the perifovea***	**Толщина слоя ГКС в верхнем секторе парафовеа** ***GCL thickness in the superior sector of the parafovea***
СЖ *Tear fluid*	TNF-α	–	r=-0,42*	–
	IL-8/CXCL8	r=-0,48*	–	–
ВГЖ *Aqueous humor*	IP-10/CXCL10	r=-0,57*	–	–
	HGF/SF	r=-0,54*	–	–
	TGF-β2	–	–	r=-0,63*

Примечание: * — p<0,05; r – коэффициент корреляции Пирсона; СК — сыворотка крови; СЖ — слезная жидкость; ВГЖ — внутриглазная жидкость; СНВС — слой нервных волокон сетчатки; ГКС — ганглиозные клетки сетчатки.

Note: * — p<0.05; «r» — the Pearson correlation coefficient; RNFL — retinal nerve fiber layer; GCL — retinal ganglion cells layer.

корреляции для TNF-α в СЖ (r=-0,42; p<0,05) и TGF-β2 в ВГЖ (r=-0,63; p<0,05) с толщиной СНВС в нижнем секторе перифовеа и слоя ГКС в носовом секторе перифовеа, соответственно *(табл. 2)*.

Необходимо отметить, что нами не было обнаружено ассоциаций изучаемых показателей на системном уровне.

Таким образом, корреляционный анализ данных мультимодальных исследований выявил статистически значимые корреляционные взаимосвязи «заметной» силы в группе пациентов со II стадией глаукомы между уровнями содержания MIP-1β/CCL4 в СЖ, IL-1RA в ВГЖ и толщиной СНВС и ГКС, а также корреляции «высокой» силы для концентрации EGF в СЖ и ВГЖ и толщины СНВС. У больных с III стадией ПОУГ обнаружены корреляции «умеренной» силы для уровня экспрессии TNF-α, IL-8/CXCL8 в СЖ и толщины СНВС; «заметной» силы для содержания IP-10/CXCL10, HGF/SF, TGF-β2 в ВГЖ и толщины СНВС и ГКС.

В литературе представлено большое количество публикаций, подтверждающих роль иммуномедиаторов в прогрессировании ПОУГ [10, 17, 18], однако, результаты этих исследований основаны преимущественно на сравнительном анализе показателей продукции изучаемых иммуномедиаторов. При этом комплексные инструментальные и лабораторные исследования, включающие изучение отдельных иммунологических, функциональных и морфометрических признаков ГОН и, тем более, с применением корреляционного анализа в литературе представлены единичными работами.

В результате нашего исследования установлены корреляционные взаимосвязи, позволяющие говорить о роли хемокинов (IL-8/CXCL8 и IP-10/CXCL10) в патогенезе ПОУГ далекозашедшей стадии. Хемоаттрактантные протеины являются специализированными иммуномедиаторами, отвечающими за миграцию и рекрутинг лейкоцитов в очаг воспаления [19]. Работы зарубежных авторов, показавшие инфильтрацию лейкоцитами оболочек зрительного нерва при иммуногистохимических исследованиях кадаверных глаз человека в терминальной стадии глаукомы [20], косвенно подтверждают патогенетическую роль хемокинов в развитии ГОН.

Роль хемокинов в развитии и прогрессировании глаукомы в настоящее время является предметом активных обсуждений. Ранее нами был проведен сравнительный анализ целого ряда хемоаттрактантных протеинов во II и III стадии ПОУГ [12]. Было показано, что в продвинутых стадиях ПОУГ патологический процесс ассоциируется с нарушением продукции хемокинов GRO-α/CXCL1, IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MIP-1β/CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11 преимущественно на локальном уровне [12].

В настоящем исследовании впервые определены корреляции их содержания на локальном и системном уровне с параметрами ПЭРГ, ФНО и результатами ОКТ исследований сетчатки в продвинутых стадиях ПОУГ.

Известно, что антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA) связывается с рецепторами IL-1, но не вызывает внутриклеточного ответа. Антагонист рецептора IL-1 ингибирует эффект IL-1, блокируя его взаимодействие с рецепторами клеточной поверхности [21]. В нашей работе уровень содержания рецепторного антагониста IL-1RA на локальном уровне (в СЖ и ВГЖ) в продвинутых стадиях ПОУГ высоко коррелировал с толщиной слоя ГКС, амплитудно-временными параметрами ПЭРГ и ФНО. Это предполагает, что противовоспалительный IL-1RA участвует в патогенезе глаукомы и экспрессируется в ответ на патологическое повышение содержания провоспалительных иммуномедиаторов.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) представляет собой воспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами/моноцитами, и отвечает за широкий спектр сигнальных реакций внутри клеток, приводящих к их некрозу или апоптозу.

Ранее в экспериментальных исследованиях *in vivo* было установлено, что триггером к активации TNF-α является компрессионный стресс из-за повышенного ВГД. Показано, что сигнальный каскад TNF-α запускает процесс гибели ГКС в глазах с офтальмогипертензией. При глаукоме TNF-α секретируется глиальными клетками и может вызывать гибель ГКС через рецептор-опосредованный каскад каспаз, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию [22, 23].

Взаимосвязь между уровнем экспрессии TNF-α в СЖ у пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ и толщиной СНВС (учитывая выявленное ранее увеличение содержания этого цитокина в СЖ и ВГЖ у больных глаукомой [12] относительно контрольной группы) позволяет предположить роль TNF-α в развитии ГОН.

Показано, что IL-8/CXCL8 отвечает за патологическую активацию эндотелия сосудистой стенки, является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов, а также усиливает экспрессию апоптотических генов, что негативно влияет на жизнеспособность ГКС [24]. Обнаруженные нами корреляции уровня содержания в СЖ данного хемокина с толщиной СНВС свидетельствует о локальном нарушении хемокиновой регуляции у пациентов с III стадией глаукомы. Вероятно, посредством межклеточной коммуникации IL-8/CXCL8 способствует нарушению целостности гематоофтальмического барьера, что опосредует гибель ГКС.

Выявленные в нашем исследовании обратные корреляции между повышенным содержанием хемокина IP-10/CXCL10 в ВГЖ и толщиной СНВС у больных с III стадией ПОУГ могут свидетельствовать о вовлеченности этого иммуномедиатора в патологический процесс при глаукоме. Это предположение поддерживают результаты экспериментальной работы На Y. и соавт. [25], в которой установлено достоверное увеличение концентрации IP-10/CXCL10 при ишемии сетчатки, индуцированной повышением ВГД. В этой же работе было показано, что после интравитреального введения IP-10 происходила активация рекрутинга лейкоцитов, что вызывало апоптоз ГКС.

MIP-1β/CCL4 представляет собой гомеостатический хемоаттрактантный протеин, способный рекрутировать CD4+ лимфоциты, В-клетки, эозинофилы и дендритные клетки. В литературе нет данных, описывающих роль MIP-1β/CCL4 в прогрессировании глаукомы. Мы впервые выявили корреляционную взаимосвязь толщины СНВС и продукции MIP-1β/CCL4 в СЖ больных ПОУГ, что косвенно подтверждает нарушение регуляции миграции естественных киллеров и моноцитов на локальном уровне в продвинутых стадиях ПОУГ.

Эпидермальный фактор роста (EGF) и его рецепторы в организме человека играют роль в нормальной клеточной пролиферации, морфогенезе, восстановлении и заживлении. EGF — сильный митоген, который продуцируется клетками трабекулярного аппарата [26]. На сегодняшний день EGF при ПОУГ не изучен. Нами получены новые данные, свидетельствующие о его вовлеченности в патологические изменения при ГОН. Впервые установлены корреляционные взаимосвязи «высокой» силы между амплитудой стационарной ПЭРГ, толщиной СНВС на ОКТ и уровнем содержания EGF в СЖ и ВГЖ у пациентов в развитой стадии ПОУГ.

Отметим, что в нашем предыдущем исследовании [12] были показаны статистически значимые сдвиги уровней продукции эпидермального фактора роста в СЖ, ВГЖ и СК относительно контроля. Это говорит о вероятной связи уровня экспрессии EGF с дистрофическими процессами, возникающими в трабекулярном аппарате. Мы предполагаем, что EGF способствует развитию специфических (отличающихся от возрастных) дегенеративно-деструктивных процессов в трабекулярном аппарате глаза при ПОУГ, которые связаны с избыточным фиброобразованием и, как следствие, склерозированием трабекулярного аппарата, приводящим к повышению уровня ВГД и развитию ГОН. Кроме того, учитывая достоверные изменения содержания этого цитокина на локальном и системном уровнях у пациентов с глаукомой [12], выявленные в настоящем исследовании корреляции продукции EGF с параметрами морфофункциональных исследований позволяют предполагать ключевую роль данного иммуномедиатора в развитии ГОН и рассматривать EGF в качестве потенциального биомаркера прогрессирования ПОУГ. Однако дальнейшие проверка и валидация этого маркера нуждаются в проведении масштабных мультицентровых исследований.

HGF/SF — секреторный белок фибробластов, который вовлечен в процессы клеточной миграции во время эмбриогенеза, участвует в процессах репарации тканей, является сильным митогеном [27]. Выявленные корреляции толщины СНВС с уровнем экспрессии данного цитокина на локальном уровне у больных с III стадией глаукомы указывают на возможную компенсаторную реакцию в ответ на стресс-воздействие: при этом HGF/SF, по всей видимости, продуцируется как гомеостатический фактор, играющий регенеративную роль.

По данным экспериментальных исследований цитокин VEGF-A принимает участие в механизмах нейропротекции и препятствует гибели ГКС, вызванной стресс-реакцией в ответ на ишемию, повышение уровня ВГД [28, 29]. Также установлена роль VEGF-A в миграции, нейрогенезе и способности нейронов к выживанию [30]. Нами показана взаимосвязь концентрации VEGF-A в СК и амплитудой стационарной ПЭРГ у больных с развитой ПОУГ, что косвенно указывает на гомеостатическую, компенсаторную роль данного трофического фактора при стресс-воздействии.

Известно, что трансформирующий фактор роста-бета2 (TGF-β2) приводит к повышенному синтезу молекул внеклеточного матрикса в различных тканях и угнетает секрецию матриксных металлопротеиназ [31–33], этот митоген является широко исследуемым цитокином и синтезируется практически во всех клетках организма. Нами установлена корреляция между концентрацией TGF-β2 в ВГЖ и данных морфофункциональных исследований, что может свидетельствовать о роли иммуномедиатора в глаукомном процессе. Синтезируемый клетками трабекулярного аппарата TGF-β2 в избыточном количестве способен приводить к накоплению элементов экстрацеллюлярного матрикса в пути оттока ВГЖ. Имеются данные о том, что TGF-β2 увеличивает ригидность трабекулярного переплета, способствуя повышению офтальмотонуса [32].

Заключение

Таким образом, мультимодальный подход, включающий сопоставление данных объективных функциональных, морфометрических и иммунологических исследователей, а также корреляционный анализ параметров электроретинографии и ОКТ и показателей системной и локальной продукции IL-1RA, TNF-α, хемокинов (IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MIP-1β/CCL4) и факторов роста (EGF, HGF/SF, VEGF-A, TGF-β2) подтвердили роль амплитудно-временных параметров ПЭРГ и ФНО как объективных маркеров продвинутых стадий ПОУГ и позволили рассматривать указанные иммуномедиаторы как ключевые клинически значимые признаки развитой и далекозашедшей стадий глаукомы.

Наиболее сильные корреляции выявлены для уровня продукции EGF на локальном уровне (в СЖ и ВГЖ) и амплитуды стационарной ПЭРГ на стимул 16° ($r=-0,77$; $p<0,05$) и между концентрацией EGF в ВГЖ и толщиной СНВС в макуле ($r=-0,76$; $p<0,05$).

Учитывая ранее показанное повышенное содержание цитокина EGF у больных в развитой и далекозашедшей стадиях заболевания во всех изучаемых биологических жидкостях [12], перспективно дальнейшее изучение данного иммуномедиатора на большем клиническом материале как патогенетически ориентированного маркера глаукомного процесса.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Зуева М.В., Петров С.Ю., Балацкая Н.В.

Сбор и обработка материала: Котелин В.И., Цапенко И.В., Балацкая Н.В.

Статистическая обработка: Котелин В.И.

Написание статьи: Котелин В.И., Зуева М.В.

Редактирование: Зуева М.В., Балацкая Н.В., Журавлева А.Н., Котелин В.И.

Литература

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley, H. A. 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. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(1):70-85.
3. Agarwal R., Gupta S.K., Agarwal P., Saxena R. et al. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57(4):257-266. https://doi.org/10.4103/0301-4738.53049
4. Kaushik S., Pandav S.S., Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med* 2003;49(1):90-95. https://doi.org/10.4103/0022-3859.917
5. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Назаренко Л.А., Игнатьева Н.Ю., Баграташвили В.Н. Влияние биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы глаза на гидродинамику внутриглазной жидкости. *Биомедицина* 2012; 1(3):25-30.
6. Flammer J., Haefliger I.O., Orgul S., Resink T. et al. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma* 1999; 8(3):212-219.
7. Wiggs J.L., Pasquale L.R. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet* 2017; 26(R1):R21-R27. https://doi.org/10.1093/hmg/ddx184
8. Wei X., Cho K.S., Thee E.F., Jager M.J. et al. Neuroinflammation and microglia in glaucoma: time for a paradigm shift. *J Neurosci Res* 2019; 97(1):70-76. https://doi.org/10.1002/jnr.24256
9. Vidal-Villegas B., Burgos-Blasco B., Santiago Alvarez J.L., Espino-Paisan L. et al. Proinflammatory cytokine profile differences between primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Ophthalmic Res* 2022; 65(1):111-120. https://doi.org/10.1159/000519816
10. Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H., Yasuda M. et al. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(8):1177-1188. https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1327605
11. Слепова О.С., Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Балацкая Н.В., Куликова И.Г. Особенности местного и системного цитокинового статуса у здоровых разного возраста и пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(1):3-12. https://doi.org/10.1097/00004647-199605000-00004
12. Балацкая Н. В., Петров С. Ю., Котелин В. И., Куликова И.Г. Локальная и системная продукция 47 цитокинов у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Современные проблемы науки и образования* 2021; 3. https://doi.org/10.17513/spno.30906
13. Кириллова М.О., Журавлева А.Н., Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональные корреляции в препериметрической и начальной стадиях глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал* 2021; 14(2):14-22. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-14-22.
14. Котелин В.И., Зуева М.В., Цапенко И.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н. Электрофизиологические маркеры развитых стадий глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал* 2021; 14(3):19-24. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-19-24
15. Котелин В.И., Петров С.Ю., Журавлева А.И., Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональные корреляции у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология* 2021; 18(2):266-275. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-266-275
16. Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2014; 824.
17. Burgos-Blasco B., Vidal-Villegas B., Saenz-Frances F., Morales-Fernandez L. et al. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(6):e768-e772. https://doi.org/10.1111/aos.14374
18. Park D.Y., Kim M., Cha S.C. Cytokine and Growth Factor Analysis in Exfoliation Syndrome and Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62(15):6. https://doi.org/10.1167/iovs.62.15.6

References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley, H. A. 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. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(1): 70-85.
3. Agarwal R., Gupta S.K., Agarwal P., Saxena R. et al. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57(4):257-266. https://doi.org/10.4103/0301-4738.53049
4. Kaushik S., Pandav S.S., Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med* 2003;49(1):90-95. https://doi.org/10.4103/0022-3859.917
5. Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Nazarenko L.A., Ignatieva N.Yu., Bagratashvili V.N. The impact of biomechanical properties of the corneoscleral shell on eye hydrodynamics (an experimental study). *Journal Biomed* 2012; 1(3):25-30.
6. Flammer J., Haefliger I.O., Orgul S., Resink T. et al. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma* 1999; 8(3):212-219.
7. Wiggs J.L., Pasquale L.R. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet* 2017; 26(R1):R21-R27. https://doi.org/10.1093/hmg/ddx184
8. Wei X., Cho K.S., Thee E.F., Jager M.J. et al. Neuroinflammation and microglia in glaucoma: time for a paradigm shift. *J Neurosci Res* 2019; 97(1):70-76. https://doi.org/10.1002/jnr.24256
9. Vidal-Villegas B., Burgos-Blasco B., Santiago Alvarez J.L., Espino-Paisan L. et al. Proinflammatory cytokine profile differences between primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Ophthalmic Res* 2022; 65(1):111-120. https://doi.org/10.1159/000519816
10. Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H., Yasuda M. et al. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(8):1177-1188. https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1327605
11. Slepova O.S., Arapiev M.U., Lovpache D.N., Balatskaya N.V., Kulikova I.G. Specifics of local and systemic cytokine profile in healthy people of different ages and patients with early stage of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(1): 3-12. https://doi.org/10.1097/00004647-199605000-00004
12. Balatskaya N.V., Petrov S.Yu., Kotelin V.I., Kulikova I.G. Local and systemic production of 47 cytokines in patients with advanced open-angle glaucoma. *Modern Problems of Science and Education. Surgery.* 2021; 3. https://doi.org/10.17513/spno.30906
13. Kirillova M.O., Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Tsapenko I.V. Structural and functional correlations in the pre-perimetric and the initial stages of glaucomatous optic neuropathy. *Russian Ophthalmological Journal* 2021; 14(2):14-22. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-14-22.
14. Kotelin V.I., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N. Electrophysiological markers of advanced stages of glaucomatous optic neuropathy. *Russian Ophthalmological Journal* 2021; 14(3): 19-24. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-19-24
15. Kotelin V.I., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Tsapenko I.V. Structural and Functional Correlations in Patients with Advanced Stages of Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology in Russia* 2021; 18(2):266-275. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-266-275
16. Egorov E.A. Glaukoma. Nacional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2014. 824 p.
17. Burgos-Blasco B., Vidal-Villegas B., Saenz-Frances F., Morales-Fernandez L. et al. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(6):e768-e772. https://doi.org/10.1111/aos.14374
18. Park D.Y., Kim M., Cha S.C. Cytokine and Growth Factor Analysis in Exfoliation Syndrome and Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62(15):6. https://doi.org/10.1167/iovs.62.15.6

19. Ebneter A., Casson R. J., Wood J. P., Chidlow G. Microglial activation in the visual pathway in experimental glaucoma: spatiotemporal characterization and correlation with axonal injury. *Investigative ophthalmology & visual science* 2020; 51(12):6448-6460. https://doi.org/10.1167/iovs.10-5284
20. Margeta M.A., Lad E.M., Proia A.D. CD163+ macrophages infiltrate axon bundles of postmortem optic nerves with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(12):449-2456. https://doi.org/10.1007/s00417-018-4081-y
21. Jacques C., Gosset M., Berenbaum F., Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm* 2006; 74:371-403. https://doi.org/10.1016/S0083-6729(06)74016-X.
22. Tezel G., Wax M.B. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. *J Neurosci* 2000; 20(23):8693-8700. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-23-08693.2000
23. Tezel G., Yang X. Caspase-independent component of retinal ganglion cell death, in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(11):4049-4059. https://doi.org/10.1167/iovs.04-0490
24. Wang J.J., Williams W., Wang B., Wei J. et al. Cytotoxic effect of interleukin-8 in retinal ganglion cells and its possible mechanisms. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(8):1277-1283. https://doi.org/10.18240/ijo.2018.08.05
25. Ha Y., Liu H., Xu Z., Yokota H. et al. Endoplasmic reticulum stress-regulated CXCR3 pathway mediates inflammation and neuronal injury in acute glaucoma. *Cell Death Dis* 2015; 6:e1900. https://doi.org/10.1038/cddis.2015.281.
26. He X., Li M. The expression of EGF mRNA and EGF receptors in human trabecular meshwork cells in vitro. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 1997; 33(6):406-409.
27. Weidner K.M., Hartmann G., Naldini L., Comoglio P.M. Molecular characteristics of HGF-SF and its role in cell motility and invasion. *EXS* 1993; 65:311-328.
28. Foxton R.H., Finkelstein A., Vijay S., Dahlmann-Noor A. et al. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol* 2013; 182(4):1379-1390. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.12.032
29. Nishijima K., Ng Y.S., Zhong L., Bradley J. et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007; 171(1):53-67. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.12.032
30. Mackenzie F., Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development* 2012; 139(8):1371-1380. https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061237
31. Fuchshofer R. The pathogenic role of transforming growth factor-beta2 in glaucomatous damage to the optic nerve head. *Exp Eye Res* 2011; 93(2):165-169. https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.07.014
32. Prendes M.A., Harris A., Wirostko B.M., Gerber A.L. et al. The role of transforming growth factor beta in glaucoma and the therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* 2013;97(6):680-686. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301132.
33. Wordinger R.J., Sharma T., Clark A.F. The role of TGF-beta2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30(2-3):154-162. https://doi.org/10.1089/jop.2013.0220

19. Ebneter A., Casson R. J., Wood J. P., Chidlow G. Microglial activation in the visual pathway in experimental glaucoma: spatiotemporal characterization and correlation with axonal injury. *Investigative ophthalmology & visual science* 2020; 51(12):6448-6460. https://doi.org/10.1167/iovs.10-5284
20. Margeta M.A., Lad E.M., Proia A.D. CD163+ macrophages infiltrate axon bundles of postmortem optic nerves with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(12):449-2456. https://doi.org/10.1007/s00417-018-4081-y
21. Jacques C., Gosset M., Berenbaum F., Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm* 2006; 74:371-403. https://doi.org/10.1016/S0083-6729(06)74016-X.
22. Tezel G., Wax M.B. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. *J Neurosci* 2000; 20(23):8693-8700. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-23-08693.2000
23. Tezel G., Yang X. Caspase-independent component of retinal ganglion cell death, in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(11):4049-4059. https://doi.org/10.1167/iovs.04-0490
24. Wang J.J., Williams W., Wang B., Wei J. et al. Cytotoxic effect of interleukin-8 in retinal ganglion cells and its possible mechanisms. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(8):1277-1283. https://doi.org/10.18240/ijo.2018.08.05
25. Ha Y., Liu H., Xu Z., Yokota H. et al. Endoplasmic reticulum stress-regulated CXCR3 pathway mediates inflammation and neuronal injury in acute glaucoma. *Cell Death Dis* 2015; 6:e1900. https://doi.org/10.1038/cddis.2015.281.
26. He X., Li M. The expression of EGF mRNA and EGF receptors in human trabecular meshwork cells in vitro. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 1997; 33(6):406-409.
27. Weidner K.M., Hartmann G., Naldini L., Comoglio P.M. Molecular characteristics of HGF-SF and its role in cell motility and invasion. *EXS* 1993; 65:311-328.
28. Foxton R.H., Finkelstein A., Vijay S., Dahlmann-Noor A. et al. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol* 2013; 182(4):1379-1390. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.12.032
29. Nishijima K., Ng Y.S., Zhong L., Bradley J. et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007; 171(1):53-67. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.12.032
30. Mackenzie F., Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development* 2012; 139(8):1371-1380. https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061237
31. Fuchshofer R. The pathogenic role of transforming growth factor-beta2 in glaucomatous damage to the optic nerve head. *Exp Eye Res* 2011; 93(2):165-169. https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.07.014
32. Prendes M.A., Harris A., Wirostko B.M., Gerber A.L. et al. The role of transforming growth factor beta in glaucoma and the therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* 2013;97(6):680-686. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301132.
33. Wordinger R.J., Sharma T., Clark A.F. The role of TGF-beta2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30(2-3):154-162. https://doi.org/10.1089/jop.2013.0220

Национальный журнал глаукома
2022, Т. 21, № 4, стр. 13-21

National Journal of Glaucoma
2022, Vol. 21, № 4, pp. 13-21

УДК 617.7-007.681-089

https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-4-13-21

Некоторые аспекты формирования фильтрационных подушек у больных с первичной открытоугольной глаукомой после непроникающей глубокой склерэктомии

Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе[1], профессор кафедры офтальмологии[2], профессор кафедры глазных болезней[3];

Малышева Ю.В., врач-офтальмолог высшей категории[1];

Курсакова Ю.В., заведующая клинико-диагностической лабораторией[1];

Мускатина Е.В., врач-офтальмолог высшей категории[1].

[1]Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава РФ, *664033, Российская Федерация, Иркутск, ул. Лермонтова, 337;*

[2]Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, *664049, Российская Федерация, Иркутск, м/р Юбилейный, 100;*

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

Финансирование: *авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.*
Конфликт интересов: *отсутствует.*

Для цитирования: Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В., Курсакова Ю.В., Мускатина Е.В. Некоторые аспекты формирования фильтрационных подушек у больных с первичной открытоугольной глаукомой после непроникающей глубокой склерэктомии. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(4):13-21.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить роль внеклеточного матрикса (ВКМ), трансформирующего фактора роста β (TGF-β) и матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9) в механизмах формирования фильтрационной подушки (ФП) после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МЕТОДЫ. Проведено проспективное обследование 65 пациентов с ПОУГ, прооперированных методом НГСЭ. Сформированы три группы: группа 1 — оптимальный гипотензивный эффект (21 пациент); группа 2 — условный гипотензивный эффект (23 человека); группа 3 — отсутствие гипотензивного эффекта (21 пациент). В послеоперационном периоде оценивали состояние путей оттока внутриглазной жидкости по ультразвуковой биомикроскопии, оптической когерентной томографии, уровню внутриглазного давления и концентрации TGF-β и ММР-9 в слезе и влаге передней камеры.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех больных установлено наличие TGF-β во влаге передней камеры. Первую группу отличали минимальные исходные концентрации TGF-β в слезе и влаге, высокий уровень ММР-9 в пред- и послеоперационном периоде. Субстратом ФП был разреженный ВКМ. Во второй группе выявлены повышенные исходные концентрации TGF-β влаги и слезы, экстремально высокий уровень ММР-9 влаги, нарастание ММР-9 в слезе через 2 недели и подавление TGF-β и ММР-9 через 2 месяца после НГСЭ. В раннем периоде в ФП визуализировались локусы жёсткого ВКМ, но к двум месяцам после дополнительной терапии сформированы функциональные пути оттока. В третьей группе установлены максимальные концентрации TGF-β и низкие ММР-9 во влаге передней камеры, снижение ММР-9 слезы через 2 недели и подавление TGF-β и ММР-9 через 2 месяца после НГСЭ. В раннем послеоперационном периоде основу ФП составлял жёсткий ВКМ, к двум месяцам отмечалась рубцовая деформация путей оттока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Структура временного ВКМ ФП в раннем послеоперационном периоде, а также своевременная деградация компонентов ВКМ на фоне преобладающей концентрации ММР-9 над TGF-β является важным условием формирования функциональной ФП после НГСЭ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансформирующий фактор роста бета, матриксная металлопротеиназа 9, внеклеточный матрикс, фильтрационная подушка, непроникающая глубокая склерэктомия.

Для контактов:

Малышева Юлия Витальевна, e-mail: mal-julia@bk.ru

Статья поступила: 22.07.2022
Принята в печать: 10.08.2022

Article received: 22.07.2022
Accepted for printing: 10.08.2022

ORIGINAL ARTICLE

Some aspects of filtering bleb formation in patients with primary open-angle glaucoma after non-penetrating deep sclerectomy

Iureva T.N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science[1], Professor at the Academic Department of Ophthalmology[2], Professor at the Academic Department of Eye Diseases[3];

Malysheva Ju.V., Ophthalmologist[1];

Kursakova Ju.V., Head of the Clinical Diagnostic Laboratory[1];

Muskatina E.V., Ophthalmologist[1].

[1]Irkutsk Branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", *337 Lermontov St., Irkutsk, Russian Federation, 664033;*

[2]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, *100 Yubileyniy microdistrict, Irkutsk, Russian Federation, 664049;*

[3]Irkutsk State Medical University, *1 Krasnogo Vosstania St., Irkutsk, Russian Federation, 664003.*

Funding: *the authors received no specific funding for this work.*
Conflicts of Interest: *none declared.*

For citations: Iureva T.N., Malysheva Ju.V., Kursakova Ju.V., Muskatina E.V. Some aspects of filtering bleb formation in patients with primary open-angle glaucoma after non-penetrating deep sclerectomy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2022; 21(4):13-21.

Abstract

PURPOSE. To determine the role of extracellular matrix (ECM), transforming growth factor β (TGF-β) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in the mechanisms of filtering bleb formation after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

METHODS. The study consisted of prospective examination of 65 patients with POAG operated by the NPDS method. Three groups were formed: group 1 — optimal hypotensive effect of NPDS (21 patients); group 2 — relative hypotensive effect (23 people); group 3 — absence of hypotensive effect (21 patients). During the postoperative period, the condition of the intraocular fluid outflow pathways was evaluated with ultra biomicroscopy, optical coherence tomography, level of intraocular pressure, as well as the concentrations of TGF-β and MMR-9 in the tear and aqueous humor.

RESULTS. The anterior chamber aqueous humor was found to contain TGF-β in all patients with glaucoma. Group 1 was noted to have minimal initial TGF-β concentrations in the tear and aqueous humor, high MMR-9 level in the pre- and postoperative period. Sparse extracellular matrix was the substrate for the filtering blebs. Group 2 was revealed to have elevated initial concentrations of TGF-β in the tear and aqueous humor, extremely high level of MMP-9 in the aqueous humor, accumulation of MMP-9 in the tear after 2 weeks, and inhibition of TGF-β and MMP-9 two months after NPDS. In the early period, loci of rigid ECM were visualized in the filtering blebs, but functional outflow pathways were successfully formed by month two after additional therapy. Group 3 was established to have maximum TGF-β concentrations and low MMP-9 concentrations in the anterior chamber aqueous humor, a decrease in tear MMP-9 after two weeks, and inhibition of TGF-β and MMP-9 two months after NPDS. In the early postoperative period, the filtering blebs were based on rigid ECM, by month two there was scar deformation of the outflow pathways.

CONCLUSION. The important conditions for the formation of functional filtering blebs after NPDS are the structural organization of temporary ECM of the filtering blebs in the early postoperative period and the timely degradation of ECM components with predominant concentration of MMR-9 over TGF-β.

KEYWORDS: transforming growth factor beta, matrix metalloproteinase 9, extracellular matrix, filtering bleb, non-penetrating deep sclerectomy.

Актуальной проблемой современной хирургии глаукомы по-прежнему остаётся снижение гипотензивного эффекта операций фистулизирующего и фильтрующего типов в различные сроки послеоперационного периода по причине рубцевания вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). Так, по данным Shaarawy T., Mermoud A., вероятность гипотензивного успеха непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) через 12 месяцев составляет от 45% до 69%, а к 48 месяцам снижается до 34,6%. По данным Егорова В.В., Поступаева А.В., нормализация внутриглазного давления (ВГД) без использования гипотензивных капель в отдаленном послеоперационном периоде (10 лет) после НГСЭ отмечена у 17,9% [1–4].

Среди факторов, предрасполагающих к избыточному рубцеванию конъюнктивы, выделяют: молодой возраст, воспалительные заболевания глаза, псевдоэксфолиативный синдром, высокий уровень исходного ВГД, далекозашедшую стадию глаукомного процесса, продолжительную местную медикаментозную терапию с использованием нескольких препаратов, интраокулярную хирургию в относительно недавние сроки (менее 3 месяцев).

В некоторых исследованиях продемонстрировано негативное влияние консерванта бензалкония хлорида, содержащегося в гипотензивных каплях. Длительное применение капель с бензалкония хлоридом сопровождается инфильтрацией тканей глаза макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками и фибробластами, накоплением коллагена и утолщением базальной мембраны конъюнктивы, то есть развитием хронического субклинического воспаления и вялотекущей аллергической реакции. В свою очередь, это предрасполагает к усилению местного воспалительного ответа на хирургическую травму и стимулирует рост грануляционной ткани, снижая эффективность фистулизирующих и фильтрующих антиглаукомных операций [5].

Фундаментальные исследования по изучению патофизиологических механизмов раневого процесса демонстрируют важную роль биофизических свойств временного внеклеточного матрикса (ВКМ) в регуляции скорости заживления через специфические взаимодействия клеток с компонентами ВКМ, в частности, через активацию трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), отвечающего за фиброгенез [6]. Правомерно предположить, что субконъюнктивальная ткань в области хирургического вмешательства, так называемая «фильтрационная подушка» (ФП), на ранних этапах послеоперационного периода представляет собой временный внеклеточный матрикс, а его структура определяется многими факторами — исходным состоянием органа зрения, степенью ответной реакции тканей глаза на хирургическую травму, а также составом влаги передней камеры, истекающей по вновь созданным путям оттока. В целом заживление хирургической раны после НГСЭ выходит за рамки типового раневого процесса, который завершается восстановлением структурной целостности ткани, и представляет собой сложный многокомпонентный процесс, в результате которого формируется сообщение между передней камерой глаза и субконъюнктивальной ФП.

По мнению ряда авторов, важная регуляторная роль в процессах рубцевания вновь созданных путей оттока принадлежит также TGF-β, который инициирует трансформацию фибробластов в миофибробласты [7, 8].

Известно, что TGF-β секретируется в неактивной форме в комплексе с латентными белками (LAP и LTBP), которые, в свою очередь, связываются с белками ВКМ, что позволяет создавать резервуар TGF-β во внеклеточном матриксе. Высвобождение TGF-β и его активация происходит после его диссоциации с LAP за счёт клеточных биофизических взаимодействий. Силы клеточного притяжения, прикладываемые активирующей клеткой, будут приводить к конформационным изменениям в комплексе TGF-β-LAP, вызывая высвобождение активированной молекулы TGF-β, которая, в свою очередь, будет связываться с рецепторами клеток-мишеней, способствуя чрезмерная активация TGF-β и фиброзу. Если временный ВКМ слишком податлив, тогда силы тяги, оказываемые активирующей клеткой, не будут достаточны, чтобы вызвать конформационные изменения в комплексе TGF-β-LAP, и активированный TGF-β не будет высвобожден [6].

В свою очередь, за деградацию компонентов ВКМ и ослабление межклеточных взаимодействий отвечают белки семейства эндопептидаз, в частности, матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9) [9, 10].

Это определило цель нашего исследования — установить роль регуляторов фиброгенеза (временного ВКМ, а также дисбаланса TGF-β и MMP-9) в механизмах формирования ФП после НГСЭ у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материалы и методы

Проведено проспективное обследование 65 пациентов мужского пола с развитой стадией ПОУГ в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст 62,4 [56,8; 67,5]) лет с декомпенсированным уровнем ВГД при использовании максимальной местной гипотензивной медикаментозной терапии, которым с целью нормализации ВГД была проведена НГСЭ с обязательным выполнением лазерной гониодесцеметопунктуры в послеоперационном периоде. Для стандартизации полученных результатов все пациенты с глаукомой за 28 дней были переведены на единую схему местной гипотензивной терапии

(неселективный β-блокатор тимолол 0,5%, ингибитор карбоангидразы дорзоламид 2% и селективный агонист α-адренорецепторов бримонидин 0,2%). За 3 дня до хирургического лечения и забора биологических жидкостей все местные препараты были отменены.

Контрольную группу (группа 4) составили 22 пациента мужского пола в возрасте 60,3 (54,4; 65,6) лет, без изменений гидродинамики глаза, которым с целью хирургического лечения начальной катаракты проводилась факоэмульсификация хрусталика с имплантацией ИОЛ. Все операции выполнялись одним хирургом и имели сопоставимый объем хирургической травмы. Все прооперированные методом НГСЭ больные в послеоперационном периоде получали стандартизированную инстилляционную антибактериальную и противовоспалительную терапию (левофлоксацин 0,5%, дексаметазон 0,1% и непафенак 0,1% по убывающей схеме).

Пациенты были включены в исследование на добровольных началах, в соответствии с положениями Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964-2013). Исследование утверждено решением комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Для всесторонней оценки офтальмотонуса и состояния созданных в ходе НГСЭ путей оттока ВГЖ использовались современные, высокоинформативные методы исследования, такие как анализатор резистентности оболочек глаза (ORA, Ocular Response Analyzer; Reichert, США), оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего сегмента (CASIA2, Tomey), ультразвуковая биомикроскопия (УБМ; UBM – Hi scan, Opticon, Italy). Во влаге передней камеры глаза интраоперационно и в слёзной жидкости перед операцией, через 2 недели и 2 месяца после НГСЭ методом иммуноферментного анализа проводилось определение концентрации TGF-β и MMP-9 с помощью наборов human TGF-β ELISA и human MMP-9 ELISA. Слезную жидкость в количестве 200 мкл забирали капиллярным методом из нижнего конъюнктивального свода. Забор влаги передней камеры (0,1 мл) проводили до начала хирургического вмешательства в условиях операционной с помощью инсулинового шприца и иглы диаметром 27 G через роговичный парацентез. Интерпретация результатов ОКТ/УБМ исследования состояния послеоперационных путей оттока проводилась с учётом высоты ФП, наличия склероконъюнктивальных сращений и плотности субконъюнктивальной ткани (ВКМ) в проекции ФП, которая оценивалась по сопоставлению с рефлективностью/эхогенностью склеры, соответственно. Для количественной оценки функционального состояния ФП применялась разработанная 5-балльная ОКТ/УБМ-классификация, согласно которой выделяли следующие типы ФП.

ОКТ/УБМ-классификация ФП

1. Оптимально функциональные ФП (4-5 баллов), обеспечивающие эффективное снижение ВГД (IOPg ≤ 16 мм рт.ст.):

– высокие диффузные (5 баллов);

– плоские распространённые (4 балла).

В обоих случаях содержимое ФП визуализировалось в виде разреженного, рыхлого внеклеточного матрикса (ВКМ).

2. Функциональные ФП, частично отграниченные рубцом (3 балла), обеспечивающие эффективное снижение ВГД (IOPg ≤16 мм рт.ст.). Содержимое представлено рыхлым ВКМ с участками жёсткого ВКМ и склеро-конъюнктивальными сращениями по периферии ФП.

3. *Нефункциональные, рубцовоотграниченные ФП (1-2 балла)*. Их формирование не сопровождалось эффективным снижением ВГД (IOPg >16 мм рт.ст). Основу ФП составлял жёсткий ВКМ:

– умеренно выраженная по высоте ФП с содержимым преимущественно в виде жёсткого ВКМ (2 балла);

– слабо выраженная ФП с обширными, плотными склероконъюнктивальными сращениями (1 балл).

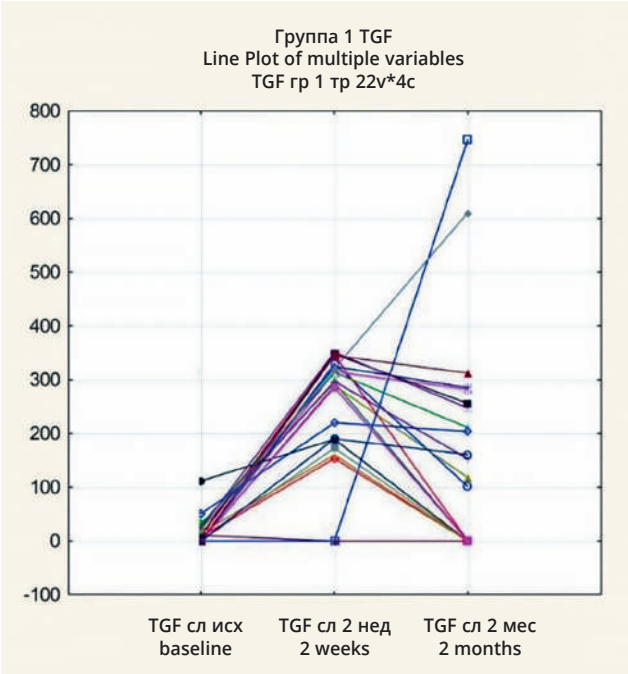
Через 2 недели и 2 месяца после операции всем пациентам был проведён полный комплекс исследований, включающий оценку уровня ВГД, состояния вновь созданных путей оттока и определение концентрации TGF-β и MMP-9 в слёзной жидкости.

Через 12 месяцев оценивался уровень ВГД, состояние вновь созданных путей оттока, характер клинического течения и объем лечебных мероприятий на всех этапах послеоперационного периода. В зависимости от критериев эффективности были выделены 3 группы пациентов — с оптимальным, условным и отсутствием гипотензивного эффекта операции.

Так, гипотензивный эффект НГСЭ считался оптимальным при уровне ВГД (IOPg) 16 мм рт.ст. или ниже без использования местной гипотензивной терапии и функциональных послеоперационных путях оттока ВГЖ (ФП по данным биомикроскопии и ОКТ/УБМ ≥3 баллов), а также при ареактивном течении послеоперационного периода и отсутствии показаний к дополнительной противовоспалительной и противофиброзной терапии.

Условным гипотензивным эффектом являлось достижение уровня ВГД (IOPg) 16 мм рт.ст. и ниже без использования местной гипотензивной терапии при функциональных путях оттока (ФП по данным биомикроскопии и ОКТ/УБМ ≥3 балла), но при этом гипотензивный эффект НГСЭ получен после дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии.

Критериями отсутствия гипотензивного эффекта НГСЭ являлись: уровень ВГД (IOPg) выше



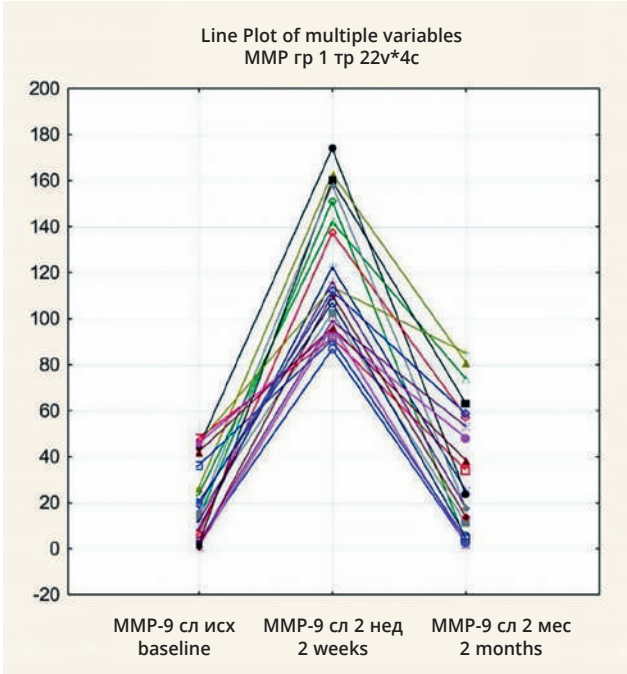


Рис. 1. Изменения концентрации TGF-β и MMP-9 в слезе в пред- и послеоперационном периоде у пациентов с ПОУГ в группе 1.
Fig. 1. Changes in the concentrations of TGF-β and MMP-9 in the tear during the pre- and postoperative period in patients with POAG (group 1).

16 мм рт.ст., нефункциональные или частично функциональные вновь созданные пути оттока, ФП по данным биомикроскопии и ОКТ/УБМ ≤3 балла, несмотря на проводимую дополнительную противовоспалительную и антифиброзную терапию.

Дополнительная противовоспалительная и противофиброзная терапия включала чередование субконъюнктивальных инъекций кортикостероидов (раствор дексаметазона 0,1% — 0,3 мл №5) и антиметаболитов (раствор 5-фторурацила 2,5 мг — 0,1 мл №5), а также микроинвазивные нидлинг-ревизии ФП (№3). Лечение осуществлялось в сроки от 2 до 6 недель после НГСЭ. Во всех случаях проведённое дополнительное лечение было сопоставимо по применяемым препаратам и кратности их введения.

Статистический анализ результатов исследования проведён с применением компьютерной программы Statistica 8.0 с использованием методов описательной статистики и критериев сравнения, при этом статистическую значимость различий считали установленной при уровне $p \leq 0,05$. В связи со значительной девиацией полученных результатов анализ изменения концентрации регуляторных белков в слезной жидкости проводился с применением способа построения линейных графиков нескольких переменных, что позволило получить наглядное представление о тенденциях в динамике их содержания в слезе в пред- и послеоперационном периоде.

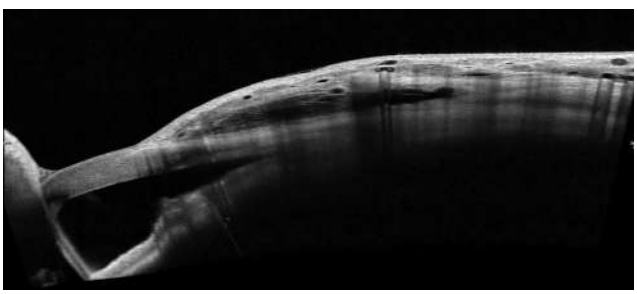


Рис. 2. ОКТ функциональной ФП у пациента с оптимальным эффектом НГСЭ (Anterior Segment OCT CASIA2).
Fig. 2. OCT of a functional filtering bleb in a patient with optimal effect after NPDS (Anterior Segment OCT CASIA2).

Результаты и обсуждение

Результаты обследования пациентов через 12 месяцев после НГСЭ показали, что оптимальный гипотензивный эффект НГСЭ был достигнут в 21 случае (возраст пациентов 1 группы — 65,4 [53,1; 67,3] лет), условный — у 23 человек (возраст пациентов 2 группы — 63,7 [55,2; 66,8] лет), гипотензивный эффект отсутствовал у 21 пациента (средний возраст в группе 3 — 64,3 [52,2; 67,1] года), что соответствовало общемировым данным.

У всех обследованных пациентов с глаукомой было установлено наличие TGF-β во влаге передней камеры (320,0 [194,2; 385,4]) пг/мл и в слезе (49,3 [0; 82,2]) пг/мл, что принципиально отличалось от

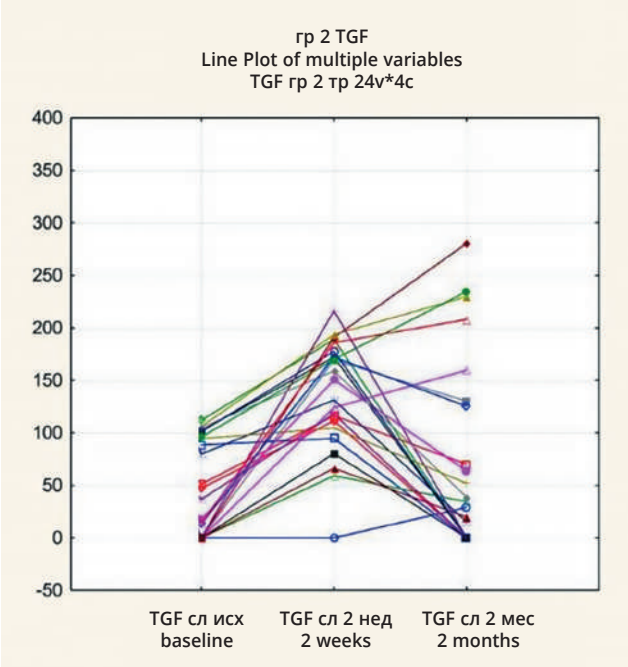
Таблица 1. **Концентрация регуляторных белков во влаге передней камеры и в слёзной жидкости пациентов с ПОУГ и лиц группы контроля на различных этапах периоперационного периода.**

Table 1. ***The concentration of regulatory proteins in the anterior chamber aqueous humour and in the lacrimal fluid of patients with POAG and control group individuals at various stages of the perioperative period.***

Показатель *Indicator*	1 группа *Group 1*	2 группа *Group 2*	3 группа *Group 3*	4 группа (контроль) *Group 4 (control)*	Манна-Уитни, p *Mann-Whitney, p*
ММР-9 в ВГЖ, нг/мл *Aqueous humor MMP-9, ng/ml*	0,72 [0,13; 1,29]	2,7 [0,9; 9,6]	0,52 [0,12; 1,04]	1,5 [1,44; 1,69]	$p_{1,2}$=0,001 $p_{1,4}$= 0,001 $p_{1,3}$>0,05 $p_{2,4}$>0,05 $p_{2,3}$=0,001 $p_{3,4}$= 0,001
ММР-9 слезы (исх.), нг/мл *Tear MMP-9 (initial), ng/ml*	16,1 [6,3; 36,3]	15,2 [0,4; 28,2]	14,4 [3,18; 25,8]	21,35 [16,8; 24,0]	$p_{1,2}$>0,05 $p_{1,4}$>0,05 $p_{1,3}$>0,05 $p_{2,4}$>0,05 $p_{2,3}$>0,05 $p_{3,4}$>0,05
ММР-9 слезы (2 нед.), нг/мл *Tear MMP-9 (2 weeks), ng/ml*	112,0 [96,5; 142,1]	63,0 [18,5; 102,4]	1,7 [0,16; 2,2]	–	$p_{1,2}$=0,001 $p_{1,3}$=0,001 $p_{2,3}$=0,001
ММР-9 слезы (2 мес.), нг/мл *Tear MMP-9 (2 months), ng/ml*	25,1 [11,1; 57,4]	4,2 [2,04; 6,1]	3,6 [0,9; 5,9]	–	$p_{1,2}$=0,001 $p_{1,3}$=0,001 $p_{2,3}$>0,05
TGF-β в ВГЖ, пг/мл *Aqueous humor TGF-β, pg/ml*	120,0 [18,4; 255,2]	225,3 [178,5; 321,1]	404,1 [179,6; 563,1]	0 [0,0; 0,0]	$p_{1,2}$=0,005 $p_{1,4}$=0,001 $p_{1,3}$=0.001 $p_{2,4}$=0,001 $p_{2,3}$>0,05 $p_{3,4}$=0,001
TGF-β слезы (исх.), пг/мл *Tear TGF-β (initial), pg/ml*	9,1 [0,0; 22,0]	36,7 [0,0; 96,0]	107,7 [15,7; 142,4]	0 [0,0; 0,0]	$p_{1,2}$>0,05 $p_{1,4}$=0,01 $p_{1,3}$=0,003 $p_{2,4}$=0,003 $p_{2,3}$=0,02 $p_{3,4}$=0,001
TGF-β слезы (2 нед.), пг/мл *Tear TGF-β (2 weeks), pg/ml*	294,6 [189; 324,8]	150,4 [104,6; 177,6]	590,6 [311,2; 669,0]	–	$p_{1,2}$=0,001 $p_{1,3}$=0,004 $p_{2,3}$=0,001
TGF-β слезы (2 мес.), пг/мл *Tear TGF-β (2 months), pg/ml*	153 [0; 256,0]	34,4 [0; 130,2]	11,7 [0; 47,7]	–	$p_{1,2}$>0,05 $p_{1,3}$=0,03 $p_{2,3}$>0,05

показателей контрольной группы, в которой концентрация TGF-β во всех исследуемых биологических жидкостях была ниже чувствительности метода определения (p=0,001) *(табл. 1)*.

Для пациентов первой группы были характерны минимальные среди групп сравнения исходные концентрации TGF-β как в слезе ($p_{1,2}$>0,05; $p_{1,3}$=0,003), так и во влаге передней камеры ($p_{1,2}$= 0,005, $p_{1,3}$=0,001). А высокий уровень ММР-9 на всех этапах пред- и послеоперационного периода, несмотря на транзиторное увеличение концентрации TGF-β в раннем послеоперационном периоде после НГСЭ *(рис. 1, табл. 1)*, вероятно, обусловливал своевременную деградацию временного ВКМ и формирование функциональных послеоперационных путей оттока ВГЖ.



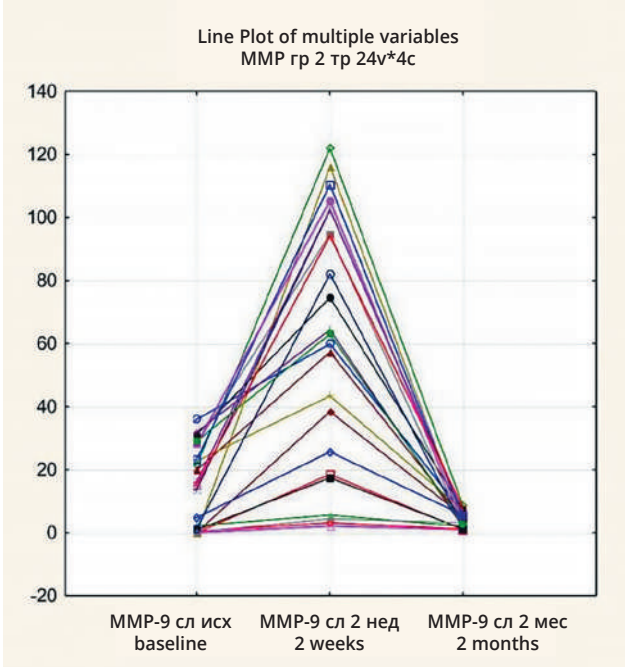


Рис. 3. Изменения концентрации TGF-β и MMP-9 в слезе в пред- и послеоперационном периоде у пациентов с ПОУГ в группе 2.
Fig. 3. Changes in the concentrations of TGF-β and MMP-9 in the tear during the pre- and postoperative period in patients with POAG (group 2).

ФП у пациентов с оптимальным гипотензивным эффектом на всех этапах представляли собой диффузные или плоские распространённые субконъюнктивальные образования, соответствующие 4–5 баллам по разработанной классификации, с разреженным, рыхлым ВКМ по данным ОКТ или УБМ *(рис. 2)*, и лишь в некоторых случаях визуализировались единичные склеро-конъюнктивальными сращения по периферии, не ограничивающие пассаж ВГЖ по послеоперационным путям оттока, что, согласно классификации, соответствовало 3 баллам. В свою очередь, ареактивное течение послеоперационного периода в этой группе больных не предполагало назначения дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии.

В группе больных с условным гипотензивным эффектом НГСЭ концентрации TGF-β во влаге и в слезе также исходно превышали показатели 1 группы *(табл. 1)*, а через 2 недели возросли практически в 1,5–2 раза *(табл. 1, рис. 3)*, что сопровождалось усилением степени воспалительной реакции и явилось показанием к началу дополнительной терапии. Кроме того, пациентов группы 2 отличал экстремально высокий уровень MMP-9 во влаге передней камеры до хирургического лечения (2,7 [0,9; 9,6] нг/мл), также для них было характерно значительное нарастание этого фактора в слёзной жидкости через 2 недели после НГСЭ (до 63,0 [18,5; 102,4] нг/мл. К двум месяцам у всех пациентов группы 2 произошло подавление уровней TGF-β и MMP-9 слёзной жидкости до исходных значений и ниже, возможно, связанное с проводимой терапией *(рис. 3)*.

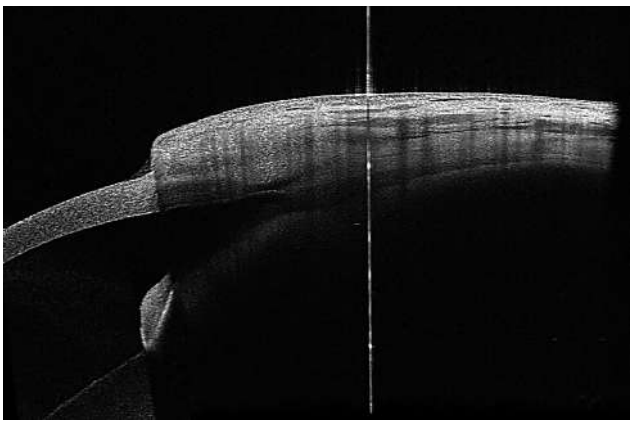


Рис. 4. ОКТ функциональной ФП у пациента с условным эффектом НГСЭ (Anterior Segment OCT CASIA2).
Fig. 4. OCT of a functional filtering bleb in a patient after relatively effective NPDS (Anterior Segment OCT CASIA2).

В раннем послеоперационном периоде субстратом ФП, по данным ОКТ или УБМ, был разрежённый с локусами жёсткого ВКМ *(рис. 4)*, что у части больных сопровождалось транзиторным повышением ВГД. Но к двум месяцам послеоперационного периода у всех пациентов второй группы был достигнут гипотензивный эффект, а ФП, как и у пациентов 1 группы, соответствовали 3 и более баллам по разработанной классификации, что обусловило формирование стойкого гипотензивного эффекта антиглаукомной операции.

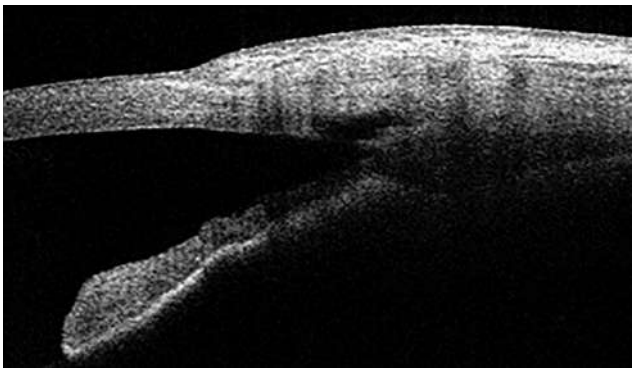


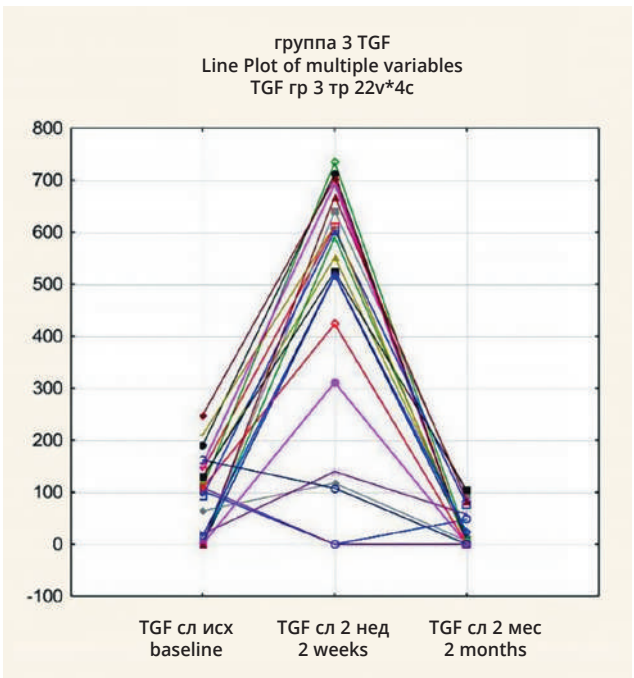
Рис. 5. ОКТ нефункциональной ФП после НГСЭ (Anterior Segment OCT CASIA2).
Fig. 5. OCT of a non-functional filtering bleb after NPDS (Anterior Segment OCT CASIA2).

У большинства пациентов группы 3 установлены высокие концентрации TGF-β и низкое содержание MMP-9 во влаге передней камеры *(табл. 1)*, что, вероятно, обусловило предрасположенность к формированию жёсткого ВКМ. Начиная с раннего послеоперационного периода основу ФП по данным УБМ/ОКТ составлял преимущественно жёсткий ВКМ, что соответствовало 1–2 баллам используемой классификации *(рис. 5)*.

Силы межклеточного сцепления в жёстком ВКМ, в свою очередь, способствовали ещё большей активации TGF-β с формированием замкнутого порочного круга. На фоне этого наблюдалось значительное снижение уровня MMP-9 слезы через 2 недели после НГСЭ и практически тотальное подавление как TGF-β, так и MMP-9 *(рис. 6)* ко второму месяцу послеоперационного периода, что могло свидетельствовать о полном завершении послеоперационного рубцевания. Подтверждением этому были результаты УБМ/ОКТ вновь созданных путей оттока, демонстрирующие их рубцовую деформацию, а также повышение ВГД (IOPg) выше 16 мм рт.ст. через 2 месяца после операции, несмотря на проводимую дополнительную противовоспалительную и антифиброзную терапию у этих пациентов.

Заключение

Таким образом, результаты проведённого исследования доказали, что структурная организация временного ВКМ ФП в раннем послеоперационном периоде, а также своевременная деградация компонентов ВКМ на фоне преобладающей концентрации MMP-9 над TGF-β является важным условием формирования функциональных путей оттока ВГЖ после НГСЭ и обеспечивает стойкий гипотензивный эффект антиглаукомной операции. Субстратом функциональной ФП является разреженная, гипоцеллюлярная субконъюнктивальная структура, обеспечивающая свободное отведение ВГЖ по вновь созданным путям оттока после НГСЭ и дальнейшую резорбцию избытка жидкости. Иммуноло-



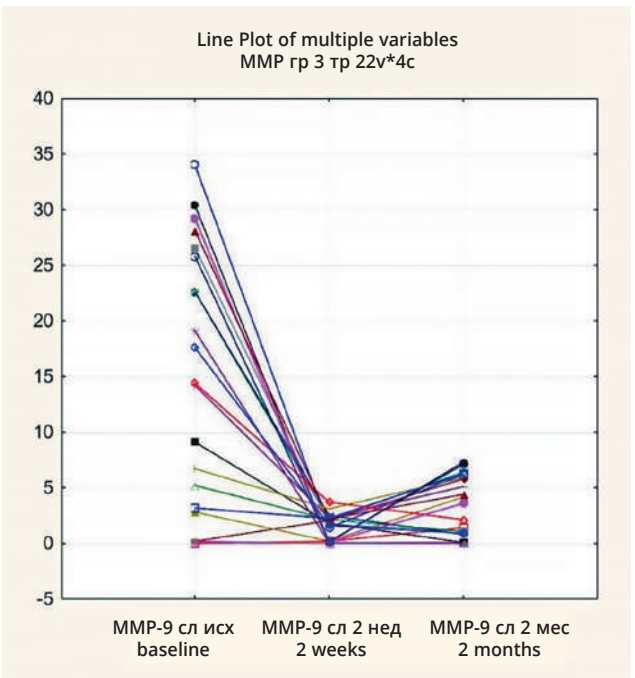


Рис. 6. Изменения концентрации TGF-β и MMP-9 в слезе в пред- и послеоперационном периоде у пациентов с ПОУГ третьей клинической группы.
Fig. 6. Changes in the concentrations of TGF-β and MMP-9 in the tear during the pre- and postoperative period in patients with POAG (group 3).

гическими факторами, обеспечивающими гипотензивный эффект НГСЭ, являются низкие исходные концентрации TGF-β и повышенные уровни MMP-9 во влаге передней камеры глаза, а также повышение содержания MMP-9 в слезе в послеоперационном периоде, что способствует ремоделированию ВКМ ФП и формированию функциональных путей оттока после антиглаукомной хирургии.

Литература

1. Егоров В.В., Поступаев А.В. Результаты многолетнего наблюдения за пациентами после операции по поводу первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2015; 16(3):136-139.
2. Shaarawy T., Mermoud A. Deep sclerectomy in one eye vs deep sclerectomy with collagen implant in the contralateral eye of the same patient: long-term follow-up. *Eye (Lond)* 2005; 19(3):298-302.
3. Stefan C., Batras M., Daniela A.I., Cristina M.T. Current options for surgical treatment of glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(3): 194-201.
4. Терещенко А.В., Молоткова И.А., Белый Ю.А., Ерохина Е.В. Модификация современной микроинвазивной непроникающей хирургии глаукомы с применением Т-образного дренажа. *Офтальмохирургия* 2011; 2:38-42.
5. Baudouin C., Hamard P., Liang H., Creuzot-Garcher C. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology* 2004; 111(12):2186–2192.
6. Chester D., Brown A.C. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol* 2017; 60-61:124-140.
7. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol* 2003; 200:500-503.
8. Schlunck G., Meyer-ter-Vehn T., Klink T., Grehn F. Conjunctival fibrosis following filtering glaucoma surgery. *Experimental Eye Research* 2016; 142:76-82.
9. Manicone A.M., McGuire J.K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2008; 19(1):34-41
10. Shaw L.M., Olsen B.R. FACIT collagens: diverse molecular bridges in extracellular matrices. *Trends Biochem Sci* 1991; 16(5):191-194.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В.
Сбор и обработка материала: Малышева Ю.В., Курсакова Ю.В., Мускатина Е.В.
Статистическая обработка: Малышева Ю.В., Курсакова Ю.В., Мускатина Е.В.
Написание статьи: Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В.
Редактирование: Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В.

References

1. Egorov V.V., Postupaev A.V. Results of long-term follow-up of patients after surgery for primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2015; 16(3):136-139.
2. Shaarawy T., Mermoud A. Deep sclerectomy in one eye vs deep sclerectomy with collagen implant in the contralateral eye of the same patient: long-term follow-up. *Eye (Lond)* 2005; 19(3):298-302.
3. Stefan C., Batras M., Daniela A.I., Cristina M.T. Current options for surgical treatment of glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(3): 194-201.
4. Tereshchenko A.V., Molotkova I.A., Beliy Ju.A., Erokhina E.V. Modification of modern microinvasive non-penetrating glaucoma surgery using T-shaped drainage. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery* 2011; 2:38-42.
5. Baudouin C., Hamard P., Liang H., Creuzot-Garcher C. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology* 2004; 111(12):2186–2192.
6. Chester D., Brown A.C. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol* 2017; 60-61:124-140.
7. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol* 2003; 200:500-503.
8. Schlunck G., Meyer-ter-Vehn T., Klink T., Grehn F. Conjunctival fibrosis following filtering glaucoma surgery. *Experimental Eye Research* 2016; 142:76-82.
9. Manicone A.M., McGuire J.K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2008; 19(1):34-41
10. Shaw L.M., Olsen B.R. FACIT collagens: diverse molecular bridges in extracellular matrices. *Trends Biochem Sci* 1991; 16(5):191-194.

Уважаемые читатели!
Вы можете оформить подписку на журнал
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»
по каталогу АО «Почта России»
подписной индекс **ПП605**
и через агентство «Урал-Пресс»
подписной индекс **37353**
в любом отделении связи.

Национальный журнал глаукома
2022, Т. 21, № 4, стр. 22-28

National Journal of Glaucoma
2022, Vol. 21, № 4, pp. 22-28

УДК 617.7-007.681-089: 615.849.19

https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-4-22-28

Результаты микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с ранними стадиями первичной открытоугольной глаукомы

Иошин И.Э., д.м.н., профессор, руководитель Центра офтальмологии;
Толчинская А.И., д.м.н., врач-офтальмолог;
Ракова А.В., к.м.н., врач-офтальмолог;
Максимов И.В., врач-офтальмолог.

ФГБУ «Клиническая больница», *107143, Российская Федерация, Москва, ул. Лосиноостровкая, 45.*

Финансирование: *авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.*
Конфликт интересов: *отсутствует.*

Для цитирования: Иошин И.Э., Толчинская А.И., Ракова А.В., Максимов И.В. Результаты микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с ранними стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(4):22-28.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить возможности транссклеральной микроимпульсной циклофокоагуляции (мЦФК) у пациентов с ранними стадиями глаукомы.

МЕТОДЫ. 38 пациентам с ранними стадиями первичной открытоугольной глаукомы была выполнена мЦФК в качестве первичной хирургической процедуры на приборе SUPRA 810, (Quantel Medical, Франция). Срок наблюдения составил в среднем 17±11 месяцев (от 6 до 30 месяцев). Для оценки совокупного успеха лазерного лечения использовалась шкала Каплана-Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Послеоперационный период проходил ареактивно. Через 1 месяц после мЦФК отмечен выраженный гипотензивный эффект, который составил в среднем 41,5% от исходного. Через 6 месяцев гипотензивный эффект продолжал сохраняться и составил в среднем 36,1%. К 12 месяцам наблюдения стабильный гипотензивный эффект сохранялся, ВГД составило в среднем 16,0±3,5 мм рт.ст, что в среднем составило 31% от исходного. За период наблюдения снижения остроты зрения не выявлено. Целевое ВГД достигнуто во всех случаях. Показатели оптической когерентной томографии и периметрии оставались стабильными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. мЦФК у пациентов с ранними стадиями глаукомы приводит к выраженному гипотензивному стабильному эффекту в течение всего срока наблюдения до 31% (от 20% до 50%). Отмечено улучшение качества жизни в связи с отказом или сокращением количества инстилляций. Для выработки практических рекомендаций по показаниям и режимам мЦФК на ранних стадиях глаукомы проводится дальнейшее наблюдение за пациентами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: открытоугольная глаукома, внутриглазное давление, микроимпульсная циклофотокоагуляция.

Для контактов:
Ракова Анна Владимировна, e-mail: ranetka2004@inbox.ru

Статья поступила: 29.07.2022
Принята в печать: 17.08.2022

Article received: 29.07.2022
Accepted for printing: 17.08.2022

ORIGINAL ARTICLE

Results of micropulse cyclophotocoagulation in patients with early stages of primary open-angle glaucoma

Ioshin I.E., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center of Ophthalmology;
Tolchinskaya A.I., Dr. Sci. (Med.), Ophthalmologist;
Rakova A.V., Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist;
Maksimov I.V., Ophthalmologist.

Clinical Hospital of the Presidential Administration, *45 Losinoostrovskaya St., Moscow, Russian Federation, 107143.*

Funding: *the authors received no specific funding for this work.*
Conflicts of Interest: *none declared.*

For citations: Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Rakova A.V., Maksimov I.V. Results of micropulse cyclophotocoagulation in patients with early stages of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2022; 21(4):22-28.

Abstract

PURPOSE. To evaluate the capabilities of micropulse transscleral cyclophotocoagulation (MP-TSCPC) in patients with early stages of glaucoma.

METHODS. The study included 38 patients with early stages of primary open-angle glaucoma who underwent MP-TSCPC with SUPRA 810 ("Quantel Medical", France) as primary surgical treatment. The follow-up period averaged 17±11 months (from 6 to 30 months). The Kaplan-Meier scale was used to assess the cumulative success of laser treatment.

RESULTS. The postoperative period was uneventful. One month after MP-TSCPC a significant hypotensive effect was observed, averaging 41.5% from the baseline. After 6 months, the hypotensive effect continued to persist and averaged 36.1%. By 12 months, the hypotensive effect remained stable, IOP averaged 16.0±3.5 mm Hg, which was 31% from the baseline. No changes in best corrected visual acuity (BCVA) were detected during the observation period. Target intraocular pressure (IOP) was achieved in all cases. Optical coherence tomography and perimetry findings remained stable or improved.

CONCLUSION. MP-TSCPC in patients with early stages of glaucoma leads to a pronounced stable hypotensive effect during the follow-up period, averaging 31% (from 20% to 50%). An improvement in the quality of life was noted due to the cease or reduction in the number of instillations. Monitoring of patients continues in order to develop practical recommendations for the indications and regimens of MP-TSCPC in the early stages of glaucoma.

KEYWORDS: open angle glaucoma, early-stage glaucoma, intraocular pressure, micropulse cyclophotocoagulation.

Глаукома занимает одно из первых мест среди причин слепоты взрослого населения во всем мире. Согласно Национальному руководству по глаукоме, стартовая стратегия в лечении глаукомы — гипотензивная медикаментозная терапия. Однако на фоне медикаментозной терапии могут отмечаться аллергические реакции и побочные эффекты местного и системного характера. Кроме этого, получены данные, свидетельствующие о том, что значительная часть пациентов с глаукомой лишь частично соблюдают режим инстилляций, рекомендованный врачом, или не соблюдают совсем [1–5].

Неочевидная приверженность к терапии приводит к быстрому прогрессированию глаукомного процесса и требует решения о переходе к следующему — лазерному этапу лечения, что позволяет значительно сократить утомительное для пациента применение гипотензивных средств [1, 2, 6–9].

Выбор лазерных технологий в качестве следующего этапа лечения пациентов с глаукомой внесен в рекомендуемые стандарты. Накоплен положительный опыт различных вариантов трабекулопластики, однако, ограниченные показания и кратковременный эффект определяют актуальность поиска новых гипотензивных лазерных технологий [10, 11].

Положительный опыт транссклеральной микроимпульсной циклофокоагуляции у пациентов с рефрактерной глаукомой позволил с успехом применить данный метод при ранних стадиях глаукомы у пациентов с высокой остротой зрения [12, 13].

Цель работы — изучить возможности транссклеральной микроимпульсной циклофокоагуляции (мЦФК) у пациентов с ранними стадиями глаукомы с высокой остротой зрения.

Таблица 1. **Сравнительные предоперационные данные у пациентов с начальной и развитой стадиями.**

Table 1. ***Comparison of preoperative data of patients with stages I and II POAG.***

Стадия ПОУГ *POAG stage*	n	МКОЗ *BCVA*	Индексы периметрии *Perimetry indices* (MS/MD/sLv)			ОКТ / ОСТ (Total/S/I)			ВГД, мм рт.ст *IOP, mm Hg*	Кол-во препаратов *Number of instillations*
I	18	0,92	22,6±4	4,5±1,5	2,8±1,8	91,8±17,8	113,4±35,6	108±41	24,7±3,7	1,4
II	20	0,83	17,7±2,6	9,1±2,8	4,7±2,0	71,8±18,2	81,9±33	89,3±38,7	26,4±6,4	2,1

Материал и методы

Под наблюдением находились 38 пациентов с ранними стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с высокой остротой зрения с давностью заболевания от 6 месяцев до 5 лет. Срок наблюдения составил в среднем 17±11 месяцев (от 6 до 30 месяцев). До и после операции мЦФК всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию (пневмо- и по методу Маклакова), биомикроскопию, по возможности — компьютерную периметрию (показатели среднего отклонения [MD], средний показатель светочувствительности [MS], корректированный показатель снижения светочувствительности [sLV]) и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Оптическую когерентную томографию заднего отрезка глазного яблока выполняли на приборе OCT-2000 3D (Topcon). При обследовании оценивали состояние диска зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки: толщину слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне (RNFL, общий — Total, верхний сектор — S, нижний — I), толщину сетчатки в макулярной области.

До операции выявили средний уровень ВГД 25,5±5,5 мм рт.ст (у пациентов с начальной стадией — 24,7±3,7 мм рт.ст. с развитой стадией — 26,4±6,4 мм рт.ст). Количество применяемых медикаментов составило в среднем 1,64 (от 1 до 4 действующих веществ).

Максимально корригированная острота зрения составила в среднем 0,88 (от 0,6 до 1,0). У 12 пациентов была артифакия после ранее проведенной факоэмульсификации катаракты (не ранее 6 месяцев до мЦФК). Предоперационные значения проведенных исследований обобщены в *табл. 1*.

Всем пациентам до операции была проведена гониоскопия, при которой определено, что угол передней камеры открыт, имеет слабую степень пигментации.

По данным статистической автоматической периметрии начальная стадия определяется при показателях MD от -0,00 до -6,00 дБ, развитая — от -6,01 до -12,00 дБ, далекозашедшая — от -12,01 до -20,00 дБ, терминальная — ниже -20,00 дБ. По результатам ряда исследований, наибольшая скорость потери ганглиозных клеток сетчатки и волокон диска зрительного нерва при глаукоме происходят именно на начальной стадии. В итоге по данным периметрии у 18 пациентов была установлена начальная стадия глаукомы, у 20 — развитая [14, 15].

Во всех случаях характер течения глаукомы был нестабильным. Состояние диска зрительного нерва (ДЗН) подтверждалось данными ОКТ: у пациентов с начальной стадией общая толщина перипапиллярных нервных волокон до операции составила в среднем 91,8±17,8 мкм *(табл. 1, рис. 1)*. У пациентов с развитой стадией общая толщина перипапиллярных нервных волокон до операции составила в среднем 71,8±18,2 мкм. По данным показателей ОКТ, отмечались признаки глаукомной оптической нейропатии, что расценивалось как риск прогрессирования глаукомного процесса *(рис. 1, 2)*.

Исходя из полученных данных — некомпенсированное ВГД, слабая пигментация угла передней камеры по данным гониоскопии, ухудшение показателей периметрии и ОКТ, а также выраженный дискомфорт при инстилляциях (11 пациентов), частые самостоятельные перерывы в режиме инстилляций (6 пациентов) — у всех пациентов были определены показания к мЦФК.

Методика проведения микроимпульсной циклофотокоагуляции. Процедура мЦФК для всех пациентов была первичным хирургическим вмешательством. Для выполнения мЦФК использовался прибор SUPRA 810 (Quantel Medical, Франция). Во время процедуры мЦФК применялся модифицированный протокол, при котором две полусферы (верхнюю и нижнюю) глазной поверхности разделяют на сегменты по квадрантам. Практический смысл такой модификации заключается в более контролируемом движении световода на коротком участке квадранта с сохранением выбранной скорости движения. Параметры лазера составляли: энергия — W=2000 мВт, экспозиция цикла 31,3%, суммарное время воздействия на четыре сектора — 200 сек.

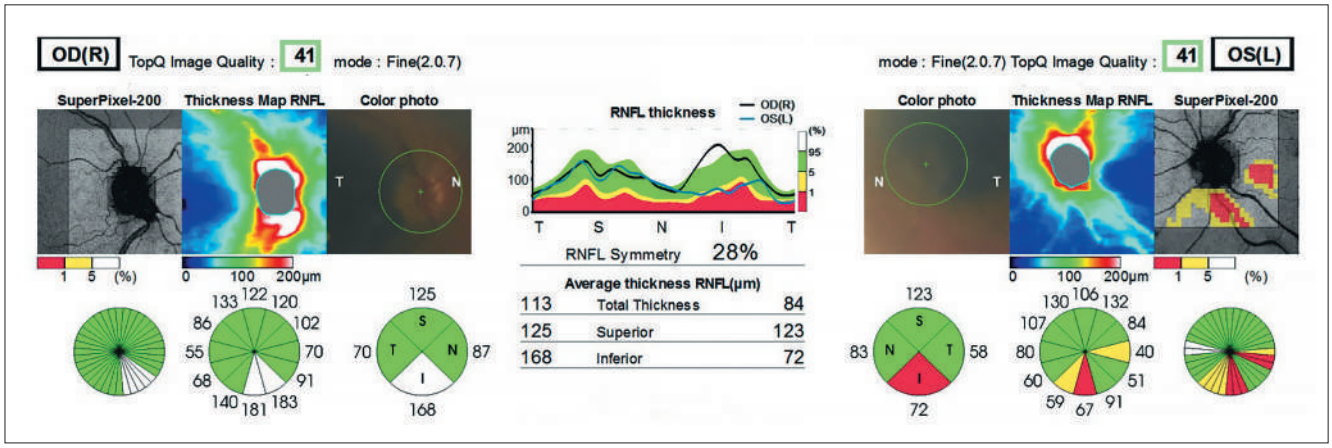


Рис. 1. ОКТ пациента с ПОУГ Ib на OS до мЦФК. На OD параметры RNFL в пределах нормы. На OS признаки глаукомной оптиконейропатии: истончение RNFL-I.
Fig. 1. OCT scan of a patient with Ib POAG (left eye) prior to MP-TSCPC. On the right eye RNFL indices are within normal ranges. On the left eye there are signs of glaucomatous optic neuropathy: thinning of RNFL-I.

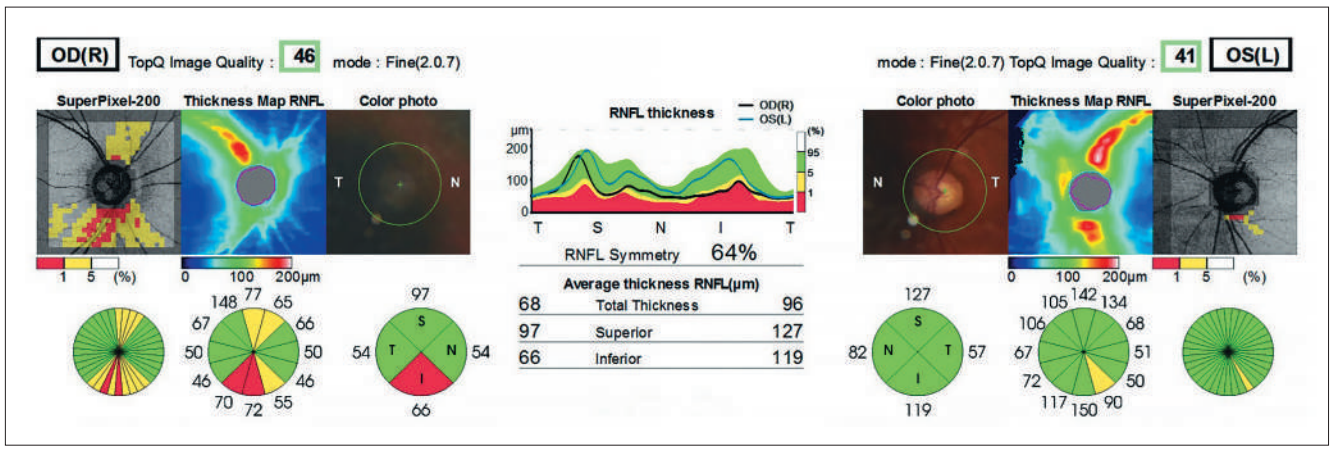


Рис. 2. ОКТ пациента с ПОУГ IIb на OD до мЦФК. На OD признаки ГОН: истончение RNFL (I>S). На OS ранние признаки глаукомной оптиконейропатии: истончение RNFL-I.
Fig. 2. OCT scan of a patients with IIb POAG (right eye) prior to MP-TSCPC. On the right eye there are signs of glaucomatous optic neuropathy: thinning of RNFL (I>S). On the left eye there are early signs of glaucomatous optic neuropathy: thinning of RNFL-I.

(общая энергия составила 125 Дж). Плотность потока энергии 121,8 Дж/м^2 (получено положительное решение о выдаче патента РФ по заявке №2021137564/14(078976) от 17.12.2021: Способ проведения микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции). Указанные параметры находятся в безопасной и эффективной зоне значений лазерной энергии при проведении мЦФК [16].

Операционное поле больного обрабатывали раствором антисептика. После субтеноновой анестезии глазного яблока 2,0 мл анестетика проводилась мЦФК вышеуказанными параметрами в 3 мм от лимба в 4 секторах глазного яблока, исключая зоны 3 и 9 часов.

После операции назначались инстилляции антисептика/антибиотика и глюкокортикостероидов 3 раза в день в течение 2 недель.

Результаты

До операции средний уровень ВГД составлял 25,5±5,5 мм рт.ст. В группе пациентов с начальной стадией ВГД в среднем составляло 24,7±3,7 мм рт.ст. У пациентов с развитой стадией — 26,4±6,4 мм рт.ст. Уровень ВГД в момент обследования во всех случаях не соответствовал целевому давлению, исходя из состояния ДЗН и анамнеза пациентов.

После проведенного оперативного вмешательства результаты оценивались на следующий день, через 1 неделю, через 1, 3, 6, 12 месяцев.

Для оценки совокупного успеха лазерного лечения после операции использовалась шкала Каплана-Мейера. Основными параметрами успеха являлись:

Таблица 2. **Показатели ДЗН до и через 6 месяцев после мЦФК.**
Table 2. ***Parameters of the optic nerve head before and 6 months after MP-TSCPC.***

Стадия ПОУГ *POAG stage*	ОКТ до мЦФК / *OCT before MP-TSCPC*			ОКТ после мЦФК / *OCT after MP-TSCPC*		
	Total	S	I	Total	S	I
I	91,8±17,8	113,4±35,6	108±41	95,9±20,1	117,9±28,1	113,3±36
II	71,8±18,2	81,9±33	89,3±38,7	72,2±17	83,5±31,5	89,1±37

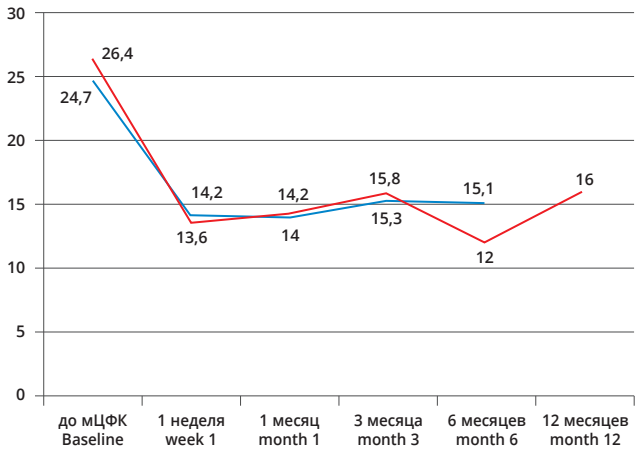


Рис. 3. Динамика показателей ВГД после мЦФК: ПОУГ I (■), ПОУГ II (■)
Fig. 3. Changes in IOP after MP-TSCPC: POAG I (■), POAG II (■).

• показатели ВГД между 6 и 21 мм рт.ст. с местным гипотензивным средством или без него;
• снижение ВГД на 20% и более от исходного уровня;
• отсутствие осложнений
• отсутствие необходимости в дополнительной хирургии глаукомы, за исключением мЦФК.

После выполнения процедуры осложнений выявлено не было.

Через 1 месяц после мЦФК уровень ВГД составил в среднем 15,0±5,0 у пациентов с начальной стадией ПОУГ (-36,8% от исходного) и 14,2±6,2 мм рт.ст. у пациентов с развитой стадией ПОУГ (-44,7% от исходного). Гипотензивный эффект составил в среднем 41,5% от исходного в обеих группах. Через 3 месяца наблюдения гипотензивный эффект сохранялся и составил в среднем 15,8±4,2 (-34,8%) и 15,5±4,5 (-38,3%) мм рт.ст., соответственно. К 6 месяцам у наблюдаемых 22 пациентов уровень ВГД оставался стабильным и составил в среднем 15,5±4,5 мм рт.ст (-36,1%). У 14 пациентов за весь срок наблюдения сохранялся гипотензивный эффект до 31% снижения от исходного ВГД, что составило в среднем 16,0±3,5 мм рт.ст. *(рис. 3)*.

У всех наблюдаемых пациентов максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) оставалась высокой весь период наблюдения. Снижение остроты зрения не наблюдалось ни в одном случае. По данным ОКТ, RNFL Total через 6 месяцев после операции составила в среднем 84,2±30,2 мкм, RNFL-S — 101,37±52,6 мкм, RNFL-I — 101,8±55,8 μm (для начальной стадии общая толщина составила 95,9±20,1 мкм, для развитой — 72,2±17 мкм). Показатели ОКТ и полей зрения оставались стабильными за весь период наблюдения, на основании чего можно сделать вывод о стабилизации глаукомного процесса и достижении целевого ВГД *(табл. 2)*.

Решение об изменении гипотензивного режима принималось через 1 месяц после оперативного вмешательства. В результате стойкого снижения ВГД у 6 из 18 пациентов с начальной стадией глаукомы инстилляции медикаментов отменены. Количество применяемых препаратов у остальных 12 пациентов с начальной стадией снизилось до 1. У пациентов с развитой стадией количество применяемых медикаментов также снизилось — с 2,1 до 1,4. Все пациенты отметили улучшение качества жизни в связи с уменьшением количества применяемых препаратов, особенно при отмене инстилляций.

Обсуждение

Разница в механизме и эффекте стандартной и мЦФК определяет минимальное число осложнений и сохранение высоких зрительных функций при использовании мЦФК. В отличие от непрерывного лазерного воздействия при стандартной ЦФК, при мЦФК не происходит повреждения тканей в результате коагуляционного некроза. Благодаря микроимпульсному режиму лазерная энергия более контролируемо воздействует на ткани глазного яблока, позволяя чередовать повторяющиеся короткие импульсы с периодами «охлаждения», что регулирует уровень температуры и сохраняет структуры цилиарного тела [17].

Опыт применения мЦФК при глаукоме показывает, что количество применяемой лазерной энергии определяет, будет ли достигнут эффект и будет ли он обратимым. Sanchez et al. выявили, что высокий

уровень общей энергии влияет на продолжительность гипотензивного эффекта. Наиболее сбалансированный эффект замечен при времени воздействия от 160 до 240 сек, что соответствует суммарной энергии в 100–150 Дж [16]. Sarrafpour et al. наблюдали за пациентами после мЦФК более года и также выявили зависимость гипотензивного эффекта от силы воздействия лазера при процедуре [21].

По литературным и нашим собственным данным, общее время лазерного воздействия и плотность потока — наиболее показательные параметры, отражающие количество энергии, поступающей в глаз во время мЦФК [16, 18–20]. Плотность потока — параметр, который учитывает мощность, скорость проходов, экспозицию цикла и показывает лучшую корреляцию с эффективностью по сравнению с общей энергией. Поэтому при собственной методике мЦФК принимались во внимание плотность потока энергии и общее время проведения, поскольку эти параметры включают в себя все переменные, влияющие, в конечном счете, на эффективность. Плотность потока энергии во всех случаях была 121,8 Дж/м, общее время проведения составило по 50 секунд на сектор по 5 проходов (суммарно по 4 секторам — 200 секунд).

Успехи (гипотензивный эффект и стабильная острота зрения) мЦФК в лечении рефрактерной глаукомы стали основанием для применения данного метода при ранних стадиях глаукомы.

Так, Varikuti et al. наблюдали 61 пациента с различными стадиями глаукомы и высокой МКОЗ (до 1,0). У 75% пациентов данная операция применялась в качестве первичного вмешательства. Авторами указывается, что высокая острота зрения была сохранена после операции. Гипотензивный эффект через 12 месяцев наблюдения составил от 26,5% до 59,9% от исходного уровня ВГД [13].

Nguyen et al. проводили исследование пациентов с различными стадиями глаукомы. Снижение ВГД составляло 20% от исходного, лечение было успешным в 77% случаев. Авторы указывают, что, учитывая отсутствие послеоперационных осложнений, данная процедура может быть использована в качестве первичного метода лечения глаукомы [12].

Al Habash et al. в своем исследовании провели мЦФК у 68 пациента с высокими показателями МКОЗ (до 1,0). Авторы сообщают, что мЦФК демонстрирует хороший уровень эффективности (снижение ВГД в среднем на 52%) и безопасности с минимальными осложнениями. Осложнений, влияющих на остроту зрения, не было [22].

Magacho L. et al. оценивают результат мЦФК у пациентов с высокой остротой зрения. Авторы получили выраженный гипотензивный эффект (41,2% и 54,7% в зависимости от особенностей методики). У всех пациентов мЦФК проводилась в качестве первичной процедуры. Исследование демонстрирует высокую эффективность и безопасность [23].

Анализ собственных результатов показал, что после мЦФК отсутствовали осложнения, а функциональные результаты были стабильны: МКОЗ у пациентов за весь период наблюдения оставалась на дооперационном уровне. Параметры диска зрительного нерва и сетчатки по данным ОКТ и периметрии остались в тех же значениях или улучшились. Гипотензивный эффект мЦФК составил через 12 месяцев в среднем 31% от исходного. Кроме того, стойкое снижение ВГД позволило снизить количество применяемых гипотензивных препаратов, а у 6 из 17 пациентов с начальной глаукомой отменить их. Таким образом, на основании собственных результатов продемонстрирована возможность мЦФК как безопасного первичного вмешательства у пациентов с ранними стадиями глаукомы, в том числе с высокой остротой зрения.

Заключение

Микроимпульсная ЦФК у пациентов с ранними стадиями глаукомы приводит к стабильному выраженному гипотензивному эффекту — 31% (от 20% до 50%) от исходного в течение года. Отмечено улучшение качества жизни в связи с отказом или сокращением количества инстилляций. Для выработки практических рекомендаций по показаниям, кратности и режимам мЦФК при ранних стадиях глаукомы проводится дальнейшее наблюдение за пациентами.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Иошин И.Э.
Сбор и обработка материала: Ракова А.В., Максимов И.В.
Статистическая обработка: Ракова А.В.
Написание статьи: Ракова А.В.
Редактирование: Иошин И.Э., Толчинская А.И.

Литература

1. 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.
2. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Егорова Е.А., Еричева В.П. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 824.
3. Boland M.V., Chang D.S., Frazier T., Plyler R., Friedman D.S. Electronic monitoring to assess adherence with once-daily glaucomamedications and risk factors for nonadherence: the automated dosing reminder study. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(7):838-844. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.856

References

1. Alekseev V.N., Egorov E.A., Malevannaya O.A. Analysis of the main causes of the progression of primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical ophthalmology* 2014; 4:218-223.
2. Glaucoma. National guidance. Edited by Egorov E.A., Erichev V.P. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013. 824 p.
3. Boland M.V., Chang D.S., Frazier T., Plyler R., Friedman D.S. Electronic monitoring to assess adherence with once-daily glaucomamedications and risk factors for nonadherence: the automated dosing reminder study. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(7):838-844. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.856

4. 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 https://doi.org/10.1055/s-0041-110447
5. 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. https://doi.org/10.1167/iovs.07-0290
6. Долгова И.Г., Малишевская Т.Н., Лазарева А.С. Комплаенс и школа пациента: решение общей задачи. *Глаукома* 2009; 3:35-41.
7. Егоров Е.А., Ловпаче Дж.Н., Харьковский А.О. Compliance — что стоит за этим термином? *РМЖ Клиническая офтальмология* 2008; 3:84-86.
8. Казанова С.Ю. Анализ приверженности лечению пациентов с хроническими заболеваниями. *Национальный журнал глаукома* 2018; 17(3):97-110.
9. Куроедов А.В. Комплаенс в терапии глаукомного больного. М: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
10. Vaughan D., Asbury T., Riordan–Eva P., «General Ophthalmology», 15th Edition, Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1999.
11. Wise JB, Witter SL. Argon laser therapy for open–angle glaucoma: a pilot study. *Archive of Ophthalmology and Glaucoma* 1979; 97:319-322.
12. Nguyen A.T., Maslin J.S., Noecker J.R. Early results of micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Eur J Ophtalmol* 2019; 303. https://doi.org/10.1177/1120672119839303
13. Varikuti V.N.V, Shan P., Rai O., Chaves A.C., Miranda A., Lim B. et al. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in eyes with good central vision. *J Glaucoma* 2019; 28:901-905. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001339
14. Ловпаче.Дж.Н., Завадский П.Ч., Зверева О.Г., Куроедов А.В. Комплаентность и персистентность у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с позиции офтальмолога. *Национальный журнал глаукома* 2020; 19:11-21.
15. Quigley H.A., Jampel H.D. How are glaucoma patients identified? *J Glaucoma* 2003; 12(6):451-455. https://doi.org/10.1097/00061198-200312000-00001.
16. Sanchez F.G., Lerner F., Sampaolesi J., Noecker R. et al. Efficacy and Safety of Micropulse(R) Transscleral Cyclophotocoagulation in Glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2018; 93(12):573-579. https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.08.003
17. Aquino MC, Barton K, Tan AMW, Sng C, Li X, Loon SC, Chew PT. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2015; 43(1):40-46. https://doi.org/10.1111/ceo.12360
18. Grippo M.T., Sanchez G.F., Stauffer J., Marcellino G. MicroPulse® Transscleral Laser Therapy – Fluence May Explain Variability in Clinical Outcomes: A Literature Review and Analysis. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 2021; 15:2411-2419. https://doi.org/OPTH.S313875
19. Latina M., Lachkar Y. Ranking Laser in Glaucoma Treatment. *Insert to glaucoma today* 2021; 121(1):28-31.
20. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Максимов И.В., РаковаА.В. с соавт. Оценка повторной микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с рефрактерной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2021; 20(3):30-39. https://doi.org/10.25700/2078-4104-2021-20-3-30-39
21. Sarrafpour S., Saleh D., Ayoub S., Radcliffe N.M. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: A look at long-term effectiveness and outcomes. *Ophthalmology Glaucoma* 2019; 2(3):167-71. https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.02.002
22. Al Habash A, AlAhmadi AS. Outcome of MicroPulse® transscleral photocoagulation in different types of glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2019; 13:2353-2360. https://doi.org/10.2147/OPTH.S226554
23. Magacho L, Lima FE, Avila MP. Double-session micropulse transscleral laser (cyclo G6) as a primary surgical procedure for glaucoma. *J Glaucoma* 2020; 29(3):205-210. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001426

4. 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 https://doi.org/10.1055/s-0041-110447
5. 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. https://doi.org/10.1167/iovs.07-0290

6. Dolgova I.G., Malishevskaya T.N., Lazareva A.S. Compliance and the patient's school: solving a common problem. *Glaukoma* 2009; 3:35-41.
7. Egorov E.A., Lovpache J.N., Kharkovskiy A.O. Compliance — what is behind this term? *RMJ Clinical ophthalmology* 2008; 3:84-86.
8. Casanova S.Yu. Analysis of adherence to treatment of patients with chronic diseases. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2018; 17(3):97-110.
9. Kuroyedov A.V. Compliance in the therapy of a glaucoma patient. Moscow: GEOTAR-Media; 2017.

10. Vaughan D., Asbury T., Riordan–Eva P., «General Ophthalmology», 15th Edition, Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1999.
11. Wise JB, Witter SL. Argon laser therapy for open–angle glaucoma: a pilot study. *Archive of Ophthalmology and Glaucoma* 1979; 97:319-322.
12. Nguyen A.T., Maslin J.S., Noecker J.R. Early results of micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Eur J Ophtalmol* 2019; 303. https://doi.org/10.1177/1120672119839303
13. Varikuti V.N.V, Shan P., Rai O., Chaves A.C., Miranda A., Lim B. et al. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in eyes with good central vision. *J Glaucoma* 2019; 28:901-905. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001339

14. Lovpache. J.N., Zavadsky P. Ch., Zvereva O.G., Kuroyedov A.V. Compliance and persistence in patients with primary open-angle glaucoma from the point of view of an ophthalmologist. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2020; 19:11-21.

15. Quigley H.A., Jampel H.D. How are glaucoma patients identified? *J Glaucoma* 2003; 12(6):451-455. https://doi.org/10.1097/00061198-200312000-00001.
16. Sanchez F.G., Lerner F., Sampaolesi J., Noecker R. et al. Efficacy and Safety of Micropulse(R) Transscleral Cyclophotocoagulation in Glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2018; 93(12):573-579. https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.08.003
17. Aquino MC, Barton K, Tan AMW, Sng C, Li X, Loon SC, Chew PT. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2015; 43(1):40-46. https://doi.org/10.1111/ceo.12360
18. Grippo M.T., Sanchez G.F., Stauffer J., Marcellino G. MicroPulse® Transscleral Laser Therapy – Fluence May Explain Variability in Clinical Outcomes: A Literature Review and Analysis. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 2021; 15:2411-2419. https://doi.org/OPTH.S313875
19. Latina M., Lachkar Y. Ranking Laser in Glaucoma Treatment. *Insert to glaucoma today* 2021; 121(1):28-31.

20. Ioshin I.,E., Tolchinskaya A.I. Maksimov I.V Rakova A.V. Experience of repeated micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of patients with refractory glaucoma of various stages. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2021; 20(3):30-39. https://doi.org/10.25700/2078-4104-2021-20-3-30-39

21. Sarrafpour S., Saleh D., Ayoub S., Radcliffe N.M. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: A look at long-term effectiveness and outcomes. *Ophthalmology Glaucoma* 2019; 2(3):167-71. https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.02.002
22. Al Habash A, AlAhmadi AS. Outcome of MicroPulse® transscleral photocoagulation in different types of glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2019; 13:2353-2360. https://doi.org/10.2147/OPTH.S226554
23. Magacho L, Lima FE, Avila MP. Double-session micropulse transscleral laser (cyclo G6) as a primary surgical procedure for glaucoma. *J Glaucoma* 2020; 29(3):205-210. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001426

Национальный журнал глаукома
2022, Т. 21, № 4, стр. 29-35

National Journal of Glaucoma
2022, Vol. 21, № 4, pp. 29-35

УДК 617.7-007.681-085

https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-4-29-35

Особенности реакции на пилокарпин у пациентов с глаукомой низкого давления

Степанова Е.А., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии;
Лебедев О.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии.

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, *644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, 12.*

Финансирование: *авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.*
Конфликт интересов: *отсутствует.*

Для цитирования: Степанова Е.А., Лебедев О.И. Особенности реакции на пилокарпин у пациентов с глаукомой низкого давления. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(4):29-35.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определение типа реакции на пилокарпин у пациентов с глаукомой низкого давления (ГНД) и изучение характера оттока жидкости по основным путям при разных типах реакции на пилокарпин.

МЕТОДЫ. В группу наблюдения вошел 21 человек (42 глаза) с ГНД в возрасте от 51 до 80 лет (средний возраст 68±9,8 лет). Условиями включения в исследование были эмметропия и отсутствие в анамнезе лазерных и хирургических вмешательств на исследуемом глазу. Степень открытия угла передней камеры соответствовала среднеширокому или широкому по классификации А.П. Нестерова. Начальная стадия ГНД была установлена на 16 глазах, развитая стадия — на 12 глазах, далеко зашедшая стадия — на 14 глазах.

Обследование проводилось как у больных с впервые выявленной глаукомой, так и у пациентов с ранее установленным диагнозом, получавших медикаментозную гипотензивную терапию. В последнем случае больным было рекомендовано отменить инстилляции гипотензивных препаратов за 10–14 дней до проведения исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Положительная пилокарпиновая проба была зарегистрирована на 5 глазах (12%), отрицательная — на 6 глазах (14%) и парадоксальная — на 31 глазу (74%) у больных ГНД.

Глубина передней камеры, толщина хрусталика и длина передне-задней оси глаза у пациентов с парадоксальной и положительной реакциями на пилокарпин статистически значимо не различались. Следовательно, в исследуемых глазах отсутствуют анатомические предпосылки к развитию того или иного типа реакции на пилокарпиновую пробу.

При положительной реакции на пилокарпиновую пробу коэффициент легкости оттока по дренажному пути достоверно выше, а в абсолютных цифрах приближается к нормальным значениям. У этих пациентов сохранены резервы дренажного оттока.

При парадоксальной реакции на пилокарпин коэффициент легкости оттока по дренажному пути достоверно снижен и низок в абсолютных цифрах. Ухудшение оттока по увеосклеральному пути при инстилляциях пилокарпина приводит к повышению внутриглазного давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У большинства пациентов с ГНД регистрируется парадоксальная реакция на пилокарпиновую пробу. Высокая чувствительность данной пробы позволяет рекомендовать ее в качестве диагностического теста при ГНД.

Различные типы реакции на пилокарпин у пациентов с ГНД ассоциированы с интенсивностью оттока внутриглазной жидкости по дренажному и увеосклеральному путям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, дренажный отток, увеосклеральный отток, пилокарпин.

Для контактов:
Степанова Екатерина Андреевна, e-mail: ekat_andr55@mail.ru

Статья поступила: 11.05.2022
Принята в печать: 30.05.2022

Article received: 11.05.2022
Accepted for printing: 30.05.2022

ORIGINAL ARTICLE

Types of reaction to pilocarpine in patients with low-tension glaucoma

Stepanova E.A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Academic Department of Ophthalmology;
Lebedev O.I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Academic Department of Ophthalmology.

Omsk State Medical University, *12 Lenina St., Omsk, Russian Federation, 644099.*

Funding: *the authors received no specific funding for this work.*
Conflicts of Interest: *none declared.*

For citations: Stepanova E.A., Lebedev O.I. Types of reaction to pilocarpine in patients with low-tension glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2022; 21(4):29-35.

Abstract

PURPOSE. To determine the types of reaction to pilocarpine in patients with low-tension glaucoma (LTG) and study the nature of fluid outflow along the main pathways in different types of reaction to pilocarpine.

METHODS. The observation group included 21 people (42 eyes) with LTG aged 51 to 80 years (average age 68± 9.8 years). The criteria for inclusion in the study were emmetropic refraction and no previous laser and surgical interventions on the examined eye. The anterior chamber angle corresponded to medium–wide or wide according to the classification by A.P. Nesterov. The initial stage of LTG was established in 16 eyes, developed stage — 12 eyes, advanced stage — 14 eyes.

The examination was carried out both in patients with newly diagnosed glaucoma and in patients with previously established diagnosis who received hypotensive drug therapy; in the latter case the patients were recommended to cease instillations of hypotensive drugs 10–14 days prior to the examination.

RESULTS. Among the studied LTG patients, positive pilocarpine test was registered in 5 eyes (12%), negative — in 6 eyes (14%), and paradoxical — in 31 eyes (74%).

The obtained data revealed no statistically significant differences in the initial values of anterior chamber depth, lens thickness and axial eye length between patients with paradoxical and positive reactions to pilocarpine. Therefore, there are no anatomical prerequisites for the development of a particular type of reaction to the pilocarpine test in the studied eyes.

The ease of outflow coefficient (EOC) for the drainage pathway is significantly reduced in patients with positive reaction to pilocarpine, which in absolute numbers approaches normal values. In these patients the drainage outflow reserves are preserved.

In persons with paradoxical reaction to pilocarpine, EOC for the drainage pathway is significantly reduced and is low in absolute numbers. Deterioration of the outflow along the uveoscleral pathway in pilocarpine instillations leads to elevated intraocular pressure.

CONCLUSION. The majority of patients with low-tension glaucoma have a paradoxical reaction to the pilocarpine test. The sufficiently high sensitivity of the sample allows recommending it as a diagnostic test for this type of glaucoma.

Different types of reaction to pilocarpine in patients with low-tension glaucoma are associated with the intensity of intraocular fluid outflow over the drainage and uveoscleral pathways.

KEYWORDS: glaucoma, drainage outflow, uveoscleral outflow, pilocarpine.

Несмотря на успехи науки в раскрытии механизмов патогенеза глаукомы и всё возрастающее многообразие медикаментозных, лазерных и хирургических методов лечения, глаукома остаётся одной из главных причин слабовидения и слепоты в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество глаукомных больных в мире колеблется от 60,5 до 105 миллионов человек, в ближайшие 10 лет оно увеличится на 10 миллионов. В России, по оценкам некоторых авторов, насчитывается около 1 180 708 больных глаукомой, однако, это только подтвержденные случаи, реальные же цифры могут быть значительно выше [1].

Глаукома с низким давлением (ГНД) считается разновидностью первичной открытоугольной глаукомы, доля ГНД в ее структуре составляет, по данным разных авторов, 11%...92% [2–6]. Такой разброс данных о частоте ГНД авторы объясняют вариабельностью распространения болезни в разных регионах мира и отличающимися подходами к диагностике.

В целом клиническая картина ГНД изучена недостаточно. Детально описаны лишь отдельные клинические симптомы: экскавация диска зрительного нерва и дефекты поля зрения [7–17]. Имеются единичные работы, посвященные характеру изменения внутриглазного давления (ВГД) при суточной

тонометрии [18–20], динамике тонографических показателей [21, 22], оценке результатов разгрузочных проб [23, 24].

Так, некоторые авторы исследовали характер тонографической кривой при ГНД [18–20]. Максимальные показатели ВГД наблюдались в интервале 8–12 часов, а минимальные — при отходе ко сну и в первой половине ночи. Суточные колебания ВГД при ГНД менее выражены, чем при типичной глаукоме (в среднем 3,2 мм рт.ст.) [25]. Поэтому Волков В.В. (2001) рекомендовал наряду с офтальмотонусом прослеживать и суточные колебания артериального давления. Самыми неблагоприятными, по мнению автора, должны рассматриваться те периоды, когда одновременно с подъемом ВГД отмечается снижение артериального давления. Кроме того, автор указывает на то, что асимметрия показателей ВГД парных глаз является важным критерием в диагностике ГНД [7].

По данным Супрун А.В. и соавт. (1989), по мере прогрессирования ГНД отмечается нарастание сопротивления оттоку внутриглазной жидкости, что, несмотря на сниженную секрецию, приводит к повышению ВГД в терминальной стадии до 35 мм рт.ст. Авторы оценивали изменения общего коэффициента легкости оттока и секреции водянистой влаги [21].

Проведённые нами исследования показали, что при ГНД общий коэффициент легкости оттока и коэффициент легкости оттока по дренажному пути ниже нормы и имеет тенденцию к уменьшению по мере развития заболевания; коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути увеличивается в начальной и развитой стадиях заболевания, а в далеко зашедшей стадии уменьшается. Увеосклеральный коэффициент, характеризующий долю увеосклерального оттока в общем, увеличивался по мере прогрессирования заболевания, начиная с начальной стадии [22].

Юсупов А.Ю. с соавт. (1988) указывают на высокую чувствительность пробы по Водовозову с глицероаскорбатом у больных с ГНД. Диагностическая эффективность пробы составила 77,5%. Пилокарпиновая проба, по данным тех же авторов, оказалась положительной лишь у 28% обследованных, а у остальных 72% отмечалась парадоксальная реакция на пилокарпин. Авторы объясняли это явление появлением зрачкового блока в результате резкого миоза [23].

Тарасова Л.Н. с соавт. (2003) зарегистрировали положительную пилокарпиновую пробу у 29% пациентов с ГНД с относительно низким офтальмотонусом и у 89% больных ГНД с относительно высоким ВГД. О наличии парадоксальной реакции на пилокарпин авторы не упоминают [24].

Таким образом, высокий процент слепоты от глаукомы, данные о значительной распространенности ГНД и недостаточная изученность особенностей течения заболевания позволяют считать исследования в данном направлении актуальными.

Целью нашей работы явилось определение типа реакции на пилокарпин у пациентов с ГНД и изучение характера оттока жидкости по основным путям при разных типах реакции на пилокарпин.

Материалы и методы

В группу наблюдения вошел 21 человек (42 глаза) с ГНД в возрасте от 51 до 80 лет (в среднем 68±9,8 лет). Условиями включения в исследование были эмметропическая рефракция и отсутствие в анамнезе лазерных и хирургических вмешательств на исследуемом глазу. Степень открытия угла передней камеры соответствовала среднешироком или широкому по классификации А.П. Нестерова. Распределение по стадиям заболевания было следующим: начальная стадия ГНД была установлена на 16 глазах, развитая стадия — на 12 глазах, далеко зашедшая стадия — на 14 глазах.

Обследование проводилось как у больных с впервые выявленной глаукомой, так и у пациентов с ранее установленным диагнозом, получавших медикаментозную гипотензивную терапию. В последнем случае больным было рекомендовано отменить инстилляции гипотензивных препаратов за 10–14 дней до проведения исследования.

Клиническое обследование пациентов включало в себя: сбор анамнеза, визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, тонометрию, периметрию, разгрузочную пилокарпиновую пробу, определение толерантного давления по Водовозову с кампиметрическим и периметрическим контролем, общеклинические исследования.

Критериями диагностики ГНД явились: типичные для глаукомы изменения диска зрительного нерва и поля зрения; уровень ВГД без лечения, находящийся в пределах среднестатистической нормы, но превышающий значение индивидуально-толерантного давления; открытый угол передней камеры при гониоскопии; отсутствие каких-либо причин для развития вторичной глаукомы.

Пилокарпиновую пробу проводили по стандартной методике. ВГД измеряли до и через 1,5 часа после трёхкратной инстилляции 1% раствора пилокарпина с интервалом в 5 минут. Пробу считали положительной, если ВГД снижалось на 5 мм рт.ст. и более, отрицательной, если ВГД не изменялось или снижалось менее чем на 5 мм рт.ст. и парадоксальной при повышении ВГД.

До проведения пилокарпиновой пробы всем пациентам делали ультразвуковую эхобиометрию с целью измерения исходной глубины передней камеры, толщины хрусталика и длины переднезадней оси глаза. Эхобиометрия глаз проводилась с помощью ультразвукового аппарата Nidec Echoscan Model US-2500.

Таблица 1. **Данные ультразвуковой эхобиометрии у больных ГНД с парадоксальной и положительной реакцией на пилокарпиновую пробу, M±m.**

Table 1. ***Ultrasound biometry data of LTG patients with paradoxical and positive reactions to the pilocarpine test, M±m.***

Показатели, мм *Indicators, mm*	У пациентов с парадоксальной реакцией (n=31) Patients with paradoxical reaction (n=31)	У пациентов с положительной реакцией (n=5) Patients with positive reaction (n=5)
Глубина передней камеры Anterior chamber depth	2,57±0,43	2,82±0,38
Толщина хрусталика Lens thickness	4,73±0,48	4,82±0,38
Передне-задняя ось глаза Axial eye length	23,01±1,13	23,35±0,57

Примечание. Достоверность различий рассчитана между группами сравнения по критерию Стьюдента.
Note. The reliability of the differences was calculated between the comparison groups using Student's t-test.

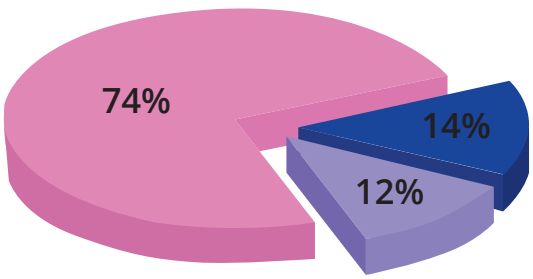


Рис. 1. Характер распределения типов реакции на пилокарпиновую пробу у пациентов с ГНД: парадоксальная (■), отрицательная (■), положительная (■).
Fig. 1. Distribution profile for types of reaction to the pilocarpine test in patients with low-tension glaucoma: paradoxical (■), negative (■), positive (■).

Состояние гидродинамики глаз оценивали следующим образом. В первый день проводили электронную тонографию. Для тонографии использовался электронный тонограф ТНЦ-100-С с четырёхминутной записью кривой. Определяли общий коэффициент легкости оттока ($С_{общ}$) по таблицам М.М. Краснова (1974). На следующий день выполняли тонографию с одновременной блокадой дренажного пути оттока с помощью перилимбального вакуум-компрессионного кольца по методике проф. Косых Н.В. [26].

Обследуемого укладывали на кушетку лицом верх. Производили инстилляционную анестезию 0,4% раствором инокаина. Пациент фиксировал взор на специальной метке над головой. На глаз устанавливали вакуум-компрессионное кольцо, следя, чтобы оно располагалось концентрично лимбу. На роговицу инстиллировали несколько капель дистиллированной воды и устанавливали датчик тонографа. В течение нескольких секунд записывали исходный уровень офтальмотонуса, затем подключали вакуум. Исследование длилось 4 минуты. По истечении этого времени вакуум отключали и еще несколько секунд продолжали запись.

Расчеты увеосклерального коэффициента легкости оттока производили по таблицам Краснова М.М. (1974). Результат уменьшали на 12%, что необходимо для нейтрализации систематической ошибки, вызванной дополнительной компрессией глаза самим вакуум-компрессионным кольцом.

Коэффициент легкости оттока по дренажной системе глаза ($С_{др}$) мы находили как разность между общим и увеосклеральным коэффициентами легкости оттоков: $С_{др} = С_{общ} – С_{ув}$.

Еще одним показателем гидродинамики глаза, который можно рассчитать при помощи вышеуказанной методики, является увеосклеральный коэффициент ($К_{ув}$), характеризующий долю увеосклерального оттока в общем. Увеосклеральный коэффициент вычисляли как частное от деления увеосклерального коэффициента легкости оттока на общий коэффициент легкости оттока внутриглазной жидкости: $К_{ув} = С_{ув} / С_{общ}$.

Результаты и обсуждение

В результате исследования получены следующие данные *(рис. 1)*. У больных ГНД положительная пилокарпиновая проба зарегистрирована на 5 глазах (12%), отрицательная — на 6 глазах (14%) и парадоксальная — на 31 глазу (74%).

Результаты анализа эхобиометрии у больных с парадоксальной и положительной реакцией приведены в *табл. 1.*

Полученные в ходе исследования данные не выявили статистически достоверных различий в исходных значениях глубины передней камеры,

Таблица 2. **Показатели гидродинамики у больных ГНД с парадоксальной и положительной реакцией на пилокарпиновую пробу, M±m.**

Table 2. ***Hydrodynamic parameters in LTG patients with paradoxical and positive reactions to the pilocarpine test, M±m.***

Показатели *Indicators*	У пациентов с парадоксальной реакцией (n=31) *Patients with paradoxical reaction (n=31)*	У пациентов с положительной реакцией (n=5) *Patients with positive reaction (n=5)*
$C_{общ}$ (мм³/мин·мм рт.ст.) *Overall EOC (mm3/min·mm Hg)*	0,23±0,06	0,22±0,06
$C_{др}$ (мм³/мин·мм рт.ст.) *Drainage pathway EOC (mm³/min·mm Hg)*	0,06±0,03	0,10±0,03*
$C_{ув}$ (мм³/мин·мм рт.ст.) *Uveoscleral pathway EOC (mm³/min·mm Hg)*	0,17±0,04	0,11±0,03**
Увеосклеральный коэффициент *Uveoscleral coefficient*	0,76±0,11	0,56±0,07**

Примечание. Достоверность различий выполнена между группами сравнения по критерию Стьюдента. Знаком * отмечены достоверные отличия при p<0,05; знаком ** — при p<0,01.

Note. The reliability of differences was calculated between the comparison groups using Student's t-test. The asterisk * indicates significant differences at p<0.05; double asterisk ** — at p<0.01.

толщины хрусталика и длины переднезадней оси глаза у пациентов с парадоксальной и положительной реакциями на пилокарпин. Следовательно, в исследуемых глазах отсутствуют анатомические предпосылки к развитию того или иного типа реакции на пилокарпиновую пробу.

Как известно, пилокарпин неоднозначно влияет на отток жидкости из глаза, поскольку одновременно с активацией дренажного оттока вызывает затруднение пассажа по увеосклеральному пути [26]. При этом эффект, оказываемый миотиками на дренажный отток, в два раза превышает действие на увеосклеральный отток [27]. Однако усиление дренажного оттока возможно только при наличии резерва для такого оттока [28]. В связи с этим мы посчитали целесообразным рассмотреть исходный уровень гидродинамических показателей у пациентов с различными типами реакции на пилокарпин.

В *табл. 2* представлены результаты исследования $C_{общ}$, $C_{др}$, $C_{ув}$, $K_{ув}$ у больных ГНД с парадоксальной и положительной реакцией на пилокарпиновую пробу.

Из анализа таблицы следует, что $C_{общ}$ в группах сравнения не имеет достоверных различий. $C_{др}$ достоверно ниже, а $C_{ув}$ достоверно выше у пациентов с парадоксальной реакцией на пилокарпин в сравнении с группой больных, имеющих положительную пилокарпиновую пробу. Соответственно, $K_{ув}$ в группе с парадоксальной реакцией достоверно выше.

На *рис. 2* и *рис. 3* представлены тонограммы оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути у больных ГНД с парадоксальной и положительной реакцией на пилокарпиновую пробу.

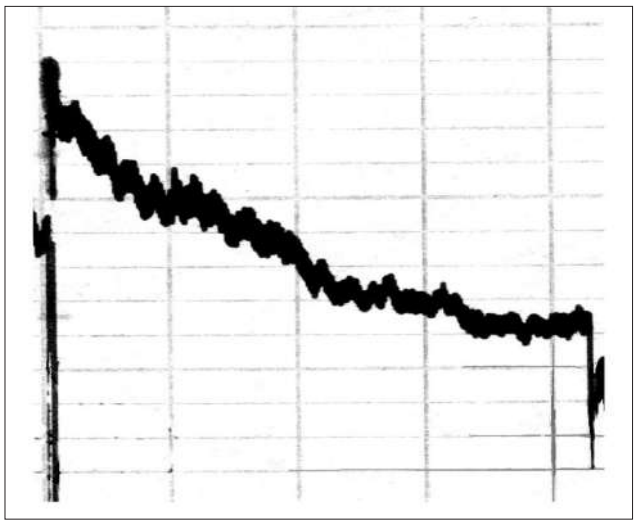


Рис. 2. Тонограмма оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути у пациента с парадоксальной реакцией на пилокарпиновую пробу.
Fig. 2. Tonogram of the intraocular fluid outflow along the uveoscleral pathway in a patient with paradoxical reaction to the pilocarpine test.

В обоих случаях $C_{общ}$ был равен 0,25 мм³/мин·мм рт.ст. А $C_{ув}$ составлял 0,2 и 0,12 мм³/мин·мм рт.ст., соответственно. $C_{др}$ в рассматриваемых случаях был равен 0,05 и 0,13 мм³/мин·мм рт.ст., а $K_{ув}$ — соответственно, 0,8 и 0,48.

Учитывая выявленные особенности гидродинамики в группах сравнения, различные типы реакции на пилокарпин можно объяснить следующим образом. У больных с положительной реакцией

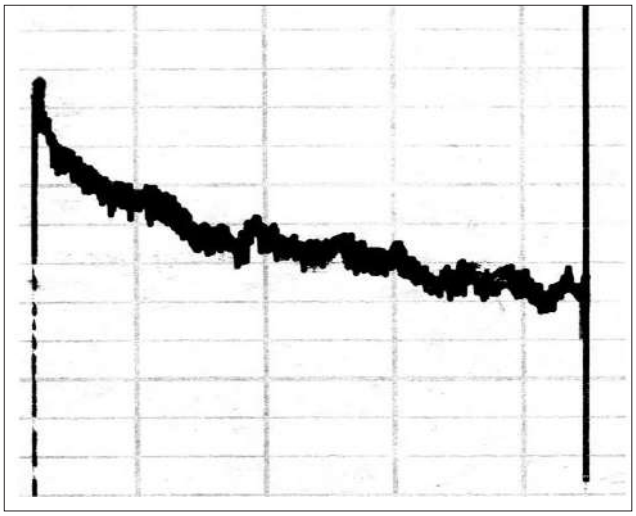


Рис. 3. Тонограмма оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути у пациента с положительной реакцией на пилокарпиновую пробу.
Fig. 3. Tonogram of the intraocular fluid outflow along the uveoscleral pathway in a patient with positive reaction to the pilocarpine test.

на пилокарпиновую пробу $C_{др}$ достоверно выше, а в абсолютных цифрах приближается к значениям нормы. У этих пациентов сохранены резервы дренажного оттока. Поэтому ухудшение оттока по увеосклеральному пути не приводит к повышению ВГД, а наоборот, сопровождается снижением ВГД вследствие активации дренажного оттока. У лиц с парадоксальной реакцией на пилокарпин $C_{др}$ достоверно снижен и низок в абсолютных цифрах. Возможно, его компенсаторные резервы исчерпаны. Поэтому ухудшение оттока по увеосклеральному пути при инстилляциях пилокарпина приводит к повышению ВГД.

Заключение

Следует констатировать, что у большинства пациентов с ГНД регистрируется парадоксальная реакция на пилокарпиновую пробу. Достаточно высокая чувствительность данной пробы дает возможность рекомендовать ее в качестве диагностического теста при данной разновидности глаукомы.

Различные типы реакции на пилокарпин у пациентов с ГНД ассоциированы с интенсивностью оттока внутриглазной жидкости по дренажному и увеосклеральному путям.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Лебедев О.И.
Сбор и обработка материала: Лебедев О.И., Степанова Е.А.
Статистическая обработка: Степанова Е.А.
Написание статьи: Степанова Е.А.
Редактирование: Лебедев О.И.

Литература

1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Егорова Е.А., Еричева В.П. 4-е издание, исправленное и дополненное. М: ГЭОТАР-Медиа 2019; 384. https://doi.org/10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384.
2. Бунин А.Я., Яковлев А.А. К проблеме патогенеза и лечения разновидностей первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2003; 3:3-5.
3. Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zulus: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(4):471-478. https://doi.org/10.1001/archopht.120.4.471
4. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 1998; 105(2):209-215. Comment in: *Ophthalmology* 2001; 108(9):1514. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(98)92665-3
5. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99(10):1499-1504. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31774-9
6. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open-angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(8):1090-1095. https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080080050026
7. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М: Медицина 2001; 350.
8. Eid TE, Spaeth GL, Moster MR, Augsburger JJ. Quantitative differences between the optic nerve head and peripapillary retina in low-tension and high-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 124(6):805-13. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71698-8

References

1. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachei [National glaucoma guidelines for practicioners]. Edited by Egorov E.A., Erichev V.P. 4th edition, corrected and supplemented. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019. 384 p. https://doi.org/10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384.
2. Bunin A.Ya., Yakovlev A.A. On the problem of pathogenesis and treatment of varieties of primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2003; 3:3-5
3. Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zulus: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(4):471-478. https://doi.org/10.1001/archopht.120.4.471
4. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 1998; 105(2):209-215. Comment in: *Ophthalmology* 2001; 108(9):1514. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(98)92665-3
5. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99(10):1499-1504. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31774-9
6. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open-angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(8):1090-1095. https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080080050026
7. Volkov V.V. Glaukoma psevdonormal'nogo davleniya [Glaucoma with pseudonormal pressure] Moscow, Meditsina Publ., 2001. 350 p
8. Eid TE, Spaeth GL, Moster MR, Augsburger JJ. Quantitative differences between the optic nerve head and peripapillary retina in low-tension and high-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 124(6):805-13. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71698-8

9. Adlina AR, Alisa-Victoria K, Shatriah I, Liz-Sharmini AT, Ahmada MS. Optic disc topography in Malay patients with normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:2533-2539. https://doi.org/10.2147/OPTH.S71136
10. Kiriyama N, Ando A, Fukui C, Nambu H, Nishikawa M, Terauchi H, Kuwahara A, et al. A comparison of optic disc topographic parameters in patients with primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241(7):541-545. https://doi.org/10.1007/s00417-003-0702-0
11. Thonginnetra O, Greenstein VC, Chu D, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Normal versus high tension glaucoma: a comparison of functional and structural defects. *J Glaucoma* 2010; 19(3):151-157. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e318193c45c
12. Traynis I, De Moraes CG, Raza AS, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Prevalence and nature of early glaucomatous defects in the central 10 degrees of the visual field. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(3):291-7. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.7656
13. Cho H.K., Lee J., Lee M., Kee C. Initial central scotomas vs peripheral scotomas in normal-tension glaucoma: clinical characteristics and progression rates. *Eye (Lond)* 2014; 28(3):303-311. https://doi.org/10.1038/eye.2013.285.
14. Kim K.N., Jeoung J.W., Park K.H., Kim D.M., Ritch R. Relationship between preferred sleeping position and asymmetric visual field loss in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(3): 739-745. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.12.016
15. Lee J., Kong M., Kim J., Kee C. Comparison of visual field progression between relatively low and high intraocular pressure groups in normal tension glaucoma patients. *J Glaucoma* 2014; 23(8):553-560. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31829484c6
16. Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J., Hendrikse F., Prins M.H., Webers C.A. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology* 2013; 120(3): 512-519. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.005
17. De Moraes C.G., Liebmann J.M., Liebmann C.A., Susanna R. Jr., Tello C., Ritch R. Visual field progression outcomes in glaucoma subtypes. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(3):288-293. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02260.x.
18. De Vivero C., O'Brien C., Lanigan L., Hitchings R. Diurnal intraocular pressure variation in low-tension glaucoma. *Eye* 1994; 8(5):521-523. https://doi.org/10.1038/eye.1994.129.
19. Yamagami J., Araie M., Aihara M., Yamamoto S. Diurnal variation in intraocular pressure of normal-tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 1993; 100(5):643-650. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31594-0.
20. Sogano S., Yamamoto T., Kitazawa Y. IOP change over time in normal-tension glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993; 97(1):65-70.
21. Супрун, А.В., Гусев Е.В., Ефимова М.Н. Клиника и некоторые вопросы патогенеза глаукомы с низким давлением. *Офтальмологический журнал* 1989; 2:89-92.
22. Степанова Е.А. Клинические особенности глаукомы с нормальным давлением. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Омск: 2006. 28.
23. Юсупов А.Ю., Салиев М.С., Закирова З.И., Василенко А.В. Некоторые особенности клинических проявлений глаукомы с относительно низким офтальмотонусом и различным уровнем артериального давления. *Вестник офтальмологии* 1988; 104(5):6-8.
24. Тарасова Л.Н., Григорьева Е.Г., Абаимов М.А., Сайфулина И.А. Некоторые аспекты патогенеза глаукомы нормального давления. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(3):8-11.
25. Григорьева Е.Г. Клиника глаукомы нормального давления. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(1):7-10.
26. Косых Н.В. Увеосклеральный отток внутриглазной жидкости при первичной глаукоме: автореф. дисс. канд. мед. наук. Омск: 1982. 24.
27. Логинова Н.Е. Возможности медикаментозной активации увеосклерального оттока у больных первичной открытоугольной глаукомой. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Красноярск: 2002; 18.
28. Нестеров А.П., Банин В.В., Симонова С.В. Роль цилиарной мышцы в физиологии и патологии глаза. *Вестник офтальмологии* 1999; 115(2):13-15.

9. Adlina AR, Alisa-Victoria K, Shatriah I, Liz-Sharmini AT, Ahmada MS. Optic disc topography in Malay patients with normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:2533-2539. https://doi.org/10.2147/OPTH.S71136
10. Kiriyama N, Ando A, Fukui C, Nambu H, Nishikawa M, Terauchi H, Kuwahara A, et al. A comparison of optic disc topographic parameters in patients with primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241(7):541-545. https://doi.org/10.1007/s00417-003-0702-0
11. Thonginnetra O, Greenstein VC, Chu D, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Normal versus high tension glaucoma: a comparison of functional and structural defects. *J Glaucoma* 2010; 19(3):151-157. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e318193c45c
12. Traynis I, De Moraes CG, Raza AS, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Prevalence and nature of early glaucomatous defects in the central 10 degrees of the visual field. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(3):291-7. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.7656
13. Cho H.K., Lee J., Lee M., Kee C. Initial central scotomas vs peripheral scotomas in normal-tension glaucoma: clinical characteristics and progression rates. *Eye (Lond)* 2014; 28(3):303-311. https://doi.org/10.1038/eye.2013.285.
14. Kim K.N., Jeoung J.W., Park K.H., Kim D.M., Ritch R. Relationship between preferred sleeping position and asymmetric visual field loss in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(3): 739-745. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.12.016
15. Lee J., Kong M., Kim J., Kee C. Comparison of visual field progression between relatively low and high intraocular pressure groups in normal tension glaucoma patients. *J Glaucoma* 2014; 23(8):553-560. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31829484c6
16. Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J., Hendrikse F., Prins M.H., Webers C.A. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology* 2013; 120(3): 512-519. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.005
17. De Moraes C.G., Liebmann J.M., Liebmann C.A., Susanna R. Jr., Tello C., Ritch R. Visual field progression outcomes in glaucoma subtypes. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(3):288-293. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02260.x.
18. De Vivero C., O'Brien C., Lanigan L., Hitchings R. Diurnal intraocular pressure variation in low-tension glaucoma. *Eye* 1994; 8(5):521-523. https://doi.org/10.1038/eye.1994.129.
19. Yamagami J., Araie M., Aihara M., Yamamoto S. Diurnal variation in intraocular pressure of normal-tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 1993; 100(5):643-650. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31594-0.
20. Sogano S., Yamamoto T., Kitazawa Y. IOP change over time in normal-tension glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993; 97(1):65-70.

21. Suprun A.V., Gusev E.V., Efimova M.N. Clinic and some issues of the pathogenesis of low-tension glaucoma. *Ophthalmological journal* 1989; 2:89-92.
22. Stepanova E.A. Clinical features of glaucoma with normal pressure. Abstract of Cand. of Med. Sc. thesis. Omsk, 2006. 28 p.
23. Yusupov A.Yu., Saliev M.S., Zakirova Z.I., Vasilenko A.V. Some features of clinical manifestations of glaucoma with relatively low ophthalmotonus and different blood pressure levels. *Vestnik oftal'mologii* 1988; 104(5):6-8.
24. Tarasova L.N., Grigor'eva E.G., Abaimov M.A., Saifulina I.A. Some aspects of the pathogenesis of normal pressure glaucoma. *Vestnik oftal'mologii* 2003; 119(3):8-11.
25. Grigorieva, E.G. Clinic of normal pressure glaucoma. *Vestnik oftal'mologii* 2003; 119(1):7-10.
26. Kosykh N.V. Uveoscleral outflow of intraocular fluid in primary glaucoma. Abstract of Cand. of Med. Sc. thesis. Omsk, 1982. 24 p.
27. Loginova N.E. Possibilities of drug activation of uveoscleral outflow in patients with primary open-angle glaucoma. Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. Krasnoyarsk, 2002. 18 p.
28. Nesterov A.P., Banin V.V., Simonova S.V. Role of ciliary muscle in ocular physiology and disease. *Vestnik oftal'mologii* 1999; 115(2):13-15.

BAUSCH+ Health

Травиолан®

Взгляд в светлое будущее

Лекарственное средство. Рег уд. №ЛП-006629 от 07.12.2020.

Травиолан® — травопрост 0,04 мг/мл в мультидозовом флаконе для терапии глаукомы

Специальное устройство многодозового контейнера Травиолана позволяет отказаться от консервантов в составе

- Обеспечивает дозирование препарата при соблюдении стерильности
- Поддерживает постоянный размер капель в течение всего курса применения, что улучшает комплаентность
- Сохраняет привычный метод использования глазных капель

RUS-OPH-TRA-TRA-12-2021-3317

Полную информацию вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; http://bauschhealth.ru/.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Национальный журнал глаукома
2022, Т. 21, № 4, стр. 37-47

National Journal of Glaucoma
2022, Vol. 21, № 4, pp. 37-47

УДК 617.7-007.681-089

https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-4-37-47

Влияние ингибиторов ангиогенеза на течение послеоперационного периода при имплантации клапана Ахмеда у пациентов с неоваскулярной глаукомой

Дмитриева А.Л., врач-офтальмолог клинико-экспертного отдела;
Мясникова В.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе;
Авакимян Р.А., заведующая клинико-экспертным отделом, врач-офтальмолог;
Хутим Т.Р., врач-офтальмолог клинико-экспертного отдела;
Закараия Т.Г., младший научный сотрудник научного отдела.

Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава РФ, *Российская Федерация, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, 350000.*

Финансирование: *авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.*
Конфликт интересов: *отсутствует.*

Для цитирования: Дмитриева А.Л., Мясникова В.В., Авакимян Р.А. и др. Влияние ингибиторов ангиогенеза на течение послеоперационного периода при имплантации клапана Ахмеда у пациентов с неоваскулярной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(4):37-47.

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнить особенности течения послеоперационного периода после имплантации клапана Ахмеда больным с неоваскулярной глаукомой диабетического и посттромботического генеза с использованием предварительной анти-VEGF терапии и без неё.

МЕТОДЫ. В исследование были включены пациенты с рефрактерной неоваскулярной глаукомой диабетического и посттромботического генеза, которым была показана имплантация клапана Ахмеда. Части пациентов было выполнено интравитреальное введение ранибизумаба за 4–14 суток перед имплантацией. Всего в исследование были включены 39 глаз у 39 пациентов, которых разделили на 2 группы: группа 1 (n=20) — пациенты с рефрактерной неоваскулярной глаукомой диабетического и посттромботического генеза с имплантацией клапана Ахмеда без предварительной анти-VEGF терапии; группа 2 (n=19) — пациенты с рефрактерной неоваскулярной глаукомой диабетического и посттромботического генеза с предварительной анти-VEGF терапией перед имплантацией клапана Ахмеда. Оценивались: корригированная острота зрения, внутриглазное давление до и после вмешательства, течение раннего послеоперационного периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе с предварительным интравитреальным введением ранибизумаба частота развития гифемы значительно уменьшалась, что объясняется регрессией новообразованных сосудов. Исследование показало, что использование анти-VEGF подготовки перед имплантацией клапана Ахмеда в периоде наблюдения до 3 месяцев обеспечивает лучший функциональный результат: повышение корригированной остроты зрения на 34%, стабилизация исходно повышенного ВГД в 100% случаев. Исходное ВГД, составившее 29,9±6,6 мм рт.ст., снизилось до 9,7±3,6 мм рт.ст. (p<0,05). Лучшие визуальные результаты объясняются снижением частоты развития гифемы в результате предоперационной подготовки анти-VEGF, что облегчает выполнение хирургического вмешательства. Кроме того, предоперационное интравитреальное введение ранибизумаба способствовало улучшению корригированной остроты зрения за счет купирования макулярного отека. Наше исследование показывает, что успешный результат при сочетании имплантации клапана Ахмеда и интравитреального введения анти-VEGF отмечается в раннем периоде наблюдения, но в дальнейшем не сохраняется: спустя год в обеих группах наблюдалось повышение ВГД практически до 21 мм, а также регресс остроты зрения в группе 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Использование анти-VEGF подготовки перед имплантацией клапана Ахмеда обеспечивает лучший функциональный результат в раннем послеоперационном периоде. Интравитреальное введение

Для контактов:
Мясникова Виктория Владимировна, e-mail: vivlad7@mail.ru

Статья поступила: 05.08.2022
Принята в печать: 22.08.2022

Article received: 05.08.2022
Accepted for printing: 22.08.2022

ранибизумаба перед имплантацией клапана Ахмеда позволяет минимизировать количество геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде и сократить сроки необходимого пребывания пациента в стационаре. В течение 1 года после операции у пациентов наблюдается регресс остроты зрения, а также увеличение интраокулярной гипертензии на фоне возобновления неоваскуляризации радужки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, неоваскулярная глаукома, дренажи, внутриглазное давление, клапан Ахмеда, анти-VEGF.

ORIGINAL ARTICLE

Impact of angiogenesis inhibitors on the postoperative course of Ahmed valve implantation in patients with neovascular glaucoma

Dmitrieva A.L., Ophthalmologist at the Medical Expert Department;
Myasnikova V.V., Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science;
Avakimyan R.A., Ophthalmologist, Head of the Medical Expert Department;
Hutim T.R., Ophthalmologist at the Medical Expert Department;
Zakaraiya T.G., Junior Researcher at the Scientific Department.

Krasnodar branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery",
6 Krasnyh Partizan St., Krasnodar, Russian Federation, 350000.

Funding: *the authors received no specific funding for this work.*
Conflicts of Interest: *none declared.*

For citations: Dmitrieva A.L., Myasnikova V.V., Avakimyan R.A., Hutim T.R., Zakaraiya T.G. Impact of angiogenesis inhibitors on the postoperative course of Ahmed valve implantation in patients with neovascular glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2022; 21(4):37-47.

Abstract

PURPOSE. To compare the course of the early postoperative period after Ahmed valve implantation in patients with neovascular glaucoma of diabetic and post-thrombotic genesis with and without anti-VEGF therapy.

METHODS. This study included patients with refractory neovascular glaucoma of diabetic and post-thrombotic genesis who were indicated for Ahmed valve implantation. Some patients underwent intravitreal administration of ranibizumab 4–14 days prior to implantation. A total of 39 eyes from 39 patients were included in the study and divided into 2 groups: group 1 (n=20) — patients with refractory neovascular glaucoma of diabetic and post-thrombotic genesis with Ahmed valve implantation without prior anti-VEGF therapy; group 2 (n=19) — patients with refractory neovascular glaucoma of diabetic and post-thrombotic genesis with anti-VEGF therapy before Ahmed valve implantation. The following parameters were assessed: best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP) before and after the intervention, and the course of the early postoperative period.

RESULTS. In the group with prior intravitreal administration of ranibizumab, the incidence of hyphema was significantly reduced due to regression of the newly formed vessels. The study showed the best functional outcomes are achieved with the use of preparation therapy with anti-VEGF before Ahmed valve implantation: increase of corrected visual acuity by 34%, stabilization of initially elevated IOP by 100%. The baseline IOP of 29.9±6.6 mm Hg decreased to 9.7±3.6 mm Hg ($p<0.05$). The better visual results can be attributed to the reduced incidence of hyphema as a result of preoperative anti-VEGF therapy, which simplifies the surgical procedure. In addition, preoperative intravitreal injection of ranibizumab (IVI) improved best corrected visual acuity by relieving macular edema. Our study shows that the combination of Ahmed valve implantation and intravitreal injection of an anti-VEGF agent is successful in the early follow-up period, but fails to persist: an increase in IOP to almost 21 mm Hg was seen in both groups by the end of one-year follow-up, and visual acuity regressed in group 2.

CONCLUSION. The use of anti-VEGF agent prior to Ahmed valve implantation provides better functional outcomes in the early postoperative period. Intravitreal administration of ranibizumab prior to Ahmed valve implantation minimizes the number of hemorrhagic complications in the early postoperative period and reduces the length of hospital stay. Within one year after surgery, patients experienced regression of visual acuity, as well as an increase in intraocular hypertension following the reactivation of iris neovascularization.

KEYWORDS: glaucoma, neovascular glaucoma, drainages, intraocular pressure, Ahmed valve, anti-VEGF.

Неоваскулярная глаукома (НВГ) — представляющая угрозу зрению форма вторичной глаукомы, характеризующаяся появлением новообразованных сосудов радужки и пролиферацией фиброваскулярной ткани в углу передней камеры [1]. В прошлом НВГ называли различными именами, такими как рубеотическая глаукома, диабетическая геморрагическая глаукома, застойная глаукома, глаукома ста дней и тромботическая глаукома [2].

Частота заболеваемости НВГ составляет около 6,6 на 1 000 [3]. Доля вторичной глаукомы в структуре диспансерной группы занимает от 3,5% (в 2010 г.) до 3,4% (в 2014 г.) [4], распространенность НВГ среди вторичных глауком составляет 9–17,4% [5].

Причиной НВГ может быть множество системных и офтальмологических заболеваний. Однако к наиболее распространенным причинам НВГ относятся три состояния: диабетическая ретинопатия (33%), ишемическая окклюзия центральной вены сетчатки (33%) и окулярный ишемический синдром (13%) [6, 7]. В основе патогенеза НВГ лежит диффузная хроническая ишемия сетчатки, провоцирующая выработку сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), являющегося высокоактивным стимулятором ангиогенеза [8], приводящая к нарушению баланса между про- и антиангиогенными факторами, что способствует патологическому разрастанию сосудов [9, 10]. Новообразованные патологические сосуды в углу передней камеры обтурируют трабекулярную сеть, нарушая отток водянистой влаги, следствием чего становится повышение внутриглазного давления (ВГД) и быстрое развитие оптической глаукомной нейропатии, которое заканчивается необратимой слепотой, если не принимать своевременных мер [9, 11].

Повышение ВГД при НВГ носит неконтролируемый характер ввиду рефрактерного течения данного заболевания, в связи с чем НВГ сложно поддается терапии. Обычно лечение НВГ включает применение панретинальной фотокоагуляции, комбинированных антиглаукомных препаратов, хирургического вмешательства и инъекций анти-VEGF [12]. Частота неудач медикаментозного и хирургического вмешательства у пациентов с НВГ составляет 62,8% [13].

Предпочтительным вариантом лечения рефрактерной глаукомы считаются дренажные устройства. Операция по имплантации клапана Ахмеда является эффективным малоинвазивным методом с высоким процентом успешных операций [14], который может быть увеличен при сочетании инъекций анти-VEGF и имплантации дренажных устройств [15]. После имплантации шунтирующих клапанных устройств (в т.ч. клапана Ахмеда) при рефрактерной глаукоме значительно реже развиваются рецидивы, по сравнению с фистулизирующими типами операций [16]. Однако имплантация клапанных устройств зачастую сопряжена с риском развития осложнений геморрагического характера, таких как гифема, цилиохориоидальная отслойка (ЦХО) или их комбинация. Анти-VEGF подготовка при таких операциях должна минимизировать развитие наиболее частого осложнения операции — гифемы.

По данным литературы, результаты такого сочетания методик неоднозначны: от подтверждения эффективности и безопасности [17–19] до сомнений в существенном влиянии на результат [20]. Поэтому дальнейшее изучение эффективности использования анти-VEGF подготовки перед шунтирующими антиглаукомными операциями у пациентов с неоваскулярной глаукомой является представляющей интерес актуальной задачей.

Цель — сравнить особенности течения послеоперационного периода после имплантации клапана Ахмеда больным с неоваскулярной глаукомой диабетического и посттромботического генеза с использованием предварительной анти-VEGF терапии и без неё.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в Краснодарском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» в 2018-2020 гг. В него были включены пациенты с рефрактерной НВГ диабетического и посттромботического генеза, у которых, несмотря на длительный прием антиглаукомных препаратов, сохранялось высокое ВГД (≥27 мм рт.ст.) и которым была показана имплантация клапана Ахмеда. Части пациентов было выполнено интравитреальное введение (ИВВ) ранибизумаба за 4-14 суток перед имплантацией. У всех пациентов было получено согласие на данный вид операционного вмешательства и не было выявлено противопоказаний к нему.

В исследование не включались пациенты с НВГ, развившейся на фоне других заболеваний сетчатки или с другими формами глаукомы (первичная открытоугольная глаукома, закрытоугольная глаукома и др.).

За период наблюдения было произведено 39 хирургических вмешательств с имплантацией клапана Ахмеда.

Технология ИВВ ранибизумаба

Интравитреальные инъекции выполнялись в стерильных условиях операционной. После стандартной эпибульбарной анестезии Алкаином (проксиметакаин 0,5%; 2 капли 2 раза) и двукратной дезинфекции операционного поля 10% раствором Бетадина с помощью шприца 1,0 мл иглой калибра 29G производился двуступенчатый самогерметизирующийся прокол в проекции плоской

Таблица 1. **Характеристика исследуемых групп по возрасту, полу, этиологии НВГ и исходным данным.**
Table 1. ***Characteristics of study groups in terms of age, sex, etiology of neovascular glaucoma (NVG) and the baseline data.***

	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 *Group 1 (no preparatory IVI), n=20*	Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 *Group 2 (with preparatory IVI), n=19*	$p_{1,2}$
Количество пациентов *Number of patients*	N=20	N=19	
Возраст, лет (m±σ) *Age, years (m±σ)*	67,2±6,8	62,8±11,9	0,17
Пол, м/ж Sex, m/f	12/8	10/9	
Этиология НВГ / *NVG etiology*			
– диабетическая / *diabetic*	15 (50%)	15 (50%)	
– посттромботическая / *post-thrombotic*	5 (56%)	4 (44%)	
Предоперационное ВГД, (m±σ) *Preoperative IOP, (m±σ)*	30,0±5,9	29,9±6,5	0,95
Предоперационная КОЗ, (m±σ) *Preoperative BCVA, (m±σ)*	0,07±0,1	0,08±0,1	0,89
Количество пациентов с предоперационной КОЗ≤0,0001 *Number of patients with preoperative BCVA of ≤0.0001*	1	3	

части цилиарного тела в 3,5–4,0 мм от лимба. В стекловидное тело осуществлялось введение 0,5 мг (0,05 мл) Ранибизумаба. Вмешательство завершалось инстилляцией в конъюнктивальный мешок 2 капель Тобрадекса (тобрамицин, дексаметазон).

Технология имплантации клапана Ахмеда

Все операции выполнялись 5 хирургами в условиях стерильной операционной. После стандартной эпибульбарной анестезии 0,5% раствором Алкаина (2 капли 2 раза) и двукратной дезинфекции операционного поля 10% раствором Бетадина производилась субтеноновая блокада раствором Хирокаина 7,5 мг/мл. Выполняли разрез конъюнктивы от лимба в косом меридиане длиной 10 мм, затем конъюнктиву отсепаровывали от лимба. В основании свода образовывали конъюнктивальный лоскут и рассекали тенонову капсулу. Трубку клапана Ахмеда орошали сбалансированным солевым раствором. Пластину прикрепляли к склере в верхненаружном квадранте в 8–9 мм от лимба. Для входа в переднюю камеру использовали иглу 23G. Трубку и затем клапан проводили по игле в переднюю камеру, трубку фиксировали к склере. Разрезы конъюнктивы и теноновой капсулы ушивали на уровне лимба.

Всего в исследование были включены 39 глаз у 39 пациентов. Все пациенты были разделены на 2 группы:

Группа 1 (n=20) — пациенты с рефрактерной НВГ диабетического и посттромботического генеза с имплантацией клапана Ахмеда без предварительной анти-VEGF терапии.

Группа 2 (n=19) — пациенты с рефрактерной НВГ диабетического и посттромботического генеза с предварительной анти-VEGF терапией перед имплантацией клапана Ахмеда.

У пациентов обеих групп оценивались:

Корригированная острота зрения (КОЗ), ВГД до и после вмешательства;

Течение раннего послеоперационного периода:

- количество и вид осложнений в послеоперационном периоде
- необходимость хирургического вмешательства для коррекции осложнений
- количество койко-дней, проведенных пациентом в стационаре.

Статистический анализ

Данные были проанализированы с помощью программы Statistics 13 (SPSS Inc, США). Предоперационные данные пациента, послеоперационные осложнения, послеоперационное изменение остроты зрения, ВГД представлялись в виде M±σ или в процентах и сравнивались с применением критерия Стьюдента (t-критерий для зависимых и независимых выборок), критерия Пирсона χ^2, значение p≤0,05 считалось статистически значимым.

Таблица 2. **Сравнение показателей ВГД у пациентов исследуемых групп до операции и в раннем послеоперационном периоде, m±σ.**

Table 2. ***Comparison of IOP values in study groups before surgery and in the early postoperative period, m±σ.***

	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 *Group 1 (no preparatory IVI), n=20*	Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 *Group 2 (with preparatory IVI), n=19*	t-знач. *t-value*	$p_{1,2}$
ВГД исходное *IOP baseline*	30,05±5,92	29,95±6,58	0,05	0,96
ВГД после операции *IOP after surgery*	11,55±5,35*	9,68± 3,62*	1,27	0,21
ВГД через 6 мес. *IOP after 6 months*	22,26±6,22*, **	21,62±5,58*, **	0,31	0,75
ВГД через 12 мес. *IOP after 12 months*	20,73±7,65*, **	21,57±6,51*, **	-0,32	0,74

Примечание: t-критерий для зависимых выборок: * — достоверность различий по сравнению с исходными значениями p<0,0005; ** — по сравнению с послеоперационными значениями p<0,0005.

Note: t-test for independent samples: * — significance of differences compared to the baseline at p<0.0005; ** — compared to postoperative values at p<0.0005.

Таблица 3. **Количество пациентов с НВГ с изменением КОЗ после имплантации клапана Ахмеда в зависимости от использования анти-VEGF подготовки.**

Table 3. ***Number of NVG patients with changes in BCVA after Ahmed valve implantation in relation to the use of anti-VEGF preparation therapy.***

Динамика зрительных функций (КОЗ) *Changes in visual function (BCVA)*	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 *Group 1 (no preparatory IVI), n=20*	Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 *Group 2 (with preparatory IVI), n=19*
Улучшились / Improvement	4 (20%)	3 (16%)
Без изменений / No changes	12 (60%)	16 (84%)
Ухудшились / Decline	4 (20%)	0 (0%)

Результаты

Не было значимых различий между пациентами исследуемых групп по возрасту, полу и исходным данным, в том числе, частоте диабетического или посттромботического генеза НВГ, предоперационным показателям остроты зрения и ВГД *(табл. 1)*.

Хирургический результат вмешательства в раннем послеоперационном периоде определялся, как стабилизация ВГД на уровне ниже 21 мм рт.ст. на фоне медикаментозного лечения глаукомы или без него, а также поддержание или улучшение остроты зрения и световосприятия (кроме случаев, когда предоперационная острота зрения была ниже 0,001).

Сравнение показателей ВГД до и после имплантации клапана Ахмеда у пациентов с неоваскулярной глаукомой показало статистически значимое снижение на 18,5±6,6 мм рт.ст. (62%) от исходного в группе 1 и на 20,2±8,1 мм рт.ст. (68%) в группе 2, где применялась анти-VEGF подготовка (p<0,05 в обеих группах). При этом достоверной разницы между группами по этому показателю не обнаружено *(табл. 2)*.

Хороший хирургический результат в виде стабилизации исходно повышенного ВГД в раннем послеоперационном периоде был достигнут в 100% случаев как у пациентов с диабетическим, так и с посттромботическим генезом НВГ.

При дальнейшем наблюдении через 6 месяцев после операции ВГД в обеих группах статистически значимо повысилось по сравнению с послеоперационным показателем и практически не отличалось между группами. Через 1 год среднее значение ВГД в группе 1 и 2 было на верхней границе целевых значений — 20,7±7,6 и 21,5±6,5 мм рт.ст., соответственно *(табл. 2)*.

Таблица 4. **Динамика зрительных функций после имплантации клапана Ахмеда пациентам с НВГ, в зависимости от использования анти-VEGF подготовки.**

Table 4. ***Changes in visual function after Ahmed valve implantation in NVG patients in relation to the use of anti-VEGF preparation therapy.***

	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 *Group 1 (no preparatory IVI), n=20*	Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 *Group 2 (with preparatory IVI), n=19*	p
КОЗ до имплантации *BCVA before implantation*	0,07±0,10	0,08±0,11	0,91
КОЗ после имплантации *BCVA after implantation*	0,08±0,13	0,10±0,13	0,56
КОЗ через 2 нед. – 1 мес. *BCVA after 2 weeks – 2 month*	0,09±0,13	0,11±0,11	0,64
КОЗ через 3 мес. *BCVA after 3 months*	0,09±0,13	0,12±0,13	0,62
КОЗ через 6 мес. *BCVA after 6 months*	0,09±0,12	0,08±0,13	0,72
КОЗ через 12 мес. *BCVA after 12 months*	0,09±0,13	0,08±0,10	0,80

Примечание: t-критерий для независимых выборок, достоверность различий: p≥0,05.
Note: t-test for independent samples, significance of differences: p≥0,05.

Таблица 5. **Сравнение динамики остроты зрения после имплантации клапана Ахмеда в подгруппах с различным исходным КОЗ.**

Table 5. ***Comparison of changes in visual acuity after Ahmed valve implantation in subgroups with different baseline BCVA.***

Подгруппы с различным исходным КОЗ *Subgroups with different baseline BCVA*	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 *Group 1 (no preparatory IVI), n=20*			Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 *Group 2 (with preparatory IVI), n=19*		
	До операции *Before surgery*	После операции *After surgery*	Через 12 мес *After 12 months*	До операции *Before surgery*	После операции *After surgery*	Через 12 мес *After 12 months*
КОЗ от 0,0001 до 0,01 BCVA of 0.0001 to 0.01	12 (60%)	12 (16%)	11 (55%)	10 (52%)	8 (42%)	10 (52%)
КОЗ от 0,02 до 0,1 BCVA of 0.02 to 0.1	4 (20%)	4 (20%)	4 (20%)	6 (32%)	6 (32%)	6 (32%)
КОЗ от 0,2 до 0,5 BCVA of 0.2 to 0.5	4 (20%)	4 (20%)	3 (15%)	3 (16%)	5 (26%)	3 (16%)

Острота зрения

Анализ динамики зрительных функций у пациентов с НВГ после имплантации клапана Ахмеда показал, что в обеих группах было сравнимое количество пациентов, у которых сразу после операции КОЗ улучшилась (4 и 3, соответственно) или не изменилось (12 и 16, соответственно). Группы значительно отличались по количеству случаев ухудшения остроты зрения в раннем послеоперационном периоде: в группе 2 (с анти-VEGF подготовкой) таких пациентов не было, а в Группе 1 было 4 (20%) *(табл. 3)*.

Среднее значение КОЗ перед операцией достоверно не отличалось в обеих группах и составляло, соответственно, 0,07±0,10 и 0,08±0,11. Через 3 месяца после операции среднее значение КОЗ после имплантации клапана Ахмеда у пациентов группы 1 увеличилось на 14% и составило 0,09±0,13. У пациентов группы 2, где применялось ИВВ ранибизумаба, функциональный результат был значительно лучше — КОЗ увеличилась на 50% до 0,12±0,13. Однако через 1 год после операции прирост остроты зрения в группе 1 сохранился, а в группе 2 с ИВВ КОЗ снизилась практически к дооперационному результату *(табл. 4)*.

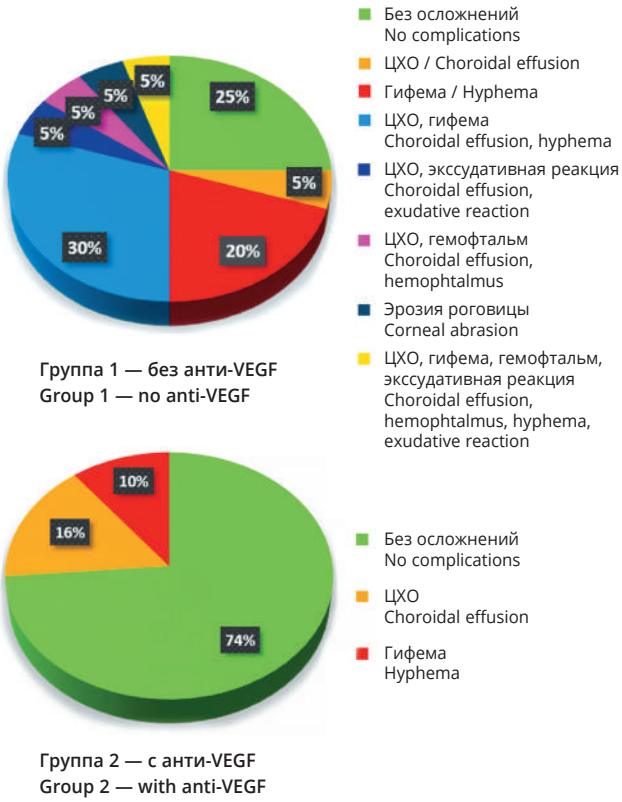


Рис. 1. Осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов обеих групп.
Fig. 1. Early postoperative complications in both groups.

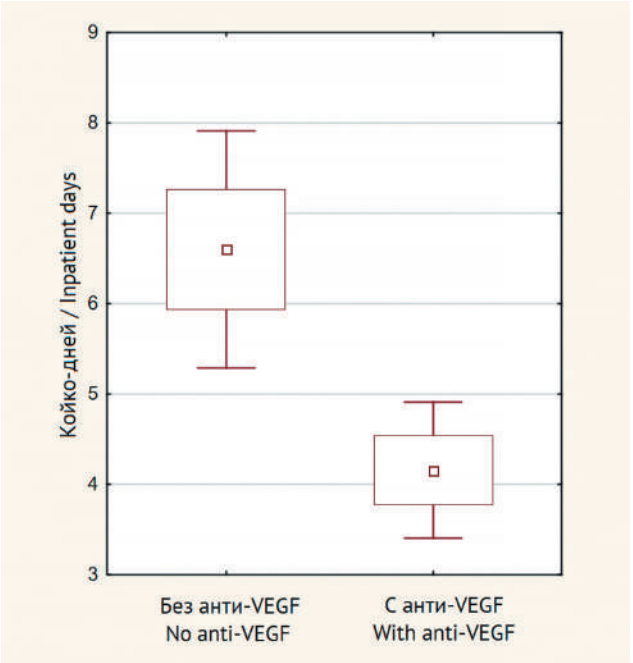


Рис. 2. Количество койко-дней у пациентов с неоваскулярной глаукомой в группах с имплантацией клапана Ахмеда с анти-VEGF подготовкой и без неё (p<0,01).
Fig. 2. Number of hospital stay days in patients with neovascular glaucoma in groups undergoing Ahmed valve implantation with and without anti-VEGF preparation therapy (p<0,01).

Таким образом, имплантация клапана Ахмеда с анти-VEGF подготовкой обеспечивает лучший хирургический результат в виде поддержания или улучшения исходной остроты зрения только в течение 3 месяцев после операции *(табл. 4)*.

Учитывая сложность сравнения динамики остроты зрения в группах пациентов с разбросом КОЗ от световосприятия до 0,5, мы проанализировали прирост показателя остроты зрения в отдельных группах: с исходной КОЗ от 0,0001 до 0,01; КОЗ от 0,02 до 0,1 и КОЗ от 0,2 до 0,5 *(табл. 5)*.

Результат сравнения показал, что не было существенной динамики в подгруппах у пациентов без анти-VEGF подготовки (группа 1), в то же время в группе 2 количество пациентов с КОЗ в диапазоне от 0,2 до 0,5 увеличилось с 3 до 5 после имплантации клапана Ахмеда, но до конца года такая положительная динамика в группе 2 не сохранилась *(табл. 5)*.

Анализ течения раннего послеоперационного периода

При анализе частоты развития осложнений у пациентов с неоваскулярной глаукомой с использованием анти-VEGF подготовки и без неё в группах с имплантацией клапана Ахмеда выявлено, что практически в половине случаев ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Из осложнений наиболее часто встречались гифема и ее сочетание с ЦХО *(рис. 1)*.

Анти-VEGF-подготовка в исследуемых группах применялась у 15 пациентов (79%) с НВГ диабетического генеза и у 4 (21%) с НВГ посттромботического генеза. При сравнении частоты развития послеоперационных осложнений в зависимости от этиологии НВГ было обнаружено, что общее количество осложнений практически одинаково у пациентов с диабетической и посттромботической НВГ (47 и 56%, соответственно). Значимой разницы в структуре осложнений и необходимости в их хирургической коррекции у пациентов с различным генезом НВГ также не выявлено (p≥0,05).

Однако значимые различия в течении послеоперационного периода зависели от наличия ИВВ ранибизумаба в схеме предоперационной подготовки: частота развития ранних послеоперационных осложнений достоверно снижалась с 75% (при имплантации клапана Ахмеда без анти-VEGF подготовки) до 26% (при применении ИВВ ранибизумаба перед имплантацией клапана Ахмеда) *(табл. 6)*.

Наиболее частыми осложнениями были гифема и ее сочетание с ЦХО — они встречались в 2 раза чаще у пациентов группы 1, где не применялось ИВВ ранибизумаба. Остальные виды осложнений — экссудативная реакция, гемофтальм, эрозия роговицы — встречались в единичных случаях.

Таблица 6. **Течение раннего послеоперационного периода у пациентов с неоваскулярной глаукомой в зависимости от использования анти-VEGF подготовки в группах с имплантацией клапана Ахмеда.**

Table 6. ***The course of the early postoperative period in patients with neovascular glaucoma in relation to the use of anti-VEGF preparation therapy in Ahmed valve implantation per groups***

Осложнения *Complications*	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 *Group 1 (no preparatory IVI), n=20*	Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 *Group 2 (with preparatory IVI), n=19*	Достоверность различий *Significance of differences*
Без осложнений / *None*	5 (26%)	14 (74%)*	χ^2: 9,24 p<0,05
Наличие осложнений *With complications*	15 (75%)*	5 (26%)	
Виды осложнения раннего послеоперационного периода *Types of complications in the early postoperative period*			
ЦХО / *Choroidal effusion (CE)*	1 (5%)	3 (16%)	χ^2: 15,91 p<0,005
Гифема / *Hyphema*	4 (20%)	2 (11%)	
ЦХО, гифема / *CE, hyphema*	6 (30%)	0 (0%)	
ЦХО, экссудативная реакция *CE, exudative reaction*	1 (5%)	0 (0%)	
ЦХО, гемофтальм *CE, hemophthalmos*	1 (5%)	0 (0%)	
Эрозия роговицы *Corneal erosion*	1 (5%)	0 (0%)	
ЦХО, гифема, гемофтальм, экссудативная реакция *CE, hyphema, hemophthalmos, exudative reaction*	1 (5%)	0 (0%)	
Осложнения, потребовавшие хирургической коррекции *Complications that required further surgical intervention*			
Не требовалось хир. коррекции *No further surgery required*	27 (90%)	7 (78%)	χ^2: 3,46 p=0,17
Потребовалась хирургическая коррекция *Required surgery*	3 (10%)	1 (11%)	

При сравнении развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, в зависимости от этиологии НВГ, мы наблюдаем подтверждение известному факту: использование анти-VEGF подготовки перед имплантацией клапана Ахмеда позволяет избежать развития геморрагических осложнений у пациентов с НВГ посттромботического генеза и минимизировать их количество при диабетическом генезе этой патологии с 73% до 33%.

Ни у одного из пациентов не отмечено системных осложнений, связанных с ИВВ анти-VEGF препарата, таких как анафилактический шок, выраженная гипертензия, цереброваскулярная катастрофа или инфаркт миокарда в послеоперационном периоде.

Еще одним объективным интегральным критерием успешности применяемой технологии является показатель койко-дней, проведенных пациентом в стационаре при выполнении плановой хирургической процедуры. В нашем исследовании среднее количество койко-дней в группе 1 составило 6,60±2,98 дня, а в группе 2 — 4,16±1,68 дня (p<0,01) *(рис. 2)*.

Полученные данные подтверждают значительно более гладкое течение раннего послеоперационного периода при комбинации анти-VEGF подготовки и клапана Ахмеда, по сравнению со стандартной методикой выполнения такого вмешательства, для пациентов с НВГ диабетического или посттромботического генеза.

Обсуждение

НВГ характеризуется появлением новообразованных сосудов на радужке и в углу передней камеры и часто связана с наличием фиброваскулярной мембраны, ограничивающей отток водянистой влаги из передней камеры. Наиболее частыми причинами НВГ являются: окклюзия центральной вены сетчатки, пролиферативная диабетическая ретинопатия и глазной ишемический синдром [3]. Имплантация клапана Ахмеда является эффективным методом лечения НВГ, особенно у пациентов с закрытым углом. Однако результаты исследования Netland PA. (2009) показали частоту успешных операций в 73,1% в течение одного года и только 20,6% течение 5 лет; авторы отмечают НВГ как основной фактор неблагоприятных исходов [21]. Аналогичные результаты показаны в работах других исследователей: как имплантация клапана Ахмеда, так и применение однопластинчатого имплантата Molteno были успешны для раннего и среднесрочного контроля ВГД, но в долгосрочной перспективе оба импланта не смогли обеспечить контроль ВГД при НВГ [22, 23].

Препараты анти-VEGF могут ингибировать внутриглазную неоваскуляризацию и нивелировать повреждение гематоофтальмического барьера в результате просачивания жидкости из новообразованных сосудов. Гипотензивный эффект ИВВ инъекции бевацизумаба и ранибизумаба в глаза с НВГ был продемонстрирован в ряде сообщений [24–26]. В более ранних исследованиях Iliev M.E. (2006) показано, что ИВВ вызывает немедленную регрессию неоваскуляризации радужной оболочки и угла [27, 28].

В нашем исследовании гифема была самым распространенным осложнением в раннем послеоперационном периоде, вызывающим нарушение зрения после операции. В группе с предварительным ИВВ ранибизумаба перед имплантацией клапана Ahmed частота развития гифемы значительно уменьшалась ($p<0,05$), что объясняется регрессией новообразованных сосудов. Наше исследование показало, что использование анти-VEGF подготовки перед имплантацией клапана Ахмеда обеспечивает лучший функциональный результат: повышение КОЗ на 34%, стабилизацию исходно повышенного ВГД в 100%. Исходное ВГД, составляющее 29,9±6,6 мм рт.ст., снизилось до 9,7±3,6 мм рт.ст. ($p<0,05$). Лучшие визуальные результаты в нашем исследовании объясняются снижением частоты развития гифемы в результате предоперационной подготовки анти-VEGF, что облегчает выполнение хирургического вмешательства. Кроме того, предоперационная ИВВ ранибизумаба способствовала улучшению КОЗ за счет купирования макулярного отека.

Но дальнейшее наблюдение наших пациентов показало, что успешный результат при сочетании имплантации клапана Ахмеда и ИВВ анти-VEGF отмечается только в раннем периоде наблюдения и в дальнейшем не сохраняется: к концу года наблюдения наблюдалось повышение ВГД в обеих группах практически до 21 мм рт.ст., а также регресс остроты зрения в группе с ИВВ. Ряд исследователей также сообщают, что интраоперационные или предоперационные внутривенные инъекции анти-VEGF могут способствовать бо́льшему снижению ВГД после операции и более успешным результатам, однако, через год после операции различия уже не являются статистически значимыми [29, 30]. Эффект регрессии неоваскуляризации сохраняется до трех месяцев после ИВВ, затем в глазах с НВГ через 6 месяцев возвращается рубеоз радужной оболочки, и в среднесрочном и долгосрочном периоде разницы между двумя группами результатах по остроте зрения не выявляется [31].

Заключение

Использование анти-VEGF подготовки перед имплантацией клапана Ахмеда обеспечивает лучший функциональный результат в раннем послеоперационном периоде: повышение КОЗ на 34%, увеличение количества пациентов с остротой зрения больше 0,2 и отсутствие в исследуемой группе пациентов с ухудшением остроты зрения после операции, а также стабилизацию исходно повышенного ВГД в 100%.

Использование ИВВ ранибизумаба перед имплантацией клапана Ахмеда позволяет минимизировать количество послеоперационных геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде и сократить сроки необходимого пребывания пациента в стационаре.

В ходе наблюдения в течение 1 года после операции у пациентов наблюдается регресс остроты зрения, а также рост ВГД на фоне возобновления неоваскуляризации радужки.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Дмитриева А.Л., Мясникова В.В., Авакимян Р.А.
Сбор и обработка материала: Дмитриева А.Л., Хутим Т.Р., Закараия Т.Г.
Статистическая обработка: Мясникова В.В., Хутим Т.Р.
Написание статьи: Дмитриева А.Л., Мясникова В.В., Закараия Т.Г.
Редактирование: Мясникова В.В., Авакимян Р.А.

Литература

1. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Смирнова Е.А., Елисеева М.А. Терапия неоваскулярной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2020; 19(2):76-87. https://doi.org/10.25700/NJG.2020.02.09
2. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C. et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retin Vitr* 2016; 2(1). https://doi.org/10.1186/s40942-016-0051-x
3. Dumbrăveanu L, Cuşnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment. *Rom J Ophthalmol* 2021; 65(4):315-329. https://doi.org/10.22336/rjo.2021.66.
4. Никифорова Е.Б., Карлова Е.В. Заболеваемость глаукомой в самарской области за последние 5 лет: тенденции и перспективы. *Аспирантский вестник Поволжья* 2015; 15(5-6):264-268. https://doi.org/10.17816/2072-2354.2015.0.5-6.264-268
5. Senthil S., Dada T., Das T., Kaushik S., Puthuran G.V., Philip R., Rani P.K., Rao H., Singla S., Vijaya L. Neovascular glaucoma — A review. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(3):525-534. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1591_20
6. Havens S.J., Gulati V. Neovascular Glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2016; 55:196-204. https://doi.org/10.1159/000431196
7. Barac I.R., Pop M.D., Gheorghe A.I., Taban C. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(1):24-8.
8. Робустова О.В., Бессмертный А.М. Современные представления об этиологии и патогенезе неоваскулярной глаукомы. *Глаукома* 2003; 4:58-63.
9. Chalam K.V., Brar V.S., Murthy R.K. Human ciliary epithelium as a source of synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(11): 1350-1354. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2356
10. Yu X.B., Sun X.H., Dahan E., Guo W.Y., Qian S.H., Meng F.R., Song Y.L., Simon G.J. Increased levels of transforming growth factor-betal and -beta2 in the aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007; 38(1):6-14. https://doi.org/10.3928/15428877-20070101-01
11. Shazly T.A., Latina M.A. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(2):113-121. https://doi.org/10.1080/08820530902800801
12. Olmos L.C., Lee R.K. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2011; 51(3):27-36. https://doi.org/10.1097/IIO.0b013e31821e5960
13. Ajvazi H., Lutaj P. Clinical impact in the management of neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(3):154-158
14. He Y., Tian Y., Song W., Su T., Jiang H., Xia X. Clinical efficacy analysis of Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma and influencing factors: a STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(42):e8350.
15. Sharma P., Agarwal N., Choudhry RM. Neovascular Glaucoma — A Review. *Del J Ophthalmol* 2016; 26(3):170–5.
16. Wang Y.W., Wang P.B., Zeng C. et al. Comparison of the Ahmed glaucoma valve with the Baerveldt glaucoma implant: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2015; 15(1):132. https://doi.org/10.1186/s12886-015-0115-y
17. Eid T.M., Radwan A., el-Manawy W., el-Hawary I. Intravitreal bevacizumab and aqueous shunting surgery for neovascular glaucoma: safety and efficacy. *Can J Ophthalmol* 2009; 44(4):451-456. https://doi.org/10.3129/i09-108
18. 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. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000241
19. Бикбов М.М., Суркова В.К., Хуснитдинов И.И., и др. Результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием коллагенового биодренажа. *Офтальмология* 2014; 11(2):55-58.
20. Tang M., Fu Y., Wang Y., Zheng Z., Fan Y., Sun X., Xu X. Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1):1-8. https://doi.org/10.1186/s12886-016-0183-7.

References

1. Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Smirnova E.A., Eliseeva M.A. Neovascular glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2020; 19(2):76-87. https://doi.org/10.25700/NJG.2020.02.09
2. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C. et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retin Vitr* 2016; 2(1). https://doi.org/10.1186/s40942-016-0051-x
3. Dumbrăveanu L, Cuşnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment. *Rom J Ophthalmol* 2021; 65(4):315-329. https://doi.org/10.22336/rjo.2021.66.
4. Nikiforova E.B., Karlova E.V. The incidence of glaucoma in the samara region over the last 5 years: trends and prospects. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya* 2015; 15(5-6):264-268. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/2072-2354.2015.0.5-6.264-268
5. Senthil S., Dada T., Das T., Kaushik S., Puthuran G.V., Philip R., Rani P.K., Rao H., Singla S., Vijaya L. Neovascular glaucoma — A review. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(3):525-534. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1591_20
6. Havens S.J., Gulati V. Neovascular Glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2016; 55:196-204. https://doi.org/10.1159/000431196
7. Barac I.R., Pop M.D., Gheorghe A.I., Taban C. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(1):24-8.
8. Robustova O.V., Bessmertnyy A.M. Current concepts of etiology and pathogenesis of neovascular glaucoma. *Glaukoma* 2003; 4:34-38
9. Chalam K.V., Brar V.S., Murthy R.K. Human ciliary epithelium as a source of synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(11): 1350-1354. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2356
10. Yu X.B., Sun X.H., Dahan E., Guo W.Y., Qian S.H., Meng F.R., Song Y.L., Simon G.J. Increased levels of transforming growth factor-betal and -beta2 in the aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007; 38(1):6-14. https://doi.org/10.3928/15428877-20070101-01
11. Shazly T.A., Latina M.A. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(2):113-121. https://doi.org/10.1080/08820530902800801
12. Olmos L.C., Lee R.K. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2011; 51(3):27-36. https://doi.org/10.1097/IIO.0b013e31821e5960
13. Ajvazi H., Lutaj P. Clinical impact in the management of neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(3):154-158
14. He Y., Tian Y., Song W., Su T., Jiang H., Xia X. Clinical efficacy analysis of Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma and influencing factors: a STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(42):e8350.
15. Sharma P., Agarwal N., Choudhry RM. Neovascular Glaucoma — A Review. *Del J Ophthalmol* 2016; 26(3):170–5.
16. Wang Y.W., Wang P.B., Zeng C. et al. Comparison of the Ahmed glaucoma valve with the Baerveldt glaucoma implant: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2015; 15(1):132. https://doi.org/10.1186/s12886-015-0115-y
17. Eid T.M., Radwan A., el-Manawy W., el-Hawary I. Intravitreal bevacizumab and aqueous shunting surgery for neovascular glaucoma: safety and efficacy. *Can J Ophthalmol* 2009; 44(4):451-456. https://doi.org/10.3129/i09-108
18. 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. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000241
19. Bikbov M.M., Surkova V.K., Orenburkina O.I., et al. The outcomes of refractory glaucoma surgery using collagen bio-implant. *Ophthalmology* 2014; 11(2):55-58.
20. Tang M., Fu Y., Wang Y., Zheng Z., Fan Y., Sun X., Xu X. Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1):1-8. https://doi.org/10.1186/s12886-016-0183-7.

21. Netland P.A. The Ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107:325-342.
22. Yalvac I.S., Eksioglu 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. https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702125
23. 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. https://doi.org/10.2147/OPTH.S16976
24. Gheith M.E., Siam G.A., Monteiro de Barros D.S., Garg S.J., Moster M.R. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. Case reports. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23(5):487-491. https://doi.org/10.1089/jop.2007.0036.
25. Batioğlu F., Astam N., Ozmert E. Rapid improvement of retinal and iris neovascularization after a single intravitreal bevacizumab injection in a patient with central retinal vein occlusion and neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol* 2008; 28(1):59-61. https://doi.org/10.1007/s10792-007-9105-2.
26. Lüke J., Nassar K., Lüke M., Grisanti S. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma-results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(10):2403-2413. https://doi.org/10.1007/s00417-013-2428-y
27. Iliev M.E., Dommig D., Wolf-Schnurbursh Y. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(6):1054-1056. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.06.066
28. Yoshida N., Hisatomi T., Ikeda Y. et al. Intravitreal Bevacizumab treatment of neovascular glaucoma: histopathological analysis of trabeculectomy specimens. *Grefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(10):1547-1552. https://doi.org/10.1007/s00417-011-1761-2
29. Takihara Y., Inatani M., Kawaji T., Fukushima M., Iwao K, Iwao M, Tanihara H. Combined intravitreal bevacizumab and trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy with mitomycin C alone for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2011; 20(3):196-201. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181d9ce12
30. Ma K.T., Yang J.Y., Kim J.H., Kim N.R., Hong S., Lee E.S., Seong, Chan G.J., Kim Y. Surgical results of Ahmed valve implantation with intraoperative bevacizumab injection in patients with neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2012; 21(5):331-336. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31820e2fd0
31. Tang M., Fu Y., Wang Y., Zheng Z., Fan Y., Sun X., Xu X. Efficacy of intravitreal rani, bizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1)1-8. https://doi.org/10.1186/s12886-016-0183-7

21. Netland P.A. The Ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107:325-342.
22. Yalvac I.S., Eksioglu 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. https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702125
23. 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. https://doi.org/10.2147/OPTH.S16976
24. Gheith M.E., Siam G.A., Monteiro de Barros D.S., Garg S.J., Moster M.R. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. Case reports. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23(5):487-491. https://doi.org/10.1089/jop.2007.0036.
25. Batioğlu F., Astam N., Ozmert E. Rapid improvement of retinal and iris neovascularization after a single intravitreal bevacizumab injection in a patient with central retinal vein occlusion and neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol* 2008; 28(1):59-61. https://doi.org/10.1007/s10792-007-9105-2.
26. Lüke J., Nassar K., Lüke M., Grisanti S. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma-results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(10):2403-2413. https://doi.org/10.1007/s00417-013-2428-y
27. Iliev M.E., Dommig D., Wolf-Schnurbursh Y. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(6):1054-1056. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.06.066
28. Yoshida N., Hisatomi T., Ikeda Y. et al. Intravitreal Bevacizumab treatment of neovascular glaucoma: histopathological analysis of trabeculectomy specimens. *Grefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(10):1547-1552. https://doi.org/10.1007/s00417-011-1761-2
29. Takihara Y., Inatani M., Kawaji T., Fukushima M., Iwao K, Iwao M, Tanihara H. Combined intravitreal bevacizumab and trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy with mitomycin C alone for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2011; 20(3):196-201. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181d9ce12
30. Ma K.T., Yang J.Y., Kim J.H., Kim N.R., Hong S., Lee E.S., Seong, Chan G.J., Kim Y. Surgical results of Ahmed valve implantation with intraoperative bevacizumab injection in patients with neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2012; 21(5):331-336. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31820e2fd0
31. Tang M., Fu Y., Wang Y., Zheng Z., Fan Y., Sun X., Xu X. Efficacy of intravitreal rani, bizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1)1-8. https://doi.org/10.1186/s12886-016-0183-7

Национальный журнал глаукома
2022, Т. 21, № 4, стр. 48-54

National Journal of Glaucoma
2022, Vol. 21, № 4, pp. 48-54

УДК 617.741-089.87: 617.7-007.681

https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-4-48-54

Особенности хирургии катаракты и послеоперационного периода у пациентов с глаукомой (сообщение 2)

Ивачёв Е.А., к.м.н., заведующий офтальмологическим отделением[1], ассистент кафедры[2].

[1]ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Пенза», *440600, Российская Федерация, Пенза, ул. Урицкого, 118;*

[2]ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», *440026, Российская Федерация, Пенза, ул. Красная 40.*

Финансирование: *авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.*
Конфликт интересов: *отсутствует.*

Для цитирования: Ивачёв Е.А. Особенности хирургии катаракты и послеоперационного периода у пациентов с глаукомой (сообщение 2). *Национальный журнал глаукома.* 2022; 21(4):48-54.

Резюме

По результатам многих исследований, до 50% случаев факоэмульсификации (ФЭК) у пациентов с глаукомой сопровождаются последующей офтальмогипертензией в первые сутки. Это возникает за счет механической ретенции водянистой влаги в передней камере. Временное снижение функциональности дренажной системы глаза объясняется обтурацией трабекулы частицами пигмента, вискоэластиком, эритроцитами, белковыми элементами, продуктами послеоперационного воспаления, хрусталиковыми массами. При этом у таких больных после ФЭК в отдаленном периоде до 74% случаев сопровождаются снижением внутриглазного давления (ВГД).

Снижение плотности эндотелиальных клеток у таких пациентов происходит в результате флюктуации ВГД, длительного применения гипотензивных капель, хирургических вмешательств, а также наличия дренажей после антиглаукомных операций. При этом до 16,9% случаев ФЭК у пациентов с глаукомой сопровождаются более выраженной воспалительной реакции роговицы в виде ее отека.

Также ФЭК даёт значимый гипотензивный эффект (до 34%) и является профилактическим мероприятием при риске развития острого приступа у пациентов с закрытоугольной глаукомой. Однако состояние острого приступа глаукомы приводит к трудностям проведения ФЭК в виде высокого ВГД, отека роговицы и мелкой камеры. До 22,85% случаев экстракции хрусталика в таких обстоятельствах сопровождается увеличением послеоперационного отека роговицы и воспалением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, катаракта, факоэмульсификация, внутриглазное давление.

LITERATURE REVIEW

Features of cataract surgery and the postoperative period in patients with glaucoma (part 2)

Ivachev E.A., Cand. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department[1], Assistant Professor at the Academic Department[2].

[1]Clinical hospital of JSC "Russian Railways" in Penza, *118 Uritskogo St., Penza, Russian Federation, 440600;*
[2]Penza State University, *40 Krasnaya St., Penza, Russian Federation, 440026.*

Funding: *the authors received no specific funding for this work.*
Conflicts of Interest: *none declared.*

For citations: Ivachev E.A. Features of cataract surgery and the postoperative period in patients with glaucoma (part 2). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2022; 21(4):48-54.

Для контактов:
Ивачёв Евгений Александрович, e-mail: eivachov1@yandex.ru

Статья поступила: 28.07.2022
Принята в печать: 19.08.2022

Article received: 28.07.2022
Accepted for printing: 19.08.2022

Abstract

According to the results of various studies, in up to 50% cases after cataract phacoemulsification patients with glaucoma experience ophthalmic hypertension on the first day. This occurs due to the mechanical retention of aqueous humor in the anterior chamber. Temporary decrease in the function of the eye drainage system is explained by pigment particles, viscoelastic, erythrocytes, protein cells, product of postoperative inflammation and lens particles obstructing the trabecula. In the long-term period after phacoemulsification in glaucoma patients there is a decrease in the intraocular pressure in up to 74% of cases.

A decrease in the density of endothelial cells in these patients occurs as a result of fluctuation of intraocular pressure, prolonged application of hypotensive drops, surgical intervention and presence of drainage devices after antiglaucoma surgery. This leads to the increase of inflammatory reaction of the cornea in the form of edema of up to 16.9% after cataract phacoemulsification.

Phacoemulsification also provides a significant hypotensive effect (up to 34%) and is a preventive measure for an acute attack in patients with angle-closure glaucoma. However, the state of acute glaucoma attack leads to difficulties in phacoemulsification in the form of high intraocular pressure, corneal edema and small chamber. Cataract extraction under such circumstances causes an increase in postoperative corneal edema and eye inflammation of up to 22.85%.

KEYWORDS: glaucoma, cataract, phacoemulsification, intraocular pressure.

Многие исследования показывают, что хирургия катаракты у пациентов с глаукомой сопровождается офтальмогипертензией в раннем послеоперационном периоде [1–3]. Fogagnolo P. и соавт. проводили измерения внутриглазного давления (ВГД) через 3, 6, 21 и 24 часов после факоэмульсификации (ФЭК) у больных с глаукомой и без неё. В исследование входили 2 группы по 60 человек, одна из которых состояла из пациентов с катарактой, другая — катарактой, сочетанной с глаукомой. Всем больным через 1 и 6 часов после операции назначался ацетазоламид (250 мг) с профилактической целью. В группе исследуемых с глаукомой в первые сутки после ФЭК повышение ВГД отмечалось в 50% случаев, при этом 20% пациентов имели давление свыше 30 мм рт.ст. по Гольдману. В другой группе наблюдалось повышение ВГД в течение 6 часов, после чего оно нормализовалось во всех случаях [4].

Имеется работа, в которой изучается гипотензивное влияние ацетазоламида в первые сутки после экстракции катаракты у пациентов с глаукомой. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я — прием ацетазоламида за 1 час до ФЭК, 2-я — через 3 часа после ФЭК, 3-я — без приема ацетазоламида. У больных 1-й группы повышение ВГД встречалось в 3,3% случаев, 2-й — 23,3%, 3-й — в 26,6%, соответственно. Данная статистика говорит об актуальности профилактики послеоперационной офтальмогипертензии [5].

В некоторых работах отмечено стабильное снижение ВГД в отдаленном послеоперационном периоде экстракции катаракты у пациентов с глаукомой. Исследования Guan H. с соавт. показывают снижение ВГД на 3,7±2,5 мм рт.ст. в 74% оперированных глаз (76 пациентов из 103). В 18% случаев выявлено повышение на 2,7±2,1 мм рт.ст.. У 8% больных изменений ВГД в послеоперационном периоде не наблюдалось. Также авторы исследования выявили зависимость между предоперационным уровнем ВГД и послеоперационным его снижением: чем выше ВГД до операции, тем значительнее оно снижается после ФЭК [6].

Стоить отдельно выделить группу пациентов, которым проводилась ФЭК совместно с трабекулотомией ab interno. По данным Иванова Д.И. с соавт., от 2 до 16% случаев сопровождались послеоперационной гипертензией. Эти данные они объяснили наличием остатков вискоэластика в передней камере, гифемы, травматическим отеком тканей глаза. Гипертензия разрешалась путем усиления гипотензивного и противовоспалительного лечения [7].

Имеются исследования, в которых наблюдалось повышение ВГД в 4,8% случаев во время проведения ФЭК с трабекулотомией *ab interno* [8]. В момент выполнения трабекулотомии происходил резкий скачок ВГД, после чего операция останавливалась. На следующий день проводилась ФЭК на компенсированном ВГД.

Группой исследователей описано повышение ВГД в раннем и позднем периодах после ФЭК у пациентов с глаукомой [9]. В 17% случаев в первые сутки после ФЭК у пациентов с глаукомой наблюдалось повышение ВГД до 30 мм рт.ст., которое было купировано дополнительными гипотензивными лекарственными препаратами. Дальнейший контроль всех оперированных больных показал, что у 21% пациентов было обнаружено некомпенсированное глазное давление (от 24 до 32 мм рт.ст.) в течение 18 месяцев. Авторы исследования провели анализ факторов, способствующих повышению ВГД после ФЭК у пациентов с глаукомой. Группа 1 (n=28) состояла из больных со стойко повышенным послеоперационным ВГД, у которых наблюдалась далекозашедшая стадия глаукомы в 100% случаев, тогда как в группе 2 — у пациентов с компенсированным ВГД (n=104) — далекозашедшая стадия была в 19% случаев. Диаметр зрачка в условиях медикаментозного мидриаза был статистически ниже в группе 1 по сравнению с группой 2 — 3,30 и 4,74 мм, соответственно. Также у всех пациентов группы 1 выявлены: псевдоэксфолиативный синдром, подвывих хрусталика первой степени и плотность ядра IV степени (по Буратто). Имеет значение наличие лазерных или хирургических антиглаукомных операций в анамнезе.

Так, в группе 1 у 61% пациентов в анамнезе был длительный прием гипотензивных препаратов без хирургических вмешательств, тогда как в группе 2 таких больных было 27%. Данные факторы позволили авторам исследования разработать прогностический алгоритм повышенного риска послеоперационного подъёма ВГД после ФЭК.

Анализируя исследования других офтальмологов, прослеживается взаимосвязь стадии развития глаукомы с повышением ВГД в послеоперационном периоде хирургии катаракты [10]. Далекозашедшая стадия в группе пациентов с повышенным ВГД после ФЭК превалирует над начальной и развитой и значительно реже встречается в группе больных с нормальным ВГД.

Также стоит отметить связь повышения ВГД с состоянием угла передней камеры. У пациентов с закрытоугольной глаукомой повышение ВГД наблюдалось чаще по сравнению с открытоугольной. Исследователи объясняют этот факт наличием не только функциональных, но и органических изменений в структуре угла передней камеры за счет длительного закрытия угла у пациентов с далекозашедшей стадией, что приводит к ретенции внутриглазной жидкости в путях оттока.

Таким образом, по результатам многих исследований в первые сутки после ФЭК у пациентов с глаукомой отмечается офтальмогипертензия вплоть до 50% случаев. Это возникает за счет механической ретенции камерной влаги в передней камере. Временное снижение функциональности дренажной системы глаза объясняется обтурацией трабекулы частицами пигмента, вискоэластиком, эритроцитами, белковыми элементами, продуктами послеоперационного воспаления, хрусталиковыми массами [11]. Для профилактики послеоперационной гипертензии офтальмологами рекомендовано усиливать местную гипотензивную терапию и назначать диуретики перед операцией [4, 5, 12–14]. В отдаленном периоде после ФЭК у пациентов с глаукомой до 74% случаев сопровождаются снижением ВГД.

Плотность эндотелиальных клеток роговицы

По данным многих исследований, плотность клеток эндотелия роговицы у пациентов с глаукомой снижена по сравнению с контрольными группами [15–17]. Гибель клеток возникает в результате колебаний ВГД, снижения способности эндотелиоцитов к поддержанию структурной целостности, активации процесса апоптоза [18]. У пациентов с глаукомой возрастает содержание тетрагональных клеток с сопутствующим снижением гексагональных. При глаукоме нарушается синтез эластина, коллагенов I, II, IV типов и гликопротеинов, что приводит к изменению морфологии структурных элементов [20]. Причинами дистрофии эндотелиального слоя роговицы может быть длительное использование гипотензивных капель различных групп, флюктуация ВГД, хирургические вмешательства [17, 21–23].

Проводилось исследование по влиянию гипотензивных капель (с β-блокаторами или аналогами простагландинов) на роговичный эндотелий [23]. У пациентов, которые использовали гипотензивные лекарственные средства в течение 2 лет, наблюдалось снижение плотности клеток до 2925±313 кл/мм^2 и уменьшение количества нервных волокон роговицы и их отражательной способности. В группе же со впервые выявленной глаукомой плотность составила 3187±312 кл/мм^2. Также стоит отметить, что значимой разницы этих показателей у пациентов, применяющих различные группы гипотензивных капель, не выявлено. Однако имеются данные других авторов, которые показывают снижение количество эндотелиальных клеток роговицы у больных, применявших 3 или 4 вида гипотензивных лекарств, по сравнению с пациентами, получавшими 1 или 2 препарата [17].

Стоит отметить, что особо разрушающее воздействие на эндотелиальный слой роговицы имеет острый приступ закрытоугольной глаукомы. Так, показано снижение эндотелиальных клеток до 2271 кл/мм^2 у пациентов с острым приступом глаукомы в анамнезе по сравнению с парными глазами, где плотность клеток составила 2458 кл/мм2 [24].

Yu-Chieh Ko et al. выявили факторы риска значимой потери плотности эндотелиальных клеток [25]. Короткая переднезадняя ось и повышенное ВГД в первые сутки после ФЭК приводят к потере эндотелиальных клеток на 14,5%. Компенсация ВГД в первые сутки после ФЭК и деликатность хирургических манипуляций во время экстракции катаракты на глазах с длиной менее 22,6 мм являются профилактической мерой для снижения плотности эндотелиальных клеток.

Снижение плотности эндотелиальных клеток роговицы у пациентов с глаукомой приводит к соответствующим осложнениям и длительному реабилитационному периоду после ФЭК. При анализе хирургии катаракты у больных с закрытоугольной глаукомой в послеоперационном периоде отек роговицы наблюдался в 22,85% случаев [26].

Имеются данные анализа плотности эндотелиальных клеток роговицы при повторных операциях у пациентов с сочетанной катарактой и глаукомой. Выявлено, что при двухэтапном хирургическом лечении (антиглаукомная операция и ФЭК) значительно снижается количество клеток эндотелия по сравнению с одномоментным комбинированном лечением [27, 28].

Имплантация глаукомных дренажных устройств приводит к потере плотности эндотелиальных клеток и дистрофическим изменениям роговицы. Нахождение клапанных дренажей (Ahmed, Baerveldt) в течение 5 лет после операции приводит к формированию дистрофий роговицы в 12% случаев [29, 30].

Имеются работы, в которых отражаются результаты сочетание хирургии глаукомы с применением дренажей и ФЭК [31–34]. Была выявлена потеря плотности более 30% эндотелиальных клеток

в течение 5 лет у 27,2% пациентов. Данная статистика наблюдалась у больных после экстракции катаракты с имплантацией CyPass Micro-Stent (Alcon, США), после чего производство данного дренажа было остановлено из-за соображений безопасности [35].

Снижение плотности эндотелиальных клеток у пациентов с глаукомой и катарактой приводит к повышенному воспалительному ответу после ФЭК по сравнению с неосложненной катарактой [36, 37]. Это проявляется в виде отека роговицы различной степени и десцеметита. По данным группы авторов, после экстракции катаракты воспалительная реакция в виде отека роговицы наблюдается в 16,9% пациентов с сочетанной глаукомой и катарактой [38, 39]. Это состояние компенсировалось усиленной противовоспалительной терапией в течение 5–7 дней. Стоит отметить, что после ФЭК неосложненной возрастной катаракты послеоперационный отек наблюдался значительно реже (2,7% случаев); при этом зрелую степень помутнения хрусталика имели 19,3% больных из общего числа исследуемых [40].

Хирургия катаракты у пациентов с глаукомой сопровождается отягощающимися факторами, требующими дополнительных интраоперационных манипуляций и ассоциированных с повышением риска травматизации эндотелиальных клеток. В работе Tanuj Dada et al. представлен анализ ФЭК у данных больных, где акцентируется внимание на усугубляющих моментах хода операции [41]. Узкий зрачок вследствие задних синехий, атрофии радужки, псевдоэксфолиативного синдрома, использования миотиков и острого приступа глаукомы в анамнезе требует использования дополнительных ирис-ретракторов или применения стрейчинга зрачка. Это повышает риск механического повреждения эндотелия.

При закрытоугольной глаукоме с короткой передне-задней осью глубина передней камеры мельче средней, что приводит к повышению риска травмы эндотелия в ходе интраоперационных манипуляций. Во всех вышеуказанных случаях авторы рекомендуют держать глубину передней камеру более стабильной за счет: увеличения высоты стойки инфузионной бутылки и снижения уровня вакуума; для углубления передней камеры и защиты эндотелиальных клеток использовать вискоэлатические препараты на основе гиалуроната натрия или хондроитина сульфата натрия 2,3%; применененять сбалансированные ирригационные солевые растворы BSS; использовать щадящие техники фрагментации хрусталика.

Таким образом, снижение плотности эндотелиальных клеток происходит в результате флюктуации ВГД, длительного применения гипотензивных капель, хирургических вмешательств, а также наличия дренажей после антиглаукомных операций. Это приводит к повышению воспалительной реакции роговицы в виде отека (до 16,9% случаев) после ФЭК у пациентов с сочетанием глаукомы и катаракты. Также у таких пациентов возникает высокий риск повреждения эндотелия во время ФЭК за счет дополнительных манипуляций в передней камере при узком зрачке, задних синехиях, атрофии радужки и медикаментозном миозе.

Экстракция катаракты при закрытоугольной глаукоме и остром приступе

Острый приступ закрытоугольной глаукомы сопровождается высоким ВГД, смещением стекловидного тела кпереди, мелкой передней камерой, закрытием угла передней камеры, а также гипертензионным отёком роговицы [42]. Лазерная иридэктомия эффективна лишь при наличии достаточной прозрачности роговицы и глубины передней камеры [43]. Поэтому данным пациентам рекомендована ФЭК для углубления передней камеры и открытия угла передней камеры.

Одной из значимых проблем экстракции катаракты при остром приступе закрытоугольной глаукомы является прозрачность роговицы. При высоком ВГД возникает отек роговицы, что затрудняет проведение ФЭК. Назначение перед операцией максимально возможной гипотензивной терапии (β-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы, миотики, диуретики) может снизить ВГД и восстановить прозрачность роговицы. Также до- и интраоперационно используют 40% раствор глюкозы для снижения отека роговицы. Однако медикаментозные меры могут не дать результата и тогда офтальмологи вынуждены применять более агрессивные методы снижения ВГД и восстановления прозрачности роговицы. Бакунина Н.А. и Колесникова Л.Н. интраоперационно проводят деэпителизацию роговицы диаметром 5,0–6,0 мм [26]. Одновременно проводится поэтапное снижение ВГД: первоначально — выпуская влагу передней камеры через роговичные парацентезы, затем — эвакуация стекловидного тела и внутриглазной жидкости через заднюю склерэктомию. Стоит отметить, что на следующий день послеоперационного периода в 22,85% случаев наблюдался отек роговицы, а в 8,57% — воспалительная реакция глаза. На момент выписки таких пациентов воспаление и отек роговицы были купированы и была достигнута высокая острота зрения.

Поступаев А.В. с соавт. предлагают оперировать пациентов с закрытым углом передней камеры и катарактой в несколько этапов [44]. В 29 случаях из 68 прозрачность роговицы позволяла выполнить периферическую лазерную иридэктомию, однако, ВГД снизилось только на 3-5 мм рт.ст. и оставалось в пределах 32-41 мм рт.ст. Другим пациентам (n=39) иридэктомия не проводилось из-за отека роговицы. Всем больным для снижения ВГД перед ФЭК была проведена трансскleральная диодлазерная циклофотокоагуляция. В 82,4% (n=56) случаях ВГД снизилось до нормальных значений, в 17,6% случаев (n=12) — до 25 мм рт.ст. На таком ВГД прозрачность роговицы восстановилась. Через месяц всем больным проведена ФЭК, операции прошли без осложнений. Через 1 год после ФЭК уровень внутриглазного давления составил 16–22 мм рт.ст. у всех 68 пациентов.

Сорокин Е.Л. с соавт. для профилактики острого приступа глаукомы у пациентов с высоким риском закрытия угла, которое характеризовалось короткой передне-задней осью, утолщенным хрусталиком и средним положением цилиарного тела рекомендуют выполнять ФЭК до возникновения приступа. Исследователи выполняли ФЭК пациентам с начальными помутнениями хрусталика и высокой остротой зрения и сравнили их с больными, отказавшимися на тот момент от операции. Наблюдение проводили в течение 5 лет. В глазах с артифакией была выявлена стабильная глубокая передняя камера, у пациентов в группе сравнения — увеличение толщины хрусталика с полным закрытием угла передней камеры [35–47].

Имеются работы, в которых проведен сравнительный анализ гипотензивного эффекта ФЭК и синустрабекулэктомии у пациентов с закрытоугольной глаукомой в течение 24 месяцев [48]. ФЭК позволила снизить ВГД (Р0) с 24,1±4,1 до 15,9±3,9 мм рт.ст., что составило 34%. Гипотензивный эффект синустрабекулэктомии с использованием митомицина С составил 36% (с 24,8±3,4 до 15,8±4,3 мм рт.ст.). Осложнения по группам составили 4% (1 случай — имплантация капсульного кольца из-за слабости цинновых связок) и 46% (11 случаев — катаракта, отслойка сосудистой оболочки, фильтрация конъюнктивального разреза, выраженная гипотония), соответственно. Пациентам после ФЭК дополнительные хирургические вмешательства в течение двух лет потребовались в 3 случаях (12%) — была выполнена синустрабекулэктомия. У больных после антиглаукомной операции в 5 случаях (21%) выполнена экстракция катаракты, 2 больным — ревизия фильтрационной зоны. В заключение авторы отмечают, что синустрабекулэктомия с митомицином С даёт незначительно лучший гипотензивный результат и высокий процент осложнений по сравнению с ФЭК.

Таким образом, ФЭК даёт значимый гипотензивный эффект (до 34%) и является профилактическим мероприятием острого приступа у пациентов с закрытоугольной глаукомой [48–51]. Однако, состояние острого приступа глаукомы приводит к трудностям проведения ФЭК в виде высокого ВГД, отека роговицы и мелкой передней камеры. До 22,85% случаев экстракции катаракты при данных обстоятельствах сопровождается увеличением послеоперационного отека роговицы и воспалением глаза.

Заключение

По результатам многих исследований, до 50% случаев ФЭК у пациентов с глаукомой сопровождаются офтальмогипертензией в первые сутки после операции. Это возникает за счет механической ретенции камерной влаги в передней камере. Временное снижение функциональности дренажной системы глаза объясняется обтурацией трабекулы частицами пигмента, вискоэластиком, эритроцитами, белковыми элементами, продуктами послеоперационного воспаления, хрусталиковыми массами. В отдаленном периоде после ФЭК у пациентов с глаукомой до 74% случаев сопровождаются снижением ВГД. Снижение плотности эндотелиальных клеток у данных пациентов происходит в результате флюктуации ВГД, длительного применения гипотензивных капель, хирургических вмешательств, а также наличия дренажей после антиглаукомных операций. У пациентов с сочетанием глаукомы и катаракты после ФЭК в 16,9% случаев это приводит к усилению воспалительной реакции роговицы в виде отека. Также ФЭК даёт значимый гипотензивный эффект (до 34%) и является профилактическим мероприятием при риске развития острого приступа у пациентов с закрытоугольной глаукомой. Однако состояние острого приступа глаукомы приводит к трудностям проведения ФЭК в виде высокого ВГД, отека роговицы и мелкой камеры. До 22,85% случаев экстракции катаракты при данных обстоятельствах сопровождается увеличением послеоперационного отека роговицы и воспалением глаза.

Литература

1. Melancia D., Abegão Pinto L., Marques-Neves C. Cataract surgery and intraocular pressure. *Ophthalmic res* 2015; 53(3):141-148. https://doi.org/10.1159/000377635
2. Shrivastava A., Singh K. The effect of cataract extraction on intraocular pressure. *Curr. opin. ophthalmol* 2010; 21(2):118-122. https://doi.org/10.1097/Icu.0b013e3283360ac3
3. Vizzeri G., Weinreb R. Cataract surgery and glaucoma. *Curr. Opin. ophthalmol* 2010; 21(1):20-24. https://doi.org/10.1097/Icu.0b013e328332f562.
4. Fogagnolo P., Centofanti M., Figus M., Et Al. Short-term changes in intraocular pressure after phacoemulsification in glaucoma patients. *Ophthalmologica* 2012; 228 (3):154-158. https://doi.org/10.1159/000337838
5. Hayashi K., Yoshida M, Manabe S., Yoshimura K. Prophylactic effect of oral acetazolamide against intraocular pressure elevation after cataract surgery in eyes with glaucoma. *Ophthalmology* 2017; 124(5): 701-708. https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2016.12.027
6. Guan H., Mick A., Porco T., Dolan B. Preoperative factors associated with IOP reduction after cataract surgery. *Optom. Vis. Sci.* 2013; 90(2): 179-184. https://doi.org/10.1097/Opx.0b013e31827ce224
7. Иванов Д.И., Никулин М.Е. Трабекулотомия ab interno в комбинированной хирургии катаракты и глаукомы. Пути оптимизации. *Национальный журнал глаукома.* 2020; 19(4): 21-32. https://doi.org/10.25700/Njg.2020.04.03

References

1. Melancia D., Abegão Pinto L., Marques-Neves C. Cataract surgery and intraocular pressure. *Ophthalmic res* 2015; 53(3):141-148. https://doi.org/10.1159/000377635
2. Shrivastava A., Singh K. The effect of cataract extraction on intraocular pressure. *Curr. opin. ophthalmol* 2010; 21(2):118-122. https://doi.org/10.1097/Icu.0b013e3283360ac3
3. Vizzeri G., Weinreb R. Cataract surgery and glaucoma. *Curr. Opin. ophthalmol* 2010; 21(1):20-24. https://doi.org/10.1097/Icu.0b013e328332f562.
4. Fogagnolo P., Centofanti M., Figus M., Et Al. Short-term changes in intraocular pressure after phacoemulsification in glaucoma patients. *Ophthalmologica* 2012; 228 (3):154-158. https://doi.org/10.1159/000337838
5. Hayashi K., Yoshida M, Manabe S., Yoshimura K. Prophylactic effect of oral acetazolamide against intraocular pressure elevation after cataract surgery in eyes with glaucoma. *Ophthalmology* 2017; 124(5): 701-708. https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2016.12.027
6. Guan H., Mick A., Porco T., Dolan B. Preoperative factors associated with IOP reduction after cataract surgery. *Optom. Vis. Sci.* 2013; 90(2): 179-184. https://doi.org/10.1097/Opx.0b013e31827ce224
7. Ivanov D.I., Nikulin M.E. Trabeculotomy ab interno in combined cataract and glaucoma surgery. Results of the optimization. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2020; 19(4):21-32. https://doi.org/10.25700/Njg.2020.04.03

8. Дмитриев С.К., Душенчук Т.В., Лазарь Ю.М., Кондратьева Е.И. Эффективность «ab interno» трабекулэктомии с использованием операционной системы «Trabectomy» у больных первичной открытоугольной глаукомой и катарактой. *Офтальмохирургия* 2013; (2):6-9.
9. Поступаева Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е. Алгоритм прогнозирования повышения внутриглазного давления после факоэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2021; 20(4):27-36. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-4-27-36.
10. Колесников А.В., Бань Е.В., Колесникова М.А., Мироненко Л.В., Прозорова А.И., Севостьянов А.Е. Сравнительный анализ динамики внутриглазного давления после факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы в глазах с первичной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2021; 20(3):49-57. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-3-49-57.
11. Антонов А.А., Козлова И.В., Косова Д.В. Лечение и профилактика повышения офтальмотонуса после хирургических вмешательств. *Российский офтальмологический журнал* 2018; 11(4):96-101. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-96-101.
12. Арутюнян Л.Л., Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Полякова К.М. Гипотензивная эффективность ингибитора карбоангидразы дорзопта при послеоперационной фтальмогипертензии у пациентов с катарактой и первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 4:1-5.
13. Гусев Ю.А., Третьяк Е.Б. Фиксированные комбинации лекарственных средств — новая возможность профилактики офтальмогипертензии после факоэмульсификации катаракты при сопутствующей глаукоме. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2015; 15(3):39-44.
14. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Косова Д.В., Полева Р.П. Оценка гипотензивной эффективности, переносимости и безопасности ингибитора карбоангидразы бринзопта в медикаментозной терапии глаукомы и коррекции послеоперационной офтальмогипертензии у пациентов с катарактой. *Национальный журнал глаукома* 2017; 16(3):81-88.
15. Cho S.W., Kim J.M., Choi C.Y., Park K.H. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53(6):569-573. https://doi.org/10.1007/s10384-009-0740-1
16. Sharma N., Singhal D., Nair S., Sahay P., Sreeshankar Ss., Maharana P.K. Corneal edema after phacoemulsification. *Indian journal of ophthalmology* 2017; 65(12):1381-1389. https://doi.org/10.4103/Ijo.Ijo_871_17
17. Gagnon M., Boisjoly H., Brunette I., Charest M., Amyot M. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea* 1997; 16:314-318.
18. Ang G.S., Bochmann F., Townend J., Azuara-Blanco A. Corneal biomechanical properties in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 2008; 17(4): 259-262. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815c3a93.
19. Barron B.A., Busin M., Page C., et al. Comparison of the effects of viscoat and healon on postoperative intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1985; 100(3):377-384. https://doi.org/10.1016/0002-9394(85)90497-0.
20. Curtin B.J. Physiopathologic aspects of scleral stress-strain. Transactions of the American ophthalmological society. 1969; 67:417-461.
21. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Арутюнян Л.Л., Вознюк А.П., Анисимова Н.С. Современные подходы к хирургическому лечению сочетанной патологии глаукомы и катаракты. *Национальный журнал глаукома* 2019; 18(4):86-95. https://doi.org/10.25700/10.25700/Njg.2019.04.07.
22. Bigar F, Witmer R. Corneal endothelial changes in primary acute angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 1982; 89:596–9. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(82)34744-2
23. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clinical Ophthalmology* 2011; 5:1037-1042. https://doi.org/10.2147/opth.s22874
24. Chen M., Liu C., Cheng C., Lee S.. Corneal status in primary angle-closure glaucoma with a history of acute attack. *J Glaucoma.* 2012; 21:12-16. https://doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181fc800a
25. Yu-Chieh Ko, Catherine Jui-Ling Liu, Ling-Ing Lau, Chih-Wei Wu, Joe C Chou, Wen-Ming Hsu. Factors related to corneal endothelial damage after phacoemulsification in eyes with occludable angles. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(1):46-51. https://doi.org/10.1016/J.Jcrs.2007.07.057.
26. Бакунина Н.А., Колесникова Л.Н. Изменения показателей оптической когерентной томографии после факоэмульсификации при остром приступе закрытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2017; 10(2):10-16. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-10-16.
27. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Арутюнян Л.Л., Вознюк А.П., Анисимова Н.С. Современные подходы к хирургическому лечению сочетанной патологии глаукомы и катаракты. *Национальный журнал глаукома* 2019; 18(4):86-95. https://doi.org/10.25700/10.25700/njg.2019.04.07.
28. Clarissa E H Fang, Peng Tee Khaw, Rashmi G Mathew, Christin Henein. Corneal endothelial cell density loss following glaucoma surgery alone or in combination with cataract surgery: a systematic review protocol. *Bmj Open* 2021; 11(9):E050992. https://doi.org/10.1136/Bmjopen-2021-050992.

8. Dmitriyev S.K., Dushenchuk T.V., Lasar Y.M., Kondratyeva E.I. Efficiency of "ab interno" trabeculectom using the "Trabectomy" operating system in patients with primary open-angle glaucoma and cataract. *Fyodorov Journal Of Ophthalmic Surgery* 2013; (2): 6-9.
9. Postupaeva N.V., Sorokin E.L., Pashentsev I.E. Algorithm for predicting an increase in intraocular pressure after phacoemulsification in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2021; 20(4):27-36. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-4-27-36.
10. Kolesnikov A.V., Ban E.V., Kolesnikova M.A., Mironenko L.V., Prozorova A.I., Sevostyanov A.E. Comparative analysis of intraocular pressure dynamics after phacoemulsification with intraocular lens implantation in eyes with primary glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2021; 20(3):49-57. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-3-49-57.
11. Antonov A.A., Kozlova I.V., Kosova D.V. Treatment and prevention of intraocular pressure increase after ophthalmic surgeries. *Russian ophthalmological journal* 2018; 11(4):96-101. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-96-101.
12. Arutyunyan L.L., Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Polyakova K.M. The hypotensive effect of dorzopt in the treatment of postoperative eye hypertension in patients with cataract and primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal* 2013; 4:1-5. (In Russ.)
13. Gusev Yu.A., Tretyak E.B. Fixed-dose combinations prevent ocular hypertension after phacoemulsification in glaucoma patients. *Cataractal and refractive surgery* 2015; 15(3):39-44. (In Russ.)
14. Erichev V.P., Kozlova I.V., Makarova A.S., Kosova J.V., Poleva R.P. Evaluation of hypotensive efficacy, tolerability and safety of brinzopt carbonohydrase inhibitor in glaucoma therapy and correction of postoperative ophthalmic hypertension in patients with cataract. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2017; 16(3):81-88.
15. Cho S.W., Kim J.M., Choi C.Y., Park K.H. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53(6):569-573. https://doi.org/10.1007/s10384-009-0740-1
16. Sharma N., Singhal D., Nair S., Sahay P., Sreeshankar Ss., Maharana P.K. Corneal edema after phacoemulsification. *Indian journal of ophthalmology* 2017; 65(12):1381-1389. https://doi.org/10.4103/Ijo.Ijo_871_17
17. Gagnon M., Boisjoly H., Brunette I., Charest M., Amyot M. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea* 1997; 16:314-318.
18. Ang G.S., Bochmann F., Townend J., Azuara-Blanco A. Corneal biomechanical properties in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 2008; 17(4): 259-262. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815c3a93.
19. Barron B.A., Busin M., Page C., et al. Comparison of the effects of viscoat and healon on postoperative intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1985; 100(3):377-384. https://doi.org/10.1016/0002-9394(85)90497-0.
20. Curtin B.J. Physiopathologic aspects of scleral stress-strain. Transactions of the American ophthalmological society. 1969; 67:417-461.
21. Anisimov S.I., Anisimova S.Y., Arutyunyan L.L., Voznyuk A.P., Anisimova N.S. Modern Approaches To Surgical Treatment Of Combined Pathology Of Glaucoma And Cataract. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2019; 18(4):86-95. https://doi.org/10.25700/10.25700/Njg.2019.04.07.
22. Bigar F, Witmer R. Corneal endothelial changes in primary acute angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 1982; 89:596–9. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(82)34744-2
23. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clinical Ophthalmology* 2011; 5:1037-1042. https://doi.org/10.2147/opth.s22874
24. Chen M., Liu C., Cheng C., Lee S.. Corneal status in primary angle-closure glaucoma with a history of acute attack. *J Glaucoma.* 2012; 21:12-16. https://doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181fc800a
25. Yu-Chieh Ko, Catherine Jui-Ling Liu, Ling-Ing Lau, Chih-Wei Wu, Joe C Chou, Wen-Ming Hsu. Factors related to corneal endothelial damage after phacoemulsification in eyes with occludable angles. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(1):46-51. https://doi.org/10.1016/J.Jcrs.2007.07.057.
26. Bakunina N.A., Kolesnikova L.N. Changes of optical coherent tomography parameters after phacoemulsification in acute angle-closure glaucoma. *Russian ophthalmological journal* 2017; 10(2):10-16. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-10-16.
27. Anisimov S.I., Anisimova S.Y., Arutyunyan L.L., Voznyuk A.P., Anisimova N.S. Modern approaches to surgical treatment of combined pathology of glaucoma and cataract. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2019; 18(4): 86-95. https://doi.org/10.25700/10.25700/njg.2019.04.07
28. Clarissa E H Fang, Peng Tee Khaw, Rashmi G Mathew, Christin Henein. Corneal endothelial cell density loss following glaucoma surgery alone or in combination with cataract surgery: a systematic review protocol. *Bmj Open* 2021; 11(9):E050992. https://doi.org/10.1136/Bmjopen-2021-050992.

29. Christakis Pg, Kalenak Jw, Tsai Jc, Et Al. The Ahmed versus baerveldt study: five-year treatment outcomes. *Ophthalmology* 2016; 123:2093-2102. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.035
30. Budenz Dl., Barton K., Gedde Sj., et al. Five-year treatment outcomes in the ahmed baerveldt comparison study. *Ophthalmology* 2015; 122:308-316. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.043
31. Сулейман Е.А., Петров С.Ю. Дренажная хирургия глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2022; 21(2):67-76. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-2-67-76.
32. Broadway D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *J Glaucoma* 2001; 10(3):237-249. https://doi.org/10.1097/00061198-200106000-00017.
33. Broadway D.C., Iester M., Schulzer M., Douglas G.R. Survival ana-lysis for success of molteno tube implants. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(6):689-695. https://doi.org/10.1136/bjo.85.6.689.
34. Burgoyne J.K., Wudunn D., Lakhani V., Cantor L.B. Outcomes of sequential tube shunts in complicated glaucoma. *Ophthalmology*. 2000; 107(2):309-314. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)00039-1
35. Lass J., Benetz B., He J., et al. Corneal endothelial cell loss and morphometric changes 5 years after phacoemulsification with or without cypass micro-stent. *Am J Ophthalmol.* 2019; 208:211-218. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.07.016
36. Eliana Domingues Gonçalves, Mauro Campos, Fabiana Paris, José Alvaro Pereira Gomes, Charles Costa De Farias. Bullous keratopathy: etiopathogenesis and treatment. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(6):61-64. https://doi.org/10.1590/S0004-27492008000700012.
37. Pricopie S., Istrate S., Voinea L., Leasu C., Paun V., Radu C. Pseudophakic bullous keratopathy. *Rom J Ophthalmol* 2017; 61(2):90-94. https://doi.org/10.22336/Rjo.2017.17.
38. Гиноян А.А., Копаев С.Ю., Копаева В.Г. Лазерная экстракция катаракты на глазах с открытоугольной глаукомой. *Вестник ОГУ* 2013; 4(153):63-65.
39. Гиноян А.А. Лазерная экстракция катаракты (Nd:Yag, 1,44 мкм) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2020; 19(4):49-57. https://doi.org/10.25700/njg.2020.04.06
40. Иошин И.Э., Толчинская А.И. Хирургическое лечение пациентов с двухсторонней катарактой. *Офтальмохирургия* 2013; 2:10-15.
41. Tanuj Dada, Shibal Bhartiya, Nafees Begum Baig. Cataract surgery in eyes with previous glaucoma surgery: pearls and pitfalls. *J Curr Glaucoma Pract* 2013; 7(3):99-105. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10008-1145.
42. Еричев В.П., Полева Р.П., Хдери Х. Новые возможности оптической когерентной томографии в диагностике первичной закрытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2021; 20(2):14-22. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-2-14-22.
43. Сорокин Е.Л., Мамедов Н.Г., Егоров В.В. Причины подъема ВГД после антиглаукоматозных операций и возможности их устранения лазерными методами. *Офтальмохирургия* 1995; 1:24-30.
44. Поступаев А.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В., Поступаева Н.В. Клиническая эффективность применения транссклеральной циклофотокоагуляции для купирования высокого уровня внутриглазного давления при факоморфической глаукоме, обусловленной набуханием хрусталика. *Офтальмохирургия* 2015; 1:23-26.
45. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е., Марченко А.Н., Самохвалов Н.В. Биометрические факторы риска возникновения острого приступа глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2022; 21(2):3-9. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-2-3-9.
46. Сорокин Е.Л., Марченко А.Н., Данилов О.В. Роль и клиническое значение факоморфического компонента в формировании первичной закрытоугольной глаукомы при утолщенной форме хрусталика (к вопросу о генезе закрытоугольной глаукомы). Сообщение 1. *Офтальмохирургия* 2014; (1):53-59.
47. Сорокин Е.Л., Марченко А.Н., Пашенцев Я.Е. Факоэмульсификация в профилактике острого приступа закрытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2022; 138(2):37-46. https://doi.org/10.17116/oftalma202213802137
48. Tham C., Kwong Y., Baig N., Leung D., Li F., Lam D.. Phacoemulsification versus trabeculectomy in medically uncontrolled chronic angle-closure glaucoma without cataract. *Ophthalmology* 2013; 120:62-67. https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2012.07.021
49. Курышева Н.И., Шарова Г.А., Беликова Е.И. Исследование роли хориоидеи и хрусталика в развитии первичного закрытия угла передней камеры. *Национальный журнал глаукома* 2022; 21(1):3-13. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-1-3-13.
50. Курышева Н.И., Шарова Г.А., Некрасова Е.Ю. Обоснование раннего удаления хрусталика в лечении заболевания первичного закрытия угла передней камеры. *Национальный журнал глаукома* 2022; 21(2):51-66. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-2-51-66.
51. Azuara-Blanco A., Burr J., Ramsay C., Et Al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10052): 1389-1397. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30956-4

29. Christakis Pg, Kalenak Jw, Tsai Jc, Et Al. The Ahmed versus baerveldt study: five-year treatment outcomes. *Ophthalmology* 2016; 123:2093-2102. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.035
30. Budenz Dl., Barton K., Gedde Sj., et al. Five-year treatment outcomes in the ahmed baerveldt comparison study. *Ophthalmology* 2015; 122:308-316. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.043

31. Suleiman E.A., Petrov S.Yu. Drainage glaucoma surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2022; 21(2):67-76. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-2-67-76

32. Broadway D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *J Glaucoma* 2001; 10(3):237-249. https://doi.org/10.1097/00061198-200106000-00017.
33. Broadway D.C., Iester M., Schulzer M., Douglas G.R. Survival ana-lysis for success of molteno tube implants. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(6):689-695. https://doi.org/10.1136/bjo.85.6.689.
34. Burgoyne J.K., Wudunn D., Lakhani V., Cantor L.B. Outcomes of sequential tube shunts in complicated glaucoma. *Ophthalmology*. 2000; 107(2):309-314. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)00039-1
35. Lass J., Benetz B., He J., et al. Corneal endothelial cell loss and morphometric changes 5 years after phacoemulsification with or without cypass micro-stent. *Am J Ophthalmol.* 2019; 208:211-218. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.07.016
36. Eliana Domingues Gonçalves, Mauro Campos, Fabiana Paris, José Alvaro Pereira Gomes, Charles Costa De Farias. Bullous keratopathy: etiopathogenesis and treatment. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(6):61-64. https://doi.org/10.1590/S0004-27492008000700012.
37. Pricopie S., Istrate S., Voinea L., Leasu C., Paun V., Radu C. Pseudophakic bullous keratopathy. *Rom J Ophthalmol* 2017; 61(2):90-94. https://doi.org/10.22336/Rjo.2017.17.

38. Ginoyan A.A., Kopayev S.Yu., Kopayeva V.G.. Laser cataract extraction in eyes with open angle glaucoma. *Vestnik OGU* 2013; 4(153):63-65.
39. Ginoyan A.A. Nd:Yag 1.44 mm laser cataract extraction and intraocular lens implantation in eyes with coexisting primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2020; 19(4):49-57. https://doi.org/10.25700/njg.2020.04.06.
40. Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I. Surgical treatment of patients with bilateral cataracts. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery* 2013; 2:10-15. (In Russ.).

41. Tanuj Dada, Shibal Bhartiya, Nafees Begum Baig. Cataract surgery in eyes with previous glaucoma surgery: pearls and pitfalls. *J Curr Glaucoma Pract* 2013; 7(3):99-105. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10008-1145.

42. Erichev V.P., Poleva R.P., Hadiri K. New capabilities of optical coherence tomography in the diagnostics of primary angle-closure glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2021; 20(2):14-22. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-2-14-22.
43. Sorokin E.L., Mamedov H.G., Egorov V.V. Reasons for thr rise in IOP after antiglaucoma operations and the possibility of their elimination by laser methods. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery* 1995; 1:24-30.
44. Postupaev A.V., Sorokin E.L., Egorov V.V., Postupaeva N.V. Clinical efficiency of transscleral cyclophoto-coagulation for lowering of high level of intraocular pressure at primary angle-closure glaucoma caused by a lens swelling. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery* 2015; 1:23-26.
45. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Pashentsev Y.E., Marchenko A.N., Samokhvalov N.V. Biometric risk factors for acute glaucoma attack. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2022; 21(2):3-9. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-2-3-9.
46. Sorokin E.L., Marchenko A.N., Danilov O.V. Role and clinical value of phacomorphic component in formation of primary closed-angle glaucoma in case of a thickened lens form (towards a problem of genesis of closed-angle glaucoma). Report 1. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery* 2014; (1):53-59. (In Russ.)
47. Sorokin EL, Marchenko AN, Pashentsev YE. Phacoemulsification in prevention of acute angle-closure glaucoma attack. *Vestnik oftal'mologii* 2022; 138(2):37-46. https://doi.org/10.17116/oftalma202213802137

48. Tham C., Kwong Y., Baig N., Leung D., Li F., Lam D.. Phacoemulsification versus trabeculectomy in medically uncontrolled chronic angle-closure glaucoma without cataract. *Ophthalmology* 2013; 120:62-67. https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2012.07.021

49. Kurysheva N.I., Sharova G.A., Belikova E.I. Studying the role of the choroid and lens in the development of primary anterior chamber angle closure. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2022; 21(1):3-13. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-1-3-13.
50. Kurysheva N.I., Sharova G.A., Nekrasova E.Y. Rationale for early lens extraction in the treatment of primary angle closure disease. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2022; 21(2):51-66. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-2-51-66

51. Azuara-Blanco A., Burr J., Ramsay C., Et Al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10052): 1389-1397. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30956-4

БРИНЗОПТ ПЛЮС

Бринзоламид 10 мг/мл + Тимолол 5 мг/мл

СУСПЕНЗИЯ ДЛЯ КОМФОРТНОГО И ЭФФЕКТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ВГД

ПРОИЗВОДИТСЯ В ЕВРОПЕ

НЕОСПОРИМЫЙ ПЛЮС В БОРЬБЕ С ГЛАУКОМОЙ!

- Стойкое снижение ВГД до 34% от исходного значения[1]
- Комфортная переносимость: суспензия с pH = 7,2, аналогичным слезной жидкости[2,3]
- Хорошо сочетается с любыми аналогами простагландинов для усиления гипотензивной терапии[4]
- Доступная цена от 600 рублей[5]

1. Manni G, Denis P, Chew P, et al. J Glaucoma. 2009;18(4):293–300
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Бринзопт Плюс
3. Mundorf TK, Rauchman SH, Williams RD, et al. Clin Ophtalmol. 2008; 2(3):623-628
4. Lorenz K. et al. Clin. Ophtalmol. 2011; 5: 1745-1750
5. Расчётная стоимость 1 флакона препарата Бринзопт Плюс в аптеке с учётом всех надбавок дистрибьюторов и аптек

Реклама

Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния
Представительство в РФ: ООО «Ромфарма»
121596, г. Москва, Ул. Горбунова, д.2, стр. 3, офис 612В
Тел./факс: (495) 787-78-44, (495) 269-00-39

ROMPHARM COMPANY

Национальный журнал глаукома
2022, Т. 21, № 4, стр. 56-63

National Journal of Glaucoma
2022, Vol. 21, № 4, pp. 56-63

УДК 617.7-007.681-089

https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-4-56-63

Эффективность микроинвазивной хирургии глаукомы (обзор международного опыта)

Мовсисян А.Б., врач-офтальмолог[1], аспирант, ассистент кафедры офтальмологии[2]; orcid.org/0000-0001-8233-0385

Егоров А.Е., д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии имени академика А.П. Нестерова[2], заведующий офтальмологическим отделением[1]; orcid.org/0000-0003-2637-1830

Куроедов А.В., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии[2], начальник офтальмологического центра[3]; orcid.org/0000-0001-9606-0566

[1]ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ», *109472, Российская Федерация, Москва, Волгоградский пр-т, 168;*

[2]ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, *117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1;*

[3]ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны РФ, *107014, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Оленья, владение 8а.*

Финансирование: *авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.*
Конфликт интересов: *отсутствует.*

Для цитирования: Мовсисян А.Б., Егоров А.Е., Куроедов А.В. Эффективность микроинвазивной хирургии глаукомы (обзор международного опыта). *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(4):56-63.

Резюме

Тенденции последних лет в отношении оперативного лечения органа зрения и его придаточного аппарата направлены на минимизацию травматичности хирургических манипуляций, сокращение времени их проведения, а также достижение наилучшего возможного ожидаемого для врача и пациента результата при минимальных экономических затратах. Ведущим вектором в лечении глаукомы по настоящее время остается достижение целевого уровня внутриглазного давления (ВГД). Учитывая прогнозируемый рост числа пациентов с глаукомой, проведение оправданного оперативного лечения будет оставаться актуальным и в будущем. Настоящее подталкивает к созданию новых лекарственных препаратов, средств их доставки и хирургических методик с улучшенным профилем безопасности при достижении эффективного снижения ВГД. В связи с этим тренды развития хирургического лечения глаукомы сместились в сторону процедур с минимальной травматизацией тканей глаза — минимально инвазивной хирургией глаукомы (МИГХ, minimal invasive glaucoma surgery — MIGS). В статье рассмотрены современные разновидности MIGS-хирургии, теоретические и практические аспекты их применения (эффективность и профиль безопасности), а также перспективы использования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, хирургия глаукомы, минимально инвазивная хирургия глаукомы, дренажные устройства.

Для контактов:
Мовсисян Анна Борисовна, e-mail: anna.movs@inbox.ru

Статья поступила: 27.06.2022
Принята в печать: 25.07.2022

Article received: 27.06.2022
Accepted for printing: 25.07.2022

LITERATURE REVIEW

Effectiveness of minimally invasive glaucoma surgery (review of international experience)

Movsisyan A.B., Ophthalmologist[1], Postgraduate student, Assistant Professor at the Academic Department of Ophthalmology[2]; orcid.org/0000-0001-8233-0385
Egorov A.E., Dr. Sci. (Med.), Professor at the Academic Department of Ophthalmology named after Academician A.P. Nesterov[2], Head of the Ophthalmology Department[1]; orcid.org/0000-0003-2637-1830
Kuroyedov A.V., Dr. Sci. (Med.), Professor at the Academic Department of Ophthalmology[2]; Head of the Ophthalmology Center[3]; orcid.org/0000-0001-9606-0566

[1]Hospital for War Veterans No. 2, *168 Volgogradskiy Prospekt, Moscow, Russian Federation, 109472;*
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, *1 Ostrovityanova St., Moscow, Russian Federation, 117997;*
[3]P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, *8A Bolshaya Olenya St., Moscow, Russian Federation, 107014.*

Funding: *the authors received no specific funding for this work.*
Conflicts of Interest: *none declared.*

For citations: Movsisyan A.B., Egorov A.E., Kuroedov A.V. Effectiveness of minimally invasive glaucoma surgery (review of international experience). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2022; 21(4):56-63.

Abstract

The trends of recent years regarding the surgical treatment of the visual organ and its appendages are to minimize tissue traumatization during surgical manipulations, reduce their duration, as well as achieve the best possible outcome from the points of view of the doctor and the patient at minimal economic costs. Currently, the leading vector in glaucoma treatment remains the achievement of the target level of intraocular pressure (IOP). Taking into account the projected increase in the number of patients with glaucoma, conducting justified surgical treatment will remain relevant in the future. Its present state prompts the creation of new drugs, new means of their delivery, and surgical techniques with improved safety profile while achieving effective IOP reduction. In this regard, the trends in the development of surgical treatment of glaucoma have shifted towards procedures with minimal trauma to the eye tissues — minimally invasive glaucoma surgery (MIGS). The article discusses modern varieties of MIGS, theoretical and practical aspects of their application (effectiveness and safety profile), as well as prospects of their use.

KEYWORDS: glaucoma, glaucoma surgery, minimally invasive glaucoma surgery, drainage devices.

Тенденции последних лет в отношении оперативного лечения органа зрения и его придаточного аппарата направлены на минимизацию травмы тканей при выполнении хирургических манипуляций, сокращение времени их проведения, а также достижение наилучшего возможного ожидаемого для врача и пациента результата при минимальных экономических затратах [1–5]. Ведущим вектором в лечении глаукомы по настоящее время остается достижение целевого уровня внутриглазного давления (ВГД) для замедления и/или уменьшения повреждения зрительного нерва, характеризующегося снижением зрительных функций [6]. Нарушение приверженности к применению местной гипотензивной терапии и динамическому контролю офтальмотонуса являются одними из ведущих причин быстро прогрессирующей глаукомной оптиконейропатии [7]. По данным мультицентровых исследований, за последние десятилетия в лечении глаукомы отмечается рост числа лазерных вмешательств и применения комбинированных гипотензивных капель, а также неоправданное снижение числа хирургических антиглаукомных вмешательств [8]. Такая инверсия может быть связана с высокими рисками осложнений при проведении оперативных вмешательств фистулизирующего типа и сравнительно невысокой эффективностью, но большей безопасностью непроникающих вмешательств [9]. С учетом прогнозируемого роста числа пациентов с глаукомой [10], проведение оправданного оперативного лечения будет оставаться актуальным и в будущем. Настоящее подталкивает к созданию новых лекарственных препаратов, средств их доставки и хирургических методик с улучшенным профилем безопасности при достижении эффективного снижения ВГД. В связи

Таблица 1. **Разновидности и устройства для MIGS.**
Table 1. ***Types of MIGS and the devices they use.***

Трабекулярные *Trabecular*	Супрахориоидальные *Suprachoroidal*	Субконъюнктивальные *Subconjunctival*	Циклодеструктивные *Ciliary body coagulation*
Стентовые / Stenting iStent Trabecular Micro-Bypass Stent iStent inject Hydrus Microstent ***Трабекулотомия / Trabeculotomy*** Трабекулотомия ab interno *Ab interno trabeculotomy* Эксимерлазерная трабекулотомия *Excimer laser trabeculotomy* Транслюминальная трабеклотомия под гониоскопическим контролем *Gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy, GATT* Kahook Dual Blade (KDB) ***Дилятационные / Dilatating*** Каналопластика ab interno *Ab interno canaloplasty, ABiC*	iStentSupra MINIject CyPass Micro-Stent*	Xen Gel Implant PRESERFLO MicroShunt	Высокоинтенсивная фокусная ультразвуковая циклокоагуляция / *High-Intensity Focused Ultrasound cyclocoagulation* Микроимпульсная диодлазерная циклофотокоагуляция *Micropulse diode laser cyclophotocoagulation* Эндоцилофотокоагуляция *Endocyclophotocoagulation*

Примечание: * — в настоящее время не используется, отозвано производителем.
Note: * — currently not in use, recalled by the manufacturer.

с этим тренды развития хирургического лечения глаукомы сместились в сторону процедур с минимальной травматизацией тканей глаза — минимально инвазивной глаукомной хирургии (МИГХ, minimal invasive glaucoma surgery — MIGS) [11].

Разнообразие и эффективность MIGS-хирургии

Термин MIGS впервые был озвучен в докладе Ahmed I.I. в 2008 г. Методика изначально предполагала проведение хирургии ab interno с установкой стента в шлеммов канал. За последние 10 лет произошло расширение методик, относящихся к MIGS [12, 13]. Согласно данным Medicare, интерес к микроинвазивной хирургии глаукомы резко возрос за последние 8 лет, при этом количество процедур MIGS в США увеличилось не менее чем на 400% [14]. Вмешательства MIGS классифицируются по отношению к физиологическим механизмам и анатомическим участкам приложения на трабекулярные, супрахориоидальные, субконъюнктивальные, при которых создается дренажный путь в субтеноново пространство, и циклодеструктивные [13]. Каждый вид MIGS имеет свои преимущества и ограничения, а также включают несколько методов или устройств, имеющие технические или размерные вариации *(табл. 1)*.

Трабекулярные шунты и шлеммов канал

Трабекулярный путь оттока является основным и обеспечивает прохождение внутриглазной жидкости (ВГЖ) через шлеммов канал, выводящие коллекторы (выпускники) и далее в эписклеральные вены. При первичной открытоугольной глаукоме сопротивление оттоку жидкости по трабекулярной сети увеличивается ввиду изменения внеклеточного матрикса и последующего ремоделирования выводящих путей [15, 16]. Обход места повышенного сопротивления оттоку (часто считающегося первичным местом сопротивления) и усиление основного физиологического пути оттока являются двумя принципами, лежащими в основе шунтирования трабекулярной сети или ее абляции, то есть путем простого удаления всей трабекулярной сети или ее части [13].

Недавние исследования показали, что повышение ВГД при первичной открытоугольной глаукоме может быть вызвано комбинацией 3 факторов: нарушением проницаемости трабекулярной сети на всем протяжении, коллапсом шлеммова канала и сопротивлением оттоку жидкости, связанного с обструкцией коллекторных каналов [17–19]. В связи с этим другая подкатегория MIGS нацелена на шлеммов канал с целью восстановления его функции и открытия закрытых собирательных

каналов. Для расширения шлеммова канала использовались два подхода: механическое расширение с использованием временной или рассасывающейся среды и использование постоянного имплантируемого каркаса [13].

Несмотря на теоретически разные подходы, эти две подкатегории MIGS физиологически связаны. Несмотря на то, что последняя группа непосредственно воздействует на шлеммов канал, вызывая его расширение и восстанавливая дистальную способность оттока, первая группа, связанная с воздействием на трабекулярную сеть, производит аналогичный эффект. Имеются сообщения о сопоставимости снижения ВГД после имплантации шунта в трабекулярную сеть и при дилатации шлеммова канала [20]. Однако оба этих подхода имеют одно и то же ограничение: зависимость от сохранности дистального оттока и эписклерального венозного давления (в норме 8–10 мм рт.ст.) [21], что обусловливает ограничения по снижению ВГД. В устройствах MIGS для шлеммова канала риск гипотонии значительно снижается, так как послеоперационное ВГД не может упасть ниже эписклерального венозного давления, а в случае снижения ВГД ниже эписклерального венозного давления существует высокий риск рефлюкса крови в переднюю камеру с развитием гифемы, которая представляет собой наиболее частое послеоперационное осложнение [22]. Это поднимает вопрос о важности смещения развития MIGS в сторону воздействия на коллекторные каналы. При этом большинство процедур MIGS продолжают выполняться в верхнем назальном квадранте как по практическим причинам, так и для воздействия на большее количество коллекторных каналов [23].

Супрахориоидальные шунты

Физиологическая доля ВГЖ, дренируемой через супрахориоидальное пространство, колеблется от 4% до 60% [24], при этом с возрастом активность этого пути снижается [25]. Супрахориоидальный отток обеспечивается комбинацией относительной проницаемости цилиарного тела, которое является местом основного сопротивления увеосклерального пути, и существованием градиента гидростатического давления через переднюю камеру, супрацилиарное пространство и супрахориоидальное пространство [26, 27]. Считается, что отрицательный градиент возникает ввиду быстрого всасывания жидкости из супрахориоидального пространства в хорошо развитую хориоидальную сосудистую сеть [28, 29]. Еще одной особенностью увеосклерального пути является то, что отток ВГЖ по ней не зависит от уровня офтальмотонуса и сохраняет свое влияние в широком диапазоне ВГД (от 4 до 35 мм рт.ст.) [30].

Эти характеристики предполагают исключение сложностей, характерных для традиционного пути — снижение роли дистального сопротивления и ограничение в ожидаемом снижении ВГД в послеоперационном периоде. При этом потенциально большая способность оттока при таком подходе теоретически может быть связана с более высоким риском гипотонии и отслойки хориоидеи, особенно у пациентов с длительным анамнезом терапии аналогами простагландинов, хотя такие случаи встречались очень редко [31]. Кроме того, оценивая данный подход MIGS с практической точки зрения, нельзя не отметить, что супрахориоидальное пространство может быть менее доступно и визуализируемо хирургом, чем трабекулярная сеть [13].

Фильтрация через субконъюнктивальное пространство

MIGS, направленная на фильтрацию ВГЖ, как правило, через стент в субконъюнктивальное пространство, не носит физиологический характер и направлена на создание ятрогенного пути оттока ВГЖ из передней камеры в субтеноновое пространство. Такая искусственно созданная фильтрация под ткани конъюнктивы заканчивается реабсорбцией жидкости через субконъюнктивальные капилляры [13]. В целом эта категория MIGS имеют много общего с операциями фильтрующего типа как в отношении преимуществ, так и рисков. Одним из основных преимуществ субконъюнктивальной фильтрации является именно то, что она не влияет непосредственно ни на один из путей оттока ВГЖ, сохраняя, таким образом, физиологическую фильтрацию. Другим значительным преимуществом является отсутствие зависимости от эписклерального венозного давления или супрахориоидального градиента давления для достижения фильтрации, а фильтрующая способность связана только с сопротивлением оттоку стента и субконъюнктивального пространства [13, 32]. Следовательно, они потенциально могут обеспечить более низкое ВГД, чем категории MIGS, направленные на физиологические подходы. Однако сопротивление оттоку зависит от особенностей пациента: важным фактором, влияющим на резистентность, является рубцевание и фиброз конъюнктивы, которые напрямую связаны со значительной долей неэффективности операций фильтрующего типа [32, 33].

Помимо вышеуказанных причин неудач, другие риски могут быть связаны с особенностями фильтрационной подушки: ее несостоятельность, «подтекание» жидкости, блебит, эндофтальмит [13]. Имеются данные о высокой частоте осложнений после имплантации XEN [34]. Неотъемлемыми рисками данной категории MIGS, связанными с особенностями самих устройств, также являются развитие гипотонии, закупорки и смещения стента [13].

Циклодеструктивное воздействие

Снижение продукции водянистой влаги является перспективным направлением как альтернативой оперативному лечению некомпенсированной глаукомы, направленной на физиологический пути оттока ВГЖ. Циклодеструктивные операции основаны на температурном воздействии на пигментированные структуры и индукции коагуляционного некроза тканей цилиарного тела [13]. Долгое время данный метод применялся исключительно при рефрактерной глаукоме и в глазах с выраженным болевым синдромом без зрительных функций. В основном это было связано с высоким риском выраженного хронического послеоперационного воспаления, болевого синдрома при проведении данной операции, гипотонии в послеоперационном периоде и возможной потери зрения. Со временем изменения в понимании необходимого объема энергетического воздействия с последующим уменьшением травматизации окружающих тканей позволили более целенаправленно проводить вмешательство, снизив частоту развития осложнений [13, 15, 35]. Данная процедура может проводиться как трансскларально, так и *ab interno* [13]. В зарубежной литературе имеются предположения о том, что значительное перилимбальное воспаление конъюнктивы и рубцевание, вызванное трансскларальной циклофотокоагуляцией, могут повлиять на результат последующих фильтрационных операций, что ставит под сомнение показания этого типа лечения в качестве первичного вмешательства [31]. Однако, по отечественным данным, эти изменения напрямую зависят от объема энергетического воздействия: при правильном подборе режима дозирования суммарной мощности воздействия изменения периокулярных тканей не наблюдается [15, 35, 36].

Место MIGS-хирургии в алгоритмах лечения глаукомы

Согласно клиническим рекомендациям, при неэффективности медикаментозного лечения, а также наличии противопоказаний или непереносимости глазных капель показано проведение хирургического антиглаукомного вмешательства [15, 37].

В последнее десятилетие разработано множество как хирургических, так и лазерных методик MIGS [13]. Изначально MIGS-хирургия подразумевала свое применение при начальной и развитой стадиях глаукомного процесса, однако, в настоящее время возможно ее применение при далекозашедшей стадии процесса, а также при сочетанных вмешательствах при экстракции катаракты [13, 32]. Проведение вмешательств непроникающего типа позволяет контролируемо снижать уровень ВГД до целевого уровня при помощи дополнительной инстилляции гипотензивных капель, с помощью лазерных манипуляций или проведения механической модификации фильтрующей «системы» [32]. Снижение бремени постоянной инстилляции глазных капель пациентами благоприятно влияет на качество жизни пациента, в том числе и в отношении снижения экономических затрат на лечение [38]. По этой причине технологию MIGS можно рассматривать как альтернативу и/или дополнение местной гипотензивной терапии для пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы, а также вспомогательный компонент лечения при далекозашедшей глаукоме.

При сравнении различных стентов, используемых для лечения глаукомы, наиболее важными учитывать следующие факторы: являются ли контроль ВГД краткосрочным или долгосрочным, требуется ли дополнительное использование гипотензивных препаратов и возможные послеоперационные осложнения [39]. Степень снижения ВГД является важнейшим показателем успешной терапии глаукомы, поскольку ВГД является единственным известным управляемым фактором риска прогрессирования заболевания [6]. Таким образом, снижение ВГД служит важной мерой хирургического успеха и хорошим показателем эффективности работы дренажного устройства у пациентов с глаукомой.

Ввиду вышесказанного, обычные имплантаты для лечения глаукомы обычно предпочтительнее для пациентов с рефрактерной глаукомой, а устройства MIGS в настоящее время следует рассматривать, когда цели снижения ВГД являются более скромными и глаукома диагностирована впервые. Причина этого заключается в том, что при использовании большинства устройств MIGS достигается меньшее снижение ВГД по сравнению с более традиционными операциями фильтрующего типа и при использовании дренажей [13, 32, 39]. Возможным исключением из этого является PRESERFLO MicroShunt, субконъюнктивальное устройство MIGS, которое может быть столь же эффективным, как и обычные имплантаты для снижения ВГД [13, 32, 39]. В устройствах MIGS для шлеммова канала риск гипотонии значительно снижается, так как послеоперационное ВГД не может упасть ниже эписклерального венозного давления, что является основным преимуществом таких устройств MIGS [22]. Однако по той же причине следует избегать устройств шлеммова канала в глаукоматозных глазах с повышенным эписклеральным венозным давлением, поскольку они дают неудовлетворительные результаты с точки зрения снижения ВГД [13, 32, 39].

Другим важным ограничением MIGS с применением стентов, оптимизирующих отток жидкости по физиологическим путям, может быть чрезмерный процесс репарации тканей, который может

приводить к обструкции устройства, что впоследствии приводит к увеличению ВГД и необходимости дополнительных вмешательств. Также, учитывая малый диаметр просвета стента, он подвержен наиболее высокому риску закупорки фибрином, пигментом радужной оболочки, кровью, стекловидным телом и/или фрагментами хрусталика [39].

До сих пор имеются только ограниченные данные о долгосрочной эффективности и безопасности MIGS. Кроме того, отсутствие стандартизации и достаточного числа рандомизированных контролируемых исследований, а также отсутствие полного понимания выбора той или иной категории вмешательств для пациента затрудняют получение надежных выводов. При этом одновременное применение различных методов лечения в клинических исследованиях имплантатов MIGS, например, в сочетании с операцией по удалению катаракты, затрудняет правильную оценку и сравнение полученных результатов, а большинство экономических исследований не учитывают качество жизни и косвенные затраты, например, связанные с послеоперационными осложнениями и последующим наблюдением [13, 32, 39]. Все эти факторы затрудняют возможность полного понимания и определения места MIGS-хирургии в алгоритмах лечения глаукомы.

Возможности и перспективы MIGS-хирургии

За последнее десятилетие все большую актуальность приобретает вопрос о выборе лечения, ориентированного на пациента и основанного на данных доказательной медицины. Чтобы обеспечить более объективные критерии в оценке хирургии глаукомы и лучше оценивать эффективность инноваций, была установлена цель «10-10-10». В соответствии с этими критериями идеальная хирургическая техника должна занимать менее 10 минут, обеспечивать постоянное достижение ВГД 10 мм рт.ст. и быть эффективной в течение более 10 лет без каких-либо значительных осложнений. Эти цели изначально были поставлены с целью их достижения к 2020 году [40]. Обычная хирургическая процедура обычно занимает гораздо больше времени. При этом MIGS в настоящее время не является достаточно простой процедурой, которую каждый хирург, выполняющий антиглаукомные операции, может выполнить менее чем за 10 минут. С точки зрения потенциала снижения ВГД, учитывая, что среднестатистический кандидат на MIGS-вмешательство имеет предоперационное ВГД в диапазоне от 20 до 25 мм рт.ст., для достижения целевого послеоперационного давления требуется снижение не менее чем на 10 мм рт.ст. [39, 40].

В этой связи ожидается появление новых технологий, включающих новые устройства, которые представляют собой варианты существующих методов либо совершенно новые подходы, такие как устройства с лекарственным покрытием или «поверхностные» шунты глаза [39]. Разработка новых способов применения антифибротических средств для этих устройств наиболее целесообразна. В качестве альтернативы может быть предложено использование оптимальных биосовместимых материалов, вызывающих минимальную реакцию тканей.

Также ведутся исследования в отношении профиля безопасности и эффективности субконъюнктивальных устройств [13, 32, 39, 40]. Чтобы уменьшить воспалительную реакцию на субконъюнктивальные устройства MIGS, как альтернативу местной интраоперационной аппликации растворов антиметаболитов предлагается пропитывать антиметаболитом биодеградируемую пленку, которую помещают в субконъюнктивальное пространство в момент имплантации устройства. В послеоперационном периоде биоразлагаемая пленка высвобождает антиметаболит контролируемым образом, что может улучшить реакцию тканей [39]. Другим фактором, влияющим на местную реакцию, является структура поверхности имплантата, так как он представляет собой основное место взаимодействия с окружающей тканью [13, 32, 39]. Таким образом, правильное регулирование топографических особенностей, а также тканевой реакции на имплант может дополнительно улучшить процесс заживления послеоперационной раны.

В будущем снижение частоты послеоперационных осложнений и повышение профиля безопасности существующих устройств MIGS при сохранении эффективного снижения ВГД может быть достигнуто за счет:

1) внедрения механизма контроля оттока ВГЖ, который должен обеспечивать очень точную «настройку» уровня ВГД, адаптированную в соответствии с потребностями каждого пациента с учетом целевых значений офтальмотонуса и профилактики гипотонии;

2) использования систем доставки лекарственных средств, которые высвобождают антифибротические агенты контролируемым и пролонгированным образом;

3) оптимизации топографии поверхности и расположения имплантата.

Литература

1. Cai C.X., Wang J., Ahmad S., et al. National trends in surgical subspecialisation in ophthalmology in the USA. *Br J Ophthalmol* 2022. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-320295
2. Ong H.S., Ang M., Mehta J. Evolution of therapies for the corneal endothelium: past, present and future approaches. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(4):454-467. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316149
3. Grajewski L., Grajewski O., Carstens J., Krause L. Incidence of Retinal Detachment after Macular Surgery. *Klin Monbl Augenheilkd* 2021; 238(5):580-583. https://doi.org/10.1055/a-1353-5436
4. Marcos S., Martinez-Enriquez E., Vinas M. et al. Simulating Outcomes of Cataract Surgery: Important Advances in Ophthalmology. *Annu Rev Biomed Eng*. 2021; 23:277-306. https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-082420-035827
5. Luebke J., Boehringer D., Anton A. et al. Trends in Surgical Glaucoma Treatment in Germany Between 2006 and 2018. *Clin Epidemiol* 2021; 13:581-592. https://doi.org/10.2147/CLEP.S310542
6. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. International Council of Ophthalmology; 2016.
7. Диордийчук С.В., Куроедов А.В., Фомин Н.Е. и др. Своевременная диагностика и влияние приверженности лечению на прогноз и прогрессирование глаукомной оптической нейропатии. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2021; 21(1):34-39. https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-1-34-39
8. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):19-35.
9. Петров С.Ю., Вострухин С.В., Асламазова А.Э., Шерстнева Л.В. Современная микроинвазивная хирургия глауком. *Вестник офтальмологии* 2016; 132(3):96-102. https://doi.org/10.17116/oftalma2016132396-102
10. Мовсисян А.Б., Куроедов А.В., Архаров М.А. и др. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2022; 22(1):3-10. https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10
11. Петров С.Ю. Принципы современной хирургии глаукомы согласно IV изданию Европейского глаукомного руководства (аналитический комментарий). *РМЖ Клиническая офтальмология* 2017; 18(3):184-189.
12. Saheb H., Ahmed I.I. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23(2): 96-104.
13. Minimally Invasive Glaucoma Surgery. Editors: Chelvin C. A. Sng., Keith Barton. Springer Nature, 2021: 204. https://doi.org/10.1007/978-981-15-5632-6.
14. Birnbaum F.A., Neeson C., Valle D.S. Microinvasive Glaucoma Surgery: An Evidence-Based Review. *Semin Ophthalmol* 2021; 36(8):772-786. https://doi.org/10.1080/08820538.2021.1903513.
15. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. М: ГЭОТАР-Медиа 2019; 384.
16. Старикова Д.И., Чурносов М.И. Современные представления о молекулярных основах этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмохирургия* 2017;(3):80-83. https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-80-83.
17. Andrew N.H., Akkach S., Casson R.J. A review of aqueous outflow resistance and its relevance to micro-invasive glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2020; 65:18-31. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.08.002
18. Ellingsen B.A., Grant W.M. Trabeculotomy and sinusotomy in enucleated human eyes. *Invest Ophthalmol* 1972; 11:21-28.
19. Hann C.R., Vercnocke A.J., Bentley M.D., Jorgensen S.M., Fautsch M.P. Anatomic changes in Schlemm's canal and collector channels in normal and primary open-angle glaucoma eyes using low and high perfusion pressures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:5834-5841. https://doi.org/10.1167/iovs.14-14128
20. Gillmann K., Bravetti G.E., Mermoud A. et al. A prospective analysis of iStent inject microstent positioning: Schlemm canal dilatation and intraocular pressure correlations. *J Glaucoma* 2019; 28:613-621. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001273

References

1. Cai C.X., Wang J., Ahmad S., et al. National trends in surgical subspecialisation in ophthalmology in the USA. *Br J Ophthalmol* 2022. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-320295
2. Ong H.S., Ang M., Mehta J. Evolution of therapies for the corneal endothelium: past, present and future approaches. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(4):454-467. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316149
3. Grajewski L., Grajewski O., Carstens J., Krause L. Incidence of Retinal Detachment after Macular Surgery. *Klin Monbl Augenheilkd* 2021; 238(5):580-583. https://doi.org/10.1055/a-1353-5436
4. Marcos S., Martinez-Enriquez E., Vinas M. et al. Simulating Outcomes of Cataract Surgery: Important Advances in Ophthalmology. *Annu Rev Biomed Eng*. 2021; 23:277-306. https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-082420-035827
5. Luebke J., Boehringer D., Anton A. et al. Trends in Surgical Glaucoma Treatment in Germany Between 2006 and 2018. *Clin Epidemiol* 2021; 13:581-592. https://doi.org/10.2147/CLEP.S310542
6. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. International Council of Ophthalmology; 2016.
7. Diordiychuk S.V., Kuroyedov A.V., Fomin N.E. et al. Early diagnosis and the effect of treatment compliance on the prognosis and progression of glaucomatous optic neuropathy. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2021; 21(1):34–39. https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-1-34-39
8. Abysheva L.D., Alexandrov A.S., Arapiev M.U. et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):19-35.
9. Petrov S.Iu., Vostrukhin S.V., Aslamazova A.E., Sherstneva L.V. Modern methods of minimally invasive glaucoma surgery. *Vestnik Oftalmologii*. 2016;132(3):96-102. https://doi.org/10.17116/oftalma2016132396-102
10. Movsisyan A.B., Kuroedov A.V., Arkharov M.A. et al. Epidemiological analysis of primary open-angle glaucoma incidence and prevalence in Russia. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2022;22(1):3–10. https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10.
11. Petrov S.Yu. Principles of modern incisional surgery for glaucoma by the 4th Edition of the Terminology and Guidelines for Glaucoma of the European Glaucoma Society. RMJ Clinical ophthalmology 2017; 18(3):184-189.
12. Saheb H., Ahmed I.I. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23(2): 96-104.
13. Minimally Invasive Glaucoma Surgery. Editors: Chelvin C. A. Sng., Keith Barton. Springer Nature, 2021: 204. https://doi.org/10.1007/978-981-15-5632-6.
14. Birnbaum F.A., Neeson C., Valle D.S. Microinvasive Glaucoma Surgery: An Evidence-Based Review. *Semin Ophthalmol* 2021; 36(8):772-786. https://doi.org/10.1080/08820538.2021.1903513.
15. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchikh vrachei [National glaucoma guidelines for practitioners]. Edited by Egorov E.A., Erichev V.P. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019. 384 p.
16. Starikova D.I., Churnosov M.I. Modern views on the molecular basis of etiopathogenesis of primary open angle glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery* 2017; (3):80-83. https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-80-83.
17. Andrew N.H., Akkach S., Casson R.J. A review of aqueous outflow resistance and its relevance to micro-invasive glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2020; 65:18-31. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.08.002
18. Ellingsen B.A., Grant W.M. Trabeculotomy and sinusotomy in enucleated human eyes. *Invest Ophthalmol* 1972; 11:21-28.
19. Hann C.R., Vercnocke A.J., Bentley M.D., Jorgensen S.M., Fautsch M.P. Anatomic changes in Schlemm's canal and collector channels in normal and primary open-angle glaucoma eyes using low and high perfusion pressures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:5834-5841. https://doi.org/10.1167/iovs.14-14128
20. Gillmann K., Bravetti G.E., Mermoud A. et al. A prospective analysis of iStent inject microstent positioning: Schlemm canal dilatation and intraocular pressure correlations. *J Glaucoma* 2019; 28:613-621. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001273

21. Глаукома: национальное руководство. Под ред. Егорова Е.А. М: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 824.
22. Vinod K., Gedde S.J. Safety profile of minimally invasive glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32(2):160-168. https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000731
23. Rosdahl J.A., Gupta D. Prospective Studies of Minimally Invasive Glaucoma Surgeries: Systematic Review and Quality Assessment. *Clin Ophthalmol* 2020; 14:231-243. https://doi.org/10.2147/OPTH.S239772
24. Weinreb R.N. Uveoscleral outflow: the other outflow pathway. *J Glaucoma* 2000; 9:343-345. https://doi.org/10.1097/00061198-200010000-00001
25. Toris C.B., Yablonski M.E., Wang Y.L. et al. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:407-412. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00436-x
26. Figus M., Posarelli C., Passani A. et al. The supraciliary space as a suitable pathway for glaucoma surgery: ho-hum or home run? *Surv Ophthalmol* 2017; 62:828-837. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.05.002.
27. Emi K., Pederson J.E., Toris C.B. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space. *Invest Ophthalmol.* 1989; 30:233-238.
28. Kelly D.E., Hageman G.S., McGregor J.A. Uveal compartmentalization in the hamster eye revealed by fine structural and tracer studies: implications for uveoscleral outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:1288-1304.
29. Ring H.G., Fujino T. Observations on the anatomy and pathology of the choroidal vasculature. *Arch Ophthalmol.* 1967; 78:431-444. https://doi.org/10.1001/archopht.1967.00980030433005.
30. Johnson M., McLaren J.W., Overby D.R. Unconventional aqueous humor outflow: a review. *Exp Eye Res* 2017; 158:94-111. https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.01.017
31. Coban D.T., Erol M.K., Yucel O. Hemorrhagic choroidal detachment after use of anti-glaucomatous eye drops: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2013; 76:309-310. https://doi.org/10.1590/s0004-27492013000500012
32. Gillmann K., Mansouri K. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Where Is the Evidence? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020; 9(3): 203-214. https://doi.org/ 10.1097/APO.0000000000000294.
33. Schlunck G., Meyer-ter-Vehn T., Klink T. et al. Conjunctival fibrosis following filtering glaucoma surgery. *Exp Eye Res* 2016; 142:76-82. https://doi.org/ 10.1016/j.exer.2015.03.021.
34. Tan S.Z., Walkden A., Au L. One-year result of XEN45 implant for glaucoma: efficacy, safety, and postoperative management. *Eye (Lond)* 2018; 32:324-332. https://doi.org/10.1038/eye.2017.162
35. Нестеров А.П., Егоров Е.А., Егоров А.Е., Кац Д.В. Влияние трансскле-ральной лазерной циклокоагуляции на внутриглазное давление и зрительную функцию у пациентов с далеко распространенной откры-тоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2001; 117(1):3-4.
36. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисеева М.А. Микроимпульсная трансскле-ральная циклофотокоагуляция в лече-нии глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2020; 13(2):105-111. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111
37. Клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная (Н40.1). АВО, ООР, РГО; 2020; 84 (одобрено НПС Минздрава 10.12.2020, утверждены Минздравом РФ).
38. Ловпаче Д.Н., Завадский П.Ч., Зверева О.Г. и др. Комплаентность и персистентность у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с позиции офтальмолога. *Национальный журнал глаукома* 2020; 19(2):11-21. https://doi.org/10.25700/NJG.2020.02.02.
39. Pereira I.C.F., Wijdeven R., Wyss H.M. et al. Conventional glaucoma implants and the new MIGS devices: a comprehensive review of current options and future directions. *Eye (Lond)* 2021; 35(12):3202-3221. https://doi.org/10.1038/s41433-021-01595-x.
40. Lee R.M.H., Bouremel Y., Eames I. et al. Translating Minimally Invasive Glaucoma Surgery Devices. *Clin Transl Sci* 2020; 13(1):14-25. https://doi.org/10.1111/cts.12660.

21. Glaukoma. Natsional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National guidelines]. Editor. Egorov E.A. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013. 824 p.
22. Vinod K., Gedde S.J. Safety profile of minimally invasive glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32(2):160-168. https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000731
23. Rosdahl J.A., Gupta D. Prospective Studies of Minimally Invasive Glaucoma Surgeries: Systematic Review and Quality Assessment. *Clin Ophthalmol* 2020; 14:231-243. https://doi.org/10.2147/OPTH.S239772
24. Weinreb R.N. Uveoscleral outflow: the other outflow pathway. *J Glaucoma* 2000; 9:343-345. https://doi.org/10.1097/00061198-200010000-00001
25. Toris C.B., Yablonski M.E., Wang Y.L. et al. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:407-412. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00436-x
26. Figus M., Posarelli C., Passani A. et al. The supraciliary space as a suitable pathway for glaucoma surgery: ho-hum or home run? *Surv Ophthalmol* 2017; 62:828-837. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.05.002.
27. Emi K., Pederson J.E., Toris C.B. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space. *Invest Ophthalmol.* 1989; 30:233-238.
28. Kelly D.E., Hageman G.S., McGregor J.A. Uveal compartmentalization in the hamster eye revealed by fine structural and tracer studies: implications for uveoscleral outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:1288-1304.
29. Ring H.G., Fujino T. Observations on the anatomy and pathology of the choroidal vasculature. *Arch Ophthalmol.* 1967; 78:431-444. https://doi.org/10.1001/archopht.1967.00980030433005.
30. Johnson M., McLaren J.W., Overby D.R. Unconventional aqueous humor outflow: a review. *Exp Eye Res* 2017; 158:94-111. https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.01.017
31. Coban D.T., Erol M.K., Yucel O. Hemorrhagic choroidal detachment after use of anti-glaucomatous eye drops: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2013; 76:309-310. https://doi.org/10.1590/s0004-27492013000500012
32. Gillmann K., Mansouri K. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Where Is the Evidence? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020; 9(3): 203-214. https://doi.org/ 10.1097/APO.0000000000000294.
33. Schlunck G., Meyer-ter-Vehn T., Klink T. et al. Conjunctival fibrosis following filtering glaucoma surgery. *Exp Eye Res* 2016; 142:76-82. https://doi.org/ 10.1016/j.exer.2015.03.021.
34. Tan S.Z., Walkden A., Au L. One-year result of XEN45 implant for glaucoma: efficacy, safety, and postoperative management. *Eye (Lond)* 2018; 32:324-332. https://doi.org/10.1038/eye.2017.162
35. Nesterov A.P., Egorov E.A., Egorov A.E., Kats D.V. Influence of transscleral laser cyclophotocoagulation on interocular pressure and visual function in patients with open-angle advanced glaucoma. *Vestnik oftal'mologii* 2001; 117(1):3-4.
36. Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V., Eliseeva M.A. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal* 2020; 13(2):105-111. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111
37. Clinical recommendations. Primary open-angle glaucoma (H40.1). 2020; 84 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 10.12.2020).
38. Lovpache D.N., Zavadski P.C., Zvereva O.G.. et al. Compliance and persistence in patients with primary open-angle glaucoma through the doctor opinions. Natsiona;'nyi zhurnal glaukoma 2020; 19(2): 11-21. https://doi.org/10.25700/NJG.2020.02.02
39. Pereira I.C.F., Wijdeven R., Wyss H.M. et al. Conventional glaucoma implants and the new MIGS devices: a comprehensive review of current options and future directions. *Eye (Lond)* 2021; 35(12):3202-3221. https://doi.org/10.1038/s41433-021-01595-x.
40. Lee R.M.H., Bouremel Y., Eames I. et al. Translating Minimally Invasive Glaucoma Surgery Devices. *Clin Transl Sci* 2020; 13(1):14-25. https://doi.org/10.1111/cts.12660.

BAUSCH + Health

Корнерегель

СПОСОБСТВУЕТ ЗАЖИВЛЕНИЮ РОГОВИЦЫ

благодаря максимальной концентрации декспантенола 5%

Дистрофия роговицы

Рецидивирующие эрозии

Поражение роговицы при ношении контактных линз

В качестве вспомогательной терапии для стимуляции заживления роговицы и конъюнктивы при их травмах и ожогах (химических и термических)

Вспомогательное средство при лечении инфекционных поражений роговицы бактериального, вирусного или грибкового происхождения

- Обладает регенерирующим эффектом благодаря декспантенолу в максимальной концентрации 5%[1–4]
- Способствует заживлению без образования рубца на фоне снижения воспаления тканей[2, 5]
- Гелевая основа (карбомер) способствует увлажнению и облегчению неприятных ощущений, пролонгирует контакт действующего вещества с роговицей[2, 6]

Лекарственное средство. РУ П №015841/01 от 30.09.2009.

[1] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Корнерегель. [2] Егорова Г. Б., Митичкина Т. С., Шамсудинова А. Р. Корнеопротекция при применении контактных линз. Вестник офтальмологии. 2014. №2. [3] 5% — максимальная концентрация декспантенола среди глазных форм лекарственных средств и медицинских изделий, по данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикаций), январь 2018. [4] Корнерегель применяется при первых признаках повреждения глазной поверхности (Бржеский В. В., Егорова Г. Б., Егоров Е. А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. Клиника, диагностика, лечение. ГЭОТАР-Медиа. 2016. С. 360, 368). [5] Лоскутов И. А. Клинические аспекты использования препарата Корнерегель. Эффективная фармакотерапия. 2012. №1. [6] Астахов Ю. С. Руководство для врачей: Офтальмология. Фармакотерапия без ошибок. 2016. С. 248.

Полную информацию вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; http://bauschhealth.ru/.

RUS-OPH-CRN-CRN-12-2021-3321

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Национальный журнал глаукома
2022, Т. 21, № 4, стр. 65-78

National Journal of Glaucoma
2022, Vol. 21, № 4, pp. 65-78

УДК 617.7-007.681

https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-4-65-78

Наследственные глаукомы: клинико-генетическая характеристика

Оганезова Ж.Г., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета[1], доцент кафедры офтальмогенетики[2]; orcid.org/0000-0002-4437-9070

Кадышев В.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики, руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней[2]; orcid.org/0000-0001-7765-3307

Егоров Е.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии имени академика А.П. Нестерова[1]. orcid.org/0000-0002-6495-7173

[1]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, *117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1;*

[2]Институт ВиДПО ФГБНУ «МГНЦ», *115522, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье, 1.*

Финансирование: *авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.*
Конфликт интересов: *отсутствует.*

Для цитирования: Оганезова Ж.Г., Кадышев В.В., Егоров Е.А. Наследственные глаукомы: клинико-генетическая характеристика. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(4):65-78.

Резюме

Обзор посвящен генетической природе врожденной глаукомы (ВГ). Приводятся клинико-генетические формы наследственных глауком и единичные нуклеотидные полиморфизмы, идентифицированные на основании полногеномного поиска ассоциаций (GWAS). Глаукома является гетерогенным заболеванием, пациенты с одним и тем же клиническим диагнозом часто могут иметь различные молекулярные причины заболевания. В патогенезе гидрофтальма доказана роль мутации гена CYP1B1, при ювенильной открытоугольной глаукоме — гена MYOC, при аниридии — гена PAX6, при аномалии/синдроме Аксенфельда – Ригера выявлены мутации генов PITX2, FOXC1, аномалия Петерса характеризуется мутациями в генах PAX6, CYP1B1, PITX2, FOXC1. Установлено, что пациенты с открытоугольной глаукомой в 4-43% случаев имеют семейный анамнез, обусловленный мутацией в генах MYOC, OPTN либо TBK1. Генетические исследования глаукомы являются первыми шагами для разработки нового поколения персонализированных методов лечения. В статье описаны ключевые особенности патогенеза различных генетических форм глаукомы и направления их возможной терапии. Однако генная терапия требует дальнейшего изучения как отдаленных последствий, так и долгосрочной эффективности. Молекулярно-генетическая диагностика глаукомы позволяет персонализировано проводить медико-генетическое консультирование семьи с учетом генетических рисков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная глаукома, наследственная глаукома, клинико-генетические формы, генетическая гетерогенность, молекулярно-генетическая диагностика, ген миоцилина (MYOC), ген оптиневрина (OPTN), ген TANK-связывающей киназы 1 (TBK1).

Для контактов:
Оганезова Жанна Григорьевна, e-mail: jannaogan@mail.ru

Статья поступила: 19.09.2022
Принята в печать: 05.10.2022

Article received: 19.09.2022
Accepted for printing: 05.10.2022

LITERATURE REVIEW

Hereditary glaucoma: clinical and genetic characteristics

Oganezova Zh.G., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Academic Department of Ophthalmology named after academician A.P. Nesterov[1], Associate Professor at the Academic Department of Ophthalmogenetics[2]; orcid.org/0000-0002-4437-9070

Kadyshev V.V., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Genetic Epidemiology, Head of the Department of Ophthalmogenetics, Head of the Research Clinical Center of the Genetics of Eye Diseases[2]; orcid.org/0000-0001-7765-3307

Egorov E.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Academic Department of Ophthalmology named after Academician A.P. Nesterov[1]. orcid.org/0000-0002-6495-7173

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, *1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation, 117437;*

[2]Research Center for Medical Genetics, *1 Moskvorechye St., Moscow, Russian Federation, 115522.*

Funding: *the authors received no specific funding for this work.*
Conflicts of Interest: *none declared.*

For citations: Oganezova Zh.G., Kadyshev V.V., Egorov E.A. Hereditary glaucoma: clinical and genetic characteristics. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2022; 21(4):65-78.

Abstract

The review is devoted to the genetic nature of congenital glaucoma (CG) and presents clinical and genetic forms of hereditary glaucoma and single nucleotide polymorphisms identified by genome-wide association studies (GWAS). Glaucoma is a genetically heterogeneous disease, and patients with the same clinical diagnosis often have different molecular causes. The role of mutations in the CYP1B1 gene has been proven in the pathogenesis of hydrophthalmos; the MYOC gene — in juvenile open-angle glaucoma; the PAX6 gene — in aniridia; mutations in the PITX2, FOXC1 genes have been identified in Axenfeld-Rieger anomaly/syndrome. It has been established that 4–43% of patients with open-angle glaucoma have a family history of a mutation in the MYOC, OPTN or TBK1 genes. Genetic studies of glaucoma are the first steps to developing a new generation of personalized treatments. The article describes the key features of the pathogenesis of various genetic forms of glaucoma and the possible course of its therapy. However, gene therapy requires further study of both long-term effects and efficacy. Molecular genetic diagnosis of glaucoma allows for personalized genetic counseling of family members with consideration of the genetic risks.

KEYWORDS: congenital glaucoma, hereditary glaucoma, clinical and genetic forms, genetic heterogeneity, molecular genetic diagnostics, myocylin gene (MYOC), optineurin gene (OPTN), TANK-binding kinase 1 (TBK1) gene.

Врожденная глаукома (ВГ) является многофакторным заболеванием, сопровождающимся патологическим повышением внутриглазного давления (ВГД) вследствие наследственных (генетических) или внутриутробных дефектов развития дренажной системы глаза. Распространенность ВГ в разных странах разнится, достигая максимума в экономически неразвитых странах из-за близкородственных браков. В России частота встречаемости данной патологии составляет 1:10 000-20 000 новорожденных [1].

В основе патогенетических механизмов развития первичной ВГ лежат трабекулопатия и функциональный каналикулярный блок, влекущие повышение ВГД, в результате чего возникают характерные изменения в диске зрительного нерва и сетчатке, нарушающие зрительные функции [2, 3]. Прогрессирующий характер данной патологии, приводящий к необратимой слепоте у детей и подростков и, соответственно, у взрослых пациентов, имеет большое медико-социальное значение и требует существенных финансовых затрат со стороны государства. Исследователи во всем мире предпринимают все новые попытки в разработке современных методов диагностики и лечения, способствующих профилактике ВГ, выявлению заболевания на ранних стадиях и замедлению его прогрессирования.

Генетическая природа ВГ

В настоящее время особое внимание уделяется установлению генетической природы ВГ. Глаукома является гетерогенным заболеванием, так что пациенты с одним и тем же клиническим диагнозом (например, глаукома с нормальным ВГД) часто могут иметь заболевание, вызванное различными молекулярными причинами (например, мутациями генов TBK1, OPTN или неизвестной причиной).

Таблица 1. **Клинико-генетические формы наследственных глауком.**
Table 1. ***Clinical and genetic forms of hereditary glaucoma.***

Название нозологической единицы *Nosological entity*	Тип наследования *Mode of inheritance*	Локализация гена *Gene localization*	Название гена *Gene name*
Первичные глаукомы, обусловленные моногенными врожденными пороками развития переднего отрезка глаза ***Primary glaucoma associated with monogenetic congenital defects in the development of the anterior eye segment***			
Первичная врожденная глаукома (буфтальм) *Primary congenital glaucoma (buphthalmos)*	АР / AR	2p22-p21	CYP1B1
	АР / AR	1p36.2-36.1	Неизвестен / *Unknown*
	Диген	1q24.3-q25.2/2p22-p21	MYOC/CYP1B1
Первичная инфантильная глаукома (детского возраста) *Primary infantile glaucoma (in children)*	АР / AR	2p22-p21	CYP1B1
	АР / AR	1p36.2-36.1	Неизвестен / *Unknown*
	Диген / *Digenic*	1q24.3-q25.2/2p22-p21	MYOC/CYP1B1
Первичные открытоугольные глаукомы / *Primary open-angle glaucoma*			
Первичная открытоугольная ювенильная глаукома (юношеская) *Primary open-angle glaucoma (juvenile)*	АД / AD	1q24.3-q25.2	MYOC
	АР / AR	1q24.3-q25.2	MYOC
	АД / AD	9q34.1	Неизвестен / *Unknown*
	Диген / *Digenic*	1q24.3-q25.2/2p22-p21	MYOC/CYP1B1
	АР / AR	2p22-p21	CYP1B1
	АД / AD	20p12	Неизвестен / *Unknown*
	АД / AD	5q22.1-q32	Неизвестен / *Unknown*
	АД / AD	15q	Неизвестен / *Unknown*
Первичная открытоугольная глаукома взрослых *Primary open-angle glaucoma in adults*	АД / AD	10p15-p14	OPTN
	АД / AD	1q24.3-q25.2	MYOC
	АД / AD	5q21.3-q22.1	WDR36
	АД / AD	2p22-p21	CYP1B1
	АД / AD	2cen-q13	Неизвестен / *Unknown*
	АД / AD	3q21-q24	Неизвестен / *Unknown*
	АД / AD	8q23	Неизвестен / *Unknown*
	АД / AD	7q35-q36	Неизвестен / *Unknown*
	АД / AD	5q11-q13	Неизвестен / *Unknown*
Глаукома взрослых с нормальным глазным давлением *Low-tension glaucoma in adults*	АД / AD	10p15-p14	OPTN
	АД / AD	3q28-q29	OPA1
Синдром глаукомы и дисперсной пигментации радужки *Glaucoma with pigment dispersion syndrome*	АД / AD	7q35-q36	Неизвестен / *Unknown*

Примечание: АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный.
Note: AD — autosomal-dominant, AR — autosomal-recessive.

Генетические исследования глаукомы являются первыми шагами для разработки нового поколения персонализированных методов лечения.

В *табл. 1* приведены клинико-генетические формы наследственных глауком [4, 5].

Наиболее широко используемыми молекулярно-генетическими методами диагностики являются: секвенирование последнего поколения (NGS), прямое секвенирование по Сэнгеру, масс-спектрометрия, мультиплексная лигазозависимая амплификация (MLPA), флуоресцентная гибридизация in situ (FISH-метод), полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) [5].

На основании GWAS было идентифицировано около 40 единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с развитием ВГ. Большинство из этих вариантов были реплицированы как минимум в двух и более самостоятельных исследованиях. До недавнего времени одним из ограничений GWAS было то, что большинство этих исследований проводилось на европеоидной и азиатской популяциях. Однако распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) более высокая в африканской и латиноамериканской популяциях и, следовательно, выявленные SNP в европейской и азиатской когортах не могут быть репрезентативными для всех этнических групп с ПОУГ [6].

В 75% случаев ВГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В патогенезе ВГ (гидрофтальм) наиболее изучена и доказана роль мутации гена CYP1B1, при ювенильной открытоугольной глаукоме (ЮОУГ) — гена MYOC, при аниридии — гена PAX6, а при аномалии/синдроме Аксенфельда – Ригера выявлены мутации генов PITX2, FOXC1, аномалия Петерса характеризуется мутациями в нескольких генах: PAX6, CYP1B1, PITX2, FOXC1 [1]. Известные гены и хромосомные локусы, ответственные за развитие открытоугольной глаукомы (ПОУГ, ЮОУГ и глаукомы с нормальным ВГД) приведены в *табл. 2* [6].

Согласно данным разных авторов [7, 40], пациенты с открытоугольной глаукомой в 4-43% случаев имеют семейный анамнез глаукомы. В литературе имеется довольно большое количество сообщений о семьях, в которых ЮОУГ передается из поколения в поколение по аутосомно-доминантному типу наследования. Генетический анализ этих семейств показал, что развитие глаукомы обусловлено мутацией в генах миоцилина (MYOC), оптиневрина (OPTN), либо в генах TANK-связывающей киназы 1 (TBK1).

Клинико-генетические формы ВГ

Ген MYOC

Мутации в гене MYOC являются наиболее распространенной причиной как ювенильной, так и первичной открытоугольной глаукомы. Данный ген кодирует белок, который секретируется трабекулярными сетчатыми клетками в водянистую влагу [41–45]. У пациентов с глаукомой отмечается снижение выделения белка из трабекулярной сети и его концентрации в водянистой влаге [44]. Это приводит к внутриклеточному накоплению мутантного белка MYOC в клетках трабекулярной сети, нарушает их функцию, повреждает пути оттока и в конечном итоге вызывает повышение ВГД и глаукому [46]. Внутриклеточные агрегаты белка MYOC являются мишенью для новых потенциальных методов лечения глаукомы.

В исследованиях семейств с аутосомно-доминантным типом наследования глаукомы выявлена мутация в локусе хромосомы 1q (GLC1A) [7, 47, 48]. Последующие исследования выявили несколько мутаций в гене MYOC, который расположен внутри локуса GLC1A, ответственных за развитие глаукомы. Один вид мутаций был выявлен у 4–60% больных ЮОУГ, в то время как другой был обнаружен у 3–5% пациентов с ПОУГ [8, 49–53].

Наиболее часто встречающимися мутациями в гене MYOC являются GLY364VAL, THR377MET и TYR437HIS [8, 49], а у пациентов с ювенильной открытоугольной глаукомой — PRO370LEU, ILE477ASN и ASN480LYS [51, 53–55].

Для мутации PRO370LEU характерна ранняя манифестация глаукомы — в среднем в 10–13 лет [51, 53]. При наличии мутации ILE477ASN средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 18–21 год, а максимальное ВГД — в среднем 38–40 мм рт.ст. [49, 54]. Для пациентов с мутацией ASN480LYS характерна более поздняя манифестация: у 75% ее носителей глаукома диагностировалась к 32 годам [55]. Было обнаружено, что у пациентов с мутацией TYR437HIS средний возраст на момент постановки диагноза составлял 20 лет, а максимальное ВГД в среднем составляло 44 мм рт.ст. [49].

Мутация GLN368STOP в гене MYOC выявляется примерно у 2% пациентов с ПОУГ с манифестацией в возрасте старше 40 лет (средний возраст на момент постановки диагноза составляет 52–59 лет), а максимальное ВГД составляет 28–30 мм рт.ст. [8, 49, 50, 56]. ПОУГ, ассоциированная с мутацией GLN368STOP, имеет аутосомно-доминантный тип наследования.

Медикаментозное лечение ЮОУГ, ассоциированной с мутациями в гене MYOC, не всегда может быть эффективным. Так, у пациентов с мутацией ILE477ASN был отмечен лишь временный успех в контроле ВГД с помощью местных препаратов. Данной когорте больных требовалось хирургическое вмешательство в раннем возрасте [57, 58]. Пациентам с мутацией THR377MET более чем в половине случаев требовалось проведение хирургического лечения для адекватного контроля ВГД [59]. Следует уточнить, что часть случаев неэффективности консервативного лечения может быть

Таблица 2. **Хромосомные локусы, определенные с помощью полногеномного поиска ассоциаций.**
Table 2. ***Chromosomal loci determined with genome-wide association studies.***

Ген ***Gene***	**Локус** ***Locus***	**Хромосомное расположение** ***Chromosome location***	**Фенотип открытоугольной глаукомы** ***Phenotype of open-angle glaucoma***	**Вероятный механизм** ***Possible mechanism***	**Источник** ***Source***
MYOC	GLC1A	1q24.3	ПОУГ, ЮОУГ *POAG, JOAG*	Межклеточное накопление и уменьшение потока водянистой влаги *Intercellular accumulation and reduction in aqueous humor outflow*	[7, 8]
Не определен *Undetermined*	GLC1B	2cen-q13	ПОУГ / *POAG*	Неизвестен / *Unknown*	[9–11]
IL20RB	GLC1C	3q21-24	ПОУГ / *POAG*	Воспаление в результате повреждения аксонов сетчатки *Inflammation due to retinal axon damage*	[12–15]
Не определен *Undetermined*	GLC1D	8q23	ПОУГ / POAG	Неизвестен / *Unknown*	[16]
OPTN	GLC1E	10p13	ПОУГ, глаукома с нормальным ВГД *POAG, low-tension glaucoma*	Патологическая аутофагия *Pathological autophagy*	[17, 18]
ASB10	GLC1F	7q36.1	ПОУГ / *POAG*	Неправильная деградация белка и снижение расхода водянистой влаги Improper degradation of protein and aqueous humor flow	[19, 20]
WDR36	GLC1G	5q22.1	ПОУГ / *POAG*	Клеточный стресс и апоптоз *Cellular stress and apoptosis*	[21]
EFEMP1	GLC1H	2p16.3-p15	ПОУГ, ЮОУГ *POAG, JOAG*	Агрегация белков и небольшая площадь диска зрительного нерва *Aggregation of proteins and small area size of the optic nerve disc*	[22–24]
Не определен *Undetermined*	GLC1I	15q11-q13	ПОУГ / *POAG*	Неизвестен / *Unknown*	[25–28]
Не определен *Undetermined*	GLC1J	9q22	ЮОУГ / *JOAG*	Неизвестен / *Unknown*	[29]
Не определен *Undetermined*	GLC1K	20p12	ЮОУГ / *JOAG*	Неизвестен / *Unknown*	[29]
Не определен *Undetermined*	GLC1L	3p22-21	ПОУГ / *POAG*	Неизвестен / *Unknown*	[30]
Не определен *Undetermined*	GLC1M	5q22.1-q32	ЮОУГ / *JOAG*	Неизвестен / *Unknown*	[31, 32]
Не определен *Undetermined*	GLC1N	15q22-q24	ЮОУГ / *JOAG*	Неизвестен / *Unknown*	[33]
NTF4	GLC1O	19q13.33	ПОУГ / *POAG*	Снижение активности тирозинкиназного рецептора B *Reduced activity of tyrosine kinase receptor B*	[34–36]
TBK1	GLC1P	12q14	ПОУГ, глаукома с нормальным ВГД *POAG, low-tension glaucoma*	Патологическая аутофагия *Pathological autophagy*	[37–39]

Примечание: ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома, ЮОУГ — ювенильная открытоугольная глаукома.
Note: POAG — primary open-angle glaucoma, JOAG — juvenile open-angle glaucoma.

связана с тем, что пациентам не назначали препараты простагландинового ряда. В настоящее время проводятся исследования, направленные на оценку долгосрочной эффективности аналогов простагландинов для лечения пациентов с ЮООУГ, ассоциированной с мутациями в гене MYOC.

Т.к. ключевой особенностью патогенеза MYOC-ассоциированной глаукомы является нарушение нормального сворачивания белка MYOC внутри клеток трабекулярной сети и его секреции, были разработаны новые стратегии лечения глаукомы: 1) предотвращение неправильного складывания мутантного белка MYOC; 2) предотвращение внутриклеточного накопления потенциально токсичного MYOC белка; 3) восстановление секреции MYOC из клеток трабекулярной сетки. Всем этим целям соответствуют препараты, известные как химические шапероны. Одним из представителей этого класса является 4-фенилбутират, продемонстрировавший хорошую терапевтическую эффективность на мышиной модели MYOC-ассоциированной глаукомы [60, 61]. Несмотря на то, что данный препарат одобрен в США, необходимы дополнительные клинические испытания на животных и клинические исследования для изучения оптимальных доз, путей применения (пероральное или местное) и эффективности при MYOC-ассоциированной глаукоме.

Еще одним направлением в качестве возможной терапии MYOC-ассоциированной глаукомы изучается редактирование генома. Механизм действия данного метода основан на изменении мутированного генома и удалении или инактивации мутации, вызывающей глаукому. Система редактирования генома CRISPR/Cas9 уже была успешно использована для инактивации мутантных последовательностей генов и коррекции миссенс-мутаций как *in vitro*, так и *in vivo* при лечении заболеваний глаз человека [62]. Редактирование генома с помощью CRISPR/Cas9 эффективно уменьшало экспрессию мутантных последовательностей гена MYOC, снижало ВГД и предотвращало развитие глаукомы у молодых трансгенных мышей с мутацией гена MYOC [63]. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения продолжительности лечебного эффекта и подтверждения отсутствия потенциально вреда редактирования генома.

Ген OPTN

В отличие от мутаций гена MYOC, которые обычно вызывают глаукому с высоким ВГД, мутации в гене OPTN являются ведущей причиной глаукомы с нормальным ВГД [18]. Для мутации гена OPTN характерен аутосомно-доминантный тип наследования, а манифестация глаукомы приходится на 40 лет [64, 65].

Ген OPTN представляет собой цитозольный белок с массой 67 кДа, являющийся основным участником многих биологических процессов, таких как перемещение везикул, структурное поддержание комплекса Гольджи, регуляция фактора транскрипции NF- B, а также удаление агрегированных и поврежденных белков и органелл посредством аутофагии [66, 67]. Ген OPTN экспрессируется во многих тканях, включая сердце, мозг, печень, почки и скелетные мышцы [68]. В глазу ген OPTN обнаруживается в роговице, хрусталике, склере, сосудистой оболочке и сетчатке [69, 70].

Согласно нескольким крупным исследованиям [18, 64, 65, 71], наиболее изученной мутацией гена OPTN является GLU50LYS. Данная мутация выявляется в 3,5–13,5% случаев у пациентов европеоидной расы с глаукомой с нормальным ВГД [18, 64, 71].

Другие мутации встречаются редко и играют менее определенную роль в патогенезе глаукомы. К таким потенциально патогенным мутациям гена OPTN относятся HIS26ASP, c.691_692insAG и ARG545GLN [18, 72]. Мутация MET98LYS часто выявляется как у пациентов с глаукомой с нормальным ВГД, так и у здоровых людей [18, 64, 65, 71].

У небольшой части пациентов с ПОУГ было выявлено несколько случаев мутаций гена OPTN, однако клиническая значимость этих редких вариантов (HIS486ARG и LEU41LEU) остается неясной [71, 73–75].

Пациенты с глаукомой с нормальным ВГД с мутацией GLU50LYS в гене OPTN достоверно чаще (72,7%) нуждались в хирургическом лечении, чем пациенты без таковой (25,3%) [64].

Ген TBK1

Ген TBK1 является еще одной причиной развития ПОУГ. У пациентов с глаукомой с нормальным ВГД было выявлено дублирование сегмента хромосомы 12q14 гена TBK1 [38]. Частота встречаемости данной мутации составляет 0,4–1,3% случаев глаукомы с нормальным ВГД [38, 39, 76–78]. Также следует отметить, что удвоение сегмента хромосомы 12q14 не было выявлено у здоровых лиц и пациентов с ПОУГ с повышенным ВГД, а также у больных с ЮООУГ, пигментной и глаукомой, вызванной приемом гормональных препаратов [38, 77, 79, 80].

Ген TBK1 представляет собой серин-треонинкиназу, играющую ключевую регуляторную роль в иммунологической передаче сигналов и аутофагии [81]. Он экспрессируется повсеместно [82] и необходим для жизни. Так, гомозиготная потеря гена приводит к эмбриональному летальному исходу [83]. Благодаря своей способности фосфорилировать и активировать NF-KB [84], ген TBK1 стимулирует выработку многих важных иммунных молекул, основные факторы транскрипции, участвующие в воспалении и защите макро-организма. Гены TBK1 и OPTN играют ключевую роль в митофагии [85].

В сетчатке TBK1 локализуется в ганглиозных клетках и нервных волокнах, т.е. тканях, поражающихся в первую очередь при развитии глаукомы

[38, 86]. Дупликация TBK1 приводит к увеличению аутофагосом и способствует потере ганглиозных клеток сетчатки в результате нарушения регуляции аутофагии [87].

Результаты недавних исследований, посвященных изучению генов OPTN и TBK1, дали толчок новому направлению в терапии глауком. Так, ген OPTN был идентифицирован как рецептор аутофагии, а TBK1 — в качестве киназы, стимулирующей аутофагию путем фосфорилирования OPTN [88]. В результате за счет повышенной активации гена OPTN и аутофагии происходит дупликация и трипликация гена TBK1 [38, 87]. В результате избыточной аутофагии, которая является токсичной для ганглиозных клеток сетчатки, происходит развитие глаукомы. Эта гипотеза предполагает, что препараты, блокирующие фосфорилирование гена TBK1 и активацию гена OPTN, могут обладать высокой терапевтической эффективностью для лечения OPTN- и TBK1-ассоциированной глаукомы.

Y. Minegishi с соавт. [89] исследовали влияние ингибитора киназы TBK1, амлексанокса, на потерю ганглиозных клеток сетчатки у трансгенных мышей с мутацией GLU50LYS гена OPTN и глаукомой. Согласно результатам проведенного исследования, было продемонстрировано, что применение амлексанокса снижало аутофагию и обладало положительным терапевтическим эффектом в лечении глаукомы, ассоциированной с OPTN.

Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, однако, имеющиеся данные являются обнадеживающими маркерами того, что персонализированная терапия некоторых видов глаукомы возможна в недалеком будущем.

Ген ASB10

В результате полногеномного поиска ассоциаций большой семьи с несколькими поколениями больных ПОУГ была выявлена мутация в гене ASB10, расположенном в локусе GLC1F хромосомы 7q36 [50, 90]. Ген ASB10 определяется в трабекулярной сети, где он активно участвует в протеасомной деградации белков, способствуя оттоку водянистой влаги и сохраняя пути оттока свободными от накопленных белков [50, 72]. Было продемонстрировано, что при блокировании гена ASB10 отток водянистой влаги снижается на 50% [50]. Однако требуются дальнейшие исследования, направленные на детальное изучение эффектов и путей воздействия на ген ASB10.

Ген EFEMP1

Впервые связь развития ПОУГ с локусом GLC1H хромосомы 2p16, содержащим ген EFEMP1, была выявлена при генетическом анализе афроамериканской семьи с аутосомно-доминантным типом наследованием ПОУГ [8, 91]. Наличие мутации в гене EFEMP1 может приводить к агрегации белков в цилиарном теле, трабекулярной сети и роговице, влияя таким образом на отток водянистой влаги [8, 91, 92]. Участие этого гена в патогенезе ПОУГ также подтверждается тем, что 1) ассоциированный с ПОУГ цитокин TGF-β2 может изменять экспрессию EFEMP1 в трабекулярной сети [92], 2) в ответ на повреждение зрительного нерва при развитии ПОУГ увеличивается экспрессия гена EFEMP1 в сетчатке [75].

β-субъединица рецептора интерлейкина 20

Еще одним геном-кандидатом, принимающим участие в развитии ПОУГ, является β-субъединица рецептора интерлейкина 20 (IL20RB) в хромосомном локусе 3q21 GLC1C [17]. Регулирующая функция IL-20 была продемонстрирована на культуре клеток трабекулярной сети [91]. Было показано, что уровень одного из регуляторных цитокинов, IL-24, увеличивается при повреждении зрительного нерва [67]. Однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения роли IL20RB в патогенезе ПОУГ.

Ген WDR36

Ген WDR36, расположенный в локусе GLC1G хромосомы 5q22, является еще одним геном-кандидатом развития ПОУГ [91]. Этот ген кодирует ядерный белок WD повторяющегося домена 36, который играет роль в образовании 18S рРНК [91]. Воздействие на 18S рРНК приводят к стрессу и апоптозу [39, 93]. Данные эффекты были продемонстрированы на моделях клеток рыбок данио и человека, но фактическое воздействие на функции глаза остается спорным [39, 93], а роль данного гена в патогенезе ПОУГ остается не до конца изученной.

Нейротрофин 4

У другого гена-кандидата развития ПОУГ, нейротрофина 4 (NTF4), в локусе GLC10 хромосомы 19q13.33 было идентифицировано семь кодирующих вариантов [43]. Помимо предполагаемого воздействия на активность тирозинкиназного рецептора B, вклад гена NTF4 в развитие ПОУГ остается неясным [43, 44].

Кавеолин 1 и 2 типа

Гены кавеолина 1 и 2 типов (CAV1 и CAV2), расположенные на хромосоме 7q31 [94–96], экспрессируются во всех тканях глаза, где они выполняют множество функций, включая транспорт, пролиферацию, эндоцитоз и передачу клеточных сигналов, регулирование оттока водянистой влаги [6, 97–99].

Ген TMCO1

Согласно исследованию [100], риск развития ПОУГ на 12% выше у европеоидных американцев, имеющих мутацию гена TMCO1. Также несколько вариантов мутации данного гена ассоциированы с более ранней манифестацией ПОУГ [101]. Однако

связь мутации гена TMCO1 с ПОУГ в африканской популяции не доказана. Несмотря на то, что роль гена TMCO1 в патогенезе ПОУГ и регуляции ВГД остаются неясными, его повышенная экспрессия в трабекулярной сети предполагает влияние на отток водянистой влаги [101].

Ген CDKN2B-AS1

Ген CDKN2B-AS1 расположен на хромосоме 9p21 в виде длинной некодирующей РНК [6]. Белок CDKN2B экспрессируется в сетчатке, роговице и трабекулярной сети [102]. Делеция обоих аллелей гена CDKN2B-AS1 у мышей приводит к повышению ВГД и повреждению ганглиозных клеток сетчатки в течение года, в то время как делеция только одного аллеля не оказывает такого влияния [103, 104]. Мутации данного гена связаны с развитием ПОУГ у пациентов женского пола и глаукомы с нормальным ВГД [105, 106].

Ген SIX6

Данный ген расположен на хромосоме 14q23 в локусе SIX1-SIX6 и связан с развитием глаза, а мутации в его последовательности могут привести к дефектам развития вплоть до анофтальмии [107]. Варианты, наиболее тесно связанные с ПОУГ: rs33912345 (H141N) и rs146737847 (Q129K) [6, 108]. Наиболее характерен для популяций Западной и Южной Африки [6, 79, 109].

Ген ABCA1

Несколько исследований [95, 96, 110] продемонстрировали связь гена ABCA1 с ПОУГ. Этот ген кодирует мембраносвязанный переносчик холестерина, который экспрессируется во всех тканях глаза [110]. Было высказано предположение, что мутации гена ABCA1 могут способствовать развитию воспаления в сетчатке и потере ганглиозных клеток [6].

Гены GMDS и FOXC1

Данные гены занимают соседствующее положение на 6-й хромосоме [6]. Мутации региона GMDS/FOXC1 ассоциируется с ПОУГ в европейской и африканской популяциях [95, 96, 105].

Ген AFAP1

Ген AFAP1 экспрессируется во многих тканях глаз, однако все еще неясна его роль в патогенезе ПОУГ [95, 110].

Тиоредоксинредуктаза 2

Тиоредоксинредуктаза 2 (TXNRD2) представляет собой митохондриальный белок на хромосоме 22. Он экспрессируется в сетчатке и зрительном нерве и способствует уменьшению окислительного стресса при ПОУГ за счет удаления активных форм кислорода [105]. TXNRD2 может служить защитным агентом для ганглиозных клеток сетчатки при окислительном стрессе [111].

Атаксин 2

Было установлено, что мутации в гене атаксина 2 (ATXN2) связаны с развитием ПОУГ в европейской и африканской популяциях [95, 105]. Он находится на 12-й хромосоме, экспрессируется в разных тканях глаза. Помимо связи с ПОУГ, некоторые мутации в этом гене ассоциированы с боковым амиотрофическим склерозом и спиноцеребеллярной атаксией, что подтверждает связь патогенеза ПОУГ и нейродегенеративных расстройств [6, 112].

Заключение

В современной офтальмологии все больше внимания уделяется ранней диагностике ВГ, в связи с чем предпринимаются все новые попытки выявления генетических маркеров и предикторов развития данного заболевания. Молекулярно-генетическая диагностика позволит не только точно поставить диагноз пациенту (еще до появления симптомов при наличии семейного анамнеза), но и подобрать персонализированное генное лечение в будущем. Однако генная терапия в большинстве своем требует дальнейшего изучения как отдаленных последствий, так и долгосрочной эффективности. Молекулярно-генетическая диагностика глаукомы позволяет персонализировано проводить медико-генетическое консультирование семьи с учетом генетических рисков. В отдельных случаях возможно проведение пренатальной диагностики с целью элиминации заболевания в семье. Кроме того, чувствительность пациента к назначенной терапии также частично обусловлена генотипом конкретного человека или этноса. В связи с этим изучение генетической детерминанты при глаукоме в настоящее время становится все более актуальным и перспективным.

Литература

1. Клинические рекомендации «Врожденная глаукома». М: 2017.
2. Национальное руководство по глаукоме. Под ред. Егорова Е.А., Еричева В.П. М: ГЭОТАР-Медиа 2019; 384.
3. Офтальмология: учебник под ред. Е.А. Егорова. 3-е изд., перераб. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа 2023; 312. https://doi.org/10.33029/9704-7114-2-oph-2023-1-312
4. Traboulsi E.I. Genetic diseases of the eye. Second edition. Oxford university press, 2012. 994 p.
5. Xiaoyi R.G. Genetics and genomics of eye disease, Advancing to Precision Medicine. Academic Press is an imprint of Elsevier, 2020. 383 p.
6. Liu Y., Allingham R.R. Major review: Molecular genetics of primary open-ang. glaucoma. *Exp Eye Res* 2017; 160:62-84. https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.05.002
7. V.C. Sheffield, E.M. Stone, W.L. Alward et al. Genetic linkage of familial open-angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Natura Genetics* 1993; 4(1):47-50. https://doi.org/10.1038/ng0593-47
8. E.M. Stone, J.H. Fingert, W.L. Alward et al. Identification of a gene that causes primary open-angle glaucoma. *Science* 1997; 275(5300): 668-670. https://doi.org/10.1126/science.275.5300.668
9. D. Stoilova, A. Child, O.C. Trifan et al. Localization of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 2cen-q13 region. *Genomics* 1996; 36(1):142-50. https://doi.org/10.1006/geno.1996.0434
10. Charlesworth J.C., Stankovich J.M., Mackey D.A. et al. Confirmation of the adult-onset primary open-angle glaucoma locus GLC1B at 2cen-q13 in an Australian family. *Ophthalmologica* 2006; 220(1):23-30. https://doi.org/10.1159/000089271
11. Akiyama M. , Yatsu K., Ota M. et al. Microsatellite analysis of the GLC1B locus on chromosome 2 points to NCK2 as a new candidate gene for normal tension glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 2008; 92(9):1293-1296. https://doi.org/10.1136/bjo.2008.139980
12. Wirtz M.K., Samples J.R., Kramer P.L. et al. Mapping a gene for adult-onset primary open-angle glaucoma to chromosome 3q. *American Journal of Human Genetics* 1997; 60(2):296-304.
13. Kitsos G., Eiberg H., Economou-Petersen E. et al. Genetic linkage of autosomal dominant primary open-angle glaucoma to chromosome 3q in a Greek pedigree. *European Journal of Human Genetics* 2001; 9(6):452-457. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200645
14. Gartaganis S.P., Georgakopoulos C.D., Assouti M. et al. Changes in HNK-1 epitope and collagen type IX in the aqueous humour of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Current Eye Research* 2004; 28(1):5-10. https://doi.org/10.1076/ceyr.28.1.5.23490
15. Aga M., Bradley J.M., Wanchu R. et al. Differential effects of caveolin-1 and -2 knockdown on aqueous outflow and altered extracellular matrix turnover in caveolin-silenced trabecular meshwork cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014; 55(9):5497-509. https://doi.org/10.1167/iovs.14-14519.
16. Trifan O.C., Traboulsi E.I., Stoilova D. et al. A third locus (GLC1D) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 8q23 region. *American Journal of Ophthalmology* 1998; 126(1):17-28. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00073-7.
17. Sarfarazi M., Child A., Stoilova D. et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region. *American Journal of Human Genetics* 1998; 62(3):641-652. https://doi.org/10.1086/301767.
18. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295(5557):1077-1079. https://doi.org/10.1126/science.1066901
19. Wirtz M.K., Samples J.R., Rust K. et al. GLC1F, a new primary open-angle glaucoma locus, maps to 7q35-q36. *Archives of Ophthalmology* 1999; 117(2):237-241. https://doi.org/10.1001/archopht.117.2.237.
20. Pasutto F., Keller K.E., Weisschuh N. et al. Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2012; 21(6):1336-1349. https://doi.org/10.1093/hmg/ddr572

References

1. Clinical guidelines "Congenital glaucoma". Moscow, 2017.
2. National Guidelines for Glaucoma. Edited by Egorov E.A., Erichev V.P. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019. 384 p.
3. Ophthalmology: textbook. Edited by Egorov E.A. 3rd ed., revised and augmented. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2023. 312 p. https://doi.org/10.33029/9704-7114-2-oph-2023-1-312
4. Traboulsi E.I. Genetic diseases of the eye. Second edition. Oxford university press, 2012. 994 p.
5. Xiaoyi R.G. Genetics and genomics of eye disease, Advancing to Precision Medicine. Academic Press is an imprint of Elsevier, 2020. 383 p.
6. Liu Y., Allingham R.R. Major review: Molecular genetics of primary open-ang. glaucoma. *Exp Eye Res* 2017; 160:62-84. https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.05.002
7. V.C. Sheffield, E.M. Stone, W.L. Alward et al. Genetic linkage of familial open-angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Natura Genetics* 1993; 4(1):47-50. https://doi.org/10.1038/ng0593-47
8. E.M. Stone, J.H. Fingert, W.L. Alward et al. Identification of a gene that causes primary open-angle glaucoma. *Science* 1997; 275(5300): 668-670. https://doi.org/10.1126/science.275.5300.668
9. D. Stoilova, A. Child, O.C. Trifan et al. Localization of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 2cen-q13 region. *Genomics* 1996; 36(1):142-50. https://doi.org/10.1006/geno.1996.0434
10. Charlesworth J.C., Stankovich J.M., Mackey D.A. et al. Confirmation of the adult-onset primary open-angle glaucoma locus GLC1B at 2cen-q13 in an Australian family. *Ophthalmologica* 2006; 220(1):23-30. https://doi.org/10.1159/000089271
11. Akiyama M. , Yatsu K., Ota M. et al. Microsatellite analysis of the GLC1B locus on chromosome 2 points to NCK2 as a new candidate gene for normal tension glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 2008; 92(9):1293-1296. https://doi.org/10.1136/bjo.2008.139980
12. Wirtz M.K., Samples J.R., Kramer P.L. et al. Mapping a gene for adult-onset primary open-angle glaucoma to chromosome 3q. *American Journal of Human Genetics* 1997; 60(2):296-304.
13. Kitsos G., Eiberg H., Economou-Petersen E. et al. Genetic linkage of autosomal dominant primary open-angle glaucoma to chromosome 3q in a Greek pedigree. *European Journal of Human Genetics* 2001; 9(6):452-457. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200645
14. Gartaganis S.P., Georgakopoulos C.D., Assouti M. et al. Changes in HNK-1 epitope and collagen type IX in the aqueous humour of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Current Eye Research* 2004; 28(1):5-10. https://doi.org/10.1076/ceyr.28.1.5.23490
15. Aga M., Bradley J.M., Wanchu R. et al. Differential effects of caveolin-1 and -2 knockdown on aqueous outflow and altered extracellular matrix turnover in caveolin-silenced trabecular meshwork cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014; 55(9):5497-509. https://doi.org/10.1167/iovs.14-14519.
16. Trifan O.C., Traboulsi E.I., Stoilova D. et al. A third locus (GLC1D) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 8q23 region. *American Journal of Ophthalmology* 1998; 126(1):17-28. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00073-7.
17. Sarfarazi M., Child A., Stoilova D. et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region. *American Journal of Human Genetics* 1998; 62(3):641-652. https://doi.org/10.1086/301767.
18. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295(5557):1077-1079. https://doi.org/10.1126/science.1066901
19. Wirtz M.K., Samples J.R., Rust K. et al. GLC1F, a new primary open-angle glaucoma locus, maps to 7q35-q36. *Archives of Ophthalmology* 1999; 117(2):237-241. https://doi.org/10.1001/archopht.117.2.237.
20. Pasutto F., Keller K.E., Weisschuh N. et al. Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2012; 21(6):1336-1349. https://doi.org/10.1093/hmg/ddr572

21. Monemi S., Spaeth G., DaSilva A. et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Human Molecular Genetics* 2005; 14(6):725-733. https://doi.org/10.1093/hmg/ddi068
22. Suriyapperuma S.P., Child A., Desai T. et al. A new locus (GLC1H) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 2p15-p16 region. *Archives of Ophthalmology* 2007; 125(1):86-92. https://doi.org/10.1001/archopht.125.1.86.
23. Lin Y., Liu T., Li J. et al. A genome-wide scan maps a novel autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma locus to 2p15-16. *Molecular Vision* 2008; 14:739-744.
24. Mackay D.S., Bennett T.M., Shiels A. Exome sequencing identifies a missense variant in EFEMP1 co-segregating in a family with autosomal dominant primary open-angle glaucoma. *PLoS One* 2015; 10(7):e0132529. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132529
25. Wiggs J.L., Allingham R.R., Hossain A. et al. Genome-wide scan for adult onset primary open angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2000; 9(7):1109-1117. https://doi.org/10.1093/hmg/9.7.1109
26. Allingham R.R., Wiggs J.L., Hauser E.R. et al. Early adult-onset POAG linked to 15q11-13 using ordered subset analysis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005; 46(6):2002-2005. https://doi.org/10.1167/iovs.04-1477
27. Woodroffe A., Krafchak C.M., Fuse N. et al. Ordered subset analysis supports a glaucoma locus at GLC1I on chromosome 15 in families with earlier adult age at diagnosis. *Experimental Eye Research* 2006; 82(6):1068-1074. https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.10.008.
28. Crooks K.R., Allingham R.R., Qin X. et al. Genome-wide linkage scan for primary open angle glaucoma: influences of ancestry and age at diagnosis. *PLoS One* 2011; 6(7):e21967. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021967
29. Wiggs J.L., Lynch S., Ynagi G. et al. A genomewide scan identifies novel early-onset primary open-angle glaucoma loci on 9q22 and 20p12. *American Journal of Human Genetics* 2004; 74(6):1314-1320. https://doi.org/10.1086/421533
30. Baird P.N., Foote S.J., Mackey David A. et al. Evidence for a novel glaucoma locus at chromosome 3p21-22. *Human Genetics* 2005; 117(2-3):249-257. https://doi.org/10.1007/s00439-005-1296-x
31. Pang C.P., Fan B.J., Canlas O. et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open angle glaucoma locus to chromosome 5q. *Molecular Vision* 2006; 12:85-92.
32. Fan B., Ko W.C., Wang D.Y. et al. Fine mapping of new glaucoma locus GLC1M and exclusion of neuregulin 2 as the causative gene. *Molecular Vision* 2007; 13:779-84.
33. Wang D.Y., Fan B.J., Chua J.K.H. et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open-angle glaucoma locus to 15q. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2006; 47(12):5315-5321. https://doi.org/10.1167/iovs.06-0179
34. Pasutto F., Matsumoto T., Mardin C.Y. et al. Heterozygous NTF4 mutations impairing neurotrophin-4 signaling in patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 2009; 85(4):447-456. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.08.016
35. Liu Y., Liu W., Crooks K. et al. No evidence of association of heterozygous NTF4 mutations in patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 2010; 86(3):498-499. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.11.018
36. Vithana E.N., Nongpiur M.E., Venkataraman D. et al. Identification of a novel mutation in the NTF4 gene that causes primary open-angle glaucoma in a Chinese population. *Molecular Vision* 2010; 16:1640-1645.
37. Bennett S.R., Alward W.L., Folberg R. An autosomal dominant form of low-tension glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 1989; 108(3):238-244. https://doi.org/10.1016/0002-9394(89)90112-8
38. Fingert J.H., Robin A.L., Stone J.L. et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2011; 20(12):2482-2494. https://doi.org/10.1093/hmg/ddr123
39. Ritch R., Darbro B., Menon G. et al. TBK1 gene duplication and normal-tension glaucoma. *JAMA Ophthalmology* 2014; 132(5):544-548. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.104
40. Старикова Д.И., Чурносов М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2017; 18(1):49-52. https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-1-49-52

21. Monemi S., Spaeth G., DaSilva A. et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Human Molecular Genetics* 2005; 14(6):725-733. https://doi.org/10.1093/hmg/ddi068
22. Suriyapperuma S.P., Child A., Desai T. et al. A new locus (GLC1H) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 2p15-p16 region. *Archives of Ophthalmology* 2007; 125(1):86-92. https://doi.org/10.1001/archopht.125.1.86.
23. Lin Y., Liu T., Li J. et al. A genome-wide scan maps a novel autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma locus to 2p15-16. *Molecular Vision* 2008; 14:739-744.
24. Mackay D.S., Bennett T.M., Shiels A. Exome sequencing identifies a missense variant in EFEMP1 co-segregating in a family with autosomal dominant primary open-angle glaucoma. *PLoS One* 2015; 10(7):e0132529. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132529
25. Wiggs J.L., Allingham R.R., Hossain A. et al. Genome-wide scan for adult onset primary open angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2000; 9(7):1109-1117. https://doi.org/10.1093/hmg/9.7.1109
26. Allingham R.R., Wiggs J.L., Hauser E.R. et al. Early adult-onset POAG linked to 15q11-13 using ordered subset analysis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005; 46(6):2002-2005. https://doi.org/10.1167/iovs.04-1477
27. Woodroffe A., Krafchak C.M., Fuse N. et al. Ordered subset analysis supports a glaucoma locus at GLC1I on chromosome 15 in families with earlier adult age at diagnosis. *Experimental Eye Research* 2006; 82(6):1068-1074. https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.10.008.
28. Crooks K.R., Allingham R.R., Qin X. et al. Genome-wide linkage scan for primary open angle glaucoma: influences of ancestry and age at diagnosis. *PLoS One* 2011; 6(7):e21967. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021967
29. Wiggs J.L., Lynch S., Ynagi G. et al. A genomewide scan identifies novel early-onset primary open-angle glaucoma loci on 9q22 and 20p12. *American Journal of Human Genetics* 2004; 74(6):1314-1320. https://doi.org/10.1086/421533
30. Baird P.N., Foote S.J., Mackey David A. et al. Evidence for a novel glaucoma locus at chromosome 3p21-22. *Human Genetics* 2005; 117(2-3):249-257. https://doi.org/10.1007/s00439-005-1296-x
31. Pang C.P., Fan B.J., Canlas O. et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open angle glaucoma locus to chromosome 5q. *Molecular Vision* 2006; 12:85-92.
32. Fan B., Ko W.C., Wang D.Y. et al. Fine mapping of new glaucoma locus GLC1M and exclusion of neuregulin 2 as the causative gene. *Molecular Vision* 2007; 13:779-84.
33. Wang D.Y., Fan B.J., Chua J.K.H. et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open-angle glaucoma locus to 15q. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2006; 47(12):5315-5321. https://doi.org/10.1167/iovs.06-0179
34. Pasutto F., Matsumoto T., Mardin C.Y. et al. Heterozygous NTF4 mutations impairing neurotrophin-4 signaling in patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 2009; 85(4):447-456. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.08.016
35. Liu Y., Liu W., Crooks K. et al. No evidence of association of heterozygous NTF4 mutations in patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 2010; 86(3):498-499. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.11.018
36. Vithana E.N., Nongpiur M.E., Venkataraman D. et al. Identification of a novel mutation in the NTF4 gene that causes primary open-angle glaucoma in a Chinese population. *Molecular Vision* 2010; 16:1640-1645.
37. Bennett S.R., Alward W.L., Folberg R. An autosomal dominant form of low-tension glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 1989; 108(3):238-244. https://doi.org/10.1016/0002-9394(89)90112-8
38. Fingert J.H., Robin A.L., Stone J.L. et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2011; 20(12):2482-2494. https://doi.org/10.1093/hmg/ddr123
39. Ritch R., Darbro B., Menon G. et al. TBK1 gene duplication and normal-tension glaucoma. *JAMA Ophthalmology* 2014; 132(5):544-548. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.104

40. Starikova D.I., Churnosov M.I. Genetic studies in primary open-angle glaucoma (a review). *RMJ Clinical Ophthalmology* 2017; 18(1): 49-52. https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-1-49-52

41. Polansky J.R., Fauss D.J., Chen P. et al. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 1997; 211(3):126-139. https://doi.org/10.1159/000310780
42. Nguyen T.D., Chen P., Huang W.D. et al. Gene structure and properties of TIGR, an olfactomedin-related glycoprotein cloned from glucocorticoid-induced trabecular meshwork cells. *The Journal of Biological Chemistry* 1998; 273(11):6341-6350. https://doi.org/10.1074/jbc.273.11.6341
43. Lütjen-Drecoll E., May C.A., Polansky J.R. et al. Localization of the stress proteins alpha B-crystallin and trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein in normal and glaucomatous trabecular meshwork. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1998; 39(3):517-525.
44. Jacobson N., Andrews M., Shepard A.R. et al. Non-secretion of mutant proteins of the glaucoma gene myocilin in cultured trabecular meshwork cells and in aqueous humor. *Human Molecular Genetics* 2001; 10(2):117-125. https://doi.org/10.1093/hmg/10.2.117
45. O'Brien T.E., Metheney C.D., Polansky J.R. Immunofluorescence method for quantifying the trabecular meshwork glucocorticoid response (TIGR) protein in trabecular meshwork and Schlemm's canal cells. *Current Eye Research* 1999; 19(6):517-24. https://doi.org/10.1076/ceyr.19.6.517.5285
46. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L.M. Primary open-angle glaucoma. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360(11):1113-1124. https://doi.org/10.1056/NEJMra0804630
47. Wiggs J.L., Haines J.L., Paglinauan C. et al. Genetic linkage of autosomal dominant juvenile glaucoma to 1q21-q31 in three affected pedigrees. *Genomics* 1994; 21(2):299-303. https://doi.org/10.1006/geno.1994.1269
48. Richards J.E., Lichter P.R., Boehnke M. et al. Mapping of a gene for autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma to chromosome Iq. *American Journal of Human Genetics* 1994; 54(1):62-70.
49. Alward W.L., Fingert J.H., Coote M.A. et al. Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (GLC1A). *The New England Journal of Medicine* 1998; 338(15):1022-1027. https://doi.org/10.1056/NEJM199804093381503
50. Fingert J.H., Héon E., Liebmann J.M. et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Human Molecular Genetics* 1999; 8(5):899-905. https://doi.org/10.1093/hmg/8.5.899
51. Wiggs J.L., Allingham R.R., Vollrath D. et al. Prevalence of mutations in TIGR/Myocilin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 1998; 63(5):1549-1552. https://doi.org/10.1086/302098
52. Stoilova D., Child A., Brice G. et al. Novel TIGR/MYOC mutations in families with juvenile onset primary open angle glaucoma. *Journal of Medical Genetics* 1998; 35(12):989-992. https://doi.org/10.1136/jmg.35.12.989
53. Adam M.F., Belmouden A., Binisti P. et al. Recurrent mutations in a single exon encoding the evolutionarily conserved olfactomedin-homology domain of TIGR in familial open-angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 1997; 6(12):2091-2097. https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2091
54. Richards J.E., Ritch R., Lichter P.R. et al. Novel trabecular meshwork inducible glucocorticoid response mutation in an eight-generation juvenile-onset primary open-angle glaucoma pedigree. *Ophthalmology* 1998; 105(9):1698-1707. https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)99041-8
55. Brézin A.P., Adam M.F., Belmouden A. et al. Founder effect in GLC1A-linked familial open-angle glaucoma in Northern France. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 76(5):438-445.
56. Craig J.E., Baird P.N., Healey D.L. et al. Evidence for genetic heterogeneity within eight glaucoma families, with the GLC1A Gln368STOP mutation being an important phenotypic modifier. *Ophthalmology* 2001; 108(9):1607-1620. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00654-6
57. Johnson A.T., Drack A.V., Kwitek A.E. et al. Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100(4):524-529. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(13)31615-7
58. Johnson T., Richards J.E, Boehnke M. et al. Clinical phenotype of juvenile-onset primary open-angle glaucoma linked to chromosome 1q. *Ophthalmology* 1996;103(5):808-814. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30611-8

41. Polansky J.R., Fauss D.J., Chen P. et al. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 1997; 211(3):126-139. https://doi.org/10.1159/000310780
42. Nguyen T.D., Chen P., Huang W.D. et al. Gene structure and properties of TIGR, an olfactomedin-related glycoprotein cloned from glucocorticoid-induced trabecular meshwork cells. *The Journal of Biological Chemistry* 1998; 273(11):6341-6350. https://doi.org/10.1074/jbc.273.11.6341
43. Lütjen-Drecoll E., May C.A., Polansky J.R. et al. Localization of the stress proteins alpha B-crystallin and trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein in normal and glaucomatous trabecular meshwork. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1998; 39(3):517-525.
44. Jacobson N., Andrews M., Shepard A.R. et al. Non-secretion of mutant proteins of the glaucoma gene myocilin in cultured trabecular meshwork cells and in aqueous humor. *Human Molecular Genetics* 2001; 10(2):117-125. https://doi.org/10.1093/hmg/10.2.117
45. O'Brien T.E., Metheney C.D., Polansky J.R. Immunofluorescence method for quantifying the trabecular meshwork glucocorticoid response (TIGR) protein in trabecular meshwork and Schlemm's canal cells. *Current Eye Research* 1999; 19(6):517-24. https://doi.org/10.1076/ceyr.19.6.517.5285
46. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L.M. Primary open-angle glaucoma. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360(11):1113-1124. https://doi.org/10.1056/NEJMra0804630
47. Wiggs J.L., Haines J.L., Paglinauan C. et al. Genetic linkage of autosomal dominant juvenile glaucoma to 1q21-q31 in three affected pedigrees. *Genomics* 1994; 21(2):299-303. https://doi.org/10.1006/geno.1994.1269
48. Richards J.E., Lichter P.R., Boehnke M. et al. Mapping of a gene for autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma to chromosome Iq. *American Journal of Human Genetics* 1994; 54(1):62-70.
49. Alward W.L., Fingert J.H., Coote M.A. et al. Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (GLC1A). *The New England Journal of Medicine* 1998; 338(15):1022-1027. https://doi.org/10.1056/NEJM199804093381503
50. Fingert J.H., Héon E., Liebmann J.M. et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Human Molecular Genetics* 1999; 8(5):899-905. https://doi.org/10.1093/hmg/8.5.899
51. Wiggs J.L., Allingham R.R., Vollrath D. et al. Prevalence of mutations in TIGR/Myocilin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 1998; 63(5):1549-1552. https://doi.org/10.1086/302098
52. Stoilova D., Child A., Brice G. et al. Novel TIGR/MYOC mutations in families with juvenile onset primary open angle glaucoma. *Journal of Medical Genetics* 1998; 35(12):989-992. https://doi.org/10.1136/jmg.35.12.989
53. Adam M.F., Belmouden A., Binisti P. et al. Recurrent mutations in a single exon encoding the evolutionarily conserved olfactomedin-homology domain of TIGR in familial open-angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 1997; 6(12):2091-2097. https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2091
54. Richards J.E., Ritch R., Lichter P.R. et al. Novel trabecular meshwork inducible glucocorticoid response mutation in an eight-generation juvenile-onset primary open-angle glaucoma pedigree. *Ophthalmology* 1998; 105(9):1698-1707. https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)99041-8
55. Brézin A.P., Adam M.F., Belmouden A. et al. Founder effect in GLC1A-linked familial open-angle glaucoma in Northern France. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 76(5):438-445.
56. Craig J.E., Baird P.N., Healey D.L. et al. Evidence for genetic heterogeneity within eight glaucoma families, with the GLC1A Gln368STOP mutation being an important phenotypic modifier. *Ophthalmology* 2001; 108(9):1607-1620. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00654-6
57. Johnson A.T., Drack A.V., Kwitek A.E. et al. Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100(4):524-529. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(13)31615-7
58. Johnson T., Richards J.E, Boehnke M. et al. Clinical phenotype of juvenile-onset primary open-angle glaucoma linked to chromosome 1q. *Ophthalmology* 1996;103(5):808-814. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30611-8

59. Mackey D.A., Healey D.L., Fingert J.H. et al. Glaucoma phenotype in pedigrees with the myocilin Thr377Met mutation. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(8):1172-1180. https://doi.org/10.1001/archopht.121.8.1172
60. Zode G.S., Kuehn M.H., Nishimura D.Y. et al. Reduction of ER stress via a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma. *The Journal of Clinical Investigation* 2011; 121(9):3542-3553. https://doi.org/10.1172/JCI58183
61. Zode G.S., Bugge K.E., Mohan K. et al. Topical ocular sodium 4-phenylbutyrate rescues glaucoma in a myocilin mouse model of primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2012; 53(3):1557-1565. https://doi.org/10.1167/iovs.11-8837
62. Burnight E.R., Giacalone J.C., Cooke J.A. et al. CRISPR-Cas9 genome engineering: Treating inherited retinal degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 2018; 65:28-49. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.003
63. Jain A., Zode G., Kasetti R.B. et al. CRISPR-Cas9-based treatment of myocilin-associated glaucoma. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2017; 114(42):11199-11204. https://doi.org/10.1073/pnas.1706193114
64. Aung T., Rezaie T., Okada K. et al. Clinical features and course of patients with glaucoma with the E50K mutation in the optineurin gene. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005; 46(8): 2816-22. https://doi.org/10.1167/iovs.04-1133
65. Hauser M.A., Sena D.F., Flor J. et al. Distribution of optineurin sequence variations in an ethnically diverse population of low-tension glaucoma patients from the United States. *Journal of Glaucoma* 2006; 15(5):358-363. https://doi.org/10.1097/01.ijg.0000212255.17950.42
66. Ying H., Yue Beatrice Y.J.T. Optineurin: The autophagy connection. *Experimental Eye Research* 2016; 144:73-80. https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.06.029
67. Swarup G., Sayyad Z. Altered Functions and Interactions of Glaucoma-Associated Mutants of Optineurin. *Frontires in Immunology* 2018; 9:1287. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01287
68. Li Y., Kang J., Horwitz M.S. Interaction of an adenovirus E3 14.7-kilodalton protein with a novel tumor necrosis factor alpha-inducible cellular protein containing leucine zipper domains. *Molecular and Cellular Biology* 1998; 18(3):1601-1610. https://doi.org/10.1128/MCB.18.3.1601
69. Kroeber M., Ohlmann A., Russell P., Tamm E.R. Transgenic studies on the role of optineurin in the mouse eye. *Experimental Eye Research* 2006; 82(6):1075-1085. https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.11.004
70. De Marco N., Buono M., Troise F., Diez-Roux G. Optineurin increases cell survival and translocates to the nucleus in a Rab8-dependent manner upon an apoptotic stimulus. *The Journal of Biological Chemistry* 2006; 281(23):16147-16156. https://doi.org/10.1074/jbc.M601467200
71. Alward W.L.M., Kwon Y.H., Kawase K. et al. Evaluation of optineurin sequence variations in 1,048 patients with open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 136(5):904-910. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00577-4
72. Fuse N., Takahashi K., Akiyama H. et al. Molecular genetic analysis of optineurin gene for primary open-angle and normal tension glaucoma in the Japanese population. *Journal of Glaucoma* 2004; 13(4):299-303. https://doi.org/10.1097/00061198-200408000-00007
73. Ayala-Lugo R.M., Pawar H., Reed D.M. et al. Variation in optineurin (OPTN) allele frequencies between and within populations. *Molecular Vision* 2007; 13:151-163.
74. Wiggs J. L., Auguste J., Allingham R.R. et al. Lack of association of mutations in optineurin with disease in patients with adult-onset primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(8):1181-1183. https://doi.org/10.1001/archopht.121.8.1181
75. Willoughby C.E., Chan L.L.Y., Herd S. et al. Defining the pathogenicity of optineurin in juvenile open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2004; 45(9):3122-3130. https://doi.org/10.1167/iovs.04-0107
76. Kawase K., Allingham R.R., Meguro A. et al. Confirmation of TBK1 duplication in normal tension glaucoma. *Experimental Eye Research* 2012; 96(1):178-180. https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.12.021

59. Mackey D.A., Healey D.L., Fingert J.H. et al. Glaucoma phenotype in pedigrees with the myocilin Thr377Met mutation. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(8):1172-1180. https://doi.org/10.1001/archopht.121.8.1172
60. Zode G.S., Kuehn M.H., Nishimura D.Y. et al. Reduction of ER stress via a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma. *The Journal of Clinical Investigation* 2011; 121(9):3542-3553. https://doi.org/10.1172/JCI58183
61. Zode G.S., Bugge K.E., Mohan K. et al. Topical ocular sodium 4-phenylbutyrate rescues glaucoma in a myocilin mouse model of primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2012; 53(3):1557-1565. https://doi.org/10.1167/iovs.11-8837
62. Burnight E.R., Giacalone J.C., Cooke J.A. et al. CRISPR-Cas9 genome engineering: Treating inherited retinal degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 2018; 65:28-49. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.003
63. Jain A., Zode G., Kasetti R.B. et al. CRISPR-Cas9-based treatment of myocilin-associated glaucoma. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2017; 114(42):11199-11204. https://doi.org/10.1073/pnas.1706193114
64. Aung T., Rezaie T., Okada K. et al. Clinical features and course of patients with glaucoma with the E50K mutation in the optineurin gene. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005; 46(8): 2816-22. https://doi.org/10.1167/iovs.04-1133
65. Hauser M.A., Sena D.F., Flor J. et al. Distribution of optineurin sequence variations in an ethnically diverse population of low-tension glaucoma patients from the United States. *Journal of Glaucoma* 2006; 15(5):358-363. https://doi.org/10.1097/01.ijg.0000212255.17950.42
66. Ying H., Yue Beatrice Y.J.T. Optineurin: The autophagy connection. *Experimental Eye Research* 2016; 144:73-80. https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.06.029
67. Swarup G., Sayyad Z. Altered Functions and Interactions of Glaucoma-Associated Mutants of Optineurin. *Frontires in Immunology* 2018; 9:1287. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01287
68. Li Y., Kang J., Horwitz M.S. Interaction of an adenovirus E3 14.7-kilodalton protein with a novel tumor necrosis factor alpha-inducible cellular protein containing leucine zipper domains. *Molecular and Cellular Biology* 1998; 18(3):1601-1610. https://doi.org/10.1128/MCB.18.3.1601
69. Kroeber M., Ohlmann A., Russell P., Tamm E.R. Transgenic studies on the role of optineurin in the mouse eye. *Experimental Eye Research* 2006; 82(6):1075-1085. https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.11.004
70. De Marco N., Buono M., Troise F., Diez-Roux G. Optineurin increases cell survival and translocates to the nucleus in a Rab8-dependent manner upon an apoptotic stimulus. *The Journal of Biological Chemistry* 2006; 281(23):16147-16156. https://doi.org/10.1074/jbc.M601467200
71. Alward W.L.M., Kwon Y.H., Kawase K. et al. Evaluation of optineurin sequence variations in 1,048 patients with open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 136(5):904-910. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00577-4
72. Fuse N., Takahashi K., Akiyama H. et al. Molecular genetic analysis of optineurin gene for primary open-angle and normal tension glaucoma in the Japanese population. *Journal of Glaucoma* 2004; 13(4):299-303. https://doi.org/10.1097/00061198-200408000-00007
73. Ayala-Lugo R.M., Pawar H., Reed D.M. et al. Variation in optineurin (OPTN) allele frequencies between and within populations. *Molecular Vision* 2007; 13:151-163.
74. Wiggs J. L., Auguste J., Allingham R.R. et al. Lack of association of mutations in optineurin with disease in patients with adult-onset primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(8):1181-1183. https://doi.org/10.1001/archopht.121.8.1181
75. Willoughby C.E., Chan L.L.Y., Herd S. et al. Defining the pathogenicity of optineurin in juvenile open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2004; 45(9):3122-3130. https://doi.org/10.1167/iovs.04-0107
76. Kawase K., Allingham R.R., Meguro A. et al. Confirmation of TBK1 duplication in normal tension glaucoma. *Experimental Eye Research* 2012; 96(1):178-180. https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.12.021

77. Awadalla M.S., Fingert J.H., Roos B.E. et al. Copy number variations of TBK1 in Australian patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2015; 159(1):124-130.e1. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.044
78. Kaurani L.,Vishal M., Ray J. et al. TBK1 duplication is found in normal tension and not in high tension glaucoma patients of Indian origin. *Journal of Genetics* 2016; 95(2):459-461. https://doi.org/10.1007/s12041-016-0637-y
79. Liu Y., Garrett M.E., Yaspan B.L. et al. DNA copy number variants of known glaucoma genes in relation to primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014; 55(12):8251-8258. https://doi.org/10.1167/iovs.14-15712
80. Fingert J.H., Robin A.L., Scheetz T. E. et al. Tank-Binding Kinase 1 (TBK1) Gene and Open-Angle Glaucomas (An American Ophthalmological Society Thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2016; 114:T6.
81. Louis C., Burns C., Wicks I. TANK-Binding Kinase 1-Dependent Responses in Health and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology* 2018; 9:434. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00434
82. Tojima Y., Fujimoto A., Delhase M. et al. NAK is an IkappaB kinase-activating kinase. *Nature* 2000; 404(6779):778-782. https://doi.org/10.1038/35008109
83. Bonnard M., Mirtsos C., Suzuki S. et al. Deficiency of T2K leads to apoptotic liver degeneration and impaired NF-kappaB-dependent gene transcription. *The EMBO Journal* 2000; 19(18):4976-4985. https://doi.org/10.1093/emboj/19.18.4976
84. Pomerantz J.L., Baltimore D. NF-kappaB activation by a signaling complex containing TRAF2, TANK and TBK1, a novel IKK-related kinase. D. *The EMBO Journal* 1999; 18(23):6694-6704. https://doi.org/10.1093/emboj/18.23.6694
85. Moore A.S., Holzbaur E.L.F. Spatiotemporal dynamics of autophagy receptors in selective mitophagy. *Autophagy* 2016; 12(10):1956-1957. https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1212788
86 Fingert J.H., Darbro B.W., Qian Q. et al. TBK1 and flanking genes in human retina. *Ophthalmic Genetics* 2014; 35(1):35-40. https://doi.org/10.3109/13816810.2013.768674
87 Tucker B.A., Solivan-Timpe F., Roos Ben R. et al. Duplication of TBK1 Stimulates Autophagy in iPSC-derived Retinal Cells from a Patient with Normal Tension Glaucoma. *Journal of Stem Cell Research and Therapy* 2014; 3(5):161. https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000161
88. Wild P., Farhan H., McEwan D. G. et al. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth. *Science* 2011; 333(6039):228-233. https://doi.org/10.1126/science.1205405
89. Minegishi Y., Nakayama M., Iejima D. et al. Significance of optineurin mutations in glaucoma and other diseases. *Progress in Retinal and Eye Research* 2016; 55:149-181. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.08.002
90. Toda Y., Tang S., Kashiwagi K. et al. Mutations in the optineurin gene in Japanese patients with primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *American Journal of Medical Genetics* Part A. 2004; 125A(1):1-4. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20439
91. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British Journal of Ophthalmology* 2006; 90(3):262-267. https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224
92. Funayama T., Ishikawa K., Ohtake Y. et al. Variants in optineurin gene and their association with tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in Japanese patients with glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2004; 45(12):4359-4367. https://doi.org/10.1167/iovs.03-1403
93. Reilly S.M., Chiang S.-H., Decker S.J. et al. An inhibitor of the protein kinases TBK1 and IKK-ε improves obesity-related metabolic dysfunctions in mice. *Nature Medicine* 2013; 19(3):313-321. https://doi.org/10.1038/nm.3082
94. Thorleifsson G., Walters G.B., Hewitt A.W. et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2010; 42(10):906-909. https://doi.org/10.1038/ng.661
95. Bonnemaijer P.W.M., Iglesias A. I., Nadkarni G.N. et al. Genome-wide association study of primary open-angle glaucoma in continental and admixed African populations. *Human Genetics* 2018; 137(10):847-862. https://doi.org/10.1007/s00439-018-1943-7

77. Awadalla M.S., Fingert J.H., Roos B.E. et al. Copy number variations of TBK1 in Australian patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2015; 159(1):124-130.e1. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.044
78. Kaurani L.,Vishal M., Ray J. et al. TBK1 duplication is found in normal tension and not in high tension glaucoma patients of Indian origin. *Journal of Genetics* 2016; 95(2):459-461. https://doi.org/10.1007/s12041-016-0637-y
79. Liu Y., Garrett M.E., Yaspan B.L. et al. DNA copy number variants of known glaucoma genes in relation to primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014; 55(12):8251-8258. https://doi.org/10.1167/iovs.14-15712
80. Fingert J.H., Robin A.L., Scheetz T. E. et al. Tank-Binding Kinase 1 (TBK1) Gene and Open-Angle Glaucomas (An American Ophthalmological Society Thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2016; 114:T6.
81. Louis C., Burns C., Wicks I. TANK-Binding Kinase 1-Dependent Responses in Health and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology* 2018; 9:434. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00434
82. Tojima Y., Fujimoto A., Delhase M. et al. NAK is an IkappaB kinase-activating kinase. *Nature* 2000; 404(6779):778-782. https://doi.org/10.1038/35008109
83. Bonnard M., Mirtsos C., Suzuki S. et al. Deficiency of T2K leads to apoptotic liver degeneration and impaired NF-kappaB-dependent gene transcription. *The EMBO Journal* 2000; 19(18):4976-4985. https://doi.org/10.1093/emboj/19.18.4976
84. Pomerantz J.L., Baltimore D. NF-kappaB activation by a signaling complex containing TRAF2, TANK and TBK1, a novel IKK-related kinase. D. *The EMBO Journal* 1999; 18(23):6694-6704. https://doi.org/10.1093/emboj/18.23.6694
85. Moore A.S., Holzbaur E.L.F. Spatiotemporal dynamics of autophagy receptors in selective mitophagy. *Autophagy* 2016; 12(10):1956-1957. https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1212788
86 Fingert J.H., Darbro B.W., Qian Q. et al. TBK1 and flanking genes in human retina. *Ophthalmic Genetics* 2014; 35(1):35-40. https://doi.org/10.3109/13816810.2013.768674
87 Tucker B.A., Solivan-Timpe F., Roos Ben R. et al. Duplication of TBK1 Stimulates Autophagy in iPSC-derived Retinal Cells from a Patient with Normal Tension Glaucoma. *Journal of Stem Cell Research and Therapy* 2014; 3(5):161. https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000161
88. Wild P., Farhan H., McEwan D. G. et al. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth. *Science* 2011; 333(6039):228-233. https://doi.org/10.1126/science.1205405
89. Minegishi Y., Nakayama M., Iejima D. et al. Significance of optineurin mutations in glaucoma and other diseases. *Progress in Retinal and Eye Research* 2016; 55:149-181. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.08.002
90. Toda Y., Tang S., Kashiwagi K. et al. Mutations in the optineurin gene in Japanese patients with primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *American Journal of Medical Genetics* Part A. 2004; 125A(1):1-4. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20439
91. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British Journal of Ophthalmology* 2006; 90(3):262-267. https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224
92. Funayama T., Ishikawa K., Ohtake Y. et al. Variants in optineurin gene and their association with tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in Japanese patients with glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2004; 45(12):4359-4367. https://doi.org/10.1167/iovs.03-1403
93. Reilly S.M., Chiang S.-H., Decker S.J. et al. An inhibitor of the protein kinases TBK1 and IKK-ε improves obesity-related metabolic dysfunctions in mice. *Nature Medicine* 2013; 19(3):313-321. https://doi.org/10.1038/nm.3082
94. Thorleifsson G., Walters G.B., Hewitt A.W. et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2010; 42(10):906-909. https://doi.org/10.1038/ng.661
95. Bonnemaijer P.W.M., Iglesias A. I., Nadkarni G.N. et al. Genome-wide association study of primary open-angle glaucoma in continental and admixed African populations. *Human Genetics* 2018; 137(10):847-862. https://doi.org/10.1007/s00439-018-1943-7

96. Hysi P.G., Cheng C.-Y., Springelkamp H. et al. Genome-wide analysis of multi-ancestry cohorts identifies new loci influencing intraocular pressure and susceptibility to glaucoma. *Nature Genetics* 2014; 46(10):1126-1130. https://doi.org/10.1038/ng.3087
97. Gu X., Reagan A.M., McClellan M. E., Elliott M.H. Caveolins and caveolae in ocular physiology and pathophysiology. *Progress in Retinal and Eye Research* 2017; 56:84-106. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.005
98. Surgucheva I., Surguchov A. Expression of caveolin in trabecular meshwork cells and its possible implication in pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Molecular Vision* 2011; 17:2878-2888.
99. Xiaoman L., McClellan M.E., Tanito M. et al. Loss of caveolin-1 impairs retinal function due to disturbance of subretinal microenvironment. *Journal of Biological Chemistry* 2012; 287(20):16424-16434. https://doi.org/10.1074/jbc.M112.353763
100. Scheetz T.E., Faga B., Ortega L. et al. Glaucoma Risk Alleles in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2016; 123(12): 2527-2536. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.036
101. Sharma S., Burdon K.P., Chidlow G. et al. Association of genetic variants in the TMCO1 gene with clinical parameters related to glaucoma and characterization of the protein in the eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2012; 53(8):4917-4925. https://doi.org/10.1167/iovs.11-9047
102. Chidlow G., Wood J. P.M., Sharma S. et al. Ocular expression and distribution of products of the POAG-associated chromosome 9p21 gene region. *PLoS One* 2013; 8(9):e75067. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075067
103. Visel A., Zhu Y., May D. et al. Targeted deletion of the 9p21 noncoding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature* 2010; 464(7287):409-412. https://doi.org/10.1038/nature08801
104. Gao S., Jakobs T.C. Mice Homozygous for a Deletion in the Glaucoma Susceptibility Locus INK4 Show Increased Vulnerability of Retinal Ganglion Cells to Elevated Intraocular Pressure. *American Journal of Pathology* 2016; 186(4):985-1005. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.11.026
105. Bailey J.N.C., Loomis S.J., Kang J.H. et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2016; 48(2):189-194. https://doi.org/10.1038/ng.3482
106. Ng S.K., Burdon K.P., Fitzgerald J.T. et al. Genetic Association at the 9p21 Glaucoma Locus Contributes to Sex Bias in Normal-Tension Glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2016; 57(7):3416-3421. https://doi.org/10.1167/iovs.16-19401
107. Ruf R.G., Xu P.-X., Silvius D. et al. SIX1 mutations cause branchio-otorenal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 2004; 101(21):8090-8095. https://doi.org/10.1073/pnas.0308475101
108. Carnes M.U., Liu Y.P., Allingham R.R. et al. Discovery and functional annotation of SIX6 variants in primary open-angle glaucoma. *PLoS Genetics* 2014; 10(5):e1004372. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004372
109. Williams S.E.I., Carmichael T. R., Allingham R.R. et al. The genetics of POAG in black South Africans: a candidate gene association study. *Scientific Reports* 2015; 5:8378. https://doi.org/10.1038/srep08378
110. Gharahkhani P., Burdon K.P, Fogarty R. et al. Common variants near ABCA1, AFAP1 and GMDS confer risk of primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2014; 46(10):1120-1125. https://doi.org/10.1038/ng.3079
111. Caprioli J., Munemasa Y., Kwong J.M. K., Piri N. Overexpression of thioredoxins 1 and 2 increases retinal ganglion cell survival after pharmacologically induced oxidative stress, optic nerve transection. *Transactions ot the American Ophthalmological Society* 2009; 107:161-165.
112. Lattante S., Millecamps S., Stevanin G. et al. Contribution of ATXN2 intermediary polyQ expansions in a spectrum of neurodegenerative disorders. *Neurology* 2014; 83(11):990-995. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000778

96. Hysi P.G., Cheng C.-Y., Springelkamp H. et al. Genome-wide analysis of multi-ancestry cohorts identifies new loci influencing intraocular pressure and susceptibility to glaucoma. *Nature Genetics* 2014; 46(10):1126-1130. https://doi.org/10.1038/ng.3087
97. Gu X., Reagan A.M., McClellan M. E., Elliott M.H. Caveolins and caveolae in ocular physiology and pathophysiology. *Progress in Retinal and Eye Research* 2017; 56:84-106. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.005
98. Surgucheva I., Surguchov A. Expression of caveolin in trabecular meshwork cells and its possible implication in pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Molecular Vision* 2011; 17:2878-2888.
99. Xiaoman L., McClellan M.E., Tanito M. et al. Loss of caveolin-1 impairs retinal function due to disturbance of subretinal microenvironment. *Journal of Biological Chemistry* 2012; 287(20):16424-16434. https://doi.org/10.1074/jbc.M112.353763
100. Scheetz T.E., Faga B., Ortega L. et al. Glaucoma Risk Alleles in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2016; 123(12): 2527-2536. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.036
101. Sharma S., Burdon K.P., Chidlow G. et al. Association of genetic variants in the TMCO1 gene with clinical parameters related to glaucoma and characterization of the protein in the eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2012; 53(8):4917-4925. https://doi.org/10.1167/iovs.11-9047
102. Chidlow G., Wood J. P.M., Sharma S. et al. Ocular expression and distribution of products of the POAG-associated chromosome 9p21 gene region. *PLoS One* 2013; 8(9):e75067. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075067
103. Visel A., Zhu Y., May D. et al. Targeted deletion of the 9p21 noncoding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature* 2010; 464(7287):409-412. https://doi.org/10.1038/nature08801
104. Gao S., Jakobs T.C. Mice Homozygous for a Deletion in the Glaucoma Susceptibility Locus INK4 Show Increased Vulnerability of Retinal Ganglion Cells to Elevated Intraocular Pressure. *American Journal of Pathology* 2016; 186(4):985-1005. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.11.026
105. Bailey J.N.C., Loomis S.J., Kang J.H. et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2016; 48(2):189-194. https://doi.org/10.1038/ng.3482
106. Ng S.K., Burdon K.P., Fitzgerald J.T. et al. Genetic Association at the 9p21 Glaucoma Locus Contributes to Sex Bias in Normal-Tension Glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2016; 57(7):3416-3421. https://doi.org/10.1167/iovs.16-19401
107. Ruf R.G., Xu P.-X., Silvius D. et al. SIX1 mutations cause branchio-otorenal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 2004; 101(21):8090-8095. https://doi.org/10.1073/pnas.0308475101
108. Carnes M.U., Liu Y.P., Allingham R.R. et al. Discovery and functional annotation of SIX6 variants in primary open-angle glaucoma. *PLoS Genetics* 2014; 10(5):e1004372. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004372
109. Williams S.E.I., Carmichael T. R., Allingham R.R. et al. The genetics of POAG in black South Africans: a candidate gene association study. *Scientific Reports* 2015; 5:8378. https://doi.org/10.1038/srep08378
110. Gharahkhani P., Burdon K.P, Fogarty R. et al. Common variants near ABCA1, AFAP1 and GMDS confer risk of primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2014; 46(10):1120-1125. https://doi.org/10.1038/ng.3079
111. Caprioli J., Munemasa Y., Kwong J.M. K., Piri N. Overexpression of thioredoxins 1 and 2 increases retinal ganglion cell survival after pharmacologically induced oxidative stress, optic nerve transection. *Transactions ot the American Ophthalmological Society* 2009; 107:161-165.
112. Lattante S., Millecamps S., Stevanin G. et al. Contribution of ATXN2 intermediary polyQ expansions in a spectrum of neurodegenerative disorders. *Neurology* 2014; 83(11):990-995. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000778

Национальный журнал глаукома
2022, Т. 21, № 4, стр. 79-88

National Journal of Glaucoma
2022, Vol. 21, № 4, pp. 79-88

УДК 617.7-007.681

https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-4-79-88

Факторы развития рефрактерной формы первичной открытоугольной глаукомы (часть 1)

Фомин Н.Е., врач-офтальмолог[1], ассистент кафедры офтальмологии[2];
Куроедов А.В., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии[2], начальник офтальмологического центра[1].

[1]ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны РФ, *107014, Российская Федерация, Москва, ул. Б. Оленья, 8А;*
[2]ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, *117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1.*

Финансирование: *авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.*
Конфликт интересов: *отсутствует.*

Для цитирования: Фомин Н.Е., Куроедов А.В. Факторы развития рефрактерной формы первичной открытоугольной глаукомы (часть 1). *Национальный журнал глаукома.* 2022; 21(4):79-88.

Резюме

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — одна из значимых медико-социальных проблем современного общества. Развитие ее рефрактерности усугубляет патологический процесс и приводит к неизбежной слепоте. Несмотря на то, что ПОУГ составляет до 80% среди всех случаев заболеваний глаукомой, проблема формирования ее рефрактерности рассмотрена в различных отечественных и зарубежных источниках недостаточно подробно. В статье представлен обзор основных офтальмологических факторов, которые способствуют изменениям различных структур глазного яблока и ускоряют формирование рефрактерных форм ПОУГ. Так, одной из причин является генетическая предрасположенность к развитию ПОУГ. Стоит отметить, что у 60% пациентов с положительным семейным анамнезом риск развития ПОУГ возрастает в 10 раз (при первой степени родства). Также дополнительными факторами развития рефрактерной формы ПОУГ являются реактивный синдром и травматизация трабекулы при проведении лазерной хирургии. Важно подчеркнуть, что риск развития и прогрессирования ПОУГ у пациентов с наследственной предрасположенностью значительно выше, при этом назначение ряда лечебных мероприятий может явиться причиной формирования лекарственной резистентности. Генотипирование является перспективным научно-практическим направлением, благодаря которому представляется возможным прогнозировать фармакологический ответ на применение определенного лекарственного средства и индивидуально подбирать подходящую терапию согласно генотипу пациента. Такой подход позволит предотвратить ряд осложнений и сделать прогноз течение заболевания более контролируемым.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, рефрактерность, наследственность, факторы риска, прогрессирование.

LITERATURE REVIEW

Factors in the development of refractory primary open-angle glaucoma (part 1)

Fomin N.E., Ophthalmologist[1], Assistant Professor at the Academic Department of Ophthalmology[2];
Kuroyedov A.V., Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Center[1],
Professor at the Academic Department of Ophthalmology[2].

[1]Mandryka Central Military Clinical Hospital, *8A Bolshaya Olenya St., Moscow, Russian Federation, 107014;*
[2]Pirogov State National Research Medical University, *1 Ostrovityanova St., Moscow, Russian Federation, 117997.*

Funding: *the authors received no specific funding for this work.*
Conflicts of Interest: *none declared.*

For citations: Fomin N.E., Kuroyedov A.V. Factors in the development of refractory primary open-angle glaucoma (part 1). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2022; 21(4):79-88.

Для контактов:
Фомин Николай Евгеньевич, e-mail: nikolay.fomin2608@yandex.ru

Статья поступила: 16.08.2022
Принята в печать: 01.09.2022

Article received: 16.08.2022
Accepted for printing: 01.09.2022

Abstract

Primary open-angle glaucoma (POAG) is one of the most significant medico-social problems in the modern society. The development of its refractoriness aggravates the pathological process and inevitably leads to blindness. Despite the fact that this form accounts for up to 80% of all glaucoma cases, the problem of POAG refractoriness has not been considered in sufficient detail in either Russian or foreign sources. The article presents an overview of the main ophthalmic factors that contribute to changes in various structures of the eyeball and accelerate the formation of refractory forms of POAG. One of the reasons for that is a genetic predisposition to the development of POAG. It is worth noting that in 60% of patients with a family history of glaucoma, the risk of developing POAG increases by 10 times (among the first-degree relatives). Additional factors in the development of the refractory form of POAG are the reactive syndrome and during laser surgery. It is important to emphasize that the risk of development and progression of POAG in patients with a hereditary predisposition is much higher, while indicating a number of therapeutic measures may lead to drug resistance. Genotyping is a promising scientific and practical direction of research, allowing prediction of the pharmacological response to a particular drug and individual selection of the appropriate therapy according to the patient's genotype. This approach could help prevent a number of complications and improve the accuracy of disease prognosis.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, risk factors, refractoriness, heredity, progression.

Термин «рефрактерная глаукома» описывает форму заболевания, которая характеризуется тяжелым, прогрессирующим течением вследствие развития устойчивости, что определяет недостаточную эффективность любых, в первую очередь, стандартных методов лечения [1–3]. В литературе проблема формирования рефрактерности первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) все еще систематизирована недостаточно, несмотря на то, что такая форма заболевания превалирует в общей распространенности, составляя более 80% среди всех случаев [4]. При современном подходе к классификации данной патологии принимаются во внимание параметры, характеризующие состояние уровня внутриглазного давления (ВГД), центральных зрительных функций, поля зрения (ПЗ), слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и диска зрительного нерва (ДЗН), что свидетельствует о значимости офтальмологических факторов.

В классификациях, приведенных в актуальных источниках, термин «рефрактерная глаукома» не встречается. Виды глауком, которые, согласно классификации, относятся к рефрактерной форме, рассматриваются как самостоятельные нозологические единицы [5, 6].

Вместе с тем, многофакторность (полиэтиологичность) развития ПОУГ диктует применение комплексного подхода к диагностике, лечению и выбору тактики ведения пациентов. Отсутствие знаний в области этиологии ПОУГ обеспечивает высокую вероятность развития глаукомы с тяжелым течением и устойчивостью к традиционным методам лечения. Актуальность оценки разных факторов, способствующих развитию рефрактерной формы глаукомы, использование комплексного подхода в диагностике, своевременное и персонализированное лечение, обусловленные целесообразностью сохранения зрительных функций, определило проведения дополнительного анализа офтальмологических факторов, влияющих на течение ПОУГ.

Генетическая предрасположенность к развитию ПОУГ

Последнее время в литературе значительно возросло внимание к молекулярно-генетическим основам, участвующим в развитии глаукомы [7–9]. Это определяется тем, что не менее чем у 60% пациентов с положительным семейным анамнезом выявляют 10-кратное повышение риска развития ПОУГ для родственников первой степени родства [4, 10–12]. Наследование ПОУГ может быть связано с повышенным риском развития ПОУГ и риском наследования отдельных компонентов заболевания [13–17].

Для определения наследственных форм ПОУГ на самых ранних этапах использовался анализ генетического сцепления. Применение данного подхода способствовало идентификации многих локусов генов, ассоциированных с ПОУГ — MYOC/TIGR (GLC1A, 1q24.3-q25.2), отвечающего за синтез белка миоцилина; OPTN (GLC1E, 10 p14-p15), детерминирующего образование оптиневрина, WDR36 (GLC1G, 5q22.1) и NTF4 (GLC1O, 19q13.33), кодирующего белок нейротрофин-4. Мутации MYOC/TIGR (1q24.3-q25.2) и OPTN (10p14-p15) наследуются по аутосомно-доминантному типу и принадлежат к группе моногенных заболеваний. При этом вероятность развития данной патологии у носителей таких полиморфизмов находится в интервале от 60 до 100%. Наследование той или иной мутации MYOC/TIGR определяет период проявления и особенности клинической картины заболевания: например, мутация p.Q368X характеризует более поздний период манифестации глаукомы и доброкачественное клиническое течение по сравнению с p.Y437H, p.I477N и p.P370L, которые характерны для развития ювенильных форм ПОУГ, сопровождающихся агрессивным течением [18, 19].

Среди наиболее частых полиморфизмов MYOC/TIGR описана нонсенс-мутация Gln368X (определяет около 40% случаев MYOC/TIGR-ассоциированной

ПОУГ), которая обеспечивает укорочение молекулы миоцилина в результате потери «ольфактомедин-подобного домена». Мутантный белок становится нерастворимым, вследствие чего происходит его накопление в эндоплазматическом ретикулуме клеток трабекулярной сети, что способствует их апоптозу [19, 20]. Исследования, проведенные в Санкт-Петербурге, также выявили, что наиболее часто при ПОУГ встречается мутация Gln368X в гене MYOC [21]. Экспрессия гена MYOC/TIGR осуществляется во всех структурах глазного яблока, таких как трабекулярная сеть, цилиарное тело, склера, сосудистая оболочка, роговица, сетчатка, шлеммовом канал и постламинарные аксоны зрительного нерва [22].

Миоциллин играет роль в регуляции оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) из трабекулярной сети. Кроме того, он принимает участие в процессе формирования внеклеточного вещества соединительной ткани. Наличие мутантного миоциллина приводит к нарушению нормального функционирования митохондриальной сети клеток, делая ее структуры чувствительными к оксидативному стрессу. К нарушениям процессов энергетического обмена особенно чувствительны ганглиозные клетки сетчатки и астроциты решетчатой пластинки. Исследования, проведенные S. Monemi et al. (2005) показали, что сочетание мутаций в двух генах — MYOC и CYP1B1 в гетерозиготном состоянии — приводит к возникновению глаукомы с более злокачественным течением и ранним манифестированием [23].

Ген OPTN экспрессируется в таких тканях глаза, как цилиарное тело, трабекулярная сеть, сетчатка, зрительный нерв, а также выявляется в ВГЖ. Белок оптиневрин обеспечивает межмолекулярное взаимодействие посредством осуществления передачи сигнала в клетках. Кроме того, он относится к фактору транскрипции, что важно при регуляции апоптоза [24]. Характерными мутациями для гена OPTN являются: p.E50K, c.691_692insAG, p.R545Q, p.M98K, p.H26D, p.H468R, p.A336G, p.A377T, p.T202R, p.E322K. Их наличие приводит к ускорению апоптоза гангиозных клеток сетчатки [23, 24]. В 2002 году Rezaie T. et al. при исследовании 54 семей с аутосомно-доминантным типом наследования ПОУГ выявили полиморфизмы гена OPTN, ответственные за возникновение заболевания. По данным авторов, наиболее часто у пациентов с глаукомой выявляется замена глутамина на лизин в 50-м положении (Glu50Lys) из-за замены гуанина на аденин в 458-й позиции (458G>A) в четвертом экзоне OPTN, она была обнаружена у 13,5% больных [25].

Мутации в гене WDR36 на длинном плече 5 хромосомы (GLC1G, 5q22.1) встречаются значительно реже и вносят вклад в развитие ПОУГ примерно в 5–6,9% случаев. По современным представлениям, WDR36 является геном-модификатором для других генетических детерминант, способствующих развитию глаукомы. Ген NTF4, расположенный на длинном плече 19-й хромосомы (19q13.3), определяет синтез белка нейротрофина-4. Мутации в нем были выявлены у 1,7% пациентов с «классической» ПОУГ и глаукомой низкого давления. У 20–50% пациентов вклад в развитие ПОУГ вносят мутации в гене цитохрома P-450 CYP1B1, который находится на коротком плече 2-й хромосомы в локусе 2p22.2. Продукт этого гена принимает участие в обмене стероидных гормонов, ретинола, ретиналя и экспрессируется почти во всех тканях организма, в том числе и в тканях глаза. В отчете, предоставленном зарубежными исследователями, пациенты с ПОУГ и вариациями последовательности WDR36 были связаны с более тяжелым фенотипом заболевания по сравнению с теми, у которых их не было [26].

В настоящее время отмечается увеличение количества исследований с использованием генетических технологий и технологий высокопроизводительного секвенирования ДНК для дальнейшего исследования и диагностики глаукомы [16, 17, 27–32]. Так, например, при изучении распределения генотипов и ассоциации полиморфизма Pro72Arg (rs1042522) гена TP53 с ПОУГ на примере 172 пациентов с ПОУГ I-IV стадий и разным уровнем внутриглазного давления (ВГД) исследователями было установлено, что среди гомозиготных генотипов преобладал генотип Pro72Pro, который встречался в 1,9 раза чаще, чем в контроле. Полиморфизм Pro72Arg был ассоциирован с развитием ПОУГ ($\chi 2=9,49$; $p=0,009$). Риск развития ПОУГ у носителей генотипа Pro72Pro был более чем в 2 раза выше (отношение шансов 2,17; доверительный интервал 1,02–4,61) по сравнению с контролем [33]. Данные, полученные Lin H.J. et al. (2014), также показали значительные различия в распределении полиморфизма — 460 T/C VEGF-A между контрольной группой и пациентами с ПОУГ. Гомозиготы отсутствовали в контрольной группе, поэтому данный генотип может являться генетическим маркером ПОУГ [34].

Идентификация генов, связанных с заболеванием, может предоставить полезную информацию как для пациентов, так и для врачей, позволяя разработать генетические скрининговые тесты, которые могут помочь специалистам оценить риск возникновения заболевания, а также провести различие между клинически схожими расстройствами. Таким образом, риск развития ПОУГ у пациентов с наследственной предрасположенностью значительно повышен, что объясняет более частую регистрацию патологии у данной категории граждан и не всегда возможное достижение успеха с назначением лечебных мероприятий, что может явиться причиной формирования лекарственной устойчивости в последующем.

Генетические мутации, связанные с восприимчивостью лекарственных средств

Прогресс в области фармакогенетики и фармакогеномики обеспечивает понимание роли лекарственных препаратов, назначаемых местно или системно, в развитии определенных заболеваний. Так, например, длительные инстилляции или системный прием глюкокортикостероидов способствуют повышению уровня ВГД и увеличению риска развития и прогрессирования глаукомы.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что фармакокинетические и фармакодинамические процессы, влияющие на восприимчивость к лекарственным средствам (ЛС), также определяются мутациями в генах (явлениями генетического полиморфизма). Кроме того, ими могут определяться различия фармакологического ответа организма на ЛС. В литературе представлены работы, посвященные данной проблеме, среди наиболее частых — исследования по влиянию полиморфизма гена CYP2D6 при назначении β-адреноблокаторов (БАБ) [36, 37], влияние полиморфизмов генов β1- и β2-адренорецепторов [38, 39], генов, кодирующих F2α-рецептор, отвечающий за индивидуальную чувствительность к аналогам простагландинов [40].

В нерандомизированном клиническом исследовании было проведено испытание влияния неселективного БАБ (тимолола) на здоровых волонтерах, которые получали препарат на протяжении 6 недель. Было установлено, что лица, гомозиготные по кодону Arg389, достоверно имеют более высокий изначальный уровень ВГД и более восприимчивы к тимололу, что проявлялось стабильным понижением уровня офтальмотонуса. У гомозигот Ser49 при применении тимолола проявлялась брадикардия, низкое систолическое давление и высокое диастолическое давление, в отличие от индивидов с Gly49 [41]. Yang Y. et al. (2009) продемонстрировали, что полиморфизм rs16947 гена CYP2D6 определяет чувствительность к другому БАБ (тимололу) [42]. В ходе исследования авторами было установлено, что пациенты генотипа CC по аллелю гена CYP2D6 (быстрые метаболизаторы) имеют достоверно более низкую вероятность развития тимолол-индуцированной брадикардии в сравнении с группой больных, имеющих генотип TT. В ряде работ были изучены полиморфизмы адренорецепторов β1 и β2, которые ответственны за индивидуальные особенности восприимчивости пациентов к проводимому лечению [43–46]. В частности, в исследовании McCarty C.A et al. (2008) при анализе данных 210 пациентов было выявлено, что у больных, гомозиготных по Gln27, снижение уровня ВГД было более выраженным (на 20% и более) [46].

Особое внимание в литературных данных уделяется изучению эффективности аналогов простагландинов, являющихся ЛС «первой линии» при лечении ПОУГ. Рядом исследователей был подтверждена корреляция между полиморфизмом rs1293097 и уровнем снижения ВГД [47, 48]. Позже Camras C.B. et al. (2003) уточнили, что частота такой невосприимчивости равна 18%. Работа Sakurai M. et al. (2007), посвященная эффективности применения латанопроста у 100 волонтеров, позволила прояснить факт того, что существует корреляция между полиморфизмом rs1293097 и степенью снижения уровня ВГД. Автор также отметил ассоциацию полиморфного маркера rs3753380 с более низкой чувствительностью к латанопросту [49].

Результаты генотипирования предполагают прогнозирование индивидуального фармакологического ответа на определенное ЛС и персонифицированный подбор терапии (например, индивидуальная доза, кратность и время введения, путь введения, своевременность замены ЛС) [50, 51]. Такой «индивидуальный» подход к терапии согласно генотипу пациента, представляет перспективное новое научно-практическое направление, более детальное изучение которого позволит предупредить развитие различных осложнений и лекарственной устойчивости.

Хирургические факторы риска развития рефрактерной формы ПОУГ

Вероятность возникновения реактивного синдрома, травматизации трабекулы при лазерной хирургии выступают дополнительными факторами развития рефрактерной формы ПОУГ. В частности, лазерные антиглаукомные операции могут выступать в качестве фактора, влияющего на развитие рефрактерной формы ПОУГ вследствие того, что процесс рубцевания стимулируется и поддерживается серией событий, происходящих до, во время и после такого вида вмешательства [52, 53]. Хирургические вмешательства в той или иной степени усугубляют исходные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что оказывает негативное влияние на репаративные процессы в зоне операции. Это проявляется увеличением катаболической фазы заживления (отек, воспаление, фибробластная реакция, рубцевание) над анаболической фазой (репарация, восстановление поврежденной ткани) [54, 55]. Хирургическая травма сопровождается гипоксическими изменениями в тканях и развитием ацидоза. Это приводит к увеличению кислородных радикалов, биогенных аминов (например, гистамина), полипептидов (брадикинина) и белков (лизосомных ферментов-плазминов).

Ряд цитокинов (ИЛ-1, трансформирующий ростовой фактор [ТФР] β1, фактор роста фибробластов, фактор некроза опухоли, макрофагальный

ингибирующий фактор) высвобождается в очаге поражения, запуская каскад цитокиновых реакций [56]. Это может способствовать возникновению реактивного синдрома, характеризующегося повышением уровня ВГД в первые часы после лазерного вмешательства и развитием воспалительного процесса в дальнейшем [57, 58]. Реактивный синдром, по данным ряда исследователей, относится к одному из наиболее часто встречающихся осложнений, наряду с развитием макулярного отека и геморрагическими осложнениями [58, 59].

Все вышеуказанные процессы являются основой для поддержания хронического воспалительного компонента, сопровождающегося альтерацией, экссудацией и пролиферацией. Это усугубляет течение послеоперационного периода, приводит к развитию «порочного круга» и рубцеванию в зоне оперативного вмешательства.

Использование лазерных технологий эффективно для улучшения оттока ВГЖ, однако, активация процессов воспаления, характерная для послеоперационного периода, способствует развитию фиброзирования и рубцевания трабекулярной ткани, что еще более усугубляет ситуацию [57-59]. Так, работы некоторых исследователей свидетельствуют о повышении уровня офтальмотонуса после селективной лазерной трабекулопластики. Например, в работе SooHoo J.R. et al. (2015) при гистологическом исследовании трабекулярной сети, выполненном при помощи сканирующей электронной микроскопии и трансмиссионной микроскопии, проведенной после селективной лазерной трабекулопластики, были выявлены разрушенные трабекулярные сетчатые клетки с частично деформированными внеклеточными пигментными гранулами, несмотря на отсутствие некроза в зоне коагулятов и повреждения окружающих структур. В связи с этим повторное проведение данной процедуры может привести к выраженному нарушению анатомической структуры и индуцированному препятствию оттока ВГЖ [60–63].

Предполагается, что кроме патологии трабекулярной сети и решетчатой мембраны для развития глаукомного процесса имеет значение изменение эластичности и упругости фиброзной капсулы глаза. Это возникает вследствие патологического ускорения естественных геронтологических процессов в результате изменения обмена коллагена — основного структурного белка склеры. В рамках механической теории патогенеза ПОУГ упоминается роль соединительной ткани в возникновении и развитии заболевания. При ПОУГ нарушается образование компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, протеогликанов, молекул клеточной адгезии), а именно, повышается жесткость и снижаются эластические свойства роговицы и склеры глаза [64, 65].

Согласно данным Coudrillier B. et al. (2015), ПОУГ оказывает выраженное влияние на структуру коллагеновых волокон склеры, встроенных в богатую протеогликанами матрицу. При анализе состояния 22 человеческих склер от 11 доноров, не болеющих глаукомой (9 глаз) и от 7 доноров (13 глаз) с диагнозом «глаукома» были выявлены повышение жесткости матрикса и волокон, а также появление меридиональных деформаций, что было расценено исследователями как результат ремоделирования тканей [66].

Регуляция экстрацеллюлярного матрикса происходит при помощи протеолитических ферментов, в частности, матричных металлопротеиназ (ММП) и сериновых протеиназ, а также специфических ингибиторов их активности — тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMs) [65, 66]. Главной причиной патологического ремоделирования считается избыточный синтез матриксных металлопротеиназ (ММР), активация которых происходит под влиянием цитокинов, в частности, ТФР-β2 [65].

В исследовании Соколова В.А. и соавт. (2013) при анализе результатов биохимического исследования слезной жидкости 68 пациентов (средний возраст — 62,7 года) с различными стадиями ПОУГ было отмечено повышение среднего уровня ММП-9 в 2,6 раза по сравнению с группой контроля (12 человек без ПОУГ) от 129,0 до 158,4 нг/мл и 63,1 нг/мл, соответственно. Кроме того, авторами была отмечена тенденция, свидетельствующая об увеличении концентрации ММР-9 при утяжелении стадии заболевания [67]. Рукиной Д.А. с соавт. (2011) было выявлено значительное повышение концентрации ММП-9 (в 7 раз по сравнению с контролем) в слезной жидкости больных с ПОУГ. Авторами также показано нарушение у данной группы пациентов локального статуса цитокинов (высокие концентрации ИЛ-1 и ИЛ-6, низкие ТФР-β1 и ТФР-β3). Показана сопряженность дефицита локальной продукции ТФР-β1 и высоких концентраций ММП-9 с тяжестью проявлений глаукомного процесса [68].

Органоспецифическое системное поражение соединительной ткани глаза при ПОУГ в виде глаукомной склеропатии имеет аутоиммунологическую природу с вовлечением в патологический процесс как всей толщи корнеосклеральной оболочки, так и ее трабекулярных интраструктур. В соединительной ткани склеры при ПОУГ определяются взаимосвязи между обменными нарушениями и дезорганизацией, что отличает эти процессы от изменений инволюционного характера. Согласно выполненным иммуногистохимическим исследованиям склеральных образцов, были установлены отличительные особенности характера накопления коллагена I, III типов и фибронектина при ПОУГ [66]. В исследовании Журавлевой А.Н. (2009) при анализе образцов склеры 65 человек (33 женщин

и 32 мужчин, имеющих вторую и третью стадии ПОУГ на одном или обоих глазах) были верифицированы места активной экспрессии коллагена I, III типов, фибронектина, гликозаминогликанов в склеральной ткани глаукомных глаз. Они соответствовали слоям, где были наиболее выражены структурные изменения соединительной ткани, что, по мнению автора, подтверждало наличие взаимосвязи между процессом дезорганизации и метаболическими нарушениями в склере при ПОУГ [69].

Клинические проявления структурных изменений фиброзной оболочки глаза при ПОУГ обычно связывают с изменением ригидности глаза, причем ее повышение в клинике неоднократно подтверждалось совершенно различными методами исследований [70]. Дезорганизованность соединительнотканной основы склеры постоянно отмечают офтальмохирурги, выполняя антиглаукомные операции. Известно, что в терминальных стадиях заболевания нередко отмечаются выраженные дегенеративные изменения роговицы, вплоть до глаукомной кератопатии. Так, например, в работе Алексеева И.Б. и соавт. (2016) при изучении данных офтальмологических методов исследования 252 пациентов (501 глаз) в возрасте от 40 до 71 года с диагнозом ПОУГ были выявлены характерные структурные изменения практически во всех слоях роговицы. Впервые при изучении ПОУГ прижизненно авторами были установлены дистрофические изменения в структурах фиброзной капсулы глаза на клеточном уровне и отмечена корреляция обнаруженных структурных патологических изменений в фиброзной капсуле глаукомного глаза со стадией заболевания [71]. В работе Аветисова С.Э. с соавт. (2012) были обобщены результаты обследования 800 пациентов (1076 глаз: I ст. — 288, II ст. — 414, III ст. — 374) с компенсированной ПОУГ, в возрасте от 45 до 75 лет, получавших медикаментозное лечение. Исследование было посвящено изучению биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза и ВГД с помощью динамической двунаправленной аппланации роговицы, измеренной при помощи прибора Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert, США). Авторами было отмечено, что у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы отмечается выраженное достоверное ($p<0,05$) снижение всех показателей: фактора резистентности в среднем на 1,4 мм рт.ст., корнеального гистерезиса — на 0,7 мм рт.ст., времени достижения первой аппланации — на 0,37 мс [72].

Одним из выраженных осложнений оперативного вмешательства по поводу глаукомы является развитие послеоперационного конъюнктивального фиброза — появление фибрина в области послеоперационной фистулы. Фибрин в полости глаза стимулирует образование фибробластоподобных клеток. Это может приводить к формированию фибриновых «пробок» в зоне оперативного вмешательства (как со стороны передней камеры глаза, так и в зоне сформированной фистулы с последующими анатомическими изменениями в глазу, приводящими к подъему уровня ВГД и сводящему на нет эффект проведенных антиглаукоматозных операций [73–76]. Исследователями предлагается достаточное количество способов (как хирургических, так и медикаментозных) для уменьшения возможности развития рубцового препятствия в области вновь созданных путей оттока, одним из которых является использование постоянных или биодеградирующих дренажей.

Одним из основных направлений медикаментозной интра- и послеоперационной коррекции избыточного рубцевания является применение глюкокортикостероидов («золотого стандарта» в лечении воспаления), действующих на уровне блокады фосфолипазы и предотвращение развитие всего воспалительного каскада в сочетании с применением группы нестероидных противовоспалительных препаратов.

Egbert P. (1993) провел рандомизированное проспективное исследование с участием африканских пациентов после неудачного исхода хирургического лечения глаукомы. После однократных интраоперационных аппликаций 5-фторурацила частота успешных исходов была отмечена в 83% случаях, в то время как в контрольной группе она не превышала 39% при сроке наблюдения около 9 месяцев [77].

Заключение

Рефрактерная форма ПОУГ является социально значимым многофакторным заболеванием, на развитие и течение которой оказывают влияние ряд морфофункциональных изменений непосредственно в глазном яблоке. К ним относят перенесенные ранее оперативные вмешательства по поводу ПОУГ и наследственные факторы, генетическую предрасположенность к развитию ПОУГ, изменения локальных метаболических процессов в зоне ранее проведенных оперативных вмешательств. Тщательное изучение выполнение комплексного обследования, своевременная корректировка терапии в раннем послеоперационном периоде обеспечат возможность проведения персонализированного подхода к каждому пациенту. Расширение научных представлений о ключевых факторах риска развития и прогрессирования глаукомы будет способствовать в дальнейшем разработке точных индивидуальных стратегий профилактики и лечения данного заболевания.

Литература

1. Елисеева Н.В. Оценка клинических проявлений первичной открытоугольной глаукомы. *Современные тенденции развития науки и технологий* 2017; 1(3):28-30.
2. Антонов А.А., Агаджанян Т.М., Витков А.А. Гипотензивная эффективность биматопроста в терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2019; 18(1):95-104. https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051208
3. Загидуллина А.Ш. О фенотипах первичной глаукомы. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015; 10 (2): 162-165.
4. Grzybowski A., Och M., Kanclerz P. et al. Primary open-angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *J Clin Med* 2020; 9(3):761. https://doi.org/10.3390/jcm9030761
5. Posarelli C., Toro M.D., Rejdak R. et al. Safety and efficacy of second ahmed valve implant in refractory glaucoma. *J Clin Med* 2020; 9:2039. https://doi.org/10.3390/jcm9072039
6. Iraha S., Takihara Y., Urahashi Y. et al. Factors associated with the surgical outcomes of Baerveldt glaucoma implant for open-angle glaucoma, an age-related eye disease. *Sci Rep* 2022; 12:1359. https://doi.org/10.1038/s41598-021-04570-4
7. Журавлева А.Н., Киселева О.А., Кириллова М.О. Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2019; 12(3):95-100. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100.
8. Кириллова М.О., Журавлева А.Н., Марахонов А.В. и др. Полиморфизмы генов, связанных с ремоделированием соединительной ткани как маркеры доклинической диагностики первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с наследственной предрасположенностью. *Медицинская генетика* 2021; 20(5):26-33. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.05.26-33
9. Журавлева А.Н., Сатыбалдыев А.М., Зинченко Р.А. и др. Анализ ассоциаций недифференцированной дисплазии соединительной ткани с развитием первичной открытоугольной глаукомы. Клинико-генетические аспекты. *Вестник офтальмологии* 2021; 137(6):74 80. https://doi.org/10.17116/oftalma202113706174
10. Liu Y., Allingham R.R. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2017; 160:62-84. https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.05.002
11. Dismuke W.M., Challa P., Navarro I. et al. Human aqueous humor exosomes. *Exp Eye* 2015; (132): 73-77. https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.01.019
12. Heo J.M., Ordureau A., Paulo J.A. et al. The PINK1-PARKIN mitochondrial ubiquitylation pathway drives a program of OPTN/NDP52 recruitment and TBK1 activation to promote mitophagy. *Mol Cell* 2015; 60: 7-20. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.016
13. Gu X., Reagan A.M., McClellan M.E. et al: Caveolins and caveolae in ocular physiology and pathophysiology. *Prog Retin Eye Res* 2017; 56:84-106. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.005
14. Chen Y., Hughes G., Chen X. et al. Genetic variants associated with different risks for high tension glaucoma and normal tension glaucoma in a Chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:2595-2600. https://doi.org/10.1167/iovs.14-16269
15. Scheetz T.E., Faga B., Ortega L. et al. Glaucoma risk alleles in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2016; 123:2527-2536. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.036
16. Springelkamp H., Iglesias A.I., Mishra A. et al. NEIGHBORHOOD Consortium: New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. *Hum Mol Genet* 2017; 26:438-453. https://doi.org/10.1093/hmg/ddw399
17. Khawaja A.P., Viswanathan A.C. Are we ready for genetic testing for primary open-angle glaucoma? *Eye (Lond)* 2018; 32:877-883. https://doi.org/10.1038/s41433-017-0011-1
18. Joe M.K., Lieberman R.L., Nakaya N. et al. Myocilin Regulates Metalloprotease 2 Activity Through Interaction With TIMP3. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017; 58:5308-5318. https://doi.org/https://doi.org/10.1167/iovs.16-20336.

References

1. Eliseeva NV Assessment of clinical manifestations of primary open-angle glaucoma. *Sovremennye trendy razvitiya nauki i tekhnologii.* 2017; 1(3):28-30
2. Antonov A.A., Agadzhanyan T.M., Vitkov A.A. Hypotensive efficacy of bimatoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2019; 18(1):95-104. https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051208
3. Zagidullina A.Sh. About the phenotypes of primary glaucoma. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2015; 10(2):162-165.
4. Grzybowski A., Och M., Kanclerz P. et al. Primary open-angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *J Clin Med* 2020; 9(3):761. https://doi.org/10.3390/jcm9030761
5. Posarelli C., Toro M.D., Rejdak R. et al. Safety and efficacy of second ahmed valve implant in refractory glaucoma. *J Clin Med* 2020; 9:2039. https://doi.org/10.3390/jcm9072039
6. Iraha S., Takihara Y., Urahashi Y. et al. Factors associated with the surgical outcomes of Baerveldt glaucoma implant for open-angle glaucoma, an age-related eye disease. *Sci Rep* 2022; 12:1359. https://doi.org/10.1038/s41598-021-04570-4
7. Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Kirillova M.O. Personalized medicine in solving the problem of glaucoma. *Russian ophthalmological journal* 2019; 12(3):95-100. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100.
8. Kirillova M.O., Zhuravleva A.N., Marakhonov A.V. Polymorphisms of genes associated with connective tissue remodeling as markers of preclinical diagnosis of primary open-angle glaucoma in patients with hereditary predisposition. *Medical genetics* 2021; 20(5):26-33. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.05.26-33
9. Zhuravleva A.N., Satybaldyev A.M., Zinchenko R.A. Analysis of associations of undifferentiated connective tissue dysplasia with the development of primary open-angle glaucoma. Clinical and genetic aspects. *Vestnik oftal'mologii* 2021;137(6):74 80. https://doi.org/10.17116/oftalma202113706174
10. Liu Y., Allingham R.R. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2017; 160:62-84. https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.05.002
11. Dismuke W.M., Challa P., Navarro I. et al. Human aqueous humor exosomes. *Exp Eye* 2015; (132): 73-77. https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.01.019
12. Heo J.M., Ordureau A., Paulo J.A. et al. The PINK1-PARKIN mitochondrial ubiquitylation pathway drives a program of OPTN/NDP52 recruitment and TBK1 activation to promote mitophagy. *Mol Cell* 2015; 60: 7-20. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.016
13. Gu X., Reagan A.M., McClellan M.E. et al: Caveolins and caveolae in ocular physiology and pathophysiology. *Prog Retin Eye Res* 2017; 56:84-106. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.005
14. Chen Y., Hughes G., Chen X. et al. Genetic variants associated with different risks for high tension glaucoma and normal tension glaucoma in a Chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:2595-2600. https://doi.org/10.1167/iovs.14-16269
15. Scheetz T.E., Faga B., Ortega L. et al. Glaucoma risk alleles in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2016; 123:2527-2536. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.036
16. Springelkamp H., Iglesias A.I., Mishra A. et al. NEIGHBORHOOD Consortium: New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. *Hum Mol Genet* 2017; 26:438-453. https://doi.org/10.1093/hmg/ddw399
17. Khawaja A.P., Viswanathan A.C. Are we ready for genetic testing for primary open-angle glaucoma? *Eye (Lond)* 2018; 32:877-883. https://doi.org/10.1038/s41433-017-0011-1
18. Joe M.K., Lieberman R.L., Nakaya N. et al. Myocilin Regulates Metalloprotease 2 Activity Through Interaction With TIMP3. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017; 58:5308-5318. https://doi.org/https://doi.org/10.1167/iovs.16-20336.

19. Kaplan N. Single-cell RNA transcriptome helps define the limbal/corneal epithelial stem/early transit amplifying cells and how autophagy affects this population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(10):3570-3583. https://doi.org/10.1167/iovs.19-27656
20. Ho L.T.Y. Role of the autotaxin-lysophosphatidic acid axis in glaucoma, aqueous humor drainage and fibrogenic activity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866(1);165560. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165560
21. Рахманов В.В. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина и оптиневрина как генетические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Генетика* 2005; 41(11):1567-1574.
22. Sears N.C., Boese E.A., Miller M.A. et al. Mendelian genes in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2019; 186:107702. https://doi.org/10.1038/eye.2011.97
23. Monemi S., Spaeth G., DaSilva A. et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 725-733.
24. Abu-Amero K., Kondkar A.A., Chalam K.V. An updated review on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Int J Mol Sci* 2015; 16:28886-28911. https://doi.org/10.3390/ijms161226135.
25. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295:1077-1079. https://doi.org/10.1126/science.1066901
26. Hauser M.A., Allingham R.R., Linkroum K., et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(6):2542-2546.
27. Reis L.M. Whole exome sequencing identifies multiple diagnoses in congenital glaucoma with systemic anomalies. *Clin Genet* 2016; 90(4):378-382 https://doi.org/10.1111/cge.12816.
28. Shiga Y. Genetic analysis of Japanese primary open-angle glaucoma patients and clinical characterization of risk alleles near CDKN2B-AS1, SIX6 and GAS7. *PloS One* 2017; 12:e0186678. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186678.
29. Youngblood H., Hauser M.A., Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res* 2019; 188:107795. https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107795.
30. Osborne N.N., Nunez-Alvarez C., Joglar B. Glaucoma: Focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. *Eur J Pharm* 2016; 787:127-133. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.032.
31. Bailey J.N., Loomis S.J., Kang J.H., et al. ANZRAG Consortium: Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet* 2016; 48(2):189-194. https://doi.org/10.1038/ng.3482
32. O'Gorman L., Cree A.J., Ward D. et al. Comprehensive sequencing of the myocilin gene in a selected cohort of severe primary open-angle glaucoma patients. *Sci Rep* 2019; 9:3100. https://doi.org/10.1038/s41598-019-38760-y
33. Денисюк Л.И. Распределение генотипов и аллелей полиморфного локуса PRO72ARG (RS1042522) гена TP53 при первичной открытоугольной глаукоме и ассоциация с развитием заболевания. *Международный научно-исследовательский журнал* 2017; 1-1(5):111-113.
34. Lin H.J., Chen W.L, Chen T.H. et al. Vascular endothelial growth factor -460 C/T BstUI gene polymorphism is associated with primary open-angle glaucoma. *J Bio Medicine* 2014; 4:20-23.
35. Кукес В.Г., Сычёв Д.А. Клиническая фармакология. М: Гэотар-Медиа 2015.
36. Chan S.W., Chu T.T.W., Ho C.S. et al. Influence of CYP2D6 and CYP3A5 Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bisoprolol in Hypertensive Chinese Patients. *Frontiers in Medicine* 2021; 8. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.683498
37. Мошетова Л.К., Сошина М.М., Туркина К.И. Прикладная фармакогенетика для персонализации ведения пациентов с глаукомой. *Фармакогенетика и фармакогеномика* 2020; 1:26-34. https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-1-26-34.
38. Levin M.C., Marullo S., Muntaner O. et al. The myocardium protective Gly49 variant of the beta 1 adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desentization and down regulation. *J Biol Chem* 2002; 277:30429-35. https://doi.org/ 10.1074/jbc.M200681200

19. Kaplan N. Single-cell RNA transcriptome helps define the limbal/corneal epithelial stem/early transit amplifying cells and how autophagy affects this population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(10):3570-3583. https://doi.org/10.1167/iovs.19-27656
20. Ho L.T.Y. Role of the autotaxin-lysophosphatidic acid axis in glaucoma, aqueous humor drainage and fibrogenic activity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866(1);165560. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165560
21. Rakhmanov V.V. Mutations and polymorphisms of myocilin and optineurin genes as genetic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. *Genetics* 2005; 41(11):1567-1574
22. Sears N.C., Boese E.A., Miller M.A. et al. Mendelian genes in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2019; 186:107702. https://doi.org/10.1038/eye.2011.97
23. Monemi S., Spaeth G., DaSilva A. et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 725-733.
24. Abu-Amero K., Kondkar A.A., Chalam K.V. An updated review on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Int J Mol Sci* 2015; 16:28886-28911. https://doi.org/10.3390/ijms161226135.
25. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295:1077-1079. https://doi.org/10.1126/science.1066901
26. Hauser M.A., Allingham R.R., Linkroum K., et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(6):2542-2546.
27. Reis L.M. Whole exome sequencing identifies multiple diagnoses in congenital glaucoma with systemic anomalies. *Clin Genet* 2016; 90(4):378-382 https://doi.org/10.1111/cge.12816.
28. Shiga Y. Genetic analysis of Japanese primary open-angle glaucoma patients and clinical characterization of risk alleles near CDKN2B-AS1, SIX6 and GAS7. *PloS One* 2017; 12:e0186678. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186678.
29. Youngblood H., Hauser M.A., Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res* 2019; 188:107795. https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107795.
30. Osborne N.N., Nunez-Alvarez C., Joglar B. Glaucoma: Focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. *Eur J Pharm* 2016; 787:127-133. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.032.
31. Bailey J.N., Loomis S.J., Kang J.H., et al. ANZRAG Consortium: Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet* 2016; 48(2):189-194. https://doi.org/10.1038/ng.3482
32. O'Gorman L., Cree A.J., Ward D. et al. Comprehensive sequencing of the myocilin gene in a selected cohort of severe primary open-angle glaucoma patients. *Sci Rep* 2019; 9:3100. https://doi.org/10.1038/s41598-019-38760-y
33. Denisyuk L.I. Distribution of genotypes and alleles of the polymorphic locus PRO72ARG (RS1042522) of the TP53 gene in primary open-angle glaucoma and association with the development of the disease. *Mezhdunarodniy nauchno-issledovatelskiy zhurnal* 2017; 1-1(5): 111-113.
34. Lin H.J., Chen W.L, Chen T.H. et al. Vascular endothelial growth factor -460 C/T BstUI gene polymorphism is associated with primary open-angle glaucoma. *J Bio Medicine* 2014; 4:20-23.
35. Kukes V.G., Sychev D.A. Klinicheskaya oftalmologiya [Clinical Pharmacology]; Moscow, Geotar-Media Publ., 2015.
36. Chan S.W., Chu T.T.W., Ho C.S. et al. Influence of CYP2D6 and CYP3A5 Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bisoprolol in Hypertensive Chinese Patients. *Frontiers in Medicine* 2021; 8. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.683498
37. Moshetova L.K., Soshina M.M., Turkina K.I. Applied pharmacogenetics for personalizing the management of patients with glaucoma. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics* 2020; 1:26-34. https://doi.org/10.37489 / 2588-0527-2020-1-26-34.
38. Levin M.C., Marullo S., Muntaner O. et al. The myocardium protective Gly49 variant of the beta 1 adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desentization and down regulation. *J Biol Chem* 2002; 277:30429-35. https://doi.org/ 10.1074/jbc.M200681200

39. McLaren N., Reed D.M., Musch D.C. et al. Evaluation of the beta-2 adrenergic receptor gene as a candidate glaucoma gene in 2 ancestral populations. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(1):105-111. https://doi.org/ 10.1001/archopht.125.1.105
40. Camras C.B., Hedman K., US Latanoprost Study Group. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J Glaucoma* 2003; 12(6):466-469. https://doi.org/10.1097/00061198-200312000-00004
41. Nieminem T., Uusitalo H., Maenpaa J. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811-819. https://doi.org/10.1007/s00228-005-0052-4
42. Yang, Y., Wu, K., Yuan, H. et al. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open-angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25:163-171. https://doi.org/10.1089/jop.2008.0028
43. Levin M.C., Marullo S., Muntaner O. et al. The myocardium – protective Gly49 variant of the beta 1 – adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desentization and down – regulation. *J BiolChem* 2002; 277:30429-30435. https://doi.org/10.1074/jbc.M200681200
44. Nieminem T., Uusitalo H., Maenpaa J. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811-819. https://doi.org/10.1007/s00228-005-0052-4
45. Liggett S.B. Pharmacogenomics of beta – 1 and beta – 2 adrenergic receptors. *Pharmacology* 2000; 61:167-173. https://doi.org/10.1159/000028397
46. McCarty C.A, Burmester J.K., Mukesh B.N. et al. Intraocular pressure response to topical beta-blockers associated with an ADRB2 single nucleotide polymorphism. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(7):959-963. https://doi.org/10.1001/archopht.126.7.959
47. Camras C.B., Hedman K., US Latanoprost Study Group. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12(6):466-469. https://doi.org/10.1097/00061198-200312000-00004
48. Scherer W.J. A retrospective review of non – responders to latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18(3):287-291. https://doi.org/10.1089/108076802760116205
49. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., Sugiyama K. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2a receptor gene and response to latanoprost. *Ophthalmology* 2007; 114:1039-1045. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.025
50. Мошетова Л.К., Сошина М.М., Сычев Д.А., Туркина К.И. Фармакогенетика тимолола. *Вестник офтальмологии* 2019; 135(3):137-143. https://doi.org/10.17116/oftalma2019135031137
51. Мошетова Л.К., Сошина М.М., Сычев Д.А., Туркина К.И. и др. Полипрагмазия в офтальмологической практике. *Врач* 2018; 29(7):40-43. https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-08.
52. Фабрикантов О.Л., Николашин С.И., Пирогова Е.С. Хирургия рефрактерной глаукомы – показания, осложнения, исходы. *Медицина* 2016; 21(1):204-207.
53. Захарова Е.К., Поскачина Т.Р. Результаты хирургического лечения неоваскулярной глаукомы. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015; 10(2):33-35.
54. Garg A., Gazzard G. Selective laser trabeculoplasty: past, present, and future. *Eye* 2018; 32(5):863-876. https://doi.org/10.1038/eye.2017.273
55. Preda M.A., Popa G., Karancsi O.L. et al. Effectiveness of subconjunctival bevacizumab associated with a laser-based procedure in the treatment of neovascular glaucoma. *Farmacia* 2018; 66(4):621-626. https://doi.org/10.31925/farmacia.2018.4.10
56. Фролов М.А., Кумар В., Шепелова И. Е. Сравнительный анализ результатов гипотензивной операции с введением металлического дренажа в угол передней камеры и стандартной синустрабекулэктомии в хирургическом лечении рефрактерной 134 глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2015; 1:52-60. https://doi.org/10.14341/DM2003414-16.
57. Schroed F., Kaser-Eichberger A., Schlereth S.L. et al. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(10):6440-6442. https://doi.org/10.1167/iovs.14-15638.

39. McLaren N., Reed D.M., Musch D.C. et al. Evaluation of the beta-2 adrenergic receptor gene as a candidate glaucoma gene in 2 ancestral populations. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(1):105-111. https://doi.org/ 10.1001/archopht.125.1.105
40. Camras C.B., Hedman K., US Latanoprost Study Group. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J Glaucoma* 2003; 12(6):466-469. https://doi.org/10.1097/00061198-200312000-00004
41. Nieminem T., Uusitalo H., Maenpaa J. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811-819. https://doi.org/10.1007/s00228-005-0052-4
42. Yang, Y., Wu, K., Yuan, H. et al. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open-angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25:163-171. https://doi.org/10.1089/jop.2008.0028
43. Levin M.C., Marullo S., Muntaner O. et al. The myocardium – protective Gly49 variant of the beta 1 – adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desentization and down – regulation. *J BiolChem* 2002; 277:30429-30435. https://doi.org/10.1074/jbc.M200681200
44. Nieminem T., Uusitalo H., Maenpaa J. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811-819. https://doi.org/10.1007/s00228-005-0052-4
45. Liggett S.B. Pharmacogenomics of beta – 1 and beta – 2 adrenergic receptors. *Pharmacology* 2000; 61:167-173. https://doi.org/10.1159/000028397
46. McCarty C.A, Burmester J.K., Mukesh B.N. et al. Intraocular pressure response to topical beta-blockers associated with an ADRB2 single nucleotide polymorphism. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(7):959-963. https://doi.org/10.1001/archopht.126.7.959
47. Camras C.B., Hedman K., US Latanoprost Study Group. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12(6):466-469. https://doi.org/10.1097/00061198-200312000-00004
48. Scherer W.J. A retrospective review of non – responders to latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18(3):287-291. https://doi.org/10.1089/108076802760116205
49. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., Sugiyama K. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2a receptor gene and response to latanoprost. *Ophthalmology* 2007; 114:1039-1045. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.025

50. Moshetova L.K., Soshina M.M., Sychev D.A., Turkina K.I. Pharmacogenetics of timolol. *Vestnik oftal'mologii* 2019; 135(3):137-143. https://doi.org/10.17116/oftalma2019135031137
51. Moshetova L.K., Soshina M.M., Sychev D.A., Turkina K.I. et al. Polypharmacy in ophthalmic practice. *Vrach* 2018; 29(7):40-43. https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-08.
52. Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I., Pirogova E.S. Refractory glaucoma surgery – indications, complications, outcomes. *Medicine* 2016; 21(1):204-207.
53. Zakharova E.K., Poskachina T.R. Results of surgical treatment of neovascular glaucoma. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2015; 10(2): 33-35.
54. Garg A., Gazzard G. Selective laser trabeculoplasty: past, present, and future. *Eye* 2018; 32(5):863-876. https://doi.org/10.1038/eye.2017.273
55. Preda M.A., Popa G., Karancsi O.L. et al. Effectiveness of subconjunctival bevacizumab associated with a laser-based procedure in the treatment of neovascular glaucoma. *Farmacia* 2018; 66(4):621-626. https://doi.org/10.31925/farmacia.2018.4.10
56. Frolov M.A, Kumar V., Shepelova I.E. Comparative analysis of the results of hypotensive surgery with the introduction of a metal drainage into the corner of the anterior chamber and standard sinustrabeculectomy in the surgical treatment of refractory glaucoma 134. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 1:52-60. https://doi.org/10.14341/DM2003414-16
57. Schroed F., Kaser-Eichberger A., Schlereth S.L. et al. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(10):6440-6442. https://doi.org/10.1167/iovs.14-15638.

58. Schroed F., Kaser-Eichberger A., Trost A. et al. Distribution of galanin receptors in the human eye. Exp Eye Res 2015; 138:42-51. https://doi.org/10.1016/2015.06.024.
59. Rodgers C.D., Lukowski Z.L., Min J. et al. Modulating Ocular Scarring in Glaucoma Filtration Surgery Using the Epigenetic Adjunct Suberoylanilide Hydroxamic Acid. *J Curr Glaucoma Pract* 2019; 13(1):37-41. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10078-1246
60. Wong M.O., Lee J.W., Choy B.N. et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2015; 60(1):36-50. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.06.006
61. Harasymowycz P.J., Papamatheakis D.G., Latina M.. et al. Selective laser trabeculoplasty (SLT) complicated by intraocular pressure elevation in eyes with heavily pigmented trabecular meshworks. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(6):1110-1113. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.11.038
62. Zhang L., Weizer J.S., Musch D.C. Perioperative medications for preventing temporarily increased intraocular pressure after laser trabeculoplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2(2):CD010746. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010746.pub2
63. SooHoo J.R., Seibold L.K., Ammar D.A., Kahook M.Y. «Ultrastructural changes in human trabecular meshwork tissue after laser trabeculoplasty». *Journal of Ophthalmology* 2015; 2015: 5. https://doi.org/10.1155/2015/476138
64. Gupta S., Chaurasia A.K., Chawla R. Long-term outcomes of glaucoma drainage devices for glaucoma post-vitreoretinal surgery with silicone oil insertion: a prospective evaluation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(12):2449-2454. https://doi.org/10.1007/s00417-016-3469-9
65. Kim J.W. Effect of Nitric Oxide on the Expression of Matrix Metalloproteinase and Its Association with Migration of Cultured Trabecular Meshwork Cells. *Korean J Ophthalmol* 2016;30(1):66-75. https://doi.org/10.3341/kjo.2016.30.1.66
66. Coudrillier B., Pijanka J.K., Jefferys J.L., et al. Glaucoma-related changes in the mechanical properties and collagen micro-architecture of the human sclera. *PloS ONE* 2015; 10(7):e0131396. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131396
67. Соколов В.А., Леванова О.Н., Никифоров А.А. Матриксная металлопротеиназа-9 как биомаркер первичной открытоугольной глаукомы. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2013; 4.
68. Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е. В. и др. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2011; 12(4):162-165.
69. Журавлева А.Н. Склеральный компонент в глаукомном процессе. Глаукома: теории, тенденции, технологии. *HRT-клуб России.* 2009; 195-200.
70. Журавлева А.Н., Нероев В.В., Теплинская Л.Е. и др. Изучение тканевого и плазменного фибронектина при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология* 2009; 3:15-19.
71. Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В. и др. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(1):13-24.
72. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Петров С.Ю. и др. Особенности биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2012; 4:7-11.
73. Кремкова Е.В., Новодережкин В.В., Рабаданова М.Г. Лазерная коррекция фибринозного синдрома после проведения антиглаукоматозных операций. *Новости глаукомы* 2018; 1(45):60-64.
74. Хуснитдинов И.И., Бабушкин А.Э. Эффективность хирургического лечения глаукомы с применением различных видов дренажа «Глаутекс». *Офтальмология* 2019; 16(1S):91-95. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019- 1S-91-95
75. Гупало О.Д., Слонимский С.Ю., Кулик А.В. Сравнительный анализ отдаленных результатов повторных антиглаукомных операций. *Глаукома* 2011; 1: 19-22.
76. Brinkmann M.P., Michels S., Brinkmann C. et al. Epiretinal membrane surgery outcome in eyes with abnormalities of the central bouquet. *Int J Retin Vitr* 2021; 7(1):7. https://doi.org/10.1186/s40942-020-00279-0
77. Egbert P.R., Williams A.S., Singh K. et al. A prospective trial of intraoperative fluorouracil during trabeculectomy in a black population. *Am J Ophthalmol* 1993; 116(5):612-616.

58. Schroed F., Kaser-Eichberger A., Trost A. et al. Distribution of galanin receptors in the human eye. Exp Eye Res 2015; 138:42-51. https://doi.org/10.1016/2015.06.024.
59. Rodgers C.D., Lukowski Z.L., Min J. et al. Modulating Ocular Scarring in Glaucoma Filtration Surgery Using the Epigenetic Adjunct Suberoylanilide Hydroxamic Acid. *J Curr Glaucoma Pract* 2019; 13(1):37-41. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10078-1246
60. Wong M.O., Lee J.W., Choy B.N. et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2015; 60(1):36-50. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.06.006
61. Harasymowycz P.J., Papamatheakis D.G., Latina M.. et al. Selective laser trabeculoplasty (SLT) complicated by intraocular pressure elevation in eyes with heavily pigmented trabecular meshworks. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(6):1110-1113. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.11.038
62. Zhang L., Weizer J.S., Musch D.C. Perioperative medications for preventing temporarily increased intraocular pressure after laser trabeculoplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2(2):CD010746. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010746.pub2
63. SooHoo J.R., Seibold L.K., Ammar D.A., Kahook M.Y. «Ultrastructural changes in human trabecular meshwork tissue after laser trabeculoplasty». *Journal of Ophthalmology* 2015; 2015: 5. https://doi.org/10.1155/2015/476138
64. Gupta S., Chaurasia A.K., Chawla R. Long-term outcomes of glaucoma drainage devices for glaucoma post-vitreoretinal surgery with silicone oil insertion: a prospective evaluation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(12):2449-2454. https://doi.org/10.1007/s00417-016-3469-9
65. Kim J.W. Effect of Nitric Oxide on the Expression of Matrix Metalloproteinase and Its Association with Migration of Cultured Trabecular Meshwork Cells. *Korean J Ophthalmol* 2016;30(1):66-75. https://doi.org/10.3341/kjo.2016.30.1.66
66. Coudrillier B., Pijanka J.K., Jefferys J.L., et al. Glaucoma-related changes in the mechanical properties and collagen micro-architecture of the human sclera. *PloS ONE* 2015; 10(7):e0131396. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131396

67. Sokolov V.A., Levanova O.N., Nikiforov A.A. Matrix metalloproteinase-9 as a biomarker of primary open-angle glaucoma. *Rossiyskiy medico-biologicheskiy vestnik imeni Pavlova* 2013; 4.
68. Rukina D.A., Dogadova L.P., Markelova E.V. et al. Immunological aspects of the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2011; 12(4):162-165.
69. Zhuravleva A.N. The scleral component in the glaucomatous process. Glaucoma: theories, trends, technologies. *HRT-club of Russia* 2009; 195-200.
70. Zhuravleva AN, Neroev VV, Teplinskaya LE, et al. Study of tissue and plasma fibronectin in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* in Russia 2009; 3:15-19.
71. Alekseev I.B., Strakhov V.V., Melnikova N.V., Popova A.A. Changes in the fibrous tunic of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(1):13-24.
72. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Petrov S.Yu., et al. Features of biomechanical properties of the fibrous membrane of the eye in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaukoma* 2012; 4:7-11.
73. Kremkova E.V., Novoderezhkin V.V., Rabadanova M.G. Laser correction of fibrinous syndrome after conducting antiglaucomatous operations. *Glaucoma news* 2018; 1(45):60-64.
74. Khusnitdinov I. I., Babushkin A. E. Comparison of the Effectiveness of Antiglaucomatous Surgeries with Various Glautex Drainage Models. *Ophthalmology in Russia* 2019; 16(1S):91-95. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-91-95
75. Gupalo O.D., Slonimsky S.Yu., Kulik A.V. Comparative analysis of remote results of repeated antiglaucoma operations. *Glaukoma* 2011; 1:19-22.
76. Brinkmann M.P., Michels S., Brinkmann C. et al. Epiretinal membrane surgery outcome in eyes with abnormalities of the central bouquet. *Int J Retin Vitr* 2021; 7(1):7. https://doi.org/10.1186/s40942-020-00279-0
77. Egbert P.R., Williams A.S., Singh K. et al. A prospective trial of intraoperative fluorouracil during trabeculectomy in a black population. *Am J Ophthalmol* 1993; 116(5):612-616.

URSAPHARM
Arzneimittel GmbH

Ваш эксперт в решении проблем «сухого глаза»
Уже более 10 лет инновационные продукты для увлажнения глаз

HYLO®
ЗАБОТА О ГЛАЗАХ

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

РЕКЛАМА

УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ
107996, Москва, ул. Гиляровского, д. 57, стр. 4. Тел./факс: (495) 684-34-43
E-mail: ursapharm@ursapharm.ru www.ursapharm.ru

* ИНСАЙТ ХЕЛС (Май 2014)
** Результаты исследования Федеральной ассоциации фармацевтов Германии (BVDA)

ПОЛИПЕПТИДНАЯ СИСТЕМА-

СПАСАЕТ СЕТЧАТКУ
НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ.

РЕТИНАЛАМИН

- Имеет уникальный состав - систему тканеспецифичных полипептидных фракций[1,2]
- Доказанно проникает в ткани глаза[3]
- Эффективно взаимодействует с рецепторами сетчатки на молекулярном уровне[4]
- Влияет на ключевые механизмы дегенерации и функциональных нарушений при любой патологии сетчатки[5]

ГЕРОФАРМ
geroPHarm.ru

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РЕТИНАЛАМИН®, Рег. уд. ЛС-000684 от 05.02.2016.
2. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Трофимова С.В. Земнухина В.Н. Индукционная активность пептидов сетчатки//Биолл. Эксп.биол. Мед. 2002. Т. 134.№11. – С. 560-563
3. Отчет о научно-исследовательской работе «Экспериментальное доклиническое исследование биораспределения Ретиналамина на лабораторных животных с применением метода радиоактивной метки йодом 125», 2021 г
4. Отчет о научно-исследовательской работе «Лиганд-рецепторное взаимодействие Ретиналамина (In Vitro)», 2021 г
5. Отчет о научно-исследовательской работе «Экспериментальное изучение фармакологической активности препарата Ретиналамин на модели ретинопатии», Anna Pobeda, Anna Kalatanova, НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ» , 2021 г