

На правах рукописи

Карлова Елена Владимировна

**УВЕОСКЛЕРАЛЬНЫЙ ОТТОК ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ И
ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО АКТИВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ**

14.01.07 – Глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Самара - 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Золотарёв Андрей Владимирович

Официальные оппоненты:

Киселёва Ольга Александровна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, начальник отдела глаукомы.

Алексеев Игорь Борисович - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры офтальмологии.

Черных Валерий Вячеславович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное учреждение «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Новосибирского филиала

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Федерального агентства научных организаций России (г. Москва).

Защита диссертации состоится 17 ноября 2016 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.02 при ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России по адресу: г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171 и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>).

Автореферат разослан «___» _____ 201__ г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор**

**Садыков Мукатдес
Ибрагимович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Глаукома стабильно сохраняет лидирующую позицию в структуре причин слепоты и слабовидения в Российской Федерации, при этом распространенность первичной инвалидности вследствие глаукомы в нашей стране в последние несколько десятков лет возросла с 0,04 до 0,35 случая на 1000 взрослого населения (Либман Е.С., 2010; Нероев В.В. и др., 2013; Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей, 2015). Высокий уровень инвалидизации на фоне постоянно растущей заболеваемости отмечается в подавляющем большинстве регионов России (Апостолова А.С., 2013; Канюков В.Н. и др., 2013; Комаровских Е.Н. и др., 2013; Усанова Т.В. и др., 2013; Макогон С.И., 2014; Шарафутдинова Н.Х. и др., 2014; Никифорова Е.Б., 2015; Бикбов М.М. и др., 2016). Заболеваемость глаукомой в Самарской области значительно превышает средние показатели в стране (Нероев В.В. и др., 2013, 2014; Авдеев Р.В. и др., 2014; Никифорова Е.Б., 2015). Однако в последние годы в регионе отмечаются позитивные тенденции: удалось достичь некоторого повышения выявляемости заболевания, сохраняется стабильно низкая доля пациентов с прогрессированием глаукомы, уровень инвалидности – один из самых низких в Российской Федерации (Галеева Ф.С. и др., 2014; Зохан А.А. и др., 2014; Никифорова Е.Б. и др., 2014). Если улучшения диагностики возможно добиться за счет широкого охвата групп риска и повышения доступности отдельных технологий (Киселева О.А. и др., 2014; Романова Т.Б. и др., 2014; Качан Т.В. и др., 2015), то эффективность лечения во многом связана с его своевременностью и патогенетической направленностью (Бачалдин И.Л., Поступаев А.В., 2016).

Поскольку основная причина заболевания неизвестна, главным направлением лечения глаукомы на сегодняшний день является снижение внутриглазного давления (Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей, 2015; Terminology and Guidelines for Glaucoma, 2014). Оно может быть достигнуто как за счет подавления продукции водянистой влаги, так и за счет активации ее оттока. Снижение продукции внутриглазной жидкости при помощи соответствующих препаратов или хирургических вмешательств, а также

создание искусственных путей оттока, приводит дренажную систему глаза в состояние гипоперфузии, что еще больше стимулирует ее дистрофические изменения. Поэтому наиболее перспективным направлением развития терапии и хирургии глаукомы представляется активация оттока внутриглазной жидкости по естественным путям. Наибольший интерес представляет терапевтическое и хирургическое воздействие на увеосклеральный отток, активация которого позволяет избежать значительных перепадов внутриглазного давления и прямого попадания внутриглазной жидкости в системный кровоток (Курышева Н.И. и др., 2005; Мошетьева Л.К. и др., 2011; Степанов А.В. и др., 2015; Калижникова Е.А. и др., 2016; Toris C.B. et al., 2007; Lindfield D. et al., 2013; Johnson M. et al., 2016).

В последние годы широкое распространение получили гипотензивные лекарственные препараты и хирургические вмешательства, основным механизмом действия которых считается активация увеосклерального оттока. Так, аналоги простагландинов являются препаратами первого выбора для консервативного лечения первичной открытоугольной глаукомы, эти препараты наиболее часто назначаются врачами во всем мире (Garway-Heath D.F. et al., 2015). Данная группа лекарственных веществ обладает наиболее выраженным гипотензивным эффектом, снижая внутриглазное давление на 25-33% от исходного, при этом увеосклеральный отток возрастает более чем на 50% (Medical Treatment of Glaucoma, 2010). Однако рядом авторов признается, что механизм их действия не является полностью изученным (Lee A.J. et al., 2010; Shaarawy T.M. et al., 2014).

Отсутствие четкой концепции строения и функционирования увеосклерального пути оттока порождает разнообразные подходы к разработке способов его хирургической активации (García-Feijoo J et al., 2015; Richter G.M., Coleman A.L., 2016). На сегодняшний день к таковым относятся как щадящие операции непроникающего типа, дополненные дренированием супрацилиарного пространства или цилиарной мышцы (Курышева Н.И. и др., 2005; Lindfield D. et al., 2013; Shaarawy T.M. et al., 2014), так и значительные по объему операции, дренирующие супрахориоидальное пространство (Мулдашев Э.Р. и др., 2005; Губаренкова В.С., 2009). Подавляющее большинство указанных операций также создает фильтрацию под конъюнктиву с формированием фильтрационной

подушечки. В целом эффективность разнообразных операций, направленных на активацию увеосклерального оттока, описывается авторами как высокая, однако механизм действия, как правило, основан на дренирующем эффекте и не может быть признан активацией естественных путей оттока. Кроме того, многие из предлагаемых вмешательств используются при вторичной глаукоме или первичной открытоугольной глаукоме поздних стадий (Мулдашев Э.Р. и др., 2005; Молчанова Е.В. и др., 2008). Однако на сегодняшний день четко определилась необходимость широкого внедрения более ранней хирургии первичной глаукомы (Бачалдин И.Л., Поступаев А.В., 2016), что диктует необходимость разработки малотравматичных патогенетически ориентированных хирургических вмешательств, активирующих естественные пути оттока, к которым относится увеосклеральный путь.

Многими исследователями было показано, что роль увеосклерального оттока существенно возрастает при первичной открытоугольной глаукоме (Ставицкая Т.В., 2000; Светлова О.В. и др., 2001). Однако недостаток сведений о морфологических особенностях данного пути оттока и принципах его функционирования приводит к отсутствию единого подхода к его активации, особенно в ранних стадиях глаукомы. Кроме того, на сегодняшний день накоплено чрезвычайно мало клинических данных о том, за счет какого вида оттока происходит снижение внутриглазного давления как при терапевтическом, так и при хирургическом и лазерном воздействии, что связано с отсутствием удобного способа измерения увеосклерального оттока у пациентов с глаукомой.

В последнее время динамика зрительных функций признается ведущим критерием эффективности лечения глаукомы (Medeiros F.A. et al., 2015; Nouri-Mahdavi K., Caprioli J., 2015), при этом именно терапия аналогами простагландинов обсуждается как лучший способ их стабилизации (Garway-Heath D.F. et al., 2015). Это может свидетельствовать об особенной роли активации увеосклерального оттока в обеспечении сохранности зрительных функций при глаукоме, однако, структуры и механизмы, вовлечённые в этот процесс, остаются неясными и требуют специального изучения.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день остаются неясными некоторые особенности строения и взаимодействия звеньев увеосклерального пути оттока, что не позволяет четко сформулировать принципы оттока жидкости из глаза. В отечественной и зарубежной литературе недостаточно освещены вопросы механизма действия гипотензивных препаратов, лазерных и микрохирургических вмешательств, заявленных в качестве активирующих увеосклеральный отток при первичной открытоугольной глаукоме. Не разработан способ его измерения, который мог бы применяться в широкой клинической практике. Отсутствуют данные о величине увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, получающих различные виды лечения. Не разработано малоинвазивное хирургическое вмешательство, активирующее данный путь оттока на основе его морфологических особенностей. Отсутствует единый подход к активации увеосклерального оттока в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. Все перечисленное ограничивает возможности разработки единой стратегии лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой путем активации естественных путей оттока, подразумевающей патогенетическую направленность терапии, лазерного и хирургического лечения и своевременную смену тактики, что определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать комплексную систему лечения больных первичной открытоугольной глаукомой путем медикаментозной, лазерной и хирургической активации увеосклерального оттока внутриглазной жидкости на основе изучения его клинико-морфологических особенностей.

Задачи исследования

1. Изучить в эксперименте особенности строения увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости и сформулировать основные принципы его морфо-функциональной организации.
2. Усовершенствовать способ клинического измерения увеосклерального оттока и провести его валидацию для использования у здоровых лиц и больных первичной открытоугольной глаукомой.

3. Провести сравнительную оценку эффективности гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами различных фармакологических групп с точки зрения их воздействия на увеосклеральный отток.
4. Изучить влияние селективной лазерной трабекулопластики на увеосклеральный отток и зрительные функции в условиях клинической практики.
5. Разработать способ хирургической активации увеосклерального оттока на основе его морфологических особенностей; оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при помощи разработанной операции.
6. Разработать алгоритм лечения первичной открытоугольной глаукомы, направленный на достижение максимальной сохранности зрительных функций на основе активации увеосклерального оттока и оценить его эффективность.

Научная новизна

Впервые получены экспериментальные данные об особенностях морфо-функциональной организации увеосклерального пути оттока у человека, ключевыми элементами которого являются: непрерывный переход интертрабекулярных щелей в пространства между пучками цилиарной мышцы и клапаноподобная система супрахориоидеи.

Усовершенствование способа измерения увеосклерального оттока впервые обеспечило его широкое клиническое использование, что позволило получить новые достоверные данные о влиянии лечения первичной открытоугольной глаукомы на различные виды оттока внутриглазной жидкости.

Впервые доказана взаимосвязь стабилизации зрительных функций и величины увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, получающих различные виды лечения.

Впервые предложена хирургическая операция для активации увеосклерального оттока, разработанная на основе данных о его морфо-функциональной организации (патент РФ на изобретение № 2535790).

Впервые предложен способ фиксации склерального лоскута при антиглаукоматозных операциях, позволяющий в раннем послеоперационном периоде регулировать распределение оттока жидкости между супрахориоидальным и субконъюнктивальным пространством, что существенно расширяет возможности хирургического лечения глаукомы (патент РФ на изобретение № 2493787).

Предложен новый комплексный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы, основанный на активации увеосклерального оттока, обладающий дополнительной эффективностью в отношении стабилизации зрительных функций по сравнению с существующим при обеспечении сходного уровня компенсации внутриглазного давления.

Теоретическая и практическая значимость

1. Полученные экспериментальные данные позволили получить представление об особенностях строения отдельных звеньев увеосклерального пути оттока в глазу человека. Принципы морфо-функциональной организации увеосклерального пути оттока у человека, сформулированные на основе проведенных экспериментальных исследований, являются основой для разработки новых методов лечения глаукомы, базирующихся на его стимуляции.
2. Усовершенствованный способ клинического измерения увеосклерального оттока позволил получить и использовать новые клинические данные для оценки эффективности лечения первичной открытоугольной глаукомы.
3. Оценка состояния увеосклерального оттока у пациентов, получающих терапию препаратами различных фармакологических групп и перенесших лазерное вмешательство, расширила представления о механизме гипотензивного действия противоглаукомных средств и селективной лазерной трабекулопластики.
4. Выявленная взаимосвязь стабилизации зрительных функций и величины увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, получающих различные виды лечения, способствует уточнению патогенеза

первичной открытоугольной глаукомы и служит основой для разработки эффективных способов ее лечения.

5. Разработанное и внедренное в клиническую практику безопасное и эффективное гипотензивное хирургическое вмешательство для активации увеосклерального оттока позволяет значительно снизить вероятность прогрессирования глаукомного процесса (патент РФ на изобретение № 2535790).
6. Предложенный способ шовной фиксации склерального лоскута позволяет регулировать распределение оттока жидкости между супрахориоидальным и субконъюнктивальным пространством, что расширяет возможности хирургического лечения глаукомы (патент РФ на изобретение № 2493787).
7. Разработанные и внедренные в клиническую практику микрохирургические инструменты для выполнения хирургической активации увеосклерального оттока позволяют сократить время хирургического вмешательства и улучшить его результаты (патенты РФ на полезную модель № 146617 и № 146618).
8. Разработанный и внедренный в клиническую практику оптимизированный алгоритм лечения больных первичной открытоугольной глаукомой, основанный на активации увеосклерального оттока, обеспечивает лучшую сохранность зрительных функций.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении литературных данных об увеосклеральном оттоке внутриглазной жидкости у человека и возможности его активации в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

Объектами экспериментальной части исследования стали 36 аутопсированных донорских глаз из глазного банка Самарской областной клинической офтальмологической больницы имени Т.И. Ерошевского.

Использовали методы перфузии 5% суспензией туши в сбалансированном солевом растворе, микроанатомической препаровки с использованием операционного микроскопа Möller-Wedel (Германия), 3D-видеорегистрации при помощи камеры операционного микроскопа, оптической когерентной томографии (томограф OCT Spectralis Heidelberg Engineering, Германия) и последующее гистологическое исследование по стандартным методикам: изготовление препаратов срезов дренажной зоны и цилиарной мышцы, а также плоскостных препаратов супрахориоидеи, окраска гематоксилином-эозином, по Маллори, использование методов иммуно-гистохимического анализа (окраска на виментин).

Объектами клинической части исследования стали 32 здоровых лица (32 глаза) и 635 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой I-III стадий (676 глаз). Диагностические методы включали: определение остроты зрения с коррекцией с помощью проектора знаков Huvitz ССР 3100 (Южная Корея) и набора очковых стекол Dong Yang STC-39D (Южная Корея), авторефрактометрию при помощи рефрактометра Huvitz HRK-7000A (Южная Корея), пневмотонометрию при помощи бесконтактного пневмотонометра Reichert 7CR (США), динамическую контурную тонометрию тонометром Pascal (Ziemer Ophthalmologic Systems, Швейцария), биомикроскопию за щелевой лампой Shin Nippon SL-45/45DX (Япония), офтальмоскопию при помощи линзы Volk 78D Clear (США), электронную тонографию при помощи тонографа ТНЦ-100 (Россия) в обычных условиях и с наложением вакуума при помощи устройства Patient Interface Clip (Technolas Perfect Vision, Германия), компьютерную периметрию при помощи периметра Humphrey 750 (США), оптическую когерентную томографию диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки при помощи томографа OCT Spectralis Heidelberg Engineering (Германия). Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программ STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc), SPSS Statistics (IBM).

Положения, выносимые на защиту

1. Увеосклеральный путь оттока в глазу человека представлен системой сообщающихся между собой пространств: интертрабекулярными щелями

увеальных слоев трабекулярной сети, пространствами между пучками миоцитов цилиарной мышцы, супрахориоидальным пространством с клапаноподобной системой супрахориоидеи, паравазальными пространствами трансклеральных сосудов; что обеспечивает непрерывное движение жидкости из передней камеры вдоль сосудистого тракта к задним отделам глазного яблока.

2. Усовершенствованный способ клинического измерения увеосклерального оттока при помощи тонографии с наложением вакуума с использованием вакуумного устройства Patient Interface Clip обеспечивает высокую точность измерения, удобство применения и отсутствие значимой погрешности, связанной с воздействием на биомеханические свойства роговой оболочки.

3. При оценке результатов медикаментозного лечения первичной открытоугольной глаукомы и его комбинации с селективной лазерной трабекулопластикой в группах пациентов с более высокой долей увеосклерального оттока достигнута лучшая стабилизация зрительных функций в течение периода наблюдения.

4. Непроникающая синустрабекулэктомия с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока обеспечивает более длительную сохранность зрительных функций по сравнению с хирургическим вмешательством без его активации.

5. Тактика лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, основанная на приоритете активации увеосклерального оттока на всех этапах лечения, обеспечивает лучшую стабилизацию зрительных функций.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом клинических исследований (667 пациентов, 708 глаз), использованием современных диагностических методов обследования, современных методов консервативного, лазерного и хирургического лечения, включая авторские разработки, выбором современного дизайна исследования (сравнительное исследование 57 пациентов (57 глаз) для валидации усовершенствованию способа измерения увеосклерального оттока,

обсервационное исследование 189 пациентов (230 глаз) для оценки результатов консервативной терапии, когортное наблюдательное исследование 41 пациента (41 глаз) для оценки результатов лазерного лечения, интервенционное проспективное исследование с неконкурирующей группой сравнения для оценки результатов хирургического лечения у 192 пациентов (192 глаза), когортное наблюдательное исследование 156 пациентов (156 глаз) для оценки эффективности предлагаемого алгоритма лечения), использованием современных средств статистической обработки полученных данных, включающих методы доказательной медицины с внедрением результатов в практику.

Внедрение результатов исследования

Полученные в диссертационной работе данные используются в преподавании курса глазных болезней на кафедре офтальмологии и кафедре глазных болезней Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», кафедре глазных болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», кафедре офтальмологии ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей», в научно-исследовательской работе НИИ глазных болезней ГБОУ ВПО СамГМУ. Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского», ГБУЗ «Пензенская областная офтальмологическая больница», Чебоксарского филиала ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, профильных отделений ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», ГБУЗ «Тольяттинская городская клиническая больница № 5».

Апробация результатов

Основные положения работы доложены на Симпозиуме Американского общества катарактальной и рефракционной хирургии (Сан-Франциско, 2006), XXIV Конгрессе Европейского общества катарактальной и рефракционной хирургии (Лондон, 2006), Конгрессах Российского глаукомного общества

(Москва, 2006, 2008, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015), Научно-практической конференции «Глаукома: реальность и перспективы» (Москва, 2008), Научно-практической конференции офтальмологов Северо-Запада «Глаукома: теория и практика» (Санкт-Петербург, 2009), Всероссийской школе офтальмолога (Московская обл., 2009, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016), IV Международном Конгрессе по хирургии глаукомы (Женева, 2009), Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии (Екатеринбург, 2009, 2012), Международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2009, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015), Научно-практической конференции «Федоровские чтения» (Москва, 2009, 2011, 2012, 2013), Всемирном глаукомном конгрессе (Бостон, 2009; Париж, 2011), Конгрессах Европейского глаукомного общества (Афины, 2007; Мадрид, 2009), Конгрессе Европейской ассоциации исследователей глаза и зрения (Порторож, 2009), 8-м Международном симпозиуме по фармакотерапии глазных болезней (Рим, 2009), Съездах офтальмологов России (Москва, 2010, 2015), Российском общенациональном офтальмологическом форуме (Москва, 2009, 2011, 2012, 2013, 2015), межрегиональных конференциях в гг. Москва, Астрахань, Владивосток, Екатеринбург, Казань, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Оренбург, Пенза, Пермь, Самара, Тула, Ульяновск, Уфа, Чебоксары в 2010-2016 гг.

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедры офтальмологии, кафедры глазных болезней ИПО и НИИ глазных болезней ГБОУ ВПО СамГМУ 25 июня 2015 года (протокол № 4/2015), совместном заседании кафедры офтальмологии и НИИ Глазных болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России (протокол № 13 от 23.03.2016 г.) и на совместном заседании кафедры офтальмологии, кафедры глазных болезней ИПО и НИИ глазных болезней ГБОУ ВПО СамГМУ (протокол № 2 от 14 апреля 2016 г.).

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи диссертационного исследования, проведен анализ специальной современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработаны методология и алгоритм экспериментальных и клинических исследований, детально проработаны этапы

исследования. Автором лично проведены экспериментальные исследования 36 аутопсированных донорских глаз, диагностика и лечебные мероприятия у 667 пациентов, которые находились под ее наблюдением с 2009 по 2015 год. Усовершенствован способ клинического измерения увеосклерального оттока, разработан новый эффективный способ хирургического лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, а также способ шовной фиксации склерального лоскута при антиглаукоматозных операциях. Разработаны и применены новые микрохирургические инструменты конструкции автора. Предложен оптимизированный алгоритм лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Проведен подробный анализ полученных данных с последующей статистической обработкой. Сформулированы достоверные обоснованные выводы и разработаны практические рекомендации.

Связь исследования с проблемными планами

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.07 – «Глазные болезни (медицинские науки)». Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Номер государственной регистрации – 01201167495.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 47 работ, из них 23 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получено 2 патента РФ на изобретение, 2 патента РФ на полезную модель.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 326 страницах компьютерного текста, содержит 56 таблиц, иллюстрирована 106 рисунками. Работа состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, материал и методы исследования, семи глав собственных исследований, заключения, состоящего из итогов выполненного исследования, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 435 источников, в том числе 148 отечественных и 287 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения указанных задач в настоящей работе проведены:

1) экспериментальное исследование 36 аутопсированных донорских глаз, включающее перфузию, микроанатомическую препаровку и последующее гистологическое исследование с использованием методов иммуногистохимического анализа; 2) коррекция математического алгоритма достижения вакуум-компрессии эписклеральных венозных сосудов с учетом конфигурации, размеров и свойств материала вакуумного устройства Patient Interface Clip и прямая вакуумметрия при помощи вакуумметра для подтверждения расчетов; 3) сравнительное исследование 32 здоровых лиц (32 глаза) и 57 пациентов (57 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I-III стадий с нормализованным офтальмотонусом с использованием различных способов вакуум-компрессии для измерения увеосклерального оттока; 4) обсервационное исследование 189 пациентов (230 глаз) с ПОУГ I-III стадий с нормализованным офтальмотонусом, получавших гипотензивную терапию препаратами различных фармакологических групп в течение двух лет и более; 5) когортное наблюдательное исследование 41 пациента (41 глаз) с I-II стадией ПОУГ, которым на фоне проводимой гипотензивной терапии была выполнена селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ); 6) интервенционное проспективное исследование с неконкурирующей группой сравнения, в котором приняли участие 192 пациента (192 глаза), оперированных по поводу ПОУГ I-III стадий; 7) когортное наблюдательное исследование 156 пациентов (156 глаз) с I-III стадиями ПОУГ, лечение которых проводилось в соответствии с предлагаемым алгоритмом и в соответствии со стандартными рекомендациями.

Офтальмологическое обследование включало: определение остроты зрения с коррекцией с помощью проектора знаков Huvitz CCP 3100 (Южная Корея) и набора очковых стекол Dong Yang STC-39D (Южная Корея), авторефрактометрию при помощи рефрактометра Huvitz HRK-7000A (Южная Корея), кератопахиметрию, пневмотонометрию при помощи тонометра Reichert 7CR

(США), динамическую контурную тонометрию тонометром Pascal (Ziemer Ophthalmologic Systems, Швейцария), биомикроскопию за щелевой лампой Shin Nippon SL-45/45DX (Япония), гониоскопию при помощи гониоскопа Posner (Ocular instruments, США), офтальмоскопию при помощи линзы Volk 78D Clear (США), тонографию при помощи тонографа ТНЦ-100 (Россия) в стандартных условиях, а также на фоне заблокированных при помощи устройства Patient Interface Clip эписклеральных венозных сосудов, компьютерную периметрию при помощи периметра Humphrey 750 (США), оптическую когерентную томографию диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки при помощи томографа OCT Spectralis Heidelberg Engineering (Германия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc), SPSS Statistics (IBM), также проводился анализ четырехпольных таблиц с расчетом показателей, принятых в доказательной медицине.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты экспериментальных исследований

В экспериментальной части исследования представлены результаты моделирования движения жидкости из передней камеры глаза человека по путям оттока с последующей микропрепаровкой и гистологическим исследованием, позволившие описать структуры, составляющие увеосклеральный путь оттока, и сформулировать основные принципы его организации. В первой серии экспериментов на препаратах дренажной зоны изучалось распространение частиц туши, введенной в переднюю камеру во время перфузии 5% суспензией черной туши в сбалансированном солевом растворе (рисунок 1). Характер распределения свидетельствует о движении в двух направлениях: через трабекулярную сеть в Шлеммов канал и вдоль увеальных слоев трабекулярной сети в пространства между пучками цилиарной мышцы. Если распространение туши из передней камеры в пространства между пучками цилиарной мышцы в склероувеальном слое трабекулярного аппарата прерывалось входящей в его состав склеральной шпорой, то в увеальном слое частицы распространялись непрерывно.

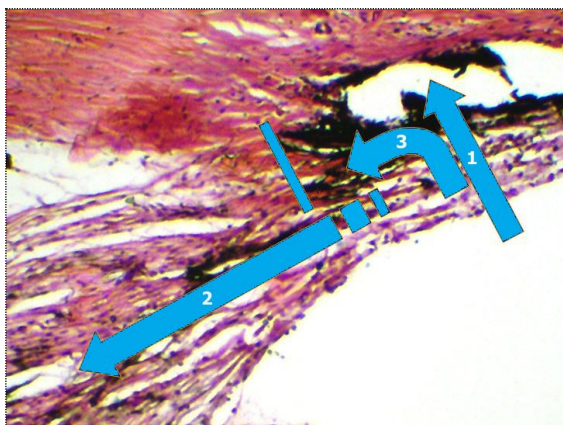


Рисунок 1. Схема оттока жидкости из передней камеры глаза:
1 – синусный отток, 2 – увеосклеральный отток, 3 – препятствие в виде склеральной шпоры в склероувеальном слое трабекулярного аппарата

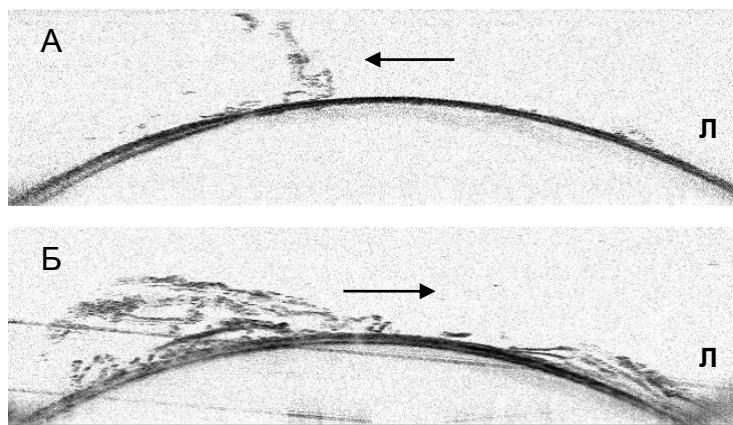


Рисунок 2. Томограммы поверхности сосудистой оболочки с супрахориоидеей при различном направлении ирригации (сагиттальный срез): А – ирригация от лимба (Л) к заднему полюсу глаза (указано стрелкой), Б – ирригация от заднего полюса глаза к лимбу (Л) (указано стрелкой)

Во второй серии экспериментов на изолированных глазах при введении перфузионной среды в пространства между пучками цилиарной мышцы отмечено ее просачивание на поверхность цилиарного тела только в области заднего края цилиарной мышцы. Также ни в одном случае не было отмечено ретроградного поступления окрашенной перфузионной среды из пространств между пучками цилиарной мышцы в переднюю камеру глаза. В третьей серии экспериментов проводилось ретроградное заполнение супрахориоидального пространства перфузионной средой, распространение которой кпереди зарегистрировано лишь до экваториальной области, что свидетельствует о возможном наличии клапанного механизма в зоне кпереди от экватора. Также в ходе последующего гистологического исследования было показано участие паравазальных пространств трансклеральных сосудов в оттоке жидкости из супрахориоидального пространства за пределы глазного яблока. В четвертой серии экспериментов в ходе гистологического исследования плоскостных препаратов супрахориоидеи и сагиттальных срезов глазных яблок показано, что супрахориоидея представляет собой пространственно сложно организованную структуру, состоящую из эндотелиальных пластин, содержащих фибробласты, эластические волокна и хроматофоры. Пластины расположены друг над другом в

количестве 6-8 и ориентированы спереди назад изнутри кнаружи. Данная пространственная структура изучалась в эксперименте на изолированных глазах в направленном токе жидкости при помощи оптической когерентной томографии (рисунок 2). Было показано, что обратный ток жидкости (от экватора к лимбу) вызывает подъем супрахориоидальных пластин, что делает невозможным продвижение жидкости кпереди.

Таким образом, экспериментальные исследования показали, что отток жидкости из глаза не может быть разделен на трабекулярный и увеосклеральный, поскольку из передней камеры вся влага попадает в трабекулярный аппарат. Эта уникальная структура со сложной пространственной организацией обеспечивает ток жидкости: 1) сквозь пласты трабекул в Шлеммов канал (склеральный синус), формируя отток, который точнее всего было бы называть синусным; 2) вдоль пластов - в пространства между волокнами цилиарной мышцы (увеальный тракт), формируя увеальный или увеосклеральный отток. Из цилиарной мышцы жидкость перемещается в супрахориоидальное пространство, где клапаноподобная структура супрахориоидеи обеспечивает однонаправленное движение от места ее выхода из пространств между пучками цилиарной мышцы до паравазальных пространств склеры в заднем сегменте глаза.

Усовершенствованный способ клинического измерения увеосклерального оттока

Для клинического измерения увеосклерального оттока была усовершенствована существующая методика, основанная на проведении электронной тонографии на фоне блокированного синусного оттока. Вместо перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины для остановки кровотока по эписклеральным венозным сосудам было предложено использовать менее травматичное серийно выпускаемое вакуумное устройство (Patient Interface Clip) производства Technolas TM Perfect Vision (рисунок 3В). Поскольку геометрия данного устройства имеет существенные отличия, потребовалась корректировка алгоритма расчета объема откачки воздуха, необходимого для создания нужного уровня разрежения в вакуумной камере. Она была выполнена на основе прямых измерений линейных размеров вакуумного

устройства Patient Interface Clip и расчетов объема вакуумной камеры. Для подтверждения точности расчетов была выполнена прямая вакуумметрия (рисунок 3А). При откачке рассчитанного на математической модели объема воздуха 0,87 мл, что соответствует объему системы 7,8 мл (вакуумной камеры и соединительных частей, в том числе дополнительно используемых для подключения вакуумметра) давление в вакуумной камере, измеренное при помощи прямой вакуумметрии, составило $-0,1 \text{ кгс/см}^2$, что позволило достичь разрежения в 75 мм рт. ст., необходимого для блокирования эписклеральных венозных сосудов. Также было отмечено появление в перилимбальной области концентрической бороздки вдавления, свидетельствующей о хорошей фиксации вакуумного устройства и в соответствии с данными предыдущих исследований, косвенно позволяющей судить об остановке кровотока по эписклеральным венозным сосудам (рисунок 3Б).

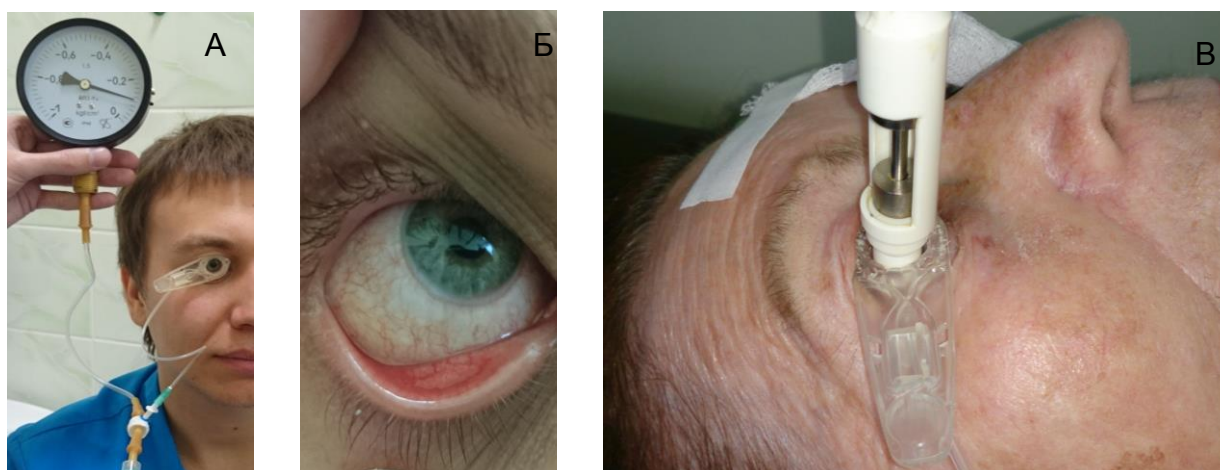


Рисунок 3. Вакуум-компрессия при помощи устройства Patient Interface Clip: А – прямая вакуумметрия на фоне вакуум-компрессии; Б – бороздка вдавления в перилимбальной области; В – датчик тонографа, установленный на фоне вакуум-компрессии

Для оценки информативности предлагаемого в данной работе способа измерения выполнена сравнительная оценка результатов измерения при использовании перилимбального вакуум-компрессионного кольца и серийно выпускаемого вакуумного устройства.

В рамках профилактического осмотра была обследована группа из 32 здоровых лиц в возрасте от 23 до 48 лет. Средний возраст обследуемых составил

36,47±7,68 лет. Острота зрения с коррекцией от 0,8 до 1,0, рефракция по данным авторефрактометрии находилась в интервале от -1,0 до +1,0 D. Средняя толщина роговицы составила 554,56±19,55 мкм. Внутриглазное давление по данным бесконтактной тонометрии находилось в интервале от 11 до 21 мм рт.ст. и в среднем составило 16,22±2,24 мм рт.ст. Коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути у здоровых лиц при использовании вакуумного устройства (Cu1) в среднем составил 0,089±0,029 мм³/мм рт.ст.×мин, при использовании перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины (Cu2) – 0,093±0,022 мм³/мм рт.ст.×мин.

Для определения того, насколько новый (исследуемый) способ измерения коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути сопоставим по своим результатам с предложенным ранее, применялся метод статистического анализа Bland-Altman. Он основан на построении графика «разность-среднее» и используется в медицине для оценки согласованности результатов измерений одного и того же показателя различными методами при помощи определения систематического расхождения и степени разброса результатов. Средняя разность между измерениями составила -0,004, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей составило 0,029, что невелико по сравнению с самими значениями, зависимость разности измерений от величины коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути отсутствует. На основании всего этого можно утверждать, что измерения, выполненные обоими способами, хорошо согласуются друг с другом. Оценка межгрупповых различий измерений коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути Cu1 и Cu2 при помощи непараметрического критерия Mann-Whitney (эмпирическое значение U-критерия и *p*-уровень значимости) свидетельствует об отсутствии значимых различий между группами измерений (U=465,5 при p=0,53). Средний уровень внутриглазного давления у здоровых лиц, измеренного при тонографии на фоне блокированного при помощи вакуумного устройства синусного оттока (Pu1) составил 31,90±2,48 мм рт.ст. и 31,96±2,43 - при использовании перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины (Pu2). Об отсутствии систематического расхождения

позволяет судить средняя разность между измерениями, которая составляет $-0,06$. Стандартное отклонение разностей $1,88$. Зависимость разности измерений от величины внутриглазного давления отсутствует. Измерения, выполненные обоими способами, согласуются друг с другом. Значение критерия Mann-Whitney также демонстрирует отсутствие значимых различий между группами измерений Pu1 и Pu2 ($U=505,5$ при $p=0,93$).

Для оценки информативности предлагаемого в данной работе усовершенствованного способа измерения увеосклерального оттока также была обследована группа из 57 пациентов с ПОУГ I-III стадий. Средний возраст пациентов составил $62,88 \pm 8,12$ года. Острота зрения с коррекцией от $0,2$ до $1,0$. Рефракция по данным авторефрактометрии колебалась от $-1,5$ до $+1,0$ D. Средняя толщина роговицы по данным пахиметрии составила $558,26 \pm 22,86$ мкм. Среднее внутриглазное давление по данным пневмотонометрии $16,91 \pm 1,97$ мм рт.ст. Коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути у пациентов с ПОУГ при использовании вакуумного устройства (Cu1) в среднем составил $0,041 \pm 0,016$ мм³/мм рт.ст.×мин, при использовании перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины (Cu2) – $0,042 \pm 0,020$ мм³/мм рт.ст.×мин. Средняя разность между измерениями $-0,001$. Стандартное отклонение разностей $0,017$, зависимость разности измерений от величины коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути не прослеживается. Критерий Mann-Whitney $U=1618,5$ при $p=0,97$. Средний уровень внутриглазного давления, измеренного при тонографии на фоне заблокированного при помощи вакуумного устройства синусного оттока (Pu1) в группе пациентов с ПОУГ $32,91 \pm 2,71$ мм рт.ст. и $32,93 \pm 2,19$ - при использовании перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины (Pu2). Средняя разность между измерениями составляет $-0,018$. Стандартное отклонение разностей $1,90$, зависимость разности измерений от величины внутриглазного давления не прослеживается. Критерий Mann-Whitney $U=1602,0$ при $p=0,898$. Это подтверждает, что использование предлагаемого в работе усовершенствованного способа клинического измерения увеосклерального оттока не приводит к искажению результатов измерения у пациентов с глаукомой.

С целью оценки влияния вакуум-компрессии на биомеханические свойства роговой оболочки проведено измерение внутриглазного давления до и после наложения вакуумного устройства при помощи двух принципиально отличающихся методов тонометрии – аппланационного (при помощи датчика тонографа ТНЦ-100) и неаппланационного (динамическая контурная тонометрия (ДКТ) тонометром Pascal) (рисунок 4). Выполнялась проверка сопоставимости результатов измерения обоими методами до (показатели ДКТ и P_0) и после (показатели ДКТ1 и P_{u1}) наложения вакуума в группе здоровых лиц и в группе пациентов с ПОУГ. Коэффициент корреляции Pearson для показателей ДКТ и P_0 у здоровых лиц составил 0,317 ($p \leq 0,05$). Коэффициент корреляции Pearson для показателей ДКТ1 и P_{u1} у здоровых лиц составил 0,609 ($p \leq 0,01$). Средняя разность между измерениями внутриглазного давления до наложения вакуума, составляет -0,906, на фоне вакуум-компрессии -0,281. Стандартное отклонение разностей составляет 2,39 до наложения вакуума и 2,74 после. Зависимость разности измерений от величины внутриглазного давления не прослеживается. Коэффициент корреляции Pearson для показателей ДКТ и P_0 у пациентов с ПОУГ составил 0,735 ($p \leq 0,01$). Коэффициент корреляции Pearson для показателей ДКТ1 и P_{u1} у здоровых лиц составил 0,820 ($p \leq 0,01$). Средняя разность между измерениями внутриглазного давления, выполненных различными способами у пациентов с ПОУГ до наложения вакуума составила -0,421, на фоне вакуум-компрессии -0,614. Следовательно, в обоих случаях отсутствует систематическое расхождение. Стандартное отклонение разностей составило 1,39 и 1,61 соответственно (малые величины по сравнению с уровнем внутриглазного давления). Зависимость разности измерений от величины внутриглазного давления не прослеживается ни в одном случае.

Также было выполнено определение биомеханических свойств роговицы при помощи анализатора ORA до и после наложения вакуумного устройства Patient Interface Clip (рисунок 5). При наложении вакуума происходит значительное повышение внутриглазного давления, снижается корнеальный гистерезис, который отражает вязко-эластические свойства роговицы, а фактор резистентности роговицы существенно возрастает, закономерно реагируя на

повышение давления. При снятии вакуума путем подачи воздуха в вакуумную камеру внутриглазное давление сразу же снижается, но не до первоначального уровня, то же самое происходит с фактором резистентности роговицы, корнеальный гистерезис также восстанавливается, но не до исходных значений. Через 30-40 секунд после снятия вакуума все показатели приходят в норму, достигая приблизительно исходных значений. При этом соотношение показателей роговично-компенсированного давления (IOPcc) и давления по Гольдману (IOPg) остается неизменным во всех проводимых измерениях. Картина изменений, регистрируемых при блокировании синусного оттока, соответствует таковой при повышенном внутриглазном давлении, что и может считаться их причиной.



Рисунок 4. Динамическая контурная тонометрия тонометром Pascal на фоне вакуум-компрессии

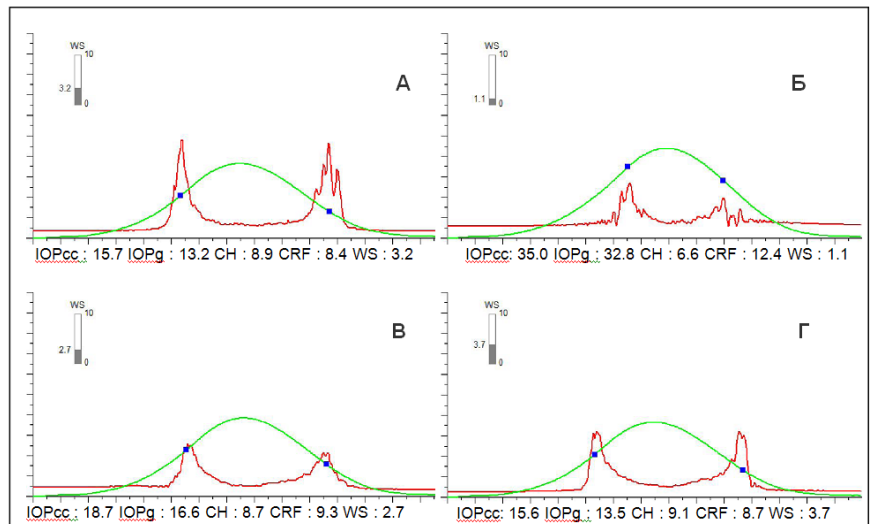


Рисунок 5. Измерение ORA: А — до наложения вакуума; Б — на фоне вакуума; В — непосредственно после начала подачи воздуха в вакуумную камеру; Г — через 30-40 сек. после начала подачи воздуха

На основании всех приведенных данных можно констатировать отсутствие существенного воздействия вакуумного устройства Patients Interface Clip, использующегося для блокирования синусного оттока, на биомеханические свойства роговицы и результаты клинического измерения увеосклерального оттока как у здоровых лиц, так и у пациентов с ПОУГ. Это свидетельствует о достаточной точности измерений, выполненных предлагаемым способом, что наряду с другими преимуществами, делает его информативным и удобным для использования в клинической практике.

Результаты медикаментозной терапии

Гипотензивная терапия ПОУГ остается основным способом ее лечения. В исследованиях последних лет, посвященных оценке результатов медикаментозной терапии глаукомы, отмечается пересмотр приоритета гипотензивного эффекта лечения в пользу достижения сохранности зрительных функций. Можно предполагать, что одним из факторов, определяющим сохранность зрительных функций, является механизм гипотензивного действия препарата. Так, гипоперфузия внутриглазных структур, отмечающаяся при подавлении продукции внутриглазной влаги, негативно отражается на их трофике. В то же время активация увеосклерального оттока может способствовать сохранению зрительных функций. Для проверки этой гипотезы было выполнено измерение увеосклерального оттока у пациентов, имеющих целевое внутриглазное давление на фоне терапии препаратами различных фармакологических групп. Также оценивалась динамика зрительных функций и морфометрических показателей, позволяющих судить о стабилизации глаукомного процесса. Обследовано 189 пациентов (230 глаз), которые в течение как минимум двух лет находились под наблюдением с нормализованным офтальмотонусом на фоне гипотензивной терапии. Пациенты были объединены в пять групп в зависимости от вида лечения: монотерапия альфа-2-адреномиметиком (бримонидин), монотерапия неселективным бета-адреноблокатором (тимолол), монотерапия аналогом простагландина (латанопрост), терапия фиксированной комбинацией бета-адреноблокатора с ингибитором карбоангидразы (бринзоламид/тимолол), терапия фиксированной комбинацией бета-адреноблокатора с аналогом простагландина (латанопрост/тимолол). Межгрупповые различия анализировались в пределах одной стадии глаукомы.

Начальная стадия ПОУГ была представлена во всех пяти группах медикаментозной терапии. Между группами не отмечалось статистически значимых различий по возрасту, центральной остроте зрения с коррекцией, уровню внутриглазного давления (значения Н-критерия теста Kruskal-Wallis составили 2,695, 2,713 и 0,322 соответственно). Статистически значимые межгрупповые различия выявлены по величинам коэффициента легкости оттока

C ($N=13,850$), коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути C_u ($N=13,412$), увеосклерального коэффициента K_u ($N=9,995$).

В группе терапии латанопростом увеосклеральный коэффициент, характеризующий долю увеосклерального оттока, имел максимальное значение $0,51 \pm 0,13$, минимальное значение отмечено в группе терапии тимололом ($0,39 \pm 0,1$) и фиксированной комбинацией бринзоламид/тимолол ($0,39 \pm 0,07$). Средняя величина увеосклерального коэффициента в группе терапии бримонидином составила $0,43 \pm 0,07$, в группе пациентов, использовавших фиксированную комбинацию латанопрост/тимолол $0,46 \pm 0,13$. Такое распределение (рисунок 6) соответствует существующим представлениям о механизме действия препаратов.

Межгрупповые различия по величине потери светочувствительности сетчатки, которая оценивалась как изменение периметрического индекса MD за период наблюдения, также были статистически значимы ($N=14,308$), но носили иной характер (рисунок 7). Так, наибольшая потеря светочувствительности за период наблюдения отмечена в группе терапии тимололом ($\Delta MD = 0,81 \pm 0,19$ dB), а наименьшая – в группе терапии латанопростом ($\Delta MD = 0,41 \pm 0,29$ dB). Средняя величина потери светочувствительности в группах терапии бримонидином и фиксированными комбинациями составила в среднем $0,48$ dB.

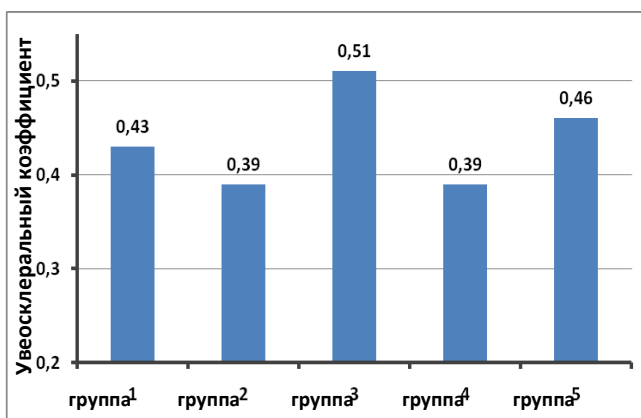


Рисунок 6. Доля увеосклерального оттока у пациентов с начальной стадией глаукомы, получавших различные виды терапии

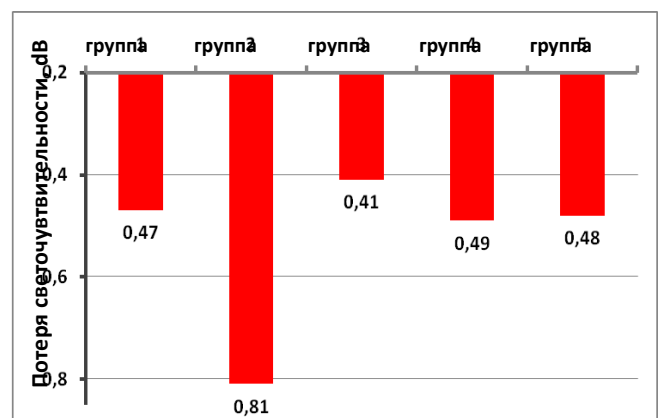


Рисунок 7. Потеря светочувствительности сетчатки у пациентов с начальной стадией глаукомы, получавших различные виды терапии

Сходным образом группы распределились по величине изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки. Данный показатель оценивался в нижне-височном и верхне-височном отделах, где локализуются специфические для глаукомы изменения. Значимость межгрупповых различий оказалась существенно выше для величины уменьшения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе ($N=18,102$ по сравнению с $N=6,975$). Потеря толщины слоя нервных волокон сетчатки как в нижне-височном, так и в верхне-височном отделе была наибольшей в группе терапии тимололом ($7,7 \pm 3,7$ мкм в нижне-височном сегменте и $7,6 \pm 3,6$ мкм в верхне-височном), а наименьшей – в группе терапии латанопростом ($4,1 \pm 2,8$ мкм в нижне-височном сегменте и $3,2 \pm 2,4$ мкм в верхне-височном). Среднее уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки в группе терапии бримонидином составило $5,7 \pm 3,8$ и $4,0 \pm 3,0$ мкм в нижне-височном и верхне-височном отделе соответственно; в группе терапии комбинацией латанопрост/тимолол - $4,7 \pm 2,7$ и $6,7 \pm 2,8$ мкм; в группе терапии комбинацией бринзоламид/тимолол - $5,8 \pm 2,4$ и $6,6 \pm 2,6$ мкм.

Развитая стадия глаукомы была представлена в четырех группах терапии, между которыми также не отмечено статистически значимых различий по возрасту и уровню внутриглазного давления (значения Н-критерия при использовании теста Kruskal-Wallis составили 0,947 и 2,861 соответственно). Как и при начальной стадии глаукомы, статистически значимые межгрупповые различия выявлены по величинам коэффициента легкости оттока C ($N=23,512$), коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути C_u ($N=23,443$), увеосклерального коэффициента K_u ($N=11,036$). В группе терапии латанопростом увеосклеральный коэффициент имел максимальное значение $0,49 \pm 0,12$, минимальное значение отмечено в группе терапии тимололом ($0,38 \pm 0,09$). Средняя величина увеосклерального коэффициента в группе терапии фиксированной комбинацией латанопрост/тимолол составила $0,46 \pm 0,15$, в группе пациентов, использовавших фиксированную комбинацию бринзоламид/тимолол, - $0,44 \pm 0,14$. Межгрупповые различия по величине изменения периметрического индекса MD за период наблюдения были статистически высоко значимы ($N=38,329$). Наибольшая потеря светочувствительности также отмечена в группе

терапии тимололом ($\Delta MD = 0,72 \pm 0,18$ dB), наименьшая – в группе терапии латанопростом ($\Delta MD = 0,39 \pm 0,21$ dB). Средняя величина потери светочувствительности в группах терапии фиксированными комбинациями бринзоламид/тимолол и латанопрост/тимолол составила $0,51 \pm 0,24$ и $0,46 \pm 0,13$ dB соответственно. Значимость межгрупповых различий по величине изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки оказалась выше для величины уменьшения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе ($H=13,509$ по сравнению с $H=7,936$). Потеря толщины слоя нервных волокон сетчатки как в нижне-височном, так и в верхне-височном отделе была наибольшей в группе терапии тимололом ($6,4 \pm 2,7$ мкм в нижне-височном сегменте и $6,6 \pm 3,5$ мкм в верхне-височном). В группе терапии латанопростом она составила $5,0 \pm 3,7$ мкм в нижне-височном сегменте и $3,9 \pm 2,9$ мкм в верхне-височном, в группе терапии комбинацией латанопрост/тимолол – $4,7 \pm 2,4$ и $4,7 \pm 2,7$ мкм; в группе терапии комбинацией бринзоламид/тимолол $6,3 \pm 2,7$ и $6,1 \pm 2,6$ мкм.

В далекозашедшей стадии ПОУГ сравнивались 3 группы препаратов. Статистически значимых различий между ними по возрасту и уровню внутриглазного давления не отмечено (значения H при использовании теста Kruskal-Wallis составили 2,526 и 3,401 соответственно). Межгрупповые различия по уровню коэффициента легкости оттока и коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути были статистически значимы, однако невелики (H -критерий 6,057 и 7,928 соответственно). При сравнении средних значений увеосклерального коэффициента сохраняется описанное соотношение групп ($0,46 \pm 0,09$ при терапии латанопростом, $0,34 \pm 0,06$ при терапии тимололом, $0,41 \pm 0,09$ при терапии фиксированной комбинацией латанопрост/тимолол), однако проведенный анализ показал, что различия по данному параметру имели низкую статистическую значимость ($H=4,325$). Значимость межгрупповых различий по величине потери светочувствительности сетчатки оказалась высокой ($H=15,923$). Она была наибольшей в группе терапии тимололом ($1,04 \pm 0,4$ dB), а в группах терапии латанопростом и комбинацией латанопрост/тимолол составила $0,47 \pm 0,32$ и $0,48 \pm 0,05$ dB. Изменение толщины слоя нервных волокон сетчатки имело значимые межгрупповые различия только в нижне-височном отделе

($N=6,661$), где оно составило $6,3\pm 3,1$ мкм при терапии тимололом, $3,0\pm 2,6$ мкм - при терапии латанопростом и $4,9\pm 2,6$ мкм - при терапии фиксированной комбинацией латанопрост/тимолол.

Таким образом, во всех стадиях глаукомы наибольшие значения увеосклерального коэффициента получены в группе терапии простагландинами, а наименьшие – в группе терапии неселективным бетаадреноблокатором. Также высокая средняя доля увеосклерального оттока отмечается в группе терапии фиксированной комбинацией аналог простагландина/бетаадреноблокатор. Однако при далекозашедшей глаукоме межгрупповые различия для увеосклерального коэффициента не были статистически значимы. Что касается снижения светочувствительности сетчатки по данным компьютерной периметрии, то оно, напротив, во всех стадиях глаукомы было наибольшим в группе терапии неселективным бетаадреноблокатором, а наименьшим – в группе терапии простагландином, причем различия для всех стадий имели высокую статистическую значимость. Терапия фиксированной комбинацией латанопрост/тимолол заняла промежуточную позицию. Сходную тенденцию продемонстрировали и морфометрические показатели.

Взаимосвязь показателей увеосклерального оттока и зрительных функций изучалась в ходе внутригруппового корреляционного анализа. Она выражалась сильной обратной статистически высокосignимой корреляцией между увеосклеральным коэффициентом (K_u) и величиной изменения периметрического индекса MD в группе терапии аналогом простагландинов ($r = -0,80$, $p < 0,001$). Корреляционная связь между увеосклеральным коэффициентом и морфометрическими показателями (динамика толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном и верхне-височном отделе) также проявлялась сильно и была высоко статистически значима ($r = -0,67$ и $r = -0,70$ при $p < 0,001$), в подгруппе пациентов моложе 60 лет отмечается лишь незначительное ее усиление при сохранении высокого уровня статистической значимости ($r = -0,83$, $p < 0,001$). Умеренная статистически значимая обратная корреляция между увеосклеральным коэффициентом (K_u) и величиной изменения периметрического индекса MD отмечена в группе терапии бримонидином ($r = -0,46$ при $p = 0,016$) и

фиксированной комбинацией латанопрост/тимолол ($r = -0,46$ при $p < 0,001$), причем в последней группе статистическая значимость была высокой. При анализе данного показателя в подгруппе пациентов моложе 60 лет в группе терапии бримонидином обратная корреляционная зависимость между величиной изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе и увеосклеральным коэффициентом усиливалась у пациентов моложе 60 лет при некотором понижении уровня статистической значимости ($r = -0,63$, $p = 0,016$ по сравнению с $r = -0,55$, $p = 0,003$). Обратная взаимосвязь увеосклерального коэффициента и величины изменения индекса MD также сильнее проявлялась в подгруппе пациентов моложе 60 лет при повышении ее статистической значимости ($r = -0,69$, $p = 0,003$ по сравнению с $r = -0,46$, $p = 0,016$).

Таким образом, группы препаратов, активирующих увеосклеральный отток, продемонстрировали не только более выраженное стабилизирующее воздействие на зрительные функции и морфометрические показатели, но и наличие взаимосвязи этого воздействия с величиной увеосклерального коэффициента. Поскольку наиболее высокие значения увеосклерального коэффициента могут быть достигнуты при лечении простагландинами, данная группа препаратов может обеспечить оптимальную терапию глаукомы на протяжении длительного времени. При необходимости усиления гипотензивного эффекта может быть использована комбинация аналог простагландина/ неселективный бетаадреноблокатор, которая продемонстрировала достижение высоких значений увеосклерального коэффициента и заняла второе ранговое место после простагландинов по стабилизирующему воздействию на зрительные функции и морфометрические показатели во всех стадиях глаукомы.

Результаты лазерного лечения больных глаукомой

В последнее время широкое распространение получила селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ), которая, по мнению ряда авторов, обеспечивает снижение внутриглазного давления за счет активации увеосклерального оттока. Участие трабекулярного аппарата в оттоке влаги по увеосклеральному пути, показанное в экспериментальном разделе настоящей работы, позволило предполагать, что лазерное воздействие на эту структуру

повлечет за собой повышение доли увеосклерального оттока. Для определения места СЛТ в системе лечения пациентов с ПОУГ, основанной на активации увеосклерального оттока, было изучено воздействие данного вмешательства на зрительные функции и увеосклеральный отток у пациентов с ПОУГ I-II стадий.

В соответствии с существующими рекомендациями лазерное вмешательство проводилось в случае недостаточного гипотензивного эффекта медикаментозного лечения (монотерапии). Перед проведением СЛТ пациентам назначалась комбинированная терапия, позволившая достичь целевого уровня внутриглазного давления. В течение одного месяца после выполнения лазерного вмешательства происходил возврат к исходной монотерапии. Подгруппу 1 составили пациенты, исходно получавшие монотерапию латанопростом 0,005%. Средний уровень внутриглазного давления у пациентов подгруппы 1 на фоне комбинированной терапии латанопростом 0,005% и тимололом 0,5% составил $17,61 \pm 1,36$ мм рт. ст., после СЛТ на фоне терапии латанопростом - $15,19 \pm 1,29$ мм рт. ст., т.е. гипотензивный эффект комбинации СЛТ и латанопроста превышает таковой при использовании комбинации тимолола и латанопроста ($T=6,5$; $p=0,00369$). Средний коэффициент легкости оттока на фоне комбинированной терапии составил $0,132 \pm 0,022$ мм³/мм рт.ст.×мин, после СЛТ на фоне терапии латанопростом - $0,170 \pm 0,019$ мм³/мм рт.ст.×мин ($T=9,50$; $p=0,00058$). Среднее значение увеосклерального коэффициента на фоне комбинированной терапии составило $0,44 \pm 0,14$, после выполнения СЛТ на фоне монотерапии латанопростом - $0,48 \pm 0,10$. Различия были статистически значимы ($T=45,00$; $p=0,025094$).

Подгруппу 2 составили пациенты, исходно получавшие монотерапию тимололом 0,5%. Средний уровень внутриглазного давления у пациентов подгруппы 2 на фоне комбинированной терапии латанопростом 0,005% и тимололом 0,5% составил $17,08 \pm 0,99$ мм рт. ст., после СЛТ на фоне терапии тимололом - $16,08 \pm 2,78$ мм рт.ст. Расчет непараметрического критерия Wilcoxon показал, что различия по уровню внутриглазного давления не являются статистически значимыми ($T=23,500$; $p=0,224016$). Средний коэффициент легкости оттока на фоне комбинированной терапии составил $0,129 \pm 0,022$ мм³/мм рт.ст.×мин, после лазерного вмешательства на фоне терапии тимололом -

$0,157 \pm 0,024$ мм³/мм рт.ст.×мин ($T=4,50$; $p=0,011279$). Среднее значение увеосклерального коэффициента на фоне комбинированной терапии составило $0,45 \pm 0,07$, после выполнения лазерного вмешательства на фоне монотерапии тимололом – $0,42 \pm 0,09$. Различия были статистически значимы ($T=12,50$; $p=0,037634$).

Таким образом, СЛТ, выполненная на фоне гипотензивной терапии, обладает выраженным дополнительным гипотензивным эффектом, реализующимся за счет воздействия на отток в целом, не вызывая существенного увеличения доли увеосклерального оттока. По степени влияния на увеосклеральный отток СЛТ существенно уступает препаратам аналогов простагландинов. Среднее изменение величины периметрического индекса MD по данным статической компьютерной периметрии в группе пациентов, которым была выполнена СЛТ, за период наблюдения (2 года) составило $0,43 \pm 0,08$ dB, средняя потеря толщины слоя нервных волокон сетчатки $5,3 \pm 2,36$ мкм. Эти показатели уступают аналогичным только в группе монотерапии простагландинами и превосходят таковые в группах других видов терапии, включая комбинированную. Поэтому СЛТ может считаться оптимальным дополнением к любому виду монотерапии (включая лечение аналогами простагландинов), обеспечивая в этом случае максимальную сохранность зрительных функций.

Результаты хирургической активации увеосклерального оттока

Пересмотр тактики в пользу хирургического лечения также не исключает следования принципу максимального воздействия на увеосклеральный отток с целью обеспечения сохранности зрительных функций. Поскольку длительная терапия ПОУГ, основанная на подавлении продукции водянистой влаги, не может быть признана оптимальной, то вопрос разработки безопасного вмешательства, активирующего отток жидкости по естественным путям, в частности, увеосклеральный отток, для ранней хирургии глаукомы остается актуальным. На основании полученных в настоящей работе экспериментальных данных был предложен способ хирургической активации увеосклерального оттока для лечения ПОУГ (патент РФ на изобретение № 2535790 от 27.12.2012 г.),

базирующийся на технике непроникающей синустрабекулэктомии. Главными преимуществами операции являются: непроникающий характер вмешательства, обеспечивающий высокую безопасность и минимальные сроки реабилитации, а также отсутствие субконъюнктивальной фильтрации, т.е. фильтрационной подушечки, что минимизировало риск рубцевания путей оттока. К особенностям техники хирургического вмешательства относятся: а) создание сообщения между передней камерой и пространствами между волокнами цилиарной мышцы, обеспечивающего усиление тока жидкости в этом направлении (принцип базируется на морфологических данных о том, что именно «вход» в цилиарную мышцу является «узким местом» увеосклерального пути оттока), б) создание дополнительного сообщения между передней камерой и супрахориоидальным пространством (минуя супрацилиарное пространство) для дополнительной активации клапанной системы супрахориоидеи в случае недостаточной сократительной активности цилиарной мышцы; в) обеспечение герметичности зоны операции, исключающей фильтрацию жидкости, поступающей из передней камеры, под конъюнктиву (предложено использовать регулируемые швы, позволяющие ослабить фиксацию склерального лоскута – патент РФ на изобретение № 2493787). Для упрощения манипуляций в области трабекулярно-десцеметовой мембраны и сокращения времени хирургического вмешательства, а также повышения его безопасности были разработаны микрохирургические инструменты – шпатель-нож (патент РФ на полезную модель № 146617) и шпатель-расслаиватель (патент РФ на полезную модель № 146618).

Сравнительный анализ результатов хирургического лечения был проведен у 192 пациентов (192 глаза), оперированных способом непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока (98 пациентов, 98 глаз – основная группа) и при помощи непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа (94 пациента, 94 глаза – контрольная группа). Средний возраст пациентов на момент выполнения хирургического вмешательства составил $64,21 \pm 7,23$ года. Средний уровень внутриглазного давления до операции $30,07 \pm 2,55$ мм рт.ст. в основной группе и $30,55 \pm 3,22$ мм рт.ст. в контрольной группе и. В контрольной

группе острота зрения с коррекцией и значение индекса MD до операции в среднем составили $0,72 \pm 0,31$ и $-8,03 \pm 3,41$ dB, в основной $0,69 \pm 0,26$ и $-8,67 \pm 2,94$ dB. Количество применяемых до операции гипотензивных препаратов в среднем составило $2,72 \pm 0,69$ в контрольной группе и $2,64 \pm 0,72$ в основной. Центральная толщина роговицы определялась однократно и в среднем составила $550,12 \pm 24,45$ мкм в контрольной группе и $554,36 \pm 23,98$ мкм в основной группе. Статистически значимых различий между группами по всем указанным показателям выявлено не было. По данным гониоскопии угол передней камеры был открыт у всех пациентов (III и IV степени открытия), пигментация от слабой до выраженной.

Интраоперационные осложнения были приблизительно сходными по видам и частоте в обеих группах. Количество ранних послеоперационных осложнений в двух группах существенно различалось: в контрольной группе чаще, чем в основной, встречалась гипотония (7,45 и 2,04% соответственно), отслойка сосудистой оболочки (3,19 и 0% соответственно) и мелкая передняя камера (4,26 и 2,04% соответственно), что вызвано более резким перепадом внутриглазного давления.

В раннем послеоперационном периоде желаемый гипотензивный эффект был достигнут у всех пациентов основной и контрольной групп. Средний уровень внутриглазного давления при первом осмотре в контрольной группе составил $8,61 \pm 2,79$ мм рт.ст., в основной группе - $10,27 \pm 2,48$. В отдаленные сроки наблюдения (30 мес. после операции) у 31,9% пациентов контрольной группы внутриглазное давление оказалось выше 18 мм рт.ст., в то время как в основной группе таких случаев было 10,2%. Ниже 15 мм рт.ст. удалось снизить внутриглазное давление у 48,9% пациентов основной группы, в то время как в контрольной группе - у 25,5%. Если офтальмотонус ниже 12 мм рт.ст. встречался лишь у 5 пациентов контрольной группы (5,3%), то в основной группе таких пациентов было 16,3%. Через 30 месяцев после операции 20%-го снижения офтальмотонуса достигли все пациенты основной группы, в контрольной группе за пределами этого показателя остались 4 пациента. У 92,8% пациентов основной группы и 86,2% пациентов контрольной группы достигнуто 30%-ное снижение внутриглазного давления. У 80,6% пациентов основной группы достигнуто 40%-

ное снижение офтальмотонуса. В контрольной группе аналогичного снижения достигли 59,6% пациентов.

В контрольной группе наиболее активное назначение гипотензивной терапии отмечалось уже на первом году после хирургического лечения. Через 6 месяцев после операции пациент контрольной группы получал в среднем $0,50 \pm 0,54$ препарата, а через 12 месяцев – уже $0,80 \pm 0,27$. Далее темпы назначения гипотензивной терапии снижались: так, через 18 месяцев после операции пациент получает в среднем $0,91 \pm 0,94$ препарата, через 24 месяца – $1,01 \pm 0,91$, а через 30 месяцев – $1,06 \pm 0,93$. У пациентов основной группы среднее значение 0,5 не было достигнуто даже к концу первого года наблюдения. Через два года после операции среднее количество гипотензивных препаратов стабилизировалось на уровне 0,73. До операции распределение пациентов по количеству получаемых препаратов было сходным в основной и контрольной группах (рисунок 8).

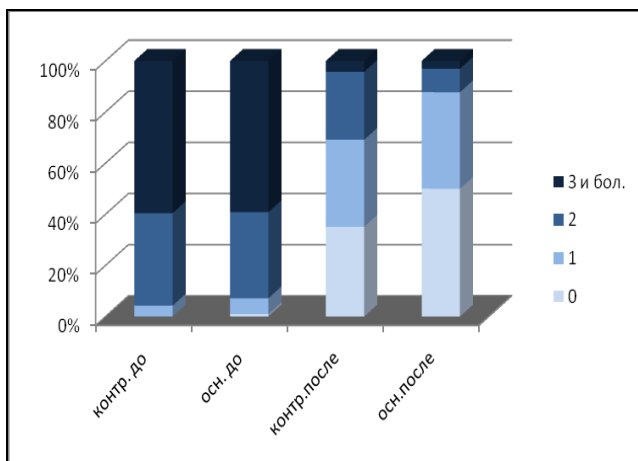


Рисунок 8. Распределение пациентов контрольной и основной группы по количеству гипотензивных препаратов, до операции и через 30 мес. после операции

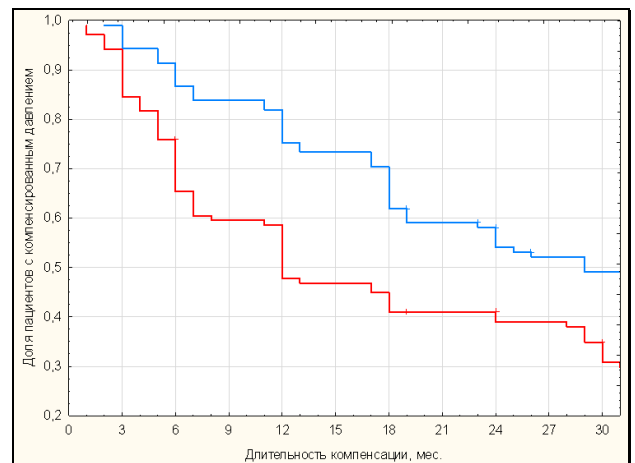


Рисунок 9. Доля пациентов, достигших полного успеха гипотензивной операции в контрольной (красный) и основной (голубой) группах

Через 30 месяцев после операции в контрольной группе только 33 пациента (35,1%) не получали гипотензивной терапии, в основной группе таких пациентов было 47 (48,0%). Число пациентов, получающих один препарат, составило 32 человека (34,0%) в контрольной группе и 36 человек (36,7%) - в основной. Существенно различалось количество пациентов, получающих 2 препарата – 25 пациентов (26,6%) в контрольной группе и 11 (11,2%) - в основной.

Наиболее резкое снижение доли пациентов контрольной группы с компенсацией внутриглазного давления без применения дополнительных мер отмечается в сроки 6 и 12 месяцев после операции. Через 1 год после хирургического вмешательства половине пациентов контрольной группы потребовалось назначение гипотензивных препаратов для достижения целевого уровня внутриглазного давления. К концу срока наблюдения (30 мес.) компенсация сохранялась менее чем у трети больных. В основной группе к концу первого года наблюдения компенсация без назначения гипотензивных препаратов сохранялась у 75% больных, а к концу срока наблюдения – приблизительно у половины пациентов (рисунок 9). Приведенные данные подтверждают, что хирургическое вмешательство непроникающая синустрабекулэктомия с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока обладает более выраженным и длительным гипотензивным эффектом.

Между основной и контрольной группами отмечены статистически значимые различия по величине коэффициента легкости оттока (C), коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути (C_u) и увеосклерального коэффициента (K_u): $t = -2,556$ ($p = 0,011$) для показателя C; $t = 2,075$ ($p = 0,039$) для показателя C_u ; $t = 4,771$ ($p < 0,001$) для показателя K_u . Средняя величина коэффициента легкости оттока (C) составила $0,025 \pm 0,07$ мм³/мм рт.ст.×мин в контрольной группе и $0,023 \pm 0,06$ мм³/мм рт.ст.×мин - в основной. Средняя величина коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути составила $0,10 \pm 0,05$ мм³/мм рт.ст.×мин в контрольной группе и $0,12 \pm 0,05$ мм³/мм рт.ст.×мин - в основной. Увеосклеральный коэффициент в среднем был равен $0,40 \pm 0,15$ в контрольной группе и $0,50 \pm 0,13$ - в основной.

Основная и контрольная группы также различались между собой по динамике зрительных функций, которая оценивалась как средняя величина изменения периметрического индекса MD (по данным статической компьютерной периметрии) за период наблюдения. Так, через 30 месяцев средняя величина потери светочувствительности в контрольной группе составила $0,51 \pm 0,11$ dB, в основной группе - $0,39 \pm 0,25$ dB (рисунок 10). Межгрупповые различия имели высокую статистическую значимость ($t = -4,16$; $p = 0,000047$). Наиболее значимое

снижение зрительных функций у пациентов контрольной группы происходило через 12 и 18 месяцев после оперативного вмешательства (рисунок 11).

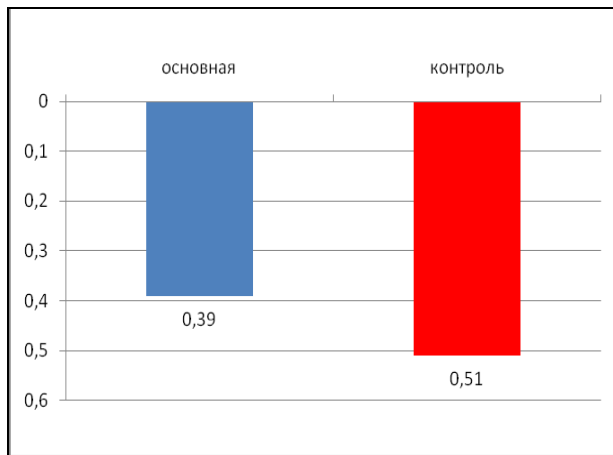


Рисунок 10. Средние величины изменения периметрического индекса MD за 30 мес. у пациентов основной и контрольной групп

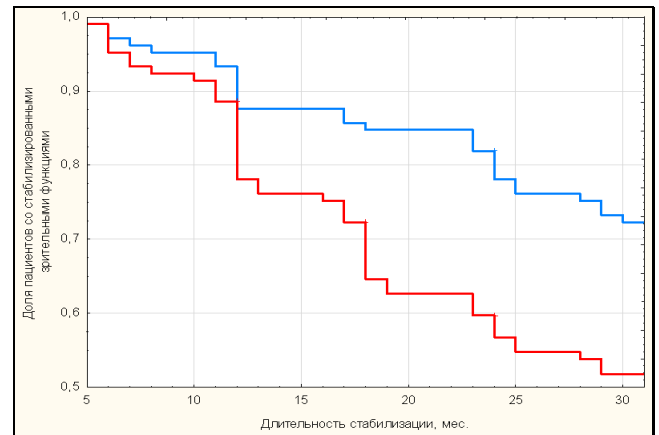


Рисунок 11. Вероятность стабилизации зрительных функций после гипотензивной операции у пациентов контрольной (красный) и основной (голубой) групп

Так, через 1,5 года после операции зрительные функции оставались стабильными лишь у 63% пациентов, к концу срока наблюдения (30 месяцев) — у 52% больных. В основной группе через 1 год после операции зрительные функции сохранялись на прежнем уровне у 88% пациентов, а через 1,5 года — у 84%. К концу срока наблюдения доля пациентов со стабилизацией зрительных функций составляла более 72%. Полученные данные подтверждают, что гипотензивный эффект предлагаемого хирургического вмешательства реализуется за счет активации увеосклерального оттока внутриглазной жидкости, что позволяет добиться лучшей стабилизации зрительных функций.

Оптимизация алгоритма лечения пациентов с глаукомой

На основе полученных в настоящей работе данных о результатах медикаментозной терапии, лазерного и хирургического лечения ПОУГ, а также существующих рекомендаций, был предложен оптимизированный алгоритм ведения пациентов. Он предполагает приоритет активации увеосклерального оттока перед другими механизмами снижения внутриглазного давления до целевого уровня и направлен на стабилизацию зрительных функций. Алгоритм включает в себя этапы медикаментозного, лазерного и хирургического лечения и

предполагает два варианта наблюдения пациента – стандартное и с увеличением кратности диагностических исследований - компьютерной периметрии и оптической когерентной томографии. Стандартное наблюдение включает контроль уровня внутриглазного давления не реже 1 раза в 3 месяца и проведение компьютерной периметрии и оптической когерентной томографии не реже 1 раза в год. Усиленное наблюдение предполагает повышение кратности проведения компьютерной периметрии и оптической когерентной томографии как минимум до 3 раз в год.

Эффективность предлагаемого алгоритма оценивалась в ходе когортного наблюдательного исследования 156 пациентов, у которых в течение 3 лет хотя бы однократно происходил переход с одного вида лечения ПОУГ на другой (от монотерапии к комбинированной терапии, от терапии к лазерному или хирургическому лечению), что позволяло достичь целевого уровня внутриглазного давления. Обязательным условием включения в исследование было своевременное принятие решения о смене вида лечения, которое происходило в течение 7-14 дней с момента выявления признаков недостаточной эффективности проводимого лечения. Основную группу составил 71 пациент, лечившийся в соответствии с предлагаемым алгоритмом, контрольную группу – 85 пациентов, у которых целевой уровень внутриглазного давления был достигнут при лечении по существующим рекомендациям. Срок наблюдения составил 36 месяцев. Группы не имели статистически значимых различий по возрасту, остроте зрения, величине периметрического индекса MD, частоте лазерных и хирургических вмешательств. Статистически значимые различия между основной и контрольной группами получены по величине потери светочувствительности сетчатки за период наблюдения ($0,51 \pm 0,13$ dB в основной группе, $1,17 \pm 0,60$ - в контрольной, $t = 9,127$ при $p < 0,001$) – рисунок 12, а также по количеству применявшихся лекарственных препаратов ($1,93 \pm 0,57$ в основной группе, $2,42 \pm 0,73$ - в контрольной, $t = 4,644$ при $p < 0,001$).

Стабилизация зрительных функций также оценивалась при помощи метода Kaplan-Meier (рисунок 13). В течение первого года наблюдения доля пациентов со стабилизированными зрительными функциями как в основной, так и в

контрольной группе составляла более 90%, однако в течение последующих двух лет наблюдения появляется и нарастает разрыв между группами по этому показателю. К концу третьего года зрительные функции оставались стабильными у 37 из 71 пациента основной группы и у 25 из 85 пациентов контрольной группы.

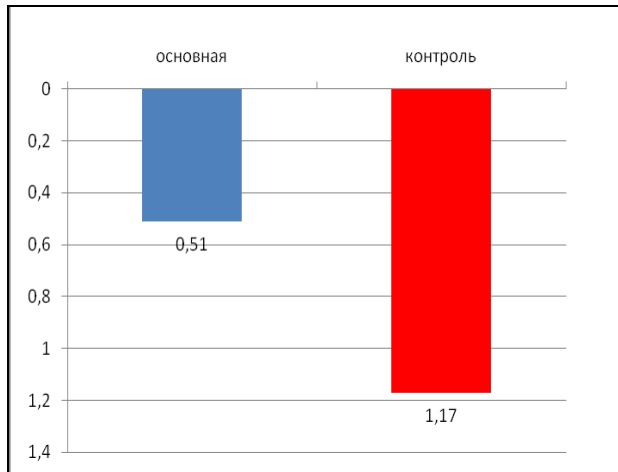


Рисунок 12. Средние величины изменения периметрического индекса MD у пациентов контрольной и основной групп

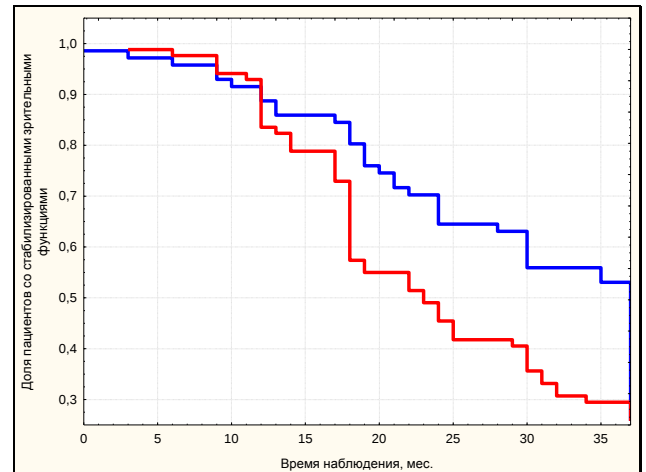


Рисунок 13. Вероятность стабилизации зрительных функций у пациентов контрольной (красный) и основной (голубой) групп

Таким образом, у пациентов, получавших лечение ПОУГ в соответствии с оптимизированным алгоритмом, отмечалась лучшая стабилизация зрительных функций. Предлагаемый подход позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов с ПОУГ, ускорив принятие решения в пользу более эффективных видов лечения, обеспечивающих максимальную сохранность зрительных функций.

Выводы

1. Разработанная комплексная система лечения больных первичной открытоугольной глаукомой, включающая в себя медикаментозную терапию, лазерное и хирургическое лечение, обеспечивает лучшую сохранность зрительных функций за счёт приоритетной активации увеосклерального оттока с учетом его морфо-функциональных особенностей.
2. Увеосклеральный путь оттока в глазу человека представлен системой сообщающихся между собой пространств: 1) интертрабекулярные щели увеальных слоев трабекулярной сети, 2) пространства между пучками миоцитов

цилиарной мышцы, 3) супрахориоидальное пространство с клапаноподобной системой супрахориоидеи, 4) паравазальные пространства трансклеральных сосудов, что обеспечивает непрерывное движение жидкости из передней камеры вдоль сосудистого тракта к задним отделам глазного яблока.

3. Усовершенствованный способ клинического измерения увеосклерального оттока, базирующийся на блокировании эписклеральных венозных сосудов при помощи серийно выпускаемого вакуумного устройства, является малотравматичным и удобным в практическом применении, не уступает предыдущей методике в точности измерения как у здоровых лиц (средняя разность между измерениями $-0,004$, стандартное отклонение разностей $0,029$, $U = 465,5$ при $p = 0,53$), так и у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (средняя разность между измерениями $-0,001$, стандартное отклонение разностей $0,017$, $U = 1618,5$ при $p = 0,97$) и не вносит значимой погрешности, связанной с влиянием вакуум-компрессии на биомеханические свойства фиброзной капсулы глаза.

4. При медикаментозном лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов, получающих препараты, активирующие увеосклеральный отток, в условиях достижения целевого уровня внутриглазного давления при сходном гипотензивном эффекте отмечается лучшая сохранность зрительных функций и стабилизация морфометрических показателей, а также выявляется взаимосвязь между величиной увеосклерального оттока и потерей светочувствительности сетчатки (в группе терапии аналогом простагландинов $r = -0,80$, $p < 0,001$, в группе терапии бримонидином $r = -0,46$, $p = 0,016$, в группе терапии фиксированной комбинацией латанопрост/тимолол $r = -0,46$ при $p < 0,001$).

5. Гипотензивный эффект селективной лазерной трабекулопластики реализуется за счет усиления оттока внутриглазной жидкости без преимущественного влияния на синусный или увеосклеральный пути оттока. Отсутствие выраженной активации увеосклерального оттока определяет роль селективной лазерной трабекулопластики в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы как дополнительного гипотензивного вмешательства.

6. Способ хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы (патент РФ на изобретение № 2535790 от 27.12.2012 г.), разработанный на основе полученных морфологических данных, обеспечивает более выраженный и длительный гипотензивный эффект по сравнению с непроникающей синустрабекулэктомией и приводит к лучшей стабилизации зрительных функций за счёт активации увеосклерального оттока ($K_u = 0,50 \pm 0,13$ в основной группе, $K_u = 0,40 \pm 0,15$ в контрольной; доля пациентов со стабилизацией зрительных функций в отдаленные сроки наблюдения 72% в основной группе и 51% в контрольной; ОР 0,576, ОШ 0,414).

7. Лечение первичной открытоугольной глаукомы в рамках разработанного алгоритма, направленное на приоритетное воздействие на увеосклеральный отток, обеспечивает лучшую сохранность зрительных функций по сравнению с лечением по стандартным схемам (доля пациентов со стабилизацией зрительных функций в отдаленные сроки наблюдения 52% в основной группе и 29% в контрольной; ОР 0,678, ОШ 0,383).

Практические рекомендации

1. Для оценки результатов лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой наряду с общепринятыми методиками рекомендуется использование усовершенствованного способа клинического измерения увеосклерального оттока, базирующегося на стандартной тонографии и блокировании эписклеральных венозных сосудов при помощи серийно выпускаемого вакуумного устройства, отличающегося малой травматичностью, надежной фиксацией и простотой использования.

2. При выборе гипотензивных препаратов для длительного консервативного лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой рекомендуется учитывать не только их гипотензивную эффективность, но и механизм действия: активация увеосклерального оттока способствует не только патогенетически целесообразной реализации гипотензивного эффекта, но и стабилизации зрительных функций.

3. Для хирургического лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, имеющих повышенный риск рубцевания создаваемых путей оттока и

высокие зрительные функции, рекомендовано использование непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока. Данное оперативное вмешательство не сопровождается резким перепадом внутриглазного давления, что уменьшает риск интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, а также не приводит к формированию субконъюнктивальной фильтрации, что снижает риск послеоперационного рубцевания путей оттока.

4. Для регулирования оттока жидкости между супрахориоидальным и субконъюнктивальным пространством в раннем послеоперационном периоде предлагается использовать способ шовной фиксации склерального лоскута, что расширяет возможности хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы.

5. Для упрощения манипуляций в области трабекулярно-десцеметовой мембраны и сокращения времени хирургического вмешательства, а также повышения безопасности непроникающей хирургии глаукомы рекомендуется использование микрохирургического инструмента – шпателя-ножа (патент РФ на полезную модель № 146617 от 09.07.2014 г.).

6. Для расширения пространств между корнеосклероувеальными и увеальными трабекулами с формированием «тоннеля» вдоль пластов трабекул в меридиональную порцию цилиарной мышцы при хирургической активации увеосклерального оттока рекомендуется использование шпателя-расслаивателя (патент РФ на полезную модель № 146618 от 09.07.2014 г.)

7. Использование предлагаемого алгоритма лечения первичной открытоугольной глаукомы позволяет достичь более длительной стабилизации зрительных функций пациента за счет активации увеосклерального оттока.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. С использованием предложенного усовершенствованного способа измерения увеосклерального оттока может быть изучено влияние факоэмульсификации катаракты на уровень увеосклерального оттока.
2. Может быть продолжено изучения влияния селективной лазерной трабекулопластики на увеосклеральный отток в зависимости от вида

применяемых медикаментов, а также в сравнительном аспекте в факических и артификачных глазах.

3. На основе изученных особенностей строения звеньев увеосклерального пути оттока может быть предложен дренажный имплант и разработан способ его применения в комбинированной хирургии первичной открытоугольной глаукомы и катаракты.
4. На основе предложенного оптимизированного алгоритма лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой разработать программу для ЭВМ для использования в клинической практике.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Золотарев, А.В. Морфологические основы увеосклерального оттока [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, Г.А. Николаева // Федоровские чтения 2006. Науч.-практич. конф. «Современные методы диагностики в офтальмологии. Анатомо-физиологические основы патологии органа зрения»: Сб. науч. ст. / под ред. Х.П. Тахчиди. - М., 2006. - С. 272-273.
2. Золотарев, А.В. Роль трабекулярного аппарата в осуществлении увеосклерального оттока [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, Г.А. Николаева // Клиническая офтальмология. - 2006. - Т. 7, № 2. - С. 67-70.
3. Золотарев, А.В. Морфологические особенности увеальных слоев трабекулы и их участие в осуществлении увеосклерального оттока [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, Г.А. Николаева // Федоровские чтения - 2007. Юбилейная науч.-практич. конф.: Сб. науч. ст. / под ред. Х.П. Тахчиди. - М., 2007. - С. 102.
4. Новые аспекты механизма движущих сил аккомодации [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, В.П. Пересыпкин [и др.] // «Рефракция-2008»: Сб. науч. трудов межрегиональной конференции офтальмологов. - Самара, 2008. - С. 39-41.
5. **Золотарев, А.В. Участие различных слоев трабекулярного аппарата в осуществлении увеосклерального оттока с учетом их морфологических и топографических особенностей [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, Г.А. Николаева // Глаукома. - 2009. - № 1. - С. 7-11.**

6. **Морфология и функции увеосклерального оттока [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, Г.А. Николаева [и др.] // Российский офтальмологический журнал. - 2009. - Т. 2, № 1. - С. 35-39.**
7. Морфологическая и функциональная связь увеосклерального оттока с аккомодацией: возможности практического применения [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, И.Г. Стебнева [и др.] // Глаукома и другие заболевания глаз. Материалы науч.-практич. конф. офтальмологов Северо-Запада «Глаукома: теория и практика» / под ред. акад. РАМТН проф. В.Н. Алексеева, доц. В.И. Садкова. - СПб., 2009. - С. 72-74.
8. Увеосклерального отток и аккомодация: морфологическая и функциональная взаимосвязь [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, И.Г. Стебнева [и др.] // Клиническая офтальмология. - 2009. - Т. 10, № 1. - С. 15-16.
9. Золотарев, А.В. Гистотопографические особенности дренажной зоны глаза – основа эффекта гипотензивных непроникающих операций [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, Г.А. Николаева // Материалы V Евро-Азиатской конф. по офтальмохирургии. - Екатеринбург, 2009. - С. 126-127.
10. Золотарёв, А.В. Нарушения аккомодации как важнейшее звено патогенеза первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / А.В. Золотарёв, Е.В. Карлова // Рос. Общесн. офтальмологический форум: Сб. тр. науч.-практич. конф. с междунар. участием. - М. : ФГУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца Росмедтехнологий», 2009. - Т. 1. - С. 352-355.
11. Золотарёв, А.В. Роль пресбиопических изменений в патогенезе первичной глаукомы [Текст] / А.В. Золотарёв, Е.В. Карлова // Съезд офтальмологов России, 9-й (16-18 июня 2010 г.): тез. докл. - М. : Изд. Офтальмология, 2010. - С. 150.
12. Золотарёв, А.В. Морфологические исследования основных элементов аккомодационного аппарата глаза человека [Текст] / А.В. Золотарёв, Е.В. Карлова // Съезд офтальмологов России, 9-й (16-18 июня 2010 г.): тез. докл. - М. : Изд. Офтальмология, 2010. - С. 115.

13. Золотарёв, А.В. Дисаккомодационный компонент в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / А.В. Золотарёв, Е.В. Карлова // III Рос. общенац. офтальмологический форум: Сб. тр. науч.-практич. конф. с междунар. участием. - М. : ФГУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития, 2010. - Т. 1. - С. 294-296.
14. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы: роль пресбиопических изменений [Текст] / А.В. Золотарёв, Е.В. Карлова, В.П. Пересыпкин [и др.] // Офтальмохирургия. - 2011. - № 2. - С. 81-84.
15. Карлова, Е.В. О механизме действия фиксированной комбинации латанопроста и тимолола [Текст] / Е.В. Карлова // Офтальмологические ведомости. - 2011. - Т. IV, № 2. - С. 71-75.
16. Карлова, Е.В. Морфологические исследования цилиарной части увеосклерального пути оттока [Текст] / Е.В. Карлова // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2011. - № 14(133). - С. 178-183.
17. Карлова, Е.В. Количественная оценка увеосклерального оттока [Текст] / Е.В. Карлова // Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра Сибирского отделения РАМН. - 2011. - № 6(82). - С. 206-210.
18. Золотарёв, А.В. Первые результаты хирургического лечения глаукомы с использованием коллагенового дренажа для активации увеосклерального оттока [Текст] / А.В. Золотарёв, Е.В. Карлова, Д.В. Павлов // VI Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии: В год 85-летия со дня рождения С.Н. Федорова. - Екатеринбург : Автограф, 2012. - С. 140-142.
19. Увеосклеральный отток внутриглазной жидкости: теоретические аспекты и возможности исследования [Текст] / Г.М. Столяров, О.И. Лебедев, А.В. Золотарев, Е.В. Карлова // Глаукома. - 2012. - № 4. - С. 70-76.
20. Метод количественной клинической оценки увеосклерального пути оттока у человека [Текст] / Г.М. Столяров, О.И. Лебедев, А.В. Золотарёв, Е.В. Карлова // Практическая медицина. - 2012. - Т. 1, № 4(59). - С. 215-217.

21. Хирургическое лечение первичной открытоугольной глаукомы путем активации увеосклерального оттока с использованием коллагенового дренажа [Текст] / Е.В. Карлова, Д.В. Павлов, О.И. Лебедев [и др.] // Практическая медицина. - 2012. - Т. 1, № 4(59). - С.201-203.
22. Патогенетическое обоснование хирургической активации увеосклерального оттока при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] / Е.В. Карлова, А.В. Золотарев, О.И. Лебедев [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2012. - Т. 29, № 4. - С. 42-46.
23. Золотарёв, А.В. Гл. 8. Морфология и топография переднего отрезка глаза при глаукоме [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, Г.А. Николаева // Глаукома. Нац. руководство / под ред. Е.А. Егорова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - С. 117-161.
24. Увеосклеральный отток и клинико-патогенетическое обоснование применения простагландинов у больных глаукомой [Текст] / Г.М. Столяров, О.И. Лебедев, А.В. Золотарев, Е.В. Карлова [и др.] // Глаукома. Журнал НИИ глазных болезней РАМН. - 2013. - № 1. - С.35-39.
25. Карлова, Е.В. Возможность использования динамической контурной тонометрии для исследования увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / Е.В. Карлова // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2013. - № 4(153). - С. 123-126.
26. Карлова, Е.В. Сравнительная оценка результатов гипотензивных хирургических вмешательств непроникающего типа при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] / Е.В. Карлова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2013. - № 1/2. - С. 156-159.
27. Медикаментозная активация увеосклерального оттока: патогенетические аспекты [Текст] / А.В. Золотарёв, Е.В. Карлова, О.И. Лебедев [и др.] // Вестник офтальмологии. - 2013. - № 4. - С. 83-87.
28. Карлова, Е.В. Результаты медикаментозной активации увеосклерального оттока при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] / Е.В. Карлова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2014. - № 1/2. - С. 229-232.

29. Карлова, Е.В. Хирургическая активация увеосклерального оттока в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / Е.В. Карлова // Офтальмохирургия. - 2014. - № 2. - С. 52-56.
30. Карлова, Е.В. Хирургическая активация увеосклерального оттока при глаукоме [Текст] / Е.В. Карлова // Национальный журнал Глаукома. - 2014. - № 3. - С. 77-87.
31. Карлова, Е.В. Отдалённые результаты лечения первичной открытоугольной глаукомы путем хирургической активации увеосклерального оттока с использованием коллагенового дренажа [Текст] / Е.В. Карлова // Вестник Тамбовского государственного университета. - 2014. - Т. 19, вып. 4. - С. 1137-1139.
32. Карлова, Е.В. Фиксированная комбинация латанопрост/тимолол: механизм действия и новые аспекты клинической практики [Текст] / Е.В. Карлова // Клиническая офтальмология. - 2014. - № 3. - С. 127-130.
33. Карлова, Е.В. Экспериментальные исследования увеосклерального оттока [Текст] / Е.В. Карлова // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2014. - № 4. - С. 12-17.
34. Карлова, Е.В. Новые аспекты механизма действия фиксированной комбинации латанопрост/тимолол в свете современных клинических данных [Текст] / Е.В. Карлова // Практическая медицина. - 2015. - Т. 1, № 2. - С. 170-175.
35. О хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы в Самарской области [Текст] / Е.В. Карлова, М.В. Радайкина, Е.Б. Никифорова [и др.] // Медицинский Вестник Башкортостана. - 2015. - № 2. - С. 35-38.
36. Золотарев, А.В. Гидродинамика и аккомодация: некоторые аспекты взаимосвязи [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова // Рефракция-2015: сборник научных работ XI офтальмологической конференции «Рефракция-2015». - Самара, 2015. - С.169-172.

37. Функциональная морфология супрахориоидеи и ее роль в увеосклеральном оттоке [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, Г.А. Николаева // Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. науч. материалов. - М. : Офтальмология, 2015. - С. 149-150.
38. Супрахориоидея: особенности строения и роль в увеосклеральном оттоке [Текст] / А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, Д.В. Павлов [и др.] // Медицинский Вестник Башкортостана. - 2016. - № 1. - С. 121-123.
39. Организация специализированной офтальмологической помощи пациентам с глаукомой и скрининга на глаукому в отдаленных районах Самарской области [Текст] / А.А. Зохан, Е.Б. Никифорова, Е.В. Карлова [и др.] // Медицинский альманах. - 2016. - №1. - С. 85-88.
40. Zolotaryov, A.V. Trabecular meshwork contribution to the uveoscleral outflow [Text] / A.V. Zolotaryov, E.V. Karlova, G.A. Nikolayeva // ASCRS & ASOA Symposium & Congress: Abstract book. - San Francisco, 2006. - P. 176.
41. Zolotaryov, A.V. The Morphology of uveoscleral outflow pathway [Text] / A.V. Zolotaryov, E.V. Karlova, G.A. Nikolayeva // XXIV Congress of the ESCRS: Abstract book. - L., 2006. - P. 45.
42. Zolotaryov, A.V. The morphology of uveal layers of trabecular meshwork and its contribution to Uveoscleral Outflow [Text] / A.V. Zolotaryov, E.V. Karlova, G.A. Nikolayeva // 6-th International Glaucoma Symposium - I.G.S. March 28-31: Book of Abstracts. - Greece; Athens, 2007. - P. 101.
43. Karlova, E.V. The morphology and topography of trabecular meshwork layers [Text] / E.V. Karlova, A.V. Zolotaryov, G.A. Nikolayeva // 4-th International Congress on Glaucoma Surgery: Abstract book. - Switzerland; Geneva, 2009. - P. 92.
44. Zolotaryov, A.V. Trabecular part of uveoscleral outflow [Text] / A.V. Zolotaryov, E.V. Karlova, G.A. Nikolayeva // 4-th International Congress on Glaucoma Surgery: Abstract book. - Switzerland; Geneva, 2009. - P. 93.
45. Zolotaryov, A. Trabecular part of uveoscleral outflow pathway [Text] / A. Zolotaryov, E. Karlova, G. Nikolayeva // World Glaucoma Congress: Abstract book. - Boston, 2009. - P. 37.

46. Zolotaryov, A. Morphology of the uveoscleral outflow pathway: the Basis of Prostaglandins Effect [Text] / A. Zolotaryov, E. Karlova, G. Nikolayeva // The 8th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics: Program and Abstracts. - Italy; Rome, 2009. - P. 125.
47. Zolotaryov, A.V. The Morphology of uveoscleral outflow pathway [Text] / A.V. Zolotaryov, E.V. Karlova // World Glaucoma Congress: Abstract book. - Paris, 2011. - P. 50.

Патенты

1. Пат. RU 146617 U1 Российская Федерация. Шпатель-нож для непроникающей хирургии глаукомы [Текст] / Карлова Е.В., Радайкина М.В.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «СамГМУ» Министерства здравоохранения РФ. - № 20141228171/14; заявл. 09.07.14; опубл. 20.10.14, Бюл. № 29. – 1 с.: ил.
2. Пат. RU 25535790 C2 Российская Федерация. Способ лечения открытоугольной глаукомы [Текст] / Карлова Е.В., Золотарев А.В., Павлов Д.В.; заявитель и патентообладатель ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского». - № 2012157867/14; заявл. 27.12.12; опубл. 20.12.14, Бюл. № 35. – 9 с.
3. Пат. RU 2493787 C2 Российская Федерация. Способ фиксации склерального лоскута при антиглаукоматозных операциях [Текст] / Амиров А.Г., Золотарёв А.В., Карлова Е.В.; заявитель и патентообладатель Амиров А.Г. - № 2011152149/14; заявл. 20.12.11; опубл. 27.09.13, Бюл. № 27. – 11 с.: ил.
4. Пат. RU 146618 U1 Российская Федерация. Шпатель-расслаиватель для хирургии глаукомы [Текст] / Карлова Е.В., Радайкина М.В.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «СамГМУ» Министерства здравоохранения РФ. - № 20141228172/14; заявл. 09.07.14, опубл. 20.10.14. Бюл. № 29. – 1 с.: ил.