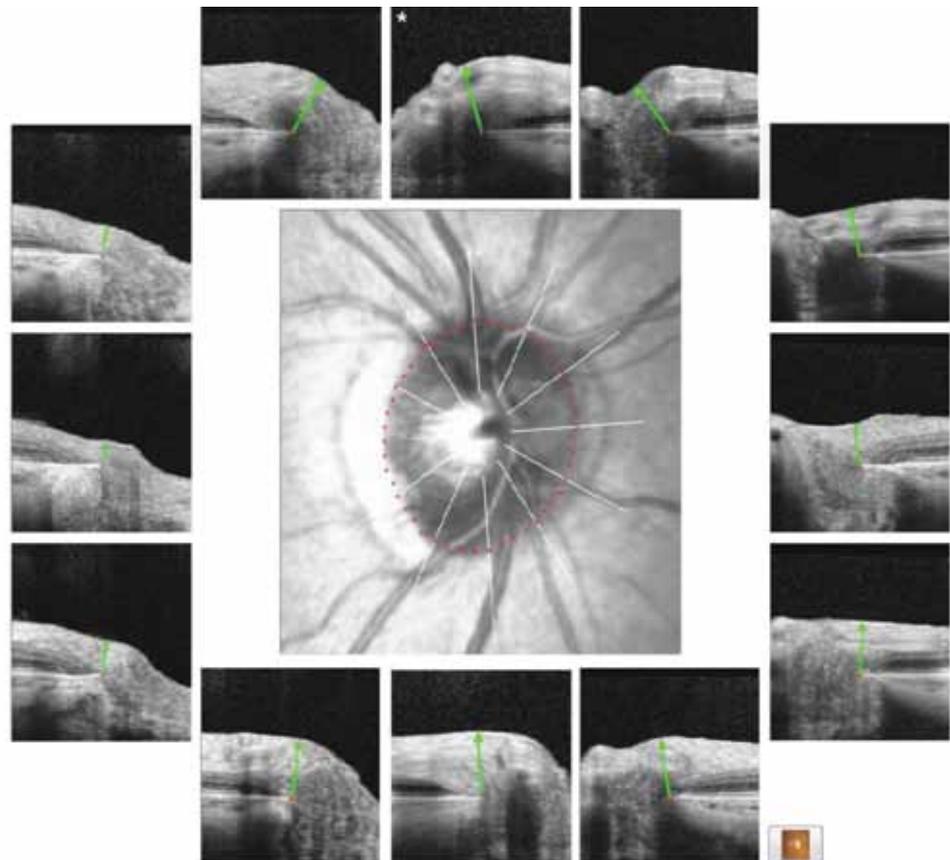




BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

БЪЛГАРСКИ ФОРУМ
ГЛАУКОМА



BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

Publication of the “National Academy Glaucoma” Foundation, Sofia, Bulgaria

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

ДИАГНОСТИКА

DIAGNOSTICS

1. Повишена чувствителност към светлина при офталмологични заболявания: диагностика и количествено изразяване

Р. Цеков

2. Новые морфометрические характеристики нейроретинального пояса в диагностике начальной стадии глаукомы

Гапонько О.В., Куроедов А.В., Городничий В.В., Кондракова И.В., Креницына Е.А.

3. Конфокальная микроскопия суббазального слоя нервных волокон роговицы в норме и при первичной открытоугольной глаукоме

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

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ

4. Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы: принципы и практика

Куроедов А.В., Назорнова З.М., Креницына Е.А., Сергеева В.М.

4 1. Photosensitivity in ophthalmic diseases: detection and quantification

R. Tzekov

7 2. Modern morphometric characteristics of the neuroretinal rim in the diagnosis of the early glaucoma

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

17 3. Confocal microscopy of the subbasal layer of the corneal nerve fibers in normal and primary open-angle glaucoma

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

MEDICAL THERAPY

31 4. Additive and combine glaucoma therapy: principles and practice

Kuroyedov A.V., Nagornova Z.M., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M.

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

Проф. г-р Ботьо Ангелов, г.м.
 Медицински институт, Очна клиника
 Министерство на Вътрешните работи, София, България

EDITOR-IN-CHIEF:

Prof. Botio Anguelov, MD, PhD
 Medical Institute, Eye Clinic
 Ministry of Interior, Sofia, Bulgaria

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:

Проф. г-р Силвия Черникова, г.м., г.м.н.
 Катедра по неврология, МУ
 УМБАЛ „Александровска“, София, България

Проф. г-р Габор Холо, г.м., г.м.н.
 Катедра по офталмология
 Университетска болница „Семелweis“, Будапеща, Унгария

Проф. г-р Милко Илиев, г.м.
 Катедра по офталмология
 Университетска болница, Берн, Швейцария

Доц. г-р Барбара Цвенкел, г.м.
 Очна клиника, Университетски медицински център Любляна
 Любляна, Словения

Проф. г-р Фотис Топузис, г.м.
 Университет „Аристотел“, Болница АХЕПА
 Катедра по офталмология, Солун, Гърция

Проф. г-р Александър Куроедов, г.м., г.м.н.
 2-ра Централна Военна болница „Мандрыка“
 Катедра по офталмология
 Държавен медицински университет, Москва, Русия

Доц. г-р Пол Чю, г.м.
 Катедра по офталмология
 Национална университетска болница, Сингапур

Д-р Терек Шарауи
 Глаукомен сектор, Катедра по клинични невронауки
 Женевски университет, Швейцария

Проф. г-р Антонио Мартинес, г.м.
 Катедра по офталмология
 Университет „Сантяго де Компостела“
 Ла Коруня, Испания

Проф. г-р Робърт Уейнреб
 Очен център „Шилеи“, Глаукомен център „Хамилтън“
 Калифорнийски университет, Сан Диего, Калифорния, САЩ

Проф. г-р Тануж Дада
 Център по очни науки „Д-р Раджендра Прасаг“
 Институт по медицински науки, Ню Делхи, Индия

Д-р Антон Хомер
 Глаукомен сектор, Болница „Хера“, Виена, Австрия

Проф. г-р Шломо Меламер, г.м.
 Глаукомен център „Сам Ротберг“
 Медицински център „Шеба“, Тел Хашомер, Израел

Доц. г-р Радуил Цеков, г.м.
 Институт „Роскамп“, Сарасота, Флорида, Очен Институт,
 Университет на Южна Флорида, Тампа, Флорида, САЩ

Проф. г-р Гас Газард, г.м.
 Университетска очна болница „Мурфилдс“
 Лондон, Великобритания

Проф. г-р Алян Харис, г.м.
 Глаукомен изследователски и диагностичен център
 Очен институт „Глик“, Медицински университет, Индианаполис,
 Индиана, САЩ

Проф. г-р Леополд Шметерер, г.м.
 Център по медицинска физика и биомедицинско инженерство
 Медицински университет, Виена, Австрия

Проф. г-р Алфонсо Антон, г.м.
 Отделение по глаукома и Изследователски отдел
 Институт „Катала де ретина“, Барселона, Испания

Проф. г-р Татяна Имшенетская, г.м.н.
 Катедра по офталмология,
 Беларуската Медицинска Академия за Следдипломно Обучение,
 Минск, Беларус

Проф. г-р Светлана Анисимова, г.м.н.
 Катедра по офталмология,
 Медико-стоматологичен университет, Москва, Русия

Проф. г-р Предроз Йованович, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Проф. г-р Весна Димовска, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Скопие, Македония

Доц. г-р Маргарита Тодорова, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Базел, Швейцария

Доц. г-р Жасмина Джорджевич-Йосич, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Д-р Боряна Цветкова
 Страсбург, Франция

EDITORIAL BOARD:

Prof. Sylvia Cherninkova, MD, PhD, DSci
 Department of Neurology, Medical University
 „Alexandrovsk“ Hospital, Sofia, Bulgaria

Prof. Gabór Holló, MD, PhD, DSci
 Department of Ophthalmology
 Semmelweis University, Budapest, Hungary

Prof. Milko Iliev, MD, PhD
 Department of Ophthalmology
 University of Bern, Inselspital, Bern, Switzerland

Assoc. Prof. Barbara Cvenkel, MD, PhD
 Eye Clinic, University Medical Centre Ljubljana
 Ljubljana, Slovenia

Prof. Fotis Topouzis, MD, PhD
 Aristotle University, AHEPA Hospital
 Department of Ophthalmology, Thessaloniki, Greece

Prof. Alexander Kuroyedov, MD, PhD, DSci
 Mandryka 2nd Central Clinical Hospital
 Department of Ophthalmology
 Russian State Medical University, Moscow, Russia

Assoc. Prof. Paul Chew, MD, PhD
 Department of Ophthalmology
 National University Hospital, Singapore

Tarek Shaarawy, MD
 Glaucoma sector, Department of Clinical Neurosciences,
 University of Geneva, Switzerland

Prof. Antonio Martinez, MD, PhD
 Department of Ophthalmology
 University of Santiago de Compostela
 La Coruña, Spain

Prof. Robert Weinreb, MD
 Shiley Eye Center, Hamilton Glaucoma Center
 University of California, San Diego, California, USA

Prof. Tanuj Dada, MD
 Dr Rajendra Prasad Centre for Ophthalmic Sciences
 All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Anton Hommer, MD
 Glaucoma Unit, Hera Hospital, Vienna, Austria

Prof. Shlomo Melamed, MD, PhD
 The Sam Rothberg Glaucoma Center
 Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

Assoc. Prof. Radouil Tzekov, MD, PhD
 The Roskamp Institute, Sarasota, Florida
 USF Eye Institute, Tampa, Florida, USA

Prof. Gus Gazzard, MD, PhD
 Moorfields Eye Hospital
 London, United Kingdom

Prof. Alon Harris, MD, PhD
 Glaucoma Research and Diagnostic Center
 Glick Eye Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis,
 Indiana, USA

Prof. Leopold Schmetterer, MD, PhD
 Center for Medical Physics and Biomedical Engineering
 Medical University, Vienna, Austria

Prof. Alfonso Anton, MD, PhD
 Glaucoma Department and Research Department
 Institute Catala de Retina, Barcelona, Spain

Prof. Tatsiana Imshenetskaya, MD, Dsci
 Department of Ophthalmology,
 Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
 Minsk, Belarus

Prof. Svetlana Anisimova, MD, Dsci
 Department of Ophthalmology,
 State Medico-Stomatological University, Moscow, Russia

Prof. Predrag Jovanović, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Nish, Serbia

Prof. Vesna Dimovska, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Skopje, Macedonia

Assoc. Prof. Margarita Todorova, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Basel, Switzerland

Assoc. Prof. Jasmina Djordjević-Jocić, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Nish, Serbia

Boriana Tzvetkova, MD
 Strasbourg, France



“National Academy Glaucoma” Foundation XII International Symposium of “National Academy Glaucoma” Foundation

SESSIONS: GLAUCOMA & RETINA

Sofia, 6 April 2019, Hotel “Forum”

Фондация „Национална Академия Глаукома”

Уважаеми колеги,

Имаме честта да Ви поканим на **XII Международен Симпозиум на Фондация „Национална Академия Глаукома”**, който ще се състои в гр. София на **6 Април 2019 г. в Хотел „Форум”**.

В рамките на симпозиума ще се проведе и **сесия „Ретина”**.

При желание от Ваша страна да изнесете доклад в рамките на симпозиума, моля да изпратите резюме със заглавие, автори и институция на български и английски език до 1-ви март 2019 г. на електронната поща на фондацията.

За контакти, регистрация и информация: **E-mail: botio.ang@abv.bg**

Проф. д-р Ботьо Ангелов д.м.
Учредител и Управител на Фондация „Национална Академия Глаукома”

Photosensitivity in ophthalmic diseases: detection and quantification

R. Tzekov

University of South Florida, Tampa, FL, USA

Abstract

Photosensitivity (or photophobia) is a clinical symptom often associated with a variety of ophthalmic and neurological conditions. Thus, it has been found to be a frequent early symptom in retinal dystrophies and cone disorders or a frequent symptom associated with anterior segment diseases, like blepharitis and keratoconjunctivitis. Similarly, it is also present in migraine and as part of the post-traumatic vision syndrome. In all these conditions, the biological mechanism behind the symptom may be slightly different but the presentation is quite similar. Reflexive blepharospasm is a clinical symptom strongly associated with photosensitivity and presents itself with involuntary blinking, squeezing and closure of the eyelids. The involuntary blinking as part of the blepharospasm symptom is a clinical manifestation of the “photoc blink reflex”, a reflexive phenomenon that was studied extensively through the 20th century, but still has some aspects that are not fully understood even today. Considering that the above-mentioned conditions as causes of photophobia can overlap, it is clinically important to be able to diagnose it reliably and determine its etiology. However, the study of photophobia and blepharospasm is hampered considerably by the lack of methods to quantify and objectively evaluate both symptoms and being able to determine more precisely the change in symptomatology over time, an ability which could allow not only better diagnostics but would also improve testing and evaluation of treatments. Although some attempts have been made to correlate visual discomfort with increasing light stimulation as a psychophysical determination of a threshold for photophobia, this method appears to have some reliability problems. This article will discuss the possible ways of detecting and quantifying photosensitivity.

Key words: photosensitivity, photophobia, photoc blink reflex, EMG, pupil, blink.

Introduction

Photosensitivity (or photophobia) is increased sensitivity to light for the visual system and represents a clinical symptom often associated with a variety of ophthalmic and neurological conditions. Thus, photophobia has been associated with: anterior segment diseases, retinal dystrophies, in post-traumatic vision syndrome and in some neurological diseases. In all these conditions, the biological mechanism behind the symptom may be slightly different but the presentation is quite similar. Reflexive blepharospasm is a clinical symptom strongly associated with photophobia [1] and presents itself with involuntary blinking, squeezing and closure of the eyelids. The involuntary blinking as part of the blepharospasm symptom is a clinical manifestation of the “photoc blink reflex”, a reflexive phenomenon that was first characterized in late 1800s and studied extensively through the 20th century, but still has some aspects that are not fully understood even today [2].

Considering that the above-mentioned conditions as causes of photophobia can overlap, or can have a similar clinical presentation, it is clinically important to be able to diagnose it reliably and determine its etiology. However, the study of photophobia and blepharospasm is hampered considerably by the lack of methods to quantify and objectively evaluate both symptoms and being able to determine more precisely the change in symptomatology over time, an ability which could allow not only better diagnostics but would also improve testing and evaluation of treatments. We will further discuss in detail the clinical associations and presentations of photosensitivity and the current state of diagnostics and future approaches.

Definition of photosensitivity (photophobia)

Photosensitivity, or photophobia, a term used in the International Classification of Diseases, or ICD-10 (as part of code H53.1 Subjective Visual Disturbances) is typically defined as “intolerance to light especially: painful sensitiveness to strong light” and it is claimed that the first known use of the word in that sense dates from 1772 [3]. Although some authors ascribe pain as mandatory component of photophobia, others define it broadly as “a sensory state in which light causes discomfort in the eye or head; it may also cause an avoidance reaction without overt pain” [1] and we will use this latter broader definition in this discussion of the matter.

Photosensitivity in eye diseases and neurologic conditions

Anterior segment disease

Photophobia can be present and is detected in dry eye, resulting in corneal neuropathy associated with photosensitivity [4, 5]. Additionally, iritis, blepharitis and keratoconjunctivitis have also been associated with this symptom [6]. The mechanism by which photophobia is triggered in anterior segment inflammatory conditions is unknown, although it can be hypothesized that blood vessels and dura closely attached to the optic nerve contain trigeminal afferents and these afferent fibers can be triggered by light stimulation under pathologic conditions [7].

Posterior segment disease

Photosensitivity was also found to be a frequent early symptom even before an overt clinical presentation of retinal dystrophies and cone disorders [8-10]. The mechanism here is

easier to explain compared to anterior segment diseases, as the disrupted physiology of the retina interferes with the ability of the visual system to manage effectively the wide range of illumination conditions that do not present any problem for the visual perception process under normal circumstances.

Drug-induced photosensitivity

There are numerous medications that have been documented to cause photosensitivity [1]. The list includes, but is not limited to barbiturates, benzodiazepam, chloroquine, methylphenidate, haldol, etc. Anecdotal reports also mention NSAID's, Dilantin, Methotrexate, digoxin, etc. [11].

As part of the post traumatic vision syndrome

Traumatic brain injury (TBI) can have lasting consequences, including ones involving the visual system. They can be summarized and defined as a "post-trauma vision syndrome" [12] and photophobia is frequently related to it [1, 4, 13, 14]. Whether or not this can be due to specific abnormalities of the visual system related to TBI or the migraine type headache often present after TBI is currently unknown.

In neurological conditions

Photophobia is common in many neurologic disorders [15], but its presence is most commonly recognized in migraine and headaches. Migraine is very frequently associated with photosensitivity (80% to 90%), to the point that it is part of the diagnostic evaluation for this condition, stated in the International Classification of Headache Disorders [4, 16-19]. However, other neurological conditions such as tension headache [20], cluster headache [21] and other trigeminal autonomic cephalalgias [22] are also often associated with this symptom, sometime in a very specific way. Progressive supranuclear palsy is another condition associated with it [23].

Diagnosing and quantifying photosensitivity

Current status

The current approach of diagnosing photophobia is based primarily on medical history, together with neurologic and neuro-ophthalmic tests. When assessing medical history, questionnaires can be used, like the Photosensitivity Assessment Questionnaire [15]. However, given the large variety of possible causes and sometimes overlapping conditions, it is likely that this symptom can be missed. In our experience, mostly related to photophobia associated with posterior segment disease, patients often either are not aware or considerably underestimate the level of photosensitivity even after careful taking of medical history.

Recently, some authors have proposed made to correlate visual discomfort with increasing light stimulation as a psychophysical determination of a threshold for photophobia [24]. However, it appears that this method may have some reliability problems [25].

Future directions

Based on the information summarized in this text, it is apparent that there is an unmet need for the introduction of objective methods associated with photosensitivity/photophobia, which would help quantify this symptom and, therefore, assist in diagnosing and monitoring its progression and, indirectly, the associated or causative pathology. Furthermore, such methods could help monitoring the treatment of this symptom. What are the current possible choices?

Electromyography (EMG) is a widely used clinical

electrophysiology method for the detection of various muscle activity in normal and pathologic conditions. It has been used also in detection and quantification of the human startle (photic) blinking reflex and guidelines have been issued for that purpose [26]. Although reports of using this method in humans for this purpose are currently not available, a study in 2011 showed that that bright lights increase trigeminal reflex blink amplitude and the rate of spontaneous blinking in rats [27], thus this method carries some promise.

Pupil reaction to light (or pupillary light reflex) is a reflex that controls the size of the pupil in response to change in the intensity of light falling on the eye. How photophobia and the blink reflex are related to the pupillary light reflex, is mostly unknown. Some studies have presented evidence for a subtle pupillary sympathetic hypofunction in migraine patients, although the exact nature of this pupillary deficit remains controversial [28-30]. More recently, a study demonstrated reduction of both constriction and re-dilation of the pupil in patients suffering from migraine, accompanied with photophobia, which could imply a stronger connection [31], although more work needs to be done to clarify this relationship. In any case, if a correlation between the degree of photophobia and the pupillary light reflex is established, this may help to provide an objective and quantitative way to add in the process of diagnosis and treatment of photophobia.

Future research efforts may also include a combination of approaches, including objective (EMG, pupillary light reflex) and subjective (psychophysical) methods. Given the complexity and multifaceted clinical aspects of photophobia, in the long term this may prove to be the most fruitful approach.

Conclusion

In summary, photosensitivity/photophobia appears to be an important and frequent symptom in a variety of ophthalmic and neurological conditions. Its prevalence and occurrence may be underestimated, and its reliable objective and quantitative clinical assessment remains currently elusive. Nevertheless, our current level of knowledge indicates possible paths forward in diagnosing reliably and assessing quantitatively this symptom, which will pave the way for a successful treatment development.

References:

1. Digre KB, Brennan KC. Shedding light on photophobia. *J Neuroophthalmol* 2012; 32, 68-81.
2. Burke J, Hackley SA. Prepulse effects on the photic eyeblink reflex: evidence for startle-dazzle theory. *Psychophysiology* 1997; 34, 276-84.
3. Merriam-Webster.com. «photophobia». 2019 [cited 2019 Jan 20, 2019]; Available from: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/photophobia>.
4. Katz BJ, Digre KB. Diagnosis, pathophysiology, and treatment of photophobia. *Surv Ophthalmol* 2016; 61, 466-77.
5. Benitez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48, 173-81.
6. Elston JS, Marsden CD, Grandas F et al. The significance of ophthalmological symptoms in idiopathic blepharospasm. *Eye (Lond)*, 1988. 2 (Pt 4): 435-9.
7. Albilali A, Dilli E. Photophobia: When Light Hurts, a Review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18, 62.
8. Prokofyeva E, Troeger E, Wilke R et al. Early visual symptom patterns in inherited retinal dystrophies. *Ophthalmologica* 2011; 226, 151-6.
9. Zervas JP, Smith JL. Neuro-ophthalmic presentation of cone dysfunction

- tion syndromes in the adult. *J Clin Neuroophthalmol* 1987; 7, 202-18.
10. Simunovic MP, Moore AT. The cone dystrophies. *Eye (Lond)*, 1998. 12 (Pt 3b): 553-65.
 11. TheraSpecs. Medications with Light Sensitivity as a Side Effect 2018; Available from: <https://www.theraspecs.com/blog/medications-side-effect-light-sensitivity/>.
 12. Padula WV, Argyris S. Post trauma vision syndrome and visual mid-line shift syndrome. *Neuro Rehabilitation* 1996; 6, 165-71.
 13. Bohnen NA, Twijnstra G, Wijnen et al. Tolerance for light and sound of patients with persistent post-concussional symptoms 6 months after mild head injury. *J Neurol* 1991; 238, 443-6.
 14. Magone MT, Kwon E, Shin SY. Chronic visual dysfunction after blast-induced mild traumatic brain injury. *J Rehabil Res Dev* 2014; 51, 71-80.
 15. Wu Y, Hallett M. Photophobia in neurologic disorders. *Transl Neurodegener* 2017; 6, 26.
 16. Drummond PD, Woodhouse A. Painful stimulation of the forehead increases photophobia in migraine sufferers. *Cephalalgia* 1993; 13, 321-4.
 17. Vanagaite J, Pareja JA, Storen O et al. Light-induced discomfort and pain in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17, 733-41.
 18. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38, 1-211.
 19. Marzoli SB, Criscuoli A. The role of visual system in migraine. *Neurol Sci* 2017; 38, 99-102.
 20. Drummond PD. A quantitative assessment of photophobia in migraine and tension headache. *Headache* 1986; 26, 465-9.
 21. Irimia P, Cittadini E, Paemeleire K et al. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias. *Cephalalgia* 2008; 28, 626-30.
 22. Goadsby PJ, Cittadini E, Cohen AS. Trigeminal autonomic cephalalgias: paroxysmal hemicrania, SUNCT/SUNA, and hemicrania continua. *Semin Neurol* 2010; 30, 186-91.
 23. Cooper AD, Josephs KA. Photophobia, visual hallucinations, and REM sleep behavior disorder in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: a prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15, 59-61.
 24. Adams WH, Digre KB, Patel BC et al. The evaluation of light sensitivity in benign essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 2006; 142, 82-87.
 25. Verriotto JD, Gonzalez A, Aguilar MC et al. New Methods for Quantification of Visual Photosensitivity Threshold and Symptoms. *Transl Vis Sci Technol* 2017; 6, 18.
 26. Blumenthal TD, Cuthbert BN, Filion DL et al. Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology* 2005; 42, 1-15.
 27. Dolgonos S, Ayyala H, Evinger C. Light-induced trigeminal sensitization without central visual pathways: another mechanism for photophobia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52, 852-8.
 28. Chronicle EP, Mulleners WM. Visual system dysfunction in migraine: a review of clinical and psychophysical findings. *Cephalalgia* 1996; 16, 525-35; discussion 523.
 29. Mylius V, Braune HJ, Schepelmann K. Dysfunction of the pupillary light reflex following migraine headache. *Clin Auton Res* 2003; 13, 16-21.
 30. Cambron M, Maertens H, Paemeleire K et al. Autonomic function in migraine patients: ictal and interictal pupillometry. *Headache* 2014; 54, 655-62.
 31. Cortez MM, Rea NA, Hunter LA et al. Altered pupillary light response scales with disease severity in migrainous photophobia. *Cephalalgia* 2017; 37, 801-811.

Новые морфометрические характеристики нейроретинального пояска в диагностике начальной стадии глаукомы

^{1,2}Гапонько О.В., ^{1,2}Куроедов А.В., ¹Городничий В.В., ¹Кондракова И.В.,
²Креницына Е.А.

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва, Россия

²Кафедра офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им.
Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

Modern morphometric characteristics of the neuroretinal rim in the diagnosis of the early glaucoma

^{1,2}Gaponko O.V., ^{1,2}Kuroyedov A.V., ¹Gorodnichy V.V., ¹Kondrakova I.V., ²Krinitzyna E.A.

¹Mandryka Central Clinical Military Hospital, Moscow, Russia

²Pirogov State National Medical University, Ophthalmology Department, Moscow, Russia

Резюме

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

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

Результаты: При сравнении полученных результатов площадей ДЗН и экскавации не было установлено статистически значимых различий в группе лиц с начальной стадией глаукомы и в группе контроля. Была отмечена тенденция истончения слоя СНВС во всех секторах у пациентов группы 1, по сравнению с группой 2, но статистически значимые различия были установлены в т.н. «классических» секторах: в верхне- и нижне-темпоральных, а также, за счет этого и в целом. Были установлены статистически значимые различия во всех секторах НПП, за исключением темпорального. Наибольшие различия были обнаружены при сравнении верхне-темпорального сектора ($p < 0,00007$; $Z = 3,96$). Истончение НПП в этом секторе ДЗН соответствовало обнаруженным изменениям толщины СНВС. Анализ характеристик MRW установил достоверность различий в верхне-темпоральном секторе ($p < 0,04$; $Z = 2,07$), но вместе с тем, в других случаях статистически значимых различий между исследуемыми группами установлено не было.

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

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

Abstract

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

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

Results: No statistically significant differences were found in the groups ONH and cup. There was a tendency of thinning of the RNFLT in all sectors in patients of group 1 compared to group 2, but statistically significant differences were found in the "classic" sectors: inferior and superior temporal, and also in global too. Statistically significant differences were found in all sectors of the RIM area/volume, except temporal one. The greatest differences were found when comparing the superior temporal sector ($p < 0,00007$; $Z = 3,96$). The thinning of the RIM in this sector corresponded to the changes in the thickness of the RNFLT detected above. The analysis of the characteristics determining the state of the minimum distance from the edge of the MRW established the reliability of differences in the superior temporal sector ($p < 0,04$; $Z = 2,07$), but at the same time, in other cases, statistically significant differences between the studied groups were not found.

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

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

Введение

Диагностика глаукомы с целью установления ее начальных проявлений и определения прогрессирования остаются одними из самых значимых приоритетов современной глаукоматологии [1]. Сложная «архитектурой» строения головки зрительного нерва и популяционное разнообразие - это лишь одна сторона трудностей, возникающих при ежедневной рутинной диагностике начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [2, 3]. В настоящий момент исследователи солидарны во мнениях об актуальности поиска, точной регистрации и анализа новых критериев, способных быть более информативными при диагностике ПОУГ, нежели существующие [4 - 8]. Последние двадцать с небольшим лет при использовании приборов, в диагностике и мониторинге заболевания последовательно учитывалось: состояние эскавации, нейро-ретинального пояса (НПП), слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), в первую очередь вокруг диска зрительного нерва (ДЗН), и, с некоторых пор - идентификация слоев ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов, а также состояние пигментного эпителия, хориоидеи и решетчатой мембраны [4, 8 - 11]. Разнообразие методов диагностики (Гейдельбергская ретинотомография (HRT), оптическая когерентная томография (ОКТ), включая ее «ангио» разновидность (А-ОКТ), вариант с «перестраиваемой» частотой (SWEPT-SOURS) и адаптивной оптикой, а также отдельные комбинации методик) позволило повысить процент обнаружения заболевания на начальной стадии [4, 6, 10, 12]. Вместе с тем, дискуссия о диагностических возможностях применения приборов с разными принципами работы все еще сохраняется [4, 6, 9, 12].

Приблизительно около 3 (трех) лет назад стала активно продвигаться клиническая ценность изучения состояния мембраны Бруха (Bruch's membrane, МБ) у больных с глаукомой, а вместе с этим и возможность изучения новых маркеров диагностики - минимального расстояния (диаметра) между двумя противоположными краями МБ (Bruch's membrane opening, ВМО), и самого короткого расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (Internal limiting membrane, ILM) [13 - 29]. Такое расстояние было принято обозначать термином «минимальная ширина» (minimum rim width, MRW) (Рис. 1, 2 а-б).

Отдельными авторами были установлены несоответствия этого показателя с «классическими» характеристиками, определяющими глаукомную оптическую нейропатию (ГОН) и доказано, что именно показатель ВМО-MRW позволяет проводить наиболее точный расчет минимальной ширины НПП [13, 30 - 35]. Более того, были определены статистически значимые корреляции между MRW и периметрическими индексами, а также доказана высокая эффективность применения вышеуказанных параметров именно в ранней диагностике глаукомы [36].

Целесообразность проведения исследований данной анатомической области объясняется, в частности, данными о неполноценности экстрацеллюлярного матрикса в области ДЗН и возрастными изменениями МБ, проявляющимися ее утолщением и снижением эластичности, ведущим к образованию в ней дефектов, кальцификации и фрагментации [37]. Помимо этого, установленные разрешающие возможности современных поколений ОКТ, позволили доказать *in vivo* смещение МБ кзади, как

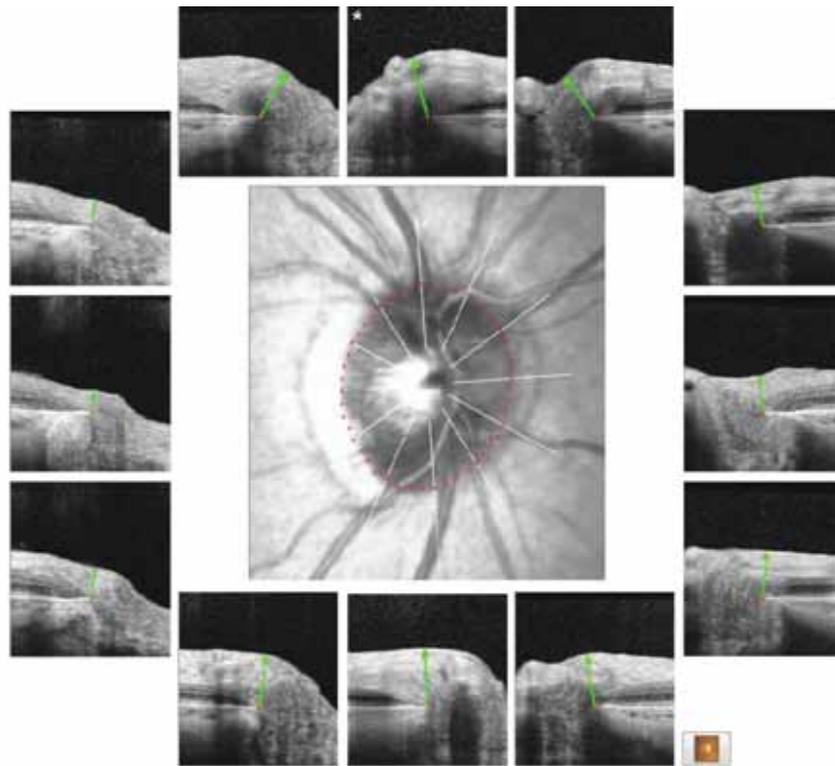


Рис. 1. Пример определения объективных границ ДЗН при помощи их идентификации на секторальных В-сканах. По центру: фундус-изображение ДЗН с визуализацией его границ (точки красного цвета). По периметру: В-сканы, соответствующие радиальным линиям (отмечены белым цветом). Зеленые линии-стрелки на радиальных В-сканах соответствуют самому короткому расстоянию от края МБ до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (MRW). Прибор Spectralis (версия программного обеспечения Glaucoma Module Premium Edition 6.0, Heidelberg Engineering, Германия).

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

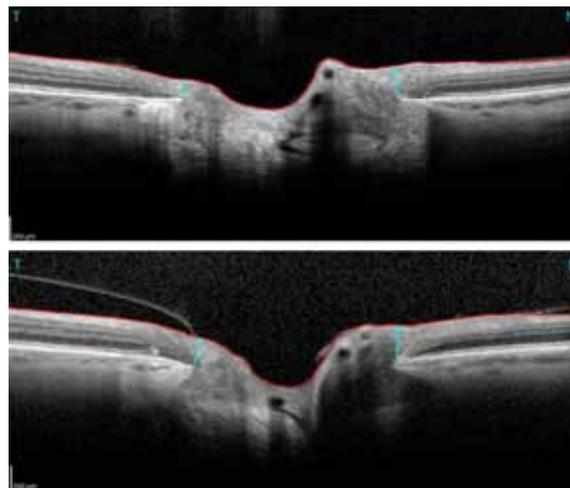


Рис. 2. (а-б). В-сканы ДЗН правого глаза здорового человека (а) и больного с начальной стадией глаукомы (б) с на выполненные с использованием спектральной модели ОКТ. Стрелками голубого цвета обозначено найденное автоматически самое короткое расстояние от края МБ до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (MRW). Прибор Spectralis (версия программного обеспечения Glaucoma Module Premium Edition 6.0, Heidelberg Engineering, Германия).

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

вследствие возрастного истончения хориоидеи, так при предположении об изменении сосудистой оболочки при прогрессировании глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [11]. Кроме этого, обнаружение некоторых изменений МБ при глаукоме может дать отдельные представления о ее роли в гематоэнцефалическом барьере [20].

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

Цель

Целью данного исследования стало сравнение традиционных морфометрических характеристик нейроретинального пояса и его нового показателя «площадь поверхности от края мембраны Бруха до внутренней пограничной мембраны» при диагностике глаукомы у пациентов с начальной стадией болезни.

Материал и методы

Научно-клиническое выборочное комбинированное наблюдательное исследование проводилось на базе офтальмологического отделения ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ в период июля 2016 года по январь 2018 года. В итоговый протокол исследования были включены данные 82 человек (82 правых глаза; 25 женщин, 57 мужчин), из которых 45 пациентов (45 глаз) были с верифицированной начальной стадией ПОУГ (1 группа), а 37 человек (37 глаз) не болели глаукомой, составив контрольную группу наблюдения (2 группа). Во всех случаях диагноз «ПОУГ» был установлен ранее в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования [38, 39]. Средний возраст пациентов с глаукомой составил 75 (68;79) лет, лиц контрольной группы - 62 (60;70) лет ($p < 0,000007$). Формирование группы контроля за счет лиц более молодого возраста было преднамеренным, что обусловлено необходимостью исключения выраженных возрастных изменений мембраны Бруха, которые как было обнаружено ранее, прогрессируют у лиц старше 65 лет [11, 20]. Помимо рутинного офтальмологического исследования, включающего также измерение уровня внутриглазного давления (ВГД) по Маклакову (грузом 10 гр.) с пересчетом полученных данных с учетом их истинных значений по переводной линейке Нестерова-Егорова, были применены дополнительные высокотехнологичные методы диагностики. Исследование площади ДЗН, показателей НРП и экскавации производились методом сканирующей лазерной офтальмоскопии при помощи Heidelberg Retina Tomograph 3 (версия программы 1.9.10.0, Heidelberg Engineering, Германия). Оптическая когерентная томография была выполнена для изучения показателей толщины СНВС и «площади поверхности нейроретинального пояса от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны». Эти измерения производились с использованием прибора Spectralis (версия программного обеспечения Glaucoma Module Premium Edition 6.0, Heidelberg Engineering, Германия). Статическая компьютерная периметрия выполнялась на аппаратах Humphrey 750i (Carl Zeiss Meditec Inc., США) и контурном

периметре Heidelberg Edge Perimeter (HEP, Heidelberg Engineering, Германия). Для определения показателей средней светочувствительности сетчатки (MD) и ее стандартного отклонения (PSD) использовались сопоставимые программы пороговой периметрии SITA Threshold (24-2) и Flicker-Defined Form (соответствует программе - ASTA Standard, 24-2). Все внесенные в протокол исследования производились одновременно в интервале от 10 до 12 часов утра.

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 10,0, StatSoft Inc., США) с последующей выборочной проверкой полученных результатов и обсуждением двумя исследователями. Приводимые параметры представлены в формате: Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), где Me - медиана, $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ - квартили. При сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок - Z-аппроксимация U-критерия Манна-Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z-аппроксимация T-критерия Вилкоксона. С целью анализа взаимосвязи между признаками использовали непараметрический ранговый г-коэффициент корреляции Спирмена, а критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $< 0,05$.

Результаты

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

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

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

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

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

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

Согласно приведенных в Таблице 1 данных, была отмечена тенденция истончения слоя СНВС во всех секторах у пациентов группы 1, по сравнению с группой 2, но статистически значимые различия были установлены лишь в т.н. «классических» секторах: в верхне- и нижне-темпоральных, а также, за счет этого и в целом (p<0,05).

При дополнительном анализе состояния толщины СНВС верхнего и нижнего секторов ДЗН (по данным НРТ), и этого показателя в целом, не было установлено статистически значимых различий между группами (p>0,05). Так, толщина СНВС верхнего сектора ДЗН для группы 1

составила 287 (276;297) мкм, а для группы 2 - 292 (276;298) мкм. Толщина СНВС для нижнего сектора ДЗН в группе 1 составила 283 (276;294) мкм, в группе 2 - 287 (277;296) мкм. Общий показатель толщины СНВС в группе 1 был 285 (276;297) мкм, а в группе 2 - 289 (277;298) мкм. Таким образом, учитывать данные суммированные показатели при диагностике начальной стадии заболевания, следует с соответствующими ограничениями.

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

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

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

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

Табл. 1. Средняя толщина СНВС у пациентов с начальной стадией глаукомы и у здоровых лиц, n=82, мкм, Me (Q_{25%}; Q_{75%}).
Table. 1. Mean RNFLT in a early glaucoma patients and healthy groupe, n=82, micron, Me (Q_{25%}; Q_{75%}).

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

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

Sectors of the ONH are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ - general average values, TS² - temporal superior sector, NS³ - nasal superior sector, N⁴ - nasal sector, NI⁵ - nasal inferior sector, TI⁶ - temporal inferior sector, T⁷ - temporal sector; nd - not significantly.

Табл. 2. Средня площадь (S) и обьем (V) НРП у пациентов с начальной стадией глаукомы и у здоровых лиц, n=82, мм² и мм³, Me (Q_{25%}; Q_{75%}).
Table 2. Mean RIM area (S) and volume (V) in a early glaucoma patients and healthy groupe, n=82, mm² and mm³, Me (Q_{25%}; Q_{75%}).

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

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

Sectors of the ONH are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ - general average values, TS² - temporal superior sector, NS³ - nasal superior sector, N⁴ - nasal sector, NI⁵ - nasal inferior sector, TI⁶ - temporal inferior sector, T⁷ - temporal sector; nd - not significantly.

Табл. 3. Минимальное расстояние от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны у пациентов с начальной стадией глаукомы и у здоровых лиц, n=82, мкм, Me (Q_{25%}; Q_{75%}).
Table 3. „Bruch's membrane opening-minimum rim width“ in a early glaucoma patients and healthy groupe, n=82, micron, Me (Q_{25%}; Q_{75%}).

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

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

Sectors of the ONH are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ - general average values, TS² - temporal superior sector, NS³ - nasal superior sector, N⁴ - nasal sector, NI⁵ - nasal inferior sector, TI⁶ - temporal inferior sector, T⁷ - temporal sector; nd - not significantly.

внутренней пограничной мембраны может быть принят как дополнительный при диагностике начальной стадии глаукомы.

Для уточнения этого предположения был выполнен корреляционный анализ, с целью определения взаимоотно-

шений приведенных выше морфометрических показателей между данными НРП/СНВС, периметрическими индексами и состоянием минимального расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (Табл. 4 - 6).

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

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

	НРП, G ¹		НРП, TS ²		НРП, NS ³		НРП, N ⁴		НРП, NI ⁵		НРП, TI ⁶		НРП, T ⁷	
	S	V	S	V	S	V	S	V	S	V	S	V	S	V
MRW, G¹	нд ⁸ нд ⁹	0,47 нд	0,45 нд	0,52 нд	нд нд	0,39 нд	нд нд	0,34 нд	нд нд	0,51 нд	0,33 0,39	0,51 0,45	0,36 нд	0,42 нд
MRW, TS²	нд нд	0,37 нд	0,46 нд	0,61 нд	нд нд	0,36 нд	нд нд	нд нд	нд нд	0,41 нд	нд 0,37	0,49 0,36	0,33 нд	0,46 нд
MRW, NS³	нд нд	0,44 0,34	0,39 нд	0,55 нд	нд нд	0,45 0,48	нд нд	нд нд	нд нд	0,43 нд	нд 0,33	0,53 0,45	нд нд	0,44 нд
MRW, N⁴	нд нд	0,52 нд	0,36 нд	0,49 нд	нд нд	0,44 нд	нд нд	0,45 нд	нд нд	0,51 нд	нд нд	0,45 нд	нд нд	0,34 нд
MRW, NI⁵	0,33 нд	0,40 нд	0,49 нд	0,41 нд	нд нд	нд нд	нд нд	нд нд	0,46 нд	0,59 0,39	0,51 0,51	0,52 0,59	0,37 нд	нд нд
MRW, TI⁶	нд нд	0,39 нд	0,50 нд	0,41 нд	нд нд	нд нд	нд нд	нд нд	0,32 нд	0,43 0,33	0,49 0,56	0,54 0,68	0,43 нд	0,43 нд
MRW, T⁷	нд нд	0,41 нд	0,44 нд	0,43 нд	нд нд	нд нд	нд нд	нд нд	нд нд	0,43 нд	0,37 нд	0,51 нд	0,44 0,34	0,51 нд

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

Sectors of the ONH are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ - general average values, TS² - temporal superior sector, NS³ - nasal superior sector, N⁴ - nasal sector, NI⁵ - nasal inferior sector, TI⁶ - temporal inferior sector, T⁷ - temporal sector; ^{8,9} - the first value in the cell belongs to group 1, the second - to group 2; nd - not significantly.

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

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

При анализе корреляционных взаимоотношений СНВС и MRW обращает внимание меньшее число обнаруженных статистически достоверных значений. В группе больных с начальной стадией глаукомы (1 группа) таких взаимоотношений выявлено 25, а в группе 2 лишь 6 (24%). Во всех случаях обнаруженный характер взаимоотношений в обеих группах был прямым умеренным и средним, а локализация основных изменений была установлена в ниже-темпоральном и выше-назальном секторах ДЗН, т.е. в его противоположных полюсах. Таким образом, основная последовательность изменений происходит в ниже-темпоральном, что подтверждается данными изменений НРП в этой же зоне, и в меньшей степени - в выше-назальном, что требует дополнительного изучения. Для группы 1 были характерны в основном средние показатели значений, в то время как в группе 2 связь была более слабой.

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

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

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

	СНВС, G ¹	СНВС, TS ²	СНВС, NS ³	СНВС, N ⁴	СНВС, NI ⁵	СНВС, TI ⁶	СНВС, T ⁷
MRW, G¹	0,48 ⁸ нд ⁹	нд нд	0,41 нд	нд нд	нд нд	0,62 нд	нд нд
MRW, TS²	0,49 нд	0,40 0,41	нд нд	нд нд	нд нд	0,60 0,37	нд 0,40
MRW, NS³	0,55 нд	нд нд	0,45 0,34	нд нд	нд нд	0,66 нд	нд нд
MRW, N⁴	0,37 нд	нд нд	0,42 нд	нд нд	нд нд	0,48 нд	нд нд
MRW, NI⁵	0,47 нд	нд нд	0,45 нд	0,30 нд	0,32 нд	0,58 0,39	нд нд
MRW, TI⁶	0,56 нд	0,33 нд	0,38 нд	0,33 нд	нд нд	0,71 0,53	нд нд
MRW, T⁷	0,44 нд	нд нд	0,31 нд	нд нд	нд нд	0,61 нд	нд нд

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

Sectors of the ONH are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ - general average values, TS² - temporal superior sector, NS³ - nasal superior sector, N⁴ - nasal sector, NI⁵ - nasal inferior sector, TI⁶ - temporal inferior sector, T⁷ - temporal sector; ^{8,9} - the first value in the cell belongs to group 1, the second - to group 2; nd - not significantly.

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

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

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

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

Sectors of the ONH are numbered starting from the average/total values (G), then clockwise starting from the temporal superior (TS): G¹ - general average values, TS² - temporal superior sector, NS³ - nasal superior sector, N⁴ - nasal sector, NI⁵ - nasal inferior sector, TI⁶ - temporal inferior sector, T⁷ - temporal sector; ^{8,9} - the first value in the cell belongs to group 1, the second - to group 2; nd - not significantly.

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

Ограничения

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

Заключение

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

Результаты исследования установили, что в подавляющем большинстве случаев изменения у больных с начальной глаукомой обнаруживаются при анализе традиционных показателей НРП (площадь и объем), а также при исследовании толщины слоя нервных волокон сетчатки в патомоничных секторах ДЗН. Изучение нового показателя НРП, характеризующего самое короткое расстояние от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны, установило его значимость в диагностике начальной стадии, но пока лишь при анализе ограниченного числа секторов ДЗН. В частности, речь идет о верхне-темпоральном секторе ДЗН. Мы по-прежнему полагаем, что установленное отсутствие достоверных изменений показателя MRW в основной и контрольной группами в остальных секторах ДЗН может служить ориентиром для определения прогностической значимости этого параметра в условиях лишь динамического наблюдения, а не при первичной диагностике. Таким образом, обнаруживаемое «традиционное» истончение НРП в целом, со временем будет приводить и к изменению расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны.

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

Полученные результаты предполагают продолжение начатой работы. С нашей точки зрения, целесообразно объединение ряда морфометрических и функциональных показателей, включающих указанные в работе параметры

ОКТ и НЕР, с целью создания оптимальных универсальных индексов, способствующих определению наличия или отсутствия начальной стадии глаукомы.

Литература:

1. Егоров ЕА, Астахов ЮС, Еричев ВП. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 456. Egorov EA, Astahov YuS, Elichev VP. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchikh vrachei. [National guidance on glaucoma for practitioners]. Moscow, GEOTAR-MEDIA, 2015; 456.
2. Аветисов СЭ, Егоров ЕА, Мошетова ЛК, Нероев ВВ, Тахчиди ХП. Офтальмология: национальное руководство (2-е изд., перераб. и доп.). М.: ГЭОТАР-Медиа 2018; 904. Avetisov SE, Egorov EA, Moshetova LK, Nerov VV, Takhchidi KhP. Oftal'mologiya: natsional'noe rukovodstvo. [Ophthalmology: National guidance]. 2nd ed. Moscow, GEOTAR Media, 2018; 904.
3. Weinreb RN, Garway-Heath T, Leung C et al. Diagnosis of primary open glaucoma: WGA consensus series - 10. Amsterdam: Kugler Publications; 2017; 228.
4. Курышева НИ. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпресс-информ 2006; 136. Kuryshева NI. Glaukonnaya opticheskaya neiropatiya [Glaucoma optic neuropathy]. Moscow, MEDpress-inform 2006; 136.
5. Куроедов АВ, Городничий ВВ, Александров АС и др. Индикаторы информативности развития глаукомы при структурно-топографическом анализе диска зрительного нерва (на примере изучения результатов лазерной поляриметрии и компьютерной ретинотомографии). Глаукома 2007; 3: 10-16. Kuroyedov AV, Gorodnichiy VV, Aleksandrov AS et al. Information indicators of glaucoma development at structural topographic analysis of ONH (as an example study the results of laser scanning polarimetry and Heidelberg Retina Tomography). Glaucoma 2007; 3: 10-16.
6. Куроедов АВ, Городничий ВВ. Компьютерная ретинотомография (HRT): диагностика, динамика, достоверность. М: Издательский центр МНТК «Микрохирургия глаза» 2007; 236. Kuroyedov AV, Gorodnichiy VV. Komp'yuternaya retinotomografiya (HRT): diagnostika, dinamika, dostovernost' [Computerized Retinotomography (HRT): diagnosis, dynamics, reliability]. Moscow: Publishing Center of IRTC «Eye Microsurgery» 2007; 236.
7. Куроедов АВ, Городничий ВВ. Информативность стереометрических и интегральных показателей топографической структуры диска зрительного нерва у больных глаукомой по данным компьютерной ретинотомографии. РМЖ. Клиническая офтальмология 2007; 3: 92-97. Kuroyedov AV, Gorodnichiy VV. Informativity of stereometric and integral indices of topographic optic nerve disc structure by computer retinotomography in glaucoma patients. RMJ. Clinical ophthalmology 2007; 3: 92-97.
8. Куроедов АВ. Компьютерная ретинотомография (HRT): дополнительные возможности и перспективы применения. Глаукома 2007; 4: 38-52. Kuroyedov AV. Heidelberg Retina Tomograph (HRT): additional potentialities and perspective. Glaucoma 2007; 4: 38-52.
9. Курышева НИ. Роль методов визуализации диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки в ранней диагностике глаукомы. Глаукома 2007; 1: 16-20. Kuryshева NI. The role of visualization methods of optic disc and retinal nerve fiber layer in early diagnosis of glaucoma. Glaucoma 2007; 1: 16-20.
10. Курышева НИ. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомы. М: АКСИ-М 2015; 148. Kuryshева NI. Opticheskaya kogerentnaya tomografiya v diagnostike glaukomy. [Optical coherence tomography in glaucoma diagnosis]. Moscow, AKSI-M Publ. 2015; 148.
11. Курышева НИ, Киселева ТИ, Ардзевнишвили ТД и др. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом ОКТ. Глаукома. Журнал НИИ глазных болезней РАМН 2013; 3: 73-82. Kuryshева NI, Kiseleva TI, Ardzhevishvili TD et al. The choroid and glaucoma: choroidal thickness measurement by means of optical coherence tomography. Glaucoma. Journal of the NRI of Eye Diseases RAMS 2013; 3: 73-82.

12. Machehin VA, Manaenkova GE. Параметры диска зрительного нерва при различных стадиях открытоугольной глаукомы по данным лазерного сканирования ретинотомографа HRT - II. Глаукома 2005; 4: 3-9. Machehin VA, Manaenkova GE. Optic disc parameters at different stages of open angle glaucoma by laser scanning retinotomography HRT-II. *Glaucoma* 2005; 4: 3-9.
13. Povazay B, Hofer B, Hermann B et al. Minimum distance mapping using three-dimensional optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *J Biomed Opt* 2007; 12, 4: 1-8. doi: org/10.1117/1.2773736.
14. Badala F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA et al. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007; 144, 5: 724-732. doi: 10.1016/j.ajo.2007.07.010.
15. Saarela V, Karvonen E, Stoor K et al. The Northern Finland Birth Cohort Eye Study: Design and baseline characteristics. *BMC Ophthalmol* 2013; 13, 5: 51-57. doi: 10.1186/1471-2415-13-51.
16. Reis AS, O'Leary N, Yang H et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53, 4: 1852-1860. doi: 10.1167/iovs.11-9309.
17. Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol* 2013; 156, 2: 218-227. doi: 10.1016/j.ajo.2013.04.016.
18. Choi JA, Kim JS, Park HY et al. The foveal position relative to the optic disc and the retinal nerve fiber layer thickness profile in myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55, 3: 1419-1426. doi: 10.1167/iovs.13-13604.
19. Chauhan BC, O'Leary N, Almobarak FA et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology* 2013; 120, 3: 535-543. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.055.
20. Curcio CA, Johnson M. Structure, function, and pathology of Bruch's membrane. In: Eds. Rickmann CB, LaVail MM, Anderson RE et al. *Retinal degenerative diseases. Mechanisms and experimental therapy.* Springer 2016; 854. doi: 10.1007/978-3-319-17121-0.
21. Belghith A, Bowd C, Medeiros FA et al. Does the location of Bruch's Membrane opening change over time? Longitudinal analysis using San-Diego automated layer segmentation algorithm (SALSA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57, 2: 675-682. doi: 10.1167/iovs.15-17671.
22. Kromer R, Spitzer MS. Bruch's membrane opening minimum rim width measurement with SD-OCT: a method to correct for the opening size of Bruch's membrane. *Hindawi J Ophthalmol* 2017; 2017: 8963267. doi: 10.1155/2017/8963267.
23. Rhodes LA, Huisingh CE, Quinn AE et al. Comparison of Bruch's membrane opening-minimum rim width among those with normal ocular health by race. *Am J Ophthalmol* 2017; 174, 2: 113-118. doi: 10.1016/j.ajo.2016.10.022.
24. Chauhan BC, Danthurebandara VM, Sharpe GP et al. Bruch's membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in a normal white population: A Multicenter Study. *Ophthalmology* 2015; 122, 9: 1786-1794. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.001.
25. Enders P, Schaub F, Adler W et al. The use of Bruch's membrane opening-based optical coherence tomography of the optic nerve head for glaucoma detection in microdiscs. *Br J Ophthalmol* 2017; 101, 4: 530-535. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308957.
26. Hwang YH, Kim MK, Ahn SI. Consistency of Bruch membrane opening detection as determined by optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2016; 25, 11: 873-878. doi: 10.1097/IJG.0000000000000448.
27. Johnstone J, Fazio M, Rojananuangnit K et al. Variation of the axial location of Bruch's membrane opening with age, choroidal thickness, and race. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55, 3: 2004-2009. doi: 10.1167/iovs.13-12937.
28. Nakanishi H, Suda K, Yoshikawa M et al. Association of Bruch's membrane opening and optic disc morphology to axial length and visual field defects in eyes with primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256, 3: 599-610. doi: 10.1007/s00417-017-3874-8.
29. Park K, Kim J, Lee J. Reproducibility of Bruch's membrane opening-minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2017; 26, 11: 1041-1050. doi: 10.1097/IJG.0000000000000787.
30. Reis ASC, Zangalli CS, Abe RY et al. Intra- and interobserver reproducibility of Bruch's membrane opening minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2017; 95, 7: 548-555. doi: 10.1111/aos.13464.
31. Hua R, Gangwani R, Guo L et al. Detection of preperimetric glaucoma using Bruch membrane opening, neural canal and posterior pole asymmetry analysis of optical coherence tomography. *Sci Rep* 2016; 6: 21743. doi: 10.1038/srep21743.
32. Enders P, Adler W, Schaub F et al. Optimization strategies for Bruch's membrane opening minimum rim area calculation: sequential versus simultaneous minimization. *Sci Rep* 2018; 32, 2: 314-323. doi: 10.1038/eye.2017.306.
33. Страхов ВВ, Корчагин ВВ, Попова АА. Биомеханический аспект формирования глаукомной экскавации. *Национальный журнал глаукома* 2015; 3: 58-71. Strakhov VV, Korchagin NV, Popova AA. The biomechanical aspect of the pathological optic disc cupping development in glaucoma. *National J Glaucoma* 2015; 3: 58-71.
34. Курышева НИ. Ответ на статью Страхова ВВ с соавт. «Биомеханический аспект формирования глаукомной экскавации». *Национальный журнал глаукома* 2015; 4: 66-71. Kuryseva NI. The comments to the paper of Strakhov VV. "The biomechanical aspect of the pathological optic disc cupping development in glaucoma". *National J Glaucoma* 2015; 4: 66-71.
35. Taniguchi EV, Paschalis EI, Li D et al. Thin minimal rim width at Bruch's membrane opening is associated with glaucomatous paracentral visual field loss. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 2157-2167. doi: 10.2147/OPHT.S149300.
36. Нестерова АА, Загребин ВЛ. Старение сетчатки (дегенерация, регресс, апоптоз) и связь с геронтоофтальмическими заболеваниями. *Волг научн-мед журн* 2012; 1: 90-93. Nesterova AA, Zagrebina VL. Aging retina (degeneration, apoptosis, regression) and link with gerontophthalmics diseases. *Volg J Sci-Med* 2012; 1: 90-93.
37. Гапонько ОВ, Куроедов АВ, Городничий ВВ и др. Новые морфометрические маркеры диагностики глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2016; 1: 1-5. Gaponko OV, Kuroyedov AV, Gorodnichy VV et al. New morphometric diagnostic markers of glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology* 2016; 1: 1-5.
38. Нестеров АП, Бунин АЯ. О новой классификации первичной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1977; 5: 38-42. Nesterov AP, Bunin AJA. New classification of primary glaucoma. *Vestnik Ophthalmology* 1977; 5: 38-42.
39. Mills RP, Budenz DL, Lee PP et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 141, 1: 24-30. doi: 10.1016/j.ajo.2005.07.044.

Конфокальная микроскопия суббазального слоя нервных волокон роговицы В норме и при первичной открытоугольной глаукоме

¹Страхов В.В., ²Сурнина З.В., ³Малахова А.И., ¹Климова О.Н., ⁴Попова А.А.

¹ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль,
²ФГБУ НИИ ГБ, Москва, ³ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск,
⁴ООО «Офтакит», Ярославль, Россия

Confocal microscopy of the subbasal layer of the corneal nerve fibers in normal and primary open-angle glaucoma

¹Strakhov V.V., ²Surnina Z.V., ³Malakhova A.I., ¹Klimova O.N., ⁴Popova A.A.

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, ²Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow,
³Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, ⁴Ltd «OphthaKIT», Yaroslavl, Russia

Резюме

Цель: Оценить структурное состояние нервных волокон роговицы (НВР) в норме и при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

Методы: В исследование вошли 111 пациентов. Основная группа - 76 пациентов (148 глаз) в возрасте от 36 до 83 года ($62,9 \pm 2,3$ лет) - с диагнозом ПОУГ I - IV стадий, Контрольная группа - 35 пациентов (70 глаз) - офтальмологически здоровые добровольцы с нормальным уровнем внутриглазного давления (ВГД) и без признаков ПОУГ в возрасте от 38 до 76 года ($65,3 \pm 1,4$ лет). Было проведено: визометрия, биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия, гониоскопия, контурная тонометрия по методу Pascal, оптическая когерентная томография (ОКТ) дисков зрительных нервов (Zeiss Stratus 3000) и конфокальная микроскопия роговицы (КМП) (HRT III, с Rostock Cornea Modul).

Результаты: У пациентов с диагнозом ПОУГ по данным КМП были выявлены структурные изменения в слое НВР, такие, как истончение нервных волокон, прерывистость хода, уменьшение их количества. Проведена количественная оценка степени извитости нервных волокон роговицы посредством вычисления коэффициента анизотропии направленности НВР (КΔL). Среднее значение КΔL НВР в группе нормы составило 2,78 (2,47; 3,57) (Me (Q₁; Q₃)), что достоверно отличается от группы глаукомы ($p = 0,0014$), где среднее значение КΔL составило 2,51 (2,07; 3,16) (Me (Q₁; Q₃)). Получены достоверные различия КΔL при различных стадиях глаукомы ($p = 0,0004$), выявлена умеренная отрицательная связь КΔL со стадией ПОУГ ($R = -0,41$, $p < 0,001$). Выявлены положительные, хотя и слабые, корреляционные связи между КΔL и показателями ОКТ: с Rim Cross Sectional Area ($R = 0,27$, $p = 0,001$), с Rim Area ($R = 0,25$, $p = 0,0032$) ($p < 0,005$), с Rim Volume ($R = 0,23$, $p = 0,01$) и с Avg. Thickness ($R = 0,29$, $p = 0,00063$) ($p < 0,001$). Исследована межокулярная асимметрия структуры НВР у пациентов с разностадийной глаукомой на парных глазах. Был рассчитан показатель межокулярной асимметрии (ПМА) коэффициента анизотропии направленности НВР (КΔL). Оказалось, что этот показатель в группе глаукомы был выше по сравнению с группой нормы, значения в обеих группах достоверно различны ($p = 0,00026$). ПМА КΔL тем выше, чем больше расхождение по стадиям ПОУГ между парными глазами.

Заключение: Наличие структурных изменений в слое НВР и усиление выраженности данных изменений в зависимости от стадии глаукомы свидетельствуют о том, что дистрофический процесс в роговице является частным проявлением глаукомного нейродегенеративного процесса. Особенно наглядно это видно при исследовании межокулярной асимметрии на глазах пациентов с разностадийной глаукомой. Таким образом, возникает представление об универсальности нейродегенеративного процесса при ПОУГ, а значит, исследование структур роговицы может иметь диагностическое значение.

Ключевые слова: глаукома, конфокальная микроскопия, ОКТ, нервные волокна роговицы, глаукомная нейродегенерация.

Abstract

Purpose: To evaluate the structure of the corneal nerves in patient with primary open-angle glaucoma (POAG).

Methods: The study included 111 patients. The main group - 76 patients (148 eyes) aged from 36 to 83 years (62.9 ± 2.3 years) - with I - IV stage POAG, control group - 35 patients (70 eyes) - healthy volunteers with normal level of IOP and without signs of POAG at the age of 38 - 76 years (65.3 ± 1.4 years). Patients were examined using: visometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, gonioscopy, contour tonometry (Pascal), OCT (Zeiss Stratus 3000) and corneal confocal microscopy (HRT III, with Rostock Cornea Modul).

Results: Structural changes in the corneal nerves in patient with POAG such as thinning of nerve fibers, discontinuity of the stroke, in their number decreasing, were revealed. A quantitative assessment of the degree of crimping of the corneal nerves was made by calculating the anisotropy of the corneal nerves directivity (KΔL). The average mean KΔL in the norm group was 2.78 (2.47, 3.57) (Me (Q1; Q3)), which significantly differs from the glaucoma group ($p = 0.0014$), where the mean KΔL was 2,51 (2.07, 3.16) (Me (Q1; Q3)). Significant differences in KΔL were obtained for different stages of glaucoma ($p = 0.0004$), a moderate negative KΔL bond was detected with POAG stage ($R = -0.41$, $p < 0.001$). Positive, but weak, correlation links between KΔL and OCT were found: with Rim Cross Sectional Area ($R = 0.27$, $p = 0.001$), with Rim Area ($R = 0.25$, $p = 0.0032$) ($p < 0.005$), with Rim Volume ($R = 0.23$, $p = 0.01$) and with Avg. Thickness ($R = 0.29$, $p = 0.00063$) ($p < 0.001$). The interocular asymmetry of the corneal nerves structure in patients with a multistage glaucoma in the pair eyes has been studied. The asymmetry index KΔL was calculated. It turned out that this index in the glaucoma group was higher in comparison with the norm group, the values in both groups were significantly different ($p = 0.00026$). Asymmetry index KΔL the higher the greater the divergence in the stages of POAG between the pair eyes.

Conclusion: The presence of structural changes in the layer of corneal nerves and the increase in the severity of these changes, depending on the stage of glaucoma, indicate that the dystrophic process in the cornea is a particular manifestation of the glaucomatous neurodegenerative process. This is best seen in the study of interocular asymmetry in the eyes of patients with multistage glaucoma. In this way, the notion of universality of the neurodegenerative process arises with POAG, and consequently, the study of corneal structures can have diagnostic value.

Key words: glaucoma, confocal microscopy, OCT, corneal nerves, glaucomatous neurodegeneration.

Введение

Ранняя диагностика и качественный мониторинг с целью стабилизации глаукомного процесса являются важнейшими задачами профилактики слепоты и слабосидения при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) [1 - 3]. За последние годы с использованием современных высокоточных методов визуализации диска зрительного нерва (ДЗН), в частности оптической когерентной и сканирующей лазерной томографии, новейших методов периметрии, таких как Humphrey и HEP, ранняя диагностика и мониторинг глаукомы вышли на качественно новый уровень [4 - 6]. Но, несмотря на все возрастающую доступность этих методов и большое разнообразие офтальмогипотензивных мероприятий, часто у пациентов с нормализованным офтальмотонусом дегенеративный глаукомный процесс продолжает прогрессировать [1 - 3, 7]. Сегодня ведется поиск новых эффективных критериев раннего выявления ПОУГ и стабилизации глаукомного процесса.

Известно, что ПОУГ поражает не только задний, но и передний отрезок глаза [4 - 13]. Глаукомные изменения выявляются при биомикроскопии, ультразвуковой биомикроскопии, анализе биомеханических свойств глаза (Ocular

Response Analyzer (ORA))[1, 9, 11, 12]. Самым передовым на сегодняшний день методом диагностики заболеваний переднего отрезка глаза является прижизненная конфокальная микроскопия [13 - 34], и изменения при ПОУГ, выявляемые посредством этого метода [10, 13 - 16], позволяют расширить привычные горизонты понимания данного заболевания, так тщательно изучаемого и все еще до конца не изученного.

Цель

В связи с вышесказанным целью исследования явилось изучение возможностей метода КМР для оценки структурного состояния нервных волокон роговицы (НВР) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

Материалы и методы

В исследование вошли 111 пациентов. Основная группа - 76 пациентов (148 глаз) в возрасте от 36 до 83 года ($62,9 \pm 2,3$ лет) - с диагнозом первичная открытоугольная глаукома I - IV стадий. В группе глаукомы были выделены подгруппы, где были объединены пациенты с одинаковыми комбинациями стадий ПОУГ на парных глазах, что отражено в Табл. 1.

Табл. 1. Распределение пациентов по подгруппам в группе глаукомы в зависимости от стадии.

Стадия ПОУГ одного глаза	ПОУГ I	ПОУГ I	ПОУГ I	ПОУГ II	ПОУГ III
Стадия ПОУГ другого глаза	Норма	ПОУГ II	ПОУГ III	ПОУГ III	ПОУГ IV
Количество пациентов в подгруппе	26	18	15	6	3

Контрольная группа - 35 пациентов (70 глаз) - офтальмологически здоровые добровольцы с нормальным уровнем ВГД и без признаков ПОУГ в возрасте от 38 до 76 года ($65,3 \pm 1,4$ лет).

Было проведено стандартное офтальмологическое обследование всех пациентов, включающее: визометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию, гониоскопию, контурную тонометрию по методу Pascal, ОКТ (Zeiss Stratus 3000, Германия), нами также была проведена КМР (HRT III, с Rostock Cornea Modul). Конфокальные снимки, полученные методами КМР, подвергали обработке ПО LIner 1.1, (Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. «Способ диагностики диабетической полинейропатии». Патент РФ № 2014142571 от 22.10.2014 г.)

С использованием КМР стало возможным прижизненное исследование НВР [19 - 22]. На конфокальном снимке НВР представлены светлыми полосками определенной ширины на темном фоне. Часть из них разветвляются в передней строме на поверхности боуеновой мембраны, образуя субэпителиальное нервное сплетение. Эти нервы слабоконтрастны, имеют неровные края. Другая часть нервных волокон располагается между боуеновой мембраной и базальным эпителием, параллельно поверхности роговицы, формируя суббазальное нервное сплетение. Нервные волокна суббазального эпителиального нервного сплетения имеют преимущественно параллельную направленность, дихотомически ветвятся, имеют по большей части гранулярную структуру и достаточно четко визуализируются [25 - 27, 32].

С применением методики ПО LIner 1.1 стала возможной количественная оценка степени извитости нервных волокон роговицы посредством построения розы-диаграммы хода НВР и вычисление коэффициента анизотропии направленности НВР (КΔЛ) [35, 36]. При построении розы-диаграммы лучи, идущие в соответствующем направлении, заметно длиннее остальных, что делает диаграмму вытянутой, приближенной к овалу. Если же направлений расположения нервных волокон два или более, то форма диаграммы искажается, становится несимметричной относительно главного направления. Коэффициент анизотропии направленности НВР (КΔЛ) представляет собой отношение самого длинного луча на розе-диаграмме к самому короткому (Рис. 1). Таким

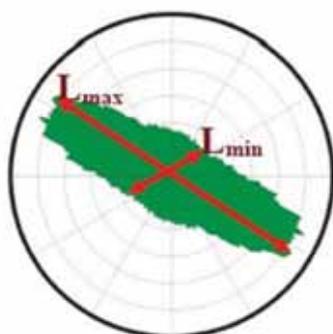


Рис. 1. Пояснение к вычислению коэффициента анизотропии направленности НВР ($K\Delta L = \frac{L_{max}}{L_{min}}$).

образом, КΔЛ дает возможность цифрового описания положения нервных волокон в пространстве, степени их извитости, это безразмерная величина, не зависящая от физической площади кадра, разрешения анализируемого изображения и абсолютной ориентации изображения [35, 36].

Методы статистической обработки данных

Обработку полученных данных производили с помощью программы Statistica 10 и пакета статистического анализа Microsoft Excel 2010. Для статистической обработки применяли непараметрические методы статистики - оценивали U-критерий Манна-Уитни, проводили корреляционный анализ Спирмена г. При интерпретации полученных результатов учитывали современные международные требования к представлению результатов статистического анализа.

Результаты и обсуждение

В норме НВР ориентированы прямолинейно и параллельно, имеют пристеночные утолщения, дихотомически ветвятся. Роза-диаграмма, построенная на основании конфокального снимка в норме, имеет вытянутую в одном направлении форму (Рис. 2).

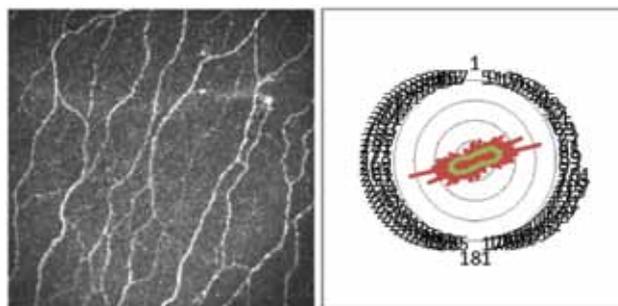


Рис. 2. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР в норме. Коэффициент анизотропии направленности НВР КΔЛ = 4,91.

Среднее значение КΔЛ НВР в группе нормы составило 2,78 (2,47; 3,57) (Me (Q₁; Q₃)), что в целом соответствует данным, полученным ранее в другом исследовании [35, 36] и достоверно отличается от группы глаукомы ($p = 0,0014$) при сравнении двух независимых групп с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Степень извитости НВР увеличивается у пожилых пациентов по сравнению с молодыми, то есть наблюдается снижение величины КΔЛ НВР. Это подтверждает выявленная отрицательная корреляционная связь КΔЛ НВР с возрастом в группе нормы ($R = -0,25$, $p = 0,04$, согласно методу Спирмена). Такая закономерность может быть связана как с нарушением трофики самого нерва, так и с общими инволюционными процессами, происходящими в организме.

Ранее при исследовании роговицы в глазах с ПОУГ с помощью конфокальной биомикроскопии [10] мы выявили существенные изменения во всех слоях роговицы. Однако особый интерес вызывает состояние слоя суббазальных нервных волокон роговицы (НВР), как потенциальное проявление глаукомного нейродегенеративного процесса в глазу.

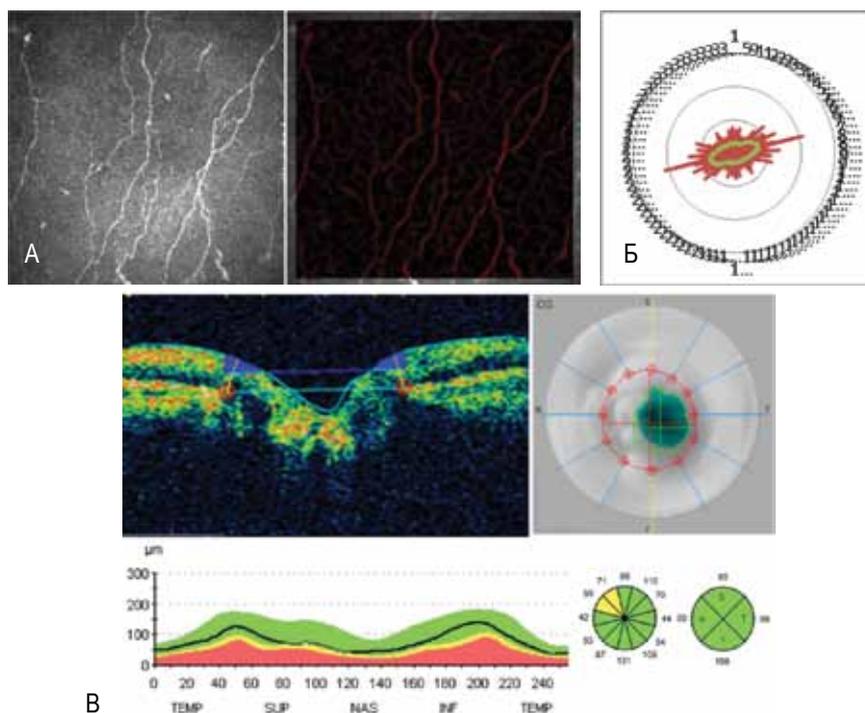


Рис. 3. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР и ОКТ при ПОУГ I. Пациент М., 63 года, левый глаз: А - конфокальный снимок НВР; Б - роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НВР $K_{\Delta L} = 2,82$; В - ОКТ ДЗН. Rim Volume - $0,167\text{mm}^3$, Avg. Thickness - $77,02\ \mu\text{m}$.

По данным конфокальной микроскопии в группе глаукомы были обнаружены значительные отклонения в структуре НВР - их истончение, нарушение прямолинейности и параллельности хода, дихотомичности ветвления.

В группе глаукомы значение $K_{\Delta L}$ НВР в среднем составило $2,51 (2,07; 3,16)$ (Me ($Q_1; Q_3$)), при корреляции этого показателя с возрастом (по Спирмену) не выявлено достоверных связей ($R = -0,12$, $p = 0,12$), что свидетельствует о неинволюционном характере указанных изменений при ПОУГ.

При значениях $K_{\Delta L}$ НВР ниже $2,8$ чувствительность и специфичность предлагаемого показателя для диагностики ПОУГ составили 64% и 49% соответственно.

При обследовании пациентов с различными стадиями ПОУГ было обнаружено нарастающее структурное повреждение нервных волокон по мере продвижения заболевания. При начальной ПОУГ картина конфокальной микроскопии визуально мало отличается от нормальной. НВР обычно прямолинейны, параллельны, толщина их снижена незначительно, дихотомичность ветвления не нарушена. Роза-диаграмма имеет приближенную к «нормальной» вытянутую форму. Состояние головки ДЗН было оценено с помощью ОКТ, где у больных с начальной стадией была отмечена известная ОКТ - симптоматика в виде начального расширения экскавации и снижения толщины слоя СНВС.

Наиболее типичные нейродегенеративные изменения представлены в клиническом примере №1 (Рис. 3).

При ПОУГ II стадии изменения в слое НВР становятся более выраженными, толщина и прямолинейность волокон снижаются, с увеличением извитости нарушается параллельность хода нервных волокон, дихотомичность ветвления

сохраняется. Роза-диаграмма имеет ориентированную в одном направлении форму, но становится менее вытянутой. При этом на ОКТ выявляются характерные изменения - краевая экскавация ДЗН и значительное снижение толщины слоя перипапиллярных нервных волокон.

Наиболее характерная картина конфокальной микроскопии НВР и ОКТ ДЗН представлена в клиническом случае №2 (Рис. 4).

При ПОУГ III стадии изменения в слое НВР становятся особенно явными, нервные волокна истончаются, уменьшается их количество, параллельность и прямолинейность хода значительно снижаются, нарушена дихотомичность ветвления. На розе-диаграмме лучи имеют выраженный разнонаправленный ход. На ОКТ выявляются изменения, соответствующие ПОУГ III стадии, такие как субтотальная экскавация ДЗН и снижение толщины СНВС во всех квадрантах.

Клинический случай №3 демонстрирует типичную картину результатов конфокальной биомикроскопии и ОКТ (Рис. 5).

ПОУГ IV стадии характеризуется критическим истончением НВР, вплоть до их отсутствия. При конфокальной биомикроскопии НВР визуализируются не во всех участках роговицы. Заметны грубые, по типу рубцовых, изменения. На розе-диаграмме лучи имеют выраженный разнонаправленный ход. При возможности выполнения ОКТ на таких глазах определяется тотальная экскавация ДЗН, толщина СНВС снижена до показателей атрофии во всех квадрантах.

Характерная для терминальной ПОУГ глаукомы картина нейродегенеративных изменений представлена в клиническом случае №4 (Рис. 6).

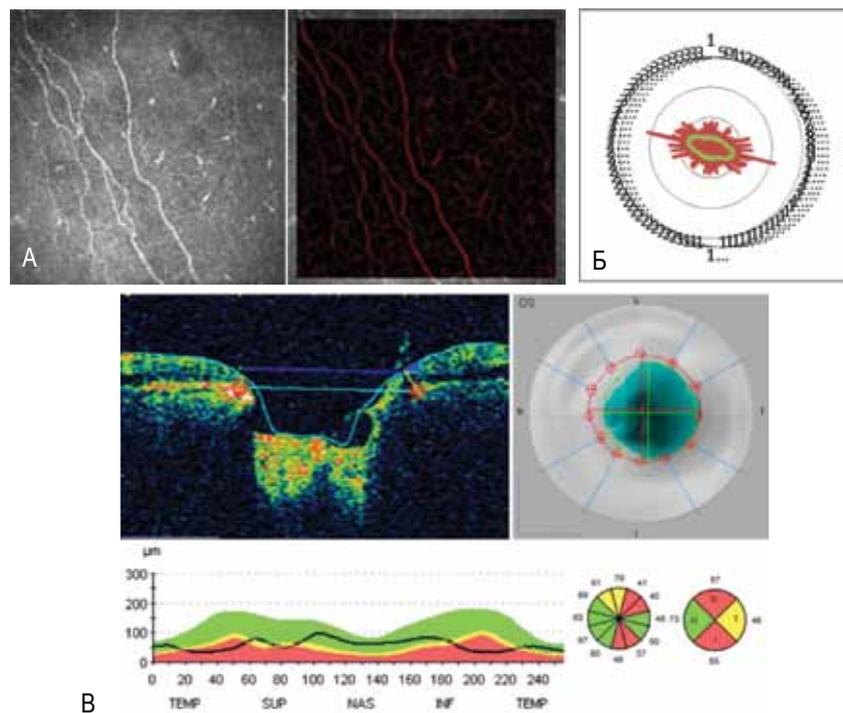


Рис. 4. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВП и ОКТ при ПОУГ II. Пациент К., 65 лет, левый глаз: А - конфокальный снимок НВП; Б - роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НВП $K\Delta L = 2,59$; В - ОКТ ДЗН. Rim Volume - $0,046 \text{ mm}^3$, Avg. Thickness - $58,03 \text{ мкм}$.

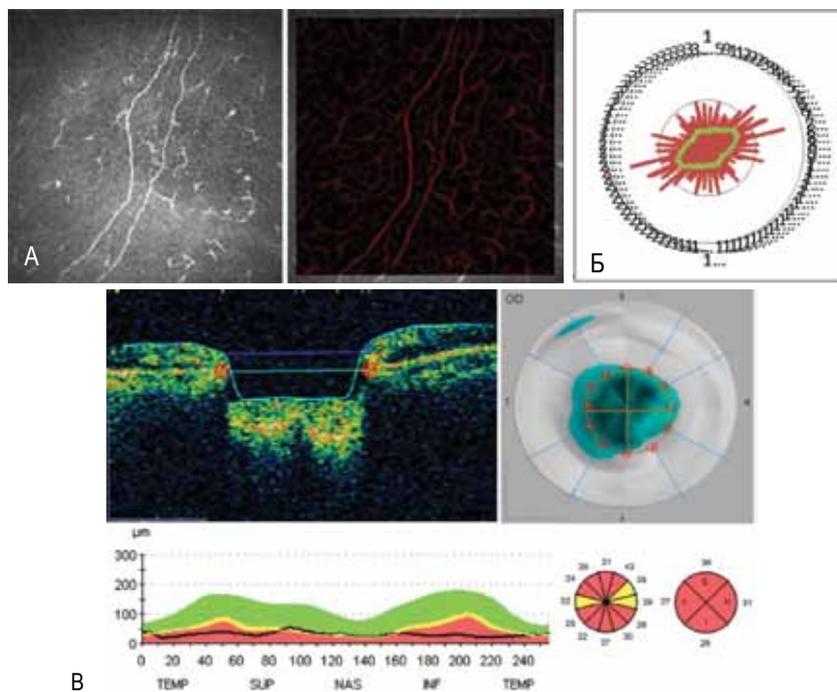


Рис. 5. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВП и ОКТ при ПОУГ III. Пациент С., 83 года, правый глаз: А - конфокальный снимок НВП; Б - роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НВП $K\Delta L = 2,16$; В - ОКТ ДЗН. Rim Volume - $0,001 \text{ mm}^3$, Avg. Thickness - $30,18 \text{ мкм}$.

Сравнивая значения $K\Delta L$ НВП при различных стадиях глаукомы мы получили достоверные различия во всех стадиях (Табл. 2).

Обращает на себя внимание уменьшение значений $K\Delta L$

НВП от начальной глаукомы к терминальной. При корреляционном анализе по Спирмену выявлена умеренная отрицательная связь $K\Delta L$ со стадией заболевания ($R = -0,41$, $p < 0,001$).

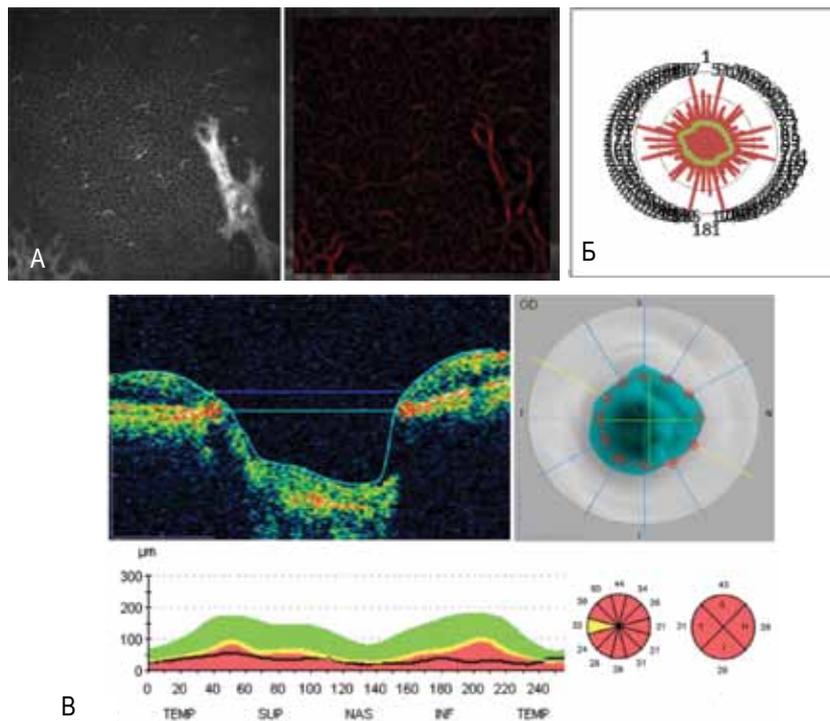


Рис. 6. Конфокальный снимок соответствующей розой-диаграммой направленности НВР и ОКТ при ПОУГ IV. Пациент Ц., 60 лет, правый глаз: А - конфокальный снимок НВР; Б - роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НВР $K\Delta L = 1,57$; В - ОКТ ДЗН. Rim Volume - 0,000 mm^3 , Avg. Thickness - 32,36 мкм.

Табл. 2. Значения коэффициента анизотропии направленности НВР в группе глаукомы в зависимости от стадии.

Стадии ПОУГ	ПОУГ I	ПОУГ II	ПОУГ III	ПОУГ IV	Достоверность различия, p*
KΔL, (Me (Q ₁ ; Q ₃))	2,72 (2,36; 3,44)	2,28 (1,55; 2,8)	2,05 (1,87; 2,50)	1,79 (1,59; 2,03)	0,0004

*согласно методике сравнения независимых групп Краскела-Уоллиса.

Анализ взаимосвязи нейродегенеративных изменений в переднем и заднем отрезках глаза показал корреляционную связь между KΔL НВР и показателями ОКТ. Положительные, хотя и слабые, корреляционные связи выявлены между KΔL НВР и Rim Cross Sectional Area - площадью поперечного сечения нейроретинального пояска ($R = 0,27, p = 0,001$), Rim Area - площадью нейроретинального пояска ($R = 0,25, p = 0,0032$) ($p < 0,005$), Rim Volume - объемом нейроретинального пояска ($R = 0,23, p = 0,01$) и Avg. Thickness - толщиной слоя перипапиллярных нервных волокон ($R = 0,29, p = 0,00063$) ($p < 0,001$). Наблюдалась отрицательная корреляция KΔL НВР с объемом и площадью экскавации ДЗН, не достигшая достоверных значений. На достоверный уровень вышли корреляция KΔL НВР с Cup/Disc Area Ratio - отношением площади экскавации к площади диска ($R = -0,17, p = 0,043$). Таким образом, можно сделать вывод о существовании взаимосвязи глаукомных изменений в переднем и заднем отрезках глаза.

Кроме исследования НВР у разных пациентов в зависимости от стадии ПОУГ, была исследована межкокулярная асимметрия структуры НВР у пациентов с разностадийной, на парных глазах, глаукомой. Был рассчитан показатель межкокулярной асимметрии коэффициента анизотропии на-

правленности НВР по формуле:

$$ПМА = \frac{|nЛГ - nХГ|}{|(nЛГ + nХГ)| : 2} \times 100\%$$

Где ПМА - показатель межкокулярной асимметрии коэффициента анизотропии направленности НВР;

nOD - коэффициент анизотропии направленности НВР правого глаза;

nOS - коэффициент анизотропии направленности НВР левого глаза.

Оказалось, что в группе глаукомы межкокулярная асимметрия по данному показателю выше по сравнению с группой нормы, значения в обеих группах достоверно различны (Табл. 3).

В группе глаукомы были выделены подгруппы, критерием включения в подгруппу послужила стадия ПОУГ на парных глазах одного пациента. Для каждой подгруппы рассчитан средний ПМА KΔL НВР. Результаты представлены на Рис. 7.

Отмечается, что ПМА KΔL НВР тем выше, чем больше расхождение по стадиям ПОУГ между парными глазами. Учитывая, что глаукома развивается асимметрично на пар-

Табл. 3. Значения показателя межочулярной асимметрии коэффициента анизотропии направленности НВР в группах глаукомы и нормы.

Параметры	Норма	Глаукома	Достоверность различия между группами, p*
ПМА КДЛ, (Me (Q ₁ ; Q ₃), %)	10,01 (6,79; 16,64)	17,10 (9,20; 33,21)	0,00026

*сравнение двух независимых групп методом Манна-Уитни.

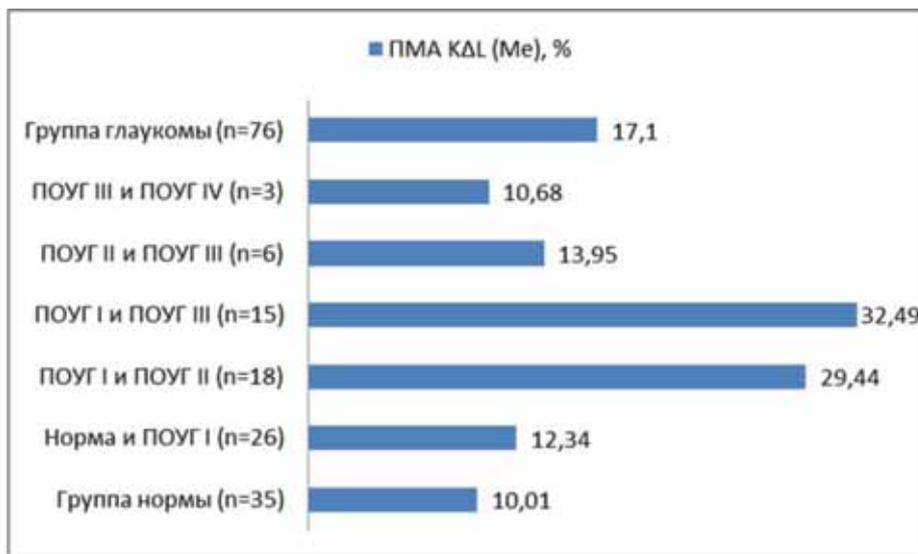


Рис. 7. Средний показатель межочулярной асимметрии коэффициента анизотропии направленности нервных волокон роговицы при различных комбинациях стадийности ПОУГ.

ных глазах [10], можно сделать вывод о специфичности изменений величины КДЛ НВР.

Следующий клинический случай является примером выраженной межочулярной асимметрии по стадии ПОУГ (Рис. 8). При этом выражена межочулярная асимметрия по состоянию НВР. Толщина НВР правого, «лучшего» гла-

за превышает толщину НВР левого, «худшего» глаза. На «лучшем» глазу НВР расположены более упорядоченно - прямолинейно, симметрично, чем на «худшем» глазу. Соответствующие розы-диаграммы также характеризуются межочулярной асимметрией - ход лучей вытянутый, однонаправленный на диаграмме, построенной по данным

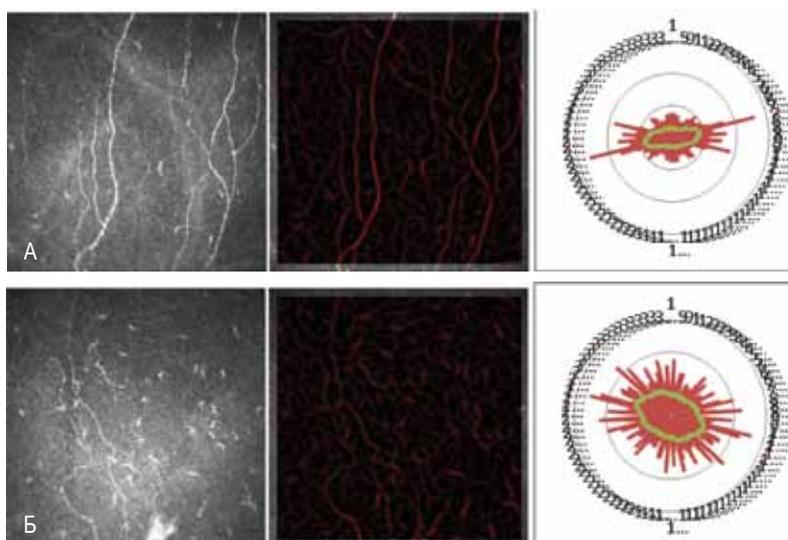


Рис. 8. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР. Пациентка П., 74 года: А - правый глаз, ПОУГ I, коэффициент анизотропии направленности НВР КДЛ = 3,39; Б - левый глаз, ПОУГ III, коэффициент анизотропии направленности НВР КДЛ = 1,93.

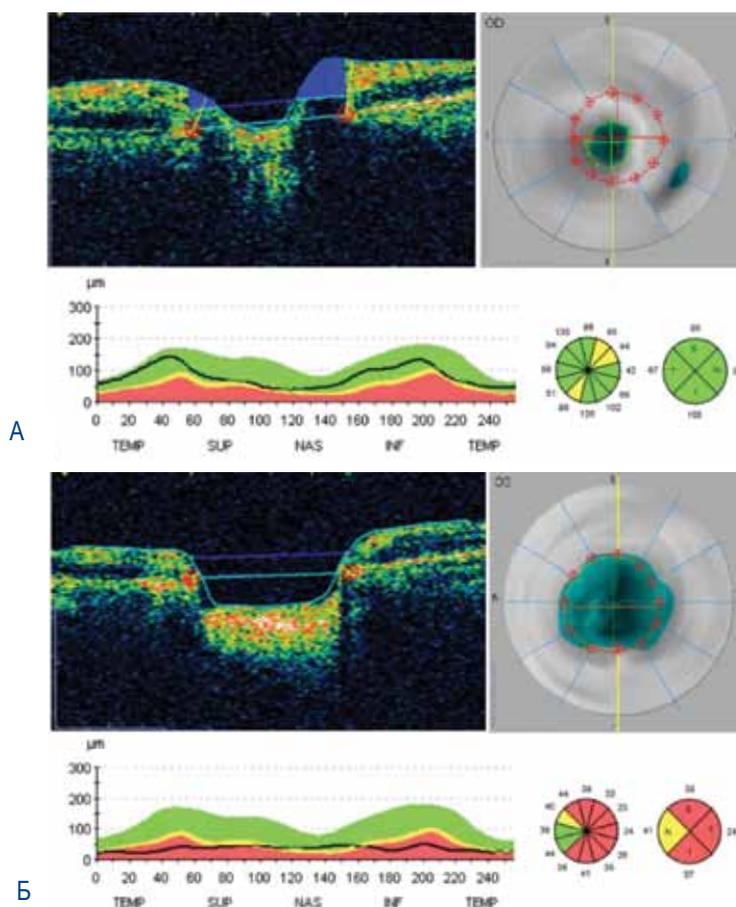


Рис. 9. ОКТ ДЗН. Пациентка П., 74 года: А - правый глаз, ПОУГ I, Rim Volume - 0,312 mm³, Avg. Thickness - 79,35 мкм; Б - левый глаз, ПОУГ III, Rim Volume - 0,004 mm³, Avg. Thickness - 35,19 мкм.

«лучшего» глаза, ход лучей разнонаправленный по данным «худшего» глаза. При этом ПМА КДЛ НВР составил 55%.

Выраженная межюклярная асимметрия выявлена и по результатам ОКТ ДЗН (Рис. 9): физиологическая экскавация со сниженной в пределах нормы толщиной СНВС правого глаза и субтотальная экскавация со сниженной до показателей атрофии толщиной СНВС левого глаза. ПМА толщины СНВС в данном случае 77%.

Картина конфокальной микроскопии НВР изменяется с течением глаукомного процесса, что подтверждается при повторных исследованиях. Следующий клинический случай иллюстрирует пример выраженной отрицательной динамики при ПОУГ в отсутствие гипотензивного лечения. При первичном обращении к нам пациенту Г. был установлен диагноз ПОУГ I а правого глаза, ПОУГ II b левого глаза и назначена адекватная гипотензивная терапия. НВР правого глаза в достаточном количестве, истончены, сохраняются параллельность расположения и прямолинейность хода, дихотомичность ветвления не нарушена, на розе-диаграмме лучи имеют однонаправленный ход. Истончение НВР наблюдается и на левом глазу, но здесь нарушены параллельность расположения, прямолинейность хода и дихотомичность ветвления, на розе-диаграмме ход лучей разнонаправленный (Рис. 10).

ОКТ правого глаза при первичном обращении выявила расширенную экскавацию ДЗН, снижение толщины нейроретинального пояса. Отмечалось незначительное истончение СНВС в верхнем квадранте. При ОКТ левого глаза выявлено расширение экскавации ДЗН с выраженным снижением толщины нейроретинального пояса, значительное истончение СНВС во всех квадрантах кроме височного (Рис. 11).

Обращает на себя внимание выраженная межюклярная асимметрия как в картине ОКТ, так и на конфокальных сканограммах слоя НВР. ПМА по толщине СНВС составил - 36,43%, по величине коэффициента анизотропии направленности НВР - 39,83%.

При повторном обследовании данного пациента через один год было выяснено, что в течение этого времени гипотензивные капли не применялись. При обследовании по данным ОКТ и статической автоматической периметрии прежний диагноз ПОУГ I а правого глаза, ПОУГ II b левого глаза был изменен на диагноз ПОУГ II b правого глаза, ПОУГ II с левого глаза. При конфокальной биомикроскопии роговицы получена отрицательная динамика по обоим глазам - НВР истончены и значительно извиты, присутствуют неравномерные пристеночные утолщения, нарушена дихотомичность ветвления, на розе-диаграмме лучи имеют разнонаправленный ход (Рис. 12).

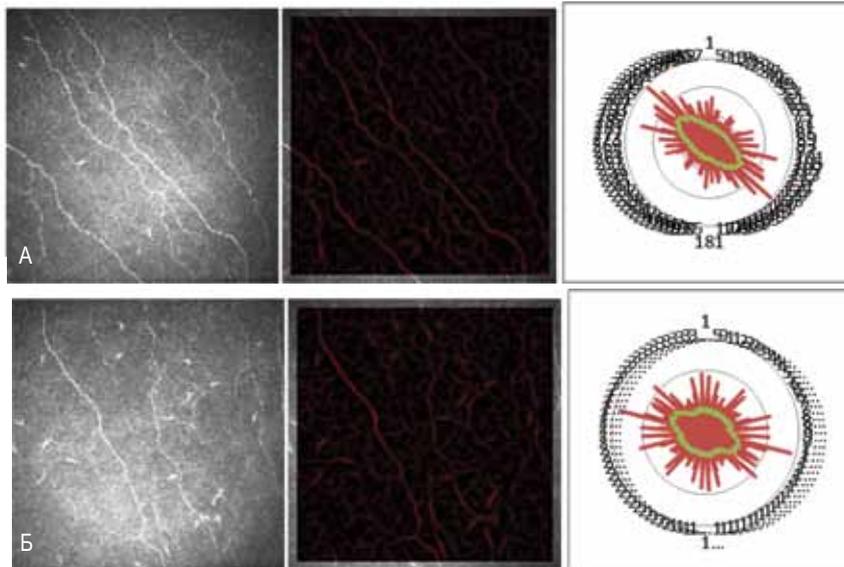


Рис. 10. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР. Пациент Г., 66 лет, исследование №1: А - правый глаз, ПОУГ I, коэффициент анизотропии направленности НВР КДЛ = 2,86; Б - левый глаз, ПОУГ II, коэффициент анизотропии направленности НВР КДЛ = 1,91.

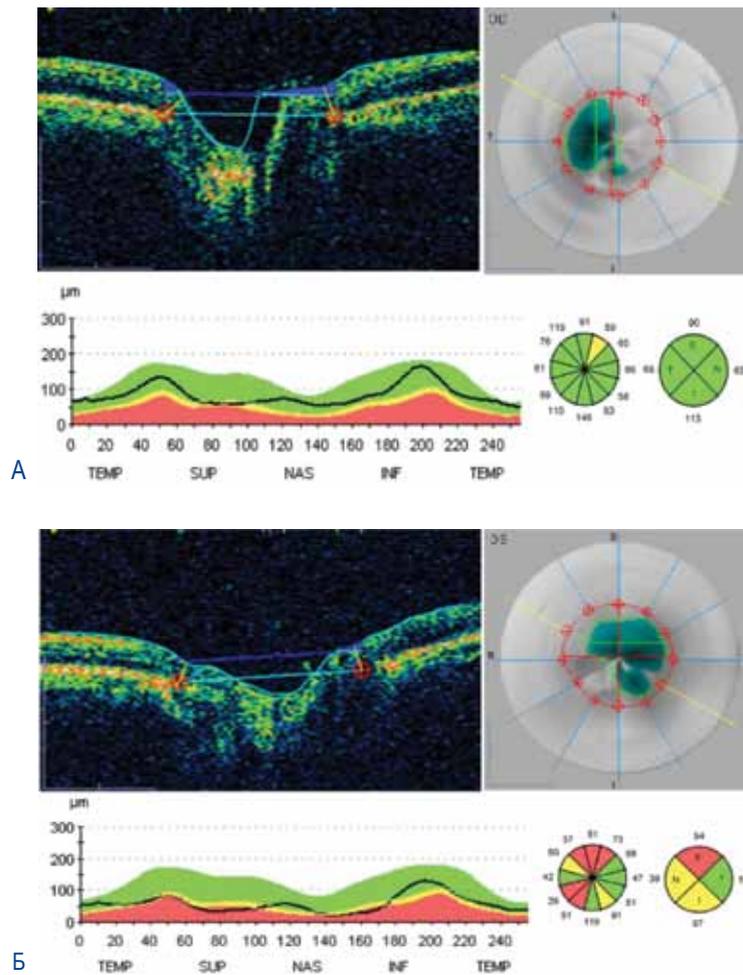


Рис. 11. ОКТ ДЗН. Пациент Г., 66 лет, исследование №1: А - правый глаз, ПОУГ I, Rim Volume - 0,175 mm³, Avg. Thickness - 83,4µ0 мкм; Б - левый глаз, ПОУГ II, Rim Volume - 0,114 mm³, Avg. Thickness - 57,70 мкм.

При повторном обращении установлено прогрессирующее глаукомной нейрооптикопатии. ОКТ обоих глаз с отрицательной динамикой, больше выраженной справа, преимущественно по показателям толщины СНВС (Рис. 13).

Интересно, что межжулярная асимметрия сохраняется, но выраженность ее значительно снизилась с момента первого исследования, как в отношении толщины СНВС, так и в отношении КДЛ НВР (Рис. 14). ПМА по толщине СНВС со-

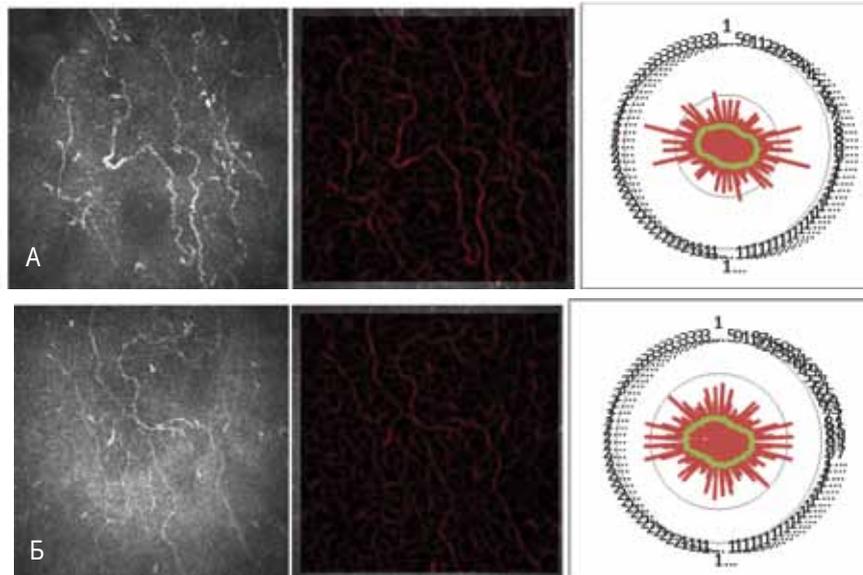


Рис. 12. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР. Пациент Г., 66 лет, исследование №2 (через год): А - правый глаз, ПОУГ II, коэффициент анизотропии направленности НВР КДЛ = 1,84; Б - левый глаз, ПОУГ II, коэффициент анизотропии направленности НВР КДЛ = 1,81.

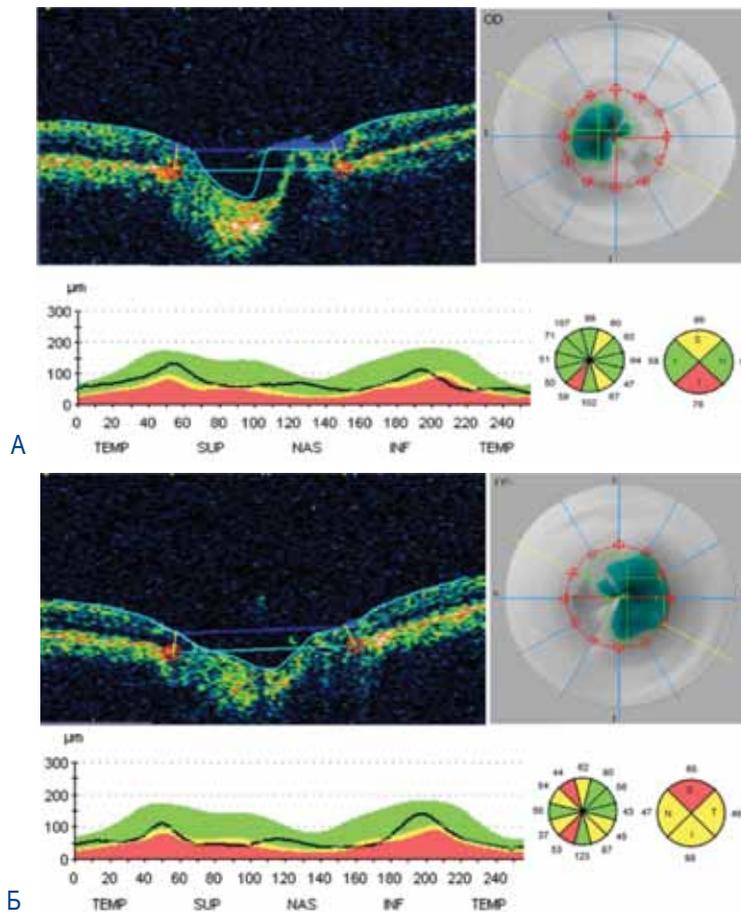


Рис. 13. ОКТ ДЗН. Пациент Г., 66 лет, исследование №2 (через год): А - правый глаз, ПОУГ II, Rim Volume - 0,141 mm³, Avg. Thickness - 70,12 мкм; Б - левый глаз, ПОУГ II, Rim Volume - 0,126 mm³, Avg. Thickness - 61,94 мкм.

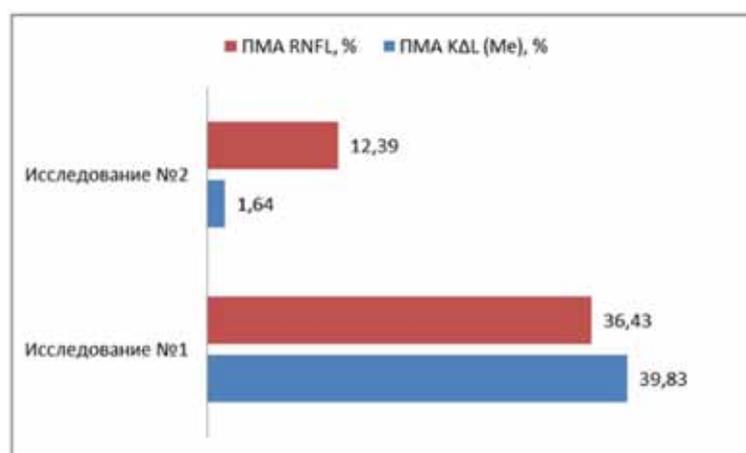


Рис. 14. Показатель межкожурной асимметрии толщины СНВС и коэффициента анизотропии направленности НВР при первичном и повторном исследовании у пациента с ПОУГ.

ставил - 12,39%, по величине коэффициента анизотропии направленности НВР - 1,64%.

В приведенном клиническом примере прослеживается подравнивание стадии ПОУГ в динамике, что подтверждается снижением ПМА и указывает на высокую чувствительность развития нейродегенеративного процесса в роговице к характеру течения глаукомы.

Существуют исследования, доказывающие, что изменения в упорядоченности расположения НВР являются проявлением дистрофического процесса в роговице, в частности, при диабете [35, 36]. Однако, и при ПОУГ в продвинутых стадиях на гистологическом уровне [13, 14] также была выявлена существенная дегенерация НВР (Рис. 15, 16).

В поддержку существования дегенеративных изменений в корнеосклеральной оболочке глаза при ПОУГ можно опереться на данные наших исследований толщины роговицы и склеры методом ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) [9]. В ходе УБМ было обнаружено уменьшение толщины роговицы и склеры в группе глаукомы по сравнению с группой нормы (Табл. 4).

Причем, величина показателей межкожурной асимметрии толщины роговицы и склеры парных глаз у глаукомных пациентов оказалась заметно выше, чем величина показателей межкожурной асимметрии в здоровой популяции (Табл. 5).

Таким образом, описанные изменения в слое НВР при



Рис. 15. Больной К., 64 года. Терминальная ПОУГ. Снижение плотности нервных волокон в роговице, а также распад и фрагментация нервных волокон. Окраска по Бильшовскому - Гроссу. Ув. × 210.



Рис. 16. Больной К., 64 года. Терминальная ПОУГ. Дегенерация нервных волокон роговицы. Окраска по Бильшовскому - Гроссу. Ув. × 210.

Табл. 4. Биометрические параметры роговицы и склеры в норме и при ПОУГ, Ме (м.и.)

Параметры/Группы	Норма	ПОУГ
Толщина роговицы в 4000 микрон от шпорной борозды, мм	0,61 (0,60 - 0,63)	0,56 (0,54 - 0,59) ¹
Толщина склеры, (от шпорной борозды к поверхности склера) мм	1,31 (1,29 - 1,35)	1,20 (1,04 - 1,25) ²

¹-P<0,01 при сравнении нормы и глаукомы по различным точкам измерения толщины роговицы и склеры.

²-P<0,001 при сравнении нормы и глаукомы по различным точкам измерения толщины роговицы и склеры.

Табл. 5. Показатель межочулярной асимметрии (ПМА) толщины роговицы и склеры в норме и при разностадийной ПОУГ на парных глазах (%).

Параметры/Группы	ПМА в норме %	ПМА ПОУГ %
ПМА толщины роговицы, мм	4,16 ¹	8,77
ПМА толщины склеры, мм	1,29 ¹	31,59

$P < 0,001$ при сравнении ПМА нормы и глаукомы по различным точкам измерения толщины роговицы и склеры.

ПОУГ указывают на существование дистрофического процесса в роговице, который может рассматриваться как частное проявление глаукомной нейродегенерации. Вместе с тем встает вполне закономерный вопрос: с чем связано проявление нейродегенеративного процесса в поверхностных слоях роговицы, столь далеких от локализации общепризнанного нейродегенеративного процесса головки зрительного нерва на уровне lamina cribrosa при ПОУГ. На наш взгляд здесь следует обратить внимание на факт растяжения наружной капсулы корнеосклеральной оболочки глаза при описании stress-strain феномена [1, 37 - 40] - растяжения оболочек глаза в ответ на экстренное повышение ВГД (Рис. 17).



Рис. 17. Схема внутреннего напряжения корнеосклеральной ткани под действием ВГД (по Н. Quigley).

С этой позиции биомеханические процессы повреждения ткани при растяжении могут быть универсальными как в переднем, так и в заднем отрезке глаза. В связи с этим деформация структур поверхностных слоев роговицы под действием повышенного ВГД может оказаться повреждающей для нервных волокон роговицы. Таким образом, возникает представление об универсальности нейродегенеративного процесса при ПОУГ, а следовательно, исследование структур роговицы может иметь диагностическое значение.

Заключение

При ПОУГ нарушается упорядоченность расположения НВР. Степень дезорганизации, выраженная посредством коэффициента анизотропии направленности НВР, увеличивается с развитием ПОУГ, коррелирует со стадией глаукомы и данными ОКТ.

KDL величина непостоянная, имеющая различные значения на парных глазах у пациентов с разностадийной глаукомой, и изменяющаяся в динамике в зависимости от характера течения ПОУГ.

Наблюдаемые при КМР у пациентов с ПОУГ дегенеративные изменения НВР соответствуют дегенерации НВР по данным гистологического исследования, причем по данным УБМ при ПОУГ снижается толщина роговицы в целом.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о единстве нейродегенеративного процесса при ПОУГ как на уровне головки зрительного нерва, так и в переднем отрезке глаза.

Литература:

1. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. Москва: МИА, 2008; 348. [Volkov V.V. Glaucoma otkrytougol'naja. [Open-angle glaucoma]. Moscow: MIA, 2008; 348 (In Russ.).]
2. Нероев В.В. Работа Российского национального комитета по ликвидации устранимой слепоты в рамках программы ВОЗ «Зрение 2020». Доклад на Российском общенациональном офтальмологическом форуме. Москва 2014. [Электронный ресурс] URL: <http://www.helmholtzeinstitute.ru/> (дата обращения 27.07.2017) (In Russ.).]
3. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Результаты мультицентровых исследований эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал 2013; 3:4-7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The results of multicenter studies of epidemiological characteristics of primary open angle glaucoma in the Russian Federation. Russian Ophthalmological J 2013; 3:4-7. (In Russ.).]
4. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С., Решичкова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. Национальный журнал глаукома 2015; 14, 2:75-81. [Erichov V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Perimetry as a functional diagnostics method. National Journal glaucoma 2015; 14, 2:75-81. (In Russ.).]
5. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С., Козлова И.В., Решичкова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва. Национальный журнал глаукома 2015; 14, 3:72-79. [Erichov V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 2. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. National Journal glaucoma 2015; 14, 3:72-79. (In Russ.).]
6. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С., Решичкова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. Национальный журнал глаукома 2016; 15, 2:96-101. [Erichov V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 3. The role of the morphological and functional relationships in the early detection and monitoring of glaucoma. National Journal glaucoma 2016; 15, 2:96-101. (In Russ.).]
7. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы - «все или ничего». Глаукома 2009; 2: 40-52. [Strakhov V.V., Alekseev V.V. The pathogenesis of primary glaucoma - «all or nothing». Glaucoma 2009; 2: 40-52. (In Russ.).]
8. Страхов В.В., Корчагин Н.В., Попова А.А. Биомеханический аспект формирования глаукомной экскавации. Национальный журнал глаукома 2016; 15, 2:96-101. (In Russ.).]

- журнал глаукома 2015; 14, 3:58-71. [Strakhov V.V., Korchagin N.V., Popova A.A. The biomechanical aspect of the pathological optic disc cupping development in glaucoma. National Journal glaucoma 2015; 14, 3:58-71. (In Russ.)].
9. Страхов В.В., Алексеев В.В., Попова А.А., Аль-мррани А.М. Межулярная асимметрия толщины радужки и склеры по данным ультразвуковой биомикроскопии в норме и при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая офтальмология 2012; 13, 4:118-120. [Strakhov V.V., Alekseev V.V., Popova A.A., Al-Mrrani A.M. Intraocular asymmetry of thickness of iris and sclera according to ultrasound biomicroscopy in normal and with primary open-angle glaucoma. RMJ Clinical Ophthalmology 2012; 13, 4:118-120. (In Russ.)].
 10. Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В., Попова А.А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома 2016; 15, 1:13-24. [Alekseev I.B., Strakhov V.V., Melnikova N.V., Popova A.A. Changes in the fibrous tunic of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. Natsional'nyi zhurnal glaukoma 2016; 15, 1:13-24. (In Russ.)].
 11. Страхов В.В., Ермакова А.В., Корчагин Н.В., Казанова С.Ю. Асимметрия тонометрических, гемодинамических и биоретинометрических показателей парных глаз в норме и при первичной глаукоме. Глаукома 2008; 4:11-16. [Strakhov V.V., Ermakova A.V., Korchagin N.V., Kasanova S.Yu. Asymmetry of the tonometric, hemodynamic, and bioretinometric parameters of paired eyes in norm and in primary glaucoma. Glaucoma 2008; 4:11-16. (In Russ.)].
 12. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению. Вестник офтальмологии 2010; 126, 6:3-7. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. The biomechanical properties of the cornea: clinical significance, research methods, the possibility to systematize approaches to the study. Vestn Oftalmol 2010; 126, 6:3-7. (In Russ.)].
 13. Деев Л.А., Молчанов В.В., Малахова А.И., Андреева О.В. Классификация патоморфологических изменений роговицы на фоне терминальной стадии первичной глаукомы. Глаукома 2010; 4:3-9. [Deev L.A., Molchanov V.V., Malakhova A.I., Andreeva O.V. Classification of pathomorphological changes in the cornea in the background of the terminal stage of primary glaucoma. Glaucoma 2010; 4:3-9. (In Russ.)].
 14. Малахова А.И., Деев Л.А., Молчанов В.В. Изменения роговицы у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома 2015; 14, 1:84-93. [Malakhova A.I., Deev L.A., Molchanov V.V. Changes in the cornea in patients with primary open-angle glaucoma. Natsional'nyi zhurnal glaukoma 2015; 14, 1:84-93. (In Russ.)].
 15. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Аверич В.В. Морфологические изменения при глаукоме на фоне повышенного ВГД и при длительной гипотензивной терапии по результатам конфокальной микроскопии роговицы. РМЖ. Клиническая офтальмология 2016; 3:113-117. [Egorova G.B., Fedorov A.A., Averich V.V. Morphological changes in glaucoma against a background of increased IOP and with prolonged hypotensive therapy based on the results of confocal microscopy of the cornea. RMJ Clinical Ophthalmology 2016; 3: 113-117. (In Russ.)].
 16. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. Clinical ophthalmology 2011; 5:1037-1042.
 17. Masters B.R. Confocal microscopy: history, principles, instruments, and some applications to the living eye. Comments Mol Cell Biophys 1995; 8, 5:243-271.
 18. Zhivov A., Stave, J., Vollmar B., Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243:1056-1061.
 19. Linda J. Muller, Gijs F.J.M. Vrensen, Liesbeth Pels, Bob Nunes Cardozo, Ben Willekens. Architecture of Human Corneal Nerves. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997; 38:985-994.
 20. Linda J. Muller, Carl F. Marfurt, Friedrich Kruse, Timo M.T. Tervo. Corneal nerves: structure, contents and function. Experimental Eye Research 2003; 76:521-542.
 21. Tavakoli M, Hossain P, Malik R.A. Clinical application of corneal confocal microscopy. Clinical Ophthalmol 2008; 2, 2:435-445.
 22. Scarpa F., Grisan E., Ruggeri A. Automatic recognition of corneal nerve structures in images from confocal microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49:4801-4807.
 23. Prydal J.I., Kerr Muir M.G., Dilly P.N., Corbett M.C., Verma S., Marshall J. Confocal microscopy using oblique sections for measurement of corneal epithelial thickness in conscious humans. Acta Ophthalmol Scand 1997; 75:624-628.
 24. Petroll W.M., Jester J.V., Cavanagh H.D. In vivo confocal imaging Int Rev Exp Pathol 1996; 36:93-129.
 25. Kohler B., Allgeier S., Eberle F., et al. Image reconstruction of the corneal subbasal nerve plexus with extended field of view from focus image stacks of a confocal laser scanning microscope. Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea 2001; 20:374-384.
 26. Masters B.R., Thaeer A.A. In vivo human corneal confocal microscopy of identical fields of subepithelial nerve plexus, basal epithelial, and wing cells at different times. Microsc Res Tech 1994; 29:350-356.
 27. Аветисов С. Э., Егорова Г. Б., Федоров А. А. и др. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 1. Особенности нормальной морфологической картины. Вестник офтальмологии 2008; 3:3-5. [Avetisov S.A., Egorova G.B., Fedorov A.A., and others. Confocal microscopy of the cornea. Message 1. Features of a normal morphological picture. Vestn Oftalmol 2008; 3: 3-5. (In Russ.)].
 28. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 2. Морфологические изменения при кератоконусе. Вестник офтальмологии 2008; 124, 3:6-9. [Avetisov S.E., Egorova G.B., Fedorov A.A., Bobrovskikh N.V. Confocal microscopy of the cornea. Communication 2. Morphological changes in keratoconus. Vestn Oftalmol 2008; 124, 3:6-9. (In Russ.)].
 29. Ткаченко Н. В., Астахов Ю. С. Диагностические возможности конфокальной микроскопии при исследовании поверхностных структур глазного яблока. Офтальмологические ведомости 2009; 2, 1:82-89. [Tkachenko N.V., Astakhov Yu. S. Diagnostic possibilities of confocal microscopy in the investigation of the surface structures of the eyeball. Ophthalmologic vedomosti 2009; 2, 1:82-89. (In Russ.)].
 30. Штейн Г. И. Руководство по конфокальной микроскопии. СПб: ИИЦ РАН, 2007; 6-10. [Stein G.I. Manual on confocal microscopy. SPb: INC RAS, 2007; 6-10. (In Russ.)].
 31. Carl F. Marfurt, Jeremiah Cox, Sylvia Deek, Lauren Dvorscak. Anatomy of the human corneal innervations. Experimental Eye Research 2009; 90:478-492.
 32. Jalbert I., Stapleton F., Papas E., D F Sweeney, M. Coroneo. In vivo confocal microscopy of the human cornea. Br J Ophthalmol 2003; 87, 2:225-236.
 33. Efron N., Perez-Gomez I., Mutalib HA. Confocal microscopy of the human cornea. Cont Lens Anterior Eye 2001; 24:16-24.
 34. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Махотин С.С. Новые подходы к оценке состояния нервных волокон роговицы. VIII Российский общенациональный офтальмологический форум. Сб науч тр 2015; 48-50. [Avetisov SE, Surnina ZV, Novikov IA, Makhotin SS. New approaches to assess the condition of nerve fibers of the cornea. VIII Russian national ophthalmological forum. Col Sci 2015: 48-50. (In Russ.)].
 35. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. Медицинская техника 2015; 3:23-25. [Avetisov S.E., Novikov I.A., Makhotin S.S., Surnina Z.V. Calculation of the coefficients of anisotropy and symmetry of the nerve orientation of the cornea on the basis of automated recognition of digital confocal images. Medical equipment 2015; 3:23-25. (In Russ.)].
 36. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J. et al. The optic nerve head as biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. Progr Retin Eye Res 2005; 24:19-73.
 37. Burgoyne C.F., Morrison J.C. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. J Glaucoma 2001; 10, 5:16-18.
 38. Quigley H., Anderson D. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve head. Invest Ophthalmol Vis Sci 1977; 16, 7:640-644.
 39. Quigley H., Addicks E.M., Green W.R. Optic nerve damage in human glaucoma. Arch Ophthalmol 1982; 100:135-146.

OloVision

Olopatadine 1 mg/ml | eye drops, solution | 5 ml



**За спокойни
и цветни
пролетни
дни**



 **antibiotic**



Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы: принципы и практика

^{1,2}Куроедов А.В., ³Нагорнова З.М., ²Креницына Е.А., ⁴Сергеева В.М.

¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва, ²Кафедра офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, ³Кафедра оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская Государственная медицинская академия» МЗ РФ, Иваново, ⁴ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

Additive and combine glaucoma therapy: principles and practice

^{1,2}Kuroyedov A.V., ³Nagornova Z.M., ²Krinityna E.A., ⁴Sergeeva V.M.

¹Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, ²Pirogov State National Medical University, Ophthalmology Department, Moscow, ³State Medical Academy, Ivanovo, ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

В обзоре суммированы результаты современной клинической практики лечения больных с глаукомой, в которой, как известно зачастую применяются различные варианты взаимодействия лекарственных препаратов. Поиск новых комбинаций лечения у больных с глаукомой ориентируется на индивидуальные особенности течения заболевания, но в то же время определен единым алгоритмом последовательности назначений. Не секрет, что пожизненное наблюдение за больными с глаукомой и назначение медикаментозной терапии сталкиваются с постепенным снижением эффективности действия препаратов. Наряду с нарушением толерантности к действию препаратов, определяемым как «снижение реакции на повторяющееся введение лекарственных средств и привыканием организма, ввиду чего требуется все большая и большая доза для достижения присущего веществу эффекта», следует обратить внимание еще и на ряд клинико-организационных составляющих.

Ключевые слова: глаукома, аддитивная терапия, комбинированная терапия, фиксированные комбинации, бета-адреноблокаторы, аналоги простагландинов, ингибиторы карбоангидразы, симпатомиметики, м-холиномиметики.

Abstract

The review summarizes a lot of results of modern clinical practice glaucoma patients treatment, in which, as is known different variants of medicines interactions are used. The search for new combinations of treatment glaucoma patients focuses on the individual characteristics of the disease, but at the same time should contain a single algorithm sequence of appointments. It is no secret that follow up monitoring of glaucoma patients and the appointment of medicines therapy are faced with a gradual decrease in the effectiveness of drugs. Along with the violation of tolerance to drugs, defined as «reducing the reaction to the repeated administration of drugs and addictive organism, which requires more and more dose to achieve the inherent effect of the substance», should pay attention to a number of clinical and organizational components.

Key words: glaucoma, additive therapy, combane therapy, fixed combinations, beta-blockers, prostaglandin analogues, carbonic anhydrase inhibitors, sympathomimetics, cholinomimetics.

Учитывая, в целом, гипотензивную направленность различных методов лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), включающих, в первую очередь медикаментозные схемы лечения, следует более подробно остановиться на отдельных составляющих этого

ключевого вопроса. Накопленный опыт в этой области лечебно-диагностического процесса уже давно требует систематизации и пояснений для определения наиболее рациональных подходов. Ранее, мы дали исчерпывающие характеристики применяемой комбинированной анти-

глаукомной терапии по состоянию на 2007 - 2009 гг. [1, 2]. За истекший промежуток времени, фармацевтическая промышленность, ориентируясь на запросы рутинной клинической практики, значительно расширила ассортимент предлагаемых лекарственных препаратов. Помимо этого, появились результаты новых исследований, касающиеся изучения характеристик офтальмотонуса у больных с глаукомой, подтверждающие эффективность и безопасность выбранных схем лечения, включающих свидетельства достижения т.н. «целевого» уровня внутриглазного давления. Указанные выше составляющие стали формальным основанием для включения таких результатов в национальные и международные публикации по лечению пациентов с глаукомой. Публикации о доказанной гипотензивной эффективности разных групп анти-

нарушений режима инстилляций со стороны пациента на всех этапах лечения. Проведенные многочисленные исследования, доказали, что применение группы аналогов простагландинов является наиболее эффективным способом медикаментозной монотерапии глаукомы в плане 24 - часового контроля уровня ВГД, а различия между препаратами внутри этой группы остаются незначительными [13 - 20].

Условно, все варианты гипотензивного лечения можно разделить на три группы. Первая группа - это препараты с доказанной степенью понижения уровня офтальмотонуса (абсолютные значения) до 5 мм рт.ст. (бета-адреноблокаторы, симпатомиметики, м-холиномиметики, местные ингибиторы карбоангидразы, декосаноиды и препараты, воздействующие на трабекулярный отток). Вторую группу

Табл. 1. Степень понижения уровня офтальмотонуса для разных групп/классов антиглаукомных препаратов, %.
Table. 1. The degree of lowering of the intraocular pressure level for different groups/classes of glaucoma medicines, %.

Наименования групп/классов препаратов	Степень понижения уровня ВГД (диапазон), в % от исходного
β-адреноблокаторы (неселективные)	20 - 30
β-адреноблокаторы (бетаксоллол)	15 - 20
селективные симпатомиметики (исключая апроклонидин)	18 - 25
селективные симпатомиметики (апроклонидин)	15 - 35
неселективные симпатомиметики	15 - 20
простагландины (простаноиды, гипотензивные липиды и их производные, например, латанопрост бунуид ¹) (исключая декосаноиды)	25 - 35
простагландины (декосаноиды ¹)	15 - 20
ингибиторы карбоангидразы (местные)	15 - 20
ингибиторы карбоангидразы (для перорального применения)	20 - 40
м-холиномиметики (миотики)	17 - 25
ингибиторы Rho-киназы (эффекторный белок ¹)	22 - 28
агонисты рецепторов аденозина (эндогенный нуклеозид ²)	-
доноры оксида озона (аллотропная модификация кислорода ²)	-
ингибиторы полимеризации актина (глобулярный белок ²)	-

Примечание: ¹ - не используются в России; ² - экспериментальные разработки (по состоянию на конец 2017 года).

глаукомных препаратов и их комбинаций суммированы в презентациях, отдельных обзорах и глаукомных путеводителях. Учитывая востребованность таких работ, мы посчитали прежде всего необходимым обобщить результаты таких исследований, и привести собственные комментарии по этому поводу (Табл. 1, 2) [3 - 11].

Как было представлено и доказано ранее, понижение уровня внутриглазного давления (ВГД) на 20% от исходных значений на старте лечения является лишь временным сдерживающим фактором прогрессирования глаукомы [12]. Анализ данных представленных в Таблице 1 предопределяет необходимость «старта» лечения как минимум с использованием аналогов простагландинов/ простаминов, как наиболее стабильной группы, с точки зрения понижения офтальмотонуса. Такая предопределенность может быть связана и высокой вероятностью

составляют препараты и комбинации, чьи гипотензивные возможности находятся в диапазоне от 6 до 10 мм рт.ст. (АПГ и большинство фиксированных комбинаций). Наконец, третью группу, где понижение уровня ВГД может превысить порог 10 мм рт.ст., составляют различные варианты аддитивной терапии, включающие комбинации из 3-х и более препаратов.

Современная фармакология глаукомы выделяет две основные группы антиглаукомных препаратов при классификации по механизму действия: средства улучшающие отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) и средства угнетающие ее продукцию. Вместе с тем, появились данные о двойных и даже тройных механизмах действия лекарственных средств, применяемых для лечения больных с глаукомой.

К средствам, 1) улучшающим отток ВГЖ относят: м-холиномиметики (парасимпатомиметики) - пилокарпин,

Табл. 2. Рекомендованный режим применения, состав и степень понижения уровня ВГД при зарегистрированных комбинированных антиглаукомных препаратах (фиксированные комбинации).
Table. 2. The recommended mode of application, composition and degree of reduction of IOP-level was combined with glaucoma medicines (fixed combination).

коммерческое наименование	компоненты фиксированной комбинации		режим назначений	гипотензивный эффект
Фотил/ пилотимол	пилокарпин 2%	тимолол 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут	25 - 30%
Фотил-форте	пилокарпин 4%	тимолол 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут	25 - 30%
Косопт/ дорзопт плюс	дорзоламид 2%	тимолол 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут	29 - 35%
Азарга	бринзоламид 1%	тимолол 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут	28 - 35%
Ксалаком/ дуопрост	латанопрост 0,005%	тимолол 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут	25 - 34%
Дуотрав	травопрост 0,004%	тимолол 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут	27 - 34%
Ганфорт	биматопрост 0,03%	тимолол 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут	27 - 34%
Проксофелин	проксодолол 1%	клофелин 0,25%	по 1 капле 2 - 3 раза/сут	≈25%
Проксокарпин	проксодолол 1%	пилокарпин 1%	по 1 капле 2 - 3 раза/сут	≈25%
Комбиган	бримонидин 0,2%	тимолол 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут	22 - 25%
Симбринза	бринзоламид 1%	бримонидин 0,2%	по 1 капле 2 раза/сут	23 - 37%
Тапtikом	тафлупрост 0,0015%	тимолол 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут	30 - 35%
Roclatan ¹	латанопрост 0,005%	netarsudil 0,02%	по 1 капле 1 раз/сут	25 - 34%
Krytantek Ofteo ¹	дорзоламид 2%	тимолол 0,5% и бримонидин 0,2%	по 1 капле 2 раза/сут	27 - 35%
Tripligan ¹	биматопрост 0,03%	тимолол 0,5% и бримонидин 0,2%	по 1 капле 1 раз/сут	30 - 35%

Примечание: ¹ - не используются в России.

карбахол; неселективные симпатомиметики (α_1 , β_1 , β_2) - адреналин, эпинефрин, дипивефрин; простагландины (декосаноиды, простаноиды, гипотензивные липиды, производные) - унопростон, латанопрост, травопрост, биматопрост, тафлупрост, latanoprostene bunoid. К этой же группе относятся и новые препараты, мишенью воздействия которых является трабекулярная сеть, и которые, как принято считать, обладают двойным механизмом действия: ингибиторы Rho-киназы - Rhopressa; миметики аденозина - Trabodenson; доноры оксида азота - NCX 125/470 и BOL-303259-X (проходят преклинические испытания); активаторы глобулярных белков - Cytochalasin D, Latruncilin (проходят преклинические испытания). В группе средств, угнетающих продукцию ВГЖ выделяют: селективные симпатомиметики (α_2 адреномиметики) - клонидин (клофелин), апроклонидин, бримонидин; α - и β -адреноблокаторы (селективные, неселективные, гибридные) - бетаксолол, тимолол, картеолол, бифунолол, левобунолол, метипранолол, проксо-

долол; ингибиторы карбоангидразы (общие, местные) - ацетазоламид, метозоламид, дихлорфенамид, дорзоламид, бринзоламид. Отдельное место занимают, 3) осмотические средства, которые изредка используются, например для предоперационной подготовки больных или купирования острого приступа заболевания - глицерин (ол), маннитол, мочевины и 4) комбинированные препараты (фиксированные комбинации), о которых речь пойдет отдельно, и которые, таким образом, можно расценивать как часть аддитивной терапии [7, 11, 21, 22].

Принято считать, что основной целью патогенетически ориентированной терапии глаукомы является не снижение продукции влаги, а улучшение ее оттока, т.к. возможности оттока вследствие возрастного спазма цилиарной мышцы, по существу исчерпаны. Поиски новых препаратов, снижающих продукцию водянистой влаги могут натолкнуться на возникновение катаракты, появление эндотелиальной кератопатии и ухудшение

состояния трабекулярного фильтра [23]. 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 [24].

Современный фармакологический рынок настолько же разнообразен, насколько востребован, один из векторов его развития ориентируется на выпуск фиксированных комбинаций (ФК), а их большинство уже представлено на отечественном рынке. В другой стороны, применение ФК несколько ограничивает общие возможности доктора, т.к. варианты такого лечения уступают общему количеству групп антиглаукомных препаратов. В свою очередь, приверженность к использованию именно ФК напрямую связана с увеличением общего числа антиглаукомных препаратов, используемых одним пациентом, что, в свою очередь, косвенно приводит к увеличению продвинутых стадий болезни у больных, поступающих на оперативное лечение [25].

Ниже будут суммированы принципы аддитивной терапии, которая применяется практически врачами повсеместно, но зачастую не базируется на научно-обоснованных подходах.

Первый назначенный препарат (схема, режим) должен быть наиболее эффективным. Конечно, такое предпочтение может быть интуитивным, но в то же время следует «держать в голове» уже имеющиеся результаты своего собственного опыта или опыта коллег по применению разных классов антиглаукомных лекарственных препаратов. Понятным примером такого выбора может быть иллюстрация из исследования Висси М.Г. (1999), в котором пациентам (n=128) ранее получавшим бета-адреноблокатор (тимолол 0,5%), на фоне нарастающих явлений нарушения толерантности к его действию, проявившимся в субкомпрессии уровня ВГД до 21,8 мм рт.ст. (P₀), была произведена смена схемы терапии [26]. В одном случае к лечению был добавлен латанопрол 0,005%, а в другом простагландин был оставлен в виде монотерапии. В финале исследования оказалось, что уровень ВГД был понижен на 6,1±0,3 мм рт.ст. (-28%) и 5,5±0,3 мм рт.ст. (-25%) соответственно (p>0,5). Следует признать, что используемый ранее тимолол был уже неэффективен у пациентов, и единственно правильным решением была его отмена и назначение аналогов простагландинов (АПГ). Помимо этого, уже многократно доказано, что АПГ более эффективно понижают уровень ВГД, а значит, должны являться препаратами выбора на старте лечения.

Назначенное однажды лечение продолжается до тех пор, пока врач не начинает испытывать тревогу вследствие повышающегося уровня ВГД, который не «укладывается в рамки» (т.н. недостаточно для достижения «давления цели», цит. по «Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей», 2015) его понимания о стабилизации глаукомного процесса. В настоящее время все еще нет четких критериев того, насколько тот или иной уровень ВГД соответствует достаточной стабилизации глаукомной нейрооптикопатии. Очевидно, что главным ориентиром, учитывая специфическую возможность рутинной практики, все же являются индивидуальные показатели офтальмотонуса. Оставим за рамками обсуждения

явную декомпенсацию офтальмотонуса, когда решение о смене тактики лечения лежит на поверхности. Однако в большинстве случаев даже понятные количественные показатели являются «камнем преткновения» при определении и смене тактики лечения. Уровень ВГД, при все его «стабильности» у здоровых лиц, подвержен значительным колебаниям в популяции больных с глаукомой [27]. В этой связи, повышение на 1 - 3 мм рт.ст. между визитами может пройти незаметно, как для лечащего врача, так и для пациента [28]. Наиболее подробно клинические значения уровня ВГД с указанием уровня «давления цели» и целесообразностью смены лечения были сопоставлены коллективом авторов из НИИ ГБ РАН [29]. Авторы предложили новые понятия «оптимальный уровень» и «буферный диапазон», значения которых были переведены в абсолютные и относительные показатели. Было установлено, что ГОН прогрессирует быстро, в случае, если обнаруженные цифры офтальмотонуса превышают толерантные значения на 4,25±0,2 мм рт.ст. Помимо этого, была представлена градация относительных значений уровня ВГД, при превышении которых глаукома прогрессирует с разной скоростью, т.н. «буферные зоны». При слабом превышении толерантных границ (≈15%) - вероятность прогрессирования была обозначена авторами, как «низкая», при умеренном (16% - 25%) - «средняя», а при выраженном (>25%) - «высокая». Наши собственные исследования, проведенные у больных с начальной глаукомой и выраженный в абсолютных значениях нашли, что заболевание быстро прогрессирует (≥ 2 дБ/год), если уровень ВГД на фоне проводимого лечения находится выше показателя 23 мм рт.ст., и прогрессирует с вариациями в диапазоне от 0,5 до 2 дБ/год, если офтальмотонус на фоне лечения колеблется в диапазоне от 20 до 23 мм рт.ст. [30].

Собственно, это и есть второй принцип аддитивной терапии: не следует путать такую терапию с необходимостью замены лекарственного средства из другой группы, вследствие полной неэффективности первого или по причине развития (прогнозирования или прогрессирования) местных/системных побочных эффектов. Изменение схемы лечения с привлечением дополнительного (ых) препарата (ов) должно быть использовано, когда установлено достоверно значимое понижение уровня ВГД по отношению к базовым значениям, но все же не достигнуты т.н. «целевые» значения офтальмотонуса.

Помимо этого, изменение режима требует обязательного неоднократного измерения уровня ВГД для подтверждения значений офтальмотонуса и сравнения данных парных глаз. При этом следует помнить, что что период наблюдения за эффективностью назначенного лечения при выборе дополнительной терапии варьирует от 3 до 6 недель, исключая случаи полной резистентности [4, 7, 31].

При использовании аддитивной терапии не следует применять лекарственные средства, относящиеся к одной фармакологической группе. Другой (второй, третий...) дополнительные препарат (ы) должен (ы) иметь другой механизм действия. Следует помнить, что фиксированные комбинированные формы могут содержать два активных компонента с одинаковым механизмом действия (например, направленных на снижение продукции

внутриглазной жидкости - дорзоламид/тимолол или бринзоламид/тимолол), но они принадлежат разным фармакологическим группам.

Второй аддитивный препарат должен понижать уровень ВГД не менее, чем на 15% (если это первый добавленный препарат, или >10%, если второй), от того значения, которое было достигнуто при использовании первого лекарственного средства [32, 33]. 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 лекарственным средствам в виде фиксированных комбинаций. Такая минимизация количества лекарственных средств помимо снижения уровня консерванта, позволит оптимизировать режим применения, а значит и повысить приверженность пациента к лечению. Так, например было доказано, что применение фиксированной комбинации простагландин/бета-адреноблокатор у больных с продвинутой стадией глаукомы привело к достоверно значимому понижению уровня ВГД на 1 мм рт.ст. ниже, чем их раздельное использование [34]. Также, в настоящее время весьма распространена схема, когда пациент получает три препарата, один из которых - это фиксированная комбинация [25]. По всей видимости, уже в ближайшее время среди больных с далеко зашедшей стадией глаукомы также будет востребована и схема лечения с использованием двух фиксированных комбинаций, одна из которых не содержит тимолол.

Также очевидно, что применение местных гипотензивных препаратов возможно не только в комбинации друг с другом, но и также в сочетании с лазерными и хирургическими методами лечения. Не секрет, что все лечение пациентов с глаукомой - это регулярная смена тактики

лечения, переход от одной стратегии (терапевтической), к лазерной или хирургической или их комбинациям.

Подводя *итог этой части* заметим, что выбор аддитивной терапии должен зависеть от клинической картины болезни, наличия сопутствующих заболеваний и системных противопоказаний, его прогнозируемой приверженности назначенному режиму, при сохранении удобного качества жизни. Кроме этого, не следует упускать из виду механизм действия препарата, его способность (доказанную возможность) понижать уровень ВГД до определенных значений, состояния глазной поверхности и наличия сопутствующих глазных заболеваний, условия хранения (наличие консерванта), и, наверное, цену такого лечения.

Таким образом, по-прежнему сохраняется целесообразность поиска доказательств, свидетельствующих об эффективности и безопасности использования в клинической практике различных комбинаций антиглаукомных препаратов. Далее будут рассмотрены примеры различных фармакологических комбинаций при лечении пациентов с глаукомой, с целью определения наиболее рациональных подходов. Предвосхищая то, что будет представлено ниже, следует ознакомиться с современной схемой возможных вариаций лечения, предложенной Inoue K. (2014) [35].

Равноценность возможных совмещений (линии на рисунке одинаковой ширины), так как это представлено автором работы, можно подвергнуть сомнению, т.к. в настоящее время в клинической практике все-таки преобладают варианты лечения с использованием бета-адреноблокаторов [36]. Такие предпочтения базируются на историческом опыте разработки и применения многочисленных бета-адреноблокаторов. В частности, в обзоре приводятся данные о более чем 2-х десятках препаратов, содержащих бета-адреноблокаторы, большая часть из которых действительно были востребованы в течение продолжительного времени [37].

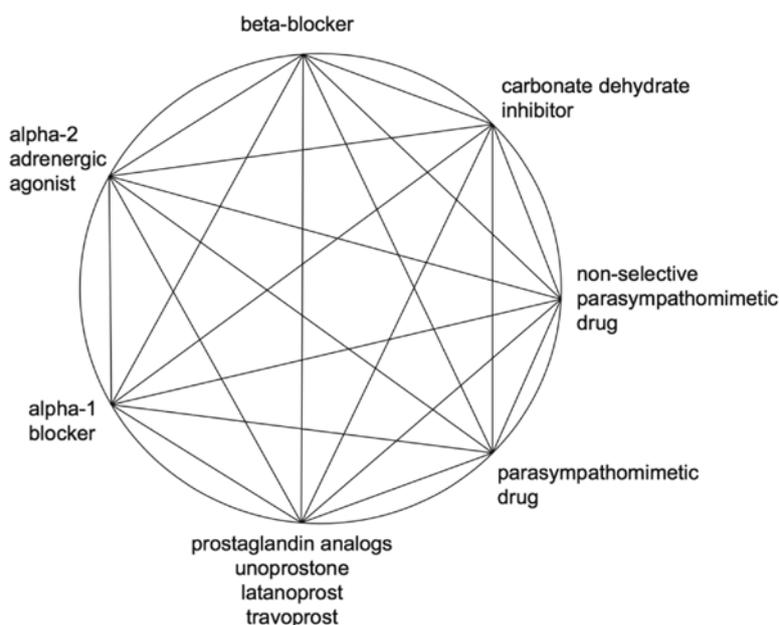


Рис. 1. Схематическое изображение возможных комбинаций групп антиглаукомных препаратов.
Fig. 1. Schematic representation of possible combinations of groups antiglaucoma medicines.

Следует напомнить, что вопреки утвердившимся принципам аддитивной (и комбинированной) терапии глаукомы, и на заре изучения отдельных групп антиглаукомных препаратов уже предпринимались попытки соединить в одном флаконе два бета-адреноблокатора. Так, в работе Ioue K. (2014) приводится пример комбинации α 1-бета-блокатора (нипрадилол) и β -адреноблокатора (левобунлол), объединенных одним флаконом для инстилляций [36]. О клинической эффективности такого сочетания не упоминается.

Не менее любопытной видится целесообразность последовательных назначений селективных и неселективных бета-адреноблокаторов (ББ). В работе Clark J.B., Brooks A.M.V., Harper C.A. et al. (1989) было проведено сравнение гипотензивной эффективности тимолола малеата и бетаксолола гидрохлорида используемых друг за другом у лиц с офтальмогипертензией [38]. Авторы установили, что при последовательности: сначала тимолол, потом бетаксолол, уровень ВГД был понижен на 2,6 мм рт.ст., а при обратной схеме назначения - на 3,9 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Одной из первых, многократно клинически апробированных схем аддитивной терапии глаукомы, стало использование тимолола в дополнение к холиномиметикам. Так, Sonty S., Schwartz B. (1979) установили, что такой режим лечения успешно понижает уровень ВГД (Po) до 14 - 17 мм рт.ст. у больных с базовыми значениями офтальмотонуса от 20 до 27 мм рт.ст. [39]. Таким образом, по данным авторов, уровень ВГД был дополнительно понижен на тот момент на 30% (6 - 7 мм рт.ст. в абсолютных значениях). Другие авторы добавляли селективный бета-адреноблокатор (бетаксолол) к м-холиномиметику (пилокарпин). Такая фиксированная комбинация даже была выпущена, но не получила широкого распространения. Было получено дополнительное понижение уровня ВГД на 3 - 4 мм рт.ст. (15 - 18%) от уровня, достигнутого при лечении холиномиметиком в монотерапии [40].

Аддитивные возможности ингибиторов карбоангидразы при добавлении их к монотерапии тимололом малеатом изучались в большом количестве клинических исследований [41]. Ловпаче Дж.Н., Аракелян М.А., Рамазанова К.А. (2011) в исследовании с проспективным дизайном установили, что использование такой последовательной комбинации позволяет понизить уровень ВГД на 7,5 - 7,7 мм рт.ст., в отличие от монотерапии, которая понижала уровень ВГД на 4,6 - 5,2 мм рт.ст. (тимолола малеат) и 4,1 - 4,5 мм рт.ст. (дорзоламида гидрохлорид, Дорзопт, Ромфарма). Следует отметить, что суммирование компонентов аддитивной терапии не привело к удвоению гипотензивного эффекта.

Удовлетворительно зарекомендовала себя аддитивная терапия симпатомиметиками при добавлении ее к базовой, с использованием бета-адреноблокаторов [42]. Например, Centofanti M., Manni G.L. Gregori D. et al. (1999) нашли, что использование бримонидина позволяет понизить уровень ВГД на 16,1% и 24,7% через 1 и 3 месяца ($p < 0,001$ и $p < 0,0001$ соответственно) у больных с исходным уровнем офтальмотонуса (Po) $21,8 \pm 1,4$ мм рт.ст. на фоне монотерапии тимололом. Ранее, были предприняты попытки добавления эпинефрина к схеме лечения больных, получавших тимолола малеат в качестве монотерапии [43]. Было установлено, что такая комбинированная схема позволяет понизить уровень ВГД на $18,6 \pm 4,9\%$ от уровня офтальмотонуса, достигнутого при лечении тимололом.

В клинической практике не применялись комбинации с использованием нескольких АПГ, но в непродолжительных экспериментальных работах, выполненных на приматах, было установлено, что аддитивная терапия с последовательным применением разных АПГ (латанопрост, травопрост, биматопрост) приводит к достоверному понижению офтальмотонуса до 13% [44]. Авторы нашли, что комбинация латанопрост + латанопрост вообще не изменяет значения офтальмотонуса по сравнению с монотерапией (исходный уровень ВГД (Po) - $26,3 \pm 1,3$ мм рт.ст., финальный - $26,0 \pm 1,7$ мм рт.ст., $p > 0,05$), а только увеличивает гиперемию. Наиболее эффективным оказался режим последовательных назначений биматопроста и латанопроста (или наоборот), использование которого позволило понизить уровень ВГД дополнительно на 13%.

Наиболее востребованным вариантом лечения оказалось совместное назначение бета-адреноблокаторов и аналогов простагландинов (АПГ). Выше мы уже упоминали об отсутствии целесообразности добавления АПГ к тимололу, таким образом, следует остановиться на обратной последовательности таких аддитивных назначений, либо изучить опыт одновременных комбинированных назначений. Такое обоснование базируется на следующих составляющих: во-первых, от 22,5% до 30,2% пациентов к концу первого года монотерапии с использованием АПГ нуждаются в дополнительных назначениях, а во-вторых, от 10% до 20% пациентов «стартовавших» на простагландинах сразу не достигают необходимого гипотензивного эффекта [45]. По данным Hollo G., Vuorinen J., Touminen J. et al. (2014) комбинации используемых в клинической практике АПГ и тимолола приводят к достоверному понижению уровня ВГД на 7,6 - 10,3 мм рт.ст. от базового уровня, а непосредственно аддитивное применение тимолола малеата у больных, ранее получавших АПГ понижает уровень ВГД еще на 15 - 25% [16, 46, 47]. Что касается аддитивного эффекта селективных ББ, то добавление бетаксолола (бетоптан, Ромфарма) к монотерапии латанопростом дополнительно понизило уровень ВГД на 22,1%, что сопоставимо с комбинированной схемой лечения с использованием традиционного тимолола, а значит может быть востребовано для лечения больных, плохо переносящих неселективные ББ по разным причинам [48].

Достаточно затратной для пациента считается схема, когда к АПГ добавляют местные ингибиторы карбоангидразы. В этой связи, анализу подвергается гипотензивная эффективность и затраты, которые будет стоить пациент, по сравнению с использованием комбинации АПГ и бета-адреноблокаторов. O'Connor D.J., Martone J.F., Mead A. (2002) нашли, что добавление дорзоламида к латанопросту приводит к понижению уровня ВГД на 2,8 - 3,9 мм рт.ст. (15 - 19,7%), а бринзоламида на 4,2 - 5,2 мм рт.ст. (20 - 23,5%), и в целом, несколько уступает комбинации АПГ и ББ [61]. Схожие результаты продемонстрированы отечественными и другими зарубежными исследователями, в работе которых было обнаружено дополнительное понижение офтальмотонуса на 18,1% при добавлении дорзоламида к латанопросту [49, 50].

Селективные симпатомиметики в настоящее время еще не столь распространены при назначениях в монотерапии, и именно поэтому так значима их аддитивная роль. В ряде работ было установлено, что аддитивный гипотензивный эффект бримонидина при его добавлении к латанопросту

составляет приблизительно 4 мм рт.ст. (около 20%) [51, 52]. Авторы определили, что минимальный гипотензивный эффект находился в диапазоне от 9 до 15%, а пиковый - от 23 до 26% от базовых значений.

Крайне редкой является ситуация, когда к аналогам простагландинов добавляют холиномиметики или используют обратную последовательность назначений [53, 54]. В первом случае аддитивный эффект составил 14%, а во втором такой «коридор» составил от 7 до 14%. Следует отметить, что ранее такая комбинация отрицалась в принципе.

Наиболее новой возможностью является комбинация симпатомиметиков и местных ингибиторов карбоангидразы [55]. В настоящее время получила распространение фиксированная комбинация бримонидина и бринзоламида, применение которой позволяет успешно понижать уровень ВГД на 7,6 - 7,9 мм рт.ст., в то время как ее отдельные компоненты понижают уровень офтальмотонуса на 6,0 - 6,5 мм рт.ст. от исходных значений. Ранее, в других исследованиях было доказано, что применение такой комбинации понижает уровень офтальмотонуса на 5,4 - 8,8 мм рт.ст. (или на 21,4 - 34,9% от исходного уровня), в то время, как его компоненты в монотерапии - на 16,9 - 22,6% (бринзоламид) и 14,3 - 25,8% (бримонидин) на протяжении 3-х и 6-ти месяцев наблюдения [56].

Фиксированные или отдельные комбинации уже достаточно широко распространены и повсеместно используются в клинической практике, однако назначением двух препаратов при лечении больных с глаукомой не всегда удается достигнуть необходимых значений офтальмотонуса и остановить прогрессирование глаукомное оптической нейропатии. В последние годы, наметилась явная тенденция к использованию и большего числа антиглаукомных препаратов у одного пациента [25, 30, 34]. В этой связи актуальна информация о гипотензивной эффективности и переносимости таких сложных схем лечения.

Martinez A., Sanchez M. (2007) сообщили о возможностях аддитивной терапии с использованием ФК дорзоламид/ тимолол у больных, ранее получавших латанопрост, при назначении которого уровень ВГД оставался субкомпенсированным [57]. В это исследование были включены пациенты, у которых уровень понижения ВГД (Po) при применении простагландинов составил менее 15%. Назначенная терапия привела к дополнительному понижению офтальмотонуса на 10,9 - 24,8%, в зависимости от времени суток, когда производились измерения. Другая ФК (бринзоламид/тимолол) при использовании ее в качестве дополнения к базовой терапии АПГ латанопрост (n=47) способствовала понижению уровня ВГД на 6 мм рт.ст. (исходные значения - 23,1 мм рт.ст., финальные - 17,2 мм рт.ст.). Авторы установили, что через 12 недель лечения не менее чем у 70% больных уровень офтальмотонуса был ниже 18 мм рт.ст. [58]. В другой работе, с использованием вышеуказанной фиксированной комбинации в качестве аддитивной в течение 6 недель у больных получавших АПГ травопрост (n=233) было установлено дополнительное понижение уровня ВГД на 3,16 мм рт.ст. [59]. По мнению авторов, такое понижение было достаточным для сохранения зрительных функций пациентов, включенных в исследование, а также хорошо ими переносилось.

Современная фармацевтическая промышленность своевременно ориентируется на различные аспекты

лечебно-диагностического процесса у больных с глаукомой, в частности, анализирует состояние проблемы комплайенса. Отсутствие мотивации для использования антиглаукомных препаратов и неудобства, связанные с чередой многочисленных инстилляций, стали поводом для разработки и внедрения глазных капель, содержащих три активных действующих вещества. В частности, было установлено, что однократное применение ФК (тимолол/ бримонидин/дорзоламид) способствовало понижению уровня ВГД (Po) до 16,2 мм рт.ст. (по состоянию на 08-00 утра) и до 14,7 мм рт.ст. (по состоянию на 16-00 часов). В контрольной группе у больных, получавших только тимолол/бримонидин уровень ВГД составил 18,4 и 16,7 мм рт.ст. соответственно [19]. Данные результаты были установлены при мониторинговании уровня офтальмотонуса в течение 90 суток наблюдения и отличались статистической достоверностью ($p < 0,001$).

В другом случае была использована ФК биматопрост/ бримонидин/тимолол, гипотензивную эффективность и переносимость которой сравнили с ФК бримонидин/тимолол [60]. Авторы пришли к мнению, что тройная комбинация понижает уровень ВГД на 1,96 - 2,74 мм рт.ст. лучше, чем классическая двойная ФК ($p < 0,001$).

В это обзор не включены работы, в которых авторы рекомендовали пациентам 4 или даже 5 препаратов одновременно. Вместе с тем, по нашим данным, среди больных с глаукомой с продвинутыми стадиями таких пациентов насчитывает уже до 21% в разных группах наблюдения [25, 30, 34]. С точки зрения теоретических принципов аддитивной терапии таких подходы видятся нам сомнительными, т.к. практически полностью изменяют стиль жизни пациента, путем влияния на его комплайнс, а также достаточно затратны. Однако в профессиональных публикациях регулярно появляются публикации, в которых авторы называют такие подходы «максимально переносимой медикаментозной терапией», обосновывая ее назначение отсутствием прогрессирования заболевания, либо тяжелым соматическим статусом больных, в результате чего их невозможно прооперировать на данном этапе.

Новым направлением в фармакологическом обеспечении лечения больных с глаукомой стали препараты (группы), воздействующие на трабекулярный отток. Функциональные и структурные изменения, происходящие в трабекуле и шлеммовом канале наступают вследствие каскада сложных биологических механизмов, которые пока еще недостаточно изучены. К числу таких перспективных разработок следует отнести ингибиторы Rho-киназы (ROCK), агонисты рецепторов аденозина, доноры оксида азота и препараты, воздействующие на глобулярные белки, содержащиеся в клетках трабекулярной сети и Шлеммова канала. По данным Andrés-Guerrero V., García-Feijoo J., Konstas A.G. (2017) и согласно исследований, на которые ссылается этот коллектив авторов, препараты, влияющие на форму клеток, их сократимость, межклеточные контакты, адгезию клеток и структуру внеклеточного матрикса, также влияют и на отток внутриглазной жидкости [11]. Сокращение и расслабление трабекулярной сети является одним из основных факторов, обеспечивающих регуляцию оттока жидкости по шлеммову каналу. Считается, в частности, что ингибиторы Rho-киназы имеют тройной механизм действия: увеличивают отток через трабекулярную сеть, снижают продукцию внутриглазной жидкости, и, наконец,

понижают эписклеральное венозное давление [61]. Кроме этого, препараты способствуют активации матрикс-деградирующих ферментов, модуляции клеточной реакции и даже морфологии клеток. Клинические испытания большинства из указанных выше препаратов (групп) еще продолжаются. В частности ингибитор Rho-киназы (Rhopressa) будет доступна для продаж весной 2018 года. Вместе с тем, уже было установлено, что при использовании этого препарата один раз в сутки понижение уровня ВГД происходит в диапазоне от 3,9 до 4,1 мм рт.ст., что, по мнению авторов, сопоставимо с монотерапией тимололом. Авторы также отметили, что степень понижения уровня офтальмотонуса не зависела от его исходных значений, что, например свойственно АПГ.

Другие препараты воздействующие на трабекулярный отток также демонстрируют хорошие результаты, показывая в экспериментальных и клинических исследованиях понижение уровня ВГД, в среднем на 3,5 - 6 мм рт.ст. при однократных инстилляциях [62 - 64].

Параллельно проводятся исследования комбинации препарата Rhopressa (netarsudil, 0,02%) и латанопроста, объединенных в одной лекарственной форме. Препарат с названием Roclatan также готовится к регистрации, продемонстрировав хороший гипотензивный эффект (лучше, чем латанопрост на 1,8 мм рт.ст. и лучше чем netarsudil на 2,7 мм рт.ст. [65]. Препарат Ripasudil (еще один ингибитор Rho-киназы) в экспериментальных работах показал хорошие результаты по понижению уровня ВГД при его комбинации с тимололом и другим бета-адреноблокатором (нипрадиолом), бринзоламидом, бримонидином, латанопростом и даже с разными комбинациями указанных тут препаратов, в целом понижая уровень ВГД на 6 - 9 мм рт.ст. [66].

Представленные выше результаты исследований важны сами по себе, но не менее логично является их упоминание в рамках сравнений результатов проведенных ранее клинко-эпидемиологических исследований, в которых были установлены значения уровня офтальмотонуса на момент обнаружения заболевания, в зависимости от стадии глаукомы [34, 67 - 69]. Такие цитирования необходимы, чтобы сопоставить доказанные возможности гипотензивной эффективности разных групп антиглаукомных препаратов и их комбинаций с рекомендациями по снижению уровня ВГД при лечении больных с разными стадиями заболевания, и как следствие, дать рекомендации для клиницистов. Так, например, глаукома начальной стадии, по данным указанных выше многоцентровых исследований, диагностируется с уровнем ВГД в интервале от 26 до 28 мм рт.ст. Это значит, что использование бета-адреноблокаторов в монотерапии, чья доказанная гипотензивная эффективность составляет 3,5 - 5 мм рт.ст. приведет к понижению уровня ВГД до 23 - 24 мм рт.ст. Вместе с тем, указанный уровень офтальмотонуса является явно завышенным, и не может быть принят во внимание при оценке эффективности проводимого лечения больных с 1 стадией глаукомы. Становится понятным, что использование АПГ, чья доказанная гипотензивная эффективность составляет 7 - 8 мм рт.ст. является приоритетом лечения таких пациентов, т.к. позволяет понизить уровень офтальмотонуса до 19 - 21 мм рт.ст. Вместе с тем, использование монотерапии АПГ в качестве монотерапии у больных с развитой стадией болезни будет менее эффективным. Дело в том, что «стартовать» таким боль-

ным приходится с обнаруженного офтальмотонуса в диапазоне от 27 до 30 мм рт.ст. Учитывая доказанные возможности монотерапии и рекомендации по оптимальным характеристикам верхнего предела офтальмотонуса у больных со 2 стадией глаукомы (19 - 21 мм рт.ст.), следует признать по крайней мере сомнительной такую тактику лечения. В большинстве случаев, учитывая проблемы соблюдения приверженности к лечению, уровень ВГД у таких пациентов на фоне использования монотерапии будет скорее всего превышать указанный «потолок» значений. В таком случае, будет полезным начинать лечения с комбинированной терапии, которая позволяет понизить уровень ВГД на 8 - 11 мм рт.ст., что будет вполне достаточным для этой группы больных. Наконец, больные с далеко зашедшей глаукомой в начале своего пути борьбы с болезнью имеют уровень ВГД 30 - 34 мм рт.ст., а это значит, что даже комбинированная терапия (два препарата) не приведет достаточному замедлению прогрессирования глаукомы. Конечно, выходом из сложившейся ситуации может служить выбор для применения трех или даже четырех препаратов, но, в первую очередь необходимо помнить о быстром переходе к хирургической тактике ведения таких больных.

Заключение

Устойчивое понижение уровня ВГД в течение суток до значений индивидуальной нормы, включая контроль суточных его колебаний, остается важнейшим условием предупреждения прогрессирования заболевания у больных с глаукомой. Согласно общепринятых рекомендаций, лечение больных с глаукомой начинают с назначения препаратов местного гипотензивного действия. Как правило, такое лечение начинается монотерапией с использованием рекомендованных Национальными профильными обществами препаратов. Клиническая практика также учитывает и ряд общепринятых принципов, выполнение которых позволит сделать лекарственную терапию наиболее эффективной и безопасной.

Современный алгоритм лечения глаукомы подразумевает назначение дополнительной (аддитивной) терапии в случае недостаточной эффективности терапии базовой, к которой, по-прежнему относят именно монотерапию с использованием аналогов простагландинов и, к сожалению все еще и местных бета-адреноблокаторов.

Соблюдение принципов назначения аддитивной терапии сталкивается с рядом сложностей. Во-первых, сохраняется дискуссия, что такое «недостаточно эффективная терапия», тк в настоящее время нет четких критериев, объясняющих это понятие. Во-вторых, такие подходы требуют пересмотра, вследствие большой распространенности впервые выявленной развитой и далеко зашедшей стадий глаукомы, которые именно на старте лечения нуждаются в иных вариантах назначений. Наконец, при определении подходов к аддитивной (комбинированной) терапии не в полной мере учитываются доказанные возможности гипотензивной эффективности разных групп антиглаукомных препаратов, что, вкупе с неправильной оценкой клинической ситуации приводит к быстрому прогрессированию глаукомы.

Литература:

1. Куроедов АВ. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). РМЖ. Клиническая офтальмология 2007; 8, 4: 176-181. Kuroyedov AV

- Prospects of combined antiglaucoma drugs usage (literary review). *RMJ. Clin Ophthalmol* 2007; 8, 4: 176-81 (In Russian).
2. Куроедов АВ, Брежнев АЮ, Александров АС. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (Обзор литературы). *Военный медицинский журнал* 2009; 6: 40-46. Kuroyedov AV, Brezhnev AY, Alexandrov AS. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Mil.-Med Journal* 2009; 6: 40-46 (In Russian).
 3. Van der Valk R, Webers CAB, Schouten JSAG et al. *Ophthalmology* 2005; 112, 7: 1177-85.
 4. European Glaucoma Society, 4th ed. Terminology and Guidelines for Glaucoma. Savona: PubliComm 2014: 195.
 5. Егоров ЕА. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Руководство для практикующих врачей. Москва: «Литтерра» 2004: 954. Egorov EA Rational pharmacotherapy in ophthalmology: Guidelines for practitioners. Moscow: «Littera» 2004: 954 (in Russian).
 6. Куроедов АВ. Агрессия против прогрессии: как мы понимаем эффективность комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). *PMЖ. Клиническая Офтальмология* 2008; 9, 4: 143-46. Kuroyedov AV. Agression against aggression: as we understand efficiency of combined antiglaucomatous drugs (literary review). *RMJ. Clin. Ophthalmol* 2008; 9, 4: 143-46 (In Russian).
 7. Егоров ЕА, Астахов ЮС, Еричев ВП. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Москва: «ГЭОТАР-Медиа» 2015: 456. Egorov EA, Astahov YuS, Erichev VP. National guidance on glaucoma for practitioners. Moscow: «GEOTAR-MEDIA» 2015: 456 (In Russian).
 8. Петров СЮ, Сафонова ДМ. Ингибиторы Rho-киназы - новые препараты местной гипотензивной терапии глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13, 4: 92-100. Petrov SYU, Safonova DM. Rho-kinase inhibitors - new topical hypotensive drugs in the glaucoma treatment. *National J Glaucoma* 2014; 13, 4: 92-100 (In Russian).
 9. Weinreb RN, Ong T, Scassellatti Storzoloni B et al. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol* 2015; 99, 6: 738-45.
 10. Aerie Pharmaceuticals. Roclatan TM. Mercury 2 Phase 3 Topline Results. Available at: <http://investors.aeriepharma.com/static-files/fb9a0c3f-7255-4b50-97b2-450a2ba5d139>.
 11. Andrés-Guerrero V, García-Feijoo J, Konstas AG. Targeting Schlemm's Canal in the Medical Therapy of Glaucoma: Current and Future Considerations. *Adv Ther* 2017; 34, 5: 1049-69.
 12. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120, 6: 701-13.
 13. Егорова ТЕ. Простагландины в лечении глаукомы. *PMЖ Клиническая Офтальмология* 2004; 5, 3: 127. Egorova TE. Prostaglandins in glaucoma treatment. *RMJ Clin Ophthalmol* 2004; 5, 3: 127 (In Russian).
 14. Астахов ЮС, Нечипоренко ПА. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. *Офтальмологические ведомости* 2017; 10, 1: 40-52. Astakhov Yu S, Nechiporenko PA. Prostaglandin analogues: past, present, and future. *Ophthalmology Journal* 2017; 10, 1: 40-52 (In Russian).
 15. The European Medicines Agency. Simbrinza. Summary of product Characteristics. Available at: <http://www.ema.europa.eu/>.
 16. Hollo G, Vuorinen J, Touminen J et al. Fixed-dose combination of tafuprost and timolol in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: comparison with other fixed-combination products. *Adv Ther* 2014; 31, 9: 932-44.
 17. Bacharach J, DuBiner HB, Levy B, et al. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2015; 122, 2: 302-7.
 18. Lewis RA, Levy B, Ramirez N et al. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2016; 100, 3: 339-44.
 19. García-López A, Paczka JA, Jiménez-Román J, Hartleben C. Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. *BMC Ophthalmol* 2014; 14: 161-73.
 20. Hartleben C, Parra JC, Batoosingh A, Bernstein P, Goodkin M. A masked, randomized, phase 3 comparison of triple fixed-combination Bitamoprost/Brimonidine/Timolol versus fixed-combination Brimonidine/Timolol for lowering intraocular pressure. *J Ophthalmol Res Int* 2017; (Article ID 4586763). doi: 10.1155/2017/4586763.
 21. Grieshaber MC, Orguel S, Flammer J. *Glaucoma therapy-state of the art*. Basel: 2009; 178.
 22. Inotek Pharmaceuticals Corporation. Trabodenason. Available at: <http://www.inotekpharma.com/our-focus/trabodenason/>.
 23. Егоров ЕА, Алексеев ВН, Мартынова ЕБ, Харьковский АО. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. Москва; 2001: 120. Egorov EA, Alekseev VN, Martynova EB, Khar'kovskij AO. Pathogenetic aspects of primary glaucoma treatment. Moscow; 2001: 156 (In Russian).
 24. Нестеров АП. Глаукома. Москва: «МИА»; 2008; 358. Nesterov AP. *Glaucoma*. Moscow: «MIA»; 2008; 358 (In Russian).
 25. Куроедов АВ, Криницина ЕА, Сергеева ВМ, Городничий ВВ. Изменение структуры клинико-эпидемиологических показателей первичной открытоугольной глаукомы за 10 лет у пациентов, поступающих на оперативное лечение. *PMЖ. Клиническая офтальмология* 2017; 4: 205-12. Kuroyedov AV, Krinitsyna EA, Sergeeva VM. Changes in the structure of clinical and epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma over 10 years in patients coming to surgical treatment. *RMJ. Clin Ophthalmol* 2017; 4: 205-12 (In Russian).
 26. Bucci MG. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. *Italian Latanoprost Study Group. J Glaucoma* 1999; 8, 1: 24-30.
 27. Егоров ЕА, Алексеев ВН. Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы // Москва; ГЭОТАР-Медиа 2017; 224. Egorov EA, Alexeev VN. Pathogenesis and treatment of primary open-angle glaucoma // Moscow: "GEOTAR-MEDIA" 2017; 224 (in Russian).
 28. Varma R, Hwang L-J, Grunden JW, Bean GW. Inter-visit intraocular pressure range: an alternative parameter for assessing intraocular pressure control in clinical trials. *Am J Ophthalmol* 2008; 145, 2: 336-42.
 29. Казарян ЭЭ. Совершенствование и объективизация критериев диагностики и мониторинга первичной открытоугольной глаукомы: автореф. Дис. ... д-ра мед. наук. Москва 2011; 48. Kazaryan EE. Improvement and objectification of criteria for diagnosis and monitoring of primary open-angle glaucoma: Abstr diss DM. Moscow 2011; 48.
 30. Авдеев ВВ, Александров АС, Бакунина НА и др. Сопоставление режимов лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса. *Национальный журнал глаукома* 2018; 1. Принято в печать. Avdeev RV, Alexandrov AS, Bakunina NA et al. Comparison of treatment regimens of patients with primary open-angle glaucoma with the characteristics of disease progression. Part 1. National J Glaucoma 2018; 1: In press.
 31. Bruce E, Prum Jr, Lisa F, Steven J. Gedde et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Am Acad Ophthalmol* 2016; 123, 1: 41-111. (Article ID 29194199). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.optha.2015.10.053>.
 32. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1995; 26, 3: 233-36.
 33. Singh K, Srivastava A. Medical management of glaucoma: Principles and practice *Indian J Ophthalmol* 2011; 59, 1: 88-92.
 34. Куроедов АВ, Абышева ЛД, Авдеев ВВ и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многочетное исследование). *Российский офтальмологический журнал* 2015; 3: 10-22. Kuroyedov AV, Abyшева LD, Avdeev RV et al. Cost/effectiveness ratio of local hypotensive treatment of patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma (a multicenter study). *Rus J Ophthalmol* 2015; 3: 10-22 (In Russian).

35. Inoue K. Managing adverse effects of glaucoma medication. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 903-13.
36. Куроедов АВ, Огородникова ВЮ. Бета-блокаторы в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Преимущества и недостатки. Обзор. *Офтальмология* 2008; 4: 4-17. Kuroyedov AV, Ogorodnikova VYu. Beta-blockers in treatment of primary open-angle glaucoma. Advantages and disadvantages. Literature review. *Ophthalmology* 2008; 4: 4-17 (In Russian).
37. Novack GD. Ophthalmic beta-blockers since timolol. *Surv Ophthalmol* 1987; 31, 5: 307-27.
38. Clark JB, Brooks AMV, Harper CA et al. A comparison of the efficacy of betaxolol and timolol in ocular hypertension with or without adrenaline. *Aust NZ J Ophthalmol* 1989; 17, 2: 173-77.
39. Sonty S, Schwartz B. The additive effect of timolol on open angle glaucoma patients on maximal medical therapy. *Surv Ophthalmol* 1979; 23, 6: 381-8.
40. Robin AL. Ocular hypotensive efficacy and safety of a combined formulation of betaxolol and pilocarpine. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996; 94: 89-101.
41. Ловпаче ДжН, Аракелян МА, Рамазанова КА. Гипотензивная эффективность, переносимость и безопасность препаратов тимолола 0,5%, дорзопта 2%, комбинации тимолола 0,5% и дорзопта 2% в лечении пациентов с ПОУГ. *Российский офтальмологический журнал* 2011; 1: 40-3. Lovpache JN, Arakelyan MA, Ramazanova KA. Hypotensive effect, tolerance and safety of the preparations Timolol 0.5%, Dorzolamide 2%, and a combination of these preparations in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Rus J Ophthalmol* 2011; 1: 40-3 (In Russian).
42. Centofanti M, Manni GL, Gregori D et al. Brimonidine 0.2% behaviour on intraocular pressure in Timolol-uncontrolled glaucomatous patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77, 1: 52.
43. Cyrilin MN, Thomas JV, Epstein DL. Additive effect of epinephrine to timolol therapy in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1982; 10, 3: 414-18.
44. Gagliuso DJ, Wang R-F, Mittag TW, Podos SM. Additivity of bimatoprost or travoprost to latanoprost in glaucomatous monkey eyes. *Arch Ophthalmol* 2004; 122, 9: 1342-7.
45. Covert D, Robin AL et al. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin* 2006; 22, 5: 971-76.
46. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, DuBiner H. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120, 7: 915-22.
47. Stewart WC, Konstas AGP, Nelson LA, Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology* 2008; 115, 7: 1117-22.
48. Ловпаче ДжН, Киселева ТН, Рамазанова КА. Опыт применения аналога простагландина препарата глаупрост 0,005% при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 5, 1: 42-5. Lovpache DN, Kiseleva TN, Ramazanova KA. The use of Glauprost 0,005%, a prostaglandin analogue, in the treatment of patients with primary open angle glaucoma and its potentials for combined therapy. *Rus J Ophthalmol* 2012; 5, 1: 42-5 (In Russian).
49. O'Connor DJ, Martone JF, Mead A. Additive intraocular pressure lowering effect of various medications with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 2002; 133, 6: 836-37.
50. Arici MK, Topalkara A, Guler C. Additive effect of latanoprost and dorzolamide in patients with elevated intraocular pressure. *Int J Ophthalmol* 1998; 22, 1: 37-42.
51. Mundorf T, Noecker RJ, Earl M. Ocular hypotensive efficacy of brimonidine 0.15% as adjunctive therapy with latanoprost 0.005% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther* 2007; 24, 2: 302-9.
52. Еричев ВП, Козлова ИВ, Акопян АИ и др. Селективные симпатомиметики в моно- и комбинированной терапии глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14, 1: 44-51. Erichev VP, Kozlova IV, Akopyan AI et al. Selective sympathomimetics in mono- and combination glaucoma therapy. *National J Glaucoma* 2015; 14, 1: 44-51 (In Russian).
53. Fristrom B, Nilsson SE. Interaction of PhXA41, a new prostaglandin analogue, with pilocarpine. A study on patients with elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1993; 111, 5: 662-5.
54. Shin DH, McCracken MS, Bendel RE et al. The additive effect of latanoprost to maximum-tolerated medications with low-dose, high-dose, or no pilocarpine therapy. *Ophthalmology* 1999; 106, 2: 386-90.
55. Aung T, Laganivska G, Hernandez Parades TJ et al. Twice-daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 2014; 121, 12: 2348-55.
56. Whitson JT, Realini J, Nguyen QH et al. 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. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 1053-60.
57. Martinez A, Sanchez M. Intraocular pressure lowering effect of dorzolamide/timolol fixed combination in patients with glaucoma who were unresponsive to prostaglandin analogs/prostamides. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 23, 3: 595-9.
58. Hommer A, Hubatsch DA, Cano-Parra J. Safety and Efficacy of Adding Fixed-combination brinzolamide/timolol maleate to prostaglandin therapy for treatment of ocular hypertension or glaucoma. *Hindawi J Ophthalmol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/131970>.
59. Feldman R, Katz G, McMenemy M et al. A randomized trial of fixed-dose combination brinzolamide 1% brimonidine 0.2% as adjunctive therapy to travoprost 0.004%. *Am J Ophthalmol* 2016; 165, 5: 188-97.
60. Hartleben C, Camilo Parra J, Batoosingh A et al. A masked, randomized, phase 3 comparison of triple fixed-combination bimatoprost/brimonidine/timolol versus fixed-combination brimonidine/timolol for lowering intraocular pressure. *J Ophthalmol* 2017; (in press).
61. Fukiage C, Mizutani K, Kawamoto Y et al. Involvement of phosphorylation of myosin phosphatase by ROCK in trabecular meshwork and ciliary muscle contraction. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288, 2: 296-300.
62. Myers JS, Sall KN, DuBiner H et al. A dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of 2 and 4 weeks of twice-daily ocular trabodenoson in adults with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016; 32, 8: 555-62.
63. Wang RF, Williamson JE, Kocczynski C, Serle JB. Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes. *J Glaucoma* 2015; 24, 1: 51-4.
64. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T et al. Intra-ocular pressure-lowering effects of a Rho Kinase inhibitor, ripasudil (K-115), over 24 hours in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a randomized, open-label, crossover study. *Acta Ophthalmol* 2015; 93, 4: 254-60.
65. Strong safety and efficacy data position Aerie Pharmaceuticals to submit glaucoma NDA for Roclatan. Available at: <http://www.pharmaceutical-technology.com/comment/commentstrong-safety-and-eficacy-data-position-aerie-pharmaceuticals-to-submit-glaucoma-nda-for-roclatan-5884572/>.
66. Kaneko Y, Ohta M, Isobe T et al. Additive intraocular pressure-lowering effects of ripasudil with glaucoma therapeutic agents in rabbits and monkeys. *J Ophthalmol* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7079645>.
67. Егоров ЕА, Куроедов АВ. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). *PMЖ. Клиническая офтальмология* 2011; 12, 3: 97-100. Egorov EA, Kuroyedov AV. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter open and retrospective trial (part 1). *J Clin Ophthalmol* 2011; 12, 3: 97-100 (in Russian).
68. Абышева ЛД, Александров АС, Арапиев МУ и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15, 2: 19-34. Aбыsheva LD, Alexandrov AS, Arapiev MU et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *National J Glaucoma* 2016; 15, 2: 19-34 (In Russian).
69. Авдеев ПВ, Александров АС, Арапиев МУ и др. Подозрение и начальная стадия глаукомы: дифференциально-диагностические критерии. *Российский офтальмологический журнал* 2017; 10, 4: 5-15. Avdeev PV, Alexandrov AS, Arapiev MU et al. Suspected glaucoma and early stage glaucoma: differential diagnostic criteria. *Rus J Ophthalmol* 2017; 10, 4: 5-15 (In Russian).