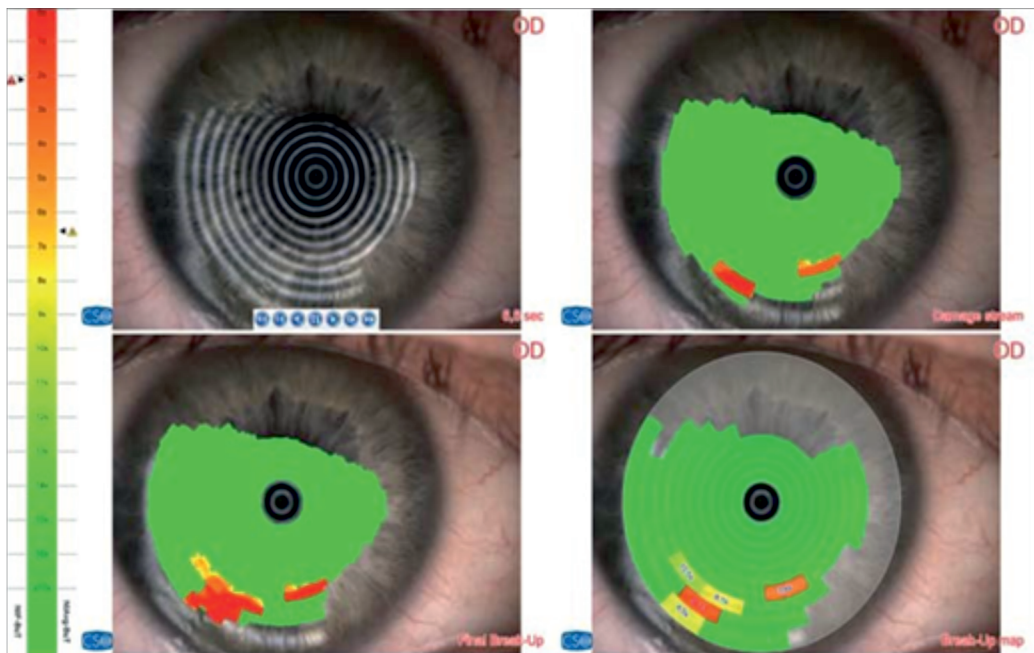




BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

БЪЛГАРСКИ ФОРУМ
ГЛАУКОМА



BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

1. Заболяване на очната повърхност при пациенти с глаукома

Ш. Халил, Б. Ангелов

2. Как местната гипотензивна терапия глаукомы влияет на развитие и прогрессирование синдрома сухого глаза?

Абышева Л. Д., Авдеев Р. В., Александров А. С., Арапиев М. У., Бакунина Н. А., Баранова Н. А., Басинский А. С., Брежнев А. Ю., Газизова И. Р., Галимова А. Б., Гапонько О. В., Гарькавенко В. В., Гетманова А. М., Городничий В. В., Гусаревич А. А., Дорофеев Д. А., Жаворонков С. А., Завадский П. Ч., ³Захарова М. А., Захидов А. Б., Зверева О. Г., Исаков И. Н., Каримов У. Р., Кондракова И. В., Куроедов А. В., Ланин С. Н., Ловпаче Дж. Н., Лоскутов И. А., Молчанова Е. В., Назорнова З. М., Онуфрийчук О. Н., Петров С. Ю., Рожко Ю. И., Селезнев А. В., Таштитова Л. Б., Хохлова А. С., Шапошникова И. В., Шахалова А. П.

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

3. Резултати хирургического лечения глаукомы: что мы ожидаем?

Егоров Е. А., Куроедов А. В., Городничий В. В., Петров С. Ю., Каменских Т. Г., Алдашева Н. А., Арutyунян М. С., Баяева Н. Г., Балалин С. В., Баранов В. И., Бикбов М. М., Ботабекова Т. К., Брежнев А. Ю., Веселовская З. Ф., Веселовская Н. Н., Волжанин А. В., Волкова Н. В., Воронова Н. Н., Галимова А. Б., Галимова В. У., Гладкая М. И., Голубь Л. К., Гусаревич О. Г., Датских Е. О., Джумова М. Ф., Дозадова Л. П., Еричев В. П., Егоров А. Е., Егоров В. В., Жеребко И. В., Иванова Н. В., Иманбаева С. С., Каменских И. Д., Карпенко А. А., Кац Д. В., Кондракова И. В., Коновалова Н. А., Кушнир В. Н., Литвинова Н. В., Ловпаче Дж. Н., Ляхович В. В., Марченко Л. Н., Медведев М. А., Мельников В. Я., Оганесян А. А., Поступаев А. В., Сиденко Т. А., Сидиков З. У., Собянин Н. А., Филатова В. С., Хуснитдинов И. И., Черных В. В., Чистякова С. В., Щуко А. Г., Экгардт В. Ф., Юрьева Т. Н.

ДЕТСКА ОФТАЛМОЛОГИЯ

4. Детски глаукоми и очен дисморфизъм

А. Попова

CONTENTS

OCULAR SURFACE

76 1. Ocular surface disease in glaucoma patients

Sh. Halil, B. Anguelov

84 2. As a local hypotensive glaucoma therapy affects the development and progression of the dry eye syndrome?

Abysheva L. D., Avdeev R. V., Alexandrov A. S., Arapiev M. U., Bakunina N. A., Baranova N. A., Basinsky A. S., Brezhnev A. Yu., Gazizova I. R., Galimova A. B., Gapon'ko O. V., Garkavenko V. V., ¹²Getmanova A. M., Gorodnichy V. V., Gusarevitch A. A., Dorofeev D. A., Zhavoronkov S. A., Zavadsky P. Ch., Zakharova M. A., Zakhidov A. B., Zvereva O. G., Isakov I. N., Karimov U. R., Kondrakova I. V., Kuroyedov A. V., Lanin S. N., Lovpache Dzh. N., Loskutov I. A., Molchanova E. V., Nagornova Z. M., Onufriychuk O. N., Petrov S. Yu., Rozhko Yu. I., Seleznev A. V. Tashtitova L. B., Khohlova A. S., Shaposhnikova I. V., Shahalova A. P.

SURGICAL TREATMENT

96 3. The results of surgical glaucoma treatment: what can we expect?

Egorov E. A., Kuroyedov A. V., Gorodnichiy V. V., Petrov S. Yu., Kamenskikh T. G., Aldasheva N. A., Arutyunyan M. S., Bayeva N. G., Balalin S. V., Baranov V. I., Bikbov M. M., Botabekova T. K., Brezhnev A. Yu., Veselovskaya Z. F., Veselovskaya N. N., Volzhanin A. V., Volkova N. V., Voronova N. N., Galimova A. B., Galimova V. U., Gladkaya M. I., Golub' L. K., Gusarevitch O. G., Datskikh E. O., Dzhumova M. F., Dogadova L. P., Erichev V. P., Egorov A. E., Egorov V. V., Zherebko I. V., Ivanova N. V., Imanbaeva S. S., Kamenskikh I. D., Karpenko A. A., Kats D. V., Kondrakova I. V., Konovalova N. A., Kushnir V. N., Litvinova N. V., Lovpache Dzh. N., Lyakhovitch V. V., Marchenko L. N., Medvedev M. A., Melnikov V. Ya., Oganesyanyan A. A., Postupaev A. V., Sidenko T. A., Sidikov Z. U., Sobyanyin N. A., Filatova V. S., Khusnitdinov I. I., Chernykh V. V., Chistyakova S. V., Schuko A. G., Ekgardt V. F., Yuryeva T. N.

PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY

112 4. Glaucoma in children and ocular dysmorphism

A. Popova

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

Проф. д-р Ботьо Ангелов, д.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. д-р Силвия Чернинкова, д.м., д.м.н.

Катедра по неврология, МУ
 УМБАЛ „Александровска“, София, България

Проф. д-р Габор Холо, д.м., д.м.н.

Катедра по офталмология
 Университетска болница „Семелвейс“, Будапеща, Унгария

Проф. д-р Милко Илиев

Катедра по офталмология
 Университетска болница, Берн, Швейцария

Доц. д-р Барбара Цвенкел, д.м.

Очна клиника, Университетски медицински център Люблиана
 Люблиана, Словения

Проф. д-р Фотис Топузис, д.м.

Университет „Аристотел“, Болница АХЕПА
 Катедра по офталмология, Солун, Гърция

Проф. д-р Александър Куроедов, д.м., д.м.н.

2-ра Централна Военна болница „Мандрика“
 Катедра по офталмология
 Държавен медицински университет, Москва, Русия

Доц. д-р Пол Чю, д.м.

Катедра по офталмология
 Национална университетска болница, Сингапур

Д-р Терек Шарауи

Глаукомен сектор, Катедра по клинични невронауки
 Женевски университет, Швейцария

Проф. д-р Антонио Мартинес, д.м.

Катедра по офталмология
 Университет „Сантяго де Компостела“
 Ла Коруня, Испания

Проф. д-р Робърт Уейнреб

Очен център „Шилей“, Глаукомен център „Хамилтън“
 Калифорнийски университет, Сан Диего, Калифорния, САЩ

Проф. д-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. д-р Шломо Меламед, д.м.

Глаукомен център „Сам Ротберг“
 Медицински център „Шеба“, Тел Хашомер, Израел

Д-р Радуил Цеков, д.м.

Институт „Роскамп“, Сарасота, Флорида, Очен Институт,
 Университет на Южна Флорида, Тампа, Флорида, САЩ

Проф. д-р Гас Газард, д.м.

Университетска очна болница „Мурфилс“
 Лондон, Великобритания

Проф. д-р Алън Харис, д.м.

Глаукомен изследователски и диагностичен център
 Очен институт „Глик“, Медицински университет, Индианаполис,
 Индиана, САЩ

Проф. д-р Леополд Шметерер, д.м.

Център по медицинска физика и биомедицинско инженерство
 Медицински университет, Виена, Австрия

Проф. д-р Алфонсо Антон, д.м.

Отделение по глаукома и Изследователски отдел
 Институт „Катала де ретина“, Барселона, Испания

Проф. д-р Татяна Имшенетская д.м.н.

Катедра по офталмология,
 Беларуската Медицинска Академия за Следдипломно Обучение,
 Минск, Беларус

Проф. д-р Светлана Анисимова, д.м.н.

Катедра по офталмология,
 Медико-стоматологичен университет, Москва, Русия

Проф. д-р Предраг Йованович, д.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Проф. д-р Весна Димовска, д.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Скопие, Македония

Д-р Боряна Цветкова

Страсбург, Франция

EDITORIAL BOARD:

Prof. Sylvia Cherninkova, MD, PhD, DSci

Department of Neurology, Medical University
 „Alexandrovska“ Hospital, Sofia, Bulgaria

Prof. Gabór Holló, MD, PhD, DSci

Department of Ophthalmology
 Semmelweis University, Budapest, Hungary

Prof. Milko Iliev, MD

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 Martínez, 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

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

Boriana Tzvetkova, MD

Strasbourg, France



„National Academy Glaucoma” Foundation XI International Symposium of „National Academy Glaucoma” Foundation

SESSIONS: GLAUCOMA & RETINA

Sofia, 14 April 2018, Hotel „Forum”

Фондация „Национална Академия Глаукома”

Уважаеми колеги,

Имаме честта да Ви поканим на **XI Международен Симпозиум на Фондация „Национална Академия Глаукома”**, който ще се състои в гр. **София на 14 април 2018 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 2018 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”

Ocular surface disease in glaucoma patients

¹Sh. Halil, ²B. Anguelov

¹University Hospital "St. Anna", Sofia, Bulgaria

²Medical Institute, Ministry of Interior, Eye Clinic, Sofia, Bulgaria

Abstract

This article will examine the presence of ocular surface diseases (OSD) in glaucoma patients, the role of preservatives in glaucoma medications that are chronically used in this, and the alternative solutions to consider in this context, after reviewing the current literature up to date.

A large proportion of patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension had signs and/or symptoms of OSD in at least one eye. The presence of OSD and the use of Benzalkonium chloride (BAK), preserving agent in glaucoma topical medications may impact vision-related quality of life. OSD is prevalent among medically treated patients with glaucoma. It appears that the severity of OSD symptoms is positively correlated to the number of intraocular pressure (IOP)-lowering medications used. Compared with previous studies, more recent results show a significantly higher prevalence of glaucoma in patients with severe OSD. This information warrants increased attention to treatment and management of OSD in current glaucoma patient. There is clinical evidence that the number of medications, their prolonged use, and the total BAK exposure are risk factors to develop OSD in patients with glaucoma. To prevent OSD onset, BAK exposure and the number of topical medications should be reduced. Glaucoma and OSD are often concomitant disorders (OSD is the consequence of a tear film dysfunction that may lead to several conditions). The aim of this work is to suggest a sequence of diagnostic tests that are easy to perform in daily practice, both subjective and objective, to detect the onset of the OSD and to propose how to prevent them, how to manage OSD associated with glaucoma treatment. Briefly, tear film break-up time (TF-BUT) and corneal/conjunctival staining are suggested to detect the main signs of OSD. In terms of therapy, the long-term exposure to BAK should be minimised, preferring non-BAK-preserved or BAK-free glaucoma medications, where available, as well as fixed combinations. The treatment of associated diseases of the anterior surface may reduce signs; use of non BAK-preserved tears may reduce symptoms.

Key words: glaucoma, ocular surface diseases, prevalence, tear break-up time, glaucoma medication, BAK.

Introduction

Ocular surface disease results from dry eye, or inadequate production of tears. It is a frustrating and chronic, complex disease of the tear glands and the surface of the eye that results in tear film instability. This in turn causes damage to the ocular (eye) surface, resulting in eye and eyelid margin redness, and symptoms of discomfort and blurred vision. The goal of treatment is to restore a normal tear film and to eliminate damage to the eye's surface, and in turn reduce symptoms. Management of this disorder starts with accurate diagnosis. Dry eye is only one of the conditions that can cause discomfort in the eyes. Others include allergies, infections, environmental irritants, like pollution or chemical fumes, and contact lens wear.

Tear deficiency, or "dry eye", is related to numerous problems, including increasing age, certain medications (particularly those for treating anxiety or depression, hormone replacement, hypertension), gender (women more affected than men, often related to hormonal changes), and environmental factors (wind, hot temperatures, and air conditioning). Conditions such as arthritis, lupus, multiple sclerosis, thyroid disease, or Sjögren's syndrome can cause swelling, redness, and pain in the tear glands.

Tests that are used to diagnose dry eye include tear break-up time, temporary staining of the eye's surface, tear volume production test, biomicroscope examination of tear glands, and tear osmolarity determination.

▪ Tear Break-Up Time

Special dyes are placed onto the eye that mix with tear film. The doctor observes the tear layer with a special microscope as the eye is held open for several seconds. Eventually the tear film is displaced and dry spots form. The length of time, in seconds, for this to happen is the tear break-up time. A normal tear layer stays intact for about 10 seconds. In people with dry eye the time is shorted to as little as 2 to 4 seconds.

▪ Fluorescein and Lissamine dye stain of the eye's surface

These dyes will stain only damaged or devitalized cells on the cornea that the dry eye condition affects. Commonly people with dry eye show a characteristic staining. Areas of damaged tissue result in eye discomfort such as itching, pain, or foreign body sensation.

▪ Tear Volume tests

Special test strips are gently touched to the surface of the eye for several seconds. The strip absorbs tears and how much tear is absorbed is related to how much tears is being produced. This is an indication of how fast tears are being made by the various tear glands.

▪ Biomicroscope Exam of Tear Glands

Oil producing glands (Meibomian glands) are found in the eyelids, with openings on the lid margins. The oil component of the tears slows evaporation of tears. Dysfunction of these glands is a common cause of dry eye, and alterations of these glands can be seen with the biomicroscope.

▪ **Tear Osmolarity Determination**

All of the previously presented methods of dry eye analysis have a high degree of variability, and have made the exact diagnosis of true dry eye difficult to determine. Finally, a revolutionary new diagnostic test is available. A special instrument, called the Tear Lab Osmolarity System, incorporates a small probe that is gently touched to the scleral conjunctiva, and absorbs a very small sample of tears. Special electronic sensors determine the level of salinity (saltiness) of the tears. The degree of osmolarity falls within a certain range. The low end found in normal tears, and the high end found in dry eyes. Not only is the test highly accurate and specific for true dry eye (not other causes of eye discomfort), but it rates the severity of dryness as mild, moderate, or severe. This information is extremely helpful in allowing doctors to diagnose dry eye, and to tailor a specific treatment program tailored for each patient's individual needs, and to track improvement over time [20]. Dry eye is a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface. It is accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface. The ocular surface is highly exposed, and efficient tear production and turnover is essential for its continued health. The tear film, lacrimal glands, meibomian glands, gobbed cells, and all ocular surface corneal, and conjunctival epithelia work together as a lacrimal functional unit to maintain the tear film and protect the cornea and the integrity of ocular surface. Dry eye diagnosis is established when ≥ 3 of the following criteria were fulfilled (Table. 1).

of inflammatory markers not only in corneal and conjunctival epithelial layers but also at the level of trabecular meshwork and non-pigmented ciliary epithelial cell lines [10]. Clinical studies have demonstrated its effects on increased corneal staining and decreased tear break-up time. Therefore, it should not be surprising that glaucoma and ocular surface disease (OSD) are often detected as concomitant disorders, where the term „OSD“ is a general and not causal diagnosis of the non-specific symptoms associated with irritation of the conjunctival and corneal surface. OSD, in fact, is the consequence of a tear film dysfunction that may be due to several unrelated causes and conditions, such as age, systemic diseases (autoimmune disorders, diabetes, Sjögren's syndrome), ocular diseases (blepharitis, lid margin irregularities, contact lens use, ocular surgery, refractive surgery), hormonal changes (menopause), topical (toxic drugs, preservatives) and systemic drugs. The tear film is fundamental in the maintenance of the ocular surface: alterations in quantity and/or quality result in an unstable tear film and in the onset of an irritation to the front of the eye that may lead to sign and symptoms of OSD. The prevalence of OSD lies in the range of 5 - 30% of the population aged 50 years and older; Leung and co-workers in 2008 found that 59% of glaucoma patients reported symptoms of dry eye. Rossi in 2009 and Fechtner in 2010 found a high prevalence of OSD among medically treated glaucoma patients (27.8 %, but 40% in patients taking two/three drugs and 48%, respectively). Therefore, a large proportion of patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension had signs and/or symptoms of OSD in at least one eye; but how to diagnose them? In fact,

Table. 1. Dry eye syndrome diagnosis.

Ocular surface disease: Dry eye syndrome	
Test	Characteristics
Ocular Surface Disease Index	> 15
Cornea	Staining of the cornea in the typical interpalpebral area
Conjunctiva	Staining of the conjunctiva in the typical interpalpebral area
Tear film break-up time	< 10 sec
Schirmer test	< 7 mm in 5 min
Osmolarity of tear film	> 316 mOsmol/L

Glaucoma is a chronic disease of the optic nerve, often associated with elevated intraocular pressure (IOP), which can cause an irreversible loss of vision. IOP remains the most clinically important risk factor for developing and/or progressing glaucoma. In fact, international randomised clinical trials have demonstrated that reducing IOP can slow the progression of disease in patients with glaucoma. IOP reduction is most commonly achieved using topical ocular medications [5] but chronic topical IOP-lowering therapy is associated with chronic exposure to “inactive” ingredients, especially preservatives, employed to maintain stability and sterility of the product. Preservatives can be associated with undesirable adverse effects such as allergy, local irritation and inflammation [1]. Benzalkonium chloride (BAK) is the most commonly utilised preservative in ophthalmic preparations and also in IOP-lowering medications. Its effects on the ocular surface have been studied extensively both with in vitro and with in vivo clinical studies. BAK induces apoptosis and increases concentrations

although a variety of diagnostic tests for OSD are in common clinical usage, there is no consensus on which combination of tests should be used to define the disease, either in the clinic or for the purposes of a research protocol. Moreover, it must be remembered that a poor correlation has been found between objective and subjective signs of dry eye disease underlining that patient's self-assessment of dry eye severity may differently relate to objective signs. Authors suggest an easy sequence of ophthalmic examinations that should be performed to glaucoma patients to point out ocular surface alterations in the clinical practice [23].

Prevalence of OSD in glaucoma patients

Over 60 million individuals worldwide suffer from glaucoma, projected to increase to almost 80 million in 2020. Up to 40% of the glaucoma population in the USA requires more than one agent to effectively lower IOP. Ocular surface disease and dry eye syndrome (DES) are present in 15% of the elderly popula-

tion and have been reported in several studies to be more common in patients with glaucoma. Using the ocular surface disease index (OSDI) score, it has been shown that up to 60% of glaucoma patients may have OSD, and both conditions can independently impact quality of life and therapeutic compliance. It has been postulated that multiple, daily exposures of the ocular surface to active compounds and preservatives used in the treatment of glaucoma can worsen the burden of OSD in this population. BAK was one of the first preservatives used in ophthalmic medications introduced in the 1950s and remains the most common ophthalmic preservative today. Its effective antimicrobial properties as a cell wall and cytoplasmic membrane detergent prevent microbial contamination in multidose containers. BAK's cationic quaternary ammonium structure allows it to act as a surfactant by which it has been proposed to promote drug transmission into the anterior chamber. BAK has been under much scrutiny due to its toxic effects on ocular tissues [2, 15]. Recent reviews have demonstrated the large body of literature on effects of BAK on a variety of clinically relevant ocular tissues. Most of the in-vitro literature has studied corneal and conjunctival epithelial cell viability with BAK exposure from 5 - 30 min. BAK-preserved antibiotics have been shown to significantly decrease in the tear film starting at 30 s, thus, challenging the clinical value of the many studies with relatively long exposure times. Polyquaternium-1 (Polyquad) is another quaternary ammonium preservative considered to be less toxic to the ocular surface based on studies examining toxicity to corneal and conjunctival epithelial cells. A newer generation preservative SofZia (Alcon, Fort Worth, Texas, USA) functions as a microbicidal agent through oxidative properties. This ionic buffer solution, comprised of borate, propylene glycol, sorbitol, and zinc chloride, converts to nontoxic byproducts after contact with ocular surface cations. More recently, several formulations of preservative-free glaucoma topical medications have come to market. Preservative-free timolol has been available for several years in the USA and Europe. Preservative-free dorzolamide/timolol combination (Cosopt PF; Merck, Whitehouse Station, New Jersey, USA) and preservative-free prostaglandin analog, tafluprost have recently been released in the United States as well [8]. The concern of ocular surface damage from preservatives, especially BAK, has prompted the shift towards entirely preservative-free medications in single unit dose containers. Initial studies on ocular surface epithelium and preservatives identified abnormal rabbit corneal cell morphology after BAK exposure using electron microscopy. More recent in vivo animal studies on corneal epithelia observed inflammatory cell infiltrates and overall ocular toxicity evaluated by confocal microscopy, scoring greatest in BAK-preserved therapy. Two large multicenter European clinical trials observed the frequency of ocular surface damage in patients on preservative and preservative-free glaucoma drops. The initial French study with over 4000 patients found preservative-free formulations had reduced subjective complaints of irritation and discomfort upon and between instillations, and decreased frequencies of abnormal slit-lamp findings such as hyperemia, follicles, and palpebral signs. This study was extended to more than 9000 European patients with similar findings. The neurotoxic effect of BAK on the ocular surface has been shown in animal and human in-vivo studies. In a mouse model, inflammatory cell infiltrate in BAK exposed eyes was accompanied by significant decreases in stromal nerve fiber density. Recuperation of axonopathy by retaining original nerve patterns and by regeneration of new nerve pat-

terns was seen in the recovery period. Clinical neurotoxicity of BAK to the ocular surface was demonstrated in a study with 84 patients. In the BAK-exposed groups, decreases in corneal sensitivity were detected by esthesiometry and reduction in sub-basal nerves observed by microscopy in comparison to preservative-free patients [3, 14]. Corneal endothelial cells, although, have shown decreased survival in BAK-preserved therapies (travoprost, latanoprost) compared with preservative-free timolol and dorzolamide. This toxicity diminished when therapies were diluted 100-fold, wherein all cell viabilities were more than 80% with the exception of preservative-free dorzolamide (71%). This is consistent with the clinical rarity of endothelial toxicity wherein cells encounter diluted BAK and the suggested association of dorzolamide with corneal decompensation. DNA damage as a molecular mechanism underlying BAK toxicity has been proposed a dose-dependent relationship with single and double-strand DNA breaks. The inflammatory mechanisms of Polyquad were also recently studied. Increases in NF- κ B associated inflammation and mediators IL-6 and IL-8 were seen from Polyquad therapies greater than BAK. In the anterior chamber, inflammation secondary to BAK has recently been demonstrated using a flare meter. In 28 patients, BAK-preserved timolol was administered in one eye and preservative-free timolol in the fellow eye. Flare meter increases were seen in both eyes, greater in the BAK exposed eye. The increases were hypothesized to be secondary to both decreased aqueous humor production from timolol and BAK-induced subclinical inflammation. Although most in-vitro studies demonstrate significant ocular toxicity from BAK and to a lesser degree Polyquad and SofZia, such an effect is not as clear and consistent in clinical trials. Whitson et al. randomized 106 patients from BAK-preserved latanoprost to either BAK-preserved latanoprost, bimatoprost, or SofZia-preserved travoprost for 3 months and found no differences in conjunctival hyperemia and tear-film abnormalities. This was followed by a study wherein 678 patients on BAK-preserved latanoprost with OSD (OSDI \geq 13) were randomized to continue on BAK-preserved latanoprost or switch to travoprost, wherein improvement was only seen in the mild OSDI group but no statistically significant difference when all patients were examined (mild, moderate and severe OSD). Furthermore, a 2012 study with 353 patients on either BAK-preserved travoprost or Polyquad-preserved travoprost were found to have no differences in subjective symptoms, SPK, or conjunctival hyperemia. OSD and glaucoma are both known to affect quality of life. Ocular surface symptoms determined by the Dry Eye Questionnaire five to correlate with a decrease in the ability to perform daily activities, ability to work, and emotional well being. In 61 patients with glaucoma and DES, number of instillations was found to significantly impact quality of life. This was followed by a recent study with 124 patients, half with OSD by OSDI score. This study found that patients with OSD had a poorer quality of life by the GQL-15 scale. The strongest predictors of OSD were daily BAK more than four drops per day and more than two topical glaucoma medications, whereas daily dose BAK more than three drops was an independent predictor of OSDI score. Glaucoma typically results in elevated intraocular pressure and affects the inner structures of the eye. Specifically, abnormalities in the trabecular meshwork of the eye result in impaired drainage of aqueous humor, leading to increased intraocular pressure. This pressure elevation over time leads to damage of the optic nerve. Damage to the optic nerve results in loss of nerve fibers. This leads to loss of peripheral vision and ultimate-

ly to blindness if untreated. Glaucoma is mainly treated by topical medications to lower intraocular pressure. These medications, though meant to lower intraocular pressure by working inside the eye, do interact with the ocular surface when they are instilled. This interaction can be between the actual agent treating the intraocular pressure or the antimicrobial chemical/preservative that is used to keep the drops sterile. Most eyedrops contain preservatives, but in glaucoma, the interaction of these medications with the ocular surface is chronic over many years and could possibly damage the ocular surface [6].

Management of patients with Ocular Surface Disease and Glaucoma

Obviously, treatment of associated diseases of the anterior surface, such as dry eye, blepharitis, allergy and correction of eyelid abnormalities, should be considered in trying to reduce symptoms and signs of OSD. Non-specific treatment of OSD may include non-BAK-preserved tear replacement drops to relieve symptoms. In fact, previous literature has pointed out that when prescribing glaucoma drops to control one disease (glaucoma), ophthalmologists could be exacerbating another (OSD). The OSD is frequent in glaucoma patients and is not only limited to a small sample of allergic patients, but it is more probably due to a direct toxic effect on eye structures [2, 5, 24]. The toxic effect of BAK on the ocular surface has been widely demonstrated in the literature as being time- and dose-dependent, but in 2007 the International Dry Eye Workshop stated that BAK toxic effects might be reversible. BAK-free drugs are less associated with ocular surface symptoms and signs. Several papers have demonstrated that ocular surface signs are more prevalent with BAK-preserved glaucoma medications than with non-BAK-preserved drugs. Moreover, a decrease of all ocular symptoms and signs is observed when preserved eye drops are reduced or changed to preservative free or BAK-free formulations. In a recent paper, we have examined the corneal status after switching from a BAK-preserved to a BAK-free prostaglandin analogue by *in vivo* confocal microscopy. Previously, BAK-preserved treated patients showed an improvement in confocal parameters presenting increased epithelial cells, reduced keratocyte activation, increased number of corneal nerves, decreased number of bead-like formations and nerve tortuosity. Our observations seem to confirm the potential reversibility of toxic effects on ocular surface due to chronic exposure to BAK. When it is not possible to prescribe a BAK-free therapy, it should be considered to add an artificial tear to reduce symptoms and improve signs [4]. The reduction of BAK exposure is therefore mandatory considering that the ocular surface status influences glaucoma patient's specific quality of life and can also impair both adherence to therapy and glaucoma surgery's efficacy. In conclusion, the main aim of a glaucoma specialist is to cure his or her own patients to prevent disease progression but we must also consider the chance to reduce ocular discomfort (OSD) due to a chronic exposure to topical drugs and preservatives. Long-term exposure to BAK should be minimised preferring non-BAK-preserved or BAK-free glaucoma medications, where available, as well as fixed combinations. Also, treatment of associated diseases of the anterior surface may reduce signs; and use of non-BAK-preserved tears may reduce symptoms [7].

Impact of ocular surface disease in glaucoma treatment

The treatment goals for glaucoma are lowering the intra-

ocular pressure and preservation of vision. Topical hypotensive drops are the standard form of therapy which is often associated with some symptoms of toxicity, ocular inflammation, allergy, or OSD. OSD is a common comorbidity in glaucoma patients, and its prevalence with glaucoma increases with age [21]. Use of topical treatment could additionally increase symptoms of OSD mostly due to preservatives added to multidose medication bottles used to reduce the risk of microbial contamination. This toxicity has been particularly associated with BAK, the most commonly used preservative which damages conjunctival and corneal epithelial cells and significantly aggravates OSD symptoms. OSD adversely affects patients' quality of life causing discomfort and problems with vision which in turn may result in noncompliance, lack of adherence, and eventually visual impairment. In the management of glaucoma patients OSD symptoms should not be overlooked. If they are present, topical glaucoma treatment should be adapted by decreasing the amount of drops instilled daily, using BAK-free or preservative-free medication and lubricants if necessary. Awareness of the presence and importance of OSD will in turn improve patients' adherence and compliance and thus ultimately the preservation of long-term vision. Glaucoma is a chronic progressive optic neuropathy usually associated with increased IOP. It is characterised by progressive optic nerve damage and functional defects in the visual field which in the final stage can lead to blindness. Recent reports from the World Health Organization indicate that, of the 37 million people who are currently blind, 4.5 - 5 million people are blind due to glaucoma. Glaucoma is an increasingly common pathology. It is estimated that approximately 60.5 million people worldwide have glaucoma, and it is predicted that the number will escalate to 79.6 million by the year of 2020 mostly due to the rapidly aging population. Its prevalence rate increases with the aging population, namely, in persons older than 40 years, 2.4% have glaucoma, and this further increases to 7% among those older than 70 [8, 13, 16, 22].

Although several risk factors are associated with glaucoma onset and progression, the presence of high levels of IOP is the most important risk factor and the only one that can currently be changed. Therefore, lowering IOP is the most efficient and clinically accepted form of therapy used to avoid deterioration of the optic disc and progression of visual loss and thus preserve vision. Despite advances in laser and surgical treatments, topical hypotensive drops remain the standard form of therapy for glaucoma which, as a chronic disease, requires long-term treatment often with multiple ophthalmic medications. There are four categories of topically administered medications available for the treatment of glaucoma, namely, cholinergic agents, adrenergic agonists, carbonic anhydrase inhibitors, adrenoceptor antagonists, and prostaglandin analogs (PGAs) whose use has shown good efficacy and safety. Whilst topical medication treatment has undeniable advantages and benefits, it also has certain shortcomings particularly concerning its effect on the ocular surface.

Usage of topical agents associated with increased prevalence of OSD in patients with glaucoma

There is ample evidence that the topical agents used to treat glaucoma are associated with an increased prevalence of OSD and the associated typical signs and symptoms of dry eye disease. In addition, because glaucoma and dry eye disease are both associated with increasing age, it is highly likely that patients with glaucoma coincidentally also have dry eye dis-

Table. 2. Role of glaucoma drops to the ocular surface.

Drug class	Systemic side effects	Ocular surface side effects
Nonselective beta-blockers	Decreased heart rate, bradycardia, arrhythmias, exacerbation of heart failure, masking of hypoglycemic symptoms, and depression	Burning, redness, decreased ocular blood flow, and decreased corneal sensation
Alpha-2 agonists	Hypotension, respiratory depression (in infants), central nervous system depression (in infants), sedation, and fatigue	Redness, itching, pupillary dilatation, and lid retraction
Prostaglandin analogs	No significant side effects	Hyperemia, changes in particularly skin pigmentation, changes in iris color, and eye-lash growth
Carbonic anhydrase inhibitors	Allergy, bitter taste, and low blood counts	Stinging, irritation, and red eyes

ease [9]. This discussion reviews the basics of diagnosing and managing OSD. It is good to inquire about symptoms and to ask patients if they have any ocular irritation or consider using a dry eye questionnaire such as the Ocular Surface Disease Index that they can complete in the waiting room before their eye examination. During the slit-lamp examination, it is recommended to look for signs of OSD. One approach is corneal staining with fluorescein. The strip should be wetted and applied to the sclera. A second, readily available diagnostic test is to perform lissamine green staining of the conjunctiva. One can also assess the quantity of the tear film along the lower lid margin and measure tear breakup time. One should not forget to evaluate the patient's eyelids. Meibomian gland dysfunction can cause the tear film to break up due to changes in the lipid layer. A check for neovascularization of the eyelids and abnormal meibum would be very helpful too. Applying gentle pressure on the lid with your finger or a cotton swab will reveal whether the gland expression is clear, thick and opaque, or absent [17]. Also, it is important to consider the lid function, the blink reflex and possible lagophthalmos. Treatment starts with acknowledging patients' symptoms. It should be considered what eye drops the patient is using. Can they eliminate or decrease the exposure to benzalkonium chloride? Can the number of drops the patient needs be decreased? It is also a good practice to ask the patient about over-the-counter drops they may be using, since they can contribute to OSD, especially if they are preserved with benzalkonium chloride. Prescribing artificial tears for regular use can be helpful in some cases. If so, selection of brands that have "soft" preservatives or unit dose preparations without preservatives is recommended. It is helpful to suggest that the patient uses artificial tears every day to keep the ocular surface healthy rather than to wait for the symptoms of OSD to develop [10]. One should bear in mind that not all artificial tears are alike; in addition to the preservative used, they differ in their composition, viscosity, and mechanism of action. If the patient has significant lid disease, warm soaks and lid scrubs can help. If there is an element of exposure, the patient should be instructed to apply before sleep a lubricating gel or ointment. The last is a tear pellet that melts once placed in the inferior cul de sac of the lower eye lid. Another option is Restasis (cyclosporin ophthalmic emulsion), which may improve tear production, but the patient must be informed that several months may elapse before noticeable improvement. Most ophthalmologists try several modalities to treat OSD; for the more severe findings, doctors reported trying five different treatments per year on average. Treating OSD is challenging, trying different approaches to see

what works best for each patient would be helpful. Moreover, when the patient begins to feel better, it may be more likely that they will take the glaucoma medications as prescribed [11, 18].

The success rate of glaucoma filtration surgery is closely related to conjunctival inflammation, and the main mechanism of dry eye disease (DED) is inflammation. The aim of this study was to evaluate the effect of dry eye disease on bleb scar formation after rabbit glaucoma filtration surgery. Sixteen New Zealand white rabbits were randomly divided into control and DED groups. A DED model was induced by twice-daily topical administration of 0.1% benzalkonium chloride drops for three weeks. Ocular examinations were performed to verify the DED model. Surgical effects were assessed, and histologic assessments were performed on the 28th postoperative day. Higher fluorescein staining scores, lower basal tear secretion levels and goblet cell counts, and increased interleukin 1 β (IL-1 β) levels were observed in the DED group. The DED eyes displayed significantly higher intraocular pressure (IOP) on the 14th postoperative day; a smaller bleb area on days 14, 21 and 28; and a shorter bleb survival time. Moreover, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and alpha-smooth muscle actin (α -SMA) levels were significantly increased in the DED group. These results demonstrate that DED promotes filtering bleb scar formation and shortens bleb survival time; these effects may be mediated via IL-1 β [12, 19, 22].

The prevalence of both glaucoma and ocular surface disease, or OSD, is increasing as the population ages. It has been estimated that as many as 20 percent of Americans have some dry-eye symptoms. The prevalence of dry eye increases with age and is most common among postmenopausal women. Often, the presence of one of these disease states contributes to the symptoms or complications of the other. Glaucoma is a frequent complication in patients with severe OSD. In fact, the overall prevalence of glaucoma in these patients is estimated in some studies to be as high as 75 percent. Furthermore, many treatment modalities for OSD, such as topical corticosteroids, contribute to the risk of glaucoma or can exacerbate preexisting glaucoma.

Chronic use of preservative-containing topical ophthalmic products for the treatment of glaucoma can often contribute to the development or worsening of OSD. Many patients with glaucoma have some degree of ocular surface damage. It is estimated that dry eye may be present in approximately 40 percent of glaucoma patients. Glaucoma treatment typically involves the use of one or more topical ophthalmic medications for the reduction of intraocular pressure. These medications

must be used chronically, resulting in high cumulative exposure to potentially toxic preservatives contained in the product formulation [6]. Research demonstrates that significant exposure to glaucoma medications preserved with BAK can produce alterations in tear film function and inflammatory conjunctival infiltrates [1, 3, 21].

Glaucoma Drugs and The Ocular Surface

A common complication of OSD is dry eye, which is often caused by tear instability and hyperosmolarity that create a proinflammatory condition. In fact, recent evidence indicates that a hyperosmolar environment is itself proinflammatory. Although the causes of dry eye are numerous, they tend to share several common characteristics. Dry eye is a condition of abnormal or insufficient tears. This induces a state of reduced tear clearance and increased osmolarity, causing ocular irritation. Irritation leads to the release of proinflammatory cytokines that cause inflammation and eventual damage to ocular structures such as the corneal epithelium. Not only does this produce discomfort and visual degradation, it also decreases the ability of glycocalyx, present on epithelial cell membranes, to bind mucins onto the corneal surface, increasing tear film instability. Improper tear spreading or an increase in tear evaporation rate results in direct exposure of the ocular surface, compounding dry eye complications [23].

Dry eye may also result from the use of medications that cause abnormal or insufficient tear production, meibomian gland disease and/or mucin abnormalities, or a decrease in the tear film breakup time (TBUT) to less than the rate of blinking. Common manifestations of dry eye include burning, itching, watery eyes, irritation, and redness. Many of these are exacerbated by a confluence of environmental and behavioral factors, such as climate, humidity and visual attentiveness [19]. When patients experience these symptoms, often accompanied by inflammation, they may seek relief by using over-the-counter artificial tears. However, artificial tears contain many of the same potentially toxic preservatives that can, over time, aggravate the symptoms of OSD. Cumulatively, these factors may lead to epithelial cell damage that causes further discomfort and visual degradation. Despite its high prevalence, OSD is an underappreciated problem in the glaucoma population. The lack of awareness may be due to practitioner distraction by other patient problems, lack of time in busy clinical practice, unfamiliarity with the problem and its consequences, or other factors. Nonetheless, it is important for the eye care provider, who often serves as the first option for patients seeking treatment for ocular discomfort, to screen vigilantly for OSD in patients who are at risk. Ophthalmic preservatives help prevent bacterial contamination and prolong shelf life by limiting biodegradation and maintaining drug potency. All multidose ophthalmic preparations are mandated by the U.S. Food and Drug Administration and the U.S. Pharmacopoeia to contain a preservative to maintain a nonhazardous level of contamination. When used chronically, however, preservatives can disrupt the precorneal tear film and lead to damage to the epithelial surface, cornea, and conjunctiva and worsening of OSD and its symptoms. Benzalkonium chloride is the most common preservative used in commercially available eye drops [18]. A quaternary ammonium compound with cationic surfactant properties, BAK acts on microorganisms by altering the permeability of cell membranes and causing the lysing of

cytoplasmic contents. It is both bacteriostatic and bacteriocidal, prevents bacterial, fungal, and amoebal growth, and inhibits bottle contamination and colonization with active pathogens of ocular infection. By preventing decomposition of the active ingredients at both room and elevated temperatures, BAK also acts as a preservative. It is non-selective in its effect on cell membranes and, therefore, may affect permeability of human cell membranes. It has also been shown to enhance corneal penetration of some drugs by causing a separation of the epithelial cells [12, 24].

While BAK in an ophthalmic product's formulation engenders several positive attributes, it can also cause dose-dependent detrimental effects on healthy ocular tissue. At a BAK concentration of 0.0001 percent, arrest of cellular growth takes place [3]. A BAK concentration of 0.01 percent induces cellular apoptosis of corneal cells, and at a concentration of 0.05 to 0.1 percent, necrosis occurs. Short-term exposure to BAK alters the precorneal mucin, which is important in maintaining the integrity of the tear film [14]. BAK reduces TBUT. This effect contributes to dry eye, reduces the rate of removal of other noxious substances, and counteracts the protective effects of tears to the cornea. Particularly with chronic exposure, BAK also decreases the integrity of epithelial cells, compromising the epithelial barrier and impairing the rate of corneal and conjunctival healing. An increase in epithelial holes, a loss of peripheral microvilli, and a noticeable wrinkling of corneal surface cells are observed after BAK dosing. In addition, BAK lowers the density of goblet cells in the conjunctival epithelium. This action contributes to chronic, subclinical inflammation, immune cell and fibroblast deposits, and cytokine release. BAK also augments the accumulation of inflammatory markers in the trabecular meshwork, contributing to fibroblastic changes. Furthermore, evidence suggests a possible correlation between BAK and cataracts, as reported in three large, randomized controlled trials [18]. Finally, in addition to cytotoxicity, preservatives can induce hypersensitivity, or allergic, reactions. Although there is increasing evidence that chronic exposure to BAK may have deleterious effects, it is still the most commonly used preservative in commercially available ophthalmic products. Glaucoma products contain different concentrations of BAK. The cumulative exposure to BAK can exacerbate OSD, particularly in glaucoma patients. In fact, long-term use of ophthalmic preparations for the treatment of glaucoma has been associated with toxic and inflammatory changes of the ocular surface. Furthermore, patients with dry eye may not produce sufficient tears to dilute the effects of a toxic preservative on the corneal surface. It has been demonstrated that BAK affects corneal, conjunctival, and trabecular integrity, and may contribute to the development of cataracts. Furthermore, BAK may also predispose a patient to a greater risk of trabeculectomy failure a surgical treatment option for the management of glaucoma. Finally, toxicity of topical ophthalmic medications may compromise the healing of wounds from other direct or indirect sources [23]. Because of their potent efficacy, prostaglandins are a mainstay in the treatment of glaucoma. Of these analogues, latanoprost contains 0.02% BAK, the highest concentration among the commercially available prostaglandins. Studies indicate there are BAK dose-dependent conjunctival and corneal epithelium toxicities that clinicians will need to take into consideration when using this agent in their glaucoma patients, especially in those who have OSD. J.M. Guenoun and colleagues have shown that latanoprost

produces a significant decrease in conjunctival epithelial cell membrane integrity and a significant increase in apoptosis when compared to another prostaglandin analogue containing 0.005% BAK. Richard Yee, MD, and colleagues have reported that latanoprost causes significantly more cell death of human corneal epithelial cells when compared to travoprost without BAK. Considering the role of latanoprost in the management of glaucoma, a BAK-free alternative would be desirable to minimize the issues associated with chronic exposure. Several aspects of glaucoma therapy may exacerbate the problems associated with BAK exposure. For example, topical ophthalmic treatment for glaucoma is chronic; these medications must be used daily to realize the maximal benefit. Research demonstrates that longer BAK exposure increases corneal epithelial cell lysis [11]. Furthermore, patients with glaucoma are often using multiple topical eye drops to treat the disease and its symptoms. These factors will likely increase their regular exposure to BAK. Other considerations that may influence corneal toxicity include: concentration of BAK in the ophthalmic drops selected for treatment; the number of drops used per dose and per day; the formulation of the preparation; the concentration of the active ingredient; patient age (older patients are more likely to suffer from dry eye and OSD); concomitant disease states that require treatment with other topical ophthalmic preparations; the pH of the eye drops selected for treatment; and contact lens use, as soft contact lenses have the ability to absorb many topical products and prolong their effects. Exposure to BAK, and its associated adverse effects, may also be exacerbated if the patient is using other preservative-containing ophthalmic products for other indications such as allergies, infection, or surgery. The collective effects of these adverse consequences may lead to decreased patient compliance and exacerbation of OSD. All factors considered, though BAK has served as an effective preservative, the accumulating evidence indicates that it may be time to seek out alternatives for use in products for the treatment of chronic ocular diseases [18, 22, 23].

Alternatives and Potential Solutions for treatment of patient with concomitant disorder - glaucoma and ocular surface disease

Therapy for OSD and dry eye includes nonpharmacological actions such as modification of environmental and behavioral aggravators and the use of artificial tears. Unfortunately, these measures are often insufficient or inconvenient for many patients, and other treatment options, such as a topical immunomodulator or punctal occlusion, become necessary in patients with moderate to severe disease. On the basis of the evidence presented above, one goal, then, is to reduce exposure to BAK. To accomplish this, topical medications must be formulated with either no preservative or a preservative other than BAK [6]. One currently available option to address the problems posed by BAK is preservative-free products. For example, preservative-free artificial tears, are available in unit-dose containers. For the treatment of glaucoma, a preservative-free timolol formulation is also available in unit-dose containers. The use of preservative-free products requires production, use, and disposal of single-use vials. For many patients, one multidose vial is a much more convenient alternative to several preservative-free unit-of-use vials, which may become cumbersome, especially for those medications requiring multiple administrations per day. Another potential solution to the BAK problem is a product that uses a novel ionic buffer preservation system. Upon contact with

the eye, the preservation system becomes inactive, providing a preservative-free solution for dry-eye patients. For glaucoma therapy, there is medication, which is a brimonidine tartrate formulation that uses purite as a preservative. A prostaglandin alternative to xalatan, a new formulation of travoprost. This product uses the preservative system and should be available for clinical use in the near future. A recent multicenter trial has shown that Travatan is equally efficacious and associated with a lower rate of patient-reported hyperemia compared to the commercially available Travatan solution, which is preserved with BAK. Finally, if tears or non-BAK formulated products cannot address the problem adequately, then another alternative is laser or incisional surgery for glaucoma treatment. However, many of these patients may end up on glaucoma medication. The decision regarding what is the appropriate strategy should carefully consider the patient's individual needs as related to control of glaucoma and ocular surface disease. The problems associated with the use of BAK have driven clinicians to seek alternatives, particularly among glaucoma patients with OSD. Community eye-care providers, who are potentially the first-line in recognition of OSD and the problems associated with BAK, should be aware of the needs of these patients. The clinician should attempt to identify patients with particular risk factors and signs or symptoms of OSD. Such patients include the elderly and those chronically using many BAK-containing products. Newly developed BAK-free medications offer an excellent alternative for the treatment of glaucoma, especially in those patients with OSD or with multiple eye-drops. Hopefully, these products will contribute to a new, safer, BAK-free era in the medical management of glaucoma [7, 19, 22].

Conclusion

Many patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension had signs and/or symptoms of ocular surface diseases in at least one eye. The prevalence of both glaucoma and ocular surface disease, or OSD, is increasing as the population ages. The severity of OSD symptoms is positively correlated to the number of IOP-lowering medications used. Results show a significantly higher prevalence of glaucoma in patients with severe OSD. This information warrants increased attention to treatment and management of OSD and concurrent glaucoma. There is clinical evidence that the number of medications, their prolonged use, and the total BAK exposure are risk factors to develop OSD in patients with glaucoma. To prevent OSD onset, BAK exposure and the number of topical medications should be reduced. Glaucoma and ocular surface disease are often concomitant disorders, because OSD is the consequence of a tear film dysfunction that may lead to several conditions.

The clinician should attempt to identify patients with particular risk factors and signs or symptoms of OSD, having also glaucoma for better results in management of glaucoma treatment and OSD.

References:

1. American Optometric Association. Care of the patient with ocular surface disorders. 2nd ed. St. Louis (MO): April 2003. Available from: <http://www.aoa.org/documents/CPG-10.pdf>.
2. Arici MK, Arici DS, Topalkara A, Guler C. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. Clin Experiment Ophthalmol 2000; 28:113-7.
3. Baudouin C, de Lunardo C. Short term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy

- volunteers. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:39-42.
4. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: Human and animal studies. *Ophthalmology* 1999; 106:556-63.
 5. Brandt JD. Does benzalkonium chloride cause cataract? *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 892-3.
 6. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1446-54.
 7. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1437-45.
 8. Cha SH, Lee JS, Oum BS, Kim CD. Corneal epithelial cellular dysfunction from benzalkonium chloride (BAK) in vitro. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; 32:180-4.
 9. Chung SH, Lee SK, Cristol SM, Lee ES, Lee DW, Seo KY, et al. Impact of short-term exposure of commercial eye drops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis* 2006; 12:415-21.
 10. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, Bauchet A, Feltmann G, Baudouin C. Effects of BAK on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:619-30.
 11. Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, Pauly A, et al. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:2444-50.
 12. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1268-79.
 13. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003; 12:486-90.
 14. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:701-13.
 15. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A; Barbados Eye Studies Group. Risk factors for incident nuclear opacities. *Ophthalmology* 2002; 109:1303-8.
 16. Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005; 31:186-93.
 17. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004; 23:490-6.
 18. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:418-23.
 19. Rodeheaver D, Griffin J, Hendrix C, et al. Pre-clinical evaluation of a novel artificial tear (AT) for dry eye. Presented at: 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film, Ocular Surface and Dry Eye Syndromes: Basic Science and Clinical Relevance; November 17-20, 2004; Fajardo, Puerto Rico.
 20. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:318-26.
 21. Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR. Epidemiology of dry eye syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506:989-98.
 22. Tsai JH, Derby E, Holland EJ, Khatana AK. Incidence and prevalence of glaucoma in severe ocular surface disease. *Cornea* 2006; 25:530-2.
 23. Yee RW, Norcom EG, Zhao XC. Comparison of the relative toxicity of travoprost 0.004% without BAK and latanoprost 0.005% in an immortalized human cornea epithelial cell culture system. *Adv Ther*. In press.
 24. Yu JY, Wu E, Kahook MY, Noecker RJ. Assessment of prevalence of dry eye among glaucoma patients. Poster accepted for presentation at American Academy of Ophthalmology. November 11-12, 2006; Las Vegas, NV.

Как местная гипотензивная терапия глаукомы влияет на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза»?

¹Абышева Л.Д., ²Авдеев Р.В., ³Александров А.С., ⁴Арапиев М.У., ⁵Бакунина Н.А.,
³Баранова Н.А., ⁶Басинский А.С., ⁷Брежнев А.Ю., ⁸Газизова И.Р., ⁹Галимова
 А.Б., ^{3,10}Гапонько О.В., ¹¹Гарькавенко В.В., ¹²Гетманова А.М., ³Городничий В.В.,
¹³Гусаревич А.А., ¹⁴Дорофеев Д.А., ¹⁵Жаворонков С.А., ¹⁶Завадский П.Ч., ³Захарова
 М.А., ⁷Захидов А.Б., ^{18,19}Зверева О.Г., ²⁰Исаков И.Н., ²¹Каримов У.Р., ³Кондракова
 И.В., ^{3,10}Куроедов А.В., ²²Ланин С.Н., ⁴Ловпаче Дж.Н., ²³Лоскутов И.А., ²⁴Молчанова
 Е.В., ²⁵Нагорнова З.М., ²⁶Онуфрийчук О.Н., ²⁷Петров С.Ю., ²⁸Рожко Ю.И., ²⁵Селезнев
 А.В., ¹Таштитова Л.Б., ²⁹Хохлова А.С., ³⁰Шапошникова И.В., ³¹Шахалова А.П.

¹КазНИИ ГБ, Алматы, Казахстан; ²БОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; ³ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва; ⁴ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца, Москва; ⁵ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, Москва; ⁶ООО Офтальмологический центр проф. Басинского С.Н., Орел; ⁷ФГБОУ ВО КГМУ, Курск; ⁸ФГБУ «СЗФМИЦ» МЗ РФ, Санкт-Петербург; ⁹ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ, Уфа; ¹⁰ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; ¹¹ГОУ ВПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; ¹²ГАУЗ «Брянская областная больница №1», Брянск; ¹³НУЗ «Дорожная клиническая больница» ОАО «РЖД», Междорожный центр Микрохирургии глаза, Новосибирск; ¹⁴ГБУЗ ОКБ №3, Челябинск; ¹⁵ГБУЗ Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова, Москва; ¹⁶ИМФУП «Медицинский центр «Новое зрение», Минск, Беларусь; ¹⁷Клиника микрохирургии глаза ЧП «SAIF OPTIMA», Ташкент, Узбекистан; ¹⁸ГАУЗ РКОБ МЗРТ, Казань; ¹⁹ГБОУ ДПО КГМА, Казань; ²⁰АО «НЗРМК им. Н.Е. Крюкова», Новокузнецк; ²¹Сырдарьинская областная офтальмологическая больница, Гулистан, Узбекистан; ²²КГБУЗ ККОКБ им. П.Г. Макарова, Красноярск; ²³Научно-клинический Центр ОАО РЖД, Москва; ²⁴ГБОУ ВПО ГМА, Омск; ²⁵ГБОУ ВПО ИвГМА, Иваново; ²⁶ГБУЗ ДЦ №7 (глазной), Санкт-Петербург; ²⁷ФГБНУ НИИ ГБ, Москва; ²⁸ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ, УО ГомГМУ, Гомель, Беларусь; ²⁹ФГБОУ ВО ТГМУ, Владивосток; ³⁰КОЦ «Хорошее зрение», Кемерово; ³¹ЦЛКЗ «Тонус Амарис», Нижний Новгород

As a local hypotensive glaucoma therapy affects the development and progression of the dry eye syndrome?

¹Abysheva L.D., ²Avdeev R.V., ³Alexandrov A.S., ⁴Arapiev M.U., ⁵Bakunina N.A.,
³Baranova N.A., ⁶Basinsky A.S., ⁷Brezhnev A.Yu., ⁸Gazizova I.R., ⁹Galimova
 A.B., ^{3,10}Gapon'ko O.V., ¹¹Garkavenko V.V., ¹²Getmanova A.M., ³Gorodnichy V.V.,
¹³Gusarevitch A.A., ¹⁴Dorofeev D.A., ¹⁵Zhavoronkov S.A., ¹⁶Zavadsky P.Ch., ³Zakharova

M.A., ¹⁷Zakhidov A.B., ^{18,19}Zvereva O.G., ²⁰Isakov I.N., ²¹Karimov U.R., ³Kondrakova I.V.,
^{3,10}Kuroyedov A.V., ²²Lanin S.N., ⁴Lovpache Dzh.N., ²³Loskutov I.A., ²⁴Molchanova E.V.,
²⁵Nagornova Z.M., ²⁶Onufriychuk O.N., ²⁷Petrov S.Yu., ²⁸Rozhko Yu.I., ²⁵Seleznev A.V.
¹Tashtitova L.B., ²⁹Khohlova A.S., ³⁰Shaposhnikova I.V., ³¹Shahalova A.P.

¹Scientific State Ophthalmology Institute, Almaty, Kazakhstan; ²Burdenko State Medical Academy, Voronezh; ³Mandryka Central Clinical Hospital, Moscow; ⁴Helmholtz State Research Ophthalmology Institute, Moscow; ⁵Pirogov City State Clinical Hospital №1, Moscow; ⁶Prof. Basynsky Private Ophthalmology Center, Ltd., Orel; ⁷State Medical University, Kursk; ⁸North-West Federal Medical and Research Center, Saint-Petersburg; ⁹All-Russian Eye and Plastic Surgery Center, Ufa; ¹⁰Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ¹¹Voyno-Yasenetsky State Medical University, Krasnoyarsk; ¹²Regional Eye Hospital, Bryansk; ¹³Regional Reil-Road Clinical Hospital, Novosibirsk; ¹⁴Regional Ophthalmology Clinical Hospital №3, Chelyabinsk; ¹⁵Filatov City Hospital №15, Moscow; ¹⁶Medical Center «New Vision» Minsk, Belarus; ¹⁷Ophthalmosurgery Medical Center «SAIF-OPTIMA», Tashkent, Uzbekistan; ¹⁸Region Clinical Ophthalmology Hospital, Kazan; ¹⁹State Medical Academy, Kazan; ²⁰Kryukov's Hospital, Novokuznetsk; ²¹Region Ophthalmology Hospital, Gulistan, Uzbekistan; ²²Makarov Ophthalmology Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ²³Russian Railways Clinical and Research Medical Center, Moscow; ²⁴State Medical Academy, Omsk; ²⁵State Medical Academy, Ivanovo; ²⁶Ophthalmic Diagnostic City Center №7, Saint-Petersburg; ²⁷Scientific and Research State Ophthalmology Institute, Moscow; ²⁸State Hospital, Gomel, Belarus; ²⁹Pacific State Medical University, Vladivostok; ³⁰Medical Clinical Center «Good Vision», Kemerovo; ³¹Medical Clinical Center «Tonus Amaris», Nizhny Novgorod

Резюме

Цель: Определить характеристики возникновения и прогрессирования синдрома «сухого глаза» (ССГ) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в зависимости от стадии заболевания, режимов лечения и возраста пациентов.

Материал и методы: В итоговый протокол комбинированного аналитического многоцентрового когортного исследования, проведенного в январе-мае 2016 года были включены данные 530 человек (866 глаз; женщин - 330, 62,3%, мужчин - 200, 37,3%). Основную группу составили 398 пациентов, страдающих ПОУГ, группу сравнения - 132 человека без признаков глаукомного процесса. Офтальмологическое обследование включало измерением тонометрического уровня ВГД (по Маклакову, грузом 10 гр.), исследование морфометрических и функциональных показателей. Специальные пробы и тесты для оценки наличия и степени выраженности ССГ включали определение времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и определение величины суммарной слезопродукции (тест Ширмера), окраску витальным красителем лиссаминовым зеленым, определение индекса патологии поверхности глаз.

Результаты: Установлено, что среди лиц, больных глаукомой в сравнении с показателем в общей популяции, в возрастных группах 50 - 60, 61 - 70 и 71 - 80 лет клинические проявления ССГ встречаются на 9,5%, 27,8% и 5,2% чаще, соответственно. Стабильность прероговичной слезной пленки во всех возрастных категориях у больных с глаукомой была статистически значимо меньше, чем у лиц группы сравнения ($p < 0,05$). Результаты теста Ширмера были ниже у глаукомных больных по сравнению с контрольной группой в целом, с достижением статистически значимых различий в возрастных подгруппах 40 - 50 лет и 60 - 70 лет ($p < 0,05$). Частота и степень выраженности поврежденной эпителии бульбарной конъюнктивы и роговицы, определяемые при использовании витального красителя лиссаминового зеленого, у лиц на фоне медикаментозной терапии глаукомы была выражена сильнее ($p < 0,05$). Не установлено корреляции между степенью выраженности проявлений ССГ по результатам «классических» тестов (Ширмера и ВРСП) и стадией глаукомы. Степень выраженности объективных симптомов ССГ зависит от режима медикаментозной терапии. Наибольшее угнетение показателей слезопродукции и стабильности прероговичной слезной пленки характерно для максимальных режимов (2 и

более препаратов), сопровождающихся наибольшей кратностью инстилляций в течение суток. Интенсивность жалоб на этапе финального обследования прямо пропорциональна длительности медикаментозной терапии глаукомы.

Заключение: Необходимо учитывать возможные перспективы развития и прогрессирования ССГ при планировании стратегии медикаментозного лечения глаукомы. Это позволит минимизировать степень дискомфорта, улучшить качество жизни и комплаентность данной категории больных и, в конечном итоге, обеспечить более качественную и эффективную терапию основного заболевания.

Ключевые слова: глаукома, синдром «сухого глаза», патология глазной поверхности, режимы назначений.

Abstract

Purpose: To determine the characteristics of dry eye syndrome (DES) onset and progression in patients with primary open angle glaucoma (POAG), depending on the disease stage, treatment regimens and patient age.

Patients and methods: The final protocol of combined analytical multicenter cohort study conducted from January to May 2016 included data from 530 persons (866 eyes): 398 patients with POAG and 132 normal age-matched individuals. Ophthalmic examination to verify glaucoma diagnosis included tonometry, morphometric analysis (optical coherence tomography), functional visual field loss analysis (Humphrey perimetry, HFA). DES diagnostic tests included tear film break-up time test (TBUT), Schirmer's test, lissamine green staining and ocular surface disease index (OSDI) test.

Results: Prevalence of DES among glaucoma patients aged 50 - 60, 61 - 70 and 71 - 80 years old was 9,5%, 27,8% and 5,2% higher than in control groups of the same age, respectively. Both Schirmer test and TBUT values were significantly lower in glaucoma patients than in the control group ($p < 0,05$). Frequency and severity of conjunctival and corneal epithelium damage, detected by lissamine green staining, were more expressed in medically treated glaucoma eyes ($p < 0,05$). No correlation was found between the severity of the DES clinical features and glaucoma stage according to the results of the «classic» tests (Schirmer and TBUT). The severity of objective DES symptoms depends on the medical treatment regimen. Significantly lower tear production and tear film stability were associated with the most intensive treatment regimens (combination treatment using 2 and more components) characterized by maximum amount of instillations per day. Symptoms of ocular irritation consistent with DES and their impact on vision-related functioning were more severe in patients with long duration of treatment.

Conclusion: Ophthalmologist must take into account the possible onset and progression of DES when they plan glaucoma medical treatment strategy. This will minimize the degree of discomfort, improve quality of life and compliance of these patients and, ultimately, provide better and more effective treatment of glaucoma.

Key words: glaucoma, dry eye syndrome, ocular surface disease, treatment regimen.

Более 60 миллионов человек во всем мире страдают от глаукомы, и согласно многочисленным прогнозам, эта цифра увеличится почти до 80 миллионов к 2020 году [1]. По данным ряда исследований до 40% больных глаукомой используют более одного лекарственного препарата для достижения компенсации внутриглазного давления (ВГД) [2]. Местная гипотензивная терапия, являющаяся единственной доказанной эффективной стратегией лечения заболевания, нередко ассоциируется с симптомами воспаления, аллергическими реакциями, нарушением прероговничной слезной пленки и другими разнообразными клиническими проявлениями ССГ, объединяемыми в настоящее время термином «патология глазной поверхности». В течение последних десятилетий XX века глаукома и ССГ, негативно влияющие на качество жизни больных, явно перешагнули медицинские рамки и стали рассматриваться как социально-экономические проблемы, что накладывает на специалистов обязательства перед пациентами не только по прогнозированию течения и возможных вариантов исходов, но также по оценке стоимости лечения [3, 4]. Сведения о распространенности ССГ среди глаукомных пациентов многочисленны, но весьма неоднородны [5, 6]. Основным фактором развития ССГ у больных с ПОУГ считается длительное воздействие на эпителий глазной поверхности и функцию железистых клеток конъюнктивы офтальмогипотензивных глазных капель, при этом отсутствуют убедительные доказательства патогенетической связи непосредственно глаукомного процесса с развитием ССГ [7, 8].

Цель

Цель данной работы - определить характеристики возникновения и прогрессирования ССГ у пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии заболевания, режимов лечения и возраста пациентов.

Материал и методы

В итоговый протокол комбинированного аналитического многоцентрового когортного исследования, проведенного в период с января по май 2016 года на 31 научно-клинической базе 4 (четырёх) стран (Беларусь, Казахстан, Россия, Узбекистан), были включены данные 530 человек (866 глаз; женщин - 330, 62,3%, мужчин - 200, 37,3%), что составило 94,3% от общего числа полученных исследователями анкет. Исключенные анкеты содержали ошибки вследствие дублирования данных и неверной трактовки критериев включения/исключения. Основную группу составили 398 пациентов, страдающих ПОУГ, группу сравнения - 132 человека без признаков глаукомного процесса. Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии Google и Microsoft (обе - США) с предварительной кодировкой результатов, для исключения нарушения норм действующего законодательства. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием.

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

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии

с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Стадия глаукомы на момент первичного диагностирования заболевания устанавливалась по данным медицинской документации (на основании данных тонометрии, офтальмоскопии и разных видов периметрии). На момент включения в исследование производилась дополнительная документальная верификация стадии заболевания, согласно действующей классификации глаукомы с дополнительным измерением тонометрического уровня ВГД (по Маклакову, грузом 10 гр.), исследованием морфометрических и функциональных показателей. Все клинические исследования, подразумевающие измерение офтальмотонуса, на момент включения в исследование производились в интервале от 9 до 12 часов утра. Степень компенсации офтальмотонуса была рассчитана согласно официальным рекомендациям Российского глаукомного общества об оптимальных характеристиках верхних границ офтальмотонуса у больных глаукомой на фоне лечения [9, 10].

Специальные пробы и тесты для оценки наличия и степени выраженности ССГ включали определение времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и определение величины суммарной слезопродукции (тест Ширмера), окраску витальным красителем лиссаминовым зеленым (с оценкой по шкале Oxford), определение индекса патологии поверхности глаз (Ocular Surface Disease Index, OSDI). Инвазивные исследования глазной поверхности производились в течение одного исследования, с интервалами от 15 минут и более

Критерии включения и исключения

Критерии включения в основную группу: пациенты европеоидной расы с начальной, развитой или далекозашедшей стадиями ПОУГ с длительностью заболевания не менее 6 месяцев на момент финального осмотра; возраст пациентов от 40 до 89 лет (молодой, пожилой и старческий возраст, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2012 года, www.who.int/ru); клиническая рефракция $\pm 6,0$ диоптрии и астигматизм $\pm 3,0$ диоптрии. На момент финального обследования пациенты могли получать любую антиглаукомную гипотензивную терапию или не получать ее по причине удачно выполненной антиглаукомной операции.

Критерии исключения: пациенты с любой другой формой ПОУГ и клинической рефракцией, нежели указано выше; выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических или периметрических методов исследования, или приводящие к неправильной трактовке их результатов; пациенты с любыми другими заболеваниями сетчатки (например, возрастная макулодистрофия, сухая форма - начиная со второй стадии, по классификации AREDS (2001), состояния после окклюзий и осложнений диабетической ретинопатии, макулодистрофия, влажная форма, в том числе, на фоне интравитреальных инъекций препаратами-ингибиторами ангиогенеза и др.); пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, затрудняющими проведение тонометрии; пациенты после проведенной интракапсулярной экстракции катаракты, «классической» экстракапсулярной экстракции катаракты или факоэмульсификации, прошедших с осложнениями (например, частичная потеря стекловидного тела, в том

числе, и в случае наличия послеоперационного астигматизма более $\pm 3,0$ диоптрий); пациенты с любой формой отслойки сетчатки (оперированная или неоперированная); пациенты с общими (системными) заболеваниями, требующими гормональной терапии, как это принято согласно методики проведения клинических исследований - <https://clinicaltrials.gov/>

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов и обсуждением двумя другими исследователями в независимом режиме. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm m$, где M - среднее значение, m - стандартная ошибка среднего значения. Распределение количественных параметров приведено в соответствии с W -критерием Шапиро-Уилка. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате $Me (Q25\%; Q75\%)$, где Me - медиана, а $Q25\%$ и $Q75\%$ - квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t -критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок - Z -аппроксимация U -критерия Манна-Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z -аппроксимация T -критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H -критерий Краскела-Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $< 0,05$.

Результаты

На момент финального обследования средний возраст пациентов основной группы составил 68,45 (62,7; 74,5) лет, в группе сравнения - 60,9 (52,00; 68,8) лет ($p < 0,001$). Гендерных различий в основной и контрольной группе не установлено (Табл. 1). Возраст пациентов с глаукомой на момент диагностирования заболевания составил 63,60 (57,20; 69,20) года, средняя длительность заболевания - 4,00 (2,00; 6,60) года.

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

Одним из ключевых моментов, определяющих выбор стартовой медикаментозной терапии глаукомы и влияющих на коррекцию и смену гипотензивного режима, является, наряду с морфофункциональными характеристиками зрительного анализатора, уровень офтальмотонуса и его соответствие рекомендованным значениям. В свою очередь это прямо или косвенно может определять интенсивность негативного воздействия медикаментов на прероговичную слезную пленку, а значит, на особенности формирования картины ССГ. Предыдущими исследованиями неоднократно демонстрировалось, что на момент обнаружения болезни уровень ВГД статистически достоверно варьирует, в зависимости от стадии заболевания [11 - 23]. Уровень ВГД на момент обнаружения глаукомы в настоящем исследовании также достоверно отличался в зависимости от стадии (от

Табл. 1. Возрастные характеристики пациентов с глаукомой и здоровых обследуемых на момент проведения финального обследования, М±m, Me (Q25%; Q75%), годы, n=530.

Группы	Пациенты с глаукомой, n=398	Группа сравнения, n=132	Статистическая достоверность, p/Н
Мужчины, n=200	68,16±0,60 68,50 (63,05; 73,85); n=156	61,57±1,72 61,75 (52,65; 67,55); n=44	p<0,001 U=3,883
Женщины, n=330	68,13±0,57 68,30 (62,30; 75,40); n=242	60,95±1,20 60,65 (51,55; 68,80); n=88	p<0,001 U=5,333
Статистическая достоверность, p/Н	p=0,799 U=0,255	p=0,787 U=-0,270	
Всего n=530	68,14±0,42 68,45 (62,7; 74,5); n=398	61,16±0,42 60,90 (52,00; 68,8); n=132	p<0,001 U=6,632

27 до 30 мм рт.ст., p<0,001), на фоне проводимого лечения к моменту финального обследования офтальмотонус статистически значимо снизился (p<0,001). Однако, исходя из рекомендованных в «Национальном руководстве по глаукоме для практикующих врачей» значений офтальмотонуса в зависимости от стадии заболевания [10], доля лиц с достигнутыми «целевыми показателями» составила для начальной глаукомы 95,9%, для развитой - 74,1%, для далекозашедшей - лишь 36,0%.

На момент финального исследования у всех пациентов с глаукомой использовалось 44 различных режима лечебных мероприятий, которые состояли из одного или нескольких компонентов: бета-адреноблокаторы, аналоги простагландинов, ингибиторы карбоангидразы, м-холинимиетики в виде глазных капель; лазерное (трабекулопластика) или хирургическое (синустрабекулэктомия) лечение в анамнезе.

Анализ функциональных показателей слезы показал, что у лиц основной группы значения изучаемых параметров были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. Учитывая исходные различия в возрастных характеристиках лиц с ПОУГ и в группе сравнения, возраст-ассоциированный характер ССГ, а также целью корректного сравнения количественных и качественных показателей все пациенты были разделены на возрастные подгруппы по декадам жизни (40 - 50 лет, 51 - 60 лет и т.д.).

Показатель суммарной слезопродукции (тест Ширмера) у пациентов с глаукомой был снижен в сравнении с лицами без признаков заболевания (12,4±0,28 и 15,58±0,45 мм, соответственно). Подобная закономерность прослеживалась во всех возрастных группах, достигая статистически значимых различий у лиц 40 - 50 лет и 60 - 70 лет (p<0,05) (Рис. 1). Различия между основной и контрольной группами сохранялись как среди мужчин, так и среди женщин после стратификации исследуемых групп по полу, при этом внутри групп гендерных различий по результатам теста Ширмера не отмечено (p>0,05).

Среднее значение времени разрыва слезной пленки (ВРСП) у пациентов с глаукомой также оказалось сниженным в сравнении с показателем в контрольной группе (7,34±0,15 и 9,86±0,29 с, соответственно). Во всех возрастных подгруппах различия были статистически значимы (Рис. 2).

Одним из тестов, направленных на объективизацию

диагностики роговично-конъюнктивального ксероза, является использование витальных красителей (флюоресцеина натрия, бенгальского розового, лиссаминового зеленого). Степень тяжести эпителиопатии, ассоциированной с ССГ, оценивается в баллах и позволяет количественно оценить степень выраженности повреждения. Важной диагностической особенностью лиссаминового зеленого является то, что он окрашивает главным образом клетки с поврежденной мембраной и/или безжизненные клетки, являясь наиболее информативным диагностическим красителем. Как видно из Табл. 2, интенсивность окрашивания в обеих изучаемых группах увеличивается с возрастом, при этом выявляемая степень тяжести поражения статистически значимо выше во всех возрастных группах за исключением лиц 40 - 50 лет.

Еще одним интегральным показателем, который признан стандартизированным документом и разработан для оценки субъективного состояния глазной поверхности и степени выраженности ССГ, служит опросник OSDI (англ. Ocular Surface Disease Index, индекс заболевания глазной поверхности). Согласно результатам исследования, симптомы зрительного дискомфорта, характерные для ССГ, чаще встречались у пациентов с глаукомой в каждой из возрастных групп, достигая статистической значимости у лиц 40 - 50, 51 - 60 и 61 - 70 (Рис. 3).

Любопытными представляются результаты анализа частоты встречаемости жалоб, характерных для ССГ, у лиц различного возраста. В общей популяции (контрольная группа) этот показатель имеет возраст-ассоциированный характер, достигая максимума у лиц старше 80 лет (87,5% опрошенных), что соотносится с представлениями о прогрессирующем ухудшении состояния прероговичной слезной пленки, как проявлении физиологического старения. А вот среди глаукомных больных наиболее часто подобные жалобы предъявляют лица в возрасте 40 - 50 лет (88,9% больных), значительно превосходя результаты в более старших возрастных группах. В последующих декадах жизни динамика данного показателя приобретает привычный возраст-зависимый вид. В целом, доля лиц, с признаками ССГ, имеющих глаукому, более чем на 23% превышает результат в группе сравнения (Табл. 3).

Не установлено влияния стадии глаукомного процесса на результаты пробы Ширмера и ВРСП у пациентов основной группы. В то же время присутствует тенденция

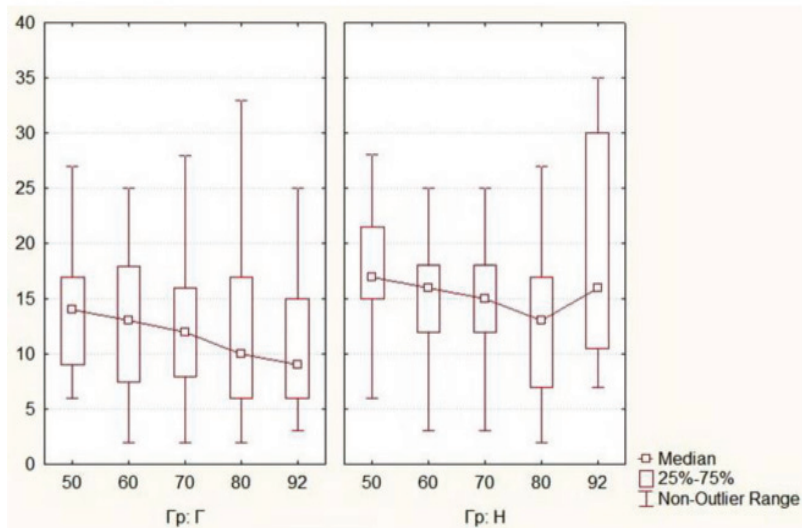


Рис. 1. Значения теста Ширмера у пациентов основной и контрольной групп, мм/годы, Ме (Q25%; Q75%).
Гр: Г - пациенты с ПОУГ, Гр: Н - группа сравнения.

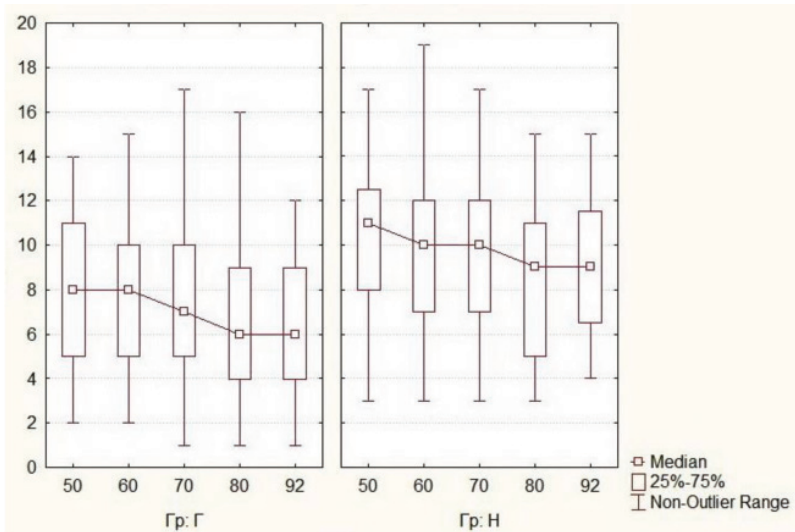


Рис. 2. Значения пробы Норна у пациентов основной и контрольной групп, с, Ме (Q25%; Q75%).
Гр: Г - пациенты с ПОУГ, Гр: Н - группа сравнения.

Табл. 2. Характер прокрашивания глазной поверхности при использовании раствора лиссаминового зеленого, баллы, n=530.

Возраст, лет	Группа сравнения	Пациенты с глаукомой	Статистическая достоверность, р/Н
40 - 50	0,55±0,12 0 (0; 1); n=44	0,78±0,22 1 (0; 1); n=18	p>0,05
>50 - 60	0,68±0,09 1 (0; 1); n=65	1,21±0,11 1 (0; 2); n=100	p<0,05
>60 - 70	0,64±0,09 0,5 (0; 1) n=78	1,24±0,06 1 (1; 2); n=266	p<0,05
>70 - 80	1,13±0,18 1 (0; 2); n=30	1,56±0,07 1 (1; 2); n=218	p<0,05
>80	1,38±0,53 1 (0; 2,5); n=8	1,87±0,17 2 (1; 3); n=39	Недостаточное количество случаев
Всего	0,72±0,06 1 (0; 1); n=225	1,37±0,04 1 (1; 2); n=641	

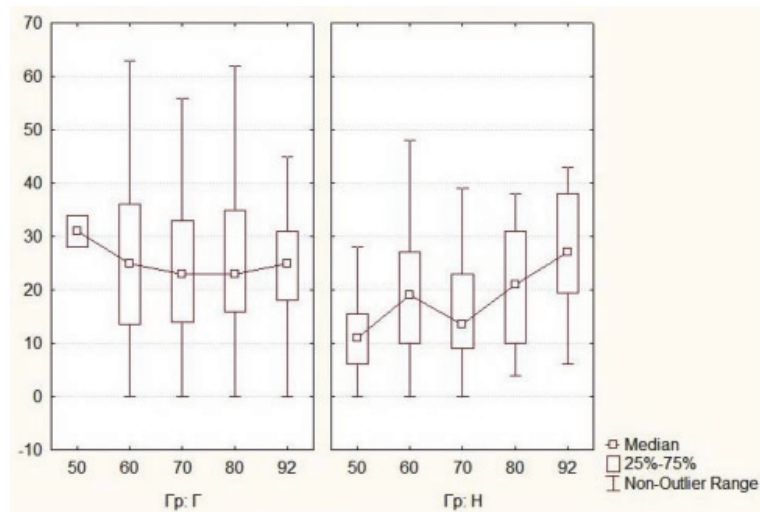


Рис. 3. Значения OSDI у пациентов основной и контрольной групп, баллы, Ме (Q25%; Q75%).
Гр: Г - пациенты с ПОУГ, Гр: Н - группа сравнения.

Табл. 3. Доля лиц с жалобами, характерными для ССГ (по результатам определения показателя OSDI), у пациентов основной и контрольной групп, % (95% доверительный интервал), n=530.

Возрастная подгруппа, лет	Пациенты с глаукомой	Группа сравнения
40 - 50	88,89% (74,37 - 100%)	25,00% (12,21 - 37,79%)
51 - 60	71,00% (62,11 - 79,89%)	61,54% (49,71 - 73,37%)
61 - 70	68,80% (63,43 - 74,13%)	41,03% (30,11 - 51,95%)
71 - 80	75,23% (69,50 - 80,96%)	70,00% (53,60 - 86,40%)
81 - 92	79,49% (66,82 - 92,16%)	87,50% (64,58 - 100,0%)
Всего	72,54% (69,08 - 76,00%)	49,33% (42,80 - 55,86%)

Табл. 4. Средние значения основных клинических проб/тестов у пациентов основной группы в зависимости от стадии глаукомы, М±m, Ме (Q25%; Q75%), n=398.

Стадия глаукомы	Тест Ширмера, мм	Проба Норна, с	Окраска витальным красителем, баллы	ИППГ, баллы
1 стадия ПОУГ, n=314	12,79±0,42 12,0 (7,0; 17,0)	7,45±0,23 7,0 (4,0; 10,0)	1,22±0,06 1,0 (0,0; 2,0)	23,50±0,86 20,0 (13,0; 31,0)
2 стадия ПОУГ, n=174	12,79±0,54 12,0 (8,0; 17,0)	7,29±0,29 7,0 (5,0; 10,0)	1,40±0,08 1,0 (1,0; 2,0)	28,94±1,17 25,0 (20,0; 35,0)
3 стадия ПОУГ, n=153	11,15±0,48 10,0 (7,0; 15,0)	7,16±0,28 7,0 (4,0; 10,0)	1,64±0,09 1,0 (1,0; 3,0)	27,80±1,27 28,0 (15,0; 38,0)
Достоверность отличий, p/U	p _{1,2} =0,804; U=-0,248 p _{1,3} =0,074; U=1,784 p _{2,3} =0,057; U=1,905	p _{1,2} =0,958; U=-0,052 p _{1,3} =0,809; U=0,242 p _{2,3} =0,798; U=0,256	p _{1,2} <0,001; U=-4,522 p _{1,3} <0,001; U=-3,389 p _{2,3} =0,585; U=0,546	p _{1,2} =0,057; U=-1,903 p _{1,3} <0,001; U=-3,578 p _{2,3} =0,087; U=-1,709

к увеличению степени прокрашивания эпителия передней поверхности глаза с прогрессированием заболевания. Выраженная эпителиопатия (2 и более баллов по шкале Oxford) у пациентов с далеко зашедшей стадией встречается на 14% чаще, чем у больных с начальной стадией заболевания (Табл. 4).

Изучена взаимосвязь степени выраженности клини-

ческих проявлений ССГ и режимов местной гипотензивной терапии у пациентов с глаукомой. Для анализа использованы наиболее «популярные» режимы медикаментозной терапии: монотерапия бета-блокаторами (ББ), монотерапия аналогами простагландинов (ПГ), сочетание бета-блокаторов и аналогов простагландинов (ББ+ПГ), сочетание бета-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы (ББ+ИКА),

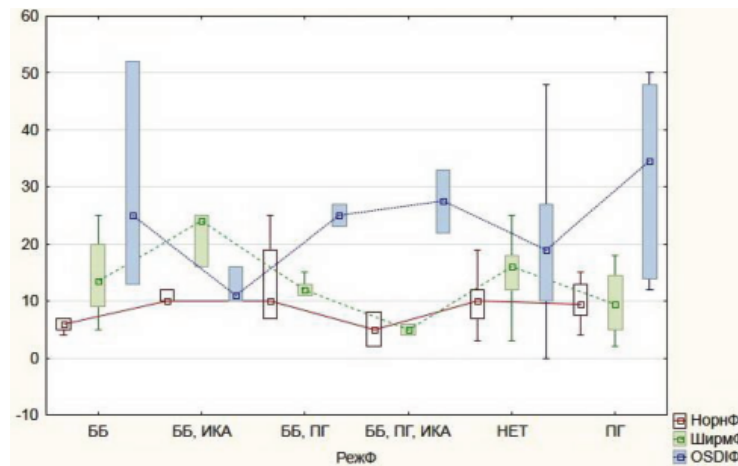


Рис. 4. Режимы лечения и симптомы ССГ на момент финального обследования у пациентов в основной (длительность заболевания 0,5 - 2 года) и контрольной группах (возрастная подгруппа 50 - 60 лет), мм/с/баллы, Ме (Q25%; Q75%).

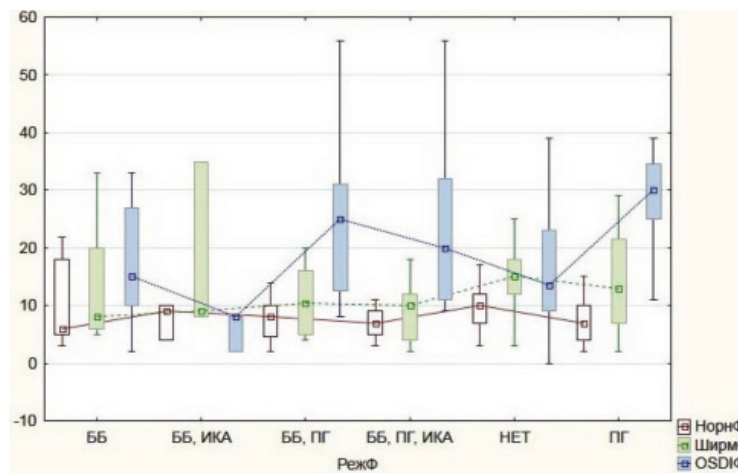


Рис. 5. Режимы лечения и симптомы ССГ на момент финального обследования у пациентов в основной (длительность заболевания 0,5 - 2 года) и контрольной группах (возрастная подгруппа 60 - 70 лет), мм/с/баллы, Ме (Q25%; Q75%).

комбинация бета-блокаторов, аналогов простагландинов и ингибиторов карбоангидразы (ББ+ПГ+ИКА). Учитывая предполагаемое влияние длительности инстилляций на выраженность ССГ, а также ранее полученные данные, касающиеся продолжительности использования различных режимов гипотензивной терапии от старта до их коррекции или смены [24], все пациенты были разделены исходя из анамнестических данных на две подгруппы: со сроком существования болезни 0,5 - 2 года и от 2 до 4 лет.

Данные по первой из указанных групп представлены графически на Рис. 4 - 6, характеризующих основные функциональные параметры (тест Ширмера и проба Норна) и показатель OSDI в зависимости от возраста исследуемых. Очевидно, что наибольшее угнетение суммарной слезопродукции и нарушение ВРСП соответствует режиму с максимальным количеством инстилляций (ББ+ПГ+ИКА). Значительное нарушение данных показателей отмечено и на фоне использования комбинации ББ+ПГ. Любопытно, что эти результаты в отдельных возрастных группах вступают в диссонанс с субъективно оцениваемым индексом OSDI. Так, у лиц в возрасте 50 - 60 лет и 70 - 80 лет наибольшее количество жалоб отмечалось на фоне монотерапии анало-

гами простагландинов.

Схожая ситуация наблюдается у лиц с длительностью заболевания 2 - 4 года (Рис. 7 - 9). Гипотензивный режим, включающий сочетание препаратов трех групп с максимальным количеством инстилляций в течение суток, характеризовался наиболее выраженным угнетением функциональных показателей слезы и прероговичной слезной пленки. Значительная выраженность проявлений ССГ также ассоциировалась с комбинацией ББ+ПГ. Обращает на себя внимание выраженность субъективной симптоматики (показатель OSDI) СГГ в возрастной группе 70 - 80 лет на фоне монотерапии ПГ. Впрочем, небольшое количество наблюдений не позволяет говорить о статистической значимости этого показателя.

Наконец, проанализирована зависимость проявлений ССГ от количества инстилляций гипотензивных препаратов. Следует отметить, что начальная, развитая и далекозашедшая стадии глаукомы объяснимо отличались по количеству используемых препаратов и кратности их использования. Показатель OSDI оказался статистически значимо выше в продвинутых стадиях заболевания в сравнении с начальной глаукомой. В свою очередь,

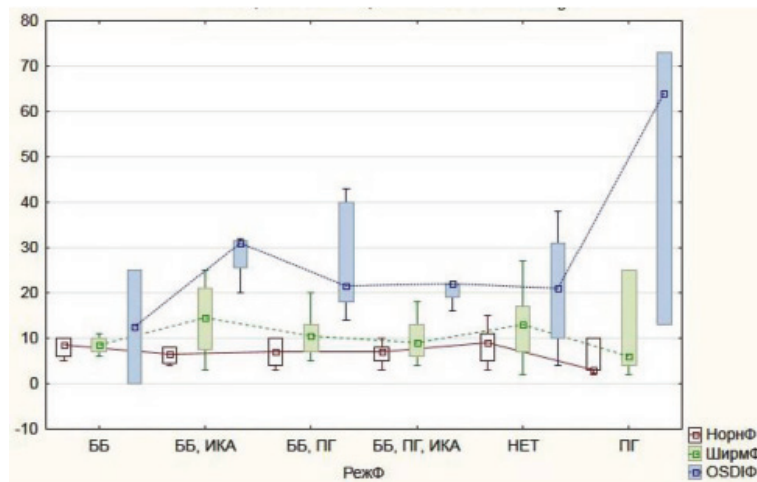


Рис. 6. Режимы лечения и симптомы ССГ на момент финального обследования у пациентов в основной (длительность заболевания 0,5 - 2 года) и контрольной группах (возрастная подгруппа 70 - 80 лет), мм/с/баллы, Me (Q25%; Q75%).

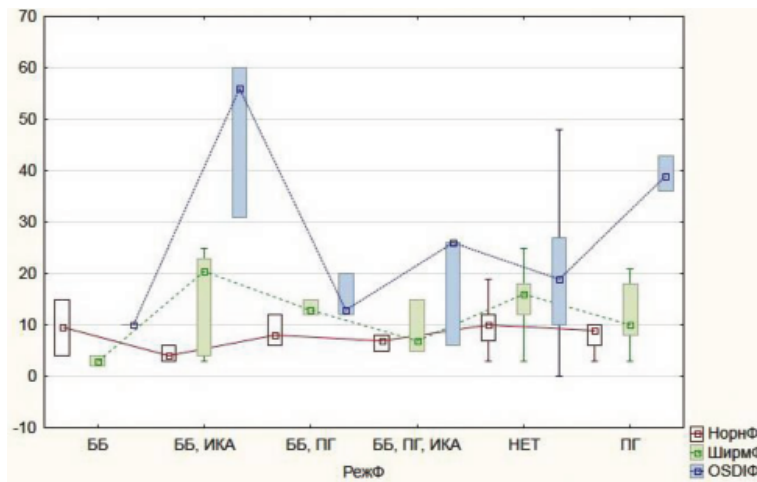


Рис. 7. Режимы лечения и симптомы ССГ на момент финального обследования у пациентов в основной (длительность заболевания 2 - 4 года) и контрольной группах (возрастная подгруппа 50 - 60 лет), мм/с/баллы, Me (Q25%; Q75%).

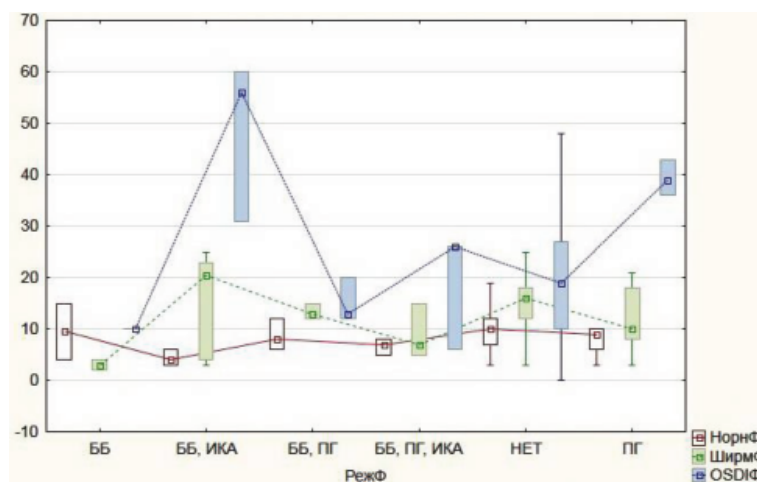


Рис. 8. Режимы лечения и симптомы ССГ на момент финального обследования у пациентов в основной (длительность заболевания 2 - 4 года) и контрольной группах (возрастная подгруппа 60 - 70 лет), мм/с/баллы, Me (Q25%; Q75%).

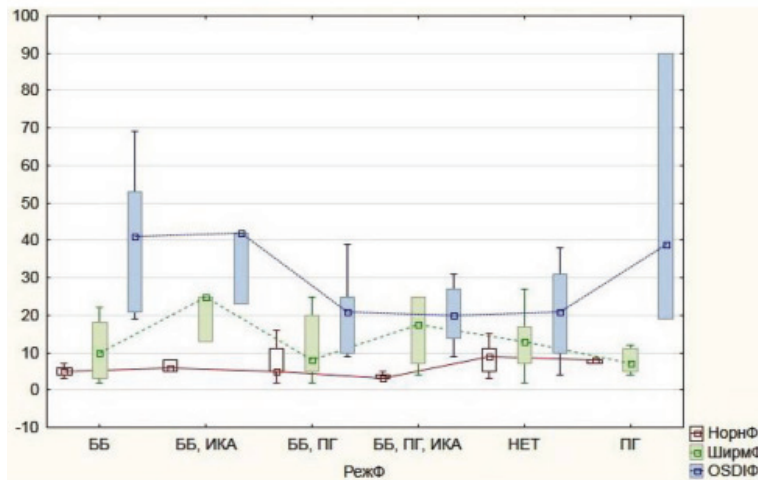


Рис. 9. Режимы лечения и симптомы ССГ на момент финального обследования у пациентов в основной (длительность заболевания 2 - 4 года) и контрольной группах (возрастная подгруппа 70 - 80 лет), мм/с/баллы, Ме (Q25%; Q75%).

Табл. 5. Значения индекса патологии поверхности глаз (OSDI) у пациентов основной и контрольной групп, в зависимости от кол-ва инстилляций, баллы/абс., Ме (Q25%; Q75%), n=530.

	ИППГ	Количество инстилляций гипотензивных препаратов
Контроль, n=225	15,00 (9,00; 25,00)	не применялись
1 стадия, n=314	20,00 (13,00; 21,00)	2,00 (1,00; 3,00)
2 стадия, n=174	25,00 (20,00; 35,00)	3,00 (1,00; 3,00)
3 стадия, n=153	28,00 (15,00; 38,00)	3,00 (1,00; 4,00)
Достоверность отличий, p/U	$p < 0,001; U = -4,522$ $p^{1,2} < 0,001; U = -3,389$ $p^{1,3} = 0,585; U = 0,547$ $p^{2,3} < 0,001; U = -4,289$ $p^{K,1} < 0,001; U = -7,688$ $p^{K,2} < 0,001; U = -6,384$ K,3	$p < 0,001; U = -3,968$ $p^{1,2} < 0,001; U = -4,282$ $p^{1,3} = 0,568; U = 0,571$ 2,3

разница в субъективной симптоматике ССГ между развитой и далекозашедшей стадиями не достигала статистической значимости (Табл. 5).

Заключение

Комбинированное аналитическое многоцентровое когортное исследование по изучению развития и прогрессирования ССГ у пациентов с разными стадиями глаукомы было проведено на 31 (тридцати трех) клинической базе в 4 странах СНГ (Беларусь, Казахстан, Россия, Узбекистан) с привлечением 38 специалистов, что по праву позволяет отнести эту работу к одной из крупнейших на постсоветском пространстве, выполненных и опубликованных в последнее десятилетие.

В рамках исследования у лиц с глаукомой установлено уменьшение слезопродукции, снижение стабильности слезной пленки, изменение клеток бульбарной конъюнктивы и определено большее количество жалоб (по опроснику OSDI), по сравнению с данными контрольной группы. Сравнительный анализ проводился в соответствующих

возрастных когортах, сформированных по декадам жизни, что позволило избежать возможных проблем, связанных с различиями в среднем возрасте лиц основной и контрольной групп. Показано, что среди лиц, больных глаукомой в сравнении с показателем в общей популяции, в возрастных группах 50 - 60, 60 - 70 и 70 - 80 лет клинические проявления ССГ встречаются на 9,5%, 27,8% и 5,2% чаще, соответственно.

Подтверждена значимость функциональных методов диагностики ССГ. Стабильность прероговичной слезной пленки во всех возрастных категориях у больных с глаукомой была статистически значимо меньше, чем у лиц группы сравнения ($p < 0,05$). Оценка продукции слезной жидкости (тест Ширмера) продемонстрировала снижение данного показателя у глаукомных больных по сравнению с контрольной группой в целом, с достижением статистически значимых различий в возрастных подгруппах 40 - 50 лет и 60 - 70 лет ($p < 0,05$). Частота и степень выраженности повреждений эпителия бульбарной конъюнктивы и роговицы, определяемые при использовании витального

красителя лиссаминового зеленого, у лиц на фоне медикаментозной терапии глаукомы была выражена сильнее ($p < 0,05$). При этом не установлено корреляции между степенью выраженности проявлений ССГ по результатам «классических» тестов (Ширмера и ВРСР) и стадией глаукомы, что может служить подтверждением предположения об отсутствии патогенетической связи непосредственно глаукомного процесса с развитием ССГ.

Степень выраженности объективных симптомов ССГ зависит от режима медикаментозной терапии. Наибольшее угнетение показателей слезопродукции и стабильности прероговичной слезной пленки характерно для максимальных режимов (2 и более препаратов), сопровождающихся наибольшей кратностью инстилляций в течение суток. Интенсивность жалоб на этапе финального обследования прямо пропорциональна длительности медикаментозной терапии глаукомы.

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

Литература:

1. Varma R, Lee PP, Goldberg I, Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma // *Am J Ophthalmol* 2011; 152, 4:515-522.
2. Robin AL, Novack GD, Covert DW et al. Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use // *Am J Ophthalmol* 2007; 144, 4:533-540.
3. Голубев СЮ, Куроедов АВ. К вопросу о выборе экономически эффективного препарата для профилактики и лечения синдрома сухого глаза // *Синдром сухого глаза*. 2002; 3, 12-14 [Golubev SYu, Kuroyedov AV. Choice of cost-effective medicine for the prophylaxis and treatment of dry eye syndrome // *Dry Eye syndrome* 2002; 3:12-14 (in Russian)].
4. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007) // *The ocular surface* 2007; 5, 2:93-107.
5. Бржеский ВВ, Радхуан М. Глаукома и синдром «сухого глаза» // *Офтальмологические ведомости* 2014; 7, 2:37-49 [Brzheskij VV, Radukhan M. Glaucoma and the dry eye syndrome // *Ophthalm Vedomosti* 2014; 7, 2:37-49 (in Russian)].
6. Брежнев АЮ, Баранов ВИ, Петров СЮ. Псевдоэкзофолиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза» // *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2016; 17, 1:30-34 [Brezhnev AYu, Baranov VI, Petrov SYu. Pseudoexfoliation syndrome as risk factor for «dry eye» syndrome // *RMJ. Clinical ophthalmology* 2016; 17, 1:30-34 (in Russian)].
7. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение / Бржеский ВВ, Егорова ГБ, Егоров ЕА. М.: ГЭОТАР-Медиа 2016; 464. [Dry eye syndrome and diseases of the eye surface: clinical course, diagnostics, treatment / Brzheskiy VV, Egorova GB, Egorov EA. M.: GEOTAR-Media 2016; 464 (in Russian)].
8. Бржеский ВВ, Сомов ЕЕ. Роговично-конъюнктивальный ксероз. СПб 2003; 119 [Brzheskij VV, Somov EE. Corneal and conjunctival xerosis. SPb 2003; 119 (in Russian)].
9. Егоров ЕА. Глаукома. Национальное руководство / Егоров ЕА. М.: ГЭОТАР-Медиа 2013; 824 [Egorov EA. Glaucoma. National Guideline / Egorov EA M.: GEOTAR-Media 2013; 824 (in Russian)].
10. Егоров ЕА, Астахов ЮС, Еричев ВП. Национальное руководство по глаукоме. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 456 [Egorov EA, Astahov JuS, Erichev VP. Glaucoma: national guidelines. Moscow GEOTAR-Media 2015; 456 (In Russian)].
11. Егоров ЕА, Куроедов АВ. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1) // *Клиническая офтальмология* 2011; 3:97-100. [Egorov EA, Kuroyedov AV. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1) // *Clin Ophthalmol* 2011; 3:97-100 (In Russian)].
12. Егоров ЕА, Куроедов АВ. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) // *Клиническая офтальмология* 2012; 1:19-22. [Egorov EA, Kuroyedov AV. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2) // *Clin Ophthalmol* 2012; 1:19-22 (In Russian)].
13. Авдеев ВВ, Александров АС, Басинский АС и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2012; 2, 8:57-69 [Avdeev RV, Alexandrov AS, Basinsky AS et al. Risk factors, pathogens development and progression of the results of a multicenter study of Russian glaucoma society // *Medical and biological problems* 2012; 2, 8:57-69 (In Russian)].
14. Авдеев ВВ, Александров АС, Басинский АС. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии // *Национальный журнал глаукома* 2013; 12, 2:53-60. [Avdeev RV, Alexandrov AS, Basinsky AS et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *National J Glaucoma* 2013; 12, 2:53-55 (In Russian)].
15. Авдеев ВВ, Александров АС, Басинский АС и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией // *Офтальмологические ведомости* 2014; 7, 1:19-27 [Avdeev RV, Alexandrov AS, Basinsky AS et al. The degree of mutual influence and the relationship between morphological and functional characteristics of primary open angle glaucoma and macular degeneration // *Ophthalmologic vedomosti* 2014; 7, 1:19-27 (In Russian)].
16. Авдеев ВВ, Александров АС, Бакунина НА и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы // *Национальный журнал глаукома* 2014; 13, 2:60-69 [Avdeev RV, Alexandrov AS, Bakynina NA et al. Prediction of the disease duration and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma // *National J Glaucoma* 2014; 13, 2:60-69 (In Russian)].
17. Абышева ЛД, Авдеев ВВ, Александров АС и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения // *Офтальмологические ведомости* 2015; 8, 1:43-60 [Abysheva LD, Avdeev RV, Alexandrov AS et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment // *Ophthalmologic vedomosti* 2015; 8, 1:43-60 (In Russian)].
18. 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 (многоцентровое исследование) // *Российский офтальмологический журнал* 2015; 8, 3:10-22 [Kuroedov AV, Abysheva LD, Avdeev RV et al. The results of the study and cost effectiveness ratio of costs in the application of local hypotensive therapy in patients with advanced primary open angle glaucoma (multicenter study) // *Russian Ophthalmological J* 2015; 8, 3:10-22 (In Russian)].
19. Абышева ЛД, Авдеев ВВ, Александров АС и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины // *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2015; 16, 3:111-123. [Abysheva LD, Avdeev RV,

- Aleksandrov AS et al. Optimum performance of the upper limit of IOP in patients with advanced stage primary open angle glaucoma in terms of evidence-based medicine // *RMJ. Clinical Ophthalmology* 2015; 8, 3:111-123 (In Russian)].
20. Куроедов АВ, Авдеев РВ, Александров АС и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2014; 2, 12:74-84. [Kuroedov AV, Avdeev RV, Aleksandrov AS et al. Primary open-angle glaucoma: patient's age and disease duration at which blindness may occur // *Medical and biological problems of life* 2014; 2, 12:74-84 (In Russian)].
 21. Авдеев РВ, Александров АС, Бакунина НА и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы // *Клиническая медицина* 2014; 92, 12:64-72 [Avdeev RV, Aleksandrov AS, Bakunina NA et al. Model of primary open angle glaucoma outcomes // *Clinical medicine* 2014; 92, 12:64-72 (In Russian)].
 22. Авдеев РВ, Александров АС, Басинский АС и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулярной дегенерации с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния // *Офтальмология Восточная Европа* 2013; 4:15-25 [Avdeev RV, Aleksandrov AS, Basinskii AS et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections // *Ophthalmology Eastern Europe* 2013; 4: 15-25 (In Russian)].
 23. Куроедов АВ, Авдеев РВ, Александров АС и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме // *Офтальмология Восточная Европа* 2014; 3, 22:60-71 [Kuroedov AV, Avdeev RV, Aleksandrov AS et al. The estimated age of the patients and the period of the disease for intensive treatment in primary glaucoma // *Ophthalmology Eastern Europe* 2014; 3, 22:60-71 (In Russian)].
 24. Абышева ЛД, Александров АС, Арапиев МУ и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // *Национальный журнал глаукома* 2016; 15, 2:19-35. [Abysheva LD, Aleksandrov AS, Arapiev MU. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients // *National J Glaucoma* 2016; 15:19-35 (In Russian)].

Результаты хирургического лечения глаукомы: что мы ожидаем?

¹Егоров Е.А., ^{1,2}Куроедов А.В., ²Городничий В.В., ³Петров С.Ю., ⁴Каменских Т.Г., ⁵Алдашева Н.А., ^{6,7}Арутюнян М.С., ¹Баева Н.Г., ⁸Балалин С.В., ⁹Баранов В.И., ¹⁰Бикбов М.М., ⁵Ботабекова Т.К., ⁹Брежнев А.Ю., ¹¹Веселовская З.Ф., ¹¹Веселовская Н.Н., ³Волжанин А.В., ^{12,13}Волкова Н.В., ¹⁴Воронова Н.Н., ¹⁵Галимова А.Б., ¹⁵Галимова В.У., ¹⁴Гладкая М.И., ⁴Голубь Л.К., ¹⁶Гусаревич О.Г., ¹⁷Датских Е.О., ¹⁸Джумова М.Ф., ¹⁹Догадова Л.П., ³Еричев В.П., ¹Егоров А.Е., ²⁰Егоров В.В., ¹¹Жеребко И.В., ¹⁴Иванова Н.В., ^{21,22}Иманбаева С.С., ⁴Каменских И.Д., ⁴Карпенко А.А., ¹Кац Д.В., ²Кондракова И.В., ¹⁷Коновалова Н.А., ²³Кушнир В.Н., ¹⁶Литвинова Н.В., ²⁴Ловпаче Дж.Н., ⁴Ляхович В.В., ¹⁸Марченко Л.Н., ^{21,22}Медведев М.А., ¹⁹Мельников В.Я., ^{6,7}Оганесян А.А., ²⁰Поступаев А.В., ²⁵Сиденко Т.А., ²⁶Сидиков З.У., ²⁵Собянин Н.А., ⁴Филатова В.С., ¹⁰Хуснитдинов И.И., ²⁷Черных В.В., ¹⁴Чистякова С.В., ^{12,13}Щуко А.Г., ²⁸Экгардт В.Ф., ^{12,13}Юрьева Т.Н.

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; ²ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва; ³ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва; ⁴ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ РФ; ⁵Казахстанский НИИ ГБ, Алматы, Казахстан; ⁶Офтальмологический центр им. С.В. Малаяна, Ереван, Армения; ⁷Глазная клиника медицинского центра «Канакер-Зейтун», Ереван, Армения; ⁸ФГАУ Волгоградский филиал МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, Волгоград; ⁹ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет МЗ РФ, Курск; ¹⁰ГБУ Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ, Уфа; ¹¹Киевский медицинский университет Украинской ассоциации народной медицины, Киев, Украина; ¹²ФГАУ Иркутский филиал МНТК Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова, Иркутск; ¹³ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ; ¹⁴Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», Симферополь; ¹⁵ФГБУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ, Уфа; ¹⁶ФГОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Новосибирск; ¹⁷ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ; ¹⁸Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь; ¹⁹ФГБОУ ВО Тихоокеанский медицинский государственный университет, Владивосток; ²⁰ФГАУ Хабаровский филиал МНТК Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровск; ²¹Национальный госпиталь Кыргызской республики, Бишкек, Кыргызстан; ²²Государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан; ²³Государственный университет медицины и фармации им. Н.А. Тестемициану, Кишинев, Молдова; ²⁴ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца МЗ РФ; ²⁵ГБУЗ ПК ГKB №2 им. Ф.Х. Граля, Пермь; ²⁶Республиканский специализированный центр микрохирургии глаза, Ташкент, Узбекистан; ²⁷ФГАУ Новосибирский филиал МНТК Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова, Новосибирск; ²⁸ФГОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, Челябинск

The results of surgical glaucoma treatment: what can we expect?

¹Egorov E.A., ^{1,2}Kuroyedov A.V., ²Gorodnichiy V.V., ³Petrov S.Yu., ⁴Kamenskikh T.G., ⁵Aldasheva N.A., ^{6,7}Arutyunyan M.S., ¹Bayeva N.G., ⁸Balalin S.V., ⁹Baranov V.I., ¹⁰Bikbov M.M., ⁵Botabekova T.K., ⁹Brezhnev A.Yu., ¹¹Veselovskaya Z.F., ¹¹Veselovskaya N.N., ³Volzhanin A.V., ^{12,13}Volkova N.V., ¹⁴Voronova N.N., ¹⁵Galimova A.B., ¹⁵Galimova V.U., ¹⁴Gladkaya M.I., ⁴Golub' L.K., ¹⁶Gusarevitch O.G., ¹⁷Datskikh E.O., ¹⁸Dzhumova M.F., ¹⁹Dogadova L.P., ³Erichiev V.P., ¹Egorov A.E., ²⁰Egorov V.V., ¹¹Zherebko I.V., ¹⁴Ivanova N.V., ^{21,22}Imanbaeva S.S., ⁴Kamenskikh I.D., ⁴Karpenko A.A., ¹Kats D.V., ²Kondrakova I.V., ¹⁷Konovalova N.A., ²³Kushnir V.N., ¹⁶Litvinova N.V., ²⁴Lovpache Dzh.N., ⁴Lyakhovitch V.V., ¹⁸Marchenko L.N., ^{21,22}Medvedev M.A., ¹⁹Melnikov V.Ya., ^{6,7}Oganesyan A.A., ²⁰Postupaev A.V., ²⁵Sidenko T.A., ²⁶Sidikov Z.U., ²⁵Sobyanin N.A., ⁴Filatova V.S., ¹⁰Khusnitdinov I.I., ²⁷Chernykh V.V., ¹⁴Chistyakova S.V., ^{12,13}Schuko A.G., ²⁸Ekgardt V.F., ^{12,13}Yuryeva T.N.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Mandryka Medicine and Clinical Center, Moscow; ³Scientific State Ophthalmology Institute, Moscow; ⁴Razumovskiy State Medical University, Saratov; ⁵Scientific State Ophthalmology Institute, Almaty, Kazakhstan; ⁶Malayan Ophthalmology Center, Yerevan, Armenia; ⁷"Kanaker-Zeitun" Medical Center Ophthalmology Clinic, Yerevan, Armenia; ⁸Affiliation of Interbranch Scientific and Technical Complex "Fyodorov Eye Microsurgery", Volgograd; ⁹State Medical University, Kursk; ¹⁰Scientific State Ophthalmology Institute, Ufa; ¹¹Medical University of Ukrainian Folk Medicine Association, Kiev, Ukraine; ¹²Affiliation of Interbranch Scientific and Technical Complex "Fyodorov Eye Microsurgery", Irkutsk; ¹³State Medical University, Irkutsk; ¹⁴Georgievskiy Medical Academy of Vernadskiy Federal University, Simferopol; ¹⁵Russian Eye and Plastic Surgery Center, Ufa; ¹⁶State Medical University, Novosibirsk; ¹⁷State Medical University, Tyumen; ¹⁸Belarus State Medical University, Minsk, Belarus; ¹⁹Pacific Ocean State Medical University, Vladivostok; ²⁰Affiliation of Interbranch Scientific and Technical Complex "Fyodorov Eye Microsurgery", Khabarovsk; ²¹Kyrgyz Republic National Hospital, Bishkek, Kyrgyzstan; ²²Akhunbaev State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan; ²³Testemicianu Medicine and Pharmacy State University, Kishinev, Moldova; ²⁴Helmgoltz State Ophthalmology Institute, Moscow; ²⁵Gral State Clinical Hospital №2, Perm; ²⁶Republic Specialized Eye Microsurgery Center, Tashkent, Uzbekistan; ²⁷Affiliation of Interbranch Scientific and Technical Complex "Fyodorov Eye Microsurgery", Novosibirsk; ²⁸South-Ural State Medical University, Chelyabinsk

Резюме

Хирургическое пособие при лечении больных с глаукомой остается приоритетным методом, в связи с возможностью стойкой компенсации уровня внутриглазного давления (ВГД), что в свою очередь является основополагающим критерием достижения стабилизации всего глаукомного процесса на протяжении длительного периода времени.

Цель: Изучить эффективность нескольких отдельных типов оперативного лечения глаукомы в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Методы: В исследование были включены данные 304 человек с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (324 глаза; женщины - 168 глаз, 51,9%; мужчины - 156 глаз, 48,1%). Средний возраст пациентов

всех подгрупп составил $61,9 \pm 9,4$ лет. Все пациенты (глаза) были разделены на три подгруппы, согласно проведенному типу оперативного вмешательства. В первую группу были включены 216 глаз (тип операции - синустрабекулэктомия, СТЭ), во вторую - 71 глаз (тип операции - непроникающая глубокая склерэктомия, НГСЭ), в третью - 37 глаз (тип операции - НГСЭ с дополнительной десцеметогониопунктурой (ДГП), выполненной не позднее одного месяца после основного этапа операции). Проводился тонометрический контроль уровня ВГД, выполнялась оптическая когерентная томография, исследование полей зрения (САП), оценка состояния толщины роговицы в оптической зоне (ЦТР). Производился анализ периодов наблюдения до операции и после проведенного хирургического лечения без дополнительной медикаментозной поддержки. **Результаты:** Срок до возобновления режима инстилляций после операции у пациентов с начальной стадией глаукомы, которые были оперированы методом СТЭ был наиболее продолжительным ($21,4 \pm 3,18$; $13,50$ ($5,50$; $31,00$) месяцев)).

Заключение: Фистулизирующие операции являются наиболее эффективным способом лечения глаукомы. Вместе с тем, установлено значительное уменьшение продолжительности гипотензивного эффекта без дополнительной медикаментозной поддержки при использовании этого типа оперативного вмешательства по сравнению с литературными данными 20 - 30-й давности.

Ключевые слова: глаукома, хирургия глаукомы, синустрабекулэктомия (СТЭ), непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ), десцеметогониопунктура (ДГП).

Abstract

Surgical intervention remains to be a priority method of treatment of patients with glaucoma due to a possibility of lasting intraocular pressure (IOP) compensation that is in turn a basic criterion of glaucoma process stabilization for a long period of time.

Purpose: To study the efficacy of several different types of surgical treatment of glaucoma in short-term and long-term follow-up.

Methods: Data from 304 patients (324 eyes; 168 female eyes, 51.9%; 156 male eyes, 48.1%) with different primary open angle glaucoma stages were included. Patients mean age was 61.9 ± 9.4 . All patients (eyes) were divided into 3 groups according to the type of surgical intervention. The first group included 216 eyes (type of surgical intervention - trabeculectomy), the second group comprised 71 eyes (type of surgical intervention - non-penetrating deep sclerectomy, NPDS), the third group included 37 eyes (type of surgical intervention - NPDS with additional descemetogoniopuncture (DGP) performed within 1 month after the main surgical intervention). Tonometry, optical coherence tomography, standart automated perimetry (SAP), central corneal thickness (CCT) assessment were conducted. Data from preoperative period and postoperative follow-up without any adjunctive topical treatment were analyzed.

Results: The longest period before topical medication start was in patients with early glaucoma that underwent trabeculectomy (21.4 ± 3.18 ; 13.50 (5.0 ; 31.00) months).

Conclusion: Penetrating surgery is the most effective method of glaucoma treatment. At the same time a significant reduction of duration of IOP-lowering effect without any adjunctive topical treatment was established compared to the results published 2 - 3 decades ago.

Key words: glaucoma, glaucoma surgery, trabeculectomy (TRAB), non-penetration deep sclerotomy (NPDS), descemetogoniopuncture (DGP).

Введение

Несмотря на очевидные успехи при использовании медикаментозного или лазерного методов лечения глаукомы, подавляющее большинство исследователей полагают, что именно хирургическое пособие остается приоритетным методом, в том числе и в связи с возможностью стойкой компенсации уровня внутриглазного давления (ВГД), что в свою очередь является основополагающим критерием достижения стабилизации всего глаукомного процесса на протяжении длительного периода времени [1-5].

Вместе с тем, показателен и тот факт, что колебания в оценке эффективности хирургического лечения глаукомы исторически были, как правило, связаны с доводом о возможности прогрессирующего ухудшения зрительных функций даже после успешно проведенного оперативного вмешательства. И этот аргумент с завидной периодичностью является поводом для дискуссии на протяжении последних почти 100 лет [6].

Все основные виды хирургических вмешательства при глаукоме направлены на нормализацию повышенного

уровня ВГД, а основным критерием должно быть достижение «давления цели». Отсутствие необходимости медикаментозной терапии после антиглаукомных операций (АГО), является важным показателем ее эффективности. На практике, если хирургическим путем не удалось достичь «давления цели», необходимо назначение местной гипотензивной терапии, при этом, как правило, количество применяемых препаратов значительно меньше, чем до операции [1,7-13]. Следует также отметить, что современное развитие фармацевтического антиглаукомного рынка привело к значительному снижению хирургической активности в области лечения пациентов с глаукомой [8].

Различные типы антиглаукоматозных операций имеют свои показания в зависимости от формы глаукомы. При открытоугольной форме глаукомы применяются многочисленные модификации проникающих и непроникающих оперативных вмешательств [1,2,5,7,13].

Вместе с тем, даже несмотря на уровень, который был достигнут в профессиональной подготовке, технике и оснащенности микрохирургии глаукомы за последние

годы, многочисленные источники отмечают изменение характеристик течения послеоперационного процесса. Так, в частности, наметилась явная тенденция к уменьшению сроков наблюдения после операции без назначения антиглаукомных препаратов. Ранее, например, при оценке действенности операции было принято оперировать сроками наблюдения до 8 - 10 лет (включая оценки эффективности операций непроникающего типа), и в большинстве случаев, исследователи соблюдали осторожность при оценке тех операций, над которыми велись кратковременные наблюдения. К сожалению, в настоящее время такие сроки зачастую ограничиваются сроком не более одного года [13,15-18].

В Советской, российской и зарубежной профессиональной прессе публиковались и продолжают появляться десятки статей, посвященных эффективности различных типов оперативных вмешательств при глаукоме [19-22]. Однако, наиболее распространенными на постсоветском пространстве остаются два типа операций: синустрабекулэктомия (СТЭ) и непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) и/или ее модификация с лазерной десцеметогониопунктурой (ДГП).

Цель

Оценка эффективности данных типов оперативного лечения глаукомы в раннем и отдаленном послеоперационном периоде стала целью исследования, выполненного в рамках многоцентровой работы.

Материал и методы

Общие положения

Комбинированное научно-клиническое исследование было проведено в период с июля по ноябрь 2016 года силами 56 ученых на 28 клинических базах 8 стран, входящих в Содружество независимых государств (СНГ, включая - Армению, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдову, Россию, Узбекистан и Украину).

В итоговый протокол аналитического одномоментного многоцентрового исследования были включены данные 304 человек с разными стадиями (три подгруппы на этапе включения в исследование) первичной открытоугольной глаукомы (324 глаза; женщины - 168 глаз, 51,9%; мужчины - 156 глаз, 48,1%), что составило 98,1% от общего числа полученных исследователями анкет. Исключенные анкеты содержали ошибки в виде дублирования данных, неверной трактовки определения смены режима и необоснованной (с точки зрения оператора) смены схем лечения.

Средний возраст пациентов всех подгрупп составил 61,9±9,4 лет.

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования [1,23].

В соответствии с целью исследования все пациенты (глаза) были разделены на 3 (три) подгруппы, согласно проведенному типу оперативного вмешательства. В первую группу были включены 216 глаз (тип операции - синустрабекулэктомия), во вторую - 71 глаз (тип операции - непроникающая глубокая склерэктомия), в третью - 37 глаз (тип операции - непроникающая глубокая склерэктомия с дополнительной десцеметогониопунктурой, выполненной не позднее одного месяца после основного этапа операции). Все примененные типы оперативных вмешательств были первыми у всех пациентов.

Для заполнения базы данных были использованы персонализированные лицензированные возможности технологии Google и Microsoft (обе - США) с предварительной кодировкой результатов, для исключения нарушения норм действующего законодательства. Во всех случаях включение пациента в исследование, заполнение дополнительной документации (кроме необходимой в лечебно-диагностическом процессе) происходило только после получения письменного согласия как это указано в Этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (коррекция от октября 2013 года, как это указано здесь <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>).

Дизайн исследования

Первый, ретроспективный этап работы содержал 4 (четыре) ключевых «точки». Первой анализируемой «точкой» стал момент диагностирования заболевания, который был установлен согласно представленной документации (амбулаторные карты и/или архивные истории болезни). На тот момент, помимо стадии заболевания в анкету заносились данные уровня внутриглазного давления (ВГД), который был определен у пациента при диагностировании глаукомы. Второй «точкой» стала дата поступления пациента в клинику на оперативное лечение. Для анализа были использованы данные офтальмотонуса, стадия глаукомы, группы препаратов, которые были назначены на тот момент и тип примененного оперативного вмешательства. Третьей «точкой» стал промежуток от 7 до 42 дней после операции (ранний послеоперационный период), и на этот момент анализировался уровень ВГД. Четвертой «точкой» стал момент, в который принималось решение о возобновлении медикаментозной антиглаукомной терапии (учитывался уровень офтальмотонуса и анализировались группы препаратов). Проспективный компонент работы включал одну ключевую «точку». Все пациенты обследовались после активного вызова в клиники. На момент финального исследования (лето и осень 2016 года) учитывались уровень ВГД, стадия глаукомы, группы препаратов, толщина роговицы в ее центральной зоне (ЦТР), отдельные функциональные показатели статической автоматической периметрии (САП): среднее отклонение (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD), а также средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и отношение максимального размера экскавации к диаметру диска зрительного нерва (Э/Д).

Методы

Во всех случаях учитывался тонометрический уровень ВГД, занесенный ранее в медицинскую документацию пациентов, а в клиниках проводилась только тонометрия по методу Маклакова (грузом 10 гр.). Во время финального исследования уровень ВГД во всех случаях исследовался в интервале от 9 до 12 часов утра. На момент финального обследования пациентов выполнялась оптическая когерентная томография, которая проводилась на аппаратах Cirrus, Carl Zeiss Meditec Inc., США; RTVue-100, Optovue, США; Spectralis, Heidelberg Engineering, Германия). Также производилось исследование полей зрения (САП), для которой были использованы периметры Humphrey (HFA 740i/750i, Carl Zeiss Meditec Inc., США, программа SITA Threshold, 24-2). Толщина роговицы в оптической зоне изучалась при помощи нескольких моделей ультразвуковых (УЗ) - и биометрических пахиметров (ОКТ), при сравне-

нии возможностей которых ранее не было обнаружено достоверно значимых различий. Степень компенсации офтальмотонуса была рассчитана согласно официальных Рекомендаций Российского глаукомного общества (2015) об оптимальных характеристиках верхних границ офтальмотонуса у больных глаукомой на фоне применения местной гипотензивной терапии [1].

Режимы лечения включали изучение эффективности хирургического лечения (два основных типа операции и одна модификация, выполненная не позднее 1 месяца после основного этапа операции (СТЭ, НГСЭ и ее модификации - НГСЭ+ДГП)).

Критерии включения и исключения

Критерии включения: пациенты европеоидной расы, проживающие в странах СНГ с начальной, развитой или далеко зашедшей стадиями ПОУГ (с псевдоэкзофиальным синдромом (ПЭС) или без него, с разной степенью открытия угла передней камеры (УПК)); документально подтвержденная указанная выше стадия глаукомы по состоянию на 01.06.2016 года (не менее 6-ти месяцев на момент финального обследования); возраст пациентов от 40 до 89 лет (молодой, пожилой и старческий возраст, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, с коррекцией основных положений от 2012 года как это указано здесь - www.who.int/ru); клиническая рефракция $\pm 6,0$ диоптрии и астигматизм $\pm 3,0$ диоптрии; на момент финального обследования пациенты могли получать любую антиглаукомную гипотензивную терапию или не получать ее по причине удачно выполненной антиглаукомной операции.

Критерии исключения: пациенты с любой другой формой ПОУГ и клинической рефракцией, нежели указано выше; выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических или функциональных методов исследования, или приводящие к неправильной трактовке их результатов; пациенты с любыми другими заболеваниями сетчатки (например, возрастная макулодистрофия, сухая форма - начиная со второй стадии, по классификации, которая указана в исследовании возрастных заболеваний глаз (Age Related Eye Disease Study, AREDS, 2001), состояния после окклюзий и осложнений диабетической ретинопатии, макулодистрофия, влажная форма (любая стадия), в том числе, на фоне интравитреальных инъекций препаратами-ингибиторами ангиогенеза и др.); пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, затрудняющие

проведение тонометрии; пациенты после проведенной интракапсулярной экстракции катаракты, «классической» экстракапсулярной экстракции катаракты или факэмульсификации, прошедших с осложнениями (например, частичная потеря стекловидного тела, в том числе, и в случае наличия послеоперационного астигматизма более ± 3 диоптрий); пациенты с любой формой отслойки сетчатки (оперированная или неоперированная); пациенты с общими (системными) заболеваниями, требующими гормональной терапии, как это принято согласно методики проведения клинических исследований (как это указано здесь - <https://clinicaltrials.gov/>).

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов и обсуждением двумя другими исследователями в независимом режиме. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm m$, где M - среднее значение, m - стандартная ошибка среднего значения. Распределение количественных параметров приведено в соответствии с W -критерием Шапиро-Уилка. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, где Me - медиана, а $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ - квантили. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t -критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок - Z -аппроксимация U -критерия Манна-Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z -аппроксимация T -критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H -критерий Краскела-Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным при значении равном $< 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Первым этапом исследования стал анализ возрастных характеристик и отдельных деталей анамнеза представленных групп. Средний возраст пациентов, согласно дифференцированному делению по стадиям болезни на момент обнаружения у них заболевания и финального обследования представлены в Таблице 1.

Табл. 1. Средний возраст пациентов, согласно стадий заболевания на момент установления диагноза и на момент финального обследования, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, годы, $n=304$ (324 глаза).

	начальная стадия	развитая стадия	далеко зашедшая стадия	терминальная стадия	всего, $n=304$ (324 глаза)
возраст на момент диагностирования заболевания	$59,3 \pm 1,11$ 59,00 (53,00; 58,00) $n=90$	$62,9 \pm 0,77$ 63,00 (56,50; 70,00) $n=144$	$62,8 \pm 0,83$ 62,00 (57,00; 68,00) $n=90$	-	$61,9 \pm 0,52$ 62,00 (56,00; 69,00)
возраст на момент финального обследования	$63,3 \pm 2,26$ 62,00 (57,00; 61,00) $n=29$	$66,9 \pm 0,91$ 67,0 (60,00; 74,00) $n=112$	$67,7 \pm 0,62$ 69,00 (62,00; 75,00) $n=177$	$69,00 \pm 3,94$ 69,50 (59,00; 79,00) $n=6$	$67,1 \pm 0,51$ 68,00 (61,00; 74,00)
статистическая достоверность, p	$p=0,00001$	$p=0,00001$	$p=0,00001$	-	$p=0,00001$

Табл. 2. Сроки продолжительности заболевания до- и после оперативного лечения, в зависимости от стадии болезни, $M \pm m$, Me (Q25%; Q75%), мес., n=304 (324 глаза).

	начальная стадия, n=90	развитая стадия n=144	далеко зашедшая стадия, n=90	всего, n=304 (324 глаза)
продолжительность заболевания до операции	46,44±4,2 40,50 (12,00; 68,00)	33,78±3,53 16,00 (7,00; 48,50)	15,28±2,49 4,50 (2,00; 21,00)	32,16±2,17 16,00 (4,00; 49,00)
продолжительность заболевания после операции	24,38±3,91 19,00 (9,00; 29,00)	28,76±2,57 19,0 (8,50; 42,50)	30,6±2,24 21,00 (11,00; 39,00)	29,69±1,57 20,00 (10,00; 39,50)
статистическая достоверность, p	p=0,011	p=0,875	p=0,00005	p=0,768569

Согласно обнаруженных результатов, средний срок длительности болезни для лиц с начальной стадией глаукомы составил - 78,7±5,15 месяцев, для пациентов с впервые установленной развитой стадией - 64,4±4,06 месяцев, а для пациентов с далеко зашедшей глаукомой - 42,6±3,81 месяцев. В целом, срок длительности болезни (все стадии) составил 62,3±2,64 месяцев. Для пациентов женского пола это срок (все стадии) составил 61,01±3,31 месяцев, а для пациентов-мужчин - 63,73±4,17 месяцев и не имел статистически достоверных отличий ($p > 0,05$). В дальнейшем, мы разделили весь период наблюдения на два срока: продолжительность заболевания до- и после

оперативного лечения. Эти результаты представлены в Таблице 2.

Срок наблюдения после операции до возобновления режима инстилляций антиглаукомных препаратов, в зависимости от стадии заболевания составил: для начальной стадии - 18,3±2,38 (10,50 (5,00; 24,00)) месяцев; для развитой - 16,9±2,06 (9,00 (2,00; 18,00)) месяцев; для далеко зашедшей - 14,4±2,14 (7,00 (4,00; 18,00)) месяцев. В среднем, это срок составил 16,6±1,28 (8,00 (3,00; 20,00)) месяцев от момента выполнения оперативного вмешательства. В среднем, у женщин период наблюдения составил - 15,2±1,6 (8,00 (2,00; 18,00)) месяцев, а у пациентов мужского

Табл. 3. Морфофункциональные показатели на момент финального обследования, характеризующие отдельные стадии болезни, $M \pm m$, Me (Q25%; Q75%), мкм/дБ, n=324.

	начальная стадия ¹	развитая стадия ²	далеко зашедшая стадия ³	средние значения	достоверность различий, p/U
толщина СНВС	81,69±3,7 81,00 (64,00; 97,50)	67,46±2,99 70,86 (51,00; 87,60)	62,49±2,33 62,77 (55,93; 72,69)	69,08±1,76 68,50 (56,00; 88,00)	$p_{1,2}=0,006$ $U=-2,72$ $p_{1,3}=0,00002$ $U=-4,32$ $p_{2,3}=0,07$ $U=-1,79$
Э/Д	0,61±0,26 0,65 (0,44; 0,78)	0,72±0,14 0,72 (0,65; 0,83)	0,78±0,11 0,81 (0,72; 0,88)	0,71±0,16 0,74 (0,64; 0,84)	$p_{1,2}=0,001$ $U=-3,27$ $p_{1,3}<0,0001$ $U=-5,47$ $p_{2,3}=0,002$ $U=-3,05$
ЦТР	541,3±2,93 544,00 (524,50; 560,00)	528,3±2,93 533,00 (506,00; 547,00)	527,5±3,48 520,00 (499,00; 560,00)	531,7±1,75 535,00 (509,00; 554,00)	$p_{1,2}=0,0009$ $U=-3,31$ $p_{1,3}=0,004$ $U=-2,87$ $p_{2,3}=0,77$ $U=-0,29$
MD	-8,08±1,82 -7,45 (-11,05; -3,75)	-10,55±0,76 -9,4 (-14,00; -7,63)	-14,47±0,88 -13,68 (-17,45; -11,53)	-11,16±0,67 -11,04 (-14,80; -7,45)	$p_{1,2}=0,01$ $U=2,49$ $p_{1,3}<0,0001$ $U=5,85$ $p_{2,3}<0,0001$ $U=5,24$
PSD	5,73±1,39 4,00 (2,35; 5,9)	5,66±0,28 5,1 (3,68; 7,0)	8,11±0,39 7,14 (6,04; 10,56)	6,49±0,43 5,85 (3,50; 7,86)	$p_{1,2}=0,003$ $U=-2,97$ $p_{1,3}<0,0001$ $U=-6,56$ $p_{2,3}<0,0001$ $U=-5,06$

Табл. 4. Характеристики прогрессирования глаукомы, абс./%, n=324.

	начальная стадия	развитая стадия	далеко зашедшая стадия	терминальная стадия
количество глаз на момент обнаружения глаукомы	90	144	90	-
количество глаз на момент финального обследования глаукомы	29	112	177	6
динамика изменений, %	-67,8	-22,2	+96,7	+600

пола - $17,99 \pm 2,0$ (8,00 (5,00; 21,00)) месяцев. Очевидно, что пациенты с далеко зашедшей стадией оперируются быстрее. При сравнении указанных выше сроков в пределах одной стадии, не смотря на кажущиеся различия, не было получено статистически достоверных различий между вышеуказанными сроками наблюдения ($p > 0,05$), таким образом пациенты с разными стадиями (без учета отдельных типов операций) заболевания возобновляют режим инстилляций после оперативной времени через приблизительно одинаковые промежутки времени (кроме лиц с далеко зашедшей стадией глаукомы, $p = 0,00005$).

Для верификации стадий и других характеристик глаукомного процесса на момент финального обследования была проведена оценка отдельных морффункциональных составляющих. К их числу мы отнесли среднюю толщину

хода из стадии в стадию находится в интервале от 3-х до 5-ти лет. В нашей работе также был проведен анализ прогрессирования заболевания за указанный промежуток времени (Табл. 4).

Как видно из данных, представленных в Таблице 3, за $78,7 \pm 5,15$ месяцев количество глаз с начальной стадией уменьшилось более чем на $\frac{3}{4}$, за $64,4 \pm 4,06$ месяцев, а количество глаз с развитой стадией глаукомы уменьшилось на $\frac{1}{4}$, а вместе с тем почти в два раза увеличилось число глаз с III стадией болезни (на 96,7%), и при этом появились глаза с терминальной глаукомой. По большей мере, утяжеление стадийности произошло за счет перехода глаз пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы в далеко зашедшее и терминальное состояние. Такие результаты позволяют судить о крайне неэффективном

Табл. 5. Корреляция между отдельными сроками наблюдения (все подгруппы¹), n=324.

	срок до операции	срок от операции до усиления режима	срок от операции до финального осмотра
срок до операции	1,000000	-0,046735 -0,350115 -0,118913	0,037476 -0,143418 0,067521
срок от операции до усиления режима	-0,046735 -0,350115 -0,118913	1,000000	-0,737556 0,670811 0,550490
срок от операции до финального осмотра	0,037476 -0,143418 0,067521	-0,737556 0,670811 0,550490	1,000000

¹ в каждом столбике последовательно указаны данные для начальной, развитой и далеко зашедшей стадий глаукомы. Обнаруженные статистически достоверные изменения выделены полужирным шрифтом. Обнаруженные достоверные изменения выделены полужирным шрифтом.

СНВС, показатель Э/Д, ЦТР, а также индексы статической периметрии - MD и PSD (Табл. 3).

Из представленных в этой таблице данных, в первую очередь следует обратить внимание на отношение клиницистов к периметрическому индексу MD. Так, среднее значение этого показателя у больных с начальной стадией глаукомы находится за пределами распространенной в настоящее время классификации $-8,08 \pm 1,82$ $-7,45$ ($-11,05$; $-3,75$), в которой указаны границы (от -2 до -6 дБ). Можно предположить, что при верификации этой стадии болезни клиницисты в большей мере ориентировались на структурные исследования, и в первую очередь на характеристики Э/Д. В то же время, средняя толщина СНВС и показатель ЦТР не имели статистически значимых различий у лиц с продвинутыми стадиями глаукомы.

Глаукома относится к заболеванием с прогрессивно текущим характером. В большинстве случаев срок пере-

лечения пациентов за указанный промежуток времени, и в первую очередь о несвоевременно выполненной операции. Обратите внимание (вернемся на пару таблиц выше) на данные приведенные в Таблице 2: срок «ожидания» операции для пациентов с начальной и развитой стадиями составил $46,44 \pm 4,2$ $40,50$ (12,00; 68,00) и $33,78 \pm 3,53$ $16,00$ (7,00; 48,50) месяцев соответственно.

Дополнительно была рассчитана корреляция между отдельными сроками наблюдения, в зависимости от стадии глаукомы (все типы операций, все подгруппы). Эти данные приведены в Таблице 5.

Следует отметить, что достоверные корреляции были получены у пациентов всех стадий при анализе взаимоотношений: срок от момента операции до усиления режима - срок от операции до финального осмотра. Однако именно у лиц с начальной стадией в этом случае корреляция была средней обратной ($r = -0,737556$). Это скорее всего

свидетельствует в пользу того, что у такой группы больных происходит «затягивание» с проведением операции, и она достаточно быстро становится неэффективной. У лиц с продвинутыми стадиями при анализе этого же периода была получена умеренная прямая корреляция, что подразумевает более продолжительный срок от момента выполнения операции до возобновления инстилляций по отношению к общему сроку наблюдения после операции.

Принято считать, что нарушение функции офтальмотонуса относится к предрасполагающим факторам риска, отвечающим за развитие и прогрессирование глаукомы. Одним из ключевых критериев эффективного лечения глаукомы и стабилизации глаукомной оптической нейропатии (ГОН) для пациентов с разными стадиями болезни является соблюдение рекомендованных уровней офтальмотонуса. Нами был проанализированы характеристики уровня офтальмотонуса на разных контрольные «точки» наблюдения, в зависимости от стадии болезни. Эти результаты представлены в Таблице 6.

В абсолютно подавляющем большинстве случаев были получены достоверные изменений офтальмотонуса при сравнении его показателей в пределах одной стадии. Исключение составили следующие данные: различие между исходным уровнем ВГД и уровнем ВГД перед операцией у лиц с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы ($p=0,18$). При попарном сравнении между стадиями было установлено, что базовый уровень офтальмотонуса был несколько ниже у пациентов с I стадией болезни (в среднем на 1 мм рт.ст.), но в то же время именно у этой подгруппы он был выше на момент принятия решения о возобновлении медикаментозной терапии после операции (в среднем на 2 мм рт.ст.), что косвенно свидетельствует о затягивании сроков повторного назначения терапии. Понижение уровня ВГД у лиц с начальной стадией заболевания в раннем послеоперационном периоде составило 47% от исходного уровня, а в позднем - 37% (с учетом медикаментозной поддержки). Для больных с продвинутыми стадиями заболевания цифры понижения офтальмотонуса составили -44%

Табл. 6. Уровень ВГД P(t) в разные временные контрольные «точки» наблюдения, в зависимости от стадии болезни, абс.%, $M \pm m$, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст., $n=324$.

	начальная стадия ¹	развитая стадия ²	далеко зашедшая стадия ³	терминальная стадия ⁴	средние данные	Статистическая достоверность, p/U
исходный уровень ВГД	27,95±0,53 27,00 (26,00; 30,00)	28,68±0,28 28,00 (26,00; 31,00)	29,89±0,57 29,00 (26,00; 32,00)	-	28,82±0,25 28,00 (26,00; 31,00)	$p_{1,2}=0,03$ $U=2,15$ $p_{1,3}=0,004$ $U=-2,83$ $p_{2,3}=0,16$ $U=-1,40$
уровень ВГД перед операцией	29,2±0,59 28,50 (25,00; 31,00)	28,15±0,33 28,00 (26,00; 30,00)	28,82±0,46 28,00 (26,00; 32,00)	-	28,63±0,26 28,00 (26,00; 31,00)	$p_{1,2}=0,24$ $U=-1,16$ $p_{1,3}=0,81$ $U=0,23$ $p_{2,3}=0,38$ $U=-0,86$
уровень ВГД в раннем послеоперационном периоде	15,64±0,38 16,00 (14,00; 18,00)	15,85±0,29 16,00 (14,00; 18,00)	15,45±0,44 16,00 (13,00; 19,00)	-	15,68±0,21 16,00 (14,00; 18,00)	$p_{1,2}=0,56$ $U=0,58$ $p_{1,3}=0,82$ $U=0,22$ $p_{2,3}=0,98$ $U=0,01$
уровень ВГД на момент принятия решения о возобновлении терапии	23,55±0,4 24,00 (21,00; 26,00)	21,98±0,31 22,00 (20,00; 24,00)	21,5±0,43 22,00 (19,00; 25,00)	-	22,29±0,22 23,00 (20,00; 25,00)	$p_{1,2}=0,002$ $U=-3,02$ $p_{1,3}=0,001$ $U=3,23$ $p_{2,3}=0,47$ $U=0,71$
уровень ВГД на момент финального обследования	18,21±0,47 18,00 (16,00; 20,00)	18,31±0,19 19,00 (17,00; 19,00)	18,59±0,21 18,00 (17,00; 20,00)	22,00±0,26 22,00 (22,00; 22,00)	18,53±0,14 18,00 (17,00; 20,00)	$p_{1,2}=0,91$ $U=0,11$ $p_{1,3}=0,62$ $U=0,48$ $p_{1,4}=0,002$ $U=3,15$ $p_{2,3}=0,48$ $U=0,71$ $p_{2,4}=0,0002$ $U=3,72$ $p_{3,4}=0,0006$ $U=3,4$

Обнаруженные достоверные изменения выделены полужирным шрифтом.

и -34% и -46% и -36% соответственно. Следует особенно отметить, что уровень офтальмотонуса на момент финального обследования полностью соответствовал Рекомендациям Российского глаукомного общества для каждой стадии заболевания, возможно лишь у пациентов с далеко зашедшей стадией болезни он находился на верхней границе рекомендованных значений $18,53 \pm 0,3$ мм рт.ст. Ранее, при изучении эффективности медикаментозного

Дополнительно был проведен анализ структуры медикаментозных (инстилляционных) назначений в разные периоды наблюдения. В Таблицах 7 и 8 приведены общие данные и анализ структуры согласно стадий заболевания.

Обращает внимание «равномерность» выбора групп препаратов для терапии. В большинстве случаев пациенты получали 3 (три) основные групп антиглаукомных препаратов, и доля этих назначений была в интер-

Табл. 7. Структура основных антиглаукомных инстилляционных назначений у всех пациентов в отдельные периоды наблюдения, %, n=324.

структура/ группы препаратов	бета-адреноблокаторы, ББ	аналоги простагландинов. ПГ	местные ингибиторы карбоангидразы, ИКА	α2-адреномиметики, АМ
на момент принятия решения об операции	33	34	31	2
на момент принятия решения о возобновлении инстилляционной терапии	35	35	28	2
на момент финального обследования	35	34	30	1

Табл. 8. Структура основных антиглаукомных инстилляционных назначений у пациентов с разными стадиями глаукомы в отдельные периоды наблюдения, %, n=324.

структура/ стадия глаукомы/ группы препаратов	I стадия				II стадия				III стадия				IV стадия			
	ББ	ПГ	ИКА	АМ	ББ	ПГ	ИКА	АМ	ББ	ПГ	ИКА	АМ	ББ	ПГ	ИКА	АМ
На момент принятия решения об операции	34,8	35,3	28,4	1,5	33,3	34,6	29,5	2,5	30,5	31	34,5	3,9	-	-	-	-
На момент принятия решения о возобновлении инстилляционной терапии	40,4	32,7	25	1,9	35	33,8	28,7	2,6	29,7	39,6	28,6	2,2	-	-	-	-
На момент финального обследования	42,9	25,7	28,6	2,9	34,7	35,4	27,6	2,4	34,5	33	31,9	0,8	18,2	45,5	36,4	0,01

Табл. 9. Структура оперативных вмешательств, в зависимости от стадии глаукомы, абс./%, n=324.

стадия глаукомы/ тип операции	СТЭ		НГСЭ		НГСЭ + ДГП		всего абс.
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I стадия	47	52,2	25	27,8	18	20	90
II стадия	101	70,1	31	21,5	12	8,3	144
III стадия	68	75,6	15	16,7	7	7,8	90
всего	216	66,67	71	21,91	37	11,42	324

лечения, мы уже неоднократно констатировали, что у больных с III стадией болезни уровень ВГД на фоне терапии редко понижается ниже 20 мм рт.ст. [1,2,8-10,13]. Лишь уровень ВГД у пациентов с терминальной стадией болезни статистически достоверно был выше на момент финального обследования, чем у больных с другими стадиями болезни.

вале от 28 до 35%. По нашему мнению, такое равномерное распределение на момент принятия решения об оперативном лечении свидетельствует об его неэффективности (попытка добавить новый препарат к уже существующей схеме на фоне субкомпенсации офтальмотонуса). В случае в возобновлением лечения после операции

речь скорее всего идет о возвращении к рекомендованным группам первой линии терапии (в этом случае назначения местных ИКА были меньше, чем ББ и ПГ). Наконец, в случае когда речь идет об анализе назначений на момент финального осмотра, следует подчеркнуть приоритеты комбинированной терапии, что в свою очередь также косвенно свидетельствует о понижении эффективности от проведенного оперативного вмешательства.

Из приведенных в этой таблице данных становится понятно, что традиционные предпочтения гипотензивной инстилляционной антиглаукомной терапии в среде клиницистов не меняются (и возможно, свидетельствуют «ретроградности» мышления клиницистов): обратите внимание на долю ББ на момент принятия решения о возобновлении инстилляционной терапии и на момент финального обследования у лиц с начальной стадией глаукомы (40,4% и 42,9% соответственно). В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, доля этой группы препаратов уменьшается.

При анализе были учтены различные предпочтения хирургов, выполнявших оперативные вмешательства. Так,

был проанализирован тип оперативных вмешательств, в зависимости от стадии заболевания, при которой выполнялось оперативное то или иное пособие (Табл. 9).

Следует обратить внимание на увеличение доли классических фистулизирующих операций по мере прогрессирования глаукомы. Так, на начальной стадии этот тип операции был выполнен в 52,2% случаев, а при далеко зашедшей - в 75,6%. В то же время, вместе с утяжелением стадии заболевания явно уменьшается и число непроникающих операций и их модификаций (НГСЭ - с 27,8% у лиц с начальной стадией, до 16,7% - у больных с III стадией глаукомы; НГСЭ+ДГП - с 20% до 7,8% соответственно).

В целом, превалировали операции фистулизирующего типа (66,67%), что подтверждает предпочтения хирургов, а выполнение дополнительной лазерной манипуляции, по всей видимости, было ограничено наличием оборудования.

Ниже приведены данные, характеризующие показатели офтальмотонуса у пациентов с разными стадиями, которым была выполнена операция фистулизирующего типа (СТЭ) (Табл. 10 - 12).

Табл. 10. Уровень ВГД P(t) в разные временные контрольные «точки» наблюдения, в зависимости от стадии болезни у пациентов, которым была выполнена операция СТЭ, абс.%, M±m, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст., n=216.

стадия глаукомы/ ключевые «точки» исследования	начальная стадия ¹	развитая стадия ²	далеко зашедшая стадия ³	терминальная стадия ⁴	достоверность различий, p/U
исходный уровень ВГД	28,47±0,97 28,00 (26,00; 30,00)	29,01±0,31 29,00 (27,00; 31,00)	30,82±0,69 30,00 (28,00; 34,00)	-	p _{1,2} =0,11 U=-1,62 p_{1,3}=0,009 U=-2,58 p _{2,3} =0,07 U=-1,80
уровень ВГД перед операцией	30,16±1,00 29,00 (25,00; 32,00)	28,83±0,4 28,00 (26,00; 30,00)	29,36±0,54 28,00 (26,00; 32,00)	-	p _{1,2} =0,49 U=0,67 p _{1,3} =0,89 U=0,12 p _{2,3} =0,61 U=-0,51
уровень ВГД в раннем послеопера- ционном периоде	15,36±0,63 15,00 (13,00; 18,00)	15,84±0,37 16,00 (14,00; 18,00)	14,74±0,53 15,50 (12,00; 18,00)	-	p _{1,2} =0,39 U=-0,88 p _{1,3} =0,63 U=0,47 p _{2,3} =0,18 U=1,32
уровень ВГД на момент принятия решения о возобновле- нии терапии	23,29±0,57 24,00 (21,00; 26,00)	21,77±0,38 22,00 (19,00; 24,00)	21,02±0,49 21,00 (18,00; 25,00)	-	p _{1,2} =0,02 U=2,38 p_{1,3}=0,003 U=2,98 p _{2,3} =0,31 U=1,02
уровень ВГД на момент финального обследования	18,22±0,67 18,00 (16,00; 20,00)	18,26±0,22 18,00 (17,00; 19,00)	18,63±0,23 18,00 (17,00; 20,00)	22,00±0,32 22,00 (22,00; 22,00)	p _{1,2} =0,81 U=0,24 p _{1,3} =0,47 U=0,72 p_{1,4}=0,01 U=2,43 p _{2,3} =0,28 U=1,08 p_{2,4}=0,0007 U=3,37

Обнаруженные достоверные изменения выделены полужирным шрифтом.

Табл. 11. Уровень ВГД P(t) в разные временные контрольные «точки» наблюдения, в зависимости от стадии болезни у пациентов, которым была выполнена операция НГСЭ, абс.%, M±m, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст., n=71.

стадия глаукомы/ ключевые «точки» исследования	начальная стадия ¹	развитая стадия ²	далеко зашедшая стадия ³	терминальная стадия ⁴	достоверность различий, p/U
исходный уровень ВГД	26,85±0,65 26,00 (25,00; 29,00)	27,71±0,67 27,00 (25,00; 29,00)	28,12±0,78 29,00 (25,00; 30,00)	-	p_{1,2}=0,50 U_{1,2}=-0,67 p _{1,3} =0,31 U _{1,3} =-1,0 P _{2,3} =0,49 U _{2,3} =-0,68
уровень ВГД перед операций	28,42±0,84 28,50 (26,00; 31,00)	26,13±0,6 25,00 (24,00; 28,00)	27,71±1,01 27,00 (26,00; 30,00)	-	p_{1,2}=0,01 U_{1,2}=2,45 p _{1,3} =0,52 U _{1,3} =0,63 P _{2,3} =0,09 U _{2,3} =-1,70
уровень ВГД в раннем послеопера- ционном периоде	15,42±0,58 16,00 (14,00; 17,00)	15,68±0,43 16,00 (15,00; 17,00)	17,18±0,75 18,00 (16,00; 19,00)	-	p _{1,2} =0,79 U _{1,2} =-0,27 p _{1,3} =0,06 U _{1,3} =-1,86 P _{2,3} =0,06 U _{2,3} =-1,86
уровень ВГД на момент принятия решения о возобновлении терапии	23,48±0,79 23,00 (21,00; 26,00)	22,76±0,59 22,00 (21,00; 25,00)	24,00±0,92 24,00 (21,00; 27,00)	-	p _{1,2} =0,56 U _{1,2} =-0,58 p _{1,3} =0,67 U _{1,3} =0,43 P _{2,3} =0,31 U _{2,3} =1,02
уровень ВГД на момент финального обследования	17,00±1,22 17,00 (15,00; 18,00)	18,59±0,45 19,00 (17,00; 20,00)	18,73±0,56 18,00 (17,00; 20,00)	нет данных для анализа	p _{1,2} =0,18 U _{1,2} =1,33 p _{1,3} =0,25 U _{1,3} =1,13 P _{2,3} =0,75 U _{2,3} =-0,32

Обнаруженные достоверные изменения выделены полужирным шрифтом.

Далеко зашедшая стадия глаукомы у лиц, которым выполнялась операция СТЭ отличалась более высоким уровнем офтальмотонуса (установлено достоверное различие с результатами начальной стадии болезни, $p < 0,009$), на момент принятия решения о возобновлении терапии уровень офтальмотонуса был выше у больных с начальной стадией болезни. Вместе с тем, уровень ВГД и в раннем и в позднем послеоперационном периоде не отличался при попарном сравнении между стадиями (исключение - терминальная стадия болезни).

Начальная стадия глаукомы у лиц, которым выполнялась операция НГСЭ также отличалась более высоким уровнем офтальмотонуса (установлено достоверное различие по сравнению с результатами развитой стадии болезни, $p < 0,01$). Уровень ВГД у подгруппы в далеко зашедшей стадией демонстрировал повышение в раннем послеоперационном периоде и на момент принятия решения о возобновлении терапии (в среднем на 1 - 2 мм рт.ст.), но эти данные были статистически недостоверны.

У этой подгруппы исходный уровень ВГД в раннем послеоперационном периоде был выше у больных с далеко зашедшей глаукомой глаукомой, чем у лиц с продвинутыми стадиями болезни (в среднем на 2,5 мм рт.ст., $p < 0,05$).

Возобновление режима антиглаукомных инстилляций

потребовалось на 270 оперированных глазах (83,3%) из 324 включенных в исследование. Ниже представлены данные, касающиеся структуры стадий глаукомы и типов оперативных вмешательств, при которых не потребовалось возобновление инстилляционной терапии (Табл. 13).

Из представленных в таблице данных становится ясно, что для оперированных с применением классического типа операции пациентов гипотензивная поддержка потребовалась в меньшем количестве случаев. Вместе с тем, приведенные результаты не должны вводить в заблуждение. Во-первых, все «терминальные» глаза появились именно в этой подгруппе, вследствие перехода из далеко зашедшей стадии болезни. Во-вторых, в исходных данных было в 1,5 (полтора) раза больше лиц с развитой глаукомой. И в этом случае, при учете всех типов операций, выполненных в пределах одной стадии получается, что при начальной и далеко зашедшей стадиях лечение было эффективно у 15,56% пациентов, и у 18,05% лиц с развитой стадией глаукомы.

Наконец, в Таблице 14 суммированы данные о средних сроках наблюдения (эффективность операции) при которых была возобновлена инстилляционная антиглаукомная терапия в зависимости от типа оперативного пособия и стадии заболевания.

Табл. 12. Уровень ВГД P(t) в разные временные контрольные «точки» наблюдения, в зависимости от стадии болезни у пациентов, которым была выполнена операция НГСЭ + ДГП, абс.%, М±m, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст., n=37.

стадия глаукомы/ ключевые «точки» исследования	начальная стадия ¹	развитая стадия ²	далеко зашедшая стадия ³	терминальная стадия ⁴	достоверность различий, p/U
исходный уровень ВГД	26,26±0,64 27,00 (26,00; 30,00)	28,75±1,16 28,50 (26,50; 30,50)	25,43±1,82 24,00 (21,00; 29,00)	-	p _{1,2} =0,64 U=0,47 p _{1,3} =0,07 U=-1,84 p _{2,3} =0,09 U=-1,66
уровень ВГД перед операций	28,05±0,88 28,00 (25,00; 29,00)	28,00±0,88 28,50 (25,50; 30,50)	26,43±1,36 24,00 (24,00; 27,00)	-	p _{1,2} =0,84 U=-0,20 p _{1,3} =0,17 U=1,36 p _{2,3} =0,25 U=1,14
уровень ВГД в раннем послеопера- ционном периоде	16,63±0,65 16,00 (15,00; 18,00)	15,83±0,86 16,50 (15,50; 17,50)	18,00±0,76 19,00 (17,00; 19,00)	-	p _{1,2} =0,93 U=0,08 p _{1,3} =0,16 U=-1,39 p _{2,3} =0,04 U=-2,09
уровень ВГД на момент принятия решения о возобновле- нии терапии	24,54±0,84 24,00 (22,00; 27,00)	22,83±0,7 23,00 (22,00; 24,00)	22,67±0,33 23,00 (22,00; 23,00)	-	p _{1,2} =0,23 U=1,19 p _{1,3} =0,27 U=1,08 p _{2,3} =0,79 U=0,27
уровень ВГД на момент финального обследования	19,17±0,31 19,00 (19,00; 20,00)	18,01±0,49 18,00 (17,00; 19,00)	18,06±0,56 18,00 (17,00; 19,00)	нет данных для анализа	p _{1,2} =0,15 U=1,43 p _{1,3} =0,08 U=1,77 p _{2,3} =0,97 U=0,604

Обнаруженные достоверные изменения выделены полужирным шрифтом.

В целом, эффективность использования метода СТЭ преобладает в представленных результатах. Именно при использовании этого метода получена наиболее продолжительная эффективность лечения. Вместе с тем, статистически достоверные различия были установлены лишь при анализе результатов лечения пациентов с начальной стадией глаукомы, оперированных методом СТЭ и НГСЭ (p=0,02; U=2,2). В остальных случаях полученные результаты были недостоверны. У пациентов с I стадией глаукомы, СТЭ и модификация НГСЭ в комбинации с ДГП показали сопоставимые результаты (p=0,30; U=1,03). Следует подчеркнуть, что понижение эффективности

проведенных операций зависит от стадии болезни. Так, при начальной стадии у лиц, которым была выполнена фистулизирующая операция, срок ее эффективности составил 21,4±3,18 13,50 (5,50; 31,00) месяцев, а у больных с продвинутыми стадиями глаукомы - 18,98±2,59 8,50 (2,00; 24,00) и 15,25±2,55 7,00 (5,00; 17,00) месяцев. В большинстве случаев получены достоверные различия, исключение разница в сроках у лиц с развитой и далеко зашедшей стадиями (в пределах одной подгруппы), которые были оперированы методом НГСЭ и НГСЭ+ДГП. В среднем, каждое увеличение стадии на одну «отнимает» по 3 (три) месяца эффективности проведенной операции

Табл. 13. Структура стадий глаукомы и типы оперативных вмешательств, при которых не понадобилось возобновление инстилляционной антиглаукомной терапии, абс.%, n=54.

	количество глаз		тип операции		
	абс.	%	СТЭ	НГСЭ	НГСЭ+ДГП
начальная стадия	14	25,9	5	3	6
развитая стадия	26	48,2	10	10	6
далеко зашедшая стадия	14	25,9	6	4	4
всего	54	100	21/38,9%	17/31,5%	16/29,6%

Табл. 14. Сроки до усиления режима после операции, в зависимости от типа оперативного вмешательства и стадии глаукомы, $M \pm m$, Me (Q25%; Q75%), мес., $n=270$.

тип операции/ стадия глаукомы/ период наблюдения	СТЭ			НГСЭ			НГСЭ+ДГП		
	I ст.	II ст.	III ст.	I ст.	II ст.	III ст.	I ст.	II ст.	III ст.
срок, через который было принято решение о возобновлении инстилляционной антиглаукомной терапии	21,4±3,18 (5,50;31,00) 13,50	18,98±2,59 (2,00;24,00) 8,50	15,25±2,55 (5,00;17,00) 7,00	12,52±3,99 (4,00;15,00) ¹ 6,00	11,52±2,24 12,00 (5,00;16,00)	10,63±3,26 (1,00;18,00) 8,00	19,00±6,84 10,00 (5,00;14,00)	4,67±2,8 (0,00;5,00) 2,50	11,00±9,07 (0,00;29,00) 4,00

(касается типа операции СТЭ). В случае в операцией НГСЭ, прогрессирование заболевания на одну стадию "отнимает" по 1 (одному) месяцу эффективности лечения.

Ограничения исследования

Одним из ограничений выполненной работы может стать отсутствие распределения подгрупп пациентов по стадиям болезни на момент принятия решения об оперативном лечении. Действительно, на момент принятия этого решения стадии глаукомы претерпели изменений, но так как такая задача не была выставлена в техническом задании исследования, то и расчеты не были выполнены. Вторым ограничением может служить тот факт, что в исследование были включены пациенты, которым оперативное пособие выполнялось достаточно широким кругом врачей. По нашим предварительным подсчетам таких врачей могло быть не менее 20 - 30 человек. Безусловно, профессиональная подготовка специалистов весьма варьирует, и это могло сказаться на качестве выполнения операций. Вместе с тем, следует заметить, что включение пациентов в исследование, например при оценке эффективности гипотензивной антиглаукомной терапии также не производится путем отбора наиболее комплаентных больных, а следовательно приведенные средние результаты этой научно-клинической работы являются актуальным срезом времени в хирургии глаукомы наших стран. Наконец, для ля корректного проведения статистического анализа необходимы большие массивы данных пациентов, которым были выполнены операции НГСЭ и НГСЭ + ДГП, что, возможно, позволит улучшить качество проведенного исследования.

Заключение

Исследование по изучению эффективности отдельных типов оперативных вмешательств у пациентов с разными стадиями глаукомы было проведено в 8 странах СНГ (28 клинических баз) с привлечением 56 (пятидесяти шести) врачей, что по праву позволяет отнести эту работу к одной из самых масштабных на постсоветском пространстве, выполненных и опубликованных в последнее десятилетие.

Были проанализированы три типа оперативных вмешательств (СТЭ, НГСЭ, НГСЭ+ДГП), выполненных у пациентов с разными стадиями глаукомы. Было установлено, то операции выполняется в большинстве случаев у пациентов с продвинутыми стадиями болезни (72,2%) при анамнезе от 4,5 до 16 месяцев от момента установления диагноза. Следует подчеркнуть, что отсрочка выполнения

операции у больных с начальной стадией глаукомы (установленный срок - 40,5 месяцев) приводит к значительному «перераспределению» этих пациентов в продвинутые стадии болезни в пределах указанного срока наблюдения.

Оперативное лечение глаукомы приводит к статистически достоверному понижению уровня офтальмотонуса в раннем и отдаленном послеоперационном периоде (19 - 21 месяц) при анализе всех типов оперативных пособий.

В большинстве случаев (66,7%) выполнялась классическая операция проникающего типа (СТЭ). Меньше всего было представлено случаев, в которых выполнялась модификация НГСЭ с ДГП, что, по всей видимости связано с технической недооснащенностью клиник.

Максимальная эффективность лечения была достигнута при выполнении операции СТЭ, что было доказано более поздним возобновлением назначений инстилляционной антиглаукомной терапии (I ст. - через 21,4±3,18 13,50 (5,50; 31,00) мес., II ст. - через 18,98±2,59 8,50 (2,00; 24,00) мес., III ст. - через 15,25±2,55 7,00 (5,00; 17,00) мес.). Для операции НГСЭ такие сроки были меньше в 1,4-1,7 раза, а для операции НГСЭ+ДГП - в 1,1-1,4 раза. Вместе с тем, статистически достоверные различия были установлены лишь при сравнении результатов лечения пациентов с начальной стадией глаукомы, оперированных методом СТЭ и НГСЭ ($p=0,02$; $U=2,2$). В остальных случаях результаты были недостоверны.

У пациентов с НГСЭ и НГСЭ+ДГП уровень ВГД после операции и на момент принятия решения о возобновлении инстилляционной терапии был выше (на 0,5 - 3 мм рт.ст.), чем у лиц, перенесших СТЭ.

При анализе других показателей офтальмотонуса было установлено, что его уровень при далеко зашедшей стадии болезни на момент обнаружения заболевания был выше, чем у пациентов с другими стадиями заболевания.

Установлено уменьшение эффективности (продолжительности гипотензивного эффекта без дополнительной медикаментозной поддержки) оперативных вмешательств по сравнению с литературными данными 20 - 30-ей давности, что подтверждается необходимостью возобновления антиглаукомной гипотензивной терапии через менее, чем 2 (два) года после казалось бы успешно выполненной операции.

Данные этого исследования являются предварительными, а сама работа предполагается к продолжению, в первую очередь для наполнения базы данных пациентов, которым были выполнены операции непроникающего типа.

Литература:

- Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.:ГЭОТАР-Медиа, М., 2015; 456. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. National glaucoma guidelines: for medical practitioners. GEOTAR-Media 2015; 454. (in Russian)].
- Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). // РМЖ. Клиническая офтальмология 2011; 3:97-100. [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1). // RMJ Clinical Ophthalmology 2011; 3:97-100. (In Russian)].
- Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). // РМЖ. Клиническая офтальмология 2012; 1:19-22. [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2). // RMJ Clinical Ophthalmology 2012; 1:19-22. (In Russian)].
- Максимов И.Б., Куроедов А.В., Городничий В.В., Цалкина Е.Б. Прогностическое значение исходного уровня внутриглазного давления для раннего послеоперационного периода у больных первичной открытоугольной глаукомой // Военно-медицинский журнал 2006; 327, 12:23-25. [Maksimov I.B., Kuroyedov A.V., Gorodnichiy V.V., Tsalkina E.B. Prognostic value of baseline intraocular pressure in the early postoperative period in patients with primary open-angle glaucoma. // J. Military-Med 2006; 327, 12:23-25. (In Russian)].
- 5) Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). // Военно-медицинский журнал 2011; 332, 5:28-35. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. et al. Principles of treatment of early stage of glaucoma: medicines against surgery (review). // J. Military-Med 2011; 332, 5:28-35. (In Russian)].
- Краснов М.М. Микрохирургия глауком // М.: «Медицина» 1974; 176. [Krasnov M.M. Microsurgery of glaucoma // M.: «Medicine» 1974; 176. (In Russian)]
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Антонов А.А., Волжанин А.В. Международные стандарты проведения клинических исследований по хирургии глаукомы // Национальный журнал глаукома 2016; 15, 2:102-108. [Erichev V.P., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Volzhanin A.V. International standards of clinical research in glaucoma surgery // National J Glaucoma 2016; 15, 2:102-108. (In Russian)]
- Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Национальный журнал глаукома 2016; 15, 2:19-34. [Abysheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiyev M.U. et al. Optimization of treatment and diagnostic process in patients with primary open-angle glaucoma // National J Glaucoma 2016; 15, 2:19-34. (In Russian)]
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы // Клиническая медицина 2014; 92, 12:64-72. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinskii A.S. et al. Model of outcomes of primary open angle glaucoma // Clin medicine 2014; 92, 12:64-72. (In Russian)].
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения // Офтальмологические ведомости 2015; 1:52-69. [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma // Ophthalmol Vedomost 2015; 1:52-69. (In Russian)].
- Куроедов А.В., Огородникова В.Ю. Микродренирование с помощью EX-PRESS мини-шунта как вариант выбора оперативного лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой продвинутых стадий болезни // Офтальмология 2010; 1:23-28. [Kuroyedov A.V., Ogorodnikova V.Yu. Microdrainage using the EX-PRESS mini shunt as an option of surgical treatment of patients with primary open-angle glaucoma moderate and advanced stages of the disease // Ophthalmology 2010; 1:23-28. (In Russian)].
- Куроедов А.В., Огородникова В.Ю. Отдаленные результаты применения дренирующего устройства Ex-PRESS у пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы // Офтальмология 2012; 1:38-43. [Kuroyedov A.V., Ogorodnikova V.Yu. Long-term results implantation of Ex-PRESS device in patients with moderate and advanced glaucoma // Ophthalmology 2012; 1:38-43. (In Russian)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии // Национальный журнал глаукома 2013; 12, 2:53-60. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy // National J Glaucoma 2013; 12, 2:53-55. (In Russian)].
- Бессмертный А.М. Факторы риска избыточного рубцевания у больных первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома 2005; 4, 3:34-36. [Bessmertny A.M. Risk factors of excessive scarring in patients with primary open-angle glaucoma // Glaucoma 2005; 4, 3:34-36. (In Russian)].
- Тахчиди Х.П., Иванов Д.И., Катаева З.В., Бардасов Д.Б. Тактика и результаты лечения пациентов с декомпенсацией ВГД после антиглаукомных фильтрующих операций при блокаде путей оттока на склеральном уровне // Глаукома 2005; 4, 3:42-47. [Takhchidi Kh.P., Ivanov D.I., Kataeva Z.V., Bardasov D.B. Tactics and results of treatment of patients with unstable IOP after filtering operations at the blockade of the outflow pathways at the scleral level // Glaucoma 2005; 4, 3:42-47. (In Russian)].
- Петров С.Ю. Трабекулэктомия: практические советы: метод. пособие для врачей, интернов, клин. ординаторов // ФГБУ «НИИГБ» РАМН.- М.: «Апрель» 2013; 39. [Petrov S.Yu. Trabeculectomy: practical guides: manuals for physicians, interns, clinical interns // FSBI «SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE GB» RAMS. M.: «April» 2013; 39. (In Russian)].
- Еричев В.П., Ермолаев А.П., Петров С.Ю. Осложнения дренажной хирургии глаукомы: метод. пособие для врачей / ФГБУ «НИИГБ» РАМН.- М.: «Апрель» 2013; 34. [Erichev V.P., Ermolaev A.P., Petrov S.Yu. Complications to glaucoma drainage surgery: method. manuals for doctors // FSBI «Scientific research institute GB» RAMS. M.: «April» 2013; 34. (In Russian)].
- Ерошевский Т.И., Лукова Н.Б. Еще раз о хирургии первичной глаукомы // Вестн офтальмол 1981; 1:7-10. [Eroshevskiy T.I., Lukova N.B. Again about surgery of primary glaucoma // Vestn Ophthalmol 1981; 1:7-10. (In Russian)].
- Федоров С.Н., Козлов В.И., Тимошкина Н.Т. и др. Непроницающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме // Офтальмохирургия 1989; 3-4:52-55. [Fedorov S.N., Kozlov V.I., Timoshkina N.T. Non-penetrating deep sclerectomy in open-angle glaucoma // Ophthalm Surgery 1989; 3-4:52-55. (In Russian)].
- Козлов В.И., Козлова Е.Е., Соколовская Т.В., Сидорова А.В. Причины повышения внутриглазного давления в ближайшие и отдаленные сроки после непроницающей глубокой склерэктомии // Перспективн. напр. в хир. леч. глаукомы: Сб. научн. ст. / Под ред С.Н. Федорова.- М.: МНТК «Микрохирургия глаза» 1997; 136. [Kozlov V.I., Kozlova E.E., Sokolovskaya T.V., Sidorova A.V. Causes of elevated intraocular pressure in the coming periods and separated after non-penetrating deep sclerectomy // Future directions in the treatment of glaucoma surgery: Collection of scientific articles / Ed. S.N. Fedorova. M.: IRTC «Eye microsurgery» 1997;136. (In Russian)].
- Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В.

- Офтальмотонус в оценке медикаментозного и хирургического лечения глаукомы // РМЖ. Клиническая офтальмология 2015; 16, 2:69-72. [Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., Vostrukhin S.V. IOP in the assessment of medical and surgical treatment of glaucoma // RMJ Clinical Ophthalmology 2015; 16, 2:69-72. (In Russian)].
22. Ehrnrooth P., Puska P., Lehto I., Laatikainen L. Progression of visual field defects and visual loss in trabeculectomized eyes // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243:741-747.
23. Нестеров А.П., Бунин А.Я. О новой классификации первичной глаукомы // Вестн офтальмол 1977; 5:38-42. [Nesterov A.P., Bunin A.Ya. About the new classification of primary glaucoma // Vest Ophthalmol 1977; 5:38-42. (In Russian)].

antibiotic

...за да има светлина в очите ни!



www.antibiotic.bg

Детски глаукоми и очен дисморфизъм

А. Попова

УМБАЛ „Александровска“, МФ, София

Glaucoma in children and ocular dysmorphism

A. Popova

University Hospital "Alexandrovska", Medical Faculty, Sofia

Резюме

Детските глаукоми са рядка очна патология, но засегнатият индивид прекарва целия си живот с нея. Броят на конкретните нозологични единици, включени в групата на глаукомата в детска възраст, е голям. В болшинството от случаите дисморфичните очни прояви са налице към момента на раждането, но могат да бъдат констатирани и по-късно. Очният фенотип при болшинството от генетично детерминирани глаукоми е известен и въпреки това ранната диагноза е затруднена поради различни причини. Изучаването на очния дисморфизъм, като аспект на лицевия дисморфизъм, е актуално направление в клиничната генетика.

Представят се очните промени на лично изследвани деца с глаукома. Фенотипът се дискутира от гледна точка на очния дисморфизъм.

Ключови думи: глаукома, детска възраст, очен дисморфизъм.

Abstract

Childhood glaucoma are rare ocular pathology, but affected individ spent his life with her. The number of specific nosological units included in the group of glaucoma in childhood, is a big. In most cases dysmorphic ocular manifestations are present at birth, but can be found later. The eye phenotype in the majority of genetically determined glaucoma is known yet but early diagnosis is difficult due to various reasons. Studying the ocular dysmorphism, as an aspect of facial dysmorphism is a current trend in clinical genetics.

The report presented ocular changes in personal studied children with glaucoma. Phenotype is discussed from the viewpoint of the ocular dysmorphism.

Key words: glaucoma, childhood, ocular dysmorphism.

Въведение

Глаукомата е отдавна известна очна патология, която продължава да е една от актуалните, широкоаспектни и широко дискутирани до днес теми в офталмологията [1, 2, 4, 7, 8, 11-13, 15, 19, 20-23, 25-29, 31-33, 35-37].

Както в клиничен, така и в етиологичен аспект, глаукомата в детска възраст се отличава от тази при възрастните. Макар и да е рядка патология при деца, глаукомата продължава да заема водещо място в причините за детска слепота [1, 2, 7, 11, 12, 19, 20, 31, 36, 37]. Съвременните проучвания доказваха, че глаукомата при деца най-често (> 80%) включва редица фенотипно сходни антенатални структурни (дисморфични) увреждания в предния очен сегмент [19, 20, 35, 36]. Тези увреждания водят до повишено вътреочно налягане в различен период от живота на детето - от рождение до края на живота му и са причина за различни по степен увреждания на зрителните функции (до слепота), независимо от възрастта на индивида. Причина за развитие и проява на болшинството от детските глаукоми, като изолирана очна патология, е генетична (по-често моногенна - автозомно-доминантна или автозомно-рецесивна). Редица дисморфични синдроми с полиорганна изява включват в своя фенотип някои от клиничните форми на детска глаукома. Част от очните

симптоми не са патогномонични за конкретна етиология. Голяма част от децата с глаукома са спорадични случаи в родословието си. Всичко това затруднява своевременната клинично-генетична диагноза, респективно първичната профилактика на слепотата при децата с глаукома [20, 36].

Изучаването на вродените аномалии при човека е обект на дисморфологията [5, 6, 18, 30], но тази патология продължава да е актуална тема и в офталмологията основно от гледна точка на причините за слепота и предотвратяването и в световен мащаб [4, 20, 21, 36].

Високата честота на вродените аномалии при новородени деца (6% от населението), включително и у нас (3 - 5%), както и високия дял на мъртвородените с вродени аномалии (50%), са причина за насочени изследвания и обединени усилия на медици от различни специалности за изучаване на клиничните прояви, причините и начините за преодоляването на последиците и за ограничаване на разпространението на вродените заболявания [5, 6, 9, 34].

Болшинството от вродените аномалии при човека (над 80%), включително болшинството от глаукомите в детска възраст, са генетично детерминирани (на генно, хромозомно, геномно ниво). Броят на наследствените заболявания, независимо от началото на тяхната изява, непрекъснато се увеличава и вече е огромен - 23 965

(10.03.2017), [23]. Над 1000 от тях засягат зрителната система, самостоятелно, изолирано или асоциирано с различни общи увреждания, като очните прояви много често са първият и самостоятелен клиничен белег при липса на фенотипна специфичност за изолирана или асоциирана с общи увреждания патология. Увеличава се и броят на боледуващите от тези заболявания. Около 5000 от заболяванията с различна етиология, включително и очни, включително и някои глаукоми, са включени в групата „Редки заболявания при човека“ (ORPHANET), като при голяма част от тях се констатира дисморфизъм [10].

Достиженията на съвременната наука, въвеждането им в клиничната медицина, както и въвеждането на молекулярните биотехнологии промениха клинично-генетичната диагноза на редица вродени и наследствени заболявания при човека, включително и на очите. Насочените проучвания на корелациите фенотип-генотип, както и на корелациите генотип-фенотип потвърдиха наличието на богат клинично-генетичен полиморфизъм и на алелен полиморфизъм при редица очни заболявания, включително и на генетично детерминирани глаукоми в детска възраст [2-4, 7, 8, 10, 14, 16, 17, 23, 24, 27, 29, 30, 32, 33, 36]. Това доведе до увеличаването на броят на конкретните нозологични единици представени в класификацията на наследствените заболявания при човека, свързани с генетично детерминирани глаукоми при деца. Същевременно с това бе затруднено своевременното отдиференциране на клинично ниво на изолираните клинично-генетични форми на детска глаукома от асоциираните с други очни или със системни заболявания глаукоми.

Насочените съвременни проучвания на деца с лицеви дисморфизъм доказва, че при голяма част от синдромите при човека са налице редица дисморфични очни стигми (хипертелоризъм, хипотелуризм, страбизъм, очни колобоми и др.), които насочват към даден дисморфичен синдром с полиорганно засягане [10, 23]. У нас липсват съвременни и насочени проучвания на детската глаукома от гледна точка на лицевия дисморфизъм.

Цел

Да се представят очните промени на лично изследвани деца с глаукома. Фенотипът да се дискутира от гледна точка на очния дисморфизъм като елемент от лицев дисморфизъм.

Материал и методи

Лично изследвани и/или консултирани деца (в Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“ - ЕАД, София) с различни клинично-етиологични форми на глаукома и техни кръвни родственици.

Приложена е комплексна методика. Тя включва всички рутинни офталмологични методи, а по показанието и специализираните, които прилагаме у нас, съгласно клиничните пътеки в Стандарта по очни болести (Наредба № 36, от 06 август 2010 г., на Министерството на здравеопазването у нас). Някои от специализираните офталмологични методи [ехография - А; В; В-скан; ехобиометрия; електроретинография (ЕРГ); флуоресцеинова ангиография (ФА); и др.] са осъществявани от съответните специалисти в съответните специализирани сектори на Клиниката по Очни болести в УМБАЛ „Александровска“

- ЕАД, София. Клинично-генетичната оценка е въз основа на клиничния анализ, съвместно с генеалогичен анализ (проведен лично), метода за клинично-генетична оценка на очния фенотип [3] и е подпомогната чрез литературна справка, както и чрез наличната медицинска документация на някои от пациентите. Постановянето на диагнозата, както и класифицирането и бе осъществено съответно на указателя по глаукома на Европейската глаукомна асоциация от 2014, използвани у нас за доказване на глаукомна патология [35]. Видимите параметри на лицето и главата са измервани с обикновена линия и сантиметър и са сравнявани със съвременните стандартни антропометрични данни, представени от Anderson (2016) и от Jones KL, Jones MC, Casanelles MD (2013), [9, 18].

Дисморфични прояви

Дисморфична проява е всяко антенатално обусловено абнормно смущение в морфогенезата на конкретна структура от главата, тялото или крайниците. То води до различни по вид, степен на изява и функционално смущение в засегнатата структура, като липса на развитие (agenesia), стоп в развитието (hypoplasia), хиперразвитие (hyperplasia), нарушена диференциация или канализация (failure to divide or canalize), дисрафия (колобоми), персистираща фетална васкуларизация (persistence of vestigial structures). Дисморфичните прояви може да бъдат категоризирани като вродена аномалия, малформация, деформация, дисрупция, асоциация. При малформациите дефектната морфогенеза най-често е непълна и по-рядко е повишена или аберентна [5, 6, 10, 18].

Дисморфичен синдром, според съвременната терминология, е повтаряща се комбинация от различни, първични, вродени аномалии, които засягат две или повече ембрионално различни части на тялото [5, 6, 10, 18].

В съвременната оценка за наличие на дисморфизъм при индивид със съмнение за дисморфичен синдром с полиорганна изява се интерпретират някои от следните вродени структурни изменения, които засягат зрителната система: хипотелуризм, хипертелоризъм, телекант, абнормно скъсена или удължена клепачна цепка, абнормно тясна или широка клепачна цепка, коси клепачни цепки (външен край нагоре), антимонолоидни клепачни цепки (външен край надолу), енофтальм, екзофтальм, епикантални гънки, птоза на клепачите, промени в склерата, микрофтальм, буфтальм, децентрирана зеница, петна на Брушфилд (Brushfield spots), очна колобома, хетерохромия [Jones KL, Jones MC, Casanelles MD (2013); Anderson (2016)]. Някои автори отбелязват към дисморфичните очни прояви и вродения страбизъм [20, 36].

Резултати и обсъждане

Изследвани са общо 213 деца. От тях 194 деца са с първична вродена глаукома (ПВГ) и 19 деца са с различни клинични форми на мезодермална дисгенеза (МД). Проучването на отделните деца обхваща периода от август 1984 г. до декември 2016 г. Децата са на възраст от новородено до 18 годишна възраст. Генеалогичният анализ обхваща най-малко три генерации индивиди.

От проучването ни са изключени децата с аниридия, с поствъзпалителна глаукома, с глаукома след ретинопатия на недоносеното, след очна травма, включително оперативна,

асоциираните със системно заболяване глаукоми, както и етиологично неуточнените случаи.

На таблици 1 - 5 са представени кратки съвременни литературни данни за критериите за дисморфизъм при човека (Табл. 5), нормалното разстояние между вътрешните кантове при деца - от новородено до 16 годишна възраст (Табл. 1), нормалните размери за междузенично разстояние (DP) при деца - от новородено до 15 годишна възраст (Табл. 2), нормалните размери за дължина на клепачната цепка при деца - от новородено до 16 годишна възраст (Табл. 3), нормалното разстояние между външните кантове при деца - от новородено до 16 годишна възраст (Табл. 4), които сме имали предвид при анализа на резултатите на изследваните пациенти.

Първична вродена глаукома Обобщени резултати

Първичната вродена глаукома (ПВГ) е доказано генетично детерминирано очно заболяване с широк клиничен полиморфизъм и автозомно-рецесивен начин на унаследяване при фамилните случаи [2, 4, 7, 8, 10-12, 19, 20, 23, 27, 29, 31, 32, 35-37]. Освен на клинично, клиничко-генеалогично и цитогенетично ниво, заболяването е проучено и на молекулярно-генетично ниво [4, 8, 10, 14, 20, 23, 27, 29, 36].

С ПВГ са 194 деца. От тях при 161 пациенти (140 - спорадични случаи и 21 - фамилни случаи) ПВГ е двустранно изявена (83.0%), а при останалите ПВГ е едностранно проявена (17.0%). При всяко едно от изследваните деца наблюдавахме клинично разнообразие в степента на клинична изява по всеки един от критериите за поставянето на диагнозата [35]. С абнормно увеличени роговични размери (за съответната възраст) са 100% от децата, 29% - оток на роговицата в различна степен, 48% - гънки на Хааб, 100% - повишено ВОН, 87% - различна по степен нерезорбирана мезенхимна тъкан в иридокорнеалния ъгъл (при 13% не можа да се проведе огледа му), 86% - фотофобия, 78% - сълзене, 23% - блефароспазм, 33% - разширен корнеосклерален лимб в различна степен, 10% - дебелината на роговицата (ДР) е < 510 μm , 15% ДР е > 570 μm (ДР е измерена при 57 деца), 80% - аксиална дължина > 20 mm (до една година); 37% - E^3 0.2 ПД, 40% - E^3 0.3 ПД, 10% асиметрия в двата диска при двустранните случаи, 32% - миопия (от - 1 d до - 5 d). Диагнозата е поставена в периода на новороденото при 21% от децата, до 6-ия месец след раждането - 42%, между една и 3 год. възраст - 30% и след три до пет годишна възраст - 7%. Нашите резултати от клиничното изследване на пациентите не се отличава съществено от данните и на други автори [8, 19, 20, 23].

С фамилна изява на ПВГ са 21 пациенти от 7 родословия (3.9%). При всички тях патологията е двустранна и съществува вътрефамилна корелация по отношение на проявените патологични стигми. Характерна особеност при фамилните случаи е наличието на индивидуална степен на клинична изява на отделните патологични стигми при всеки конкретен болен.

Всеки един от проявените патологични симптоми не търпи или търпи динамика във времето (подобрене - влошаване) в различни срокове от наблюдението при отделните индивиди, в зависимост от най-различни фактори - както генетични, така и екзогенни.

Първична вродена глаукома и лицев дисморфизъм Хипотелоризъм

С по-близко разположени от нормата вътрешни очни кантове или хипотелоризъм са 3 деца, от общо изследваните 194 деца с ПВГ. Хипотелоризмът е много трудна за интерпретация находка в ранна детска възраст, особено ако е изолирана проява и при гранични стойности, поради широката индивидуална вариабилност в размерите за норма в процеса на естествен растеж на индивида (Табл. 1). По данни на чужди автори хипотелоризмът е част от фенотипа на някои дисморфични синдроми, свързани с микроцефалия [10], но не е дискутиран при пациенти с ПВГ. Дългогодишното ми наблюдение и сравнение на определени пациенти на една и съща възраст, с една и съща форма на ПВГ показва, че с възрастта разстоянието между двете очи може да се запази или да се увеличи (като норма или в абнормни стойности) с различна скорост при отделните индивиди. Това може да е в подкрепа на широкия клиничко-генетичен полиморфизъм при тази патология. Освен това, по-близко разположените очи при някои индивиди може да се обсъжда като елемент на вариация на нормата или като фамилна особеност на лицето.

Хипертелоризъм

С по-далеко разположени от нормата вътрешни очни кантове или хипертелоризъм са 4 деца, от общо изследваните 194 деца с ПВГ. Хипертелоризмът е трудна за интерпретация находка в ранна детска възраст, поради широката индивидуална вариабилност в размерите за норма между вътрешните кантове, особено при гранични стойности (Табл. 1). По данни на чужди автори хипертелоризмът е част от фенотипа на 138 дисморфични синдроми, свързани най-често с краниофациалните дизостози [10], но не е дискутиран при пациенти с ПВГ. В процеса на естествен растеж на индивида стойностите на разстоянията между вътрешните очни кантове също търпят различна индивидуална вариабилност и скорост на промяна.

Телекант

С по-широко разстояние между вътрешните кантове на двете очи при нормално междузенично разстояние (Табл. 2).

С телекант (*Dystopia canthorum*), са 6 деца, от общо изследваните 194 деца с ПВГ. Телекантът може да бъде сгрешен с хипертелоризъм. Естествените индивидуални вариации в размерите между вътрешните кантове (Табл. 1), както и в междузеничното разстояние при деца (Табл. 2), както и вариациите в комбинирането им при отделните индивиди значително затруднява интерпретацията на резултатите.

Скъсена клепачна цепка

Скъсени за съответната възраст клепачни цепки (Табл. 3) не бе констатирано при нито едно от децата с ПВГ при първичния (при нас) преглед.

Дълга клепачна цепка

По-дълги от обичайните за възрастта клепачни цепки (Табл. 3; Табл. 4) бяха констатирани при 15 от децата с двустранна изява на ПВГ (161 деца) и при 9 от децата с едностранна изява на ПВГ (33 деца). При 5 деца липсваше корелация между увеличените размери на роговицата и хоризонталните размери на клепачната цепка. Дългогодишното наблюдение на конкретните пациенти показва динамика, свързана с абнормен хоризонтален размер на едната или и на двете клепачни цепки, най-вероятно свързано с абнормния растеж на очните ябълки

Табл. 1. Разстояние между вътрешните кантове на двете очи: новородено (0 - 16 години) в см [9; 18].

години	средна стойност	от - до
0	2.00	1.50 - 2.50
1	2.50	2.00 - 3.00
2	2.60	2.10 - 3.13
3	2.70	2.13 - 3.20
4	2.75	2.25 - 3.25
5	2.80	2.30 - 3.30
6	2.85	2.35 - 3.38
7	2.90	2.40 - 3.40
8	2.95	2.45 - 3.45
9	3.00	2.48 - 3.50
10	3.10	2.50 - 3.53
11	3.13	2.55 - 3.55
12	3.15	2.56 - 3.57
13	3.17	2.57 - 3.59
14	3.18	2.58 - 3.61
15	3.19	2.59 - 3.62
16	3.20	2.60 - 3.63

при пациентите с ПВГ. Дали се касае за истински увеличени хоризонтални размери на клепачните цепки или само за едно (временно, реверзибилно?!) прерастягане на клепачните цепки не е дискутирана находка. След провеждане на оперативното лечение при някои индивиди и нормализиране на ВОН сме наблюдавали „реверзибилност“

в хоризонталните размерите на клепачните цепки.

Тясна клепачна цепка

По-тясна клепачна цепка, от „нормата“ за възрастта, не бе констатирана при нито един от пациентите с ПВГ.

Широка клепачна цепка

Всички деца с двустранна ПВГ и буфталм, както и тези

Табл. 2. Междузенично разстояние [Pupillary distance (PD)] в сантиметри (см): новородени деца (0 - 15 години) [9; 18].

години	DP/см, средна стойност	DP/см, от - до
0	4.00	3.40 - 4.60
1	4.60	3.90 - 5.25
2	4.75	4.20 - 5.40
3	4.80	4.25 - 5.50
4	4.90	4.30 - 5.55
5	5.00	4.35 - 5.60
6	5.10	4.40 - 5.70
7	5.15	4.50 - 5.80
8	5.20	4.65 - 5.90
9	5.25	4.75 - 6.00
10	5.30	4.80 - 6.10
11	5.25	4.85 - 6.15
12	5.40	4.90 - 6.18
13	5.50	4.95 - 6.20
14	5.60	5.00 - 6.25
15	5.95	5.15 - 6.60

с едностранна ПВГ и буфталм, независимо от възрастта, бяха с видимо по-широка клепачна цепка от обичайната за възрастта.

Коси клепачни цепки (външен край нагоре)

Леко коси, но симетрични клепачни цепки бяха констатирани при двама пациенти с ПВГ, спорадични случаи.

Антимонголоидни клепачни цепки (външен край надолу)

Антимонголоидни клепачни цепки не бяха констатирани при нито едно дете с ПВГ.

Енофталм

Енофталм не беше констатиран при нито едно дете с ПВГ.

Екзофталм

С псевдоекзофталм са 30 от децата с двустранна ПВГ (161 деца) и 7 от децата с едностранна ПВГ (33 деца).

Епикантални гънки

Табл. 3. Дължина на клепачната цепка от новородено (0) до 16 години в сантиметри (sm), общо за момчета и момичета [9; 18].

години	средна стойност/ sm	от - до/ sm
0	1.90	1.70 - 2.10
1	2.20	1.95 - 2.50
2	2.37	2.10 - 2.65
3	2.45	2.20 - 2.79
4	2.55	2.30 - 2.85
5	2.63	2.35 - 2.90
6	2.68	2.41 - 2.95
7	2.75	2.45 - 3.01
8	2.79	2.50 - 3.05
9	2.83	2.55 - 3.10
10	2.85	2.60 - 3.15
11	2.90	2.63 - 3.18
12	2.95	2.65 - 3.21
13	2.98	2.70 - 3.25
14	3.00	2.75 - 3.28
15	3.04	2.78 - 3.30
16	3.07	2.80 - 3.35

Табл. 4. Разстояние в сантиметри (sm) между външните кантове на двете очи: новородено (0 - 16 години) [9; 18].

години	средна стойност/ sm	от - до/ sm
0	6.30	5.25 - 7.30
1	7.25	6.25 - 8.25
2	7.40	6.30 - 8.40
3	7.50	6.50 - 8.60
4	7.70	6.70 - 8.75
5	7.75	6.75 - 8.80
6	7.80	6.80 - 9.00
7	8.00	7.00 - 9.20
8	8.25	7.20 - 9.25
9	8.28	7.25 - 9.30
10	8.35	7.30 - 9.50
11	8.50	7.50 - 9.60
12	8.65	7.60 - 9.70
13	8.70	7.70 - 9.75
14	8.75	7.75 - 9.80

С епикантални гънки са 12 деца. По литературни данни епиканталните гънки (епикантус/и) са част от фенотипа на 74 дисморфични синдрома с очни прояви [10], но не е дискутиран при пациенти с ПВГ. При някои от децата с епикантуси в бебешка възраст наблюдавахме тяхното

изчезване до към 4 - 6 годишна възраст при отделните деца. На Фиг. 1 са представени динамичните промени на роговичните размери (mm) и вътреочното налягане (mmHg) при едно и също дете (А.В.С.) с ПВГ и двустранни епикантуси, проследявано от нас шест години (2008 - 2014 г.).

Табл. 5. Критерии за оценка за дисморфизъм според засегнатия орган/структура [по Anderson, Sh., R. Wood (2016); Jones, KL, Jones, MC, Casanelles MD (2013)].

1. ГЛАВА

- 1.1. Фонтанела и костни шевове
- 1.2. Размери на черепа
- 1.3. Форма на черепа
- 1.4. Размери и форма на челото

2. КОСА

- 2.1. Линията на косата
- 2.2. Структура/Разпределение
- 2.3. Цвят/ Структура

3. ЛИЦЕ

- 3.1. Симетричност
- 3.2. Форма, профил
- 3.3 Хипоплазия/Хиперплазия

4. БРАДИЧКА

5. ОЧИ

- 5.1. Разстояния
 - 5.1.1. Хипотелоризъм
 - 5.1.2. Хипертелоризъм
 - 5.1.3. Телекант
- 5.2. Клепачна цепка/размери
 - 5.2.1. Скъсена/Тясна
 - 5.2.2. Дълга
- 5.3. Наклон на клепачните цепки
 - 5.3.1. Нагоре косо (външен край)
 - 5.3.2. Надолу косо (външен край)
- 5.4. Орбита/дълбочина
 - 5.4.1. Дълбоки
 - 5.4.2. Епикантални гънки
- 5.5. ПТОЗА НА КЛЕПАЧИТЕ
- 5.6. СКЛЕРА
- 5.7. БУЛБ/РАЗМЕРИ
 - 5.7.1. Микрофталм/Буфталм
- 5.8. ИРИС/Зеница
 - 5.8.1. Brushfield spots
 - 5.8.2. Колобома/и Coloboma
 - 5.8.3. Хетерохромия

6. УШИ

- 6.1. Анатомия (конфигурация)
- 6.2. Позиция
- 6.3. Форма, размери, контури

7. НОС

- 7.1. Вариации в размера, формата, широчината
- 7.2. Анатомична характеристика
- 7.3. Форма/Конфигурация

8. УСТА/УСТНИ/ЗЪБИ/ЕЗИК/

(размери, форма, симетрия)

- 8.1. Уста
- 8.2. Устни
- 8.3. Зъби

9. ВРАТ

- 9.1. Форма/Симетрия

- 9.1.1. Webbing

- 9.1.2. Къс

- 9.1.3. Тилна редувантност

10. ГРЪДЕН КОШ

- 10.1. Форма/Симетрия

- 10.2. Зърна на гърдите

11. КОРЕМ

- 11.1. Форма/Симетрия

- 11.2. Мускулен тонус

- 11.2.1. Diastasis recti

- 11.2.2. Prune belly syndrome

- 11.3. Пъп

- 11.3.1. Омфалоцеле

- 11.3.2. Херния

12. ГЕНИТАЛИ

- 12.1. Мъжки

- 12.2. Женски

13. КОЖА

13.1. Оглед

- 13.1.1. Цвят, пигментации, нарушения

- 13.1.1.1. Петна "Café au lait"

- 13.1.1.2. Неврофиброми

- 13.1.1.3. Лунички

- 13.1.1.4. Промени "Nevus flammeus"

- 13.1.1.5. Петна тип "Port wine"

- 13.1.1.6. Хемангиоми

- 13.1.1.7. Папиломи

- 13.1.1.8. Еластичност

- 13.1.1.9. Качество, структура

14. КРАЙНИЦИ

14.1. Размер, форма, симетрия

- 14.1.1. Гънки Creases

- 14.1.2. Дължина Length

- 14.1.3. Едностранны атрофия

14.2. Горен крайник

- 14.2.1. Дефект в радиалната кост

- 14.2.2. Полидактилия

- 14.2.3. Синдактилия

- 14.2.4. Клинодактилия

- 14.2.5. Ектродактилия

- 14.2.6. Хиподактилия/Олигодактилия

14.3. Долен крайник

- 14.3.1. Плоско стъпало

- 14.3.2. Вроден вертикален свод

- 14.3.3. Лимфедем

15. ГРЪБ/ГРЪБНАЧЕН СТЬЛБ

15.1. Оглед

- 15.1.1. Аномалии

- 15.1.2. Сколиоза

- 15.1.3. Кифоза

- 15.1.4. Лордоза

На 6 г. възраст детето бе без епикантуси.

Птоза на клепачите

Птоза на клепачите не беше констатирана при нито едно от децата с ПВГ.

Промени в склерата

С първични вродени промени на склерата не бе нито едно от изследваните деца с ПВГ.

Микрофталм

Микрофталм не бе констатиран при нито едно от децата с ПВГ.

Буфталм

С двустранен буфталм в различна степен на клинична изява са всички деца с двустранна ПВГ - 161 деца и всички деца с едностранна ПВГ - 33 деца. Наличието на

Петна на Brushfield

С петна по ириса на Брушвилд (Brushfield spots) не бе нито едно от децата с ПВГ.

Колобома

С очна колобома не бе нито едно от децата с ПВГ.

Хетерохромия

С първична хетерохромия не бе нито едно от децата с ПВГ. Освен посочените по-горе очни прояви, като израз на лицев дисморфизъм (Табл. 5), при изследваните от нас пациенти не бяха констатирани дисморфични прояви от други органи и системи.

Мезодермална дисгенеза

Синоними на Мезодермалната дисгенеза (МД), [Dysgenesis mesodermalis] са: Синдром на неправилното предно-



Фиг. 1. Роговични размери (mm) и вътреочно налягане (mmHg) при едно и също дете (А, В, С) - момче с Първична вродена глаукома - преди оперативното лечение на едното (дясното) око, на 6 м. (1) и по-късно - на 2 г. (2), на 6 г. (3), (собствено наблюдение, 2008-2014 г.)

буфталм е доказано дисморфичен белег за ПВГ (Табл. 5). Диференциалната диагноза на буфталма е богата (едностранна или двустранна вродена високостепенна миопия, поствъзпалителен, постоперативен и др.), [19, 20, 36]. Буфталмът при деца с ПВГ често се съпътства с повишено ВОН, увеличени роговични размери, оток или помътнение на роговиците, Фиг. 2 и Фиг. 3. Диференциалната диагноза на роговичните помътнявания също е богата [19, 20, 36].

Децентрирана зеница

С вродена ектопия на зеницата не бе нито едно от изследваните деца с ПВГ.

камерно разцепване (Anterior Chamber Cleavage Syndrome), Предносегментна мезенхимална дисгенеза (Anterior segment mesenchymal dysgenesis or ASMD), Предносегментна очна дисгенеза (Anterior segment ocular dysgenesis or ASOD), Hagedoom syndrome [23, 36].

МД е рядка очна патология и изключително хетерогенна група от фенотипно сходни нозологични единици, чиято диференциална диагноза е много широка, а в болшинството от случаите трудна и изисква интердисциплинарно сътрудничество. Унаследяването при фамилените случаи е автозомно-доминантно (най-често) и/или автозомно-



Фиг. 2. Състояние на роговиците при 20 дневно новородено момче (С.Е.Г.) с глаукома, спорадичен случай в семейството (собствено наблюдение, 2016 г.).



Фиг. 3. Състояние на роговицата на 15 дневно новородено - момиче с глаукома (собствено наблюдение, 2015 г.).

рецесивно, но преобладават спорадичните случаи. Обикновено спорадичните случаи се приемат като резултат от спонтанна автозомно-доминантна мутация [11, 12, 16, 17, 19, 20, 23-26, 28, 31, 33, 35-37].

Обобщени резултати

Изследвани са общо 27 пациенти (16 са от женски пол) с различни клинични форми на МД. От тях 19 са деца, на възраст от 2 месеца до 18 години, а останалите са възрастни (до 68 години). Патологичните очни стигми (при нашите пациенти общо 19 са включени в отделни клинични форми и не се отличават от тези, описани в достъпната литература [2, 4, 10-12, 16, 17, 19, 20, 23-26, 28, 31, 33, 35-37]: Аномалия на Аксенфелд - 3 деца; Синдром на Аксенфелд - 3 деца; Аномалия на Ригер - не констатирахме; Синдром на Ригер - 5 деца; Синдром на Аксенфелд-Ригер - 6 деца; Синдром на Петерс - 2 деца. С двустранна проява са 96.3% от изследваните. С междуочни корелации (еднаквост в проявите стигми) са 14.8% от изследваните с двустранна проява. Общо 37.0% са с повишено вътреочно налягане (ВОН), независимо от клиничната форма. С изолирана очна патология са 85.2%.

Мезодермална дисгенеза и лицев дисморфизъм

При 14.8% (4 пациенти) от изследваните очният фенотип е в асоциация с общо увреждане: аномалия на Аксенфелд-Ригер, съчетан със захарен диабет (един пациент), синдром на Аксенфелд-Ригер, съчетан с алоpecia (един пациент), синдром на Петерс, съчетан с Детска церебрална парализа (един пациент), синдром на Петерс, съчетан с витилиго (един пациент). При всички тях липсваха видими белези за лицев дисморфизъм (Табл. 5). МД, независимо от клиничната форма, е констатирана „случайно“, в хода на насоченото изследване заради общите проблеми и при четиримата пациенти. За съчетания на МД с констатираните от нас общи увреждания не намерихме съобщения в достъпната литература.

Общо две от изследваните 19 деца с МД са с хипер-

телоризъм и две деца са с телекант. Едно дете, със синдрома на Аксенфелд-Ригер - спорадичен случай, освен типичната за този синдром находка [20, 23, 28, 36], бе с колобома и киста на горния клепач на едното око, съчетани с буфталам, роговични мътнини, частична катаракта и повишено ВОН в същото око. Цитогенетичното изследване не показва хромозомно нарушение. За съчетанието МД, колобома и киста на горен клепач, буфталам, частична катаракта не намерихме описание в достъпната литература.

Заклучение

Различните клинични форми на първичната вродена глаукома, както и всички мезодермални дисгенези са редки наследствени дисморфични изолирани очни синдроми, но те могат, макар в много по-редки случаи от изолираните очни форми, да са и част от фенотипа на полиорганни дисморфични синдроми с очна увреда. Възможно е дисморфичната симптоматика при всеки един от тези синдроми да е различна в отделните възрастови периоди на отделните индивиди, но отделните симптоми на цялостния фенотип трябва да се познават и насочено да се търсят, а децата периодично да се проследяват. Известно е, че насоченото проследяване на вътреочното налягане е гаранция за своевременна профилактика срещу допълнителното тежко увреждане от глаукомен процес на зрителните функции в детска възраст. Разнообразната и не винаги типичната симптоматика за конкретна нозологична единица, редкостта на глаукомите в детска възраст, случаите на дискретни и нетипични очни прояви при първичния преглед или в атенюираните случаи, и най-често спорадичният характер, може да затруднят ранната клинична диагноза. Познаването, насоченото търсене и доказването на дисморфична симптоматика, като причина за глаукомна патология в детска възраст и като елемент на лицев дисморфизъм, подпомага своевременната диагноза и отдиференцирането на изолираните от асо-

цираните с друга очна или обща симптоматика дисморфични синдроми. Оценката за наличието на очен дисморфизъм, констатирането на такъв и насочването за медико-генетично консултиране спомагат за своевременна клинично-генетична диагноза, респективно за своевременна първична профилактика на нуждаещите се.

Литература:

1. Пашев К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държавна печатница, София, 1943.
2. Попова А. Клинично-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд дис 1994, София.
3. Попова А. Нов метод за клинично-генетична оценка на очния фенотип. Български офталмологичен преглед 2003; 1, 57-60.
4. Попова А и съавт. Редки болести в офталмологията. Редки генетични болести. Д. Тончева и кол., Част II, ИК Симелпрес 2014; 1007.
5. Симеонов Е. Вродени аномалии. Редки генетични болести. Д. Тончева и кол., част I, ИК Симелпрес 2014; 1007.
6. Тинчева Р. Дисморфология и тератогенеза. Медицинска генетика в постгеномната ера. Геномна медицина. Д. Тончева и кол. Симелпрес 2014; 882.
7. Филипов Е. Наследствените и вродените заболявания на окоото в етиологията на детската слепота и тяхната профилактика. Канд дис 1979, София.
8. Черникова С, Търнев Ив, Азманов Д и кол. Клинична симптоматика и генетични проучвания при първична конгенитална глаукома. Български форум глаукома 2012; 2, 1:36-40.
9. Anderson Sh, Wood R. Are those toes normal? Recognising significant and insignificant physical differences. 37-th National conference on pediatric health care 2016 March, 16-19, Atlanta GA.
10. Face2Gene by FDNA (Facial dysmorphology novel analysis technology). New version 5.0.2, 84.8 MB, 24 march 2017. <https://www.fdna.com/>.
11. Franceschetti A. Pediatric ophthalmology 1965; 1, 2.
12. François J. Heredity in Ophthalmology 1961. Mosby, Saint Louis.
13. Gould D, John S. Anterior segment dysgenesis and the developmental glaucomas are complex traits. Human molecular genetics 2002; 11, 10:1185-1193.
14. Graw J. The genetic and molecular basis of congenital eye defects. Nature Rev Genet 2003; 4:876-888.
15. Hanson I, Fletcher J, Jordon T et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. Nature Genet 1994; 6:168-173.
16. Hittner H, Kretzer F, Antoszyk J, Ferrell R, Mehta R. Variable expressivity of autosomal dominant anterior segment mesenchymal dysgenesis in six generations. Am J Ophthalmol 1982; 93:57-70.
17. Honkanen R, Alward W, Cossari A. Progressive iris changes in a case of Axenfeld-Rieger Syndrome. Arch Ophthalmol 2006; 124:1793.
18. Jones K, Jones M. Smith's recognizable patterns of human malformation: Expert consult - online and print 2013.
19. Kwikko M. Glaucoma in infants and children 1973 New York.
20. Harley R, Nelson L, Olitsky S. Pediatric ophthalmology. Lippincott Williams&Wilkins 2005; 587.
21. Mann I. The developmental of the humane eye. The university press, Cambridge, England, 1964.
22. Moore D, Tomkins O, Ben-Zion I. A review of primary congenital glaucoma in the developing world. Survey Ophthalmology 2013; 58, 3:278-285.
23. Online 'Mendelian Inheritance in Man' (OMIM), 10.03.2017.
24. Perveen R, Lloyd I, Clayton-Smith et al. Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41:2456-2460.
25. Reese A, Ellsworth R. The anterior chamber cleavage syndrome. Arch Ophthalmol 1966; 75:307-318.
26. Rieger H. Beitrage zur kenntnis seltener missbildungen der iris. II. Uber hypoplasie der irisvorderblattes mit verlagerung und entrundung der pupille. Graefe Arch Klin Exp Ophthalmol 1935; 133:602-635.
27. Safarzi M, Stoilov J. Molecular genetics of primary congenital glaucoma. Eye 2000; 14:422-428.
28. Shields M. Axenfeld-Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. Trans Am Ophthalmol Soc 1983; 81:736-784.
29. Sivadurai P, Cherninkova S, Bouwer S, Kamenarova K, Angelicheva D, Seeman, P et al. Genetic heterogeneity and minor CYP1B1 involvement in the molecular basis of primary congenital glaucoma in Gypsies. Clin Genet 2008; 74:82-87.
30. Smith D. Recognizable patterns of human malformations: Genetic, embryologic and clinical aspects. Major problems in clinical paediatrics 1970; 7:368.
31. Sorsby A. Ophthalmic genetics. Second edition, London 1970.
32. Souma T, Tompson S, Thomson W, Siggs B et al. Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity. J Clin Invest 2016; 126.
33. Sowden J. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. Eye 2007; 21, 10:1310-1318.
34. Tappero E, Honeyfield M. Physical assessment of the newborn: A comprehensive approach to the art of physical examination 2016; 302.
35. Terminology and guidelines for glaucoma. 4-th Edition 2014, European Glaucoma Society.
36. Trabulosi E. Genetic disease of the eye. Oxford University Press 2011.
37. Waardenburg P, Franceschetti A, Klein D. Genetics and ophthalmology, I-II. Blackwell Scientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands 1961.