

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Нагорнова Зоя Михайловна

**ФОРМИРОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НАЗНАЧЕНИЙ
В ПАРАДИГМЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У
ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ**

14.01.07 – Глазные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Куроедов Александр Владимирович

Иваново 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1.Эпидемиология первичной открытоугольной глаукомы	10
1.2.Современные подходы к лечению первичной открытоугольной глаукомы (медикаментозное, хирургическое и лазерное лечение)	11
1.3.Влияние местной гипотензивной терапии на состояние глазной поверхности	13
1.3.1. Современные представления об этиологии и патогенезе роговично- конъюнктивального ксероза	13
1.3.2. Консерванты и вторичный роговично-конъюнктивальный ксероз.....	15
1.3.3. Влияние бензалкония хлорида на конъюнктиву, роговицу и слезную пленку.....	17
1.3.4. Консервант-индуцированные иммунологические реакции и биохимические процессы.....	20
1.4.Влияние местной гипотензивной терапии на течение послеоперационного периода	23
1.4.1. Влияние предшествующего лечения на исходы антиглаукомных операций	23
1.4.2. Иммунологические методы в прогнозировании успеха антиглаукомных операций.....	28
1.4.3. Роль состояния фактора роста эндотелия сосудов в прогнозировании успеха антиглаукомных операций	30
1.4.4. Влияние консерванта в составе местных гипотензивных препаратов на успех антиглаукомных операций	31
1.5.Пути снижения побочных эффектов консервативной гипотензивной терапии.....	33

1.6. Особенности смены режимов лечения в условиях реальной клинической практики	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Клинические характеристики групп пациентов	41
2.1.1. Критерии включения и исключения	43
2.2. Методы клинического исследования.....	44
2.2.1. Стандартные методы исследования.....	44
2.2.2. Лекарственные средства, применяемые при выполнении диагностических процедур	45
2.2.3. Методы исследования состояния глазной поверхности.....	45
2.2.3.1. Определение общей слезопродукции (проба Ширмера I)	46
2.2.3.2. Применение витальных красителей	47
2.2.3.3. Проба Норна.....	48
2.2.3.4. Опросник состояния индекса патологии глазной поверхности	48
2.3. Методы статистической обработки и представления данных	50
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ НА МОМЕНТ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	51
3.1. Отдельные демографические характеристики.....	51
3.2. Стадии первичной открытоугольной глаукомы	52
3.3. Характеристики уровня офтальмотонуса.....	53
3.4. Данные периметрических исследований.....	55
ГЛАВА 4. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ	56

4.1.	Характеристика наиболее часто используемых режимов лечения.....	56
4.2.	Продолжительность гипотензивной эффективности режима	61
ГЛАВА 5. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА И ХАРАКТЕРИСТИКИ РОГОВИЧНО-КОНЪЮНКТИВАЛЬНОГО КСЕРОЗА ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ		
69		
5.1.	Основные морфофункциональные характеристики зрительного анализатора	69
5.2.	Показатели состояния глазной поверхности у пациентов с ПОУГ и здоровых лиц	70
5.3.	Степень выраженности роговично-конъюнктивального ксероза при ПОУГ в различных возрастных группах.....	74
5.4.	Влияние кратности инстилляций и продолжительности анамнеза первичной открытоугольной глаукомы на проявления роговично-конъюнктивального ксероза.....	85
ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕИМУЩЕСТВ «СТУПЕНЧАТОГО» ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОГО ПРОЦЕССА С УЧЕТОМ СОХРАНЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ И ПРИЕМЛЕМОГО КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ		
89		
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		
93		
ВЫВОДЫ		
95		
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		
97		
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		
99		
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		
101		

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность степень разработанности темы

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире [54, 74, 157, 214]. Согласно результатам популяционных исследований число пациентов с диагнозом глаукома с каждым годом растет. Так, по данным на 2017 год, в России глаукомой страдает около 1330597 человек в возрасте от 40 до 80 лет [9, 13]. Потеря зрительных функций при глаукоме необратима, поэтому ранняя диагностика и адекватное лечение необходимы для сохранения зрения и обеспечения приемлемого качества жизни пациентов [104, 154, 173].

Снижение уровня внутриглазного давления (ВГД) является единственным подтвержденным способом стабилизации глаукомного процесса, требует длительного, и, вероятнее всего, пожизненного местного гипотензивного лечения [25, 67, 187]. Большинство пациентов с глаукомой в период от 6 месяцев до 2,5 лет от начала лечения получают три и более препаратов [144, 163]. Применение местных гипотензивных средств приводит к появлению симптомов воспаления, аллергическим реакциям, нарушению стабильности прероговической слезной пленки и другим клиническим проявлениями роговично-конъюнктивального кератита (РКК) [29, 215], что в свою очередь негативно влияет на качество жизни пациентов, снижает работоспособность и приверженность пациентов к лечению, приводя к прогрессированию заболевания [6, 32, 182, 196]. Наряду с этим, большое число режимов с неоптимальным сочетанием препаратов и их нерациональная смена приводит к затягиванию сроков до операции, что сопровождается изменениями глазной поверхности (ГП), которые являются факторами риска снижения клинической эффективности антиглаукомной хирургии [121, 123, 141]. Таким образом, распространенность глаукомы, необходимость длительной терапии с использованием готовых лекарственных форм определяет актуальность изучения взаимосвязи между частотой развития РКК и длительностью местного гипотензивного лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), а также разработки эффективных схем лечения [10, 48, 128].

Цель работы: разработка и оценка клинической эффективности научно-обоснованной системы выбора и применения режимов назначений у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Основные задачи работы:

1. Изучить (на примере различных групп пациентов) основные клинико-эпидемиологические характеристики ПОУГ, включая ее прогрессирование.
2. Оценить порядок выбора режимов лечения ПОУГ, их гипотензивную эффективность и продолжительность использования в условиях реальной клинической практики.
3. Проанализировать влияние длительности болезненности ПОУГ на проявления и выраженность роговично-конъюнктивального ксероза.
4. Проанализировать закономерности развития и прогрессирования роговично-конъюнктивального ксероза у пациентов с ПОУГ, получающих местную гипотензивную терапию.
5. Разработать алгоритм рационального подхода к лечению пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии, уровня ВГД и состояния глазной поверхности.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Разработаны (на основе унификации и стандартизации применения препаратов различных фармакологических групп) алгоритмы дифференцированного подхода к лечению пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии заболевания, исходного уровня ВГД и состояния глазной поверхности, клиническая эффективность которых доказана сохранностью зрительных функций и улучшением прогноза дальнейшей антиглаукомной хирургии.
2. Продолжительность и лекарственные основы топической антиглаукомной терапии, определяют особенности развития и прогрессирования роговично-конъюнктивального ксероза, сопровождающегося усилением жалоб пациентов и

характерными негативными изменениями показателей состояния глазной поверхности.

Научная новизна исследования

1. Впервые проанализированы подходы, характеризующие эффективность различных схем лечения и закономерности смены лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики.
2. Определено влияние продолжительности течения ПОУГ на проявления и выраженность роговично-конъюнктивального ксероза.
3. Разработаны рациональные подходы к лечению пациентов с ПОУГ, включающие дифференцированные схемы назначений с использованием разных классов топических гипотензивных антиглаукомных лекарственных препаратов.

Теоретическая значимость работы заключается в анализе режимов назначений, их эффективности и влияния местных гипотензивных препаратов на глазную поверхность. Представленные материалы дополняют и уточняют сведения о применяемых схемах лечения и влиянии гипотензивных препаратов на систему глазной поверхности.

Практическую значимость представляют данные о рациональных схемах лечения, позволяющих сохранить зрительные функции и улучшить прогноз дальнейшей антиглаукомной хирургии. Полученные результаты позволяют разработать практические рекомендации для врачей по порядку назначения схем лечения у пациентов с разными стадиями глаукомы с целью обеспечения максимально эффективного гипотензивного воздействия и рациональных сроков использования отдельных режимов.

Методология и методы исследования

Основой диссертации является применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне открытого комбинированного сравнительного исследования с использованием клинических и аналитических методов.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом клинического материала (2223 пациентов, 2900 глаз), постановкой корректной цели и задачи исследования, использованием современного сертифицированного офтальмологического оборудования и статистического программного обеспечения для обработки результатов исследования.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы включены в курс лекций и практических занятий, материалы сертификационного цикла кафедры оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, внедрены в клиническую практику офтальмологического отделения и консультативно-диагностической поликлиники ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница».

Апробация и публикация материалов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVI, XVII ежегодных конгрессах «Глаукома: теории, тенденции, технологии» (2018, 2019, Москва, Россия), конференции с международным участием «Невские горизонты - 2019» (Санкт-Петербург, Россия), на заседании для врачей города Москвы «Актуальные вопросы офтальмологии 2019», конгрессе «Новые технологии диагностики и лечения глаукомы: перспективы и практика» (2019, Москва, Россия), V заседании экспертов-офтальмологов Экспертного совета по патологии

глазной поверхности и глаукоме (2019, Амстердам, Нидерланды), конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (2019, Иваново, Россия), XII Российской глаукомной школе (2019, Санкт-Петербург, Россия), ежегодных заседаниях группы молодых ученых «Научный авангард» (2017-2020, Москва, Россия), расширенном заседании Экспертного совета Российского глаукомного общества (2020, Москва, Россия).

Апробация диссертации состоялась 24.12.2020 г. на расширенном заседании кафедры оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ РФ (протокол №5). Материалы диссертации представлены в 20 научных работах, в том числе 18 статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части (глав «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», 4-х глав результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Диссертация содержит 28 таблиц и иллюстрирована 9 рисунками. Список литературы включает в себя 219 источников, из них 45 отечественных и 174 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология первичной открытоугольной глаукомы

Глаукома – группа хронических заболеваний глаза, различного генеза, характеризующаяся повышением уровня ВГД за пределы толерантного уровня, развитием ГОН, гибелью ганглиозных клеток сетчатки и снижением зрительных функций с возникновением типичных дефектов поля зрения. При отсутствии адекватного лечения возникает необратимая потеря зрительных функций и ухудшение качества жизни пациента [106, 118].

В большинстве регионов России глаукома занимает 1-е место среди причин инвалидности вследствие офтальмопатологии [17, 23]. Ежегодно глаукомой болеет 1 из 1000 человек в возрасте старше 40 лет. Неутешительная статистика слепоты и слабовидения вследствие глаукомы не имеет явных тенденции к снижению показателей, несмотря на появление новых препаратов, развитие диагностических технологий и новых подходов к лечению.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенной формой заболевания, на долю которой приходится от 72,3 до 96,1% среди всех форм глауком [88, 117].

Хронический, неуклонно прогрессирующий характер заболевания наличие сопутствующей патологии у пациентов, развитие толерантности к действию антиглаукомных препаратов, большое число факторов риска, низкая приверженность к лечению, недостаточная информированность пациентов о прогнозе и методах лечения их заболевания и высокая стоимость лечения обуславливает необходимость ранней диагностики и рационального подхода к стартовой терапии [186].

Основной целью лечения больных с глаукомой является сохранение зрительных функций, достижение терапевтического эффекта при минимальном числе препаратов (режимов) с минимумом побочных действий и обеспечение приемлемого качества жизни при доступных затратах [28].

Единственным доказанным способом стабилизации ГОН является снижение уровня ВГД, достигнутое с помощью медикаментозного, лазерного или хирургического лечения [11, 44]. За последние 20 лет лечебно-диагностический алгоритм не претерпел значимых изменений, не смотря на то, что появились новые классы антиглаукомных препаратов, стало востребованным направление бесконсервантной и комбинированной терапии, все более очевидной стала роль лазерных вмешательств, понимание целесообразности раннего (но щадящего, микроинвазивного) хирургического вмешательства.

1.2. Современные подходы к лечению первичной открытоугольной глаукомы (медикаментозное, хирургическое и лазерное лечение)

Для достижения целевого давления и минимизации суточных колебаний офтальмотонуса у больных глаукомой существует три основных метода лечения: медикаментозный, лазерный и хирургический.

Традиционно лечение ПОУГ начинают с местной гипотензивной терапии одним из препаратов первой линии выбора [43]. Выбор терапии должен зависеть от клинической картины болезни, наличия сопутствующих заболеваний и системных противопоказаний, прогнозируемой приверженности назначенному режиму при сохранении достаточного качества жизни. Кроме этого, не следует упускать из виду механизм действия препарата, его способность (доказанную возможность) понижать уровень ВГД до определенных значений, состояние глазной поверхности (ГП) и наличие сопутствующих глазных заболеваний, условия хранения (наличие консерванта) и стоимость такого лечения.

Для увеличения гипотензивного эффекта применение местных гипотензивных препаратов возможно в комбинации друг с другом, а также в сочетании с лазерными и хирургическими методами лечения.

При комбинированной терапии предпочтительно применение фиксированных комбинаций (ФК) [15].

Минимизация количества лекарственных средств помимо снижения уровня консерванта позволит оптимизировать режим применения, а значит, и повысить приверженность пациента к лечению [19, 38].

Нерационально применять препараты из одной фармакологической группы (два разных β -адреноблокатора (БАБ), два разных аналога простагландина (ПГ)). При выборе фармакологической группы следует учитывать наличие противопоказаний к применению лекарственных препаратов у пациента, их переносимость и безопасность, наличие консервантов, содержащихся в лекарственном препарате, особенно при длительном лечении.

С целью исключения тахифилаксии и побочных действий лекарственного препарата необходимо проводить плановую замену 2–3 раза в год на лекарственные средства из другой фармакологической группы. После назначения гипотензивных капель проводят контроль уровня ВГД и оценивают адекватность лечения, регулярно проводя исследование состояния диска зрительного нерва (ДЗН) и зрительных функций (при начальной стадии — 1 раз в 6 мес., при развитой и далеко зашедшей глаукоме — 1 раз в 3–4 мес.).

Первый назначенный препарат (режим) должен быть наиболее эффективным. Многочисленные исследования показали, что в качестве препаратов первого выбора у пациентов с ПОУГ целесообразно использовать ПГ и простамины [2].

Основным показанием для хирургического лечения у пациентов с ПОУГ является прогрессирование глаукомного процесса, невозможность достижения целевого давления на фоне медикаментозного лечения и/или лазерной хирургии, а также при несоблюдении пациентом рекомендаций врача. При этом техника оперативного вмешательства основывается на гипотензивной эффективности и минимизации осложнений хирургического лечения.

Основной целью хирургии глаукомы является достижение индивидуального целевого ВГД без дополнительного использования лекарственных средств. Гипотензивные препараты могут назначаться в том случае, если после операции целевое ВГД не было достигнуто [26].

1.3. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние глазной поверхности

1.3.1. Современные представления об этиологии и патогенезе роговично-конъюнктивального ксероза

Роговично-конъюнктивальный ксероз (РКК) или синдром «сухого глаза» (ССГ) входит в число наиболее распространенных офтальмологических заболеваний и является следствием разнородных причин, в частности местной и общей патологии, возрастного увядания организма, негативного влияния на поверхностные структуры глаза некоторых факторов внешней среды, систематического приема лекарственных препаратов и т. д. [33, 194]. Число пациентов, страдающих данной патологией, неуклонно растет. Так, если в 1998 г. РКК был диагностирован у 2 % населения земного шара, то в 2001 г. — у 10-15%, а в 2004 г составил около 63% [5].

По данным ряда авторов, признаки РКК можно встретить у 30-40% пациентов офтальмологического профиля, причем 12% из этих пациентов находятся в возрасте до 40 лет, а 67% старше 50 лет [7, 183].

В настоящее время принято рассматривать РКК как следствие снижения качества и/ или количества слезной жидкости на фоне нарушения стабильности прероговичной слезной пленки (ПСП) [8].

При ПОУГ местная гипотензивная терапия, является единственной доказанной эффективной стратегией лечения заболевания. Однако, длительное местное применение гипотензивных препаратов зачастую приводит к появлению симптомов воспаления, аллергическим реакциям, нарушению стабильности ПСП и другим клиническим проявлениями РКК [12]. Сведения о распространенности РКК среди глаукомных пациентов многочисленны, но весьма неоднородны [3, 4]. Необходимость длительного применения глазных капель (БАБ, М-холиномиметиков (ХМ), ПГ и др.), обычно содержащих консерванты, при ПОУГ способствует более частому изменению ГП у этой группы пациентов [6]. «Вторичный РКК» («ятрогенный сухой глаз»), индуцированный нарушением

качества и/или недостаточной стабильностью слезной пленки вследствие длительного местного и системного применения различных препаратов, а также неоднократных хирургических вмешательств [27, 93] негативно влияет на качество жизни пациентов, снижает работоспособность и комплаенс пациентов, приводит к прогрессированию симптомов заболевания, и необходимости длительного лечения [162, 164].

Распространенность глаукомы, необходимость длительной терапии с использованием готовых лекарственных форм делает актуальным изучение взаимосвязи между частотой развития РКК и длительностью местного гипотензивного лечения ПОУГ [40].

Erb S. et al. (2008) проведя крупномасштабное исследование в 900 центрах Германии с участием более 20 тысяч больных глаукомой, получили следующие данные: у женщин, страдающих ПОУГ, РКК встречается чаще, чем у мужчин (56,9% против 45,7%); частота РКК зависит от клинической разновидности ПОУГ (псевдоэксфолиативная, простая, пигментная); распространенность РКК у больных глаукомой растет с возрастом; РКК чаще встречается при использовании 3 и более местных гипотензивных препаратов (при псевдоэксфолиативной и пигментной глаукоме чаще необходима политерапия); тяжесть РКК прямо связана с продолжительностью глаукомы [105]. В то же время, данные исследования были проведены и у больных ПОУГ с нормализованным ВГД, которое было достигнуто на фоне применения местной гипотензивной терапии.

Ohtsuki Y. et al. (2001) изучили влияние глазных капель, содержащих различные БАБ на слезопродукцию и состояние эпителия роговицы на протяжении более трех месяцев. В результате у всех пациентов было выявлено достоверное уменьшение радиуса кривизны слезного мениска, свидетельствующее об уменьшении его объема ($p=0,0007$), снижение слезопродукции (по Schirmer O., $p=0,0042$), снижение толщины липидного слоя слезной пленки ($p=0,0270$) и времени ее разрыва ($p=0,0050$). Одновременно отмечено увеличение частоты и выраженности прокрашивания эпителия роговицы витальными диагностическими

красителями ($p=0,001$). Аналогичные данные (по результатам изучения осложнений от применения тимолола малеата) получили Nuzzi R. et al. (1998) [160].

Leung E.W. et al. (2008) среди пациентов с ПОУГ обнаружили РКК в 59-61 % (в зависимости от использованных методов диагностики) и продемонстрировали, что капли, содержащие консервант, в 2 раза чаще вызывают изменения роговицы [145]. Егоров Е.А. с соавт. (2009) отмечали появление признаков РКК у больных, получавших БАБ (0,5 % тимолол малеат), в 80,1 %, а при применении комбинированного препарата Фотил (Сантен АО, Китай), содержащего также пилокарпин (являющийся стимулятором слезопродукции), - только в 48,6 % [14].

1.3.2. Консерванты и вторичный роговично-конъюнктивальный ксероз

Как известно, большинство глазных капель, кроме активных агентов, содержат вспомогательные вещества и консерванты. Все они могут иметь местные и системные побочные эффекты, вызывать дискомфорт, что является основным препятствием их длительного применения [58]. По данным Wilson F.M. (1983) 13% побочных эффектов глазных капель представляют собой реакцию на консервант и около 80% из них носят токсический характер. Появление дискомфорта после закапывания при кажущемся отсутствии положительного эффекта зачастую приводит к нерегулярным инстилляциям [152, 176].

Наиболее распространенным среди консервантов является бензалкония хлорид (БХ). Он входит в состав большинства готовых лекарственных форм, применяемых для местной терапии глаукомы, включая ПГ, БАБ, ингибиторы карбоангидразы (ИКА), селективные симпатомиметики (АМ). БХ в мультидозовых глазных растворах используют в концентрации 0,01 % (от 0,004 до 0,02 %). По статистике, 84 % глаукомных больных применяют глазные капли с консервантами (БХ+), 13 % - без консервантов (БХ-) и 3 % - комбинацию капель (БХ+ и БХ-). Субъективные признаки РКК (жжение, ощущение инородного тела, сухость, зуд) при использовании капель, содержащих БХ, встречаются более чем в 2 раза чаще, а при переводе больных на капли без БХ состояние ГП значительно улучшается, что подтверждено опросником ИПГП (англ. Ocular Surface Disease Index, индекс

патологии глазной поверхности), временем разрыва слезной пленки (ВРСП), тестом Ширмера [73, 148, 172].

В проспективном двойном слепом рандомизированном активно контролируемом многоцентровом исследовании состояния глазной поверхности у 678 пациентов, получавших БХ+ латанопрост или БХ– травопрост (Travatan Z ®), через 3 месяца ИПГП был значительно ниже в группе, получавшей бесконсервантный препарат, и 47,9 % больных БХ+ группы для улучшения состояния глазной поверхности были переведены на БХ-травопрост [167]. Fechtner R.D. et al. (2010) нашли признаки РКК у 48,4 % больных ПОУГ, получавших гипотензивную терапию. ИПГП значительно отличался в зависимости от наличия или отсутствия РКК и был значимо выше у тех пациентов, кто получал несколько препаратов одновременно [184].

Негативные эффекты БХ складываются из трех основных действий, приводящих к появлению субъективных и объективных признаков РКК: 1) он обладает свойствами детергента, вступающего в реакцию с липидами слезной пленки; 2) непосредственно повреждает эпителий роговицы и конъюнктивы; 3) вызывает иммуноаллергические реакции [161, 219]. Обширность токсического действия БХ на ГП связана с разрушением клеток и межклеточных соединений путем эмульсификации липидов (как основного компонента клеточной оболочки) [165]. Вследствие персистенции в клеточных мембранах его токсичность замедлена и пролонгирована [87]. В сравнительном клиническом исследовании эффективности и переносимости латанопроста, травопроста и тафлупроста, содержащих соответственно 0,02, 0,015 и 0,005 % БХ, травопрост оказал наибольший гипотензивный эффект, но привел и к наибольшему числу нежелательных явлений, а минимальный эффект «раздражения» глаз был при использовании тафлупроста [1]. У больных, имевших в анамнезе аллергический конъюнктивит и получавших латанопрост, выявлено больше субъективных и объективных признаков изменения ГП, чем при применении тимолола, что может быть связано как с большей концентрацией БХ в нем, так и с необходимостью закапывания перед сном, что усиливает его токсичность [126].

1.3.3. Влияние бензалкония хлорида на конъюнктиву, роговицу и слезную пленку

ПСП выполняет функцию защиты, увлажнения и трофики структур глазной поверхности, а ее гомеостаз обеспечивается гормональными и нейрональными механизмами [201]. Любые нарушения регуляции или изменения в составе ПСП могут привести к запуску механизмов, приводящих к каскаду нарушений функции слезопродукции, к воспалительным реакциям, а в дальнейшем - к деструкции добавочных слезных желез и эпителия конъюнктивы [61, 211]. В 1977 г. Holly et F.J. al. была дана концепция трехслойной структуры ПСП, устойчивость и непрерывность которой между мигательными движениями является ее важнейшей химической характеристикой и определяет функционирование слезного аппарата [124, 125]. Наружный липидный слой вырабатывается мейбомиевыми железами век и железами Цейса и представлен полярными и неполярными липидами. Этот слой выполняет барьерную функцию между внешней средой и глазом, снижает поверхностное натяжение слезной жидкости, замедляет испарение воды с глазной поверхности на 90–95 %, осуществляет защитную функцию, регулирует процесс теплоотдачи [65, 162]. БХ, обладая свойством детергента, усиливает испарение и вызывает нестабильность ПСП. Этот эффект был описан Burstein N.L. в 1985 году, а в дальнейшем подтвержден другими исследованиями [60, 66]. На здоровых добровольцах было показано значительное укорочение неинвазивного ВРСП через 30 мин после инстилляций тимолола, содержащего БХ, в то время как тимолол без консерванта не имел такого эффекта. Под влиянием обеих форм тимолола (в большей степени БХ+тимололом) становилась положительной флюоресцеиновая проба [137]. При РКК меняется качественный и количественный состав ПСП [146, 156]. По мнению Kuppens E.V. et al. (1995), влияние БХ на основную слезопродукцию является незамедлительным, но обратимым, так как длительные инстилляционные не вызывают уменьшения слезопродукции, а перевод больных на капли без консервантов приводит к нормализации слезопродукции уже через 2 недели даже у тех, кто годами получал БХ-содержащие капли [95]. Но консерванту присущи не только эти непосредственные влияния, но и те, которые длительное

время не имеют яркой манифестации, поэтому могут быть упущены и вовремя не выявлены [20]. К одному из этих опосредованных воздействий относят снижение плотности бокаловидных клеток конъюнктивы, являющихся наиболее важным параметром, отражающим состояние муцинового слоя и ГП в целом. [98]. Arici M.K. et al. (2000) у больных ПОУГ, длительно получавших местное гипотензивное лечение, выявили значительное снижение данных теста Ширмера (базальной секреции) и ВРСП (недостаточность водного и липидного компонента) по сравнению с данными контрольной группы, а проведенная ими импрессионная цитология показала статистически значимое снижение плотности бокаловидных клеток, что проявлялось вторичной недостаточностью муцинового слоя [49, 147].

Модифицированное импрессионное цитологическое исследование конъюнктивы ГП пациентов с вторичным РКК на фоне длительных инстилляций БАБ, содержащих БХ, кроме уменьшения количества бокаловидных клеток в 2,6 раза, выявило: изменение формы клеток на полигональную, снижение количества эпителиоцитов, появление эксфолиативных чешуек, увеличение количества клеток с признаками альтерации в 2,1 раза, снижение в цитоплазме ШИК-положительных веществ. После взятия отпечатков и добавления к лечению препарата слезозаместительной терапии с саморазлагающимся консервантом через 4 недели отмечено увеличение количества бокаловидных клеток и ШИК-положительных веществ [45]. Инстилляции БХ+ препаратов вызывает также повышение соотношения ядро/цитоплазма в клетках конъюнктивы и увеличение количества моноклональных антител, что не обнаруживается в контрольной группе и в группе, получавшей не содержащие консервант препараты. Токсические эффекты БХ являются дозо- и времязависимыми [191]. Так, 0,05 и 0,1 % БХ вызывают немедленный лизис клеток конъюнктивальной культуры, в то время как 0,01 % БХ и его различные разведения приводят к пролонгированной запрограммированной клеточной гибели, т.е. к апоптозу со всеми характерными его признаками (сморщиванием и фрагментацией ядра и самой клетки, конденсацией хроматина по периферии ядра, выработкой апоптотических маркеров Apo 2,7 и др). Эти изменения происходят в 24–72 ч. и являются дозозависимыми. Вместе с тем, на

органотипической трехмерной роговичной эпителиальной модели было показано, что токсичность 0,1 % БХ проявляется снижением жизнеспособности клеток до 66 %, а при использовании БХ в концентрациях, сопоставимых с коммерчески доступными офтальмологическими препаратами (<0,025 % БХ), не было выявлено различий в токсическом влиянии по сравнению с физиологическим раствором [140, 170]. Сравнение действия различных концентраций БХ в эксперименте на кроликах показало, что использование 0,1 % раствора дважды в день приводит к патологическим изменениям ГП животных, схожим с РКК у человека, — дефициту водного (по данным теста Ширмера) и муцинового (уменьшению плотности бокаловидных клеток и, как следствие, снижению секреции муцина и недостаточности специфичного для них протеина М С5АС) компонентов ПСП уже к 7 дню, а применение больших концентраций и учащение инстилляций вызывают серьезные изменения ГП, такие как язва роговицы, васкуляризация и рубцевание, типичные для химических ожогов [47]. Значительная потеря бокаловидных клеток по сравнению с контролем сохраняется более 3 недель после отмены воздействия БХ [188]. Оценивая изменения конъюнктивы методом импрессионной цитологии, выявлено, что монотерапия вызывает меньше конъюнктивальных изменений, чем комбинирование глазных капель. Длительное одновременное использование нескольких антиглаукомных препаратов вызывает метаплазию конъюнктивального эпителия, степень которой достоверно зависит от их количества и комбинации [62]. БХ разрушает роговичный эпителиальный барьер, увеличивает проницаемость роговицы и проникает в глубокие слои глаза. Роговичный эпителий у больных РКК находится под воздействием двух факторов одновременно: недостаточности ПСП и частого закапывания глазных капель. Через 45–60 минут после закапывания флуоресцеина проницаемость эпителия роговицы у лиц с РКК без лечения увеличивается в 2,8-3 раза, а у пациентов, использующих искусственные слезы с БХ, - в 3,1 раз, по сравнению с контролем [112, 119]. Эти данные согласуются с наблюдениями De Jong et al. (1994) об уменьшении роговичной проницаемости на 27 % и увеличении аутофлуоресценции на 6% после перевода пациентов с БХ+тимолола на БХ–тимолол [213]. Воздействие 0,01 % БХ

на эпителий роговицы кроликов оценивали через определенные интервалы времени при помощи электронного микроскопа. Через 30 и 60 минут выявили максимальную потерю микроворсинок и межклеточных контактов, повреждение плазматической мембраны, а также десквамацию двух поверхностных слоев эпителия [178]. Конфокальная микроскопия позволила установить, что длительное использование гипотензивных препаратов вызывает снижение количества и плотности роговичных суббазальных нервных волокон, но не влияет на плотность или вид эндотелиоцитов роговицы по сравнению с контролем [24].

1.3.4. Консервант-индуцированные иммунологические реакции и биохимические процессы

БХ влияет на состояние клетки не только как липофильное соединение, приводящее к нарушению целостности мембран, а затем и к гибели клетки. БХ включается и в биохимические процессы, нарушая обмен веществ, приводя к определенным патогенетическим сдвигам. На модели генной экспрессии у крыс показано, что уже через 30–60 мин после местного воздействия тимолола, латанопроста, унопростона, содержащих БХ, и различных концентраций чистого БХ, в эпителиальных клетках роговицы и конъюнктивы обнаруживается матричная РНК ранних генов *c-Fos* и *c-Jun*, которые представляют собой факторы транскрипции, участвующие в пролиферации и росте клеток, и являющиеся клеточными протоонкогенами. В то же время воздействие тимолола и чистого БХ, в отличие от латанопроста и унопростона, не приводит к индукции циклооксигеназы, являющейся ключевым ферментом в биосинтезе простагландинов и запуске воспаления [170]. Но БХ способствует активации липооксигеназы, запускающей второй путь метаболизма арахидоновой кислоты (липооксигеназный) с синтезом лейкотриенов, образующих медленно реагирующую субстанцию анафилаксии [96]. Известно, что Ca^{2+} зависимые ионные каналы выполняют важные функции в регуляции объема жидкости, трансмембранном транспорте ионов и стабилизации мембранных потенциалов, участвуют в поддержании рН клеток. БХ ингибирует эти каналы и транспорт ионов Cl^- и HCO_3^- через них, тем

самым нарушая стабильность мембраны и осморегуляцию клетки [55]. АТФ-опосредованные пуриnergические сигнальные пути играют значительную роль в механизмах, ответственных за повышение уровня циркулирующих цитокинов и гибель клеток путем апоптоза и цитолиза. БХ является одним из агонистов P2X7 пуриновых рецепторов конъюнктивального и роговичного эпителия, активация которых повышает проницаемость клетки для Ca^{2+} , Mg^{2+} и крупных органических ионов, приводит к высвобождению цитокинов (IL-1, TNF α , IL-8), тем самым проявляя воспалительный и токсический эффекты. Такое же воздействие БХ оказывает и на клеточную популяцию хрусталика и сетчатки [100]. Подкожное введение скополамина мышам, содержащихся в сухом помещении под постоянным сквозняком, приводит к появлению экспериментального РКК. У мышей без дефицита IL-1-рецепторов-1 в ответ на это происходит выброс IL-1, а затем и индукция других цитокинов и дефензинов, что вызывает воспалительный ответ ГП [134]. Уровень IL-6, в отличие от TNF α , ассоциирован с тяжестью РКК и коррелирует с состоянием ПСП и ГП [135]. Уровень интерлейкинов, за исключением IL-8, вне зависимости от наличия БХ в глазных каплях, высок у всех пациентов, страдающих глаукомой. А IL-8 повышается у больных, получающих несколько препаратов с БХ [82]. Так, содержание TNF α в слезе больных глаукомой достоверно превосходит таковое в слезной жидкости здоровых лиц в среднем в три раза [35]. При повышении концентрации IL-17 в слезной жидкости более 300 пкг/мл (при норме в среднем 50 пкг/мл) увеличивается вероятность избыточного рубцевания в зоне операционного вмешательства [20]. При исследовании влияния антигистаминных и противовоспалительных глазных капель с консервантом на выработку интерлейкинов и стимулированной γ -интерфероном молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 выявили, что наличие БХ приводит не к уменьшению (что подразумевается при применении противоаллергических и противовоспалительных средств), а к увеличению экспрессии ICAM-1, проявлению токсических и прооксидативных эффектов и модулированию иммунно-воспалительного ответа конъюнктивальных клеток и морфологическим изменениям роговицы подопытных мышей [75, 76]. Как известно, HLA-DR

(антиген лейкоцитов человека) является главным комплексом гистосовместимости, или трансплантационным антигеном, маркером иммунной стимуляции и уровня воспаления, с помощью которого осуществляется презентация чужеродного антигена для последующего распознавания лимфоцитарным рецептором. В своем исследовании Pisella P.J. et al. (2004) изучили экспрессию маркеров воспаления, таких как HLA-DR, ICAM-1, и MUC5AC-связанную продукцию муцина с использованием импрессионной цитологии, на образцах конъюнктивы, полученной от серии здоровых лиц и от пациентов с глаукомой, лечившихся как минимум в течение 1 года латанопростом с 0,02 % БХ, или тимололом с 0,01 % БХ, или тимололом без консерванта. Латанопрост проявил меньший токсический эффект, чем тимолол с консервантом, и оба препарата оказались менее токсичными, чем БХ, что, по мнению авторов, свидетельствовало о потенциально большем защитном эффекте ПГ от токсичности БХ, по сравнению с БАБ. Подобных изменений при использовании тимолола без консерванта выявлено не было [84]. Vaudouin C. et al. (2008) при исследовании конъюнктивальных клеток, взятых с помощью импрессионной цитологии, нашли повышение HLA-DR как при монотерапии глаукомы препаратами различных групп с разным содержанием консерванта, так, особенно, при политерапии глаукомы, а также, независимо от вида лечения, значительное повышение количества хемокинов CCR5 и CCR4, являющихся стимуляторами T-helper 1 и T-helper 2 лимфоцитов [210]. К CCR5 «привязаны» хемокины CCL4 и CCL5, высокий уровень которых наблюдается в глазах с РКК без наличия глаукомы [149]. Жизнедеятельность любой нормальной клетки в обычных условиях сопровождается аутофагией, с помощью которой клетки избавляются от ненужных органелл или белков. Аутофагия индуцируется голоданием, а также окислительным или токсическим стрессом. БХ специфически активирует каспаза-зависимый и каспаза-независимый путь аутофагии, вызывая митохондриальное высвобождение индуцирующего апоптоз фактора и образование характерных аутофагосом-аутолизосом [90]. Эти исследования показывают, что воспалительные механизмы в комбинации с аллергией и цитотоксичностью свидетельствуют о

комплексной реакции ГП у больных глаукомой, получающих длительное консервативное лечение.

1.4. Влияние местной гипотензивной терапии на течение послеоперационного периода

По данным литературы, к факторам неудачи при трабекулэктомии относят: возраст, расу, АГО, диабет, тип глаукомы и предшествующее применение антиглаукомных препаратов [200]. В 2008 г. Европейское глаукомное общество включило длительное использование местных гипотензивных препаратов в перечень факторов риска неудачных исходов хирургии глаукомы [10, 128]. Однако, некоторые авторы обращают внимание, что данные литературы о влиянии местного лечения глаукомы на исход фильтрационной хирургии датируются эпохой, предшествующей интраоперационному применению антимераболитов. Модулирование раневого процесса антимераболитами увеличило частоту успеха операций и уменьшило неблагоприятные эффекты местных антиглаукомных препаратов, позволяя формировать длительно функционирующие фильтрационные пути (ФП) [121, 141].

1.4.1. Влияние предшествующего лечения на исходы антиглаукомных операций

Многоцентровые клинические исследования доказывают высокую чувствительность ПСП к применению местных гипотензивных препаратов, характеризующихся разрушением липидного слоя, а точнее его эмульгированием, не восстанавливаемого при морганиии, снижением количества бокаловидных клеток, изменениями муцинового и водянистого слоев [114, 175]. Группа ученых из Италии (2012) провела анализ изменения белков ПСП (lysozyme C, Lipocalin-1, Protein S100, Immunoglobulins, Prolactin Inducible Protein) и подтвердила снижение их уровня при применении антиглаукомных капель. Авторы предполагают, что подобные изменения являются благоприятным фоном для воспалительных реакций [91]. В

дальнейшем было установлено, что значимое ухудшение качества ПСП возникает при использовании двух и более местных гипотензивных препаратов. В исследовании, проведенном в Мексике (2015), выявлено, что чувствительность ГП снижается под влиянием антиглаукомной терапии, данные изменения были наиболее выражены у группы, получавшей тимолол-содержащие препараты. При этом, четкой зависимости изменения чувствительности ГП от кратности инстилляций не наблюдалось [81]. Снижение качества слезной пленки индуцирует патологические изменения роговицы (точечный кератит, присутствие бокаловидных клеток на поверхности роговицы) [70, 129]. Изменения морфологии роговицы, под влиянием местной гипотензивной терапии, оценивали у 55 пациентов с помощью спектральной микроскопии, срок наблюдения составил 6 лет. Ученые пришли к выводу, что плотность эндотелиальных клеток на фоне гипотензивных капель существенно не изменилась, но плотность суббазального нервного сплетения снизилась [97]. В Японии (2016) были опубликованы результаты исследования о влиянии латанопроста и дорзоламида на эндотелий роговицы, выявлено, что плотность клеток эндотелия в изучаемой и контрольной группах не различалась. Однако, в обзоре изменений роговицы при глаукоме Университета штата Айова, США (2018), говорится о том, что с молекулярной точки зрения изменения эндотелия возможны, местная гипотензивная терапия приводит к увеличению концентрации межклеточного кальция, провоцирует высвобождение лактатдегидрогеназы (маркера клеточного лизиса). Интересно, что пациенты с глаукомой после пересадки роговицы имеют такую же состоятельность трансплантата (при сроке наблюдения 5 лет), как и пациенты без глаукомы [116]. Для оценки влияния длительной местной гипотензивной терапии на структуру конъюнктивы группа ученых изучала плотность эпителиальных клеток, древовидных клеток и выраженность субэкваториального фиброза. В ходе анализа данных 80 человек, было выявлено снижение числа бокаловидных клеток, и увеличение количества древовидных клеток, ответственных за секрецию цитокинов и иммунный ответ. Изменения были максимальны в группе комбинированной терапии. Субэпителиальный фиброз коррелировал с

продолжительностью лечения. Так же отмечено, что в группе монотерапии ПГ фиброз конъюнктивы был минимальным [89]. ФК бринзоламид + тимолол, при сроке наблюдения 4 недели, не вызвала патологических изменений ГП. Мосан М.С. et al. (2016) установили, что наибольшая степень снижения функции мейбомиевых желез наблюдалась именно в группе монотерапии ПГ. Аналогичные данные были получены позже и в Южной Корее (2018) [56]. В то же время интересно отметить, что в исследовании университета G. d'Annunzio (Италия, 2013), было выявлено увеличение количества бокаловидных клеток на фоне применения ПГ без консерванта [83].

В ходе ряда исследований также установлено, что изменения ГП зависят от наличия консерванта в составе капель [169, 185] и количества используемых препаратов [61], а прекращение инстилляций существенно снижает выраженность клинических проявлений и местного дискомфорта [202]. Кроме того, имеются данные о снижении эффективности АГО, а также о повышенном риске развития катаракты после продолжительного использования местных гипотензивных препаратов [57]. Опубликованы данные о развитии субконъюнктивального фиброза, обусловленного увеличением количества фибробластов в субэпителиальной строме вследствие повышения числа провоспалительных клеток у пациентов, длительно получавших местную гипотензивную терапию. Показано, что продолжительные инстилляции гипотензивных препаратов могут провоцировать укорочение сводов конъюнктивы [113], приводящее к выраженным рубцовым изменениям конъюнктивы и помутнению роговицы [212]. Так, в 1990 г. Lavin M. установил, что частота успешных исходов трабекулэктомии отрицательно коррелирует с длительной местной гипотензивной терапией ($p < 0,001$) [207]. В свою очередь проф. Шмырева В.Ф. (1993) отметила, что при глаукоме в 1,5 раза чаще встречаются патологически изменённые сосуды и в 2 раза чаще признаки фиброза межклеточного матрикса, чем у пациентов с возрастной катарактой [21]. В дальнейшем Broadway D. (1994), оценивая влияние различных антиглаукомных препаратов, использовавшихся в течение долгого времени, на состояние конъюнктивы и исходы хирургии фильтрующего типа, показал, что между

количеством применяемых препаратов и продолжительностью лечения, выраженностью инфильтрации конъюнктивы воспалительными клетками и фибробластами, и риском неудачного исхода фильтрующей хирургии существует чёткая взаимосвязь [190]. В дальнейших исследованиях ученые установили, что отмена местной гипотензивной терапии и назначение местных стероидов за 4 недели до трабекулэктомии уменьшает воспаление конъюнктивы и улучшает прогноз хирургии [50, 64]. Breusegem С. (2010) сообщил, что применение противовоспалительных препаратов до операции (стероидов и в меньшей степени нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) уменьшает местное воспаление и снижает частоту неудач при СТЭ, а так же количество гипотензивных препаратов в послеоперационном периоде. Позже (2010), рандомизированное клиническое исследование продемонстрировало значительное улучшение результатов СТЭ на глазах, получавших местную терапию стероидами (фторметолоном), либо НПВС (кеторолаком) в течение 30 дней до операции по сравнению пациентами, получавшими плацебо [181]. Однако, стоит отметить, что проведенное Detry-Morel M.et al. (1995) исследование о влиянии местного лечения на результат СТЭ не выявили достоверной связи гипотензивного успеха хирургии, как с предоперационной подготовкой в виде закапывания флуорометолона в течение 1 месяца (с целью улучшения исхода операции), так и с количеством и длительностью инстилляций гипотензивных средств (моно- или политерапией) [94]. При ретроспективном анализе (2012 год) результатов СТЭ, проведённой на 797 глазах (634 пациента), за период наблюдения в 4 года, было установлено что успех операции зависел от применения антимаболитов, их концентрации во время операции (митомицина-С (ММС) и уровня ВГД до операции. Количество местных гипотензивных препаратов, применяемых до операции, оценили как фактор риска неуспеха хирургии. Возраст и предшествующая АГО не влияли на успех хирургии [143]. Также в 2012 году опубликованы результаты ретроспективного исследования (срок наблюдения составил 20 лет), целью которого было определить эффективность трабекулэктомии и изучить связь между результатом хирургии и факторами риска. Всего под наблюдением находилось 234

пациента (330 операций СТЭ), успех оценивали по уровню ВГД и количеству местных гипотензивных препаратов в послеоперационном периоде. Установлено, что неудачный исход трабекулэктомии наблюдался у молодых пациентов и при воспалительной глаукоме. У пациентов, которые применяли 2 или более местных гипотензивных препарата как до операции, так и после, риск неудачи АГО и слепоты был выше. Хотя в ходе другого ретроспективного исследования при анализе 215 глаз с ПОУГ не было установлено статистически значимого влияния количества местных гипотензивных препаратов и сроков местного гипотензивного лечения на успех хирургии. При более детальном анализе, установлено, что применение комбинации БАБ и ИКА до операции повышает эффективность хирургии, тогда как использование только БАБ ухудшает прогноз. Следует отметить, что негативное влияние БАБ, не подтвердилось статистически [92]. Ariturk N. et al. (1997) изучали влияние гипотензивных препаратов по биоптатам конъюнктивы, полученным во время АГО. В ходе патогистологического анализа при помощи световой микроскопии не выявлено патологических изменений в группе, получавшей местную гипотензивную терапию (1 препарат (БАБ), 2 препарата (БАБ + АМ или БАБ + миотик) или 3 препарата (комбинацию БАБ + АМ + миотик) в течение 2 и 12 месяцев, а в группе, получавшей местную гипотензивную терапию более 12 месяцев наблюдалось увеличение числа лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов и фибробластов, указывающее на субконъюнктивальное воспаление [206]. Исследование биоптатов конъюнктивы и теноновой капсулы больных, находившихся на длительном лечении двумя и более препаратами, выявило значительное увеличение количества воспалительных клеток и резкое снижение бокаловидных клеток по сравнению с биоптатами, полученными от больных, прооперированных непосредственно после постановки диагноза [193].

При изучении влияния различных факторов на состояние трабекулярной сети у пациентов с ПОУГ с помощью компьютерного топографического анализа, выявлено, что длительная медикаментозная терапия не влияет на просвет Шлеммова канала. Длина внутренней стенки канала была значительно уже в глазах

с проведенной ранее операцией фильтрующего типа ($p=0,03$), но не в глазах, получавших большое количество местных гипотензивных препаратов ($p=0,17$). В тоже время тенденция к сокращению длины внутренней стенки Шлеммова канала наблюдалась при сочетании у пациентов длительного анамнеза заболевания с высоким уровнем ВГД ($p=0,027$) [133]. Неуспех СТЭ в течение 6 месяцев в обоих глазах сопровождался длительным анамнезом, большим количеством капель.

1.4.2. Иммуноцитологические методы в прогнозировании успеха антиглаукомных операций

Известно, что воспалительный процесс конъюнктивы, провоцирующий субконъюнктивальный фиброз, может вызвать склерозирование и, тем самым, ухудшить прогноз хирургии [59]. Baudouin С. (1994) с помощью иммуноцитологических методов оценивал экспрессию маркеров воспаления в конъюнктиве. Установлено, что у пациентов, которые получали длительную местную медикаментозную терапию экспрессия провоспалительных антигенов HLA-DR и CD23 (низкоаффинного рецептора IgE) была выше. При этом взаимосвязи с конкретным гипотензивным препаратом или их комбинациями выявлено не было [109]. В более позднем гистологическом исследовании (Baudouin С., 2002) определялась выраженность воспаления в эпителии конъюнктивы посредством импрессионной цитологии, и было установлено, что инстилляцией НПВС подавляют воспалительный процесс в предоперационном периоде (снижается экспрессия человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-DR), но корреляции с частотой успешных исходов хирургии выявлено не было [103].

По данным Hong S. (2006), местная гипотензивная терапия обуславливает увеличение численности клеток, подвергшихся метаплазии [99]. При наблюдении 30 пациентов после проведенной АГО и предшествующей ей длительной местной гипотензивной терапии установлено, что воспалительные факторы во влаге передней камеры и конъюнктиве (IL- 8, IL-1 β , IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли (TNF- α) и IL-12, HLA-DR) были повышены. При сроке наблюдения 3 месяца отмечено, что неудача АГО сопровождалась высоким уровнем TNF- α и IL-6, в то

время как уровень HLA-DR не влиял на успех хирургии. Исследователями был сделан вывод, что именно высокий уровень TNF- α и IL-6 в ВГЖ может поддерживать воспаление после операции, тем самым ухудшая прогноз хирургии [86].

В дальнейшем (2014), при длительном послеоперационном наблюдении (24 месяца (28 глаз), подтверждено, что уровень маркера воспаления HLA-DR и количество нейтрофилов не влияют на успех СТЭ [177]. Было подтверждено, что у пациентов, получавших местную гипотензивную терапию уровень экспрессии HLA-DR был значимо выше как до операции, так и через 6 месяцев после; что, по мнению авторов, указывает на высокую вероятность фиброзных изменений в зоне операции [127].

В то время как, в работе, посвящённой изучению цитокинов, содержащихся в слезе, установлено, что у пациентов, получавших местную гипотензивную терапию, наблюдался высокий уровень медиаторов воспаления (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1)). Чем дольше пациенты получали местные, БХ содержащие, гипотензивные капли, тем выше был уровень MCP-1. Так же отмечено, что чем выше был уровень MCP-1, тем хуже был успех операции. Но связи между количеством местных гипотензивных препаратов и риском послеоперационных осложнений выявлено не было, а на успех СТЭ влияли именно сроки местной терапии (БХ содержащей), а не количество капель [203].

В ходе ряда исследований была дана оценка гистологических изменений конъюнктивы вокруг фильтрационной подушки. Так, по данным Shield M. (1993), конъюнктивальный эпителий имеет нерегулярную толщину и содержит множество внутриэпителиальных микрокист [72]. Сообщается о так называемом спонгиозе эпителия конъюнктивы, при котором между эпителиальными клетками чётко визуализируются свободные пространства [180] и водянистая влага может проходить через конъюнктиву.

Поэтому микрокисты рассматривали в качестве благоприятного прогностического фактора для хорошего функционирования ФП, поскольку предполагали, что они могут играть роль каналов для пассажа водянистой влаги [179]. В дальнейшем, при помощи импрессионной цитологии с использованием

методики иммунофлуоресценции и конфокальной микроскопии Amar N. (2008) продемонстрировал, что в поверхностном слое ФП присутствуют многочисленные бокаловидные клетки с характерными морфологическими изменениями, но растворимый муцин (MUC5AC) либо отсутствует вообще, либо присутствует в очень малом количестве, в то время как, бокаловидные клетки на границе фильтрационных подушек прокрашиваются более гомогенно.

Эти «пустые» клетки, по-видимому, соответствуют микрокистам, визуализируемым клинически или посредством конфокальной микроскопии *in vivo*, причём их численность в поверхностных слоях нефункционирующих ФП.

Следовательно, отсутствие бокаловидных клеток и/или микрокист является прогностическим фактором неудачного исхода фистулизирующей хирургии [111].

1.4.3. Роль состояния фактора роста эндотелия сосудов в прогнозировании успеха антиглаукомных операций

Установлено, что в процессах постоперационного заживления раны при хирургии глаукомы играет роль и VEGF (англ. vascular endothelial growth factor, фактор роста сосудов). В частности, доказана эффективность анти-VEGF терапии в снижении процесса избыточного рубцевания после АГО [197].

В 2013 году группа ученых при изучении соотношения уровня HLA-DR с размером фильтрационной подушки, установила, что уровень HLA-DR и воспалительных клеток в глазах с успешной и провальной АГО не отличался.

Кроме того, не выявлено разницы в успехе хирургии при приеме местных гипотензивных препаратов, стероидов и предшествующей АГО. Успех СТЭ зависел от степени васкуляризации ФП, но не от уровня маркеров воспаления. Авторы связывают наличие субклинического воспаления непосредственно с хирургической манипуляцией и формированием альтернативных путей оттока ВГЖ [85].

1.4.4. Влияние консерванта в составе местных гипотензивных препаратов на успех антиглаукомных операций

БХ относится к группе антисептических лекарственных средств, присутствует в 80 процентах глазных капель, в качестве консерванта применяется в офтальмологии с 40-х годов. Благодаря его наличию возможно использовать глазные капли в течение месяца после вскрытия флакона. Однако, БХ приводит к увеличению межклеточного пространства, накапливается в клетках эпителия за первые 48 часов, при том, что период его полувыведения составляет 20 часов [198]. Таким образом, у пациентов, инстиллирующих капли более 1 раза в день, БХ в структурах глазной поверхности присутствует постоянно, оказывая токсический эффект [166].

Существует большое количество данных, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии консерванта в составе капель на состояние ГП, при этом доказано, что их длительное применение, приводит к гистологическим изменениям конъюнктивы (повышается количество и активность лимфоцитов, моноцитов, фибробластов и бокаловидных клеток). Подтверждено, что эти изменения могут способствовать развитию рубцевания ФП [168] и снижать эффективность трабекулэктомии [115]. Ретроспективное исследование с участием 26 пациентов с глаукомой, перенесшими трабекулэктомию, показало, что используемая в настоящее время предоперационная подготовка имеет ряд потенциальных недостатков [110, 142].

При исследовании биоптатов конъюнктивы пациентов, длительно (более 3 лет) инстиллирующих несколько гипотензивных препаратов, получены разнородные данные. Одни авторы считают, что местная гипотензивная терапия не приводит к воспалению и фиброзу конъюнктивы [209]. В ходе исследований показано, что консерванты способны вызывать кератинизацию эпителия конъюнктивы и инфильтрацию области лимба и стромы воспалительными клетками (лимфоцитами, макрофагами, тучными клетками и фибробластами), что влияет на течение послеоперационного периода, приводя к рубцеванию и снижению успеха операции [122, 199]. Так, например, закапывание в течение 6

месяцев БАБ (метипранолола), содержащего БХ, привело к активации субэпителиальных фибробластов, накоплению коллагена и утолщению базальной мембраны конъюнктивы. Эти эффекты отсутствовали при использовании БАБ без консерванта [150]. Исследование с применением иммуногистохимического анализа показало, что длительные инстилляции (10 недель) латанопроста и бримонидина приводят к статистически значимому увеличению фибробластов по сравнению с группой контроля (инстилляцией солевого раствора) [205]. А при анализе реакции со стороны лимфоидной ткани установлено, что инстилляцией БХ-содержащих капель сопровождалась воспалительной клеточной инфильтрацией интрафолликулярных слоев [79]. Ингибирующее влияние БХ (как отдельно, так и в составе ПГ) на рост и пролиферацию культуры фибробластов теноновой капсулы и конъюнктивы человека проявлялось признаками апоптоза и имело дозозависимый эффект (было наименьшим под влиянием бесконсервантного тафлупроста и травопроста с поликвадом), подавление клеток сохранялось даже после периода «покоя», что указывает на его необратимость. Тогда как увеличение количества воспалительных клеток и фибробластов после длительной местной гипотензивной терапии авторы связывают с хроническим воспалением вследствие раздражающего воздействия капель [130].

Boimer С. и Virt С.М. (2013) в ходе ретроспективного исследования изучали влияет ли БХ на успех СТЭ, подсчитав количество капель, содержащих БХ, которые пациент получает за день (с поправкой на различные концентрации БХ в разных каплях), установили, и что пациенты с большим числом капель в день и большим содержанием БХ, имели более высокий риск неудачи СТЭ в раннем послеоперационном периоде [63]. В дальнейшем, при сравнении двух подходов: применение до операции ФК дорзоламид/тимолол без консерванта и периода «покоя» (авторы представили его в виде: дексаметазон местно и ацетазоламид внутрь) в течение месяца перед операцией. Не было установлено статистически значимой разницы в успехе СТЭ (- 8,12 мм рт.ст. по сравнению -8,30 мм рт.ст.; разница: 0,18; 95% ДИ от -1,91 до 2,26, $p=0,8662$). Схожие результаты были получены и через шесть месяцев после хирургии (-9,13 мм рт ст против -9,06 мм рт

ст; $p=0,9401$). В обеих группах не было различий по размеру фильтрационной подушки, числу введения пять фторурацила (5-ФУ), нидлинга. Таким образом, был сделан вывод, что ФК дорзоламид/тимолол, не содержащая консервант, по безопасности сравнима с ацетазоламидом и стероидами, используемыми местно [102]. В ходе морфологического исследования биоптатов конъюнктивы пациентов, получавших тафлупрост без консерванта и латанопрост, и травопрост, содержащих БХ, сохранность структуры конъюнктивы наблюдалась в случае бесконсервантной терапии [16]. В настоящее время нет однозначно достоверных данных, что БХ в составе капель влияет на успех фильтрационной хирургии. Но для тех, пациентов, которым с высокой долей вероятности потребуется хирургия рекомендуют уменьшать воздействие как местных препаратов, так и консервантов в их составе [198].

1.5. Пути снижения побочных эффектов консервативной гипотензивной терапии

Оптимизация состава глазных капель в виде уменьшения концентрации консерванта способствует сохранению ПСП, в меньшей степени вызывает нарушения суммарной слезопродукции и снижает риск развития РКК [11]. Полезным может оказаться и уменьшение размера капли [66] и кратности инстилляций до 1 раза в сутки [36].

В последнее время для снижения токсического воздействия консервантов и улучшения качества жизни больных глаукомой чаще используют комбинированные препараты. По мнению клиницистов, снижение частоты инстилляций положительно сказывается как на приверженности лечению, так и на состоянии ГП в связи с уменьшением вредного влияния консерванта [192]. Но дозозависимый токсичный эффект БХ все же сохраняется. Исследование *in vitro* ФК 0,5 % тимолола + 0,2 % бримонидина, содержащих в своем составе 0,005 % БХ, и 0,5 % тимолола + 2 % дорзоламида с 0,075 % БХ показало значительное снижение жизнеспособности роговичных и конъюнктивальных клеток при воздействии

обоих препаратов, хотя комбинация 0,5 % тимолола и 0,2 % бримонидина с консервантом проявила меньший цитотоксичный эффект [53].

Разработаны консерванты с низкой токсичностью, но лишь три из них входят в состав антиглаукомных глазных капель. Поликватерниум-1 (поликвад) является консервантом детергентного типа, представляет собой высокомолекулярный полимерный компонент. Отличительной особенностью его является большой размер молекулы, в связи с чем он не адсорбируется на поверхности. БХ приводит к выраженному повышению проницаемости всех эпителиальных слоев, вплоть до базального, а поликватерниум-1 практически не разрушает эпителиальный барьер роговицы, его влияние на проницаемость ограничивается поверхностными слоями эпителия [71].

В эксперименте на крысах, которые получали одинаковые концентрации (0,1 % и 0,5 %) БХ и поликватерниума-1 в виде ежедневных инстилляций, было показано, что даже высокие дозы последнего приводят к меньшему токсическому ответу ГП, чем БХ, хотя и оказывают негативное влияние на плотность бокаловидных клеток и, следовательно, продукцию слезной пленки по сравнению с контролем [78]. Стабилизированный оксихлорокомплекс (Purite) – оксидативный консервант, смесь из 99,5 % хлорита и 0,5 % хлората, которые при попадании в конъюнктивальный мешок превращаются в ионы натрия и хлора, кислород и воду, т.е. нормальные компоненты слезы. Проведенное в Германии (2009) крупномасштабное исследование с участием более 5 тысяч пациентов с РКК, получавших различные капли искусственной слезы и увлажнителей, одним из которых был optive (Аллерган, США) с purite, выявило высокую эффективность последнего в лечении РКК, хорошую переносимость, небольшой процент побочных действий [138]. При сравнении двух препаратов бримонидина (БХ+альфаган и альфаган-Р) первый значительно чаще вызывал субъективные жалобы и раздражение, и 85 % больных, получивших последовательно оба препарата, предпочли альфаган-Р [108]. Исследование, проведенное Noecker et al. (2004) по влиянию капель с различным содержанием БХ и с консервантом purite, показало больше роговичных изменений и конъюнктивальной клеточной

инфильтрации при использовании препаратов с высоким содержанием БХ. Purite и низкие концентрации БХ привели к меньшим изменениям [159]. SofZia представляет собой ионную буферную систему, состоящую из бората, сорбитола, пропилен гликоля и цинка и входит в состав препарата траватан Z (Alcon, США). После длительного закапывания белым кроликам один раз в день латанопроста с 0,02 % БХ, травопроста с консервантом sofZia и искусственной слезы без консерванта изменения роговичного эпителия и конъюнктивальное воспаление, индуцированные травопростом с sofZia, оказались наименьшими и были сравнимы с действием искусственной слезы без консерванта [139]. Сравнение влияния трех консервантов выявило лучшую выживаемость клеток роговичной и конъюнктивальной эпителиальной культуры и меньшую токсичность поликвода и sofZia по сравнению с БХ [52]. Однако, несмотря на полученную *in vitro* и *in vivo* меньшую цитотоксичность по сравнению с другими консервантами, ретроспективный анализ данных крупных исследований показал сопоставимую частоту случаев РКК у пациентов с глаукомой под влиянием траватана Z и латанопроста с БХ [132]. В последнее время в связи с накопившимися данными о значительном вредном влиянии длительного воздействия БХ появился ряд препаратов без консервантов [101].

Исследования по воздействию на культуру клеток конъюнктивы *in vitro* четырех аналогов простагландина F2 α (БХ+латанопроста, БХ+травопроста, БХ+биматопроста и БХ–тафлупроста) обнаружили очень низкие проапоптотные, пронекротические и прооксидативные эффекты БХ–тафлупроста в сравнении с остальными препаратами [131]. Похожее исследование, проведенное на монослой роговичных клеток, также выявило низкие токсические эффекты БХ–травопроста по сравнению с БХ+латанопростом [218]. Liang H. et al. (2008), используя импрессионную цитологию, иммуногистологические методы и конфокальную микроскопию, сравнили конъюнктивальную и роговичную реакцию кроликов на частые (15 раз с интервалом в 5 мин) инстилляцией латанопроста, содержавшего БХ, тафлупроста без БХ, чистого 0,02 % БХ и изотонического раствора. Было выявлено, что латанопрост и БХ обладали большей токсичностью и вызывали значительную

гиперемию и хемоз конъюнктивы уже после первой инстилляции, в то время как тафлупрост показал почти нормальную реакцию, сопоставимую с изотоническим тестовым раствором. Однако латанопрост индуцировал меньше воспалительных маркеров, чем чистый БХ [80].

1.6. Особенности смены режимов лечения в условиях реальной клинической практики

При старте медикаментозной терапии необходимо учитывать историю болезни, факторы риска, приверженность к лечению, аллергологический анамнез, оценить состояние ГП (так как многие препараты содержат БХ) [68, 107, 158, 215]. В настоящее время нет регламентированных интервалов осмотра пациентов с ПОУГ, они варьируются в зависимости от тяжести заболевания и риска прогрессирования [171]. Например, пациент с признаками прогрессирования заболевания и уровнем ВГД, выше «целевого», требует изменения плана лечения и дальнейшего мониторинга каждые 1-2 месяца, в то время как, пациент без признаков прогрессирования и с уровнем ВГД в пределах целевого диапазона может наблюдаться 1 раз в 6–12 месяцев. На сегодня препаратом первого ряда выбора являются ПГ. По данным многих авторов ПГ наиболее эффективно снижают ВГД при самой низкой частоте дозирования (1р/д). Пациентам с тяжелым течением заболевания и высоким уровнем ВГД допустимо начинать лечение с назначения ФК. Если стартовая терапия неэффективна (снижение ВГД на 25-30% от исходного) или есть побочные реакции производят замену препарата или переходят на комбинированную терапию. На каждом этапе лечения оценивают поля зрения и толщину слоя нервных волокон по оптической когерентной томографии (ОКТ) [77].

В большинстве руководств (преимущественно, Европейские и Азиатские страны) используют последовательный подход к лечению глаукомы, начиная с менее инвазивных и агрессивных методов: регулярную смену тактики лечения, переход от терапевтической стратегии к лазерной или хирургической, или их комбинациям. При этом чаще всего лечение больных глаукомой начинают с

местной гипотензивной терапии, на старте лечения в большинстве случаев используется монотерапия, а комбинации препаратов являются логичным продолжением выбранной схемы лечения. В частности, согласно руководству финских офтальмологов, необходимо снижать уровень ВГД по меньшей мере на 25% от исходного уровня, а при наличии далеко зашедших стадий, агрессивного течения глаукомы, некоторых факторов риска, эта цифра должна быть еще больше. В качестве «стартовой» стратегии лечения предлагается выбирать между местными гипотензивными средствами (ПГ, БАБ) и ЛТП. Хирургия используется только при неэффективности этих методов, вид оперативного лечения должен определять хирург [216]. В руководстве Международного Совета по офтальмологии (International Council of Ophthalmology, 2015) предлагается схема лечения в зависимости от стадии глаукомного процесса. При начальной глаукоме предполагаемая степень снижения уровня ВГД должна быть не менее 25%, от исходного и включать медикаментозное лечение или лазерную трабекулопластику. Более продвинутые стадии предполагают снижение давления на 25-50% на фоне либо медикаментозной терапии, либо - лазерной трабекулопластики, трабекулэктомии или дренажной хирургии [51].

Однако в доступной литературе крайне мало сведений, касающихся особенностей назначения и порядка смены режимов в реальной клинической практике.

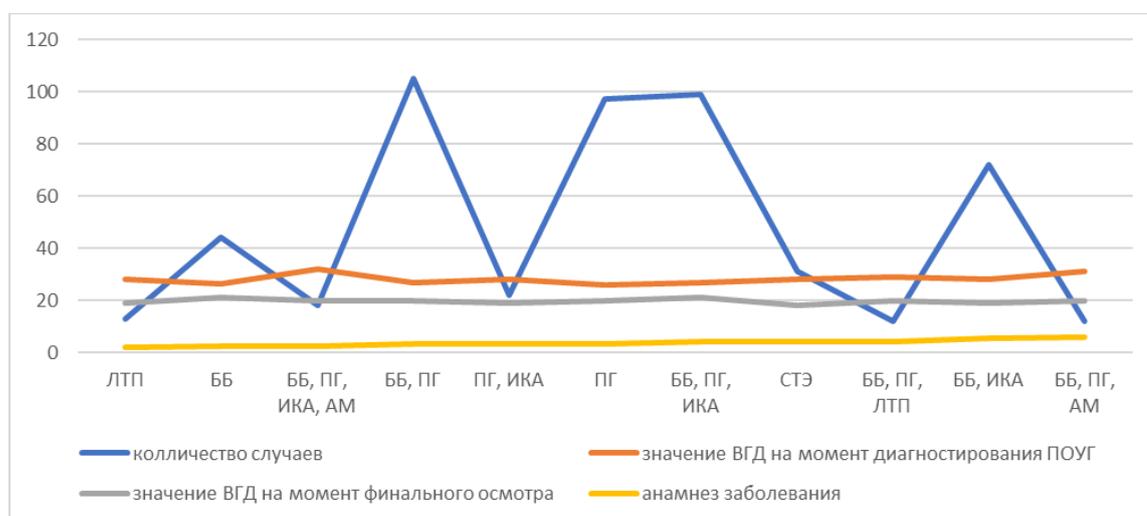


Рисунок 1 - Наиболее часто используемые режимы терапии и их гипотензивная эффективность.

Так, по данным коллектива ученых (Рисунок 1) первым шагом на старте лечения при умеренно повышенном уровне ВГД в основном является монотерапия БАБ. В некоторых случаях врачи на старте применяют ЛТП (второе место по частоте назначения при анамнезе менее двух лет). При этом закономерно число пациентов на монотерапии БАБ и ЛТП, достигших целевого уровня ВГД (20-21 мм рт.ст.), со временем уменьшается (что обусловлено снижением гипотензивного эффекта). У пациентов с анамнезом более двух лет врачи предпочитают применять монотерапию ПГ и комбинированное лечение БАБ и ПГ (как ФК, так и неФК). При этом, позволяя достигнуть более низких значений офтальмотонуса, оба режима обеспечивают и большую продолжительность эффективного гипотензивного воздействия в сравнении с монотерапией БАБ. Следующим «шагом» при увеличении продолжительности анамнеза является усиление режима до тройной комбинации (БАБ, ИКА, ПГ), либо проведение операции (СТЭ). Так же авторы отметили тот факт, что при анамнезе 5,5 лет применяют БАБ+ИКА, что связано как с недавним переводом на этот режим после отмены предыдущего, включающего ПГ, вследствие развития побочных явлений (прогрессирование РКК, гиперемия конъюнктивы, гипертрихоз, особенно при односторонней глаукоме), так и длительным применением комбинации БАБ и местных ИКА при непрогрессирующем характере течения начальной стадии ПОУГ.

При анализе зависимости содержания режима терапии от анамнеза при различных стадиях глаукомы было установлено: после диагностирования ПОУГ начальной стадии с увеличением срока наблюдения наиболее востребованы режимы (последовательно, от большего к меньшему): БАБ - БАБ и ПГ - ПГ - БАБ и ПГ и ИКА - БАБ и ИКА, у пациентов с развитой стадией заболевания: ПГ - БАБ и ПГ - БАБ и ИКА – БАБ и ПГ и ИКА, а с далеко зашедшей стадией: БАБ и ПГ и ИКА - СТЭ. При продвинутых стадиях болезни, вследствие необходимости достижения более выраженного гипотензивного эффекта, аналоги ПГ в виде монотерапии или в виде комбинации с БАБ оказываются более предпочтительными. При далеко зашедшей глаукоме, учитывая важность сохранения зрительных функций и достижения уровня ВГД ниже 18 мм рт.ст.,

лечение начинают с максимального режима, переходя к оперативному лечению [18].

Данные о критериях эффективности различных видов антиглаукомного лечения при длительных сроках наблюдения неоднозначны. Так, исследование по стартовому лечению глаукомы (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, CIGTS), посвященное подходам к лечению заболевания с момента его обнаружения, показало, что в течение первых 4-х лет лечения динамика периметрических данных существенно не отличалась между группами хирургического и медикаментозного лечения. Но после 8 лет выраженная отрицательная динамика периметрических показателей наблюдалась у 21% группы хирургического лечения против 25% пациентов из группы медикаментозного лечения [217]. На сегодняшний день опубликовано ограниченное количество работ, в которых гипотензивная эффективность разных групп антиглаукомных препаратов прослежена на протяжении длительного периода наблюдения [37, 151, 195].

Согласно данным литературы, в качестве стартового режима (режим1) врачи-офтальмологи предпочитают использовать БАБ, ПГ, БАБ+ПГ, БАБ+ИКА. На старте лечения преобладает монотерапия (66,2%). Продолжительность использования ПГ больше (2,1 (1,0; 2,9) года) других режимов (БАБ 1,6 (0,7; 2,3) года, ПГ+БАБ - 1,1 (0,7; 2,5) года, БАБ+ИКА - 1,2 (0,6; 3,2) года). В группе пациентов с развитой стадией монотерапия ПГ эффективнее других режимов снижает уровень офтальмотонуса (30,5%). В группе пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы сочетание БАБ+ИКА (снижает офтальмотонус на 30,1%).

Частота лазерных и хирургических методов лечения на старте лечения составляет (4,2%). Применение лазерной трабекулопластики и СТЭ начинают с 3-4-го лечебного режима (4-5 лет от диагностики заболевания). С увеличением порядкового номера режима доля назначений ФК и неФК возрастает. При этом 71,3% от всех назначений составляют комбинации БАБ, ИКА и ПГ в различных сочетаниях. Доля монотерапии ПГ в режиме 2 снижается на 23,6%, а доля БАБ уже на 91,5%. Лазерное и хирургическое лечения в режиме 2 достигает 20%, а хирургия

7,6%. В режиме 3 доля лазерной и традиционной хирургии составляет 61,8%, медикаментозное лечение представлено различными комбинациями БАБ, ИКА и ПГ, а монотерапия не применяется. В режиме 4: приоритетными назначениями являются лазерная или фильтрационная хирургия с комбинированным медикаментозным сопровождением [42].

Среди существующего большого количества лекарственных препаратов практическому врачу приходится выбирать лишь исходя из собственного опыта, так как к настоящему времени, исследования, сравнивающие различные режимы стартовой и последующей терапии отсутствуют, а рекомендации представлены лишь перечнем лекарственных классов. Изучение клинической и гипотензивной эффективности медикаментозных режимов терапии, несомненно, поможет определить алгоритмы назначений и смены препаратов, которые сэкономят время врача по выбору той или иной стратегии и позволят оптимизировать существующие подходы к ведению пациентов с ПОУГ. Кроме того, ПОУГ и антиглаукомная терапия неразрывно связаны с развитием и прогрессированием РКК. Однако, доступные данные недостаточно полно отражают закономерности течения РКК у лиц, получающих гипотензивную терапию в зависимости от классов лекарственных препаратов, продолжительности лечения и количества применяемых препаратов. Поэтому настоящее исследование посвящено обозначенной проблеме.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была выполнена в период с 2016 по 2020 гг. на базе кафедры оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и офтальмологического отделения ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница». Диссертантом были проведены исследования в основной и контрольной группах наблюдения, составивших 530 человек (866 глаз; женщин - 330, 62,3%; мужчин - 200, 37,3%). Помимо этого, был проведен дополнительный анализ группы массива материала исследования, который составили результаты наблюдения за 2223 пациентами (2900 глаз; 810 мужчин - 36,4% и 1413 женщин - 63,6%), выполненного в сотрудничестве на 31 научно-клинической базе 4 (четырёх) стран (Россия, Беларусь, Казахстан, Узбекистан). Целесообразность верификации данных и анализа результатов группы массива были обусловлены возможностью личного участия во всех этапах работы и необходимостью изучения конкретных клинико-эпидемиологических показателей в большой когорте пациентов для дальнейшего анализа полученных данных с собственными результатами. В частности, возрастные и гендерные характеристики пациентов на момент диагностирования глаукомы были проанализированы в группе массива на 2672 глазах, уровень ВГД и стадия глаукомы на момент диагностирования заболевания - на 2263 глазах, данные статической периметрии на момент диагностирования глаукомы были проанализированы на 1184 глазах, а анализ распределения основных режимов лечения включал 2165 глаз. Такие объемы выборки позволили сформировать достаточные по количеству наблюдений для качественного статистического анализа группы по каждому из оцениваемых признаков.

2.1. Клинические характеристики групп пациентов

Группа наблюдения была разделена на 2 подгруппы: основную группу составили 398 пациентов (мужчин – 156, 39,2%, женщин - 242, 60,8%), болеющих ПОУГ, группу сравнения - 132 человека (мужчин – 44, 33,3%, женщин – 88, 66,7%)

без признаков глаукомного процесса. Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии Google и Microsoft (обе - США) с предварительной кодировкой результатов, для исключения нарушения норм действующего Законодательства Российской Федерации. Участие пациентов в исследовании было подтверждено подписанной формой информированного согласия.

Ретроспективный компонент исследования включал изучение анамнеза заболевания от момента установления диагноза.

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Стадия глаукомы на момент первичного диагностирования заболевания устанавливалась по данным медицинской документации (на основании данных тонометрии, офтальмоскопии и периметрии). На момент включения в исследование производилась дополнительная документальная верификация стадии заболевания, согласно действующей классификации глаукомы. Все клинические исследования, подразумевающие измерение офтальмотонуса, на момент включения в исследование производились в интервале от 9 до 12 часов утра. Степень компенсации офтальмотонуса оценивалась согласно официальным рекомендациям Российского глаукомного общества (РГО) об оптимальных характеристиках верхних границ офтальмотонуса у больных глаукомой на фоне лечения (Таблица 1).

Таблица 1 - Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у больных глаукомой на фоне применения местной гипотензивной терапии

Стадия глаукомы	Уровень ВГД (Pт, мм рт.ст.)
Начальная	22–24
Развитая	19–21
Далекозашедшая	16–18

2.1.1. Критерии включения и исключения

Критерии включения:

пациенты европеоидной расы с начальной, развитой или далекозашедшей стадиями ПОУГ с длительностью заболевания не менее 6 месяцев на момент финального осмотра; возраст пациентов от 40 до 89 лет (молодой, пожилой и старческий возраст, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2016 года, www.who.int/ru); клиническая рефракция $\pm 6,0$ диоптрии и астигматизм степенью до 3,0 дптр. На момент финального обследования пациенты могли получать любую антиглаукомную гипотензивную терапию или не получать ее по причине удачно выполненной антиглаукомной операции (не ранее 6 месяцев).

Критерии исключения:

пациенты с любой другой формой ПОУГ и клинической рефракцией, нежели указано выше; выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических или периметрических методов исследования, или приводящие к неправильной трактовке их результатов; пациенты с любыми заболеваниями сетчатки: возрастная макулодистрофия, сухая форма - начиная со второй стадии, по классификации AREDS (англ. Age-Related Eye Disease Study, 2001), постокклюзионная и диабетическая ретинопатии, в том числе после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза; пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, затрудняющими проведение тонометрии; пациенты после проведенной интракапсулярной экстракции катаракты, «классической» экстракапсулярной экстракции катаракты или факоэмульсификации, прошедших с частичной потерей стекловидного тела и в случае наличия послеоперационного астигматизма более 3,0 дптр; пациенты с любой формой отслойки сетчатки (оперированная или неоперированная); пациенты с общими (системными) заболеваниями, требующими гормональной терапии.

2.2. Методы клинического исследования

С целью уточнения диагноза и оценки состояния зрительных функций всем больным проводился комплекс стандартных исследований, включавший сбор жалоб и анамнеза, определение остроты зрения с коррекцией и без, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию, гониоскопию, тонометрию по методу Маклакова грузом 10,0 гр., статическую периметрию, ОКТ ДЗН, а также специальные пробы и тесты для оценки наличия и степени выраженности РКК включали определение времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и определение величины суммарной слезопродукции (тест Ширмера), окраску витальным красителем лиссаминовым зеленым (с оценкой по шкале Oxford), определение индекса патологии поверхности глаз (Ocular Surface Disease Index, OSDI). Инвазивные исследования ГП производились в течение одного исследования, с интервалами от 15 минут и более.

2.2.1. Стандартные методы исследования

Визометрию осуществляли с использованием таблиц Головина-Сивцева по общепринятой методике: монокулярно в стандартных условиях освещенности с определением лучшей остроты зрения с максимально переносимой коррекцией.

Биомикроскопию проводили на щелевой лампе Reichert Xcel 250 (Reichert, Inc, США). Оценивали состояние век, конъюнктивы, роговицы, глубину передней камеры, структуру радужки, пигментной каймы зрачка и его реакцию на свет, наличие и локализацию помутнений в хрусталике, состояние стекловидного тела. Исследование дренажной зоны проводили методом гониоскопии с использованием четырехзеркального гониоскопа Ван-Бойнингена, угол передней камеры оценивали по степени его открытия, выраженности пигментации трабекулы и Шлеммова канала, наличию псевдоэксфолиаций, состоянию корня радужной оболочки.

Офтальмоскопию выполняли с помощью фундус-линзы Ocular Ultra Mag 78D (в обратном виде) или ручного электрического офтальмоскопа (прямая

офтальмоскопия). Особое внимание уделяли состоянию ДЗН (цвет диска, форма, размер и глубина экскавации, положение сосудистого пучка, наличие перипапиллярной атрофии, толщина нейронального пояса) и макулярной зоны сетчатки.

Состояние полей зрения оценивали с использованием автоматического периметра PTS – 910, Optopol (Польша).

Измерение уровня ВГД выполнялось тонометром Маклакова с грузиком 10,0 гр. по стандартной методике. Результаты оценивали с помощью тонометрической линейки Б.Л. Поляка.

ОКТ ДЗН выполнялась на SOCT Corneicus+ (Optopol, Польша).

2.2.2. Лекарственные средства, применяемые при выполнении диагностических процедур

В ходе исследования мы применяли местные анестетики (Алкаин (регистрационное удостоверение № П N012071/01), Инокаин (регистрационное удостоверение № П N012272/01), мидриатики короткого действия (Мидриацил (регистрационное удостоверение № П N014551/01), Мидримакс (регистрационное удостоверение № ЛП-000966), Тропикамид (регистрационное удостоверение № ЛП-004139)). Одну-две капли лекарственного вещества инстиллировали в конъюнктивальную полость, затем выполняли необходимые диагностические процедуры.

2.2.3. Методы исследования состояния глазной поверхности

Специальные пробы и тесты для оценки наличия и степени выраженности РКК включали определение ВРСП (проба Норна) и определение величины суммарной слезопродукции (тест Ширмера), окраску витальным красителем лиссаминовым зеленым с оценкой по шкале Oxford, определение индекса патологии поверхности глаз (Ocular Surface Disease Index, OSDI). Исследования производились в течение одного визита в следующем порядке: ВРСП, после 15

минутной паузы проводили тест Ширмера и еще через 15 мин - тест с лиссаминовым зеленым.

2.2.3.1. Определение общей слезопродукции (проба Ширмера I)

Пробу Ширмера, косвенно характеризующую состояние суммарной слезопродукции, проводили по следующей методике: короткий конец тестовой полоски шириной 5 мм и длиной 35 мм закладывали за нижнее веко на границе наружной и средней трети его края пациента просили прикрыть глаза, разрешая при необходимости моргать.

Через 5 мин полоску извлекали и, начиная от изгиба, измеряли длину увлажненной части длинного конца полоски. Вид пациента во время проведения исследования представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 - Определение суммарной слезопродукции с помощью пробы Ширмера.

При нормальной слезопродукции за время экспозиции (5 минут) должно быть смочено не менее 15 мм тест-полоски. При легкой степени ССГ результаты пробы Ширмера соответствуют 10-14 мм/5 мин, при средней — 6-9 мм/5 мин, при тяжелой — <5 мм/5 мин.

2.2.3.2. Применение витальных красителей

Для окрашивания ГП использовали стерильные офтальмологические тест-полоски, пропитанные лиссаминовым зеленым, Lissamine Green Sterile Ophthalmic Strips, (Contacare ophthalmics and diagnostics, Индия). Сразу после нанесения краски и нескольких мигательных движений пациента (для равномерного распределения красящего вещества), при биомикроскопии в диффузном белом свете определяли интенсивность окрашивания ГП (Таблица 2). Оценку степени окрашивания всей роговицы и двух зон (назальной и темпоральной) бульбарной конъюнктивы проводили по Шкале Oxford (Рисунок 3).

Таблица 2 - Шкала балльной оценки окрашивания ГП

Характер окрашивания	Роговица
Нет окрашивания	0
Минимальное	1
Слабое	2
Умеренно выраженное	3
Диффузное	4
Тотальное	5

Максимально возможное количество баллов составляло 5.

N п/п	Характер прокрашивания эпителия глазной поверхности	Оценка результата	
		Сравнение результата осмотра больного с шаблоном	Степень тяжести
А		Аналогично шаблону А или меньше	0
Б		Аналогично шаблону Б или меньше, но более выражено, чем на шаблоне А	1
В		Аналогично шаблону В или меньше, но более выражено, чем на шаблоне Б	2
Г		Аналогично шаблону Г или меньше, но более выражено, чем на шаблоне В	3
Д		Аналогично шаблону Д или меньше, но более выражено, чем на шаблоне Г	4
-	-	Более выражено, чем на шаблоне Д	5

Рисунок 3 - Суммарная балльная оценка окрашивания ГП по шкале Oxford [Bron A.J. et al., 2003].

2.2.3.3. Проба Норна

Техника выполнения пробы. Стерильную офтальмологическую полоску, пропитанную флюоресцеином натрия FLUO STRIPS Sterile Ophthalmic Strips, (Contacare ophthalmics and diagnostics, Индия), увлажняли двумя каплями физиологического раствора, затем смоченным краем полоски касались конъюнктивы или свода, исключая касания роговицы, после чего пациенту предлагали несколько раз моргнуть, а затем просили воздержаться от мигания и засекали время секундомером. В синем свете щелевой лампы (с кобальтовым фильтром) широким пучком осматривали окрашенную роговицу, определяя место, где в слезной пленке возникает разрыв (темное пятно) и время его возникновения. Исследование проводили трехкратно, определяли время с момента последнего моргания до появления первого темного сухого пятна, после фиксирования полученных данных рассчитывали среднее арифметическое (в секундах) как окончательный показатель ВРСП.

В норме время разрыва слезной пленки (ВРСП) должно превышать 10-11 секунд. При легкой степени РКК - 8-10 секунд, при средней - 6-9 секунд; при тяжелой степени - <5 секунд.

2.2.3.4. Опросник состояния индекса патологии глазной поверхности

Оценку субъективного состояния ГП проводили по опроснику состояния ИПГП (Allergan Inc, Irvine, USA). Опросник состоит из 12 вопросов, разделенных на 3 группы: наличие глазных симптомов за последнюю неделю (боль, жжение, ощущение инородного тела, чувствительность к свету, затуманивание зрения), связь этих симптомов со зрительной нагрузкой (чтение, просмотр телепередач, работа за компьютером) и влиянием факторов окружающей среды (ветер, кондиционированный или сухой воздух). Ответы оценивали по шкале от 0 до 4 (в зависимости от выраженности и частоты проявления симптомов): 0 - «никогда», 1 - «редко», 2 - «наполовину», 3 - «часто», 4 - «постоянно». Во второй и третьей подгруппах возможен ответ «неприменимо, невозможно дать ответ», в таком

случае данный вопрос не участвует в расчете. Окончательное значение ИПГП высчитывали по формуле: (Сумма баллов за все отвеченные вопросы х 25)/количество вопросов, на которые получен ответ (Рисунок 4).

OCULAR SURFACE DISEASE INDEX (OSDI) № _____

Дата _____ (начало, конец исследования)

ФИО _____

<i>В течение последней недели имели ли</i>	Посто янно	Часто	Наполо вину	Редко	Никог да
1.Повышение чувствительности к свету	4	3	2	1	0
2.Чувство инородного тела в глазах	4	3	2	1	0
3.Воспаление или боль в глазах	4	3	2	1	0
4.Затуманенное зрение	4	3	2	1	0
5.Ухудшение зрения	4	3	2	1	0
					A

<i>В течение последней недели имели ли проблемы во время</i>	Посто янно	Часто	Наполо вину	Редко	Никог да
6.Чтения	4	3	2	1	0
7.Вождения автомобиля ночью	4	3	2	1	0
8.Работы за компьютером	4	3	2	1	0
9.Просмотра телепередач	4	3	2	1	0
					B

<i>В течение последней недели имели ли дискомфорт</i>	Посто янно	Часто	Наполо вину	Редко	Никог да
10.В ветреную погоду	4	3	2	1	0
11.В местах с очень сухим воздухом (с низкой влажностью)	4	3	2	1	0
12.В местах с кондиционируемым воздухом	4	3	2	1	0
					C

D= A+B+C

E= количество ответов

$$OSDI = \frac{D \times 25}{E} =$$

Оценка результатов: 0-12 баллов = норма, 13-22 баллов = легкая степень, 23-32 баллов = средняя степень, 33-100 баллов = тяжелая степень.

Рисунок 4 - Бланк опросника показателя состояния ИПГП.

Финальный ИПГП мог находиться в интервале от 0 до 100, и классифицироваться как норма при ИПГП ≤ 12 , РКК легкой степени - при ИПГП от 13 до 22, РКК умеренной (средней) степени - при ИПГП от 23 до 32, и выраженная РКК (тяжелой степени) - при ИПГП ≥ 33 .

2.3. Методы статистической обработки и представления данных

Обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США). Параметры представлены в формате Me (Q25%; Q75%), где Me - медиана, а Q25% и Q75% - квартили. При сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок - U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался меньшим 0,05.

Проводимое исследование не противоречило принципам этического отношения к проведению исследований, разработанными Всемирной медицинской ассоциацией (World Medical Association, WMA), подтвержденных локальным этическим комитетом.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ НА МОМЕНТ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1. Отдельные демографические характеристики

Всего в исследование было включено 2223 человек (2900 глаз), из них 810 мужчин (36,4%) и 1413 женщин (63,6%) (Рисунок 5).

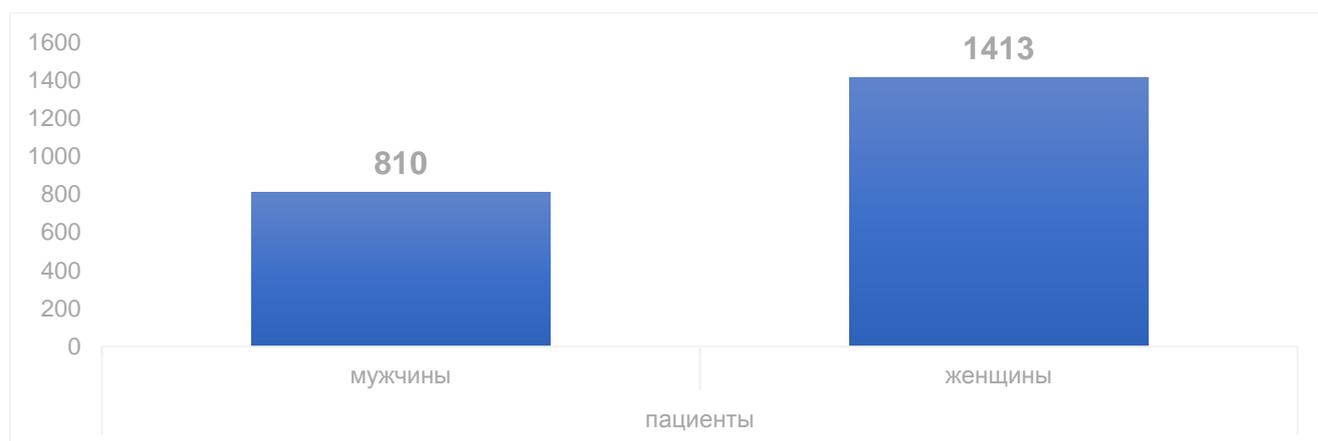


Рисунок 5 - Гендерное распределение пациентов, n=2223.

Средний возраст пациентов на момент диагностирования глаукомы (все стадии, без деления на гендерные подгруппы) составил 64,38 (58,99; 69,85) года. Статистически значимых различий в показателях возраста среди женщин и мужчин не было установлено ($p > 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 - Возрастные характеристики пациентов на момент диагностирования глаукомы, n=2223, Me (Q25%; Q75%), годы

Возраст на момент диагностирования ПОУГ			
	Мужчины	Женщины	Статистическая достоверность (критерий Стьюдента)
Итог	63,96 (58,54; 68,91) n=810	65,10 (59,12; 70,77) n=1413	t = -1,01
Общий итог	64,38 (58,99; 69,85) n=2223		

3.2. Стадии первичной открытоугольной глаукомы

Данные о возрастных характеристиках пациентов и стадиях глаукомы на момент диагностики представлены в таблице 4. Начальная стадия глаукомы была диагностирована в возрасте 63,50 (57,46; 69,01) лет, развитая в 58,74 (53,81; 64,23) лет, далеко зашедшая в 66,28 (61,81; 71,07) лет.

Таблица 4 - Возрастные характеристики пациентов на момент диагностирования глаукомы, n=2900, Me (Q25%; Q75%), годы

Стадия ПОУГ на момент Диагностирования глаукомы	Возраст на момент диагностирования глаукомы	Статистическая значимость (критерий Стьюдента)
Начальная n=1685	63,50 (57,46; 69,01)	t _{1,2} =-5,58 t _{1,3} =3,21 t _{2,3} =6,81
Развитая n=946	58,74 (53,81; 64,23)	
Далеко зашедшая n=269	66,28 (61,81; 71,07)	
Все n=2900	62,37 (53,81; 69,76)	

Примечание:

t_{1,2} - степень статистической значимости различий между начальной и развитой стадиями глаукомы;

t_{1,3} - степень статистической значимости различий между начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы;

t_{2,3} - степень статистической значимости различий между развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы.

В настоящее время нет данных о существовании зависимости стадии глаукомы на момент диагностики от возраста. Полученные данные подтверждаются ранее проведёнными исследованиями [41]. Наибольшую группу составили пациенты с глаукомой, диагностированной на начальной стадии болезни (n=1685, 58,10%), вторую по численности группу - пациенты с развитой (n=946, 32,62%) и наименьшую - пациенты с далеко зашедшей (n=269, 9,3%) стадией глаукомы (Таблица 5).

Таблица 5 - Стадия заболевания на момент диагностирования ПОУГ, n=2900

Стадия заболевания	Кол-во глаз, абс.	Кол-во глаз, %
Начальная	1685	58,10
Развитая	946	32,62
Далеко зашедшая	269	9,3
Все стадии	2900	100

Выявление глаукомы на поздних стадиях более чем в 40% случаев говорит о низком уровне информированности пациентов о заболевании, несовершенстве системы профилактики и ранней диагностики глаукомы. Ограничением исследования является то, что с целью анализа были объединены данные нескольких исследований, цели которых были различны и это могло повлиять на распределение пациентов по стадиям.

3.3. Характеристики уровня офтальмотонуса

Одним из ключевых критериев эффективного лечения глаукомы для пациентов с разными стадиями болезни является соблюдение «целевых» уровней ВГД и их своевременная коррекция. Уровень ВГД и его соответствие рекомендованным РГО (2015) значениям для каждой стадии заболевания, наряду со стабильностью морфометрических показателей ДЗН и данных стандартной автоматизированной периметрии определяют выбор стартового режима терапии и коррекцию проводимого лечения в будущем.

Проведен анализ различий исследуемых подгрупп по уровням ВГД на момент диагностирования ПОУГ (Рисунок 6, Таблица 6). Среднее значение уровня офтальмотонуса для начальной стадии глаукомы составило 26 (24,0;28,0) мм рт.ст., 29 (27,0;32,0) мм рт.ст. для развитой и 31 (28,0;34,0) мм рт.ст. - для далекозашедшей.

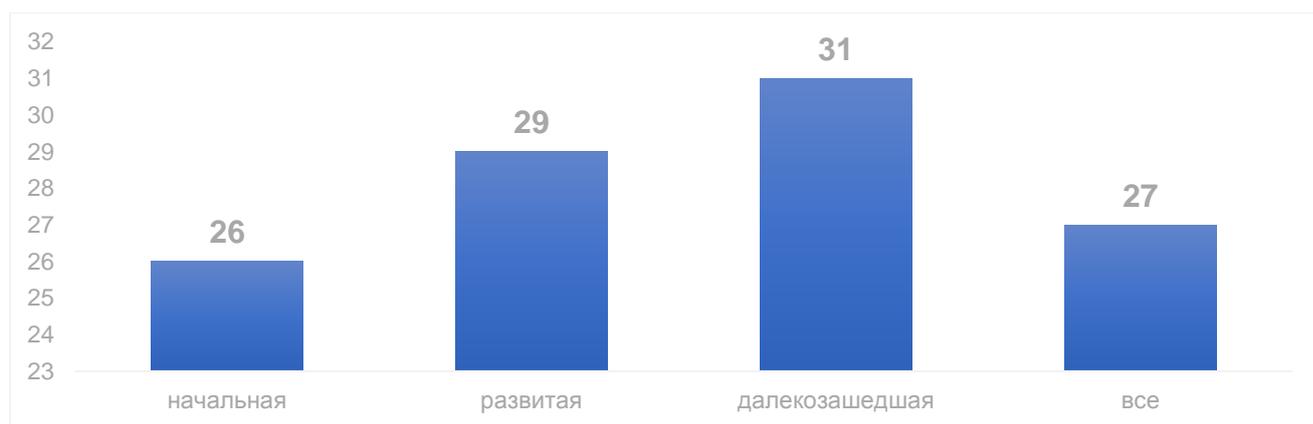


Рисунок 6 - Уровень ВГД на момент диагностики заболевания, n=2263.

Полученные данные свидетельствуют о том, что чем более продвинутая стадия ПОУГ, тем выше был уровень ВГД на момент диагностики заболевания, что также подтверждается ранее выполненными нами работами [38]. Это, в свою

очередь, определяется уровнем ретенции ВГЖ, так как при более продвинутых стадиях присутствует более выраженные нарушения оттока, вплоть до полной блокады Шлеммова канала [69, 204]. При этом вектор диагностики смещен в сторону тонометрии, а не функциональных показателей и повышение уровня ВГД при сомнительных функциональных показателях позволяет врачу трактовать состояние в пользу ПОУГ, что подтверждается данными таблиц 6 и 7 (изменение показателя MD в большую сторону). Так, например, уровень ВГД 26 мм рт.ст., даже при сомнительных показателях периметрии, трактуется в пользу диагноза начальной глаукомы, поскольку является показателем наличия ретенции ВГЖ. Кроме того, есть работы, доказывающие прямую зависимость между повышенным уровнем ВГД на момент диагностики глаукомы и скоростью дальнейшего прогрессирования заболевания [31, 34, 174]. Отсутствие значимых различий в уровне ВГД на момент диагностики при сравнении пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ на момент диагностирования заболевания объясняется количественной разнородностью групп.

Таблица 6 - Уровень ВГД и стадия глаукомы на момент диагностирования заболевания, n=2263, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст.

Стадия ПОУГ на момент диагностирования	Уровень ВГД	Статистическая значимость (критерий Стьюдента)
Начальная, n=1685	26 (24;28)	t _{1,2} =7,06 t _{1,3} =6,75 t _{2,3} =1,52
Развитая, n=946	29 (27;32)	
Далеко зашедшая, n=269	31 (28;34)	
Все, n=2900	27 (25;30)	

Примечание:

t_{1,2} - степень статистической значимости различий между начальной и развитой стадиями глаукомы;

t_{1,3} - степень статистической значимости различий между начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы;

t_{2,3} - степень статистической значимости различий между развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы.

Таким образом, уровень ВГД на момент диагностики ПОУГ может определять стадию болезни и служить одним из прогностических признаков течения заболевания [18].

3.4. Данные периметрических исследований

По условиям исследования стадия глаукомы определялась согласно общепринятой классификации по данным статической периметрии [153]. В таблице 7 представлены периметрические индексы в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностирования болезни, иллюстрирующие снижение светочувствительности сетчатки с ростом стадии глаукомы.

Таблица 7 - Данные статической периметрии на момент диагностирования глаукомы, n=1184, Me (Q25%; Q75%), дБ

Стадия ПОУГ на момент диагностирования	Показатели периметрии		Статистическая значимость (критерий Стьюдента)
	MD	PSD	
Начальная стадия n=767	-1,88 (-3,19;-0,70)	2,24 (1,56;3,29)	t _{1,2} =23,99 t _{1,3} =25,66 t _{2,3} =30,06
Развитая стадия n=247	-7,65 (-7,98;-5,11)	5,18 (3,3;6,92)	
Далеко зашедшая стадия n=170	-15,34 (-18,61;-12,29)	7,07 (4,01;9,56)	
Общий итог n=1184	-5,02 (-6,4;-3,29)	3,55 (2,3;4,95)	

Примечание:

p_{1,2}<0,05, t_{1,2}=23,99— степень статистической значимости различий между начальной и развитой стадиями глаукомы;

p_{1,3}<0,05, t_{1,3}=25,66 — степень статистической значимости различий между начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы;

p_{2,3}<0,05, t_{2,3}=30,06 — степень статистической значимости различий между развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы.

t=1,96 – для всех групп.

Таким образом, показатель средней светочувствительности сетчатки составил -1,88 (3,19;0,70) дБ для начальной стадии, -7,65 (-7,98;-5,11) дБ для развитой стадии и -15,34 (-18,61;-12,29) дБ для далеко зашедшей стадии ПОУГ, что соответствует общепринятым стандартам диагностики по стадиям. Интересно, что на момент диагностики значения индекса были смещены в сторону нижней границы нормы, что можно объяснить, на наш взгляд, тем, что врачи предполагали верифицировать более продвинутовую стадию для назначения более агрессивного лечения, либо юридически обосновать необходимость проведения АГО. При постановке диагноза ПОУГ врачи ориентируются не только на данные периметрии, но и на уровень ВГД, наличие факторов риска, выраженность межочулярной асимметрии.

ГЛАВА 4. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМой

4.1. Характеристика наиболее часто используемых режимов лечения

Установлено, что на момент старта терапии использовались различные варианты режимов лечения, которые состояли из одного или нескольких компонентов: БАБ, ПГ, ИКА, АМ, ХМ; лазерное или хирургическое лечение. Согласно полученным данным на начальном этапе лечения ПОУГ 87% режимов представлено всего 4 вариантами (монотерапия - БАБ или ПГ и комбинации - БАБ с ПГ или БАБ с ИКА, по мере прогрессирования болезни «ядро» назначений претерпевает изменения, но по прежнему приоритетными остаются 4-5 режимов (БАБ+ПГ+ИКА, БАБ+ПГ, ПГ, БАБ+ИКА, СТЭ) [155]. Проведенная сортировка режимов показала, что в некоторых группах количество случаев было незначительным, поэтому для дальнейшего анализа были приняты во внимание только основные режимы. При анализе не делали различий учета ФК и неФК.

Данные о распределении пациентов по режимам терапии представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Распределение пациентов по основным режимам, n=2165

	Режим назначений	Число глаз	%
Монотерапия	БАБ	584	26,6
	ПГ	532	24,6
Комбинированная терапия	БАБ, ПГ	388	17,9
	БАБ, ИКА	240	11,1
	ПГ, ИКА	55	2,5
	БАБ, ПГ, ИКА	213	9,8
Комбинированная терапия с лазерным лечением	ЛТП, БАБ, ПГ	25	1,2
	ЛТП, БАБ, ИКА	24	1,1
	ЛТП, БАБ, ПГ, ИКА	15	0,7
Хирургия	СТЭ	68	3,1
	НГСЭ	21	1,0

Установлено, что доля пациентов, получавших монотерапию, значительно выше, и это может быть объяснено преобладанием пациентов с начальной стадией болезни (51,6%). БАБ превалируют в структуре монотерапии. В составе комбинированной терапии также сохраняется «лидерство» БАБ. Лазерное лечение применялось как компонент максимального гипотензивного режима лишь в 3% случаев. Низкий процент лазерного лечения возможно связан с недостаточной оснащённостью глаукомных кабинетов, необходимостью направления в другую больницу или переходом к хирургическому лечению.

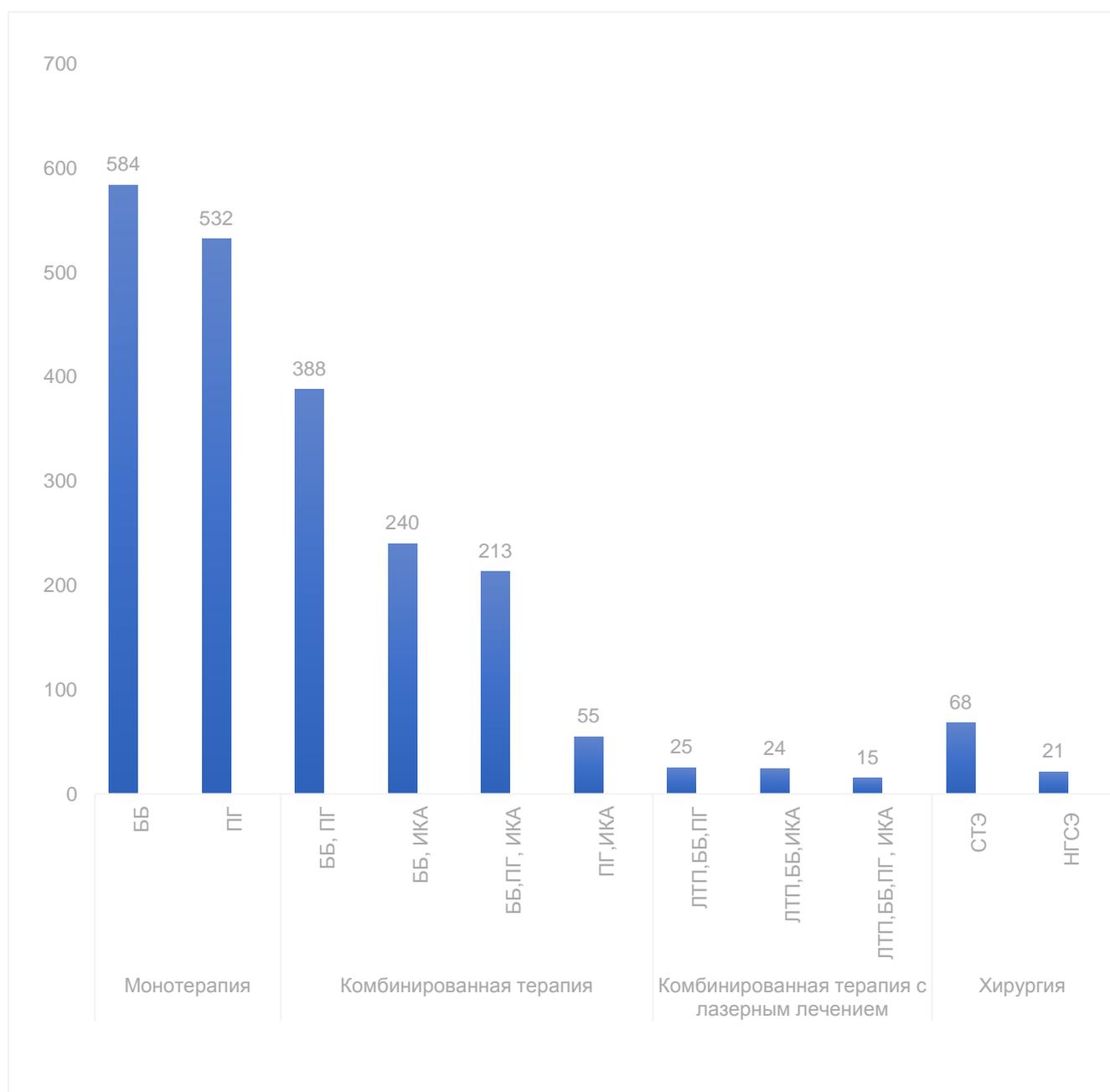


Рисунок 7 - Распределение пациентов по группам терапии, n=2165

Данные о гипотензивной эффективности различных режимов представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Уровень ВГД для основных режимов у пациентов с ПОУГ на момент диагностирования глаукомы и во время режима, n=2165, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст.

	Режим	Уровень ВГД до назначения режима	Уровень ВГД после назначения режима	Абсолютные значения	%
Моно-терапия	БАБ n=584	26,64	20,94	-5,70	21,40
	ПГ n=532	26,39	20,04	-6,35	24,05
Комбинированная терапия	БАБ, ПГ n=388	27,10	20,55	-6,56	24,19
	БАБ, ИКА n=240	28,02	20,54	-7,48	26,69
	ПГ, ИКА n=55	26,86	19,73	-7,13	26,55
	БАБ, ПГ, ИКА n=213	27,64	21,13	-6,50	23,53
Комбинированная терапия с лазерным лечением	АЛТ, БАБ, ПГ n=25	27,76	19,40	-8,36	30,12
	АЛТ, БАБ, ИКА n=24	27,75	19,75	-8,00	28,83
	АЛТ, БАБ, ПГ, ИКА n=15	27,94	19,40	-8,54	30,56
Хирургия	СТЭ n=68	29,68	17,82	-11,86	39,94
	НГСЭ n=21	29,81	16,43	-13,38	44,89

Примечание: для анализа использована средняя величина уровня ВГД

ПГ эффективнее, чем БАБ снижают уровень офтальмотонуса, а гипотензивная эффективность БАБ+ПГ эквивалентна монотерапии ПГ, что еще раз доказывает лучшую гипотензивную эффективность ПГ на старте лечения.

Максимальную гипотензивную эффективность закономерно демонстрирует хирургическое лечение. Лазерное лечение обеспечивает дополнительное снижение уровня ВГД минимум на 1 мм рт.ст. к любому медикаментозному режиму, что оправдывает его назначение и требует более широкого внедрения в практику.

Известно, что второй аддитивный препарат должен понижать уровень ВГД не менее чем на 15% от того значения, которое было достигнуто при использовании первого лекарственного средства.

Если препарат добавляется в качестве третьего компонента, этот показатель должен быть не менее 10% [136].

Нам не была известна степень снижения уровня ВГД у пациентов с двойными и тройными комбинациями на старте лечения, но можно предположить, что тройные комбинации не дали должного эффекта. Максимальная медикаментозная терапия - тройная комбинация, включающая БАБ+ПГ+ИКА демонстрирует гипотензивную эффективность сопоставимую с монотерапией ПГ (23,53%).

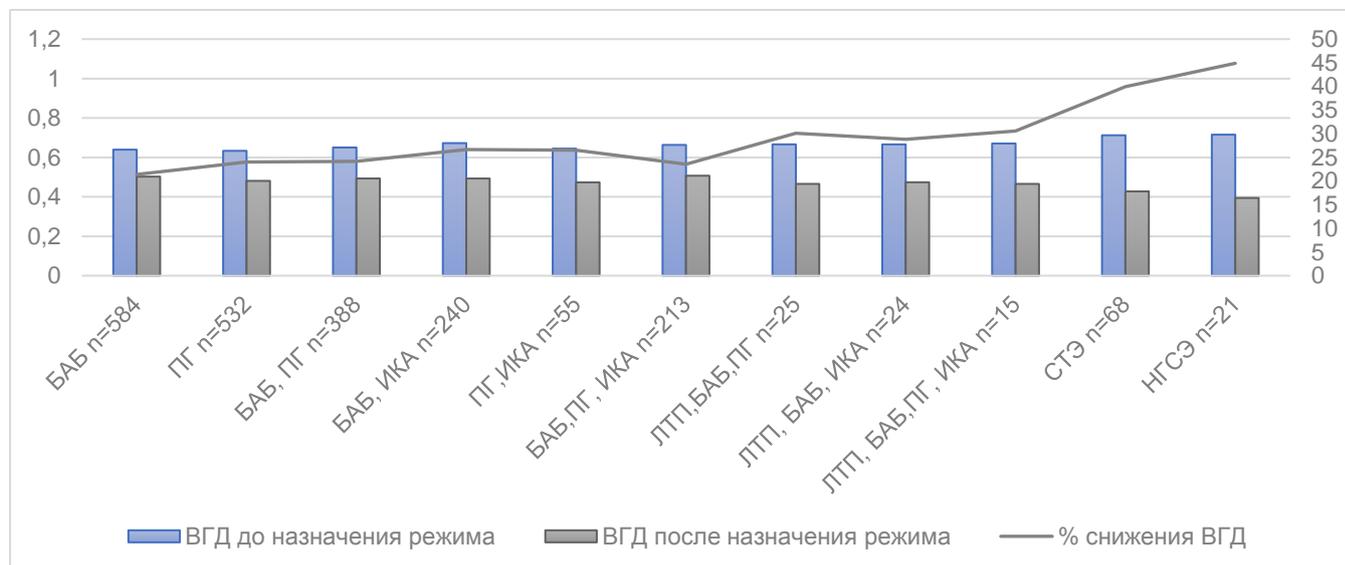
Возможно, это следствие феномена «вымывания» («washout») первого инстиллированного лекарственного средства у больных, которые получали нефиксированные комбинации, при несоблюдении временного интервала между закапыванием.

Другой причиной может быть недостаточная приверженность к лечению [22].

Следует отметить, что комбинации лекарственных средств назначали при более высоких значениях ВГД 27,10 - 28,02 мм рт.ст., хирургию в диапазоне 29,68 - 29,81 мм рт.ст., а монотерапию - при более низких 26,39 - 26,64 мм рт.ст. Учитывая данные таблицы 9, можно сделать вывод, что монотерапию с исходными значениями уровня офтальмотонуса 26 мм рт.ст. применяют на ранней стадии, комбинированное лечение (26,86 - 28,02 мм рт.ст.) при развитой, хирургическое

лечение при далеко зашедшей стадии (29,61 - 29,81 мм рт.ст.) глаукомы. Лазерное лечение применяют преимущественно при развитой стадии.

Наглядно гипотензивная эффективность различных режимов продемонстрирована на рисунке 8.



Примечание: данные отсортированы в порядке уменьшения числа глаз. Синий столбец – уровень ВГД до назначения режима, серый столбец - уровень ВГД после назначения режима, непрерывная серая линия – процентное соотношение снижения уровня ВГД.

Рисунок 8 - Сравнение уровня ВГД для основных режимов у пациентов с ПОУГ на момент диагностирования глаукомы и во время режима, n=2165.

Максимальная гипотензивная эффективность наблюдалась у хирургического лечения, минимальная у монотерапии БАБ [89]. Чем выше был исходный уровень ВГД, тем более «агрессивной» была тактика лечения и тем на больший процент от исходного уровня его удалось снизить.

Снижение уровня ВГД до значений давления «цели» является ключевым моментом в эффективном лечении глаукомы, что было подтверждено многочисленными клиническими исследованиями, проведенными как за рубежом, так и в России [200]. Результаты повседневной клинической практики показывают, что назначенный режим лечения оценивается исследователями как «эффективный» при показателях уровня офтальмотонуса не выше 20 мм рт.ст., а соблюдение рекомендованных показателей для каждой конкретной стадии с учетом дополнительных факторов риска является эффективным механизмом сдерживания прогрессирования заболевания. Кроме того, правильнее ориентироваться на

абсолютные цифры ВГД (достижение определенного «золотого стандарта») в сравнении с подходом к расчету целевого ВГД по процентному снижению от исходного уровня.

4.2. Продолжительность гипотензивной эффективности режима

Нами проведен анализ сроков назначения и гипотензивной эффективности определенных режимов (Таблица 10), которые удалось проследить на 477 глазах.

Таблица 10 - Продолжительность действия режима, анамнез заболевания до назначения данного режима и возраст на момент назначения данного режима, n=477, Me (Q25%; Q75%), годы

	Режим лечения	Продолжительность действия режима	Анамнез глаукомы до назначения режима	Возраст на момент назначения
Моно-терапия	БАБ n=63	1,53 (0,73; 2,17)	0 (0; 0,04)	62,62 (56,39; 66,39)
	ПГ n=55	2,19 (1,06; 2,92)	0,21 (0,21; 0,80)	64,98 (60,76; 68,78)
Комбинированная терапия	БАБ, ПГ n=145	1,61 (0,74; 2,61)	1,48 (0,41; 2,89)	65,05 (59,44; 69,71)
	БАБ, ИКА n=55	1,24 (0,64; 2,73)	1,04 (0,21; 2,12)	66,32 (64,14; 73,00)
	ПГ, ИКА n=19	1,66 (0,41; 1,66)	2,13 (1,14; 3,37)	66,65 (61,91; 69,45)
	БАБ, ПГ, ИКА n=72	1,38 (0,49; 2,00)	1,92 (0,89; 3,09)	65,68 (62,53; 71,05)
Комбинированная терапия с лазерным лечением	АЛТ, БАБ, ПГ n=10	3,04 (2,04; 3,52)	1,88 (0,56; 2,80)	71,36 (70,80; 73,48)
	АЛТ, БАБ, ИКА n=9	1,39 (0,90; 1,91)	2,23 (0,97; 5,20)	68,57 (67,46; 74,84)
	АЛТ, БАБ, ПГ, ИКА n=12	0,7 (0,7; 0,7)	3,46 (2,16; 6,38)	68,57 (67,46; 74,84)
Хирургия	СТЭ n=26	1,26 (0,63; 1,72)	3,68 (2,40; 4,73)	1,31 (0,22; 1,83)
	НГСЭ n=11	0,64 (0,53; 1,48)	64,92 (61,25; 69,93)	71,35 (60,40; 75,96)

Из таблицы 10 видно, что максимальная продолжительность использования режима была отмечена у режима ЛТП+БАБ+ПГ и составила 3,04 (2,04; 3,5) года, что можно объяснить последовательным подходом к лечению: терапию начали с ПГ (как наиболее длительно работающего режима), затем перешли к применению комбинации лекарственных средств (ПГ, БАБ) и на следующем этапе выполнили ЛТП, что позволило продлить срок консервативной терапии.

Монотерапия с использованием ПГ была эффективнее и была продолжительнее по времени, чем монотерапия БАБ (2,2 (1,1; 2,9) года и 1,53 (0,7; 2,2) года соответственно). При этом комбинация БАБ+ПГ, была менее эффективна, чем монотерапия ПГ, что можно объяснить, вероятно, назначением ПГ в качестве второго препарата. Таким образом, для максимальной продолжительности действия режима-комбинации необходимо начинать лечение с монотерапии ПГ.

Среди хирургических методов непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) показывает меньшую продолжительность эффективности (0,64 (0,5; 1,5) года в сравнении с СТЭ - 1,26 (0,6; 1,7) года, что, скорее всего, связано с ранним «рестартом» медикаментозной гипотензивной терапии в послеоперационном периоде.

Наименьшая продолжительность эффективности была отмечена у режима ЛТП+БАБ+ПГ+ИКА 0,7 (0,7; 0,7) года, то есть максимальный медикаментозный режим самый кратковременный, что, как нам кажется, было обусловлено последней попыткой стабилизировать уровень ВГД перед планируемой операцией. Режимы, состоящие из двух и более компонентов демонстрируют приблизительно одинаковое время эффективности. Таким образом продолжительность использования одного режима в среднем не превышает 2 (двух) лет, а зачастую ограничена и более короткими сроками [30].

В течение первого года от момента установления диагноза ПОУГ врачи назначают монотерапию, причем назначение БАБ происходит раньше 0 (0; 0,04) лет, чем ПГ 0,21 (0,2; 0,8) года. Можно предположить, что это связано с первоочередным назначением БАБ (традиционными предпочтениями и/или из-за экономических соображений). В дальнейшем врач и пациент столкнутся с одной

стороны с их гипотензивной неэффективностью (срок эффективности режима, см. Таблицу 12) и с другой - с неудобством закапывания - 2 раза/сутки и побочными явлениями. Более поздних исследованиях наблюдается более раннее назначение ПГ что связано с увеличением информированности и знаний врачей о преимуществе терапии ПГ.

Комбинированную терапию назначают в среднем более чем через год от момента диагностики глаукомы: БАБ+ИКА 1,04 (0,2; 2,1)года, БАБ+ПГ 1,48 (0,4; 2,9) года, ЛТП+БАБ+ПГ 1,88 (0,6; 2,8)года, БАБ+ПГ+ИКА 1,92 (0,9; 3,1) года, ПГ+ИКА 2,13 (1,14; 3,4) года, ЛТП+БАБ+ИКА 2,23 (0,97; 5,2) года. Следует отметить, что двойную комбинацию ПГ+ИКА (анамнез глаукомы - 2,13 (1,14; 3,4) года) назначают позже других, что объясняется длительной гипотензивной эффективностью ПГ в качестве инициального режима, таким образом выбор в качестве инициального режима монотерапии БАБ уменьшает сроки «работы» последующих режимов.

Максимальный режим ЛТП+БАБ+ПГ+ИКА назначали через 3,46 (2,2; 6,4) года от момента диагностики заболевания и это сопоставимо с анамнезом до СТЭ 3,68 (2,4; 4,7) года, что можно объяснить попыткой избежать операции у соматически тяжелых пациентов с малой ожидаемой продолжительностью жизни или их психологической неготовностью к операции. Из различных вариантов хирургического лечения раньше выполняют НГСЭ (1,31 (0,2; 1,8) года), в сравнении со СТЭ (3,68 (2,4; 4,7) года), что может быть обусловлено меньшими сомнениями врача в безопасности и прогнозе процедуры (т.е. непроникающий характер операции позволяет добиться меньшего количества послеоперационных осложнений и управлять за счет применения десцеметогониопунктуры гипотензивным эффектом). СТЭ остается самым продолжительным (1,26 (0,6; 1,7) года) и гипотензивно эффективным методом лечения (снижения уровня ВГД - 39,9%). Однако, возможные послеоперационные осложнения ограничивают применение этого вида хирургии у пациентов на ранних стадиях болезни при высоких зрительных функциях, а пролонгация и бесконечная смена режимов приводит к ухудшению прогноза неизбежной хирургии [119].

Минимальный возраст на момент назначения лечения составил 62,7 года (монотерапия БАБ), при это монотерапия ПГ назначалась в 64,98 года. Следует отметить, что вторым по возрасту назначения режимом является СТЭ 64,9 (61,3; 69,9), что может быть связано с ожидаемо высокой продолжительностью жизни, продвинутыми стадиями болезни и исходно высокими уровнями ВГД. Позже всех назначают НГСЭ - 71,4 года (что вероятно связано с непереносимостью лекарственной терапии и ранними стадиями заболевания, умеренно высокими уровнями ВГД, отказом от комбинированной медикаментозной терапии по социальным показаниям, низкой комплаентностью пациентов) и лекарственную комбинацию ЛТП+БАБ+ПГ-71,4 года. Максимальную медикаментозную терапию (БАБ+ПГ+ИКА) назначают в 65,7 лет, ЛТП+БАБ+ПГ+ИКА - 67,2 лет, ЛТП+БАБ+ИКА - 68,6 лет.

Так же мы постарались определить характеристики прогрессирования глаукомы с учетом анализа режимов лечения у пациентов с ПОУГ (n=247). Выявив разнообразие и наиболее часто используемые режимы лечения, мы исследовали тенденции развития основных функциональных параметров MD (mean deviation) и PSD (pattern standard deviation), отражающих прогрессирование заболевания на фоне использования 5 (пяти), наиболее часто применяемых, режимов лечения (Таблица 11).

Установлено, что ПГ и БАБ использовались на глазах с первой стадией глаукомы, причем при назначении ПГ потеря светочувствительности сетчатки (за 2,5 года) была наименьшей -1,55 (-4,33; -0,55) дБ.

Комбинация ПГ и БАБ и монотерапия БАБ использовались практически в равных по исходным показателям группах. Добавление ИКА к терапии наблюдается в более продвинутых стадиях глаукомы, дополняя терапию ПГ и БАБ.

Анализ тенденций составляющей показателя MD показывает, что терапия ПГ выглядит наиболее позитивно, т.к. изменение вектора развития заболевания происходило лишь на -0,07 (-0,33; 0,24) дБ.

Использование БАБ демонстрирует наибольшую отрицательную тенденцию -0,4 (-0,76; 0,1) дБ как в сравнении с другими группами, так и, в частности, в сравнении с аналогичной группой комбинации БАБ и ПГ -0,14 (-0,43; 0,03) дБ.

Таблица 11 - Тенденции изменения показателей MD/PSD за 2,5 года наблюдений, в зависимости от основных режимов назначений, n=247, Me (Q25%; Q75%), дБ

Режим	Состояние показателя MD на момент начала исследования	Тенденция показателя MD за 2,5 года	Состояние показателя PSD на момент начала исследования	Тенденция показателя PSD за 2,5 года
ПГ	-1,55 (-4,33; -0,55) n=51	-0,07 (-0,33; 0,24) n=51	2,57 (1,69; 3,87) n=51	0,11 (-0,16; 0,35) n=51
БАБ	-2,69 (-4,29; -1,45) n=25	-0,4 (-0,76; 0,1) n=25	2,24 (1,84; 4,0) n=25	0 (-0,1; 0,46) n=25
БАБ + ПГ	-2,19 (-5,5; -0,83) n=57	-0,14 (-0,43; 0,03) n=57	2,77 (1,7; 4,19) n=57	0,07 (-0,1; 0,34) n=57
БАБ + ИКА	-4,07 (-13,45; -2,08) n=19	-0,14 (-0,81; 0,23) n=19	3,78 (2,12; 7,56) n=19	0,04 (-0,1; 0,41) n=19
БАБ + ПГ + ИКА	-6,42 (-9; -1,78) n=27	-0,28 (-0,77; -0,11) n=27	4,28 (2,68; 6) n=27	0,11 (-0,28; 0,46) n=27

Таким образом, комбинированная терапия БАБ и ПГ демонстрирует в 2,85 раза более медленное прогрессирование заболевания в сравнении с монотерапией БАБ.

Однако анализ тенденций составляющей показателя PSD не демонстрирует более выраженное увеличение вектора прогрессирования болезни в группе, получавшей БАБ 0 (-0,1; 0,46) дБ, в сравнении с группой БАБ и ПГ 0,07 (-0,1; 0,34) дБ.

Так же мы провели анализ динамики тенденций показателей ВГД, MD, PSD в зависимости от количества смен режимов назначений (Таблица 12).

Таблица 12 - Тенденции изменения показателей уровня ВГД, MD/PSD за 2,5 года наблюдений, в зависимости от количества смен режимов назначений (инстилляций/лазер/хирургия), n=247, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст., дБ

Количество смен режимов за 2,5 года	Уровень ВГД на момент начала исследования	Тенденции за 2,5 года		
		ВГД	MD	PSD
0	20 (19; 21) n=69	0 (-0,2; 0,4) n=69	-0,18 (-0,42; -0,01) n=69	0,12 (0; 0,35) n=69
1	21 (19; 23) n=108	-0,25 (-0,7; 0,35) n=108	-0,21 (-0,67; 0,03) n=108	0,11 (-0,09; 0,4) n=108
2	21 (19; 23) n=49	-0,5 (-1,1; 0,1) n=49	-0,08 (-0,6; 0,27) n=49	-0,03 (-0,16; 0,22) n=49
3	22 (20; 25) n=18	-0,8 (-1,9; -0,3) n=18	-0,63 (-1,18; -0,05) n=18	0,09 (-0,02; 0,46) n=18
4	27 (18; 28) n=3	-2,5 (-3,4; 2,4) n=3	-0,81 (-1,88; -0,1) n=3	-0,08 (-0,69; 0,49) n=3
Все случаи	21 (19; 23) n=247	-0,2 (-0,7; 0,3) n=247	-0,19 (-0,64; 0,03) n=247	0,08 (-0,1; 0,35) n=247

Выявлено, что чем выше был уровень ВГД на старте исследования, тем больше смен режимов терапии наблюдалось. Вероятно, врачи стремились как можно значительнее снизить уровень ВГД, приблизиться к рекомендованным РГО значениям, что подтверждается изменениями тенденций показателя ВГД -0,25 (-0,7; 0,35) мм рт.ст. при однократной и -2,5 (-3,4; 2,4) мм рт.ст. при четырехкратной смене режима, способствуя стабилизации глаукомы. Однако, несмотря на

стремление замедлить прогрессирование болезни, глаукома продолжала прогрессировать вне зависимости от количества смен режимов лечения. Примечательно, что в группе, где за 2,5 года наблюдения режим терапии менялся четыре раза, зафиксировано наибольшее изменение тенденций показателя MD в течение полугода -0,81 (-1,88; -0,1) дБ. В группе, где режим не менялся - исследователи считали уровень ВГД «приемлемым» для пациента, вектор изменения показателя MD также имел отрицательное значение -0,18 (-0,42; -0,01) дБ, то есть глаукома прогрессировала. Вектор развития, характеризующий показатель PSD не демонстрировал зависимости от количества режимов лечения.

Таким образом, монотерапия с использованием БАБ приводит к максимально отрицательной тенденции при 2,5-летнем использовании данного режима (-0,4 дБ). Наилучшие (позитивные) тенденции показывает назначение ПГ в монотерапии (-0,07 дБ) и использование их в комбинации с БАБ (-0,14 дБ), а также комбинация БАБ+ИКА (-0,14 дБ).

Кроме того, нами проанализированы сроки перехода из стадии в стадию (Таблица 13).

Таблица 13 - Стадия глаукомы и анамнез заболевания на момент диагностирования и момент финального обследования,

n=2798, Me (Q25%; Q75%), годы

Анамнез глаукомы	На момент финального обследования			
На момент диагностирования глаукомы	Стадии глаукомы	1 стадия	2 стадия	3 стадия
	1 стадия n=1679	3,30 (2,22; 5,20) n=1149	5,34 (3,48; 8,72) n=443	7,6 (5,37; 11,23) n=87
	2 стадия n=857	НП	3,70 (2,50; 5,56) n=525	5,84 (4,42; 8,50) n=332
	3 стадия n=262	НП	НП	3,43 (2,62; 5,58) n=262

Первая стадия перейдет во вторую через 5 лет от момента диагностики заболевания у 26,4% пациентов, а начальная стадия перейдет в далекозашедшую через 7,6 лет от момента диагностики ПОУГ у 5,2% пациентов. Развитая стадия перейдет в далекозашедшую более чем через 5 лет у 38,7% пациентов.

Статистически значимых различий между группами по анамнезу и стадиям заболевания выявлено не было.

Таким образом, врачи-офтальмологи на старте следуют основным принципам лечения глаукомы: начинают с медикаментозной терапии, а при недостаточном эффекте заменяют другим препаратом или комбинацией, и только потом с течением времени актуальными становятся варианты лазерного или хирургического лечения [203]. Старт терапии начинают преимущественно с БАБ, хотя рационально применять ПГ, далее переходить к ФК с БАБ, и только у тех пациентов, которым не противопоказано назначение БАБ в силу соматической патологии. В ходе лечения врачи используют большое число схем терапии и их вариаций, достигающих до 8 (восьми) за период 5 (пять) лет с целью снижения уровня ВГД до целевого. Всего комбинаций режимов на старте должно быть не более 5: «старт» с использованием ПГ, переход к ФК (ПГ+БАБ), далее добавление ИКА или АМ, пациентам у которых применение БАБ невозможно – режим будет выглядеть как «старт» с ПГ, переход к ФК (ПГ+ИКА) с дальнейшим добавлением АМ. Лазерное лечение рационально применять в начальную и развитую стадии заболевания.

ГЛАВА 5. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА И ХАРАКТЕРИСТИКИ РОГОВИЧНО- КОНЬЮНКТИВАЛЬНОГО КСЕРОЗА ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

5.1. Основные морфофункциональные характеристики зрительного анализатора

Для оценки предполагаемого влияния длительности и кратности инстилляций на выраженность РКК нами был проведен анализ данных 530 человек (866 глаз), 398 (75,1%) - пациентов больных ПОУГ и 132 (24,9%) – человек без признаков глаукомного процесса. Из всех обследуемых было 200 (37,7%) мужчин и 330 (62,3%) женщин (Таблица 14). Средний возраст на момент диагностирования заболевания составил 63,6 (57,2; 69,2) лет, для женщин – 63,6 (57,1;70,4) лет, для мужчин – 63,5 (57,9; 68,3) лет ($p=0,832$; $U=0,212$). Средняя длительность заболевания составила 4,00 (2,00; 6,60) года.

Таблица 14 - Возрастные характеристики пациентов с глаукомой и здоровых обследуемых на момент проведения финального обследования,

$n=530$, Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), годы

	Основная группа (пациенты с глаукомой) $n=398$	Контрольная группа (здоровые обследуемые) $n=132$	Статистическая Значимость, p/U
Мужчины $n=200$	68,50 (63,05; 73,85) $n=156$	61,75 (52,65; 67,55) $n=44$	$p<0,001$; $U=3,883$
Женщины $n=330$	68,30 (62,30; 75,40) $n=242$	60,65 (51,55; 68,80) $n=88$	$p<0,001$; $U=5,333$
Статистическая достоверность, p/U	$p=0,799$; $U=0,255$	$p=0,799$; $U=0,255$	
Всего $n=530$	68,5 (62,7; 74,5) $n=398$	60,90 (52,00; 68,8) $n=132$	$p<0,001$; $U=6,632$

Дальнейший сравнительный анализ проводился в соответствующих возрастных когортах (51-60 лет, 61-70 лет, 71-80 лет), сформированных по декадам жизни, что позволило избежать возможных проблем, связанных с различиями в среднем возрасте лиц основной и контрольной групп.

Данные о распределении пациентов по стадиям ПОУГ представлены на рисунке 9.

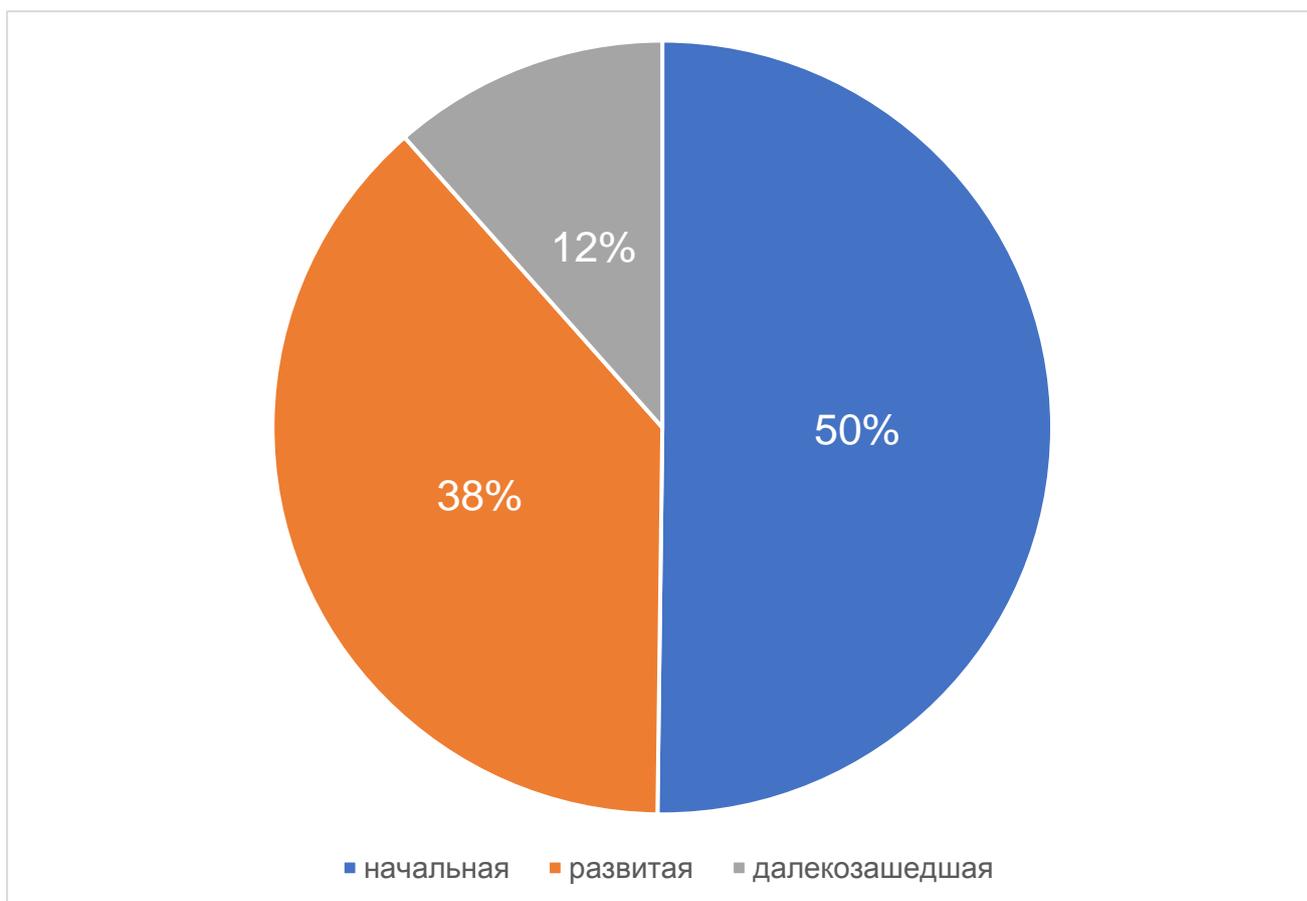


Рисунок 9 - Распределение пациентов по стадиям ПОУГ на момент финального осмотра.

На этапе заключительного обследования начальная стадия заболевания диагностирована у 215 больных (50,2%), развитая - у 164 (38,3%), далеко зашедшая - у 49 (11,5%).

5.2. Показатели состояния глазной поверхности у пациентов с ПОУГ и здоровых лиц

При анализе зависимости снижения слезопродукции у пациентов с ПОУГ и здоровых лиц того же возраста установлено, что результаты теста Ширмера не зависели от пола (Таблица 15), что позволяет нам в дальнейшем сравнивать пациентов с ПОУГ и здоровых лиц без деления на гендерные группы.

Таблица 15 - Значения теста Ширмера у мужчин и женщин в возрастных подгруппах с ПОУГ и группы контроля, Me (Q25%; Q75%), n=757

Возрастная подгруппа	Здоровые лица			Пациенты с глаукомой		
	Мужчины	Женщины	Статистическая значимость отличий, p	Мужчины	Женщины	Статистическая значимость отличий, p
50-60	16,5 (15,5; 18) n=20	15 (8; 18) n=45	p>0,05	13 (5; 20) n=35	13 (8; 18) n=65	p>0,05
61-70	14 (8; 17) n=21	15 (14; 18) n=57	p>0,05	10 (7; 15) n=105	12 (8; 17) n=161	p>0,05
71-80	10 (8; 14) n=9	14 (7; 18) n=21	мало случаев	10 (6; 14) n=81	11 (6; 17) n=137	p>0,05

Слезопродукция у пациентов с глаукомой в возрасте 61-70 лет достоверно меньше, чем у здоровых лиц. В целом заметно, что у пациентов с глаукомой слезопродукция ниже, чем у здоровых лиц (Таблица 16).

Таблица 16 - Значения теста Ширмера у здоровых обследуемых и пациентов с глаукомой в возрастных подгруппах, Me (Q25%; Q75%), n=757

Возрастная подгруппа	Здоровые лица	Пациенты с глаукомой	Статистическая значимость отличий, p
50-60	16 (12; 18) n=65	13 (7,5; 18) n=100	p>0,05
61-70	15 (12; 18) n=78	12 (8; 16) n=266	p<0,05
71-80	13 (7; 17) n=30	10 (6; 17) n=218	p>0,05

При анализе ВРСП значимой разницы по полу также не выявлено (Таблица 17).

Таблица 17 - Значения пробы Норна у мужчин и женщин в возрастных подгруппах, Me (Q25%; Q75%), n=757

Возрастная подгруппа	Здоровые лица			Пациенты с глаукомой		
	Мужчины	Женщины	Статистическая значимость отличий, p	Мужчины	Женщины	Статистическая значимость отличий, p
50-60	11 (8; 12) n=20	9 (6; 12) n=45	p>0,05	8 (5; 12) n=35	7 (5; 9) n=65	p>0,05
61-70	9 (7; 11) n=21	10 (7; 12) n=57	p>0,05	8 (5; 10) n=105	7 (5; 10) n=161	p>0,05
71-80	6 (5; 9) n=9	9 (6; 11) n=21	мало случаев	7 (4; 10) n=81	6 (4; 8) n=137	p>0,05

Стабильность слезной пленки у пациентов с ПОУГ хуже, чем у контрольной группы, вероятно, это связано с воздействием лекарственных препаратов и их компонентов на ГП, рубцовыми изменениями в следствии хирургии (Таблица 18).

Таблица 18 - Значения теста Норна у здоровых обследуемых и пациентов с глаукомой в возрастных подгруппах, Me (Q25%; Q75%), n=757

Возрастная подгруппа	Здоровые лица	Пациенты с глаукомой	Статистическая значимость отличий, p
50-60	10 (7; 12), n=65	8 (5; 10), n=100	p<0,05
61-70	10 (7; 12), n=78	7 (5; 10), n=266	p<0,05
71-80	9 (5; 11), n=30	6 (4; 9), n=218	p<0,05

У пациентов с ПОУГ симптомы зрительного дискомфорта, характерные для РКК, более выражены и встречаются чаще, чем у лиц без глаукомы (Таблицы 19 и 20).

Таблица 19 - Значения ИПГП у мужчин и женщин в возрастных подгруппах, Ме (Q25%; Q75%), n=757

Возрастная подгруппа	Здоровые лица			Пациенты с глаукомой		
	Мужчины	Женщины	Статистическая значимость отличий, p	Мужчины	Женщины	Статистическая значимость отличий, p
50-60	19,5 (9; 25) n=20	16 (10; 27) n=45	p>0,05	21 (11; 36) n=35	25 (16; 36) n=65	p>0,05
61-70	15 (10; 25) n=21	12 (9; 21) n=57	p>0,05	20 (10; 28) n=105	25 (15; 35) n=161	p<0,05
71-80	17 (6; 19) n=9	25 (10; 31) n=21	мало случаев	25 (19; 38) n=81	22 (15; 34) n=137	p>0,05

Таблица 20 - Значения ИПГП у здоровых обследуемых и пациентов с глаукомой в возрастных подгруппах, Ме (Q25%; Q75%), n=757

Возрастная подгруппа	Здоровые лица	Пациенты с глаукомой	Статистическая значимость отличий, p
50-60	19 (10; 27) n=65	25 (13,5; 36) n=100	p<0,05
61-70	13,5 (9; 23) n=78	23 (14; 33) n=266	p<0,05
71-80	21 (10; 31) n=30	23 (16; 35) n=218	p>0,05

Как видно из таблицы 21, у здоровых лиц и у пациентов с глаукомой значения шкалы окрашивания роговицы в возрастных подгруппах не отличались. Это позволяет сравнивать всех пациентов с глаукомой и здоровых обследуемых между собой.

Таблица 21 - Значения шкалы окрашивания роговицы у мужчин и женщин в возрастных подгруппах, Me (Q25%; Q75%), n=757

Возрастная подгруппа	Здоровые лица			Пациенты с глаукомой		
	Мужчины	Женщины	Статистическая значимость отличий, p	Мужчины	Женщины	Статистическая значимость отличий, p
50-60	0 (0; 1) n=20	1 (0; 1) n=45	p>0,05	1 (0; 2) n=35	1 (0; 2) n=65	p>0,05
61-70	1 (0; 1) n=21	0 (0; 1) n=57	p>0,05	1 (1; 2) n=105	1 (0; 2) n=161	p>0,05
71-80	1 (0; 1) n=9	1 (1; 2) n=21	p>0,05	1 (1; 2) n=81	1 (1; 2) n=137	p<0,05

5.3. Степень выраженности роговично-конъюнктивального ксероза при ПОУГ в различных возрастных группах

Степень окрашивания глазной поверхности у пациентов с ПОУГ и здоровых лиц продемонстрирована в таблице 22.

Таблица 22 - Значения шкалы окрашивания роговицы у здоровых обследуемых и пациентов с глаукомой в возрастных подгруппах Me (Q25%; Q75%), n=757

Возрастная подгруппа	Здоровые лица	Пациенты с глаукомой	Статистическая значимость отличий, p
50-60	1 (0; 1) n=65	1 (0; 2) n=100	p<0,05
61-70	0,5 (0; 1) n=78	1 (1; 2) n=266	p<0,05
71-80	1 (0; 2) n=30	1 (1; 2) n=218	p<0,05

Патологически измененных клеток ГП у пациентов с ПОУГ были статистически значимо больше (p<0,05).

С учетом предполагаемого влияния длительности инстилляций на выраженность РКК, а также ранее полученных данных, касающихся продолжительности использования различных режимов гипотензивной терапии от старта до их коррекции или смены, все пациенты с ПОУГ были разделены на две группы: со сроком течения болезни от полугода до двух лет и от двух до четырех лет.

Сравнение влияния наиболее часто назначаемых режимов терапии на проявления РКК было проведено в возрастных подгруппах 50-60 (младшая), 61-70 (средняя), 71-80 (старшая) лет (Таблица 23).

В подгруппу с анамнезом от полугода до двух лет были включены 282 глаза (среди них - 109 глаз основной группы и 173 глаза контрольной группы), в подгруппу с анамнезом от двух до четырех лет - 275 глаз (в том числе 102 глаза основной группы и 173 глаза контрольной группы), которые получали на момент финального обследования один из перечисленных режимов: монотерапия БАБ или ПГ, ФК или неФК БАБ+ПГ, БАБ в сочетании с ИКА, а также тройную (максимальную) медикаментозную терапию (БАБ+ПГ+ИКА).

Стоит отметить, что в обеих подгруппах контролем служили 132 пациента (173 глаза), с учетом отсутствия у них какого-либо анамнеза местной гипотензивной терапии.

Таблица 23 - Результаты объективных тестов и характеристики субъективного параметра ИПГП у пациентов основной группы с установленной продолжительностью болезненности глаукомы от 0,5 до 2 лет и группы контроля, Me (Q25%; Q75%), n=282

Возрастная группа годы	Группы пациентов, абс.	Тест Ширмера, мм	Проба Норна, сек	ИПГП, баллы	Окрашивание роговицы и конъюнктивы, ≥ 2 баллов по шкале Oxford	Возраст, годы
50-60	Контроль, n=65	16 (12; 18)	10 (7; 12)	19 (10; 27)	9/65 13,85% 95% ДИ (5,45-22,25%)	55,4 (52; 58,9)

Продолжение таблицы 23.

50-60	БАБ, n=6	13,5 (9; 20)	6 (5; 7)	25 (13; 52)	4/6 66,67%	55,8 (53,5; 58,9)
	ПГ, n=8	9,5 (5; 14,5)	9,5 (7,5; 13)	34,5 (14; 48)	0/8 0,00%	57,6 (55,3; 58,25)
	БАБ, ПГ, n=7	12 (11; 13)	10 (7; 19)	25 (23; 27)	1/7 14,29%	56,8 (56,3; 57,7)
	БАБ, ИКА, n=3	24 (16; 25)	10 (10; 12)	11 (10; 16)	0/3 0,00%	55,4 (50,6; 57,0)
	БАБ, ПГ, ИКА, n=2	5 (4; 6)	5 (2; 8)	27,5 (22; 33)	1/2 50,00%	57,4 (55,8; 59)
61-70	Конт- роль, n=78	15 (12; 18)	10 (7; 12)	13,5 (9; 23)	9/78 11,54% 95% ДИ (4,45-18,63%)	64,6 (62,2; 66,7)
	БАБ, n=7	8 (6; 20)	6 (5; 18)	15 (10; 27)	2/7 28,57%	67,5 (64,6; 68,7)
	ПГ, n=16	13 (7; 21,5)	7 (4; 10)	30 (25; 34,5)	7/16 43,75% 95% ДИ (19,44-68,06%)	66,55 (62,6; 67,7)
	БАБ, ИКА, n=3	9 (8; 35)	9 (4; 10)	8 (2; 8)	2/3 66,67%	63,9 (63,9; 64,6)
	БАБ, ПГ, n=12	10,5 (5; 16)	8 (4,5; 10)	25 (12,5; 31)	5/12 41,67% 95% ДИ (13,78-69,56%)	67,6 (64,05; 68,8)
	БАБ, ПГ, ИКА, n=15	10 (4; 12)	7 (5; 9)	20 (11; 32)	5/15 33,33% 95% ДИ (9,47-57,19%)	67,3 (66; 67,4)
71-80	Конт- роль, n=30	13 (7; 17)	9 (5; 11)	21 (10; 31)	10/30 33,33% 95% ДИ (16,46-50,20%)	76,9 (74,1; 77,7)

Продолжение таблицы 23.

71-80	БАБ, n=4	8,5 (7; 10)	8,5 (6; 10)	12,5 (0; 25)	4/4 100%	74,4 (73; 75,8)
	ПГ, n=7	6 (4; 25)	3 (3; 10)	64 (13; 73)	5/7 71,43%	75,7 (72; 79)
	БАБ, ПГ, n=10	10,5 (7; 13)	7 (4; 10)	21,5 (18; 40)	6/10 60,00%	74,95 (72,7; 77,2)
	БАБ, ИКА, n=4	17,00 (12; 25)	4 (8; 8)	31,00 (20; 31)	2/4 50,00%	75,9 (75,9; 77,3)
	БАБ, ПГ, ИКА n=5	9 (6; 13)	7 (5; 8)	22 (19; 22)	3/5 60,00%	77,3 (75,8; 77,3)

В возрастной подгруппе 50-60 лет наименьшая слезопродукция была характерна для максимального медикаментозного режима и, соответственно, для наибольшего количества инстилляций. Так, значение теста Ширмера при терапии БАБ+ПГ+ИКА составило 5 (4;6) мм, в то время, как в группе здоровых лиц и пациентов, получающих монотерапию БАБ или комбинацию БАБ+ИКА показатели слезопродукции находились практически на одном уровне и составили 16 (12;18), 13,5 (9;20) и 24 (16;25) мм соответственно. В свою очередь, ВРСП было значительно снижено при монотерапии с использованием БАБ и при максимальном режиме (БАБ+ПГ+ИКА) - 6 (5;7) и 5 (2;8) сек. соответственно. Было установлено, что у пациентов с глаукомой значения ИПГП значительно превышали показатели здоровых лиц (особенно в группе, получавшей ПГ), за исключением подгруппы БАБ+ИКА, где субъективная оценка симптомов РКК была минимальна и даже ниже, чем у пациентов, не имеющих заболевания. Параметр окрашивания ГП (не менее 2, по шкале Oxford) не был отмечен в подгруппах пациентов, получающих ПГ и БАБ+ИКА, в то время как в подгруппах БАБ и БАБ+ПГ+ИКА был зарегистрирован более чем в половине случаев (66,7% и 50,0% соответственно).

Из данных, приведенных в таблице 22, следует, что в средней возрастной подгруппе 61-70 лет показатели тяжести РКК у здоровых лиц были сопоставимы с

такowymi в подгруппы 50-60 лет. Среди пациентов с ПОУГ различия были отмечены лишь в степени прокрашивания роговицы и конъюнктивы лиссаминовым зеленым в зависимости от режима терапии. Так, наибольшее число случаев с оценкой по шкале Oxford более 2 баллов отмечали в подгруппе ПГ, БАБ+ИКА и БАБ+ПГ и составили 43,8%, 66,7% и 41,7% соответственно.

У здоровых лиц в старшей возрастной подгруппе наблюдали более тяжелые проявления РКК в сравнении с другими подгруппами. Эта закономерность прогнозируема, так как проявления РКК зависят и от возраста пациентов. Вместе с тем, у пациентов с глаукомой объективные показатели также были хуже именно в этой возрастной группе, вне зависимости от режима терапии. При этом, субъективный параметр (ИПГП) значимо не отличался от других возрастных групп, за исключением пациентов, использующих монотерапию ПГ, у которых среднее состояние ИПГП было более чем в два раза выше - 64 (13;73) баллов.

Также стоит отметить, что состояние ИПГП было значительно ниже при использовании монотерапии БАБ именно в этой возрастной группе и составил 12,5 (0; 25) баллов. Максимальные субъективные симптомы РКК во всех возрастных группах были выявлены у пациентов, получающих ПГ отдельно и в качестве комбинации с другими гипотензивными препаратами.

Таким образом, при длительности существования болезни от полугода до двух лет во всех возрастных подгруппах в сравнении с контролем наибольшее угнетение суммарной слезопродукции и нарушение ВРСП соответствуют максимальному медикаментозному режиму (с, предположительно, максимальным количеством инстилляций) БАБ+ПГ+ИКА ($p < 0,001$ и $p = 0,007$ соответственно).

Значимое ухудшение пробы Норна также отмечено на фоне использования монотерапии ПГ ($p = 0,027$). Показатели состояния ИПГП в сравнении со здоровыми лицами были значимо выше у пациентов, получающих ПГ и БАБ+ПГ ($p < 0,001$, $p = 0,043$ соответственно). Похожая тенденция отмечена и в случае окрашивания роговицы лиссаминовым зеленым. Так, степень окрашивания более 2 баллов по шкале Oxford значимо чаще отмечали у пациентов, получающих лечение, содержащее ПГ: монотерапия ПГ ($p = 0,005$) и максимальный режим БАБ+ПГ+ИКА

($p=0,046$). При этом результаты объективной и субъективной оценки выраженности РКК в подгруппах пациентов с ПОУГ, использующих разные медикаментозные режимы, статистически не отличались.

В таблице 24 приведены сведения о результатах проведенных тестов у пациентов с анамнезом ПОУГ от двух до четырех лет.

Таблица 24 - Результаты объективных тестов и характеристики субъективного параметра ИПГП у пациентов основной группы с установленной продолжительностью болезненности глаукомы от 2-х до 4-х лет и группы контроля, Me (Q25%; Q75%), n=275

Возрастная группа, годы	Группы пациентов, абс.	Тест Ширмера, мм	Проба Норна, сек	ИПГП, баллы	Окрашивание роговицы и конъюнктивы, ≥ 2 баллов по шкале Oxford	Возраст, годы
50-60	Конт-роль, n=65	16 (12; 18)	10 (7; 12)	19 (10; 27)	9/65 13,85% 95% ДИ (5,45-22,25%)	55,4 (52; 58,9)
	БАБ, n=2	3 (2; 4)	9,5 (4; 15)	10 (10; 10)	2/2 100%	58,8 (58,8; 58,8)
	ПГ, n=7	10 (8; 18)	9 (6; 10)	39 (36; 43)	2/7 28,57%	55,2 (54,9; 58,3)
	БАБ, ПГ, n=3	13 (12; 15)	8 (6; 12)	13 (12; 20)	1/3 33,33%	57,1 (55,7; 57,1)
	БАБ, ИКА, n=6	20,5 (4; 23)	4 (3; 6)	56,00 (31; 60)	6/6 100%	56,20 (56,2; 57,7)
	БАБ, ПГ, ИКА, n=3	7 (5; 15)	7 (5; 8)	26 (6; 26)	1/3 33,33%	58,9 (58,9; 59,2)
61-70	Конт-роль, n=78	15 (12; 18)	10 (7; 12)	13,5 (9; 23)	9/78 11,54% 95% ДИ (4,45-18,63%)	64,6 (62,2; 66,7)

Продолжение таблицы 24.

61-70	БАБ n=6	16 (15; 25)	15 (12; 20)	23,5 (19; 35)	4/6 66,67%	67,3 (62,3; 68,2)
	ПГ n=4	16,5 (10,5; 21)	10 (9,5; 10)	39 (31; 47)	0/4 0,00%	63,7 (62,9; 64,5)
	БАБ, ПГ n=12	14,5 (12; 18,5)	7 (5,5; 11)	29,5 (19; 38)	4/12 33,33% 95% ДИ (6,66-60,00%)	65,9 (63,5; 68,05)
	БАБ, ИКА n=4	11,5 (7; 13,5)	5,5 (3,5; 12,0)	30,50 (30,5; 43)	2/4 50,00%	64,7 (62,45; 66,8)
	БАБ, ПГ, ИКА n=16	11,5 (4,5; 15)	6,5 (4; 9,5)	14 (10; 17)	1/16 6,25% 95% ДИ (0,00-18,11%)	64,5 (63,65; 66,7)
71-80	Конт- роль, n=30	13 (7; 17)	9 (5; 11)	21 (10; 31)	10/30 33,33% 95% ДИ (16,46-50,20%)	76,9 (74,1; 77,7)
	БАБ n=6	10 (3; 18)	5 (4; 6)	41 (21; 53)	4/6 66,67%	77,15 (73,2; 78,5)
	ПГ n=5	7 (5; 11)	8 (7; 8)	39 (19; 90)	3/5 60,00%	72,5 (71,1; 72,5)
	БАБ, ПГ n=17	8 (5; 20)	5 (5; 11)	21 (10; 25)	8/17 47,06% 95% ДИ (23,33-70,79%)	74,8 (74,4; 78,1)
	БАБ, ИКА n=3	25,0 (13; 25)	6 (5; 8)	42,00 (23; 42)	0/3 0,00%	76,4 (71,9; 76,4)
	БАБ, ПГ, ИКА n=8	17,5 (7; 25)	3 (3; 4)	20 (14; 27)	2/8 25,00%	72,1 (71,85; 74)

Нами был проведен анализ данных обследования при различных режимах терапии в сравнении с лицами с меньшим анамнезом заболевания. Так, в подгруппе пациентов 50-60 лет с анамнезом заболевания от 2 до 4 лет обращает на себя

внимание ухудшение результатов пробы Норна, степени окрашивания роговицы и показателя состояния ИППГ у лиц с используемой терапией БАБ+ИКА (субъективные симптомы РКК были максимально выражены именно у этой подгруппы - 56 (31; 60) баллов), при сравнении с пациентами с меньшей продолжительностью болезни. Значительное уменьшение слезопродукции отмечено при использовании БАБ и составило 3 (2; 4) мм, однако, количество наблюдений было малым (2 пациента), что не позволяет с уверенностью говорить о значимой закономерности. При этом, показатели субъективного состояния ИППГ у этих пациентов были лучше - 10 (10; 10) баллов, что объясняется большим ВРСП в сравнении с лицами с меньшим анамнезом - 9,5 (4; 15) и 6 (5; 7) секунд соответственно. В то же время, по подгруппам с иными режимами показатели почти не отличались от пациентов со «стажем» глаукомы от полугода до двух лет.

В средней возрастной подгруппе состояние ИППГ был выше (субъективных симптомов РКК больше и возникали они чаще) при всех режимах за исключением максимального (БАБ+ПГ+ИКА), при этом объективные показатели состояния ГП были сопоставимы или лучше в сравнении с лицами с меньшим анамнезом заболевания. В возрастной группе 71-80 лет отмечено значительное ухудшение показателя состояния ИППГ в сравнении с продолжительностью ПОУГ от полугода до двух лет у лиц, получающих монотерапию БАБ и комбинацию БАБ+ИКА - 41 (21;53) и 42 (23;42) балла соответственно. Слезопродукция была минимальна у пациентов подгруппы, получавшей ПГ (также, как и у пациентов с меньшим анамнезом той же возрастной группы) и БАБ+ПГ - 7 (5;11) и 8 (5;20) мм соответственно. В свою очередь показатель стабильности слезной пленки (проба Норна) был худшим у пациентов, получавших БАБ в виде монотерапии (5 (4; 6) секунд) или комбинации в отличие от пациентов с меньшим анамнезом, у которых результаты этой пробы были ниже у лиц подгруппы ПГ (3 (3;10) секунд). В то время как, степень окрашивания роговицы у пациентов с различными режимами не зависела от продолжительности болезни.

При сравнении с контролем, как и в группе лиц с меньшим анамнезом, во всех возрастных подгруппах наибольшее угнетение суммарной слезопродукции и

нарушение ВРСП отмечали при максимальном медикаментозном режиме: $p=0,029$ и $p=0,004$ соответственно. При этом, показатели состояния ИПГП в сравнении со здоровыми лицами были значимо выше у пациентов, получающих БАБ+ПГ ($p=0,001$). Статистическую значимость отличий показателя окрашивания роговицы и конъюнктивы в сравнении с контролем оценить не удалось в связи с малым количеством наблюдений при различных режимах.

Исходя из вышеизложенного, следует отметить сопоставимость результатов в обеих подгруппах пациентов (анамнез 0,5-2 года и 2-4 года). Так, гипотензивный режим, включающий сочетание препаратов трех групп с соответственно максимальным количеством инстилляций в течение суток (3-5 раз), характеризовался наиболее выраженным угнетением функциональных показателей слезы и ПСП. Значительная выраженность проявлений РКК также ассоциировалась с комбинацией БАБ+ПГ. Кроме того, обращает на себя внимание значительно преобладающая выраженность субъективной симптоматики РКК (показатель состояния ИПГП) в старшей возрастной группе на фоне использования монотерапии ПГ, однако, небольшое количество случаев наблюдений не позволяет говорить о статистической значимости этого показателя.

Учитывая приведенные выше данные, нами была проанализирована зависимость проявлений РКК от количества инстилляций гипотензивных препаратов (оценивали результаты обследования всех пациентов с ПОУГ). Ранее, мы установили, что количество инстилляций зависит от стадии глаукомы (чем более выражена стадия болезни - тем больше препаратов получает пациент, и соответственно, выше кратность инстилляций), и, в меньшей степени, срока анамнеза заболевания. Поэтому на предварительном этапе, для упрощения анализа и более наглядного представления результатов мы провели оценку корреляции между возрастом, объективными тестами (тест Ширмера, проба Норна, окраска лиссаминовым зеленым) и субъективной оценкой (ИПГП) у пациентов с глаукомой. Так, с увеличением возраста пациента с глаукомой уменьшается слезопродукция и, прямо пропорционально ей, стабильность ПСП (коэффициенты корреляции составили $-0,111620$ и $-0,142879$ соответственно). При этом, стоит учитывать, что

у пациентов более старшего возраста анамнез глаукомы и длительность использования гипотензивных средств также были больше. В свою очередь, было установлено, что показатель состояния ИПГП не зависит от возраста (коэффициент корреляции был отрицательным слабым, $-0,020202$). Крайне важным мы посчитали и выявление корреляции между показателями тяжести РКК и возрастом в популяции здоровых лиц. Было установлено, что показатели слезопродукции и стабильности ПСП у здоровых лиц обратно пропорциональны увеличению возраста, а параметр состояния ИПГП – прямо пропорционален (коэффициенты корреляции составили: $-0,218285$, $-0,134079$ и $0,217053$ соответственно), то есть чем старше пациент, тем больше объективных и субъективных признаков РКК.

Поскольку на момент финального обследования средний возраст пациентов основной группы составил $68,45$ ($62,7;74,5$) лет, а группы сравнения – $60,9$ ($52,00;68,8$) лет ($p < 0,001$). Для оценки корреляции между показателями тяжести РКК в целом необходимо допустить, что наличие глаукомы и терапии не определяет изменение симптоматики РКК, и объединить всех обследуемых в одну группу (Таблица 25).

Таблица 25 - Корреляционные взаимоотношения между возрастом и показателями тяжести РКК у лиц с глаукомой и здоровых обследуемых на момент финального обследования, $n=866$

	Возраст	Проба Норна	Тест Ширмера	ИПГП
Возраст	1,000000	$-0,207084$, $p < 0,05$	$-0,190063$, $p < 0,05$	$0,116929$, $p < 0,05$
Проба Норна	$-0,207084$, $p < 0,05$	1,000000	$0,271991$, $p < 0,05$	$-0,174617$, $p < 0,05$
Тест Ширмера	$-0,190063$, $p < 0,05$	$0,271991$	1,000000	$-0,130050$, $p < 0,05$
ИПГП	$0,116929$, $p < 0,05$	$-0,174617$	$-0,130050$	1,000000

Как видно из таблицы 25, корреляции между показателями тяжести РКК и возрастом для всех обследуемых были значимы ($p < 0,05$), но связь эта была слабой. При дальнейшем анализе мы оценивали всю выборку без деления на возрастные группы. Для установления же наличия связи между показателями теста Ширмера, пробы Норна, состояние ИПГП (непрерывными переменными) и степенью окрашивания роговицы (порядковая категориальная переменная) был использован дисперсионный анализ (Таблица 26). Следует отметить, что окрашивание роговицы было аналогичным при соответствующих значениях тестов Ширмера и Норна, вне зависимости от возраста пациента.

Таблица 26 - Результаты теста Ширмера, пробы Норна и состояние ИПГП у здоровых обследуемых и лиц с ПОУГ в зависимости от степени прокрашивания роговицы и конъюнктивы, $n=866$

Степень окрашивания роговицы и конъюнктивы по шкале Oxford	тест Ширмера, мм	проба Норна, сек	ИПГП, баллы
0, n=250	15,00 (12,00; 20,00)	10,00 (6,00; 12,00)	16,00 (10,00; 28,00)
1, n=318	13,00 (9,00; 18,00)	8,00 (5,00; 10,00)	21,00 (13,00; 31,00)
2, n=186	10,00 (6,00; 15,00)	7,00 (4,00; 9,00)	23,00 (15,00; 34,00)
3, n=97	8,00 (5,00; 12,00)	5,00 (3,00; 8,00)	28,00 (21,00; 40,00)
4 или 5, n=15	5,00 (4,00; 8,00)	4,00 (2,00; 6,00)	36,00 (28,00; 50,00)
Всего, n=866	13,00 (8,00; 17,00)	8,00 (5,00; 10,00)	21,00 (13,00; 31,00)

Данные, приведенные в таблице 26, демонстрируют динамику увеличения ИПГП и уменьшения показателей теста Ширмера, пробы Норна при увеличении степени окрашивания роговицы. Так, например, при степени окрашивания роговицы и конъюнктивы 1 по шкале Oxford результаты теста Ширмера составили 13,0 (9,0;18,0) мм, пробы Норна 8,0 (5,0;10,0) сек., а состояние ИПГП составило 21,0 (13,0;31,0), в то время как при степени окрашивания роговицы и конъюнктивы 3 по шкале Oxford эти результаты были равны 8,0 (5,0;12,0) мм, 5,0 (3,0;8,0) сек. и 28,0 (21,0;40,0) баллов соответственно.

Таким образом, учитывая корреляцию всех тестов между собой, одновременное использование их при сравнении подгрупп не имеет смысла. Так, зная значения состояния ИПГП у пациента, мы можем косвенно судить о слезопродукции, стабильности слезной пленки и степени окрашивания роговицы.

5.4. Влияние кратности инстилляций и продолжительности анамнеза первичной открытоугольной глаукомы на проявления роговично-конъюнктивального ксероза

Для оценки зависимости выраженности симптомов сухого глаза от кратности инстилляций нами был выбран субъективный показатель (Таблица 27).

Согласно данным таблицы, начальная, развитая и далеко зашедшая стадии глаукомы объяснимо отличались по количеству используемых препаратов и кратности их использования.

Показатель ИПГП оказался статистически значимо выше в продвинутых стадиях заболевания в сравнении с начальной глаукомой.

В свою очередь, разница в субъективной симптоматике РКК между развитой и далеко зашедшей стадиями не достигала статистической значимости.

Учитывая доказанную выше связь субъективного показателя с объективными тестами, можно предположить, что степень выраженности РКК у пациентов с глаукомой зависит от кратности инстилляций, которая в свою очередь определяется анамнезом заболевания и стадией ПОУГ (Таблица 27).

Таблица 27 - Значения ИПГП у пациентов основной и контрольной групп,
в зависимости от количества инстилляций и стадии глаукомы,
Me (Q25%; Q75%), n=866

Подгруппы пациентов	ИПГП	Количество инстилляций гипотензивных препаратов, абс.
Контрольная группа, n=225	15,00 (9,00; 25,00)	не применялись
Начальная стадия глаукомы, n=314	20,00 (13,00; 21,00)	2,00 (1,00; 3,00)
Развитая стадия глаукомы, n=174	25,00 (20,00; 35,00)	3,00 (1,00; 3,00)
Далекозашедшая стадия глаукомы, n=153	28,00 (15,00; 38,00)	3,00 (1,00; 4,00)
Значимость отличий, p/U	$p_{1,2} < 0,001$; $U = -4,522$ $p_{1,3} < 0,001$; $U = -3,389$ $p_{2,3} = 0,585$; $U = 0,547$ $p_{K,1} < 0,001$; $U = -4,289$ $p_{K,2} < 0,001$; $U = -7,688$ $p_{K,3} < 0,001$; $U = -6,384$	$p_{1,2} < 0,001$; $U = -3,968$ $p_{1,3} < 0,001$; $U = -4,282$ $p_{2,3} = 0,568$; $U = 0,571$

Примечания: ¹ -начальная стадия глаукомы, ² -развитая стадия глаукомы, ³ –далеко зашедшая стадия глаукомы, ^К – здоровые лица.

Показатели состояния глазной поверхности у лиц с ПОУГ в зависимости от стадии представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Показатели изменения ГП в зависимости от стадии на момент финального осмотра, Me (Q25%; Q75%), n=641

Стадии ПОУГ/ Тесты	1 стадия n=314	2 стадия n=174	3 стадия n=153	Достоверность отличий, p/U
Тест Ширмера	12,0 (7,0; 17,0)	12,0 (8,0; 17,0)	10,0 (7,0; 15,0)	p _{1,2} =0,804 U=-0,248 p _{1,3} =0,074 U=1,784 p _{2,3} =0,057 U=1,905
Проба Норна	7,0 (4,0; 10,0)	7,0 (5,0; 10,0)	7,0 (4,0; 10,0)	p _{1,2} =0,958 U=-0,052 p _{1,3} =0,809 U=0,242 p _{2,3} =0,798 U=0,256
ИПГП	20,0 (13,0; 31,0)	25,0 (20,0; 35,0)	28,0 (15,0; 38,0)	p_{1,2}<0,001 U=-4,522 p_{1,3}<0,001 U=-3,389 p _{2,3} =0,585 U=0,546
Степень окрашивания роговицы и конъюнктивы по шкале Oxford	112/314 35,67% 95% ДИ (30,37-40,97%)	74/174 42,53% 95% ДИ (35,18-49,88%)	75/153 49,02% 95% ДИ (41,10-56,94%)	p _{1,2} =0,162 p_{1,3}=0,008 p _{2,3} =0,287

Примечания: ¹ -начальная стадия глаукомы, ² -развитая стадия глаукомы, ³ –далеко зашедшая стадия глаукомы.

С увеличением стадии субъективная симптоматика РКК и выраженность изменений глазной поверхности возрастают.

В рамках исследования у лиц с глаукомой установлено уменьшение слезопродукции, снижение стабильности ПСП, изменение клеток бульбарной конъюнктивы и определено большее количество жалоб (по опроснику состояния ИПГП), по сравнению с данными контрольной группы. Сравнительный анализ проводился в соответствующих возрастных когортах, сформированных по декадам жизни, что позволило избежать возможных проблем, связанных с различиями в среднем возрасте лиц основной и контрольной групп.

Степень выраженности объективных симптомов РКК зависит от режима медикаментозной терапии. Наибольшее угнетение показателей слезопродукции и стабильности ПСП характерно для максимальных режимов (БАБ+ПГ, БАБ+ПГ+ИКА), сопровождающихся наибольшей кратностью инстилляций в течение суток. Интенсивность жалоб на этапе финального обследования прямо пропорциональна длительности медикаментозной терапии глаукомы. Также была установлена связь длительности местной гипотензивной терапии и РКК.

Полученные данные с определенностью позволяют говорить о необходимости учитывать возможные перспективы развития и прогрессирования РКК при планировании стратегии медикаментозного лечения глаукомы. Это позволит минимизировать степень дискомфорта, улучшить качество жизни и приверженность к лечению данной категории больных и, в конечном итоге, обеспечить более качественную и эффективную терапию основного заболевания.

ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕИМУЩЕСТВ «СТУПЕНЧАТОГО» ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОГО ПРОЦЕССА С УЧЕТОМ СОХРАНЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ И ПРИЕМЛЕМОГО КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Классическая схема лечения больных с ПОУГ подразумевает начало лечения с применения монотерапии, независимо от стадии болезни. Таким образом, современный клинический алгоритм практически исключает возможность начала лечения с использования ФК, лазерного лазерных или хирургических методов. Вместе с тем, практикуемые в других дисциплинах дифференцированные («ступенчатые») подходы позволяют достигать контроля над заболеванием с применением наименьшего, но необходимого количества препаратов, в зависимости от стадии болезни, компенсации уровня того или иного показателя и всего патологического процесса в целом. При этом, если ближайшая цель лечения глаукомы - компенсация уровня ВГД достигается у большинства больных, то конечная ее цель - стабилизация глаукомного процесса - обеспечивается значительно реже.

Дифференцированные («ступенчатые») подходы, включающие выбор монотерапии с использованием ПГ в начале лечения у пациентов с впервые выявленной начальной стадией глаукомы, обязательное использования комбинаций (лучше - с фиксированных) у пациентов с развитой стадией болезни и минимум тройная терапия с прогнозируемым быстрым переходом к хирургическому лечению у пациентов с далеко зашедшей стадией - это еще один рациональный вариант использования ограниченного количества ресурсов, при помощи которых возможно достижение оптимального результата.

Неоспорима необходимость индивидуального подхода, однако недостаточный уровень доказательной базы в части вклада отдельных факторов в формирование давления «цели» и несомненные сложности персонализации

сопутствующих факторов риска не позволяют в настоящее время оперировать конкретными числовыми значениями у отдельно взятого пациента.

Также очевидна и необходимость поочередного или комбинированного использования разных лекарственных препаратов, что не только усиливает гипотензивный эффект, но и уменьшает неблагоприятное действие препаратов на гидродинамику глаза [189]. В этой связи стоит упомянуть о принципах аддитивной терапии, которая применяется повсеместно, но в меньшей степени базируется на использовании научно-обоснованных подходов.

Первый назначенный препарат (схема, режим) должен быть наиболее эффективным. На практике предпочтение в выборе интуитивно и основано на своем собственном опыте применения разных классов антиглаукомных лекарственных препаратов, а режим сохраняется или пока ВГД не превысит верхнюю границу установленного врачом давления «цели», или не наступит прогрессирование ГОН в виде значимого ухудшения морфометрических и функциональных показателей. В настоящее время все еще нет четких критериев того, насколько тот или иной уровень ВГД соответствует достаточной стабилизации глаукомной нейрооптикопатии. Очевидно, что главным ориентиром, являются тонометрические показатели уровня офтальмотонуса. Стоит отметить, что уровень ВГД подвержен значительным колебаниям в популяции больных с глаукомой. В этой связи, повышение значений на 1-3 мм рт.ст. между визитами может пройти незаметно для лечащего врача.

Изменение схемы лечения с привлечением дополнительного(ых) препарата(ов) должно быть использовано, когда установлено значимое понижение уровня ВГД, но все же не достигнуты т.н. «целевые» значения офтальмотонуса.

При использовании аддитивной терапии не следует применять лекарственные средства, относящиеся к одной фармакологической группе, то есть второй препарат должен иметь механизм действия отличный от назначенного ранее препарата.

Второй аддитивный препарат должен понижать уровень ВГД не менее, чем на 15% от того значения, которое было достигнуто при использовании первого

лекарственного средства. Если препарат добавляется в качестве третьего компонента, этот показатель должен превышать 10% [46, 120, 208].

Учитывая, что добавление третьего и последующих препаратов, как правило, не сопровождается достаточным понижением уровня ВГД, при проведении дополнительной (комбинированной) терапии не следует использовать более двух лекарственных средств одновременно, а предпочтение следует отдавать ФК. Такая минимизация количества лекарственных средств помимо снижения уровня консерванта позволит оптимизировать режим применения, а значит - повысит приверженность пациента к лечению.

Далее рассмотрены принципы и целесообразность применения «ступенчатого» подхода в лечении пациентов с разными стадиями глаукомы. Метод «ступенчатого» подхода (метод Фрейзера, 1969) относится к методам структурно-функционального исследования объектов (субъектов), и в силу своего определения может быть использован, в том числе и при построении модели лечения больных с глаукомой. Цель этого метода - облегчить поиск идей и решений для разрешения поставленных задач.

Применительно к лечению глаукомы достаточно давно дискутируется вопрос о необходимости рационального начала лечения, с учетом разных факторов риска (например, возраста пациента, исходного уровня ВГД, стадии болезни на момент обнаружения, формы ПОУГ, наличия прямых родственников больных глаукомой и др.) и его регулярном контроле с комбинированием и варьированием назначениями лекарственных средств в частности, и режимов - в общем.

Вместе с тем, современный алгоритм практически исключает возможность начала лечения с использованием комбинированных форм препаратов, лазерного лечения и/или хирургии. В подавляющем большинстве случаев лечение начинают с монотерапии, причем у пациента с любой стадией болезни, что подразумевает последовательное усиление режимов. Нужно ли говорить, что «старт» лечения для пациента с впервые выявленной начальной глаукомой и определенным уровнем ВГД (например, 28 мм рт.ст.) должен отличаться от лечения пациента с впервые выявленной далеко зашедшей стадией ПОУГ с более высоким уровнем

офтальмотонуса? Очевидно, что адекватные «стартовые» подходы должны быть разными у разных категорий пациентов.

Таким образом, при обнаружении впервые выявленной начальной стадии глаукомы должны применяться ПГ; развитую стадию болезни следует начинать лечить с использованием комбинированных антиглаукомных препаратов, с дальнейшим переходом к более радикальным режимам; при впервые обнаруженной далеко зашедшей стадии глаукомы использование терапевтических подходов ограничено доказанными возможностями и временем применения, а это значит, что хирургическое лечение должно быть в приоритете у таких больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительное количество больных с ПОУГ и число инвалидов вследствие глаукомы не уменьшается с годами. Причин для этого более чем достаточно. Во-первых, отсутствие действующей Федеральной программы по борьбе с глаукомой. В частности, нет ясной преемственности в лечении между стационаром, поликлиническим звеном и глаукомным центром, а также понятной системы диспансеризации. Во-вторых, до сих пор используется недостаточно эффективная система диагностики, что связано с отсутствием необходимого оборудования и квалифицированного персонала. Также объяснение «эпидемии» глаукомы кроется и в отсутствии возможности (или нежелании) применения индивидуальных (персонализированных) подходов в лечении таких пациентов и непринятии во внимание индивидуальных факторов риска.

В результате этого здравоохранение сталкивается с большим количеством запущенных случаев заболевания, лечение которых возможно лишь хирургическим путем, что также не является решением проблемы. Вместе с тем, указанные выше недостатки не могут быть решены за короткий промежуток времени. Таким образом, необходимо разобраться с порядком выбора корректных начальных режимов лечения разных групп больных.

Приведенные данные убедительно доказывают целесообразность использования оптимальных схем начального лечения пациентов с ПОУГ. К сожалению, использование у пациентов с глаукомой в начале лечения одинаковых подходов, подразумевающих выбор монотерапии и ее коррекцию в зависимости от уровня компенсации офтальмотонуса, уже не в полной мере укладывается в современную стратегию лечения. Конечно, диапазон необходимого понижения уровня ВГД для каждой стадии и каждого конкретного пациента сугубо индивидуален. Именно поэтому, указанный выше подход не вполне оправдан. Он также требует коррекции вследствие недостаточной эффективности монотерапии, невозможности достижения «целевых» показателей уровня ВГД, которые изменяются в зависимости от стадии болезни, диагностированной в начале лечения и в динамике наблюдения, а также вследствие прогнозируемых сроков нарушения

толерантности к действующему веществу. Также, к сожалению, традиционная схема лечения уже давно не учитывает возможность плановой замены препаратов в случае, если достигнута компенсация офтальмотонуса и стабилизация ГОН. В этом смысле, дифференцированные («ступенчатые») подходы, включающие выбор монотерапии с использованием ПГ в начале лечения у больных с впервые выявленной начальной стадией глаукомы, обязательное использования комбинаций (лучше - фиксированных) у пациентов с развитой стадией болезни и минимум тройная терапия с прогнозируемым переходом к быстрому хирургическому лечению у больных с далеко зашедшей стадией - это еще один рациональный вариант использования ограниченного количества ресурсов, при помощи которых мы сможем достигнуть оптимального результата.

В случае использования медикаментозной терапии рационально проводить периодическую смену компонентов режима.

Переход к хирургическому лечению возможен не только при недостижении «целевого» уровня ВГД при использовании максимального медикаментозного режима (например, тройная комбинация), но также при прогрессировании РКК на фоне проводимой терапии даже при условии достижения давления «цели». При исходно высоких цифрах уровня ВГД у молодых пациентов (или в случае начала лечения I стадии глаукомы с необходимостью использования более двух лекарственных средств) необходимо в короткие сроки переходить к хирургическим методам, по причине высокой ожидаемой продолжительности жизни, избегания ухудшения состояния ГП и улучшения прогноза хирургии.

У пациентов пожилого и старческого возраста, с учетом наличия более выраженных явления РКК необходимо отдавать предпочтение монотерапевтическим стратегиям (при начальной глаукоме) с использованием бесконсервантных средств (или ФК при однократного режиме закапывания при развитой глаукоме) или же переходить к хирургическому лечению при невозможности адекватного контроля ВГД и ГОН на фоне монотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Основными клинико-эпидемиологическими характеристиками ПОУГ (на основе анализа историй болезней 2223 пациентов, 2900 глаз) являются: гендерные особенности (женщины - 62%, мужчины - 38%); средняя продолжительность заболевания, составляющая 4,0 года (в диапазоне от 2,0 до 6,6 лет); средняя длительность прогрессирования (от начальной до далекозашедшей стадии), составляющая 7,6 лет (в диапазоне от 5,8 до 11,2 лет), а также величина офтальмотонуса (27,0; 29,0 и 30,0 мм рт.ст.), определяющая характеристики I, II и III стадии ПОУГ и подтверждающая уровень ретенции оттока, что позволяет рассматривать установленные показатели с позиций прогностических критериев течения заболевания и выбора тактики лечения.

2. Результаты анализа (с позиций эффективности и продолжительности) режимов лечения ПОУГ в условиях реальной клинической практики свидетельствуют о существенных недостатках, связанных с различными (до 5, в 90% случаев) вариантами и многократной (до 8 за период, в среднем 4,8 года) сменой режимов назначений лекарственных препаратов, применением (вне зависимости от стадии заболевания) на начальном этапе (в среднем, до 1,5 лет) монотерапии с применением БАБ, характеризующейся минимальной гипотензивной эффективностью, недостаточным распространением назначений ПГ, несвоевременным выбором комбинированных схем лечения, а также поздним (в среднем, через 2,8 года) проведением лазерного и хирургического лечения, обладающих максимальной гипотензивной эффективностью.

3. Выраженность РКК у пациентов с ПОУГ во всех (50-60 лет, 61-70, лет и 71-80 лет) возрастных группах не зависит от продолжительности заболевания (в пределах от 0,5 года до 4-х лет) и сопровождается выраженным угнетением суммарной слезопродукции и нарушением ВРСП.

4. Возникновение и прогрессирование РКК у пациентов с ПОУГ (по сравнению с контрольной группой, не получавших местную гипотензивную терапию), отмечается в значительно большем объеме (до 20%, 30% и 41,3% по тестам Ширмера, Норна и изменения ИПГП соответственно) в патогномичной для

заболевания возрастной группе 61-70 лет, и определяется (по результатам корреляционного анализа с суммарной слезопродукцией и нарушением ВРСП) следующими факторами риска: режимом инстилляций (более 3-х закапываний в сутки, $p < 0,001$), а также количеством групп применяемых препаратов (с наиболее выраженным воздействием комбинации 3-х препаратов - БАБ+ПГ+ИКА, $p < 0,001$).

5. Разработана система дифференцированных («ступенчатых») подходов к лечению пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии заболевания, исходного уровня ВГД и состояния глазной поверхности, предусматривающая использование фиксированных комбинаций лекарственных средств на «старте» лечения у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы, применением бесконсервантной терапии и ранним переходом к хирургическому этапу лечению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Схемой выбора лечения офтальмогипертензии (ОГ) и начальной стадии ПОУГ является монотерапия с использованием ПГ, при развитой глаукоме - ФК, а при далекозашедшей стадии заболевания рекомендуется начинать лечение с использования максимальной медикаментозной терапии и последующим переходом к хирургическому лечению.

1.1. При ОГ без дополнительных факторов риска и уровне ВГД (Pt) ≤ 28 мм рт.ст. возможно наблюдение, а при наличии факторов риска и/или уровне ВГД > 28 мм рт.ст. необходимо назначение монотерапии с использованием ПГ.

1.2. При начальной стадии заболевания с уровнем ВГД (Pt) ≤ 28 мм рт.ст. целесообразно начинать лечение с использованием монотерапии ПГ.

1.3. При ОГ и начальной стадии ПОУГ с уровнем ВГД (Pt) ≤ 28 мм рт.ст. возможно выполнение селективной лазерной трабекулопластики, в качестве альтернативы монотерапии с использованием ПГ (например, при медикаментозной непереносимости или недостаточной гипотензивной эффективности, проявляющейся документально подтвержденными эпизодами колебаний уровня ВГД).

1.4. При начальной стадии ПОУГ с уровнем ВГД (Pt) > 28 мм рт.ст. лечение следует начинать на основе применения ФК (ПГ и БАБ) или свободной комбинации ПГ и ИКА при непереносимости или противопоказаниях назначений группы БАБ.

1.5. При развитой стадии ПОУГ целесообразно начинать лечение с использования комбинированных схем лечения (предпочтение - ФК).

1.6. При далекозашедшей стадии ПОУГ, независимо от уровня ВГД, возможно использование антиглаукомных топических комбинаций с применением 3-х препаратов в течение непродолжительного временного периода и с последующим переходом к хирургическому лечению.

2. Ранний переход к хирургическому этапу лечения является необходимым условием продолжительной эффективности вновь созданных путей оттока.

3. Пациентам с глаукомой для выявления признаков РКК целесообразно дополнить стандартное офтальмологическое обследование методами объективной оценки состояния ГП (ВРСП, окрашивание ГП витальными красителями, тест Ширмера 1, ИПГП).

4. У пациентов с впервые выявленной ПОУГ предпочтение следует отдавать терапии с использованием бесконсервантных форм топических препаратов, включающих в своем составе класс ПГ.

6. Во избежание снижения реакции на повторяющееся введение лекарственных средств (нарушения толерантности) необходима плановая смена режимов топической антиглаукомной терапии даже при достижении «целевых» уровней ВГД.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГО - антиглаукомная операция
- АД - артериальное давление
- АЛТ - аргонлазерная трабекулопластика
- АМ - селективные симпатомиметики (α_2 -адреномиметики)
- АТФ - аденозинтрифосфорная кислота
- БАБ - β -адреноблокатор
- БХ - бензалкония хлорид
- ВГД - внутриглазное давление
- ВГЖ - внутриглазная жидкость
- ВРСП - время разрыва слезной пленки
- ГОН - глаукомная оптическая нейропатия
- ГП - глазная поверхность
- ДЗН - диск зрительного нерва
- ДИ - доверительный интервал
- ЗУГ - закрытоугольная глаукома
- ИКА - ингибиторы карбоангидразы
- ИППП - индекс патологии глазной поверхности (англ. ocular surface disease index, OSDI)
- ЛТП - лазерная трабекулопластика
- МСР - 1-моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
- ММС - митомицин-С
- НГСЭ - непроникающая глубокая склерэктомия
- НПВС - нестероидные противовоспалительные средства
- ОГ - офтальмогипертензия
- ОКТ - оптическая когерентная томография
- ПГ - аналог простагландина
- ПСП - прероговичная слезная пленка
- ПОУГ - первичная открытоугольная глаукома
- РКК - роговично-конъюнктивальный ксероз

СЛТ - селективная лазерная трабекулопластика
ССГ - синдром «сухого глаза»
СТЭ - синустрабекулэктомия (трабекулэктомия)
ФК - фиксированные комбинации
ФП - фильтрационные пути
ХМ - М-холиномиметики
MD - (англ. mean deviation) среднее отклонение
PSD - (англ. pattern standard deviation) стандартное отклонение паттерна
VEGF - (англ. vascular endothelial growth factor) фактор роста эндотелия сосудов
5-ФУ - 5-фторурацил

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, В.Н. Сравнение эффективности применения Ксалатана, Траватана и Тафлупроста при лечении первичной глаукомы / В.Н. Алексеев, М.А. Левко, А.М. Муса // Нейропротекция в офтальмологии. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 108–109.
2. Балалин, С.В. Медикаментозное лечение первичной открытоугольной глаукомы. Индивидуальный подход / С.В. Балалин, В.П. Фокин // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 43–48.
3. Брежнев, А.Ю. Псевдоэксфолиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза» / А.Ю. Брежнев, В.И. Баранов, С.Ю. Петров // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 30–34.
4. Бржеский, В.В. Глаукома и синдром «сухого глаза» / В.В. Бржеский, М. Радхуан // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 37–49.
5. Бржеский, В.В. Новые возможности медикаментозной терапии больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом / В.В. Бржеский, И.В. Калинина, В.Ю. Попов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – №1. – С. 39–46.
6. Бржеский, В.В. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение / В. В. Бржеский, Г. Б. Егорова, Е. А. Егоров. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 464 с. – ISBN 978-5-9704-3779-7.
7. Бржеский, В.В. Клиническая диагностика и лечение больных с сухим кератоконъюнктивитом на почве синдрома Сьегрена / В.В. Бржеский, Е.Е. Сомов // Офтальмохирургия и терапия. – 2001. – Т. 1, №1. – С. 42–46.
8. Бржеский, В.В. Роговично-конъюнктивальный ксероз (клиника, диагностика, лечение) / В.В. Бржеский, Е.Е. Сомов. – 2-е изд. испр. и доп. – Санкт-Петербург : Левша, 2003. – 120 с. – ISBN 5-85792-014-0.
9. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза»/ Л.Д. Абышева, Р.В. Авдеев, А.С. Александров [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – Т. 18, № 2. – С. 74–82.
10. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей переднего отрезка глаза и исход фистулизирующей хирургии глауком / С.Ю. Петров, Дж.Н. Ловпаче,

- И.А. Лоскутов, Д.М. Сафонова // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 41–47.
11. Гипотензивные режимы, обеспечивающие целевой уровень офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (результаты многоцентрового аналитического исследования) / Н.В. Волкова, П.Ч. Завадский, А.В. Куроедов [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2019. Т. 4, №18. – С. 44-59.
 12. Голубев, С.Ю. К вопросу о выборе экономически эффективного препарата для профилактики и лечения синдрома «сухого глаза» / С.Ю. Голубев, А.В. Куроедов // Синдром «сухого глаза». – 2002. – № 3. – С. 12–14.
 13. Горшкова, М.С. Морфофункциональные характеристики прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы / М.С. Горшкова, А.В. Куроедов, И.В. Житарева // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – № 2. – С. 68–73.
 14. Егоров, Е.А. Нежелательные эффекты офтальмогипотензивной терапии: синдром «сухого глаза» / Е.А. Егоров, В.В. Бржеский, Н.В. Муратова // Новости глаукомы. – 2009. – №3. – С. 3–5.
 15. Еричев, В.П. Гипотензивная терапия первичной открытоугольной глаукомы фиксированными комбинациями лекарственных средств (методические рекомендации) / В.П. Еричев. – Москва : Апрель, 2012. – 21 с. – ISBN 978-5-905212-17-8.
 16. Еричев, В.П. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме / В.П. Еричев, К.Г. Амбарцумян, А.А. Федоров // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 13–22.
 17. Зависимость между временем инстилляций антиглаукомных глазных капель и их эффективностью / А.М. Гетманова, А.Ю. Брежнев, И.Р. Газизова [и др.] // Клиническая офтальмология. – 2020. – Т. 2, № 20. – С. 85–91.
 18. Закономерности выбора режимов гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы в условиях реальной клинической практики / З.М.

- Нагорнова, А.В. Селезнев, П.Ч. Завадский, А.В. Куроедов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018. – № 3. – С. 116–123.
19. Изменение структуры клинко-эпидемиологических показателей первичной открытоугольной глаукомы за 10 лет у пациентов, поступающих на оперативное лечение / А.В. Куроедов, Е.А. Криницына, В.М. Сергеева, В.В. Городничий // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – № 4. – С. 205–212.
20. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме / В.П. Еричев, Л.В. Ганковская, Л. В. Ковальчук [и др.] // Глаукома. – 2009. – №1. – Р. 23–26.
21. Клинико-морфологические характеристики микроциркуляции конъюнктивы и радужки при открытоугольной глаукоме / М.М. Краснов, Г.Г. Зиангирова, В.Ф. Шмырева, С.И. Акберова // Вестник офтальмологии. – 1993. – Т. 109, № 5. – С. 7–10.
22. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синустрабекулэктомии / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, А.С. Басинский [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2013. – № 2. – С. 53–60.
23. Куроедов, А.В. Первичная открытоугольная глаукома (дискуссия-обзор) / А.В. Куроедов // Новости глаукомы. – 2007. – № 4. – С. 31.
24. Лечение синдрома «сухого глаза» при первичной глаукоме / Т.Н. Сафонова, А.А. Федоров, А.О. Забегайло [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 36–43.
25. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения / Л.Д. Абышева, Р.В. Авдеев, А.С. Александров [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2015. – Т. 1, № 8. – С. 4–60.
26. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. – 3-е изд. испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 456 с. – ISBN 978-5-9704-3314-0.
27. Нероев, В.В. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в

- Российской Федерации / В.В. Нероев, О.А. Киселева, А.М. Бессмертный // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 4–7.
28. Нестеров, А.П. Глаукома / А.П. Нестеров. – 2-е изд. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2014. – с. 360. – ISBN 978-5-9986-0151-4.
29. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины / Л.Д. Абышева, Р.В. Авдеев, А.С. Александров [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – № 3. – С. 111–123.
30. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Л.Д. Абышева, А.С. Александров, М.У. Арапиев [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 19–35.
31. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота / А.В. Куроедов, Р.В. Авдеев, А.С. Александров [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 74–84.
32. Петров, С.Ю. Азарга глазная суспензия, новый комбинированный антиглаукомный препарат/ С.Ю. Петров // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 61–63.
33. Поляроидоскопическая диагностика ранних дистрофических изменений роговицы при синдроме сухого глаза / Г.А. Соколовский, Т.Н. Сафонова, В.И. Сипливый, В.В. Сосновский // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 126, № 2. – С. 27–30.
34. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме / А.В. Куроедов, Р.В. Авдеев, А.С. Александров [и др.] // Офтальмология Восточная Европа. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 60–71.
35. Применение комплекса цитокинов для предупреждения избыточного рубцевания при антиглаукоматозных операциях непроникающего типа / Н.И. Курышева, Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук [и др.] // Офтальмохирургия. – 2001. – №3. – С. 30–37.

36. Причины низкой комплаентности больных глаукомой и пути ее коррекции / А.Л. Онищенко, И.Г. Лихачева, С.Л. Пластинина, В.А. Ткачев // Глаукома. – 2009. – №4. – С. 39–42.
37. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 60–69.
38. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование) / А.В. Куроедов, Л.Д. Абышева, Р.В. Авдеев [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 10–22.
39. Синдром «сухого глаза» и местная гипотензивная терапия глаукомы / В.П. Еричев, О.М. Филиппова, Дж.Н. Ловпаче, Л.В. Василенкова // Глаукома. – 2008. – Т. 59, № 3. – С. 143–146.
40. Синдром «сухого глаза» при первичной открытоугольной глаукоме / Э.В. Бойко, И.Л. Симакова, Д.Ю. Якушев [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131, № 3. – С. 22–26.
41. Собянин, Н.А. Методика оценки длительности болезненности на примере заболеваний глаукомой / Н.А. Собянин, А.Г. Максимов, Т.В. Гаврилова // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328, № 2. – С. 62–63.
42. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 2. Эффективность инициальных режимов гипотензивного лечения / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 65–83.
43. Стартовая терапия в лечении впервые выявленной глаукомы / С.Н. Макогон, А.Л. Онищенко, Л.Л. Яценко, О.А. Карманова // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 28–37.

44. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, А.С. Басинский [и др.] //Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2012. – Т. 2, № 8. – С. 57–69.
45. Янченко, С.В. Особенности морфологического статуса конъюнктивы «глазной поверхности» у больных открытоугольной глаукомой, длительно получавших инстилляции β -блокаторов с консервантом, в условиях вторичного синдрома «сухого глаза» / С.В. Янченко, А.И. Еременко // Глаукома. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 133–134.
46. A 12-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma / L. Mastropasqua, P. Carpineto, M. Ciancaglini, P.E. Gallenga // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106, № 3. – P. 550–555.
47. A rabbit dry eye model induced by topical medication of a preservative benzalkonium chloride / C. Xiong, D. Chen, J. Liu [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2008. – Vol. 49, № 5. – P. 1850–1856.
48. A twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes / J. Landers, K. Martin, N. Sarkies [et al.] // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119, № 4. – P. 694–702.
49. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface / M.K. Arıçı, D.S. Arıçı, A. Topalkara, C. Güler // Clin Exp Ophthalmol. – 2000. – Vol. 28, № 2. – P. 113–117.
50. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile / D.C. Broadway, I. Grierson, C. O'Brien, R.A. Hitchings // Arch Ophthalmol. – 1994. – Vol. 112, № 11. – P. 1437–1445.
51. American Academy of Ophthalmology. International Council of Ophthalmology. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care / International Council of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology . – 2015. – P.22.
52. Ammar, D.A. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells / D.A. Ammar, R.J. Noecker, M.Y. Kahook // Adv Ther. – 2010. – Vol. 27, № 11. – P. 837–845.

53. Ammar, D.A. The effects of combination glaucoma medications on ocular surface epithelial cells / D.A. Ammar, M.Y. Kahook // *Adv Ther.* – 2009. – Vol. 26, № 10. – P. 970–975.
54. Ang, G.S. Postoperative infection in penetrating versus non-penetrating glaucoma surgery / G.S. Ang, Z. Varga, T. Shaarawy // *Br J Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 94, № 12. – P. 1571–1576.
55. Anion secretion evoked by ATP in rabbit cornea and its suppression in dry eye model / H.Yu, C. Xiong, S. Chen [et al.]// *J Faseb.* – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 998–1030.
56. Association between meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma / T.H. Lee, M.S. Sung, H. Heo, S.W. Park // *PLOS ONE.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0191398.
57. Associations between elevated intraocular pressure and glaucoma, use of glaucoma medications, and 5-year incident cataract: the Blue Mountains Eye Study / S. Chandrasekaran, R.G. Cumming, E. Rochtchina, P. Mitchell // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 113, № 3. – P. 417–424.
58. Baudouin, C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma / C. Baudouin // *Acta Ophthalmologica.* – 2008. – Vol. 86, № 7. – P. 716–726.
59. Baudouin, C. Ocular Surface and External Filtration Surgery: Mutual Relationships / C. Baudouin // *Develop Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 59. – P. 67–79.
60. Baudouin, C. Short term comparative study of topical 2 % carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers / C. Baudouin, C. de Lunardo // *Br J Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 82, № 1. – P. 39–42.
61. Baudouin, C. The pathology of dry eye / C. Baudouin // *Surv Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 45, № 2. – P. 211–220.
62. Berthold, S. Effect of additive preoperative latanoprost treatment on the outcome of filtration surgery / S. Berthold, N. Pfeiffer // *Graefes Arch J Clin Exp Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 244, № 8. – P. 1029–1034.

63. Boimer, C. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study / C. Boimer, C.M. Birt // *J Glaucoma*. – 2013. – Vol. 22, № 9. – P. 730–745.
64. Broadway, C. Trabeculectomy. Risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva / C. Broadway, L.P. Chang // *J Glaucoma*. – 2001. – Vol. 10, № 3. – P. 237–249.
65. Bron, A.J. The meibomian glands and tear film lipids. Structure, function, and control / A.J. Bron, J.M. Tiffany // *Adv Exp Medicine Biology*. – 1998. – Vol. 438. – P. 281–295.
66. Burstein, N.L. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans Ophthalmol Soc UK*. – 1985. – Vol. 104, № 4. – P. 402–409.
67. Cairns, J.E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method / J.E. Cairns // *Am J Ophthalmol*. – 1968. – Vol. 66, № 4. – P. 673–679.
68. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye / Canadian Ophthalmological Society // *Can J Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 44, № 7. – P. 7–54.
69. Cellular senescence in the glaucomatous outflow pathway / P.B. Liton, P. Challa, S. Stinnett [et al.] // *Exp Gerontol*. – 2005. – Vol. 40, № 8–9. – P. 745–748.
70. Changes in Corneal Biomechanical Properties after Long-Term Topical Prostaglandin Therapy / N. Wu, Y. Chen, X. Yu [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. e0155527.
71. CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery / P.R. Lichter, D.C. Musch, B.W. Gillespie [et al.] // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108, № 11. – P. 1943–1953.
72. Clinical and histopathologic observations concerning hypotony after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C / M.B. Shields, M.W. Scroggs, C.M. Sloop, R.B. Simmons // *Am J Ophthalmol*. – 1993. – Vol. 116, № 6. – P. 673–683.

73. Clinical audit examining the impact of benzalkonium chloride-free anti-glaucoma medications on patients with symptoms of ocular surface disease / I. Goldberg, S. L. Graham, J.G. Crowston, G. d'Mellow // *J Clin Exp Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 214–220.
74. Coleman, A.L. Advances in glaucoma treatment and management: surgery / A.L. Coleman // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol. 53, №5. – P. 2491–2494.
75. Comparative study of topical anti-allergic eye drops on human conjunctiva-derived cells: responses to histamine and IFN gamma and toxicological profiles / A. Pauly, F. Brignole-Baudouin, J. M. Guenoun [et al.] // *Graefe's Arch J Clin Exp Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 245, № 4. – P. 534–546.
76. Comparison of the efficacy of fluorometholone with and without benzalkonium chloride in ocular surface disease / Y.H. Kim, J.C. Jung, S.Y. Jung [et al.] // *Cornea.* – 2016. – Vol. 35, № 2. – P. 234–242.
77. Comparison of the ocular hypotensive efficacy of adjunctive brimonidine 0.15% or brinzolamide 1% in combination with travoprost 0.004% / R.M. Feldman, A.P. Tanna, R.L. Gross [et al.] // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114, № 7. – P. 1248.e2–1254.e2.
78. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study / A. Labbé, A. Pauly, H. Liang [et al.] // *J Ocular Pharm Ther.* – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 267–278.
79. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) reactions to antiglaucoma prostaglandins with or without BAK-preservative in rabbit acute toxicity study / H. Liang, C. Baudouin, A. Labbe [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. e.33913.
80. Conjunctival and corneal reactions in rabbits following short- and repeated exposure to preservative-free tafluprost, commercially available latanoprost and 0.02% benzalkonium chloride / H. Liang, C. Baudouin, A. Pauly, F. Brignole-Baudouin // *Br J Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 92, № 9. – P. 1275–1282.
81. Conjunctival and corneal sensitivity in patients under topical antiglaucoma treatment / L. Romero-Díaz de León, J-E. Morales-León, J. Ledesma-Gil, A. Navas // *Int Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 299–303.

82. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term / C. Baudouin, P. Hamard, H. Liang [et al.] // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111, № 12. – P. 2186–2192.
83. Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study / L. Mastropasqua, L. Agnifili, V. Fasanella [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91, № 5. – P. 397–405.
84. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study / P.J. Pisella, C. Debbasch, P. Hamard [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2004. – Vol. 45, № 5. – P. 1360–1368.
85. Cvenkel, B. Correlation between filtering bleb morphology, expression of inflammatory marker HLA-DR by ocular surface, and outcome of trabeculectomy / B. Cvenkel, A.N. Kopitar, A. Ihan // *J Glaucoma*. – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 15–20.
86. Cvenkel, B. Inflammatory Molecules in Aqueous Humour and on Ocular Surface and Glaucoma Surgery Outcome / B. Cvenkel, A.N. Kopitar, A. Ihan // *Med Inflamm*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–7.
87. Debbasch, C. Quaternary ammoniums and other preservatives contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells / C. Debbasch // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2001. – Vol. 42, № 3. – P. 642–652.
88. Decreased ocular pulse amplitude associated with functional and structural damage in open-angle glaucoma / M. Kynigopoulos // *Eur J Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 111–116.
89. Deep sclerectomy versus trabeculectomy with low-dosage mitomycin C: four-year follow-up / S. Cillino, F. Di Pace, A. Casuccio [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2008. – Vol. 222, № 2. – P. 81–87.
90. Differential mechanisms of conjunctival cell death induction by ultraviolet irradiation and benzalkonium chloride / N. Buron, O. Micheau, S. Cathelin [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2006. – Vol. 47, № 10. – P. 4221–4230.
91. Differential protein expression in tears of patients with primary open angle and pseudoexfoliative glaucoma / D. Pieragostino, S. Bucci, L. Agnifili [et al.] // *Mol BioSystems*. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 1017–1028.

92. Does the use of preoperative antiglaucoma medications influence trabeculectomy success? // Z.K. Öztürker, C. Öztürker, S. Bayraktar [et al.] // *J Ocular Pharm Ther.* – 2014. – Vol. 30, № 7. – P. 554–558.
93. Dry eye disease after LASIK / L. Turu, C. Alexandrescu, D. Stana, R. Tudosescu // *J Med Life.* – 2012. – Vol. 1, № 5.– P. 82–84.
94. Effect of local medications on intraocular pressure control following trabeculectomy / M. Detry-Morel, A. Boschi, P. Sempoux [et al.] // *Bull Belg Soc Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 259. – P. 135–141.
95. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma / E.V. Kuppens, C.A. de Jong, T.R. Stolwijk [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 79, № 4. – P. 339–342.
96. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells / M. De Saint Jean, F. Brignole, A.F. Bringuier [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1999. – Vol. 40, № 3. – P. 619–630.
97. Effects of Glaucoma Medications on Corneal Endothelium, Keratocytes, and Subbasal Nerves Among Participants in the Ocular Hypertension Treatment Study / K.H. Baratz, C.B. Nau, E.J. Winter [et al.] // *Clin Sci.* – 2006. – Vol. 25, № 9. – P. 1046–1052.
98. Effects of Long-Term Antiglaucoma Eye Drops on Conjunctival Structures: An In Vivo Confocal Microscopy Study / W. Zhu, X. Kong, J. Xu, X. Sun // *J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–7.
99. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens / S. Hong, C. S. Lee, K. Y. Seo [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 142, №1. – P. 185–186.
100. Effects of toxic cellular stresses and divalent cations on the human P2X7 cell death receptor. / M. Dutot, H. Liang, T. Pauloin [et al.] // *Mol Vis.* – 2008. – Vol. 19, № 14. – P. 89–97.
101. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis / T. Hamacher, J. Airaksinen, V. Saarela [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 22, № 86. – P. 14–19.

102. Efficacy and safety of preoperative IOP reduction using a preservative-free fixed combination of dorzolamide/timolol eye drops versus oral acetazolamide and dexamethasone eye drops and assessment of the clinical outcome of trabeculectomy in glaucoma / K. Lorenz, J. Wasielica-Poslednik, K. Bell [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0171636.
103. Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs / C. Baudouin, J.P. Nordmann, P. Denis [et al.] // Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2002. – Vol. 240, № 11. – P. 929–935.
104. Emerging concepts in glaucoma and review of the literature/ A. Greco, M.I. Rizzo, A. De Virgilio [et al.] // Am J Medicine. – 2016. – Vol. 129, № 9. – P. 1000.e7–1001000.e13.
105. Erb, C. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye / C. Erb, U. Gast, D. Schremmer // Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2008. – Vol. 246, № 11. – P. 1593–1601.
106. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma / 4-th ed. –Savona : PubliComm, 2014. – 196 p. – ISBN 978-88-98320-05-9.
107. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma / P.M. Mathews, P.Y. Ramulu, D.S. Friedman [et al.] // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, № 11. – P. 2241–2248.
108. Evaluation of the comfort of Alphagan® P compared with Alphagan® in irritated eyes / T. Mundorf, K.A. Wilcox, G.W. Ousler [et al.] // Adv Ther. – 2003. – Vol. 20, № 6. – P. 329–336.
109. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma / C. Baudouin, C. Garcher, N. Haouat [et al.] // Ophthalmology. – 1994. – Vol. 101, № 3. – P. 454–460.
110. Fairbairn, W.D. Fluorometholone. Anti-inflammatory and intraocular pressure effects / W.D. Fairbairn, J.C. Thorson // Arch Ophthalmology. – 1971. – Vol. 86, № 2. – P. 138–141.

111. Filtering blebs and aqueous pathway: An immunocytological and in vivo confocal microscopy study / N. Amar, A. Labbe, P. Hamard [et al.] // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115, № 7. – P. 1154–1161.
112. Fluorophotometry as a diagnostic tool for the evaluation of dry eye disease / M.M. Fahim, S. Haji, C.V. Koonapareddy [et al.] // *BMC Ophthalmology*. – 2006. – № 6. – P. 20.
113. Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications / I.R. Schwab, J.V. Linberg, V.M. Gioia [et al.] // *Ophthalmology*. – 1992. – Vol. 99, № 2. – P. 197–202.
114. Fraunfelder, F.W. Drug-Induced Ocular Side Effects: Clinical Ocular Toxicology E-Book / F.W. Fraunfelder, F.T. Fraunfelder, W.A. Chambers. – London : Elsevier Health Sciences, 2014. – P. 221–225.
115. Glaucoma triple procedures: efficacy of intraocular pressure control and visual outcome / S. Longstaff, R.P. Wormald, A. Mazover, R.A. Hitchings // *Ophthalmic Surg*. – 1990. – Vol. 21, № 11. – P. 786–793.
116. Glaucoma-associated corneal endothelial cell damage: A review / B.J. Janson, W.L. Alward, Y.H. Kwon [et al.] // *Surv Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 63, № 4. – P. 500–506.
117. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis/ Y.C. Tham, X. Li, T.Y. Wong [et al.] // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121, № 11. – P. 2081–2090.
118. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis / V.V. Kapetanakis, M.P. Chan, P.J. Foster [et al.] // *Br J Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 100, № 1. – P. 86–93.
119. Göbbels, M. Influence of artificial tears on corneal epithelium in dry-eye syndrome / M. Göbbels, M. Spitznas // *Graefe's Arch J Clin Exp Ophthalmol*. – 1989. – Vol. 227, № 2. – P. 139–141.
120. Grierson, I. Latanoprost and pigmentation / I. Grierson, M. Jonsson, K. Cracknell // *Japan J Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 48, № 6. – P. 602–612.
121. Growth factors and ocular scarring / J.S. Ellis, D.J. Paull, S. Dhingra [et al.] // *Eur Ophthalmic Rev*. – 2009. – Vol. 3, № 2. – P. 58–63.

122. Histopathologic features of conjunctival filtering blebs / B.A. Francis, L.T. Du, K. Najafi [et al.] // *Arch Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123, № 2. – P. 166–170.
123. Holly, F.J. Ocular surface reconstruction: recent innovations, surgical candidate selection and postoperative management / F.J. Holly, P. Nguyen, S.C. Yiu // *Exp Rev Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. 567–584.
124. Holly, F.J. Tear film physiology / F.J. Holly // *Int J Clin Exp Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 27, № 2. – P. 2–6.
125. Holly, F.J. Tear physiology and dry eye / F.J. Holly, M.A. Lemp // *Surv Ophthalmol.* – 1977. – Vol. 22, № 2. – P. 69–75.
126. Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro / C. Clouzeau, D. Godefroy, L. Riancho [et al.] // *Molecular Vision.* – 2012. – №18. – P. 851–863.
127. Ihan, A. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in glaucoma patients and its influence on the outcome of filtration surgery / A. Ihan, B. Cvenkel // *Br J Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84, № 6. – P. 648–650.
128. Impact of Ocular Surface Disease Treatment in Patients with Glaucoma / A.L. Mylla Boso, E. Gasperi, L. Fernandes [et al.] // *Clin Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 14. – P. 103-111.
129. Impression cytology of the ocular surface / R. Singh, A. Joseph, T. Umapathy [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 89, № 12. – P. 1655–1659.
130. In vitro effects of preservative-free and preserved prostaglandin analogs on primary cultured human conjunctival fibroblast cells / E.J. Kim, Y.H. Kim, S.H. Kang [et al.] // *Kor J Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 446–453.
131. In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line / E. Brasnu, F. Brignole-Baudouin, L. Riancho [et al.] // *Cur Eye Res.* – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 303–312.
132. Incidence of new coding for dry eye and ocular infection in open-angle glaucoma and ocular hypertension patients treated with prostaglandin analogs: retrospective analysis of three medical/pharmacy claims databases / G.F. Schwartz, S. Kotak, J. Mardekian, J.M. Fain // *BMC Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 11–14.

133. Individual factors influencing trabecular morphology in glaucoma patients undergoing filtration surgery / T.S. Dietlein, C. Lüke, P.C. Jacobi, G.K. Krieglstein // *J Glaucoma*. – 2002. – Vol. 11, № 3. – P. 197–202.
134. Interleukin-1 receptor-1-deficient mice show attenuated production of ocular surface inflammatory cytokines in experimental dry eye / S. Narayanan, R. Corrales, W. Farley [et al.] // *Cornea*. – 2008. – Vol. 27, № 7. – P. 811–817.
135. 1. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome / K.C. Yoon, I.Y. Jeong, Y.G. Park, S.Y. Yang // *Cornea*. – 2007. – Vol. 26, № 4. – P. 431–437.
136. Is additional of a third or fourth antiglaucoma medication effective? / A. Neelakantan, H.D. Vaishnav, S.A. Iyer, M.B. Sherwood // *J Glaucoma*. – 2004. – Vol. 13, № 2. – P. 130–136.
137. Ishibashi, T. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride / T. Ishibashi, N. Yokoi, S. Kinoshita // *J Glaucoma*. – 2003. – Vol. 12, № 6. – P. 486–490.
138. Kaercher, T. Treatment of patients with keratoconjunctivitis sicca with Optive: results of a multicenter, open-label observational study in Germany / T. Kaercher, P. Buchholz, F. Kimmich // *J Clin Ophthalmol*. – 2009. – № 3. – P. 33–39.
139. Kahook, M.Y. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears / M.Y. Kahook, R.J. Noecker // *Cornea*. – 2008. – Vol. 27, № 3. – P. 339–343.
140. Khoh-Rrier, S. Evaluation of the cytotoxic effects of ophthalmic solutions containing benzalkonium chloride on corneal epithelium using an organotypic 3-D model / S. Khoh-Reiter, B.A. Jessen // *BMC Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 5.
141. Kim, H.Y. Long-term comparison of primary trabeculectomy with 5-fluorouracil vs mitomycin C in West Africa / H.Y. Kim, P.R. Egbert, K. Singh // *J Glaucoma*. – 2008. – Vol. 17, № 7. – P. 578–583.
142. Klink, T. Modern filtration surgery / T. Klink, F. Grehn // *Der Ophthalmologe*. – 2013. – Vol. 110, № 4. – P. 299–305.

143. Knape, R.M. Trabeculectomy outcomes / R.M. Knape, E.A. Hodapp, R.K. Parrish // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119, № 12. – P. 2650–2651.
144. Lama, P. J. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery / P.J. Lama, R.D. Fechtner // *Surv Ophthalmol*. – 2003. – Vol. 48, № 3. – P. 314–346.
145. Leung, E.W. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients / E.W. Leung, F.A. Medeiros, R.N. Weinreb // *J Glaucoma*. – 2008. – Vol. 17, № 5.– P. 350–355.
146. Li, N. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye / N. Li, X.G. Deng, M.F. He // *Int J Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 478–481.
147. Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye / H. Höh, F. Schirra, C. Kienecker, K.W. Ruprecht // *Ophthalmologe*. – 1995. – Vol. 92, № 6. – P. 802–808.
148. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost / M. Aihara, S. Otani, J. Kozaki. [et al.] // *J Glaucoma*. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 60–64.
149. Lozato, P.A. The lipid layer of the lacrimal tear film: physiology and pathology / P.A. Lozato, P.J. Pisella, C. Baudouin // *J Francais d’Ophtalmologie*. – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 643–658.
150. Malesiński, R. The role of chemokines CCL3/ MIP-1 alfa and CCL4/ MIP-1 beta in pathogenesis of dry eye syndrome / R. Malesiński, A. Bakunowicz-Łazarczyk, J. Wysocka // *Klinika Oczna*. – 2008. – Vol. 110, №7–9. – P. 277–279.
151. Medical Management of Glaucoma in the 21st Century from a Canadian Perspective / P. Harasymowycz, C. Birt, P. Gooi [et al.] // *J Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 6509809.
152. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers / M.Q. Rahman, D. Tejwani, J.A. Wilson [et al.] // *Br J Ophthalmol*. – 2006. – Vol. 90, № 2. – P. 139–141.

153. Mills, R. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease / R. Mills, D. Budenz, P. Lee // *Am J Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141, № 1. – P. 24–30.
154. Modified deep sclerectomy for the surgical treatment of glaucoma / F. Sharifipour, S. Yazdani, M. Asadi [et al.] // *J Ophthalmic Vis Res.* – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 144–150.
155. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment / I.R. Gazizova, R.V. Avdeev, A.S. Aleksandrov [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – Vol. 57, № 12. – P. 6470.
156. Nichols, K.K. The repeatability of clinical measurements of dry eye / K.K. Nichols, G.L. Mitchell, K. Zadnik // *Cornea.* – 2004. – Vol. 23, № 3. – P. 272–285.
157. No association between variations in the WDR36 gene and primary open-angle glaucoma / J.H. Fingert, W.L. Alward, Y.H. Kwon [et al.] // *Arch Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125, № 3. – P. 434–436.
158. Noecker, R. Benzalkonium chloride in glaucoma medications / R. Noecker, K.V. Miller // *Ocular Surf.* – 2011. – Vol. 9, № 3. – P. 159–162.
159. Noecker, R. J. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications / R.J. Noecker, L.A. Herrygers, R. Anwaruddin // *Cornea.* – 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 490–496.
160. Nuzzi, R. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva and lachrymal response / R. Nuzzi, C. Finazzo, A. Cerruti // *Int J Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 22, № 1. – P. 31–35.
161. O'Brien, T.P. BAK-induced ocular surface changes in patients with glaucoma: new evidence, new management, strategies / T.P. O'Brien // *Ophthalmology Times.* – 2006. – Vol. 31, № 5. – P. 8–9.
162. Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / K.F. Tabbara, A. Al-Ghamdi, F. Al-Mohareb [et al.] // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116, №9. – P. 1624–1629.
163. Ocular Hypertension Treatment Study Group; European Glaucoma Prevention Study Group. Validated prediction model for the development of primary open-angle

- glaucoma in individuals with ocular hypertension/ M.O. Gordon, V. Torri, S. Miglior [et al.] // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114, № 1. – P. 10–19.
164. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease / Y. Wang, Y. Ogawa, M. Dogru [et al.] // *Bone Mar Transplant*. – 2008. – Vol. 41, № 3.– P. 293–302.
165. Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis / C. Costagliola, A.D. Prete, C. Incorvaia [et al.] // *Graefe's Arch J Clin Exp Ophthalmol*. – 2001. – Vol. 239, № 11. – P. 809–814.
166. Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications: A Clinical Approach / X. Zhang, S. Vadoothker, W.M. Munir, O. Saeedi // *Eye Contact Lens*. – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 11–18.
167. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost / G. Katz, C.L. Springs, E.R. Craven, M. Montecchi-Palmer // *J Clin Ophthalmol*. – 2010. – Vol. 1, № 4 – P. 1253–1261.
168. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies / C. Baudouin, P.J. Pisella, K. Fillacier [et al.] // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 106, № 3. – P. 556–563.
169. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications / N. Jaenen, C. Baudouin, P. Pouliquen [et al.] // *Eur J Ophthalmol*. – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 341–349.
170. Okada, Y. Effects of topical antiglaucoma medications on corneal epithelium as evaluated by gene expression patterns / Y. Okada // *Cornea*. – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 46–54.
171. Overview of the BAK-free travoprost/timolol BAK-free fixed combination / A.G. Konstas, L. Quaranta, T. Realini // *Exp Opin Pharm*. – 2012. – Vol. 13, № 5. – P. 757–766.

172. Ozcura, F. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome / F. Ozcura, S. Aydin, M.R. Helvaci // *J Ocular Immunol Inflamm.* – 2007. – Vol. 15, № 5. – P. 389–393.
173. Palmberg, P. Answers from the ocular hypertension treatment study/ P. Palmberg // *Arch Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120, № 6. – P. 2081–2090.
174. Pamberg, P. How clinical trial results are changing our thinking about target pressures / P. Pamberg // *Cur Opin Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 13, № 2. – P. 85–88.
175. Parul, I. Ocular Surface Changes with Long-Term Topical Antiglaucoma Medications / I. Parul, R. Aparna // *J Cur Glaucoma Pract.* – 2009. – Vol. 3, № 3. – P. 19–26.
176. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? / H.G. Lemij, J.G. Hoevenaars, C. van der Windt, C. Baudouin // *J Clin Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 785–793.
177. Perioperative conjunctival inflammation and trabeculectomy outcome / J.M. Furtado, J.S. Paula, E.G. Soares [et al.] // *J Ocular Immunol Inflamm.* – 2014. – Vol. 22, № 3. – P. 183–188.
178. Pfister, R. R. The effects of ophthalmic drugs, vehicles, and preservatives on corneal epithelium: a scanning electron microscope study / R.R. Pfister, N. Burstein // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1976. – Vol. 15, № 4. – P. 246–259.
179. Picht, G. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality / G. Picht, F. Grehn // *Cur Opin Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 9, № 2. – P. 2–8.
180. Powers, T.P. Ultrastructural features of filtration blebs with different clinical appearances / T.P. Powers, W.C. Stewart, G.A. Stroman // *Ophthalmic Surg Lasers.* – 1996. – Vol. 27, № 6. – P. 790–794.
181. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy: a randomized controlled trial / C. Breusegem, L. Spielberg, R. Van Ginderdeuren [et al.] // *Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 117, № 7. – P. 1324–1330.
182. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly / C. Baudouin, A. Labbe, H. Liang [et al.] // *Prog Ret Eye Res.* – 2010. – Vol. 29, № 4. – P. 312–334.

183. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome / Moss S.E., Klein R., Klein B. E. // *Arch Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 118, № 9. – P. 1264–1268.
184. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications / R.D. Fechtner, D.G. Godfrey, D. Budenz [et al.] // *Cornea.* – 2010. – Vol. 29, № 6. – P. 618–621.
185. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication / P.J. Pisella, P. Pouliquen, C. Baudouin // *Br J Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 86, № 4. – P. 418–423.
186. Primary Open-Angle Glaucoma / Y.H. Kwon, J.H. Fingert, M.H. Kuehn, W.L. Alward // *New England Journal of Medicine.* – 2009. – Vol. 360, № 111. – P. 1113–1124.
187. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial / A. Heijl, M.C. Leske, B. Bengtsson [et al.] // *Arch Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120, № 10. – P. 1268–1279.
188. Research on the stability of a rabbit dry eye model induced by topical application of the preservative benzalkonium chloride / C.Li, Y. Song, S. Luan [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. 33688.
189. Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up / S. Komori, K. Ishida, T. Yamamoto // *Graefes Arch J Clin Exp Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 252, № 12. – P. 1963–1970.
190. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva / D.C. Broadway, I. Grierson, J. Stürmer [et al.] // *Ophthalmology.* – 1996. – Vol. 114, № 3. – P. 262–267.
191. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients / G.C. Rossi, G.M. Pasinetti, L. Scudeller [et al.] // *Eur J Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 23, № 3. – P. 296–302.
192. Satisfaction and compliance of ocular hypertensive and glaucoma patients topically treated with a combination therapy / A. Bron, C. Baudouin, P. Denis [et al.] // *J Francais d’Ophtalmologie.* – 2008. – Vol. 31, № 7. – P. 659–665.

193. Schwartz, G.F. Compliance and persistency in glaucoma follow-up treatment / G.F. Schwartz // *Cur Opin Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 16, № 2. – P. 114–121.
194. Shtein, R.M. Post-LASIK dry eye / R.M. Shtein // *Exp Rev Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 5, № 6. – P. 575–582.
195. Six-month results from a Phase III randomized trial of fixed-combination brinzolamide 1% + brimonidine 0.2% versus brinzolamide or brimonidine monotherapy in glaucoma or ocular hypertension / J.T. Whitson, T. Realini, Q.H. Nguyen [et al.] // *Clin Ophthalmol.* – 2013. – № 7. – P. 1053–1060.
196. Skalicky, S.E. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma / S.E. Skalicky, I. Goldberg, P. McCluskey // *Am J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 153, № 1. – P. 1–9.
197. Stalmans, I. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and modulation of wound healing after glaucoma surgery / I. Stalmans // *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België.* – 2010. – Vol. 72, № 1–2. – P. 41–53.
198. Steven, D.W. Preservatives in glaucoma medication / D.W. Steven, P. Alaghband, K.S. Lim // *Br J Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 102. – P. 1497–1503.
199. Structural and immunohistochemical changes of conjunctiva induced by topical glaucoma medication / A. Nenciu, C. Stefan, C. Ardelean // *Oftalmologia.* – 2004. – Vol. 48, № 1. – P. 35–42.
200. Strzalkowska, A. Exact matching of trabectome-mediated ab interno trabeculectomy to conventional trabeculectomy with mitomycin C followed for 2 years / A. Strzalkowska, P. Strzalkowski, Y. Yousef // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 2020, № 2. – P. 1–8.
201. Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Dry Eye Workshop Management and therapy of dry eye disease Report of the Management and Therapy / Subcommittee of the International Dry Eye Workshop // *Ocul Surf.* – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 163–178.
202. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication / H. Uusitalo, E. Chen, N. Pfeiffer [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 88, № 3. – P. 329–336.

203. Tear cytokine profile in medicated glaucoma patients: effect of monocyte chemoattractant protein 1 on early posttrabeculectomy outcome / R.S. Chong, Y.Z. Jiang, P.Y. Boey [et al.] // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117. – P. 2353–2358.
204. TGF- β 2 induces senescence-associated changes in human trabecular meshwork cells / A.L. Yu, K. Birke, J. Moriniere, U. Welge-Lussen // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2010. – Vol. 51, № 11. – P. 5718–5723.
205. The effect of latanoprost and brimonidine on rabbit subconjunctival fibroblasts / K.K. Lark, A.S. Pasha, X. Yan, D P. Edward // *J Glaucoma*. – 1999. – Vol, 8. №1. – P. 72–76.
206. The effects of antiglaucomatous agents on conjunctiva used for various durations / N. Aritürk, I. Oge, S. Baris [et al.] // *Int J Ophthalmol*. – 1997. – Vol. 20, №1–3. – P. 57–62.
207. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy / M.J. Lavin, R.P. Wormald, C. S. Migdal, R. A. Hitchings // *Arch Ophthalmol*. – 1990. – Vol. 108, № 11. – P. 1543–1548.
208. The International Collaborative Exfoliation Syndrome Treatment (ICEST) Study: Results / A. Angelilli, R. Ritch, T. Krupin [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2009. – Vol. 50, № 13. – P. 2474.
209. The morphology of conjunctiva after long-term topical anti-glaucoma treatment. A quantitative analysis / O. Baun, S. Heegaard, S.V. Kessing, J.U. Prause // *Acta Ophthalmol Scand*. – 2009. – Vol. 73, №3. – P. 242–245.
210. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways / C. Baudouin, H. Liang, P. Hamard [et al.] // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115, № 1. – P. 109–115.
211. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands / M.E. Stern, R.W. Beuerman, R.I. Fox [et al.] // *Cornea*. – 1998. – Vol. 17, № 6. – P. 584–589.
212. Thorne, J.E. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid / J.E. Thorne, G. J. Anhalt, D. A. Jabs // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111, № 1. – P. 45–52.

213. Topical timolol with and without benzalkonium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the cornea in glaucoma / C. De Jong, T. Stolwijk, E. Kuppens [et al.] // *Graefe's Arch J Clin Exp Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 232, № 4. – P. 221–224.
214. Treatment persistence and cost-effectiveness of latanoprost/latanoprost-timolol, bimatoprost/bimatoprost-timolol and travoprost/travoprost-timolol in glaucoma: an analysis based on the United Kingdom general practitioner research database / G. Berdeaux, A. Lafuma, J. Robert, J. Salmon // *Clin Ophthalmol.* – 2011. – № 5. – P. 361–367.
215. Tressler, C. S. Preservative use in topical glaucoma medications / C.S. Tressler, R. Beatty, M.A. Lemp // *Ocular Surface.* – 2011. – Vol. 9, № 3. – P. 140–158.
216. Update on Current Care Guideline: Glaucoma / A. Tuulonen, E. Forsman, J. Hagman // *Duodecim; lääketieteellinen aikakauskirja.* – 2015. – Vol. 131. – P. 356–358.
217. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors/ D.C. Musch, B.W. Gillespie, P.R. Lichter [et al.] // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116, № 2. – P. 200–207.
218. Yee, R.W. Comparison of the relative toxicity of travoprost 0.004% without benzalkonium chloride and latanoprost 0.005% in an immortalized human cornea epithelial cell culture system / R.W. Yee, E.G. Norcom, X.C. Zhao // *Adv Ther.* – 2006. – Vol. 23, № 4. – P. 511–519.
219. Yee, R.W. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review / R.W. Yee // *Cur Opin Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 18, № 2. – P. 134–139.