

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Золотарёв Андрей Владимирович

Самара – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	17
1.1. Экспериментальные исследования увеосклерального оттока.....	17
1.2. Измерение увеосклерального оттока в условиях клинической практики.....	24
1.3. Медикаментозная активация увеосклерального оттока.....	31
1.4. Селективная лазерная трабекулопластика как вмешательство, активирующее отток внутриглазной жидкости.....	39
1.5. Хирургическая активация увеосклерального оттока.....	43
Глава 2. Материал и методы.....	53
2.1. Материал и методы экспериментальных исследований.....	54
2.2. Материал и методы клинических исследований.....	60
2.3. Материал и методы статистической обработки результатов исследований.....	73
Глава 3. Результаты экспериментальных исследований донорских глаз.....	76
3.1. Результаты первой серии экспериментов.....	76
3.2. Результаты второй серии экспериментов.....	79
3.3. Результаты третьей серии экспериментов.....	83
3.4. Результаты четвертой серии экспериментов.....	85
3.5. Организация увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости у человека.....	91
Глава 4. Усовершенствованный способ клинического измерения увеосклерального оттока.....	98
4.1. Усовершенствование способа клинического измерения увеосклерального оттока.....	98

4.2. Результаты клинического измерения увеосклерального оттока у здоровых лиц.....	113
4.3. Результаты клинического измерения увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.....	121
4.4. Результаты динамической контурной тонометрии и тонографии до и после наложения вакуумного устройства у здоровых лиц и пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.....	128
Глава 5. Результаты медикаментозной активации увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.....	139
5.1. Сравнительный анализ результатов медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами различных фармакологических групп.....	139
5.2. Результаты внутригруппового корреляционного анализа при терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами различных фармакологических групп.....	177
Глава 6. Результаты лазерного лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.....	195
Глава 7. Способ хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы с активацией увеосклерального оттока.....	207
7.1. Разработка способа хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы с активацией увеосклерального оттока.....	207
7.2. Результаты хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы с активацией увеосклерального оттока.....	216
Глава 8. Алгоритм лечения больных первичной открытоугольной глаукомой.....	237
Заключение.....	247
Список сокращений.....	276
Список литературы.....	277

ВВЕДЕНИЕ

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., 2008, 2010; Нероев В.В. и др., 2012, 2013; Газизова И.Р. и др., 2014; Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей, 2015). Высокий уровень инвалидизации на фоне постоянно растущей заболеваемости отмечается в подавляющем большинстве регионов Российской Федерации в течение последних десяти лет (Кремкова Е.В., 2007; Коротких С.А. и др., 2009; Бикбов М.М. и др., 2011, 2012; Жуйков С.А. и др., 2012; Колесникова М.А. и др., 2012; Кунин В.Д. и др., 2012; Малеванная О.А. и др., 2012; Русина Е.В., 2012; 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; Газизова И.Р. и др., 2015; Никифорова Е.Б., 2015; Бикбов М.М. и др., 2016). Заболеваемость первичной открытоугольной глаукомой в Самарской области на протяжении последних десятилетий значительно превышает средние показатели в стране (Шевченко М.В., 2004; Лумпова Т.Н. и др., 2004; 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 (Амиров А.Н., 2005; Шевченко М.В. и др., 2013; Киселева О.А. и др., 2014; Романова Т.Б. и др., 2014; Зохан А.А. и др., 2014; Качан Т.В. и др., 2015), то эффективность лечения во многом связана с его своевременностью и

патогенетической направленностью (Алексеев В.Н. и др., 2012; Анисимова С.Ю. и др., 2015; Бачалдин И.Л., Поступаев А.В., 2016).

Поскольку основная причина заболевания неизвестна, главным направлением лечения первичной открытоугольной 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 (ВГЖ) 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 первичной открытоугольной глаукомы представляется активация оттока ВГЖ по естественным путям. Наибольший интерес представляет терапевтическое и хирургическое воздействие на увеосклеральный отток, активация которого позволяет избежать значительных перепадов внутриглазного давления (ВГД) и прямого попадания водянистой влаги в системный кровоток (Курышева Н.И. и др., 2005; Мошетьова 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 ВГД на 25-33% от исходного, при этом основным механизмом их действия считается активация увеосклерального оттока, который возрастает более чем на 50% (Medical Treatment of Glaucoma, 2010). Однако большинством

авторов признается, что механизм действия не является полностью изученным (Shaarawy T.M. et al., 2014; Johnson M. et al., 2016).

Отсутствие четкой концепции строения и функционирования увеосклерального пути оттока порождает разнообразные подходы к разработке соответствующих хирургических вмешательств (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 вмешательства, 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 хирургических вмешательств, 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 признаны наиболее целесообразными при вторичной глаукоме или первичной 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 при глаукоме существенно возрастает (Ставицкая Т.В., 2000; Светлова О.В. и др., 2001; Светлова О.В., 2001). Однако недостаток сведений о морфологических особенностях и принципах функционирования данного пути оттока приводит к отсутствию единого подхода к его хирургической активации,

особенно на ранних стадиях первичной открытоугольной глаукомы. Кроме того, на сегодняшний день накоплено чрезвычайно мало клинических данных о том, за счет какого вида оттока происходит снижение ВГД как при терапевтическом, так и при хирургическом и лазерном воздействии, что связано с отсутствием удобного способа измерения увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. В последнее время именно динамика зрительных функций, определяемая при помощи статической компьютерной периметрии, признается ведущим критерием эффективности проводимого лечения (Garway-Heath D.F. et al., 2015; Medeiros F.A. et al., 2015; Nouri-Mahdavi K., Caprioli J., 2015). Такой перенос акцента с гипотензивного эффекта лечения ПОУГ на стабилизацию зрительных функций происходит в ходе продолжающегося изучения аналогов простагландинов – препаратов, активирующих именно увеосклеральный отток, что косвенно свидетельствует об его особенной роли в обеспечении сохранности зрительных функций при глаукоме. Однако структуры и механизмы, вовлечённые в этот процесс, остаются неясными и требуют специального изучения.

Все, сказанное выше, определило актуальность настоящего исследования, которое посвящено: изучению морфологии увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости, усовершенствованию способа его клинической оценки, изучению воздействия на увеосклеральный отток различных гипотензивных препаратов в условиях клинической практики и оценке результатов терапии с позиций стабилизации зрительных функций, разработке способа хирургической активации увеосклерального оттока, оценке воздействия хирургического и лазерного лечения на увеосклеральный отток и зрительные функции, и – на основе полученных данных – оптимизации существующей тактики лечения при первичной открытоугольной глаукоме.

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, активирующих увеосклеральный отток при первичной открытоугольной глаукоме. Не разработан способ его измерения, который мог бы применяться в широкой клинической практике. Отсутствуют клинические 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 интратрабекулярных 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 и окраска гематоксилином-эозином, использование методов иммуно-гистохимического анализа (окраска на виментин).

Объектами клинической части исследования стали 32 глаза здоровых лица 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 CCP 3100 (Южная Корея) и набора очковых стекол Dong Yang STC-39D (Южная Корея), авторефракто-метрию 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 работы в практическое здравоохранение.

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», кафедры 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, НИИГБ РАМН, 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, а также 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Экспериментальные исследования увеосклерального пути оттока

В последние несколько лет экспериментальные исследования существенно улучшились по своей методологии, что позволило изучать воздействие различных факторов на отток жидкости из глаза (Lindsey J.D., Weinreb R.N., 2002; Aihara M. et al., 2003; Bernd A.S. et al., 2004; Lei Y. et al., 2011; Tam A.L. et al., 2011; Millar J.C. et al., 2011, 2015; Bouscommier-Calleja A. et al., 2012, 2013, 2015; Li G. et al., 2014). Изучение увеосклерального оттока у экспериментальных животных при помощи трейсеров позволило обозначить основные структуры, участвующие в проведении жидкости (Anderson O.A. et al., 2008; Amrite A.C. et al., 2008; Kaufman P., 2008; Zhang, Y. et al., 2009; Zhao M. et al., 2010; Levin L.A. et al., 2011; Samuelson D., Streit A., 2012; Johnson M. et al., 2016). Тем не менее, полученные данные не всегда могут быть перенесены на человека, поэтому продолжающиеся исследования призваны уточнить морфологические особенности звеньев увеосклерального пути оттока у человека, обеспечивающие движение жидкости в задний отрезок глаза.

Несмотря на то, что в ряде работ указывается на возможность участия корня радужки и других структур в оттоке жидкости по увеосклеральному пути (Gaton D.D. et al., 2001; Weinreb R.N. et al., 2002; Alm A., Nilsson S.F., 2009), большинством ученых признается, что единственной специализированной структурой, регулирующей отток жидкости из передней камеры глаза, является трабекулярный аппарат (Gabelt B.T. et al., 2006; Acott T.S., Kelley M.J., 2008; Aga M. et al., 2008; Faralli J.A. et al., 2009; Fuchshofer R., Tamm E.R., 2009; Keller K.E. et al., 2009, 2012; Konz D.D. et al., 2009; Rhee D.J. et al., 2009; Tektas O.Y., Lutjen-Drecoll E., 2009; Chowdhury U.R. et al., 2011). Его исключительная роль в регуляции оттока жидкости из глаза связана, главным образом, со свойствами экстрацеллюлярного матрикса, которые в настоящее время продолжают активно изучаться (Rocha-Sousa A. et al., 2013; Tamm E.R. et al., 2015; Stothert A.R. et al., 2016). Часть трабекулярного аппарата, участвующая в проведении жидкости в

пространства между волокнами цилиарной мышцы, получила название «цилиарного аппарата» или «*trabeculum ciliare*», которая морфологически представляет собой самые внутренние увеальные слои трабекулярного аппарата, продолжающиеся в сторону цилиарной мышцы и содержащие «волокна преимущественно циркулярной направленности» (Gabelt B.T. et al., 2003; Johnson D.H., Lutjen-Drecoll E., 2008; Overby D.R. et al., 2014).

Новый гисто-топографический подход к пониманию структуры трабекулярного аппарата позволил прояснить взаимоотношение его слоев с порциями цилиарной мышцы (Золотарев А.В., 2000, 2009). Так, по современным представлениям, к увеальным слоям, составляющим основную массу трабекулярного аппарата, относятся два лежащих внутри слоя из трех слоев ламеллярного отдела трабекулярного аппарата (наружный корнео-склеро-увеальный и внутренний собственно увеальный). Самый же внутренний слой, описанный выше, составляет ретикулярный отдел трабекулярного аппарата. Волокна трабекул корнеосклероувеального слоя кзади продолжают в волокна склеральной шпоры и интерстициальной соединительной ткани меридиональной порции цилиарной мышцы; волокна же трабекул собственно увеального слоя переходят в интерстициальную соединительную ткань радиальной порции цилиарной мышцы. Уточнение роли данных слоев в осуществлении увеосклерального оттока является задачей будущих исследований. Это представляется особенно важным, поскольку несмотря на убедительные данные об участии трабекулярного аппарата в оттоке жидкости как в склеральный синус, так и в цилиарную мышцу, до сих пор увеосклеральный отток позиционируется как дополнительный по отношению к трабекулярному, осуществляющемуся через Шлеммов канал (Kaufman P., 2008; Tamm E.R., 2009, 2013; Levin L.A. et al., 2011; Braunger B.M. et al., 2015; Tamm E.R. et al., 2015).

Следующим звеном увеосклерального оттока является цилиарная мышца. Благодаря большому количеству исследований, на сегодняшний день хорошо изучены ее изменения во время аккомодации, однако механизм регуляции увеосклерального оттока продолжает обсуждаться (Levin L.A. et al., 2011; Harper

D.G., 2014; Hiraoka M. et al., 2015; Shao Y. et al., 2015; Richdale K. et al., 2016). Смещение цилиарной мышцы кнутри во время сокращения может растягивать увеальную часть трабекулярного аппарата и уменьшать размер ячеек, тогда как расслабление мышцы укорачивает увеальные трабекулы, что приводит к расширению пространств. Этот механизм можно было бы рассматривать как регулятор интенсивности увеосклерального оттока, однако соединительная ткань «цилиарной трабекулы» настолько рыхло организована, что изменения ее формы во время аккомодации, вероятно, не имеют существенного влияния на прохождение жидкости через нее в пространства внутри цилиарной мышцы.

Более вероятной представляется изученная на медикаментозных моделях зависимость величины увеосклерального оттока от размера и формы соединительнотканых пространств внутри самой цилиарной мышцы: во время сокращения размер пространств между волокнами цилиарной мышцы существенно уменьшается, вызывая снижение увеосклерального оттока, расслабление мышцы приводит к расширению пространств и увеличению увеосклерального оттока. Также установлено, что в молодом возрасте экстрацеллюлярный матрикс более рыхлый и пространства между волокнами более широкие, чем в глазу пожилого человека (Alm A. et al., 1998; Levin L.A. et al., 2011; Johnson M. et al., 2016). На фоне лечения простагландинами, активирующими систему матриксных металлопротеиназ, в цилиарной мышце отмечается изменение экстрацеллюлярного матрикса: расширение пространств между мышечными волокнами и потеря коллагеновых волокон типа I и III, что закономерно приводит к увеличению увеосклерального оттока в условиях эксперимента (Alm A. et al., 1998, Crowston J.C. et al., 2004; Oh D.J. et al., 2006; Ooi Y.H. et al., 2009; Li X. et al., 2016; Yamada H. et al., 2016).

В последние годы некоторыми авторами активно дискутируется концепция «увеолимфатического» оттока (Schroedl F. et al., 2008, 2014, 2015; Yücel Y.H. et al., 2009; Chan-Ling, T. et al., 2015; Heindl L.M. et al., 2015). Действительно, в ряде экспериментальных работ были получены данные о наличии в цилиарном теле специфических маркеров лимфатической ткани (Schroedl F. et al., 2008; Yücel Y.H.

et al., 2009; Birke K. et al., 2010; Kaser-Eichberger A. et al., 2015). Также в эксперименте были показаны возможности поступления белковых веществ и более крупных частиц из передней камеры глаза в лимфатическую систему (Streilein J.W., 2003; Camelo S. et al., 2004, 2006; Kim M. et al., 2011; Tam A.L. et al., 2011; Kosaka N. et al., 2013). В другом эксперименте в переднюю камеру глаза живых овец вводили меченые флюоресцеином наносферы, которые были обнаружены в так называемых «каналах» цилиарного тела, позитивных к маркерам лимфоидной ткани LYVE-1 через 15, 30 и 45 минут после введения (Yücel Y.N. et al., 2009). Диаметр лимфатических «капилляров», измеренных в данном исследовании, составлял менее 20 нм, что соответствует их размеру в других тканях (Negrini D., Moriondo A., 2011). Также получены данные о воздействии простагландинов на величину лимфатического оттока, в том числе из глаза (Amann-Vesti B.R. et al., 2003; Tam A.L.C. et al., 2013).

Тем не менее, на сегодняшний день нет единого мнения относительно того, что лимфоангиогенез возможен в цилиарном теле в физиологических условиях (Xu H. et al., 2007; Chen L., 2009; Khan A.M. et al., 2013; Chan-Ling T. et al., 2015; Heindl L.M. et al., 2015). По-видимому, данное направление экспериментальных исследований увеосклерального оттока будет развиваться (Johnson M. et al., 2016). Необходимо отметить, что все полученные в последние годы данные не противоречат существующей концепции увеосклерального оттока, а лишь уточняют ее.

Из пространств между волокнами цилиарной мышцы жидкость попадает в супрахориоидальное пространство (у некоторых авторов встречается термин «перихориоидальное пространство»), которое является следующим звеном увеосклерального пути оттока. Это пространство описывается как место соединения наружной поверхности цилиарного тела и хориоидеи с внутренней поверхностью склеры, которое при определенных условиях может заполняться жидкостью. Пространство содержит множество линейных коллагеновых волокон, объединенных в тангенциально расположенные пласты, называемые супрахориоидеей, толщина которой составляет около 30 мкм. Зальцман М.

характеризует этот слой, как «нежные пластинки», которые располагаются косо в плоскости спереди снутри, кзади кнаружи от хориоидеи к склере (Зальцман М., 1913). Число лежащих друг над другом пластинок 6-8, однако кзади они становятся короче и поэтому здесь друг над другом лежит меньшее число пластинок. Спереди же в области цилиарной мышцы пластинки постепенно теряются между мышечными пучками, поэтому наружная поверхность передней части цилиарной мышцы «представляется свободной от них». Каждая такая пластинка представляет собой переплетающиеся эластические волокна, она также содержит клетки эндотелия и хроматофоры. Еще одним элементом супрахориоидальных пластинок, описанным М. Зальцманом, являются гладкомышечные волокна, которые по мере приближения к заднему краю цилиарной мышцы встречаются все чаще, а затем и вовсе вплетаются в меридиональную порцию последней. Роль всех этих структур в осуществлении увеосклерального оттока остается недостаточно ясной. Несмотря на то, что в последнее время супрахориоидальное пространство стало вызывать более пристальный интерес исследователей в связи разработкой новых способов доставки лекарственных веществ к заднему отделу глаза (Patel S.R. et al., 2012; Kadam R.S. et al., 2013), ни в одной последующей работе не встречается более подробного описания строения супрахориоидеи, чем приведенное здесь (Зальцман М., 1913).

Таким образом, значительное количество морфологических данных пока не позволяет точно и полно ответить на вопрос о том, какие структурные особенности увеосклерального пути оттока обеспечивают его столь отличающиеся от традиционного оттока функциональные характеристики. Действительно, в ходе экспериментальных исследований увеосклерального оттока были выявлены некоторые интересные закономерности его функционирования: отсутствие четкой связи с уровнем ВГД, выраженная зависимость от тонуса цилиарной мышцы, различная скорость движения мелких и крупных частиц. Было выяснено, что при глаукоме роль увеосклерального оттока может возрасти, поэтому

потенциальные возможности его медикаментозной и хирургической активации могут быть исключительно важны для лечения глаукомы.

Таким образом, экспериментальные исследования позволили ответить на многие вопросы о механизме действия аналогов простагландинов, которые заняли ведущую позицию среди лекарственных средств для терапии глаукомы благодаря своему мощному гипотензивному эффекту, реализующемуся именно в активации увеосклерального оттока. Клинические вопросы использования простагландинов будут рассмотрены ниже.

Тем не менее, некоторые аспекты механизма действия данной группы препаратов еще оставались недостаточно изученными. Так, было высказано предположение, что помимо потери коллагена, на фоне лечения простагландинами могут отмечаться другие изменения в цилиарной мышце. В частности, было обнаружено, что латанопрост, меняя локализацию белков цитоскелета актина и винкулина, модифицирует форму мышечных волокон цилиарной мышцы. Однако если для простагландинов это воздействие остается недостаточно ясным, то именно влияние на компоненты цитоскелета гладкомышечных клеток лежит в основе механизма гипотензивного действия еще одного класса гипотензивных препаратов – ингибиторов Rho-киназы (ROCK-ингибиторов) (Tian B. et al., 2000; Etienne-Manneville S. et al., 2002; Riento K., Ridley A.J., 2003; Kumar J., Epstein D.L., 2011, Петров С.Ю. и др., 2014).

Актомиозиновая система, представленная микрофиламентами актина и связанными с ним белками, представлена во всех клетках, но особенно высоко организована в клетках трабекулярного аппарата и шлеммова канала. В норме область Шлеммова канала и юкста-каналикулярной ткани находится в состоянии контракции именно за счет этих структур (Tian B. et al., 2009). Rho-киназа индуцирует взаимодействие сократительных актомиозиновых волокон, что вызывает их сильное натяжение (Wettschureck N., Offermanns S., 2002) и приводит к сокращению трабекулярного аппарата, а ингибирование этого каскада вызывает расслабление трабекулярного аппарата с последующим увеличением оттока жидкости. Это подтверждено экспериментальными исследованиями, в которых

ROCK-ингибиторы, такие как Y-27632, Y-39983, HA-1077, H-1152, увеличивали легкость оттока и снижали глазное давление у животных (Honjo M. et al., 2001; Tokudhige H. et al., 2007; Tanihara H. et al., 2008; Fukunaga T. et al., 2009). Напротив, вещества, активирующие Rho-гуанозинтрифосфатазу и активность миозина-2, такие как липофосфатидная кислота, сфингозин-1 фосфат, TGF-бета-2 и эндотелин-1, снижают легкость оттока путем повышения сократительной активности клеток трабекулярного аппарата, что демонстрирует потенциальные возможности актино-миозиновой системы в регуляции оттока жидкости (Rao P.V. et al., 2005; Gottanka J. et al., 2004; Mettu P.S. et al., 2004; Zhang M. et al., 2008).

В глазах обезьян 0,05-процентный Y-39983 вызвал значительное снижение ВГД, сопоставимое с воздействием 0,005-процентного латанопроста (Tokudhige H. et al., 2007). Что касается цилиарной мышцы, которая является ведущим звеном увеосклерального оттока, то морфологически и электрофизиологически ее клетки демонстрируют свойства типичных гладкомышечных клеток. В экспериментальных исследованиях было показано, что ROCK-ингибитор Y-27632 подавляет сокращение гладкомышечных волокон у приматов (Uehata M. et al., 1997; Iizuka K. et al., 1999), что приводит к увеличению увеосклерального оттока. Однако эксперименты с ROCK-ингибитором Y-39983 вызвали выраженное расслабление гладкомышечных волокон в трабекулярном аппарате, при этом воздействие на цилиарную мышцу было очень незначительным. В другом эксперименте при оценке воздействия ROCK-ингибитора Y-27632 в глазах кроликов было показано слабое статистически незначимое увеличение увеосклерального оттока (Honjo M. et al., 2001). Новый класс гипотензивных препаратов – ингибиторы Rho-киназы – не продемонстрировал существенного воздействия на увеосклеральный отток, однако выраженный гипотензивный эффект, сопоставимый с таковым для простагландинов, позволяет говорить о необходимости продолжения исследований.

Таким образом, экспериментальные исследования увеосклерального оттока в настоящее время активно продолжаются. В будущем они призваны ответить не только на вопросы, касающиеся применения гипотензивных препаратов, но и

уточнить фундаментальные вопросы морфологии и физиологии органа зрения. К ним прежде всего относится участие трабекулярного аппарата в осуществлении увеосклерального оттока, поскольку именно воздействие на трабекулярный аппарат лежит в основе ряда современных лазерных и хирургических методов лечения глаукомы. Кроме того, важной задачей является уточнение участия супрацилиарного и супрахориоидального пространства в проведении жидкости, а также роли хориоидеи. Это позволило бы более эффективно использовать указанные структуры в хирургическом лечении глаукомы, особенно на ранних стадиях. Необходимо также уточнить базовые принципы строения и взаимодействия звеньев увеосклерального пути оттока, на основе которых более четко сформулировать понятия о различных видах оттока жидкости из глаза, их морфологических и функциональных различиях и общности.

1.2. Измерение увеосклерального оттока в условиях клинической практики

Непосредственное измерение показателей оттока ВГЖ в клинической практике представляет определенные сложности (Swaminathan S.S. et al., 2014; Johnson M. et al., 2016; Saraswathy S. et al., 2016). В клинической практике для измерения увеосклерального оттока используется расчетная методика, основанная на классическом уравнении Гольдмана (Brubaker R.F., 2004; Johnson T.V. et al., 2010; Beltran-Agullo L. et al., 2011; Gulati V. et al., 2012). Она предполагает, что глаз является стабильной гидродинамической системой с постоянным ВГД, поэтому продукция водянистой влаги принимается равной ее оттоку ($F_{\text{прод}} = F_{\text{отток}}$). При этом отток образован двумя составляющими – синусным и увеосклеральным оттоком ($F_{\text{отток}} = F_{\text{син}} + F_{\text{увео}}$). Синусный отток может быть представлен как произведение тонографического коэффициента легкости оттока и разницы давления внутри глаза и в эписклеральных венах ($F_{\text{син}} = C_{\text{тон}} \times (\text{ВГД} - P_{\text{всн}})$)).

В итоге уравнение выглядит следующим образом:

$$F_{\text{прод}} = C_{\text{тон}} \times (\text{ВГД} - P_{\text{вен}}) + F_{\text{увео}}, \quad \text{где:}$$

$F_{\text{прод}}$ – продукция водянистой влаги,

$C_{\text{тон}}$ – тонографический коэффициент легкости оттока,

ВГД – внутриглазное давление,

$P_{\text{вен}}$ – эписклеральное венозное давление,

$F_{\text{увео}}$ – увеосклеральный отток.

Все показатели, кроме последнего, могут быть измерены неинвазивными методами. Продукция водянистой влаги измеряется при помощи флюорофотометрии (Weinreb R.N. et al., 2007, Benos D.J. et al., 2008, McLaren J.W., 2009; Jacob K.D. et al., 2010, Иомдина Е.Н. и др., 2015). Метод основан на том, что закапанный в конъюнктивальную полость флюоресцеин проникает в строму роговицы, откуда начинает медленно поступать в переднюю камеру. При помощи флюорофотометра измеряется концентрация флюоресцеина в строме роговицы и в передней камере. Из передней камеры флюоресцеин вымывается благодаря оттоку ВГЖ. Флюорофотометрическое измерение в роговице и передней камере повторяется через определенные промежутки времени (например, каждый час). Таким образом может быть определена скорость вымывания флюоресцеина из передней камеры и соответственно вычислена скорость продукции водянистой влаги. Внутриглазное давление измеряется при помощи тонометра. Легкость оттока определяется при помощи тонографа по стандартным таблицам на основе кривой снижения ВГД (Chowdhury R.U. et al., 2015).

Эписклеральное венозное давление может быть измерено несколькими методами (Sit A.J. et al., 2011). В их основе лежит сдавление сосудов извне и определение усилия, требующегося для прекращения кровотока. В нормальных глазах средний уровень эписклерального венозного давления составляет 7-8 мм рт. ст. (Greenfield D.S., 2000; Blondeau P. et al., 2001; Rhee D.J. et al., 2009), причем повышение ВГД практически не влияет на уровень эписклерального венозного давления (Aihara M. et al., 2003; Selbach J.M. et al., 2005; Moster M. et al., 2009). В клинической практике, как правило, не проводится измерение эписклерального

венозного давления, поскольку: во-первых, это технически сложно, во-вторых, оно может варьировать в зависимости от места измерения (различные зоны лимба), в-третьих, единичное измерение не может дать полного представления об уровне эписклерального венозного давления; поэтому обычно оно принимается равным 8-9 мм рт. ст. (Sultan M. et al., 2003; Sit A.J. et al., 2011).

Анализ методики расчета показывает, что погрешности трех различных методов измерения: флюорофотометрии, тонометрии и тонографии в сумме могут привести к серьезным ошибкам в расчетах (Alm A. et al., 1998). О суммарной погрешности следует говорить в связи с тем, что все три метода имеют различную продолжительность, условия проведения, допущения и технические особенности.

Исключить использование тонографии и, следовательно, снизить погрешность за счет одновременного использования не трех, а двух методов для измерения необходимых показателей позволил следующий способ расчета увеосклерального оттока. Пневмотонометрия использовалась для определения офтальмотонуса, флюорофотометрия – для прямого и непрямого измерения продукции и оттока ВГЖ. Внутриглазное давление и продукция водянистой влаги измерялись до и после применения гипотензивных препаратов (бета-блокатора в каплях и ингибитора карбоангидразы внутрь), которые, как известно, не влияют на эписклеральное венозное давление и легкость оттока. А коэффициент легкости оттока C вычислялся как отношение изменения продукции водянистой влаги к изменению ВГД ($C = \Delta F / \Delta \text{ВГД}$). Затем данные первого измерения (до применения гипотензивных средств) подставлялись в известное уравнение для определения увеосклерального оттока, где эписклеральное венозное давление принималось равным 9 мм рт.ст. (Toris C.V. et al., 1996).

В последующих работах уравнение Гольдмана неоднократно подвергалось критике, однако в целом справедливость концепции равенства продукции и оттока ВГЖ, на которой оно построено, не вызывала сомнения (Brubaker R.F., 2004, Beneyto P. et al., 2005). Несмотря на то, что уравнение Гольдмана было признано оптимальной основой для расчетов ключевых показателей гидродинамики, оно претерпело некоторую модификацию. Так, было показано,

что поскольку весь отток состоит из синусного и увеосклерального, то приведенное выше уравнение должно выглядеть следующим образом:

$$F_{\text{прод}} = F_{\text{отток}} = F_{\text{син}} + F_{\text{увео}} = C_{\text{общ}} \times (\text{ВГД} - P_{\text{вен}}), \text{ где}$$

$C_{\text{общ}}$ – общая легкость оттока, которая может быть определена как сумма легкости оттока по синусному пути и легкости оттока по увеосклеральному пути ($C_{\text{общ}} = C_{\text{син}} + C_{\text{увео}}$).

$$\text{Поэтому: } F_{\text{син}} = C_{\text{син}} \times (\text{ВГД} - P_{\text{вен}}), \text{ а } F_{\text{увео}} = C_{\text{общ}} \times (\text{ВГД} - P_{\text{вен}}).$$

Справедливость расчетов, сделанных на основании модифицированного уравнения, была подтверждена С. Constantin с соавторами в 2005 г. Однако данная модификация поставила под сомнение одно из принципиальных ранее изученных свойств увеосклерального оттока, а именно его чрезвычайно низкую зависимость от уровня внутриглазного и эписклерального венозного давления. По-видимому, по этой причине данная модификация не стала общепринятой. Так, в последующих работах для расчета увеосклерального оттока, по-прежнему, использовалось немодифицированное уравнение (Johnson T.V. et al., 2010; Beltran-Agullo L. et al., 2011; Gulati V. et al., 2012; Johnson M. et al., 2016).

Таким образом, определение увеосклерального оттока у человека при помощи расчетов на основании уравнения Гольдмана имеет ряд недостатков. К ним, прежде всего, относится суммирующаяся погрешность измерения различных методов для определения продукции водянистой влаги и ВГД, а также сложности в учете таких явлений, как реабсорбция водянистой влаги увеальным трактом и диффузия частиц флюоресцеина. Отдельно стоит сказать об уровне эписклерального венозного давления, которое обычно принимается равным 8 или 9 мм рт. ст. Ошибка в оценке этого показателя существенно повышает ошибку в расчете по уравнению Гольдмана (Brubaker R.F., 2001). Так, ошибка в показателе эписклерального венозного давления 10% вызывает 80%-ную ошибку в расчете, 20% – 160%, 30% – 240%. Поэтому принимаемый в расчетах уровень эписклерального венозного давления хоть и призван минимизировать эту погрешность, но также является известным допущением.

К преимуществам метода относится его безопасность и исключение погрешностей, связанных с воздействием датчика тонографа при использовании тонографии. В ряде работ указывается на то, что тонография является очень редким и исключительно научным методом исследования, что наряду с указанными выше причинами способствовало ее исключению из комплекса методов для определения увеосклерального оттока (Johnson M. et al., 2016). Таким образом, в зарубежной практике используется расчетный способ определения увеосклерального оттока, основанный на флюорофотометрии, которая также не может быть отнесена к рутинным офтальмологическим исследованиям по нескольким причинам. Во-первых, флюорофотометрами оснащаются только научные центры, во-вторых, исследование занимает несколько часов или даже дней. Поэтому существующая методика определения увеосклерального оттока на базе флюорофотометрии может быть определена как научно-исследовательский метод, обладающий невысокой точностью, но малой инвазивностью, который, однако, не может быть использован в широкой клинической практике.

В отечественной клинической практике, в отличие от зарубежной, тонографические исследования получили широкое распространение. Отечественными учеными были не только разработаны теоретические основы тонографических измерений, но предложен целый ряд тонографических проб и упрощенных методик для практического применения. Поэтому клинические исследования увеосклерального оттока, проведенные в нашей стране, преимущественно базируются на использовании тонографии.

Так, профессором Н.В. Косых (1982) было разработано теоретическое и экспериментальное обоснование, а также предложен клинический способ измерения увеосклерального оттока, который состоял в следующем. Блокирование синусного оттока проводилось механически при помощи перилимбального вакуумного компрессионного кольца, которое изготавливалось из фторопласта методом токарной обработки. Кольцо представляло собой двухконтурный колпачок, имеющий в центре круглое отверстие для роговицы диаметром 12 мм, который при установке на глаз образовывал замкнутую полость

объемом 69 мм^3 в зоне кольцевидного контакта с областью лимба, в которой создавался вакуум 50 мм рт.ст. Это приводило к блокаде оттока жидкости через склеральный синус, поскольку учитывало не только давление в эписклеральных венах, но и демпфирующее воздействие конъюнктивы, через которую прикладывался вакуум. Автором детально проработано обоснование данного способа блокады синусного оттока в ходе отдельных серий экспериментальных и клинических исследований. Показано, что только в 4 случаях из 650 не было достигнуто тонографической «ступеньки» при снятии вакуума, являвшейся одним из критериев блокады синусного оттока. Одновременно с вакуум-компрессией проводилась 4-минутная электронная тонография, при которой получали $C_{\text{увео}}$ – коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути, поскольку основной путь оттока – синусный – не функционировал при вакуум-компрессии.

При помощи данного метода автором оценивалась величина увеосклерального оттока у здоровых лиц при различной рефракции, при глаукоме и под действием некоторых лекарственных препаратов. Было выяснено, что величина увеосклерального оттока у здоровых лиц колеблется в широких пределах и в среднем составляет $0,11 \pm 0,02 \text{ мм}^3 / \text{мм рт. ст.} \times \text{мин.}$ Она не зависит от вида клинической рефракции, но с возрастом несколько увеличивается. Так, для лиц старше 46 лет среднее значение увеосклерального оттока $0,12 \text{ мм}^3 / \text{мм рт. ст.} \times \text{мин.}$ Что касается лиц с глаукомой, то у них отмечена тенденция к небольшому увеличению увеосклерального оттока в начальной стадии ($0,12-0,13 \text{ мм}^3 / \text{мм рт. ст.} \times \text{мин.}$), а затем снижению до $0,08-0,10 \text{ мм}^3 / \text{мм рт. ст.} \times \text{мин.}$ в развитой стадии и $0,04-0,05 \text{ мм}^3 / \text{мм рт. ст.} \times \text{мин.}$ – в далеко зашедшей. Однако доля увеосклерального оттока при глаукоме выше, чем в здоровых глазах и в среднем составляет $0,62-0,64$ при различных стадиях заболевания.

В последние годы методика была модифицирована коллективом авторов под руководством профессора О.И. Лебедева, которые предложили усовершенствованную модель перилимбального вакуумного компрессионного кольца, которое изготавливалось из медицинской резины, что позволило достичь более точного дозирования разрежения в вакуумной камере, а также более

надежной фиксации к главному яблоку (Столяров Г.М. и др., 2011). Авторами использовался электронный тонограф Глаутест-60, при помощи которого в ходе 4-минутной тонографии определялся коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути, а затем рассчитывался увеосклеральный коэффициент. Получены результаты, сравнимые с косвенными флюорофотометрическими методами оценки увеосклерального оттока, рассмотренными выше. Однако самими авторами отмечается, что механическое блокирование синусного оттока «в значительной мере изменяет конфигурацию глазного яблока, гидродинамические и гемодинамические параметры глаза». Кроме того, полная блокада синусного оттока может быть достигнута не во всех глазах. Также существенным минусом предлагаемой методики является сложность ее тиражирования ввиду невозможности серийного производства вакуумного кольца.

Таким образом, полученные отечественными учеными данные свидетельствуют о высокой информативности тонографических исследований увеосклерального оттока. Сравнение погрешности тонографии с возможными ошибками расчетного метода позволяет сделать вывод о предпочтительности использования тонографических методов определения увеосклерального оттока. Возможность их использования в широкой клинической практике в нашей стране определяется наличием тонографов в большинстве офтальмологических учреждений, небольшим временем и относительной технической простотой исследования. Единственным существенным препятствием, по-видимому, является используемая в настоящее время модель перилимбального вакуум-компрессионного кольца, которая не может изготавливаться серийно. При условии использования для вакуум-компрессии некоего общеупотребительного устройства метод может широко применяться для диагностики и оценки результатов лечения пациентов с глаукомой.

1.3. Медикаментозная активация увеосклерального оттока

Основой лекарственной терапии глаукомы является снижение уровня ВГД (Terminology and guidelines for glaucoma, 2008). По механизму действия среди гипотензивных лекарственных препаратов можно выделить вещества, воздействующие на продукцию водянистой влаги и ее отток из глаза. С патогенетической точки зрения оптимальной представляется терапия глаукомы, построенная на улучшении оттока, поскольку гиперсекреция ВГЖ встречается достаточно редко, а нарушение ее оттока лежит в основе патогенеза большинства форм глаукомы (Нестеров А.П., 2008). Активация оттока ВГЖ заявляется как механизм действия целого ряда гипотензивных препаратов. К ним относятся: аналоги простагландинов, холиномиметики, адреномиметики (в том числе селективные), селективные альфа1-адреноблокаторы. Все перечисленные группы лекарственных веществ за исключением холиномиметиков позиционируются как средства, активирующие увеосклеральный отток водянистой влаги (Medical Treatment of Glaucoma, 2010). Тем не менее, механизм воздействия на него остается недостаточно ясным.

Наиболее эффективными гипотензивными препаратами на сегодняшний день являются аналоги простагландинов, которые в большинстве случаев рекомендуются как терапия первого выбора (Амбарцумян К.Г., 2014; Балалин С.В., Фокин В.П., 2015; Огородникова В.Ю. и др., 2015; Medical Treatment of Glaucoma, 2010). Фактически развитие представлений об увеосклеральном оттоке ВГЖ связано с открытием данной группы гипотензивных препаратов (Alm A. et al., 1998). Снижение уровня офтальмотонуса под действием аналогов простагландинов происходит благодаря их воздействию на FP-рецепторы, что ведет к увеличению проницаемости цилиарной мышцы и активации оттока по межмышечным пространствам (Stjernschantz J., Alm A., 1996). Проведенные различными авторами исследования не выявили значимого влияния аналогов простагландинов на продукцию ВГЖ и уровень давления в эписклеральных венах (Krauss A.H., Woodward D.F., 2004; Toris C.B. et al., 2008; Wan Z. et al., 2007). Простагландины влияют на синтез матричных металлопротеиназ и тканевых

ингибиторов матриксных металлопротеиназ, регулирующих степень проницаемости межклеточного вещества соединительной ткани. На фоне лечения простагландинами в цилиарной мышце отмечается изменение экстрацеллюлярного матрикса: расширение пространств между волокнами и потеря коллагеновых волокон типа I и III (Alm A. et al., 1998). Система матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов представлена не только в цилиарной мышце, но и в трабекулярном аппарате (Oh D.J. et al., 2006), где под воздействием простагландинов показано снижение количества межклеточного матрикса (Bahler C.K. et al., 2008). Кроме того, местное применение простагландинов ведет к усилению синтеза матричных металлопротеиназ 1, 2, и 3 типов в корне радужки, цилиарной мышце и склере (Gaton D.D. et al., 2001), что может вести к гидролизу коллагена I, III и IV типов, фибронектина и ламелина.

Таким образом, простагландины воздействуют на ряд структур переднего отрезка глаза, участвующих в оттоке ВГЖ. Прежде всего, к ним относятся трабекулярный аппарат и цилиарная мышца. Поэтому было высказано мнение, что при использовании простагландинов возможна активация оттока не только по увеосклеральному, но и по традиционному синусному пути (Denis P. et al., 2007). Клинического подтверждения этого получено не было.

Синтетический простагмид биматопрост, как следует из инструкции, активирует отток как по синусному, так и по увеосклеральному пути (Burk R.M. et al., 2007; Ichhpujani P. et al., 2012). Данные относительно того, на какие именно рецепторы воздействует биматопрост, противоречивы. Известно, что его активность не связана с воздействием на простагландиновые рецепторы (Woodward D.F. et al., 2003). Одни авторы указывают на наличие в структурах трабекулярной сети и внутренней стенки Шлеммова канала простагмидных рецепторов, которые являются точкой приложения для биматопроста (Stamer W.D. et al., 2010). Другие пишут о том, что биматопрост не продемонстрировал действие ни на один известный рецептор к простагидам (Burk R.M. et al., 2007). Некоторыми исследователями даже высказывается предположение о том, что к

биматоросту существует уникальный неизвестный рецептор (Woodward D.F. et al., 2001, 2009).

В группе аналогов простагладнинов с 1994 года применялся также унопростон. Исследования показали, что в отличие от остальных представителей этой группы он проявил очень низкое сродство к простагландиновым рецепторам (Harms N.V., Toris C.B., 2013; Bhattacharjee P. et al., 2001). В отличие от аналога простагландинов латанопроста, который метаболизируется только роговичными эстеразами, унопростон подвергается дополнительным изменениям в радужке и цилиарном теле. Это приводит к уменьшению длительности клинического эффекта препарата. В исследовании 18 здоровых добровольцев, получавших 0,15%-ный унопростон в каплях 2 раза в день, была отмечена низкая абсорбция препарата в системный кровоток, снижение ВГД начиналось через 30 минут после инстилляции. Что касается механизма действия, то в настоящий момент он не является достаточно ясным. Если ранние исследования показали, что унопростон увеличивает отток жидкости по увеосклеральному пути так же, как и другие аналоги простагландинов (Harms N.V., Toris C.B., 2013), то последующие работы говорят о том, что активируется отток жидкости через трабекулярный аппарат. Раннее снижение ВГД происходит за счет увеличения увеосклерального оттока вследствие расслабления волокон цилиарной мышцы (Alm A., Nilsson S.F., 2009; Sharif N.A. et al., 2003; Ota T. et al., 2005, 2007).

Биматопрост, латанопрост и унопростон увеличивают активность матричных металлопротеиназ, в частности, ММП-2 (Ooi Y.H. et al., 2009). Унопростон же, снижает активность ММП-2 и увеличивает активность тканевого ингибитора матричной протеиназы. Это отличие в воздействие на систему ММП, ТММП может объяснять более низкий клинический эффект унопростона. Клинические данные говорят о том, что унопростон снижает ВГД на 10-25% от исходного с длительность эффекта 2-5 часов, доказан более слабый гипотензивный эффект унопростона по сравнению с латанопростом (Aung T. et al., 2001, 2002; Kobayashi H. et al., 2001; Saito M. et al., 2001; Susanna R. Jr. et al., 2001; Tsukamoto H. et al., 2002; Jampel H.D. et al., 2002; Sponsel W.E. et al., 2002;

Tamada Y. et al., 2001; Otori Y. et al., 2004; Takahashi I., Tanaka M., 2004; Enoki M. et al., 2006), а в работе Nordmann в 2-летнем мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании 556 пациентов с глаукомой и глазной гипертензией было показано, что его эффект ниже, чем тимолола, и сопоставим с бетаксололом. Также было выявлено, что унопростон не вызывает дополнительного эффекта, будучи добавленным к терапии латанопростом. Большая выраженность местных побочных эффектов унопростона, чем тимолола (Nordmann J.P. et al., 2002), а также низкий гипотензивный эффект определили узкое применение унопростона в клинической практике. Однако механизм действия, отличающий от других аналогов простагландинов, позволяет предполагать возможности применения данного препарат в тех случаях, когда другие аналоги простагландинов не могут быть использованы.

Фиксированные комбинации получают все более широкое распространение на рынке гипотензивных препаратов (Егоров А.Е., 2014; Лоскутов И.А., 2014; Газизова И.Р. и др., 2015). Это связано с такими их преимуществами, как гарантированная совместимость компонентов, уменьшение количества консерванта, экономическая и клиническая эффективность, высокий комплайнс (Каменских Т.Г. и др., 2014; Петров С.Ю., 2015 Hommer A., 2007; Martínez A., Slof J., 2008;). Аналоги простагландинов входят в состав наиболее эффективных и широко применяемых комбинаций с неселективным бета-блокатором тимололом (Арутюнян Л.Л., 2014; Егоров Е.А., 2015; Călugăru M., Călugăru D., 2011). Эти препараты могут успешно сочетаться и в виде свободной комбинации, однако фиксированные комбинации аналога простаглана с неселективным β -адреноблокатором обладают рядом дополнительных преимуществ по сравнению с нефиксированными (Бессмертный А.М., Киселева О.А., 2015; Еричев В.П. и др., 2015). В частности, отмечается уменьшение побочных явлений, иногда достигается некоторый дополнительный гипотензивный эффект, а также возможность однократного применения. Безусловно, это объясняется уменьшением количества консерванта и повышением комплайенса, однако механизм действия компонентов фиксированной комбинации также имеет

значение. Мы предполагаем, что сочетание аналога простагландина и тимолола с этой точки зрения является наиболее успешной фиксированной комбинацией для лечения глаукомы.

Однозначно ответить на вопрос о механизме действия фиксированной комбинации невозможно (Olali C. et al., 2011). Можно предполагать, что уменьшение скорости циркуляции ВГЖ является следствием снижения ее продукции за счет действия бета-адреноблокатора. Перенаправление медленно циркулирующей жидкости в увеосклеральный путь оттока происходит за счет действия простагландина и способствует еще большему замедлению ее тока в зоне цилиарного тела. Таким образом, водянистая влага в меньшей степени выводится через синус не только за счет замедления ее циркуляции, но и за счет уменьшения роли синусного оттока. Представляется возможным, что это приводит к замедлению вымывания препарата в системный кровоток и снижению выраженности побочных эффектов как простагландина, так и тимолола. Все описанное выше также способствует своеобразному депонированию обеих составляющих комбинированного препарата в цилиарном теле. Это объясняет, почему, например, при применении фиксированной комбинации латанопрост/тимолол были получены данные о том, что концентрация латанопроста в водянистой влаге выше по сравнению с полученной при монотерапии латанопростом и сохраняется дольше.

Препараты других фармакологических групп с учетом их механизма действия рассматриваются большинством исследователей в свете их влияния на традиционный путь оттока (Kiland J.A. et al., 2004; Costagliola C. et al., 2009). Тем не менее, согласно результатам некоторых работ, на увеосклеральный отток могут влиять не только аналоги простагландинов, но и другие вещества, например адреномиметики (Toris C.V. et al., 1999). Наиболее широкое применение получил представитель данной группы препаратов селективный альфа2 – адреномиметик бримонидин (Петров С.Ю., 2010; Шульгина Н.А. и др., 2013; Larsson L.I., 2001; Егоров Е.А., Верещагина А.И., 2015; Еричев В.П. и др., 2015). Считается, что его воздействие основано на стимуляции альфа2-адренорецепторов определенного

подтипа, представленных в цилиарном теле (Ooi Y.H. et al., 2009), также в ряде работ показано нейропротекторное действие бримонидина (Dong C.J. et al., 2008; Hernandez M. et al., 2008; Lee K.Y. et al., 2010; Krupin T. et al., 2011; Lambert W.S. et al., 2011; Арутюнян Л.Л., 2014). Имеет значение и концентрация данных рецепторов, т.к. достоверно установлено, что в глазах с повышенным ВГД концентрация катехоламинергических нервных волокон на единицу площади меньше, чем в нормотоничных (Cavallotti C. et. al., 2001).

В основу представления о клиническом воздействии бримонидина на увеосклеральный отток легла работа Toris C.B. и др. (1999), которые показали, что у пациентов с офтальмогипертензией, получавших бримонидин в течение 8 дней, препарат усиливал увеосклеральный отток до 5 раз. При последующих попытках получить активацию увеосклерального оттока у здоровых добровольцев были получены несколько иные результаты. При закапывании бримонидина в течение суток ВГД снижалось в основном за счет уменьшения продукции водянистой влаги, однако было получено несоответствие тонометрических данных на 1-2 мм рт.ст., которое могло быть объяснено как активацией увеосклерального оттока, так и погрешностью измерения (Larsson L.I., 2001; Tsukamoto H., Larsson L.I., 2004).

Активация увеосклерального оттока бримонидином интересна еще и потому, что по данным ряда авторов, препарат не обладает значимым действием на систему матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов и механизм его воздействия на увеосклеральный отток иной, чем у простагландинов (Ooi Y.H. et al., 2009). Так, по данным Burke J. и др. (1996), альфа2-адренергические агонисты стимулируют синтез простагландинов в тканях глаза *in vitro* и высвобождение простагландинов в переднюю камеру *in vivo*, и именно простагландины вызывают увеличение оттока по увеосклеральному пути. Также существует предположение, что само воздействие на тонус цилиарного тела, обеспечивающее изменение конфигурации цилиарной мышцы за счет расслабления значительной ее части, позволяет увеличить отток жидкости по увеосклеральному пути (Greenfield D.S. et al., 1997). Такой механизм подобен

естественному расширению пространств между волокнами цилиарной мышцы при ее расслаблении. Способностью повышать увеосклеральный отток обладает и комбинация бримонида с тимололом (Lee A.J., McCluskey P., 2008).

Увеосклеральный отток возрастает под действием как альфа₂, так и альфа₁-адреномиметиков. В первых работах по изучению влияния адреномиметиков на отток по увеосклеральному пути высказывалась точка зрения об участии α_1 -имидазолиновых рецепторов в его активации (Ogidigben M.J., Potter D.E., 2001), но по прошествии некоторого времени она не получила подтверждения (Yang J. et al., 2009). Агонисты бета₂-адренорецепторов статистически значимо повышают коэффициент легкости оттока, как общий, так и по увеосклеральному пути. Некоторое воздействие на увеосклеральный отток отмечается у отдельных представителей группы бета-адреноблокаторов и альфа-адреноблокаторов. Например, нипрадилол активировал отток по увеосклеральному пути за счет своих нитроглицериноподобных свойств и некоторого действия на альфа-адренорецепторы (Kanno M. et al., 2000). Селективные альфа₁-адреноблокаторы мало воздействуют на продукцию внутриглазной влаги и синусный отток, что подтверждает их гипотензивное действие преимущественно за счет активации увеосклерального пути оттока (Taniguchi T. et al., 1996).

Эти примеры свидетельствуют о том, что активация тока жидкости через цилиарную мышцу, являющуюся одновременно важнейшим звеном увеосклерального пути оттока и элементом аккомодационного аппарата, осуществляется различными способами. Наиболее выраженным воздействием обладают простагландины, использование которых существенно меняет структуру цилиарной мышцы и трабекулярного аппарата за счет разрыхления межклеточного матрикса и расширения внутренних пространств. Препараты, воздействующие на адренорецепторы, обладают менее выраженным действием на увеосклеральный отток. Учитывая сложную нервную регуляцию цилиарной мышцы, можно предполагать, что они влияют на тонус ее различных отделов таким образом, что расслабление отдельных групп мышечных волокон создает условия для более свободного тока жидкости между волокнами. Косвенно это

подтверждается экспериментальными данными об увеосклеральном оттоке на глазах обезьян под воздействием пилокарпина и атропина. Безусловно, наибольшим эффектом из всех препаратов, действующих на адренорецепторы, обладают селективные альфа₂-адреномиметики. Но даже их воздействие на увеосклеральный путь оттока и состояние цилиарной мышцы у человека сложно для изучения.

В последнее время все чаще встречаются упоминания о возможности использования ингибиторов Rho-киназы для лечения ПОУГ (Петров С.Ю. и др., 2014; Chen J. et al., 2011; Inoue T., Tanihara H., 2013; Challa P., Arnold J.J., 2014; Wang S.K., Chang R.T., 2014). Система Rho-белка и Rho-киназ представлена в клетках трабекулярного аппарата юкста-каналикулярной ткани и эндотелия Шлеммова канала (Tamm E.R., 2013; Wang J. et al., 2013; Murphy K.C. et al., 2014). Механизм их действия основан на том, что данные вещества воздействуют на компоненты цитоскелета гладкомышечных клеток. Воздействие может проявляться контракцией волокон, содержащихся в трабекулярном аппарате, что приводит к уменьшению проницаемости трабекулярного аппарата и затруднению оттока жидкости через него (Wettschureck N., Offermanns S., 2002; Tian B., Kaufman P.L., 2009). Специфический ингибитор Rho-киназы Y-27632 вызывает обратимые изменения формы клетки с уменьшением фокальной адгезии стресс-фибрилл в клетках трабекулярного аппарата и Шлеммова канала человека (Honjo M. et al., 2001; Rao P.V. et al., 2001).

В экспериментах по изучению влияния Rho / ROCK на эндотелий Шлеммова канала было показано, что ROCK-ингибитор Y-27632 вызывает реорганизацию актина и белков клеточных соединений, что может вызвать повышение оттока жидкости. ROCK-ингибитор Y-27632 ингибирует сокращение гладкомышечных волокон (Uehata M. et al., 1997; Iizuka K. et al., 1999). Кроме того, он может расслаблять сократившиеся под действием карбахола мышечные волокна, что приводит к увеличению увеосклерального оттока. Однако ROCK и их производные в большей степени представлены в трабекулярном аппарате, нежели в цилиарной мышце, и эксперименты с ROCK-ингибитором Y-39983

вызвали выраженное расслабление гладкомышечных волокон в трабекулярном аппарате, при этом продемонстрировали очень незначительное воздействие на цилиарную мышцу. Кроме того, ROCK-ингибиторы продемонстрировали усиление легкости оттока и снижение давления в экспериментах на живых кроликах, мышах, крысах, обезьянах, изолированных свиных глазах, а также у здоровых добровольцев (Honjo M. et al., 2001; Rao P.V. et al., 2001, 2005; Tokudhige H. et al., 2007; Tanihara H. et al., 2008; Fukunaga T. et al., 2009; Waki M. et al., 2001; Tian B. et al., 2005; Yu M. et al., 2008; Nishio M. et al., 2009; Whitlock N.A. et al., 2009). Еще несколько веществ того же класса находятся на стадии клинических исследований (Nakajima E. et al., 2005; Nishio M. et al., 2009; Williams R.D. et al., 2011; Kocczynski C. et al., 2013; Tanihara H. et al., 2013; Yamamoto K. et al., 2014).

Таким образом, медикаментозная активация увеосклерального оттока является патогенетически целесообразным способом снижения ВГД при открытоугольной глаукоме. Наиболее эффективные современные препараты для лечения открытоугольной глаукомы оказывают влияние именно на данный вид оттока ВГЖ. При этом в вопросах активации увеосклерального оттока остается много неясных моментов, требующих продолжения морфологических, физиологических и клинических исследований. Клиническое значение медикаментозной активации увеосклерального оттока еще предстоит не только подтвердить измерениями, проведенными в условиях клинической практики, но и уточнить с точки зрения современной стратегии лечения глаукомы.

1.4. Селективная лазерная трабекулопластика как вмешательство, активирующее отток внутриглазной жидкости

В последнее время селективная лазерная трабекулопластика все шире применяется в лечении пациентов с ПОУГ (Ковеленова И.В., 2013; Канюкова Ю.В., Кадникова О.В., 2015; Фоменко Т.В. и др., 2015; Яблокова Н.В., 2015; Абросимова Е.В. и др., 2016; Abdelrahman A.M., 2015). Это вмешательство доказало свою эффективность в отношении различных ее форм (Курышева Н.И. и

др., 2013; Турутина Ал.О. и др., 2015; Koucheiki B., Hashemi H., 2012; Greninger D.A. et al., 2014; Giocanti-Aurégan A., 2014). Также некоторыми авторами отмечается несколько более высокий гипотензивный эффект при псевдоэксфолиативной глаукоме (Курышева Н.И. и др., 2013; Shazly T.A. et al., 2010; Kara N. et al., 2013). При глаукоме псевдонормального давления после проведения лазерного вмешательства отмечается нормализация уровня ВГД и значительное снижение амплитуды его суточных колебаний, что играет важную роль для предотвращения прогрессирования (Kóthy P. et al., 2010; Nitta K. et al., 2013; Tojo N. et al., 2014; Lee J.W. et al., 2014, 2015; Zhang H. et al., 2015).

Селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ) с успехом применяется как вмешательство первого выбора, являясь экономически более выгодным средством лечения ПОУГ в сравнении с использованием глазных капель (Shazly T.A., Latina M.A., 2011; Katz L.J. et al., 2012; Waisbourd M., Katz L.J., 2014). Имеются данные о том, что эффективность данного вмешательства сравнима с использованием аналогов простагландинов, на сегодняшний день являющихся препаратами первого выбора в лечении пациентов с ПОУГ (Peng W. et al., 2014; Li X. et al., 2015). У пациентов, уже получающих гипотензивную терапию, СЛТ позволяет дополнительно снизить уровень офтальмотонуса и полностью исключить или снизить количество используемых препаратов (Даков Н.С., Ангелов Б.Д., 2013; Турутина Ал.О. и др., 2016; Klamann M.K. et al., 2014; Lee J.W. et al., 2014; Zhang H. et al., 2015). Дополнительный гипотензивный эффект наблюдался даже у пациентов, находящихся на максимальном гипотензивном режиме (Patel V. et al., 2015).

Установлено, что эффект лазерного вмешательства зависит от уровня исходного ВГД и степени выраженности пигментации угла передней камеры (Wasyluk J.T. et al., 2014), но не зависит от фармакологической принадлежности используемых пациентом капель (Martow E. et al., 2011; Hirn C. et al., 2012; Champagne S. et al., 2015), а также от того, подвергались ли вмешательству факичные или артифакичные глаза (Lindegger D.J. et al., 2014). Несомненным преимуществом СЛТ может считаться возможность ее повторного проведения

практически без снижения эффективности при недостижении желаемого уровня снижения ВГД (Ayala M., 2014), а также возможность выполнения вмешательства у пациентов, перенесших трабекулэктомию (Zhang H. et al., 2016). Таким образом, СЛТ позволяет проводить лечение глаукомы без снижения качества жизни пациентов за счет уменьшения необходимости в ежедневном лечении, а также исключения факторов непереносимости и некомплаентности, и в ряде случаев отложить решение вопроса о хирургическом лечении (Knickerbein J.E. et al., 2014; Lee J.W. et al., 2014). При сравнении с предложенной ранее аргон-лазерной трабекулопластикой селективная лазерная трабекулопластика продемонстрировала сходный гипотензивный эффект (Barbu C.E. et al., 2014).

В большом количестве исследований подтверждена безопасность СЛТ, осложнения после проведения которой крайне редки и чаще всего связаны с краткосрочным транзиторным повышением офтальмотонуса (Турутина Ал.О. и др., 2014; Klamann M.K. et al., 2014; Wong M.O. et al., 2015). В единичных случаях после лазерной операции были отмечены изменения со стороны переднего отрезка глаза, такие как центральное истончение роговицы, развитие помутнения роговицы, временное снижение количества эндотелиальных клеток и роговичный отек с индуцированным гиперметропическим сдвигом (White A.J. et al., 2013; Knickerbein J.E. et al., 2014; Lee J.W. et al., 2014; Ong K. et al., 2015). Осложнения со стороны заднего отрезка встречались крайне редко и выражались в развитии преходящего макулярного отека (Wu Z.Q. et al., 2012; Wong M.O. et al., 2015).

В настоящее время накоплено большое количество данных, позволяющих объяснить механизм действия СЛТ с различных позиций. Селективная лазерная трабекулопластика стимулирует секрецию цитокинов и матриксных металлопротеиназ, ускоряет деление клеток, активирует макрофаги (Kagan D.B. et al., 2014). В трабекулярной сети после лазерного вмешательства увеличивается уровень гликозилирования в сравнении с неподверженными лазерному воздействию участками угла передней камеры, а также увеличивается уровень экспрессии отдельных белков, бигликанов, кератокана и проларгина (Amelinckx A. et al., 2009). В значительной степени увеличивается количество моноцитов и

макрофагов и одновременно повышается уровень оттока водянистой влаги и проводимость эндотелиальных клеток Шлеммова канала. Активация моноцитов играет важную роль в поддержании адекватного уровня оттока водянистой влаги и снижении уровня ВГД после селективной лазерной трабекулопластики, а появление во влаге передней камеры захваченных из вен аутологичных моноцитов является клеточно-обоснованной индивидуализированной терапией ПОУГ (Alvarado J.A. et al., 2010). В исследовании *in vitro* показано, что СЛТ изменяет функции трабекулярной сети на постгеномном молекулярном уровне без повреждения на молекулярном и фенотипическом уровнях (Izzotti A. et al., 2011).

Тем не менее, продолжается дискуссия в отношении того, на какой именно вид оттока жидкости из глаза воздействует СЛТ (Prasad N., Latina M., 2007; Katz L.J., 2013). Так, при помощи методов пневмотонометрии, флюорофотометрии и тонографии с датчиком Шиотса было определено, что снижение ВГД происходит за счет увеличения оттока водянистой влаги по трабекулярному пути, при этом продукция влаги остается прежней (Beltran-Agullo L. et al., 2013). Несмотря на убедительные данные изменения показателей оттока по трабекулярному пути после СЛТ, некоторыми авторами указывается на то, что ее эффект не может быть этим полностью объяснён, и остается открытым вопрос о её влиянии на увеосклеральный путь оттока (Goyal S. et al., 2010).

Отдельно дискутируется вопрос о сходном механизме действия препаратов аналогов простагландинов и СЛТ. В пользу этого тезиса говорит их одинаковый гипотензивный эффект, а также то обстоятельство, что в обоих случаях отмечается повышение уровня матриксных металлопротеиназ и цитокинов. (Ayala M. et al., 2011; Туманян Э.Р. и др., 2014). Данные о величине гипотензивного эффекта СЛТ, выполненной на фоне терапии аналогами простагландинов, которые могли бы внести некоторую ясность, противоречивы. Таким образом, возможность воздействия селективной лазерной трабекулопластики на увеосклеральный отток внутриглазной жидкости и целесообразность ее проведения на фоне различных видов медикаментозной терапии нуждается в

дополнительном изучении. Это позволит определить место данного вмешательства в системе лечения пациентов с ПОУГ.

1.5. Хирургическая активация увеосклерального оттока

Сегодня в хирургическом лечении глаукомы существует большое количество методик, направленных на активацию увеосклерального оттока (Minckler D.S., Hill R.A., 2009; Freedman J., 2010; Patel S., Pasquale L.R., 2010; Saheb H., Ahmed I.I., 2012; Brandao, L.M., Grieshaber, M.C., 2013). Однако морфология и физиология данного пути оттока продолжает изучаться. Это определяет продолжающуюся дискуссию относительно механизма действия и клинического применения хирургических вмешательств, воздействующих на увеосклеральный отток (García-Feijoo J. et al., 2015; Richter G.M., Coleman A.L., 2016).

Первоначальная концепция направления жидкости в задний отдел глазного яблока с гипотензивной целью за счет создания прямого сообщения между передней камерой глаза и супрахориоидальным пространством не утратила своей актуальности. На сегодняшний день она реализуется в клинической практике в виде комбинированных вмешательств, сочетающих хирургию хрусталика и циклодиализ (Алексеев И.Б., 2005; Кочергин С.А. и др., 2008; Jordan J.F. et al., 2007), а также имплантации микрошунтов различных модификаций из передней камеры в супрахориоидальное пространство во время факоэмульсификации катаракты (Figus M. et al., 2011; Augustinus C.J., Zeyen T., 2012; Kammer J.A. et al., 2015).

Так, микрошунт CyPass представляет собой изогнутую перфорированную трубку диаметром 0,5 мм и длиной 6,35 мм, которая вводится в супрахориоидальное пространство со стороны передней камеры через парацентез (Lindfield D., Sheng L.K., 2013; Bailey A.K. et al., 2014). Представленные результаты свидетельствуют о высокой безопасности и достаточной гипотензивной эффективности вмешательства (Hoeh H. et al., 2013, 2016; Grisanti S. et al., 2014; Höh H. et al., 2014). Проведение оптической когерентной

томографии (ОКТ) позволило подтвердить функционирование шунта путем регистрации наличия жидкости позади и вокруг устройства у большинства пациентов в сроки до 12 месяцев (Saheb H. et al., 2014; Huisinigh C., McGwin G., 2014). Супрахориоидальный имплант iStent Supra представляет собой трубку из полиэфирсульфона и титана длиной 4 мм с внутренним диаметром 0,165 мм, также имплантируемую из передней камеры в супрахориоидальное пространство (Lindfield D., Sheng L.K., 2013). Результаты клинических исследований данного устройства, представленные в единичных докладах, до настоящего времени широко не опубликованы.

Значительно чаще механизм активации увеосклерального оттока заявляется у комбинированных операций, включающих элементы фильтрующей хирургии с формированием фильтрационной подушечки и дренирование супрахориоидального пространства. Такие вмешательства чаще всего основаны на технике трабекулэктомии, которая широко применяется в повседневной практике (Spaeth G.L., 2003; Kirwan J.F. et al., 2013; Авдеев Р.В. и др., 2013). Они получили широкое распространение и применяются при различных формах глаукомы, обеспечивая фильтрацию внутриглазной влаги как под конъюнктиву, так и в супрахориоидальное пространство в различных соотношениях. Часто подобные операции сопровождаются имплантацией различных моделей дренажных устройств (Киселева О.А. и др., 2014, 2015; Науменко В.В. и др., 2015; Степанов А.В. и др., 2015).

Современными примерами подобных вмешательств является имплантация дренажей различных моделей, создающих сообщение между передней камерой, пространством под склеральным лоскутом и супрахориоидальным пространством (Melamed S. et al., 2009; Freedman J., 2010; Patel S., Pasquale L.R., 2010). Так, Gold Shunt представляет собой пластину перфорированного золота длиной 6 мм, толщиной 60 мкм, которая размещается под склеральным лоскутом передним концом в переднюю камеру, а задним – в супрахориоидальное пространство (Minckler D.S., Hill R.A., 2009). Описано использование этого дренажа как для первичной, так и для повторной хирургии ПОУГ (Hueber A. et al., 2013; Sheybani

A. et al., 2015; Kammer J.A. et al., 2015). Аналогично применяется Aquashunt – полипропиленовая пластина, которая имеет толщину около 0,5 мм (Oatts J.T. et al., 2013). В 2014 году впервые был имплантирован силиконовый дренаж с микропорами StarFlo длиной 11 мм и шириной 5 мм (Kammer J.A. et al., 2015), который, несмотря на сходную с описанными выше дренажами технику имплантации, позиционируется как устройство, активирующее увеосклеральный отток без формирования фильтрационной подушечки, однако результаты вмешательств в отдаленные сроки прослежены у небольшого количества пациентов, как правило, не сравнивались с другими типами хирургии, и были представлены только в единичных публикациях.

Отечественными авторами чаще предлагаются комбинированные вмешательства с использованием дренажей из аллотканей. Так, предложено комбинированное вмешательство, включающее одновременное проведение гониоциклоретракции, клапанной трабекулэктомии, увеосклеральной дилатации и размещения аллотрансплантата в супрахориоидальное пространство (Макашова Н.В., 2004). Его особенностью является то, что глубокий склеральный лоскут разделяется на три полосы, средняя из которых заправляется в переднюю камеру после предварительно выполненной трабекулэктомии и иридэктомии, а боковые – в супрахорио-идальное пространство. Затем в супрахориоидальное пространство поверх полосок помещается биодеградируемый аллотрансплантат.

В 2005 г. была предложена операция супрацилиарной канализации, состоящая в том, что после проведения цикло- и гониодиализа в предварительно созданное склеральное ложе укладывали аллогенный биоматериал Аллоплант в форме двух прямоугольных полос размерами 7х1х0,5 мм, проксимальный конец которых заводили в переднюю камеру, а дистальные – в супрацилиарное и супрахориоидальное пространства (Корнилаева Г.Г., 2002; Мулдашев Э.Р. и др., 2005). В сроки от 6 месяцев до 3 лет компенсация ВГД достигнута у 82,6% пациентов, что объясняется авторами формированием после операции трехкомпонентного механизма оттока внутриглазной жидкости: «из передней камеры в супраувеальное пространство и в венозное русло микрососудистой сети

регенерата, формирующегося при замещении биоматериала». Можно предположить, что сходным механизмом действия обладает описанный в 2007 году фильтрующий гониоциклодиализ, при котором «отслаивание цилиарного тела от склеральной шпоры» протяженностью 4-6 мм выполнялось из склерального тоннеля, а в созданный канал имплантировалась коллагеновая губка (Шахвердян С.Л. и др., 2007). При изучении результатов операции авторами сделан вывод о фильтрации влаги «не только по звеньям увеосклерального пути оттока, но и в субтенонново пространство».

В 2009 году для активации супрахориоидального пространства был предложен аллодренаж из донорской роговицы, который одним концом размещался в переднюю камеру через отверстие, образованное в результате удаления глубоких слоев склеры с подлежащей трабекулярной тканью, а другим концом в супрахориоидальное пространство через отверстие в 3-4 мм от лимба (Фролов М.А. и др., 2009; Губаренкова В.С., 2009). Операция продемонстрировала хорошие результаты (нормализация ВГД у всех пациентов при сроке наблюдения 36 месяцев, в 5 случаях из 32 потребовавшая назначения гипотензивных препаратов).

Однако комбинированные вмешательства преимущественно применялись у пациентов с рефрактерной глаукомой поздних стадий, когда большой объем операции и связанный с ним риск осложнений был оправдан необходимостью максимального и стойкого снижения ВГД при относительно низких зрительных функциях (Лапочкин В.И. и др., 2001; Махмутов В.Ю. и др., 2002). Создаваемое в ходе операций стойкое сообщение передней камеры глаза с супрацилиарным пространством, несомненно, способствовало поддержанию длительной гипотонии. Однако целесообразность применения подобных вмешательств у пациентов с ПОУГ более ранних стадий вызывает сомнения. Сказанное может быть отнесено и к хирургическим способам дренирования супрахориоидального пространства, предложенным для лечения глаукомы далеко зашедшей и терминальной стадий (Молчанова Е.В. и др., 2008).

Широко внедренная в отечественную клиническую практику операция глубокой склерэктомии (Федоров С.Н. и др., 1982), по мнению авторов, также обеспечивает поступление жидкости как в субконъюнктивальное, так и в супрацилиарное пространство. Ее механизм заключается в том, что водянистая влага из передней камеры глаза, минуя дренажную систему, попадает в «третью» камеру, дном которой является цилиарное тело, обеспечивающее абсорбцию жидкости. В 2005 году были выполнены исследования на кроликах (Курышева Н.И. и др., 2005) показавшие, что в случаях, когда глубокая склерэктомия была дополнена интра- и субсклеральной имплантацией амниотической мембраны, отмечено расширение подлежащих хориоидальных сосудов. Это, по мнению авторов, приводит к активации оттока жидкости по увеосклеральному пути.

Предложенная отечественными авторами непроникающая глубокая склерэктомия (Федоров С.Н. и др., 1989) в последующем претерпела большое количество модификаций. Несомненными преимуществами операций непроникающего типа являются практически полное отсутствие интраоперационных осложнений, а также гладкое течение раннего послеоперационного периода. В последние десятилетия именно на базе непроникающих операций были разработаны комбинированные хирургические вмешательства, дополнительно направленные на стимуляцию увеосклерального оттока. Также стали широко применяться различные виды дренажей (Гарькавенко В.В., Гарькавенко В.В., 2013; Егорова Э.В. и др., 2015; Абросимова Е.В. и др., 2016).

Одной из первых непроникающих операций, направленных на усиление увеосклерального оттока, стал непроникающий циклодиализ, предложенный в 90-е годы. Он заключался в отслоении цилиарного тела и корнеосклеральной части трабекулы от склеральной шпоры, что позволяло менее травматично активизировать увеосклеральный отток. Эта операция, обладавшая всеми преимуществами непроникающего хирургического вмешательства, позволяла перенаправить внутриглазную жидкость в супрацилиарную щель. Однако недостаточная ее эффективность побудила авторов разработать новую

модификацию непроникающего циклодиализа, содержащую элементы непроникающей глубокой склерэктомии, а также дополненную имплантацией эксплантодренажа.

Операция была предложена в 2007 г. под названием *непроникающий циклотрабекулодиализ* (Страхов В.В., Косенко С.М., Алексеев В.В., Ивенкова Е.А., Сулова А.Ю. Способ хирургического лечения открытоугольной глаукомы. Патент РФ 2290148.- заявл. 19.02.2004.- опубл. 27.12.2006) и состояла в том, что после проведения непроникающей глубокой склерэктомии позади склеральной шпоры выполняется разрез до цилиарного тела, куда заводится игла с тупым концом по направлению к лимбу. Этой иглой пилящими движениями производится отсепаровка склеры от подлежащего цилиарного тела до уровня границы склеральной шпоры и корнеосклеральной трабекулы. Под склеральную шпору в виде подковы выводится полиамидная нить 4-0, которая укладывается в области кармана десцеметовой мембраны, а свободные концы помещаются в супрацилиарное пространство. Таким образом формировалась полость, которая увеличивала площадь фильтрации и активизировала увеосклеральный отток. Фильтрация происходила через обнаженные трабекулы и десцеметову оболочку в субтеноново пространство, а также непосредственно в начальные отделы супрахориоидального пространства. По данным авторов, в сроки наблюдения 24 и более месяцев гипотензивный эффект был достигнут у 117 из 120 оперированных глаз без применения медикаментов. По данным ультразвуковой биомикроскопии, увеличенный объем супрацилиарного пространства преобладал над объемом фильтрационной подушки, что рассматривалось как подтверждение преобладания увеосклерального оттока над фильтрацией под конъюнктиву.

В 2007 году Ю.Е. Батманов и П.Н. Швец предложили способ непроникающего хирургического лечения ПОУГ, состоящий в выполнении синусотомии из супрахориоидального пространства, доступ к которому открывается благодаря отсепаровке глубокого склерального лоскута на всю его толщину. При этом склеральная шпора, обнаруживаемая при отсепаровке, отсекается острым путем. Под поверхностный склеральный лоскут размещался

коллагеновый дренаж размером 6х2 мм. Через 2 года гипотензивный эффект сохранялся у 82,6% пациентов (Швец П.Н., Батманов Ю.Е. 2007).

Одной из модификаций непроникающей глубокой склерэктомии является экстернализация склерального синуса с увеосклеральным аутодренированием (Алексеев И.Б. и др., 2012; Мошетова Л.К. и др., 2011; Зубкова А.А., 2010). Методика операции заключается в следующем: после формирования поверхностного склерального лоскута пятиугольной формы на дне склерального ложа выполняют разрез склеры до цилиарного тела, от краев этого разреза из глубоких слоев склеры выкраивают глубокий лоскут с удалением наружной стенки шлеммова канала и юстаканаликулярной ткани; дистальный конец поверхностного лоскута с помощью шпателя вводят в супрацилиарное пространство. Авторы сообщают о том, что данное вмешательство по сравнению с традиционной непроникающей глубокой склерэктомией «чаще восстанавливает отток по естественным путям и обеспечивает длительный гипотензивный эффект», который был более стойким в группе пациентов с развитой стадией ПОУГ.

Современной разновидностью подобных вмешательств является непроникающая глубокая склерэктомия с имплантацией неадсорбируемого дренажа из гидроксиэтилметакрилата (Nema Implant) размером 4х2,8х1,4 мм, передний широкий край которого размещается в области фильтрующей мембраны, а задний, более узкий, заводится в супрацилиарное пространство через прорезь в задней части ложа глубокого склерального лоскута. Сообщается о стойком гипотензивном эффекте вмешательства на 48 глазах в сроки до 24 месяцев при снижении среднего количества глаукомных препаратов с 2,7 до 0,4, при этом ни один из параметров фильтрационной подушки, склеральной полости и супрахориоидальной щели не продемонстрировал корреляцию с гипотензивным эффектом вмешательства (Bonilla R. et al., 2012; Loscos J. et al., 2014; Loscos J. et al., 2015; Loscos-Arenas J., 2015).

Таким образом, перечисленные операции представляют собой новый шаг в хирургической активации увеосклерального оттока, когда сообщение между

передней камерой и супрахориоидальным пространством создается не напрямую, а через фильтрующую мембрану, создание которой является отличительной чертой хирургических вмешательств непроникающего типа.

Отличительной особенностью неперфорирующей глубокой склерэктомии с трабекулосутуризацией (Шмырева В.Ф., Петров С.Ю. Способ хирургического лечения открытоугольной глаукомы. Патент РФ 2231345.- заявлен 25.12.2002.- опубл. 27.06.2004.) являлось прошивание фильтрационной зоны монофиламентным швом 10-0 с выколом за склеральной шпорой, выполнявшееся после отсечения глубокого склерального лоскута. В эксперименте на кроликах было подтверждено увеличение увеосклерального оттока, о котором судили по расширению супрацилиарного пространства за счет скопления жидкости между волокон, расширению интрасклеральных вен, скоплению жидкости под периферической частью десцеметовой мембраны, а также распределению частиц красителя в супрахориоидальном пространстве и между оболочками зрительного нерва. В отдаленные сроки нормализация ВГД отмечена у 97% пациентов, 20% из них для этого понадобилось медикаментозное лечение (Петров С.Ю., 2004).

Данное вмешательство отличается от перечисленных выше тем, что не подразумевает как такового вскрытия супрахориоидального пространства, а предполагает расширение пространств увеальной части трабекулярного аппарата и передних отделов цилиарной мышцы за счет прошивания дренажной зоны. Использование этого принципа позволяет говорить о топографически ориентированном воздействии на структуры, отвечающие за увеосклеральный отток ВГЖ. Действительно, учитывая особенности гистотопографии увеальных слоев трабекулярного аппарата, а именно: непосредственный переход паратрабекулярных щелей (пространств между пластинами трабекул) в пространства между волокнами цилиарной мышцы, а также переход собственно увеальных трабекул в передние сухожилия меридиональной порции цилиарной мышцы, воздействие на трабекулярный аппарат, расширяющее пространства между слоями цилиарных трабекул, приводит к увеличению количества жидкости, поступающей в пространства между волокнами цилиарной мышцы. И в

тех случаях, когда адекватная насосная функция цилиарной мышцы сохранена, происходит усиление увеосклерального оттока именно в том виде, в котором он существует в физиологических условиях. А поскольку известно, что главное сопротивление тока жидкости при глаукоме локализуется именно в трабекулярном аппарате, то очевидно, что такое воздействие приводит одновременно к усилению и синусного оттока.

В свете описанных закономерностей возможно говорить о механизме гипотензивного действия операции вискоканалостомии и каналопластики. Воздействие на трабекулярную ткань и юкстаканаликулярную ткань в области внутренней стенки Шлеммова канала лежит в основе гипотензивного эффекта вискоканалостомии и последующих ее модификаций. Доказано, что надрывы и растяжения, возникающие в области внутренней стенки Шлеммова канала в результате этого вмешательства, обеспечивают существенное повышение проницаемости трабекулярной сети, что приводит к гипотензивному эффекту. При этом одним из механизмов действия данного вмешательства считается именно активация увеосклерального оттока (Tamm E.R. et al., 2004). Вискоканалостомия претерпела большое количество модификаций. Одна из них под названием непроникающая вискоангулореконструкция с эксплантодренированием супрахориоидального пространства состоит в том, что после вискодиссекции раствором гиалуроната натрия в супрахориоидальное пространство имплантируется гидрогелевый дренаж (Гусев Ю.А. и др., 2005). Авторы наблюдали формирование и сохранение супрахориоидальной полости размерами около 3,5х0,6 мм и более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с классической вискоканалостомией.

Таким образом, несмотря на сохраняющуюся популярность вмешательств, создающих субконъюнктивальную фильтрацию, сопутствующие им проблемы фильтрационных подушек все чаще заставляют офтальмологов обращаться к поиску новых решений (Шевчук Н.Е. и др., 2014, 2015; Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., 2014; Гндоян И.А., Петраевский А.В., 2015; Shaarawy T., 2015). Одним из них является использование супрахориоидального пространства

в хирургии глаукомы (Masoumpour M. et al., 2016; Moisseiev E. et al., 2016). Внедрение непроникающей хирургии нашло отражение в развитии техники хирургических вмешательств комбинированного типа, активирующих увеосклеральный отток, что является наиболее обоснованным с точки зрения гистотопографии дренажной зоны глаза. На сегодняшний день развитие получили все направления хирургической активации увеосклерального оттока, что выразилось в создании большого количества разнообразных дренирующих устройств, эффективность которых в настоящее время продолжает изучаться.

Тем не менее, необходимость разработки малотравматичного патогенетически ориентированного хирургического вмешательства, направленного на активацию увеосклерального оттока, остается актуальной задачей. Она продиктована потребностью в эффективных и безопасных хирургических вмешательствах, которые могли бы использоваться для раннего хирургического лечения, в том числе у молодых пациентов с ПОУГ.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

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 I-III стадий с нормализованным офтальмотонусом с использованием различных способов вакуум-компрессии для измерения увеосклерального оттока;

4) обсервационное исследование 189 пациентов (230 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой 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 первичной открытоугольной глаукомы, которым на фоне проводимой гипотензивной терапии была выполнена селективная лазерная трабекулопластика;

6) интервенционное проспективное исследование с неконкурирующей группой сравнения, в котором приняли участие 192 пациента (192 глаза), оперированных по поводу первичной открытоугольной глаукомы I-III стадий;

7) когортное наблюдательное исследование 156 пациентов (156 глаз) с I-III стадиями первичной открытоугольной глаукомы, лечение которых проводилось в соответствии с предлагаемым алгоритмом и в соответствии со стандартными рекомендациями.

2.1. Материал и методы экспериментальных исследований

Экспериментальные и морфологические исследования были проведены на 36 аутопсированных донорских глазах из глазного банка Самарской областной клинической офтальмологической больницы имени Т.И. Ерошевского, не использованных для кератопластики по причине выявления в крови доноров признаков инфицирования либо гемолиза, повлекшего за собой невозможность проведения анализов. Возраст доноров составил от 21 года до 56 лет.

Перфузия глазного яблока, впервые использованная для изучения увеосклерального оттока в 60-х гг. прошлого столетия, не потеряла своей актуальности и до сих пор является основным способом изучения дренажной системы глаза (Lindsey J.D., Weinreb R.N., 2002; Aihara M. et al., 2003; Bernd A.S. et al., 2004; Kim M. et al., 2011). Поскольку ключевым вопросом проводимого в данной работе экспериментального и морфологического исследования явилось участие структур трабекулярного аппарата в осуществлении увеосклерального оттока, то для перфузии использовали суспензию туши. Тушь была выбрана в качестве трейсера по нескольким причинам. Во-первых, из-за своих больших размеров частички туши не подвергаются диффузии и могут продвигаться лишь по относительно широким пространствам, обеспечивающим собственно отток, во-вторых, частички туши хорошо визуализируются при морфологических исследованиях, в-третьих, суспензия туши представляет собой непрозрачную окрашенную жидкость, хорошо заметную на фоне структур глазного яблока при макроскопической оценке движения жидкости в ходе эксперимента. Метод является простым в использовании, наглядным, не требует дорогостоящих расходных материалов.

Первая серия экспериментов проведена на 10 глазных яблоках и состояла в моделировании движения жидкости по путям оттока с последующим гистологическим исследованием. Для перфузии передней камеры использовали инфузионную систему с силиконовым катетером. Катетер вводили в переднюю камеру глаза через тоннельный разрез роговицы шириной 2,75 мм. Перфузионная среда представляла собой 5%-ную суспензию черной туши в сбалансированном

солевом растворе. Давление в инфузионной системе поддерживали на уровне 25 мм рт. ст. После того, как была налажена перфузия, производили короткий радиальный надрез склеры в проекции цилиарного тела. Наиболее глубокие слои склеры рассекали под визуальным контролем на максимальном увеличении микроскопа так, чтобы подлежащие структуры оставались неповрежденными. После вскрытия супрахориоидального пространства в разрез выделялось небольшое количество прозрачной жидкости и наблюдалось выбухание в разрез склеры глубжележащих оболочек в виде тонкостенного пузырька. Его вскрывали точечным надрезом, после чего получали ток окрашенной жидкости на фоне продолжающейся перфузии. Вначале жидкость выделялась каплями, а затем ее ток принимал непрерывный характер. В перфузионной системе заменяли 5%-ную суспензию туши на сбалансированный солевой раствор, а после получения из разреза прозрачной жидкости перфузию останавливали, катетер из передней камеры удаляли.

Затем 5 глазных яблок подвергали микроанатомической препаровке с использованием операционного микроскопа Möller-Wedel (Германия) для выявления следов туши в различных структурах переднего отрезка глаза, дренажной зоны и цилиарного тела. Для оценки состояния структур сосудистой оболочки в ходе препаровки удаляли склеру и роговицу, изучали состояние корня радужки и цилиарного тела. Затем для послойной оценки прокрашивания структур дренажной зоны использовали методику микроанатомической препаровки, описанную Золотаревым А.В. (2009). Она представляет собой модификацию ранее описанной техники изготовления «расщипанных» препаратов на основе современных хирургических методик непроникающих гипотензивных операций синусотомии и непроникающей глубокой склерэктомии (Фёдоров С.Н. и др., 1989). Глазное яблоко фиксировали в углублении специальной подставки, после чего при помощи микрохирургических инструментов из набора для непроникающих гипотензивных операций отсепаровывали поверхностный корнео-склеральный лоскут размером 9×9 мм, заходящий на роговицу на 2-3 мм. Глубокий склеральный лоскут имел размер 7×5

мм, располагался основанием к лимбу. После его отсепаровки до склеральной шпоры вскрывали просвет Шлеммова канала, затем глубокий склеральный лоскут вместе с наружной стенкой Шлеммова канала отделяли до обнажения десцеметовой мембраны. Дальнейшее расслоение тканей происходило по ходу волокон и практически не требовало использования режущих инструментов.

Таким образом, после отсечения глубокого лоскута склеры вместе с участком стромы роговицы ложе глубокого лоскута представляло собой тонкий слой склеры, переходящий в склеральную шпору, далее – в трабекулярную сеть и десцеметову мембрану. Затем разделяли слои трабекулярного аппарата в соответствии с их топографическими особенностями (Золотарев А.В. и др., 2009; Глаукома. Национальное руководство, 2013). Остальные 5 глазных яблок фиксировали в 10%-ном растворе формалина. Далее по стандартным методикам проводили обезвоживание в спиртах, заключение в парафин, изготовление и окраску меридиональных срезов дренажной зоны и цилиарной мышцы гематоксилином-эозином для демонстрации характера распределения туши – визуализации путей оттока.

Вторая серия экспериментов состояла в моделировании перфузии цилиарной мышцы и была проведена на 8 глазных яблоках. В меридиональную порцию цилиарной мышцы косо через склеру под контролем ультразвуковой биомикроскопии вводили инъекционную иглу 29 G, которую присоединяли к инфузионной системе. Для перфузии 4 глазных яблок использовали 5%-ную суспензию черной туши в сбалансированном солевом растворе. На фоне перфузии супрацилиарное и супрахориоидальное пространство вскрывали путем иссечения прямоугольного участка склеры размером 5x15 мм, короткой стороной обращенного к лимбу, таким образом, чтобы не обнажалось место вкола. Передний край полученного «окна» располагался на уровне заднего края склеральной шпоры, которая служила визуальным ориентиром. В результате визуализировалась наружная поверхность цилиарной мышцы и плоской части цилиарного тела, кзади переходящая в супрахориоидею. После окончания перфузии глазное яблоко фиксировали в 10%-ном растворе формалина, по

стандартным методикам готовили сагиттальные срезы цилиарной мышцы и окружающих структур, использовали окраску гематоксилином-эозином, проводили световую микроскопию.

Поскольку просачивание жидкости на поверхность сосудистой оболочки визуализировалось недостаточно четко из-за темной окраски перфузионной среды, то для лучшей визуализации тока жидкости также использовали перфузию цилиарной мышцы оставшихся 4 глазных яблок раствором флюоресцеина и осмотр поверхности цилиарного тела с использованием синего светофильтра операционного микроскопа.

В третьей серии экспериментов проводили перфузию супрахориоидального пространства 4 глазных яблок 5%-ной суспензией черной туши в сбалансированном солевом растворе со стороны культы зрительного нерва (как в толщу его волокон, так и между оболочками) при помощи инъекционной иглы 29 G, соединенной с инфузионной системой. Герметичность системы обеспечивали за счет наложения дополнительного шва на культю зрительного нерва. Время эксперимента составляло 1,5 часа. Визуально фиксировали поступление частиц туши вдоль трансклеральных сосудов. Затем глазные яблоки фиксировали в 10%-ном растворе формалина, по стандартной методике готовили серийные гистологические срезы, окрашивали гематоксилином-эозином.

Четвертая серия экспериментов была посвящена исследованию супрахориоидеи и проводилась на 6 глазных яблоках. Первым этапом глазные яблоки подвергали микроанатомической препаровке. Вначале иссекали прямоугольный участок склеры шириной 6-7 мм на протяжении от склеральной шпоры до зрительного нерва. Особое внимание уделяли бережному отделению склеры от подлежащих тканей. Затем проводили изучение объемной структуры супрахориоидальных пластин в потоке жидкости с меняющимся направлением. Полученную картину регистрировали на видео в режиме 3D при помощи камеры операционного микроскопа Möller-Wedel. Кроме того, на 3 глазных яблоках *in vitro* выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) супрахориоидеи в

потоке жидкости различных направлений (OCT Spectralis Heidelberg Engineering, Германия).

Далее при микроанатомической препаровке потоком жидкости супрахориоидею отделяли от подлежащей сосудистой оболочки и иссекали по возможности на большем протяжении. Полученный лоскут бережно укладывали на предметное стекло, где фиксировали 10%-ным раствором формалина. Данный фрагмент служил для изготовления плоскостного препарата. Также изготавливали плоскостные препараты отдельных пластин супрахориоидеи и стандартные сагиттальные срезы.

Поскольку пластины супрахориоидеи представляют собой исключительно тонкие структуры, которые сложно изучать при помощи стандартных окрасок, то на 3 глазных яблоках использовали иммуногистохимическую методику окраски на виментин с помощью моноклональных антител. Виментин представляет собой промежуточный филамент с молекулярной массой 58 кДа, который экспрессируется большинством клеток мезенхимального происхождения (Idikio Н.А., 2010; Fisher С., 2011; Иванцов А.О. и др., 2011). Применение данной методики в случае окраски супрахориоидеи позволило идентифицировать эндотелии-альные структуры, не обнаруживаемые при гистологическом исследовании.

Пятая серия экспериментов состояла в моделировании хирургического вмешательства непроникающей корнеосклеральной синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа с активацией увеосклерального оттока, которое было выполнено на 4 глазных яблоках. Глазное яблоко фиксировали в углублении специальной подставки, налаживали перфузию передней камеры сбалансированным солевым раствором, после чего при помощи микрохирургических инструментов из набора для непроникающих гипотензивных операций выполняли указанную операцию.

Конъюнктиву полностью удаляли. Поверхностный лоскут склеры выкраивали на $\frac{1}{2}$ ее толщины в виде прямоугольника 5х6 мм основанием (короткой стороной) к лимбу. Глубокий склеральный лоскут прямоугольной

формы шириной 3-4 мм отсепаровывали под визуальным контролем таким образом, чтобы подлежащая склера имела минимальную толщину. При этом в процессе отсепаровки по направлению к лимбу удаляли наружную стенку Шлеммова канала. Затем формировали фильтрующую мембрану в соответствии с техникой непроникающей синустрабекулэктомии. Тракция глубокого склерального лоскута в сторону роговицы позволяет добиться расщепления корнеосклерального и корнеосклероувеального слоев трабекулярного аппарата вдоль линии, разделяющей зоны с волокнами различной направленности. Далее под воздействием тракции обнажали увеальный слой трабекулярного аппарата, кольцо Швальбе и периферия десцеметовой мембраны. С фильтрующей мембраны удаляли «полоску» оставшихся трабекул корнеосклерального и корнеосклероувеального слоев.

Следующим этапом выполняли расширение микрошпателем пространства между корнеосклероувеальными и увеальными трабекулами с формированием «тоннеля» вдоль пластов трабекул в меридиональную порцию цилиарной мышцы. Это достигается путем заведения инструмента под склеральную шпору со стороны фильтрующей мембраны и последующего продвижения его «на себя» с последовательными смещениями вправо и влево. Под склеральную шпору в образованный тоннель проводили нить 8-0, при помощи которой подшивали «крест-накрест» предварительно подготовленный коллагеновый дренаж. Использовали стойкий к биодеструкции коллагеновый дренаж Ксенопласт отечественного производства (Анисимова С.Ю. и др., 2005, 2011, 2015). Швы накладывали крест-накрест, одновременно фиксируя дренаж и подтягивая к нему склеральную шпору с корнеосклероувеальными трабекулами, благодаря чему происходит не только фиксация дренажа, но и расширение пространств между слоями трабекул (интертрабекулярных щелей). С наружной стороны (дальней от лимба) в глубоких слоях склеры, образующих ложе склерального лоскута, делали П-образную прорезь по контуру отсепарованного лоскута. При этом при выполнении части разреза, параллельной лимбу, лезвие направляли по касательной к поверхности глазного яблока в сторону экватора. Таким образом

формировали сообщение между интрасклеральной полостью и супрахориоидальным пространством.

В завершении операции при фиксации поверхностного склерального лоскута узловыми швами 8-0 оказывали давление на дренаж, который задним концом отжимает переднюю губу разреза, за счет чего последний постоянно находится в приоткрытом состоянии, обеспечивая поступление жидкости из интрасклеральной полости в супрахориоидальное пространство.

Группу сравнения составляли 4 глазных яблока, оперированные по методике непроникающей корнеосклеральной синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа под поверхностный склеральный лоскут без формирования «тоннеля» и применения описанной выше шовной фиксации, когда склеральный лоскут ушивали двумя узловыми швами.

После проведенного оперативного вмешательства на фоне продолжающейся перфузии выполняли ультразвуковую биомикроскопию зоны оперативного вмешательства. Затем перфузионную среду меняли на 10%-ный раствор формалина, перфузию продолжали в течение 1-2 часов, после чего глазное яблоко на 1 сутки полностью погружали в формалин для окончательной фиксации. Далее по обычным методикам проводили обезвоживание в спиртах, заключение в парафин и целлоидин, изготовление и окраску сагиттальных срезов. На полученных препаратах изучали дренажную зону, цилиарную мышцу, супрахориоидальное пространство.

2.2. Материал и методы клинических исследований

2.2.1. Материал и методы, использованные при разработке модифицированного способа клинического измерения увеосклерального оттока

Модификация способа клинического измерения увеосклерального оттока состояла в использовании серийно выпускаемого вакуумного устройства Patient Interface Clip вместо перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины. Вакуумное устройство существенно отличается от вакуум-

компрессионного кольца по своим геометрическим параметрам. Поскольку в предыдущих исследованиях было показано, что объем, который необходимо откачать для создания критического давления (75 мм рт. ст.), линейно зависит от объема вакуумной камеры (Тихомиров И.В. и др., 2016), то предлагавшийся математический алгоритм, описывающий расчет необходимого объема откачки воздуха, был скорректирован. Так, в формуле расчета, приводимой в исследованиях Столярова Г.М. и др. (2013, 2016), объем вакуумной камеры перилимбального вакуум-компрессионного кольца (0,7 мл) был заменен объемом вакуумной камеры устройства Patient Interface Clip (0,45 мл), измеренным при помощи заполнения ее жидкостью. Объем соединительных частей составил 0,2 мл (в предыдущей модификации 20 мл), радиус, толщина и высота большого кольца соответственно: 10,8 мм (12,75 мм), 0,5 мм (1,3 мм), 5,5 мм (7,0 мм); малого кольца – 7,7 мм (6,0 мм), 0,5 мм (0,8 мм), 2,5 мм (4,0 мм). Все эти параметры также были учтены при выполнении расчетов.

Для подтверждения произведенных расчетов проводили прямое измерение давления в вакуумной камере устройства Patient Interface Clip, размещенного на глазу пациента, при помощи вакуумметра ВПЗ-Уф (диапазоны измерений, кгс/см²: -1...0; класс точности – 1,5), подключенного при помощи переходника к системе, в которой создавалось разрежение.

Для сравнения точности измерений, выполненных при помощи используемого ранее перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины и вакуумного устройства Patient Interface Clip в условиях клинической практики были обследованы две группы пациентов, в каждой из которых измерение проводили двумя способами.

Первую группу обследованных составили 32 пациента в возрасте от 23 до 48 лет, проходивших плановый профилактический осмотр у офтальмолога. Они были объединены по возрасту в три подгруппы. 23-30 лет (3 женщины, 6 мужчин), 31 год – 40 лет (5 женщин, 7 мужчин), 41 год – 48 лет (6 женщин, 5 мужчин).

Всем им было проведено офтальмологическое обследование, включавшее: сбор жалоб и анамнеза, определение остроты зрения с коррекцией с помощью проектора знаков Huvitz CCP 3100 (Южная Корея) и набора очковых стекол Dong Yang STC-39D (Южная Корея), авторефракто-метрию 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).

Затем проводили стандартную тонографию при помощи тонографа ТНЦ-100 (Россия) с определением следующих показателей: истинного внутриглазного давления (P_o), коэффициента легкости оттока (C), и продукция водянистой влаги (F). Через 20-30 минут на глазное яблоко в положении лежа устанавливали устройство Patient Interface Clip производства Technolas Perfect Vision (Германия), соединенное со шприцем. При помощи шприца за счет откачивания объема воздуха, рассчитанного по алгоритму, описанному в главе IV, создавали вакуум в полости, образованной внутренней поверхностью устройства и поверхностью глазного яблока. В таком состоянии повторно проводили тонографию, по окончании которой поршень шприца, соединенного с устройством Patient Interface Clip, приводили в первоначальное положение, подавая воздух в полость между внутренней поверхностью устройства и глазным яблоком, за счет чего устройство могло быть свободно снято с глазного яблока.

Полученный в условиях вакуум-компрессии коэффициент легкости оттока обозначали как C_u (коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути). Затем рассчитывали увеосклеральный коэффициент K_u как отношение C_u к C . Последний определяли при стандартной тонографии до наложения вакуума. Также на фоне блокады эписклеральных венозных сосудов проводили динамическую контурную тонометрию тонометром Pascal.

На следующий день пациентов приглашали в то же время суток для повторного исследования увеосклерального оттока с использованием

перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины, предложенного на кафедре офтальмологии Омской государственной медицинской академии профессором О.И. Лебедевым и др. (Столяров Г.М. и др., 2011, Столяров Г.М., 2013), которое было любезно предоставлено разработчиками для сравнительного исследования.

Вторую группу обследованных составили 57 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой I-III стадий в возрасте от 46 до 74 лет, наблюдавшихся в Областном глаукомном центре ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерошевского». Внутриглазное давление у всех пациентов было компенсировано на фоне применения гипотензивных препаратов, снижающих продукцию внутриглазной влаги. Распределение пациентов второй группы по возрасту, стадиям глаукомы и виду получаемой терапии представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов с первичной открытоугольной глаукомой по возрасту, стадии глаукомы и виду терапии (n = 57)

Возраст	I стадия		II стадия		III стадия	
	бета-блокаторы	ИКА*	бета-блокаторы	ИКА	бета-блокаторы	ИКА
46-60	6	1	11	3	3	0
61-74	3	0	12	7	10	1

*ИКА – ингибиторы карбоангидразы.

Пациентам второй группы проводили офтальмологическое обследование, аналогичное, описанному для первой группы, а также сбор данных о соблюдении режима закапывания гипотензивных препаратов, компьютерную периметрию при помощи периметра Humphrey 750 (США), ОКТ диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки при помощи томографа OCT Spectralis Heidelberg Engineering (Германия).

2.2.2. Материал и методы исследования медикаментозной активации увеосклерального оттока

В исследовании приняли участие 189 пациентов (230 глаз) в возрасте от 46 до 74 лет с диагнозом «первичная открытоугольная I-IIIа глаукома», получавших различные виды гипотензивной терапии. Все пациенты наблюдались с первичной открытоугольной глаукомой в Областном глаукомном центре ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерошевского».

При включении в исследование собирали жалобы и анамнез (особое внимание уделяли стажу терапии каждым препаратом, соблюдению режима закапывания, наличию сопутствующих заболеваний). 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 бесконтактного пневмотонометра 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.

Общий срок наблюдения за пациентами составил от 3 до 5 лет. При проведении хирургического вмешательства на наблюдаемом глазу пациента исключали из исследования, вмешательство на парном глазу не считали критерием прекращения участия в исследовании.

В течение периода наблюдения контрольные визиты осуществлялись с периодичностью 1 раз в 3 месяца. На каждом визите выполняли определение остроты зрения с коррекцией, пневмотонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию. Один раз в 3-6 месяцев проводили углубленную диагностику,

включавшую дополнительно компьютерную периметрию и ОКТ, а также стандартную тонографию и тонографию на фоне блокированных эписклеральных венозных сосудов, как описано выше. В итоговый протокол вошли данные о пациентах, у которых ВГД не превышало целевой уровень, рекомендованный Национальным руководством по глаукоме для каждой стадии заболевания, на фоне проводимой терапии (без смены препарата или режима закапывания) в течение как минимум 2 лет и на протяжении этого отрезка времени 5 и более раз прошедших углубленную диагностику. В зависимости от вида получаемой терапии пациенты были объединены в пять групп: группа 1 – монотерапия бримонидином 0,15%, группа 2 – монотерапия тимололом 0,5%, группа 3 – монотерапия латанопростом 0,005%, группа 4 – терапия фиксированной комбинацией бринзоламид 1% / тимолол 0,5%, группа 5 – терапия фиксированной комбинацией латанопрост 0,005% / тимолол 0,5%. Распределение пациентов каждой группы по возрасту и стадиям глаукомы представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациентов пяти групп медикаментозной терапии по возрасту и стадиям глаукомы

№ группы	Количество пациентов глаз	I стадия		II стадия		III стадия	
		47-60 лет	61-74 года	47-60 лет	61-74 года	47-60 лет	61-74 года
1	27 (27)	11	12	3	1	-	-
2	39 (45)	6	3	11	12	3	10
3	43 (71)	11	10	17	23	2	8
4	23 (23)	5	3	6	9	-	-
5	57 (64)	6	9	15	23	-	11
Итого	189 (230)	39	37	48	66	5	29

Межгрупповые различия анализировали в пределах одной стадии заболевания по следующим признакам: возраст, центральная острота зрения с коррекцией, истинное внутриглазное давление, тонографический коэффициент

легкости оттока и коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути, увеосклеральный коэффициент, величина изменения периметрического индекса MD по данным статической компьютерной периметрии, изменение средней толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном и нижне-височном секторах по данным ОКТ. Эти признаки также использовали для внутригруппового корреляционного анализа.

2.2.3. Материал и методы исследования, использованные для оценки результатов лазерного лечения первичной открытоугольной глаукомы

В исследовании принял участие 41 пациент (41 глаз) в возрасте от 48 до 67 лет с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома I-II стадий», перенесших гипотензивное лазерное вмешательство – селективную лазерную трабекулопластику (СЛТ) на фоне предшествующей гипотензивной терапии. На момент принятия решения о проведении лазерного вмешательства 19 пациентов получали монотерапию тимололом 0,5%, 22 пациента получали монотерапию латанопростом 0,005%. Распределение пациентов по возрасту и стадиям глаукомы представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение пациентов, получавших лазерное лечение, по возрасту, стадиям глаукомы и виду монотерапии (тимолол 0,5% / латанопрост 0,005%)

Группа лазерного лечения	I стадия	II стадия	Итого
47-60 лет	9 (5/4)	13 (6/7)	22 (11/11)
61-74 года	9 (3/6)	10 (5/5)	19 (8/11)
Итого	18 (8/10)	23 (11/12)	41 (19/22)

Селективную лазерную трабекулопластику выполняли на лазерной установке Ellex Tango (США). Параметры воздействия: Nd:YAG с двойной частотой, длина волны 532 нм, размер пятна 400 мкм, длительность импульса 3 нс; импульсы наносили по окружности 270°, не перекрывая друг друга.

Всем пациентам до операции были проведены: авторефрактометрия, визометрия, пневмотонометрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия, компьютерная периметрия, ОКТ, тонометрия, тонография с исследованием на фоне заблокированных эписклеральных венозных сосудов.

Контрольный осмотр проводили на следующий день после вмешательства, через 1 неделю и 1 месяц после операции. Последующие осмотры – через 3 и 6 месяцев после операции, затем 2 раза в год. Они включали визометрию и авторефрактометрию, бимикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию, тонометрию, компьютерную периметрию, ОКТ, а также тонографический метод количественной оценки увеосклерального оттока с определением коэффициента легкости оттока и коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути, который был описан выше. Общий срок послеоперационного наблюдения составил от 12 до 22 месяцев. Отдаленные результаты оценивали через 12 месяцев после операции. Отмечали количество гипотензивных препаратов, используемых пациентом до и после лазерного вмешательства. В динамике контролировали величину изменения периметрического индекса MD по данным статической компьютерной периметрии. Морфометрически оценивали изменение средней толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном и нижне-височном секторах по данным ОКТ.

2.2.4. Материал и методы исследования хирургической активации увеосклерального оттока

В сравнительном исследовании хирургической активации увеосклерального оттока приняли участие 192 пациента (192 глаза) с первичной открытоугольной глаукомой I-III стадий в возрасте от 48 до 79 лет. Все пациенты были оперированы в ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского» с 2007 по 2012 год.

Основную группу составили 98 пациентов (98 глаз), контрольную группу – 94 пациента (94 глаза). Критерием включения в исследование явилось перенесенное единственное гипотензивное хирургическое вмешательство

непроникающего типа, выполненное по поводу некомпенсированной ПОУГ со сроком послеоперационного наблюдения не менее 2,5 лет (30 месяцев). Критерием исключения из исследования являлось наличие сопутствующей офтальмопатологии (за исключением изменений оптических сред, не ограничивающих возможности офтальмоскопии, артефакции при условии расположения ИОЛ в капсульной сумке), а также выраженной соматической патологии. Распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту и стадиям глаукомы представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту и стадиям глаукомы

Основная группа / контрольная группа	I стадия	II стадия	III стадия	Итого
48-60 лет	13/12	14/14	1/1	28/27
61 год – 79 лет	13/12	44/42	13/13	70/67
Итого	26/24	58/56	14/14	98/94

Пациентов основной группы оперировали методом непроникающей корнеосклеральной синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа с активацией увеосклерального оттока. После разреза конъюнктивы в 7-8 мм от лимба поверхностный лоскут склеры выкраивали на $\frac{1}{2}$ ее толщины в виде прямоугольника размером 5×6 мм основанием (короткой стороной) к лимбу. Глубокий склеральный лоскут прямоугольной формы шириной 3-4 мм отсепаровывали под визуальным контролем так, чтобы подлежащая склера имела минимальную толщину. При этом в процессе отсепаровки по направлению к лимбу удаляли наружную стенку Шлеммова канала и формировали фильтрующую мембрану в соответствии с техникой непроникающей синустрабекулэктомии. Тракция глубокого склерального лоскута в сторону роговицы позволяла добиться расщепления корнеосклерального и корнеосклероувеального слоев трабекулярного аппарата вдоль линии,

разделяющей зоны с волокнами различной направленности. Далее под воздействием тракции обнажали увеальный слой трабекулярного аппарата, кольцо Швальбе и периферию десцеметовой оболочки. С фильтрующей мембраны удаляли трабекулы корнеосклерального и корнеосклероувеального слоев.

Затем микрошпателем выполняли расширение пространств между корнеосклероувеальными и увеальными трабекулами с формированием «тоннеля» вдоль пластов трабекул в меридиональную порцию цилиарной мышцы. Под склеральную шпору в образованный тоннель проводили полипропиленовую нить 10-0, при помощи которой подшивали «крест-накрест» предварительно подготовленный стойкий к биодеструкции коллагеновый дренаж («Трансконтакт», Россия). С наружной стороны (дальней от лимба) в глубоких слоях склеры, образующих ложе склерального лоскута, делали П-образную прорезь по контуру отсепарованного лоскута. При этом при выполнении части разреза, параллельной лимбу, лезвие направляли по касательной к поверхности глазного яблока в сторону экватора, что позволяло сформировать сообщение между интрасклеральной полостью и супрахориоидальным пространством.

В завершении операции при фиксации поверхностного склерального лоскута узловыми швами 8-0 оказывали давление на дренаж, который задним концом отжимал переднюю губу разреза, за счет чего последний постоянно находился в приоткрытом состоянии, обеспечивая поступление жидкости из интрасклеральной полости в супрахориоидальное пространство. На конъюнктиву всем пациентам накладывали непрерывный шов 10-0.

Пациентов контрольной группы оперировали методом непроникающей корнеосклеральной синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа под поверхностный склеральный лоскут без формирования «тоннеля» и применения описанной выше шовной фиксации, когда склеральный лоскут ушивали двумя узловыми швами. Разрез конъюнктивы также располагали в 7-8 мм от лимба, размеры и техника выкраивания поверхностного и глубокого склеральных лоскутов были идентичными предыдущему вмешательству.

Пациенты обеих групп не имели в анамнезе гипотензивного хирургического вмешательства на наблюдаемом глазу.

Всем пациентам как основной, так и контрольной групп при поступлении в стационар до операции были проведены: авторефрактометрия, визометрия, пневмотонометрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмо-скопия с линзой 78 дптр, компьютерная периметрия, ОКТ, тонометрия, тонография. В раннем послеоперационном периоде выполняли биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию, ОКТ зоны операции при помощи оптического когерентного томографа переднего отрезка глаза Casia SS-1000 (Tomey Corporation, Япония), при наличии выраженной гипотонии также проводили ультразвуковое исследование заднего отрезка глаза на предмет выявления отслойки сосудистой оболочки.

Контрольный осмотр осуществляли через 2 недели и 1 месяц после операции, при необходимости на основании тонометрии, гониоскопии и биомикроскопии принимали решение о проведении YAG-лазерной десцеметогониопунктуры. Последующие осмотры проводили через 3 и 6 месяцев после операции, затем 2 раза в год (через 12, 18, 24 и 30 месяцев после операции при соблюдении отклонений в рамках интервалов, рекомендованных в качестве предпочтительных Всемирной глаукомной ассоциацией). Они включали: визометрию, авторефрактометрию, бимикро-скопию, гониоскопию, офтальмоскопию, тонометрию, компьютерную периметрию, ОКТ, а также ультразвуковую биомикроскопию на приборе VuMAX Sonomed (США) по показаниям. К стандартному обследованию в сроки от 3 месяцев после операции был добавлен метод количественной оценки увеосклерального оттока с определением коэффициента легкости оттока и коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути, который был описан выше, а также динамическая контурная тонометрия тонометром Pascal.

Общий срок послеоперационного наблюдения составил от 30 до 48 месяцев. Отдаленные результаты оценивали в обеих группах через 30 месяцев после операции. В соответствии с рекомендациями Всемирной глаукомной ассоциации,

критерием успеха гипотензивной операции считали уровень истинного ВГД 18 мм рт. ст. и ниже. Также были учтены уровни целевого давления и степень его снижения от исходного для различных стадий глаукомы. В случае если компенсация достигалась без применения гипотензивных препаратов, ее расценивали как полный успех (complete success). Проведенная в различные сроки после операции YAG-лазерная десцеметогониопунктура не исключала полного успеха операции. Если для компенсации офтальмотонуса требовалось использование гипотензивных капель, то учитывали количество используемых медикаментов (в том числе действующих веществ в составе фиксированных комбинаций). Такое состояние расценивали как частичный (квалификационный) успех хирургического вмешательства (qualified success). Также отмечали количество гипотензивных препаратов, используемых пациентом до операции. Динамику зрительных функций оценивали по величине изменения периметрического индекса MD, который продемонстрировал высокую информативность в ходе многоцентровых исследований (Kim J. et al., 2004). В соответствии с рекомендациями Всемирной глаукомной ассоциации значение индекса MD не превышало -15 дБ у подавляющего большинства пациентов. Динамику морфометрических показателей оценивали по величине изменения средней толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном и нижне-височном секторах по данным ОКТ.

2.2.5. Материал и методы исследования, использованные для оценки результатов лечения первичной открытоугольной глаукомы с использованием предлагаемого алгоритма

В исследовании приняли участие 156 пациентов (156 глаз) в возрасте от 51 года до 70 лет с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома I-III стадий», находившиеся под наблюдением в Областном глаукомном центре ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского» в течение 36 месяцев. Основную группу составил 71 пациент (71 глаз), чье лечение проводили в соответствии с предлагаемым в данной работе алгоритмом, контрольную группу – 85 пациентов (85 глаз), у которых целевой

уровень ВГД был достигнут при лечении по существующим рекомендациям. Распределение пациентов обеих групп по возрасту и стадиям заболевания представлено в таблице 5, по видам лечения и стадиям ПОУГ – в таблице 6.

Таблица 5. Распределение пациентов, получавших лечение в соответствии с предлагаемым алгоритмом и со стандартными рекомендациями, по возрасту и стадиям глаукомы

Группа	Возраст	I стадия	II стадия	III стадия	Итого
Основная	51-60	13	15	6	34
	61-70	10	18	9	37
	Всего	23	33	15	71
Контрольная	51-60	14	16	6	37
	61-70	12	22	15	48
	Всего	26	38	21	85
Итого		49	71	36	156

Таблица 6. Распределение пациентов, получавших лечение в соответствии с предлагаемым алгоритмом и со стандартными рекомендациями, по видам лечения

Группа	Возраст	I стадия	II стадия	III стадия	Итого
Основная	Комбинированная терапия	12	8	4	24
	Лазерное лечение	8	18	4	30
	Хирургическое лечение	3	7	7	17
	Всего	23	33	15	71
Контрольная	Комбинированная терапия	13	12	3	28
	Лазерное лечение	9	17	6	32
	Хирургическое лечение	4	9	12	25
	Всего	26	38	21	85
Итого		49	71	36	156

В течение периода наблюдения у каждого пациента хотя бы однократно происходил переход с одного вида гипотензивного лечения на другой (от монотерапии к комбинированной терапии, от терапии к лазерному или хирургическому лечению), что позволяло достичь целевого уровня ВГД. Обязательным условием включения в исследование было своевременное принятие решения о смене вида лечения, которое происходило в течение 7-14 дней с момента выявления признаков его недостаточной эффективности.

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 бесконтактного пневмотонометра 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), тоногра-фию при помощи тонографа ТНЦ-100 (Россия) в стандартных условиях, а также на фоне блокированных при помощи устройства Patient Interface Clip эписклеральных венозных сосудов. Для углубленного обследования проводили: компьютерную периметрию при помощи периметра Humphrey 750 (США), ОКТ диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки при помощи томографа OCT Spectralis Heidelberg Engineering (Германия).

2.3. Материал и методы статистической обработки результатов исследований

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc.), SPSS Statistics (IBM). Характер распределения исследуемых признаков оценивали при помощи метода проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемых выборок к

нормальному распределению при помощи критерия Колмогорова-Смирнова и критерия χ^2 . В зависимости от полученных результатов, а также от численности групп, для оценки значимости межгрупповых различий использовали критерий Student или непараметрический критерий Mann-Whitney и Wilcoxon. Для оценки согласованности измерений, выполненных различными способами, применяли метод Bland-Altman. Оценивали систематическое расхождение и степень разброса результатов на основе построения графика «разность-среднее». Корреляционный анализ проводили путем вычисления коэффициента корреляции Pearson и коэффициента ранговой корреляции Spearman. Графическое оформление результатов исследований выполнено при помощи графического пакета программы STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc.).

При оценке результатов хирургического лечения, а также эффективности предлагаемого алгоритма рассчитывали ключевые показатели, принятые в доказательной медицине (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012). Использовали статистический анализ четырехпольных таблиц, которые позволяли вычислять относительные показатели и их доверительные интервалы. Статистическую значимость различий в двух группах обследуемых определяли при помощи критерия χ^2 с поправкой Йетса. Таблица сопряженности (таблица 7), в которую вносили данные о возможных неблагоприятных исходах, свидетельствующих о недостаточной эффективности проводимого лечения, выглядела следующим образом:

Таблица 7. Таблица сопряженности

Группы	Исследуемый эффект (исход), случаи недостаточной эффективности		
	есть	нет	всего
Основная	A	B	A + B
Контрольная	C	D	C + D

После построения таблицы сопряженности на ее основании рассчитывали ключевые показатели:

ЧИЛ – частота исходов в группе лечения $A / (A + B)$.

ЧИК – частота исходов в группе контроля $C / (C + D)$.

СОР (снижение относительного риска) – относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в изучаемой группе по сравнению с контрольной группой, рассчитываемое как $(ЧИЛ - ЧИК) / ЧИК$.

Значения более 50% всегда соответствуют клинически значимому эффекту, от 25 до 50% – очень часто соответствуют клинически значимому эффекту, приводится вместе с 95% доверительным интервалом (ДИ).

САР (снижение абсолютного риска) – абсолютная арифметическая разница между частотой неблагоприятных исходов в группах лечения и контроля, рассчитываемое как $ЧИЛ - ЧИК$.

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного. Рассчитывалось как $1 / САР$.

ОШ – отношение шансов показывает, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в основной группе выше (или ниже), чем в контрольной $(A/B)/(C/D)$. Значения ОШ от 0 до 1 соответствовало снижению риска, более 1 – его увеличению. ОШ равное 1, означает отсутствие эффекта.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДОНОРСКИХ ГЛАЗ

3.1. Результаты первой серии экспериментов

Перфузия передней камеры 10 глазных яблок 5%-ной суспензией черной туши в сбалансированном солевом растворе осуществлялась через тоннельный разрез роговицы при помощи катетера для внутривенных инфузий. На фоне перфузии выполняли вскрытие супрахориоидального пространства путем рассечения склеры коротким радиальным надрезом в проекции цилиарного тела. При этом в разрез выделялось незначительное количество прозрачной жидкости, после чего в нем показывались глубже лежащие структуры в виде выбухающего тонкостенного пузырька, заполненного окрашенной тушью жидкостью. Несмотря на продолжающуюся перфузию, стенка пузырька оставалась непроницаемой для окрашенной жидкости. Лишь после ее вскрытия точечным надрезом стал наблюдаться интенсивный ток окрашенной тушью жидкости (рисунок 1А-Г), который вначале осуществлялся отдельными каплями, а затем стал непрерывным. Такая картина наблюдалась во всех 10 экспериментах.

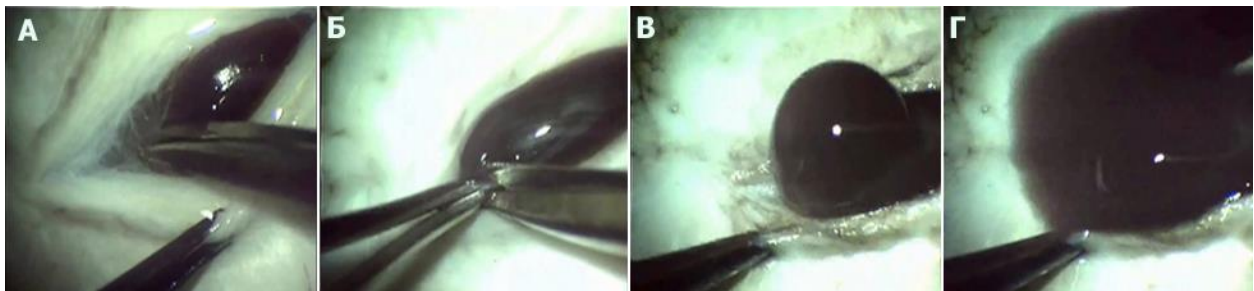


Рисунок 1. Ход эксперимента: А – вскрытие супрахориоидального пространства с выделением небольшого количества прозрачной жидкости; Б – выбухание в разрез непроницаемой для окрашенной жидкости тонкостенной «оболочки» и момент ее вскрытия; В – выделение в разрез перфузионной среды каплями; Г – ток окрашенной жидкости

После замены перфузионной среды на сбалансированный солевой раствор и появления в разрезе прозрачной жидкости на 5 глазных яблоках была вскрыта

передняя камера, удалена склера и обнажена поверхность цилиарного тела. Отмечено интенсивное прокрашивание тушью трабекулярного аппарата и Шлеммова канала (рисунок 2А). Затем при помощи микрохирургической техники осуществляли расслоение трабекулярного аппарата практически без применения режущих инструментов, преимущественно за счёт естественного разделения тканей по ходу волокон. При этом визуализировалось интенсивное прокрашивание тушью корнеосклероувеальных слоев трабекулярного аппарата (рисунок 2Б). Прилежащая часть цилиарной мышцы также содержала тушь в виде множественных штрихов меридионального направления (рисунок 2В). Строма радужки, ее корень и десцеметова мембрана не содержали частиц туши (рисунок 2Г).

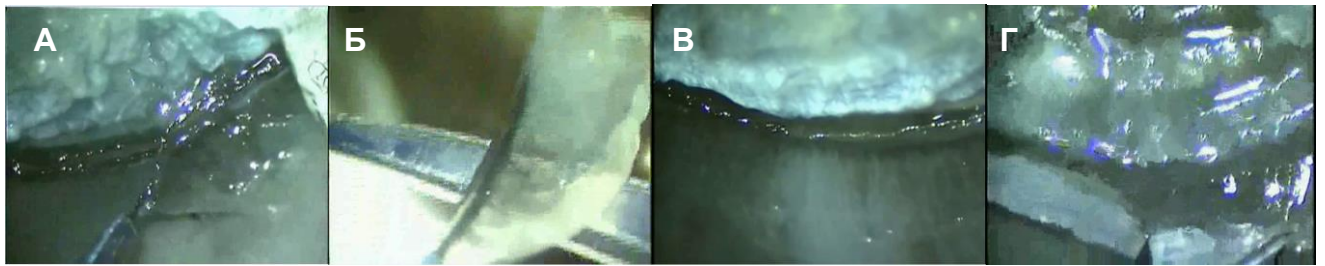


Рисунок 2. Результаты микропрепаровки дренажной зоны: А – интенсивное прокрашивание тушью трабекулярного аппарата и Шлеммова канала; Б – скопление туши в корнеосклероувеальных слоях трабекулярного аппарата; В – тушь в виде штрихов меридионального направления в цилиарной мышце; Г – корень радужки, не содержащий частиц туши

При гистологическом исследовании 5 глазных яблок, не подвергавшихся микропрепаровке, на меридиональных срезах получена следующая картина распределения частиц туши (рисунок 3). Тушь, поступавшая из передней камеры глаза, обнаружена в трабекулярном аппарате, Шлеммовом канале, пространствах между пучками миоцитов цилиарной мышцы. Наиболее интенсивное скопление частиц красителя отмечено в области юкста-каналикулярного слоя внутренней стенки Шлеммова канала, что соответствует направлению движения туши из передней камеры через трабекулы по синусному пути оттока в Шлеммов канал. Частицы туши в небольшом количестве обнаружены также в коллекторных

канальцах. Ни десцеметова мембрана, ни корень радужки частиц туши не содержали.

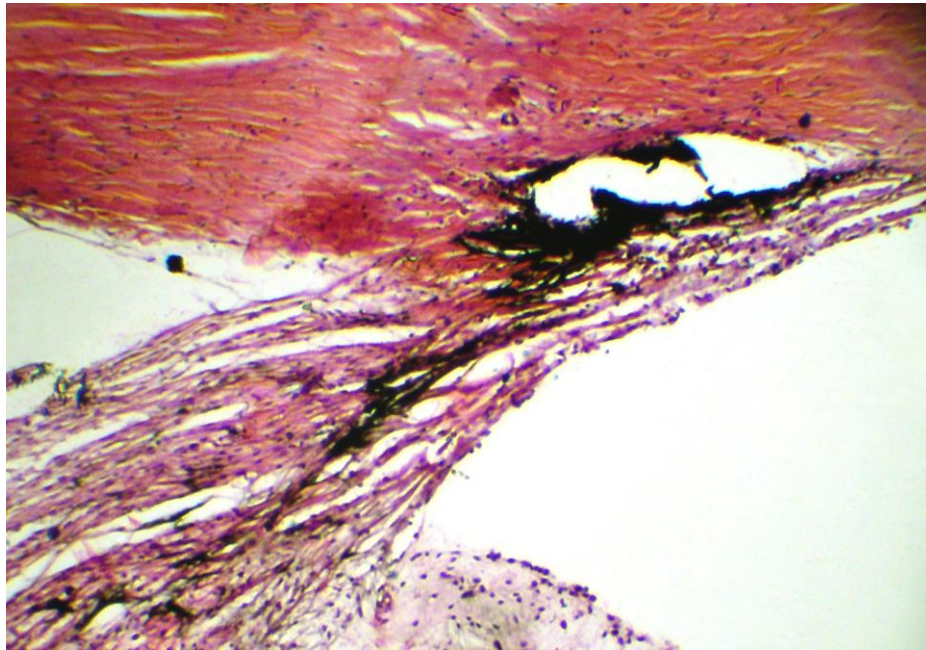


Рисунок 3. Распределение частиц туши в дренажной системе глаза на меридиональном срезе. Окраска гематоксилином-эозином, объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$

При более детальном анализе отмечено, что тушь содержится в увеальных слоях трабекулярного аппарата (корнеосклероувеальный и собственно увеальный слои по А.В. Золотареву). На рисунке 3 хорошо заметно, что распределение частиц красителя в этих двух слоях существенно различается. В корнеосклероувеальном слое частицы красителя образовывали скопление в зоне, прилежащей к склеральной шпоре, не распространяясь далее в сторону цилиарной мышцы. Что же касается увеального слоя, то здесь частицы туши располагались в виде непрерывной дорожки, уходящей вдоль пластов трабекул кзади в цилиарную мышцу. Увеальные слои трабекулярного аппарата не только составляют основной объем трабекулярной сети, но и являются непосредственным продолжением сухожилий цилиарной мышцы. Причем если в корнеосклероувеальном слое четко выявляются волокна, связывающие пучки мышцы со склеральной шпорой и проходящие сквозь шпору в трабекулы, то в собственно увеальном слое пучки радиальной порции цилиарной мышцы, веерообразно расходящиеся кзади, переходят непосредственно в трабекулы. Поскольку большая часть трабекул

является продолжением пучков цилиарной мышцы в направлении кольца Швальбе и глубоких слоев стромы роговицы, щели между трабекулярными пластинами своим непосредственным продолжением имеют пространства между волокнами цилиарной мышцы. И если в корнеосклероувеальном слое входящие в его состав волокна склеральной шпоры препятствуют продвижению частиц красителя кзади в пространства между пучками цилиарной мышцы, то в собственно увеальном слое это движение осуществляется беспрепятственно, демонстрируя на гистологических препаратах распределение туши в виде «дорожки».

Таким образом, распределение частиц туши, показанное в ходе микроанатомической препаровки и гистологического исследования в первой серии экспериментов, продемонстрировало два возможных направления движения. Часть жидкости из передней камеры поступала через трабекулярную сеть в Шлеммов канал. Вторая часть, распространяясь вдоль увеальных слоев трабекулярной сети, поступала в цилиарную мышцу, т.е. двигалась по увеосклеральному пути. Причем если распространение туши из передней камеры в пространства между волокнами цилиарной мышцы в склероувеальном слое прерывалось входящей в его состав склеральной шпорой, то увеальный слой содержал частички туши в виде непрерывной «дорожки» на всем протяжении, включая соответствующую порцию цилиарной мышцы.

3.2. Результаты второй серии экспериментов

Моделирование перфузии цилиарной мышцы было выполнено на 8 глазных яблоках. После вскрытия супрацилиарного и супрахориоидального пространства путем иссечения прямоугольного лоскута склеры на фоне перфузии цилиарной мышцы, осуществляемой при помощи иглы 29 G, введенной в слои цилиарной мышцы, визуализировалась наружная поверхность цилиарной мышцы и плоской части цилиарного тела, кзади переходящая в супрахориоидею (рисунок 4А, Б).

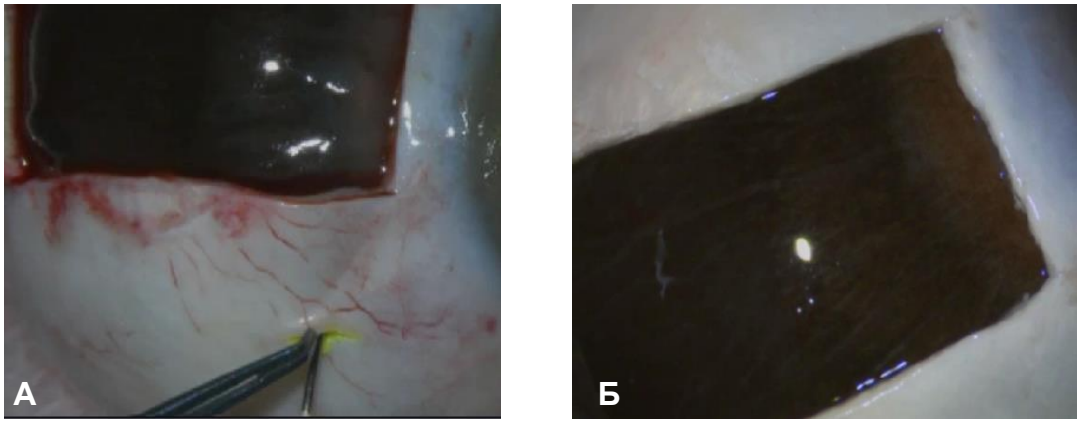


Рисунок 4. Перфузия цилиарной мышцы: А – игла 29 G, введенная через склеру в слой цилиарной мышцы, соединенная с инфузионной системой; Б – наружная поверхность цилиарного тела и супрахориоидеи

Просачивание жидкости на поверхность цилиарного тела наблюдалось только в области заднего края цилиарной мышцы. Поверхностные слои цилиарной мышцы, как и в первой серии экспериментов, оказались непроницаемыми для жидкости, поступающей в пространства между ее пучками. В связи с темной окраской перфузионной среды (суспензия черной туши использовалась в качестве перфузионной среды на 4 глазных яблоках) просачивание жидкости у заднего края цилиарной мышцы визуализировалось недостаточно четко. Поэтому еще 4 глазных яблока подверглись перфузии цилиарной мышцы раствором флюоресцеина, наблюдение поверхности цилиарного тела проводили с использованием синего светофильтра операционного микроскопа (рисунок 5А-Г).

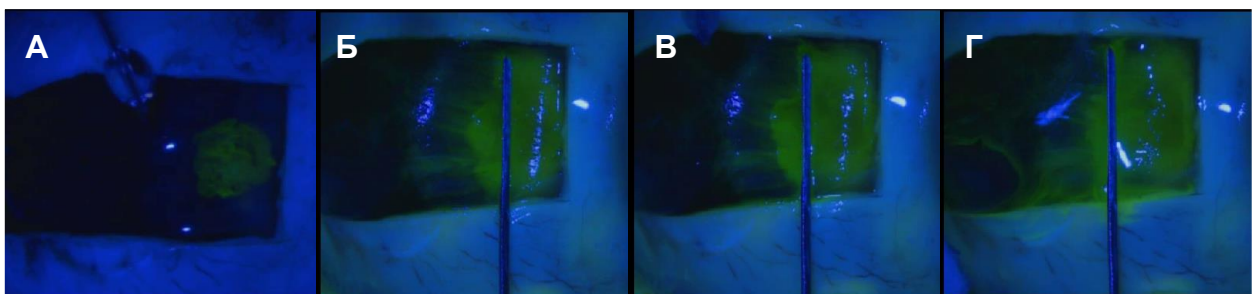


Рисунок 5. Ход эксперимента: А – введение флюоресцеина в пространства между пучками цилиарной мышцы, где он накапливается в виде пятна; Б, В – просачивание флюоресцеина в области заднего края цилиарной мышцы при надавливании микрошпателем на фоне продолжающейся перфузии; Г – распространение просочившегося в области заднего края цилиарной мышцы флюоресцеина по поверхности цилиарного тела

Просачивание флюоресцеина в области заднего края цилиарной мышцы и его распространение по поверхности цилиарного тела было хорошо заметно и усиливалось при легком надавливании шпателем на поверхность цилиарной мышцы. Продолжающаяся перфузия на всех 8 глазных яблоках ни разу не привела к просачиванию какого-либо количества жидкости через плотные поверхностные слои цилиарной мышцы в супрацилиарное пространство. При этом окрашенная жидкость визуализировалась сквозь поверхностные слои цилиарной мышцы, как и в первой серии экспериментов. Также ни в одном из 8 экспериментов не было отмечено ретроградного поступления окрашенной перфузионной среды из пространств между пучками цилиарной мышцы в переднюю камеру глаза.

При последующем гистологическом исследовании 4 глазных яблок, в которых перфузия осуществлялась суспензией туши, сагиттальные срезы были выполнены в области цилиарной мышцы и прилежащей к ней склеры (на участках, где склера была сохранена). Помимо частиц красителя, обнаруженных в пространствах между пучками миоцитов цилиарной мышцы, особое внимание уделялось строению ее наружных слоев (рисунок 6А, Б). В ходе гистологического исследования в области наружных пучков цилиарной мышцы не было обнаружено структур, которые могли бы формировать некую оболочку по типу фасции, обеспечивающей непроницаемость для влаги. Однако обращало на себя внимание несколько иное строение супрахориоидеи по сравнению с другими отделами, расположенными кзади от поверхности цилиарной мышцы. Так, волокна супрахориоидеи и поверхностные соединительнотканые волокна цилиарной мышцы были переплетены и плотно связаны между собой множеством коротких перемычек, между которыми не было обнаружено частиц туши, однако располагались характерные для супрахориоидеи пигментированные хроматофоры.

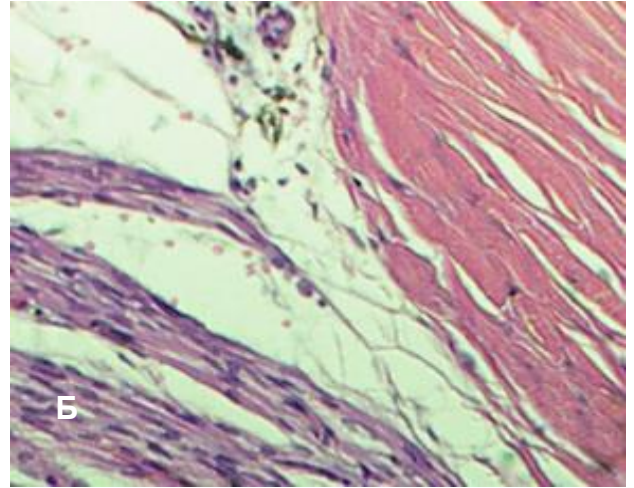
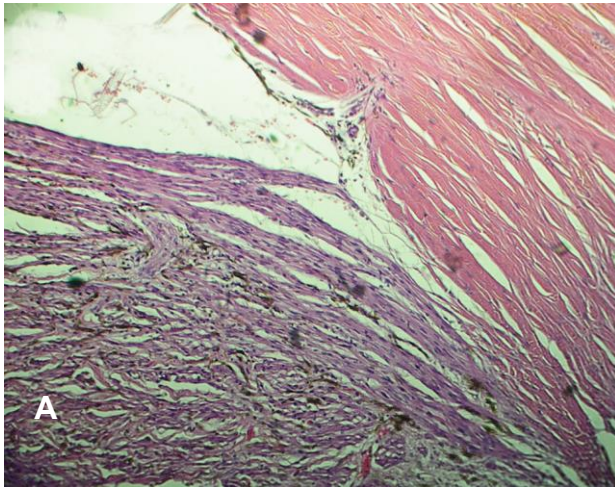


Рисунок 6. Наружные пучки миоцитов цилиарной мышцы, пластинки супрахориоидеи и прилегающий участок склеры. Окраска гематоксилином-эозином: А – объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$; Б – объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$

Также на большом увеличении можно было наблюдать ядра эндотелиоцитов, характерные для супрахориоидальных пластин (см. рисунок 6Б). Интересно, что у места входа в эмиссарий переплетение соединительнотканых волокон цилиарной мышцы и волокон пластинок супрахориоидеи остается плотным, фактически распространяясь в область эмиссария, которая при этом не содержит частиц туши (см. рисунок 6А, Б). Такая картина соответствует наблюдению в операционный микроскоп, когда продолжающаяся перфузия полостей цилиарной мышцы не приводила к появлению окрашенной перфузионной среды на поверхности склеры в области выхода трансклеральных сосудов в проекции цилиарной мышцы.

Таким образом, результаты второй серии экспериментов демонстрируют непроницаемость поверхностных слоев цилиарной мышцы для перфузионной среды. Супрацилиарное пространство представляется при этом не объемным резервуаром для жидкости, а местом плотного смыкания поверхностных слоев цилиарной мышцы, структур, принадлежащих морфологически к супрахориоидеи, и внутренних слоев склеры, куда не попадает жидкость, оказавшаяся в пространствах между пучками цилиарной мышцы. Даже при нарушении части описанных анатомических связей между соединительноткаными волокнами цилиарной мышцы, структурами супрахориоидеи и склерой в результате

отделения участка склеры при вскрытии супрацилиарного пространства сохраняется свойство поверхностных слоев цилиарной мышцы не пропускать в супрацилиарное пространство находящуюся в ее полостях жидкость. Поэтому участие супрацилиарного пространства в проведении жидкости по увеосклеральному пути оттока в естественных условиях представляется сомнительным. На основании всего сказанного значительный интерес представляет экспериментальное исследование супрахориоидеи, которому было решено посвятить отдельную серию экспериментов.

3.3. Результаты третьей серии экспериментов

В третьей серии экспериментов при перфузии супрахориоидального пространства 4 изолированных глазных яблок со стороны культы зрительного нерва 5%-ной суспензией туши в сбалансированном солевом растворе было отмечено заполнение перфузионной средой супрахориоидального пространства до экваториальной области, больше на стороне введения туши. Длительность перфузии составила 1,5 часа. По завершении перфузии хорошо визуализировалось прокрашивание склеры у мест выхода и по ходу трансклеральных сосудов в области экватора и заднего полюса глазного яблока (рисунок 7). Последующее гистологическое исследование, выполненное на всех глазных яблоках, позволило обнаружить скопление частиц туши в области супрахориоидального пространства у внутренней поверхности склеры, а также в самой склере в эмиссариях задних коротких цилиарных артерий вокруг сосудов (рисунок 8).

В области головки зрительного нерва не было выявлено признаков выхода жидкости из полости глазного яблока по каким-либо щелям, порам или сосудам. Ни в одном случае не было отмечено поступления туши в пространства между пучками миоцитов цилиарной мышцы, трабекулярный аппарат или переднюю камеру глаза. Частишки туши также не обнаруживались в супрацилиарном пространстве.

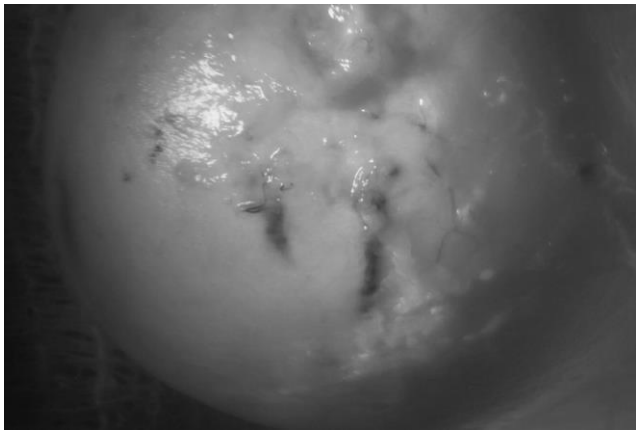


Рисунок 7. Видимое скопление частиц туши в области места выхода и вдоль задних коротких цилиарных артерий и вортикозных вен

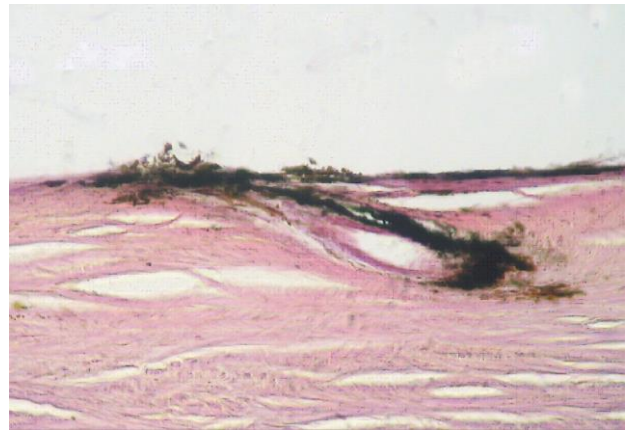


Рисунок 8. Скопление частиц туши в паравазальном пространстве задней короткой цилиарной артерии. Окраска гематоксилином-эозином. Объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$

Таким образом, супрахориоидальное пространство представляет собой резервуар, значительный по своему потенциальному объему, в который может поступать жидкость, выводящаяся по увеосклеральному пути оттока. Из супрахориоидального пространства основная часть жидкости выводится через паравазальные пространства трансклеральных сосудов за пределы глазного яблока. То обстоятельство, что ретроградное заполнение перфузионной средой супрахориоидального пространства происходило в зоне экватора и в задних его отделах, свидетельствует также об отсутствии клапанных механизмов регуляции направленного тока жидкости в этих отделах. При этом значительное количество трансклеральных сосудов и нервов в данной области позволяет при необходимости обеспечить сброс жидкости по паравазальным пространствам. Подобной картины не наблюдается кпереди от экваториальной области, что позволяет предполагать наличие механизма, обеспечивающего поступательное движение влаги в ней от цилиарной мышцы к области экватора. Изучению этого механизма посвящена следующая серия экспериментов. Отсутствие ретроградного заполнения перфузионной средой супрацилиарного пространства согласуется с данными, полученными в предыдущей серии экспериментов и описанными выше.

3.4. Результаты четвертой серии экспериментов

Четвертую серию экспериментов проводили на 6 изолированных глазных яблоках с целью изучения супрахориоидеи, которая, как предполагалось на основании ранее полученных данных, благодаря своему расположению и, возможно, строению, может принимать участие в оттоке жидкости по увеосклеральному пути.

При бережном отделении прямоугольного участка склеры шириной 6-7 мм и протяженностью от заднего края склеральной шпоры, которая служила визуальным ориентиром, до заднего полюса глаза обнажали поверхность цилиарного тела и собственно сосудистой оболочки, покрытую нежной пленчатой «вуалью», содержащей множество частиц пигмента. При наблюдении за этой пленчатой структурой в ирригационном потоке жидкости (сбалансированный солевой раствор) при помощи операционного микроскопа было отмечено, что при направлении ирригации от лимба к заднему полюсу глаза полупрозрачная «вуаль» прилежала к поверхности цилиарного тела и сосудистой оболочки. При смене направления ирригации на противоположное (от заднего полюса глаза к лимбу) она, напротив, раздувалась в виде прозрачных парусов, образующих на поверхности некое подобие больших плоских пузырей. Данную картину наблюдали во всех экспериментах на 6 глазных яблоках.

Видеорегистрацию проводили при помощи камеры операционного микроскопа в 3D режиме, поскольку обычный режим съемки не позволял в должной степени передать объемную картину, наблюдаемую в окуляры. Для регистрации состояния супрахориоидеи при разнонаправленной ирригации использовали ОКТ (рисунок 9А, Б).

При ирригации от лимба (Л) к заднему полюсу глаза на томограмме виден ровный контур поверхности сосудистой оболочки, лишь в одном месте наблюдается «торчащий» участок супрахориоидеи, появление которого, вероятнее всего, связано с невозможностью обеспечить равномерный поток ирригации вдоль всей поверхности обнаженной сосудистой оболочки (см. рисунок 9А). При ирригации к лимбу происходит подъем супрахориоидальных

пластин, благодаря которому становится хорошо заметным их расположение: это параллельные пластинки, отходящие от сосудистой оболочки в области заднего края цилиарной мышцы по направлению изнутри кнаружи спереди назад (см. рисунок 9 Б). Визуально количество пластин можно оценить лишь очень приблизительно как 5-10.

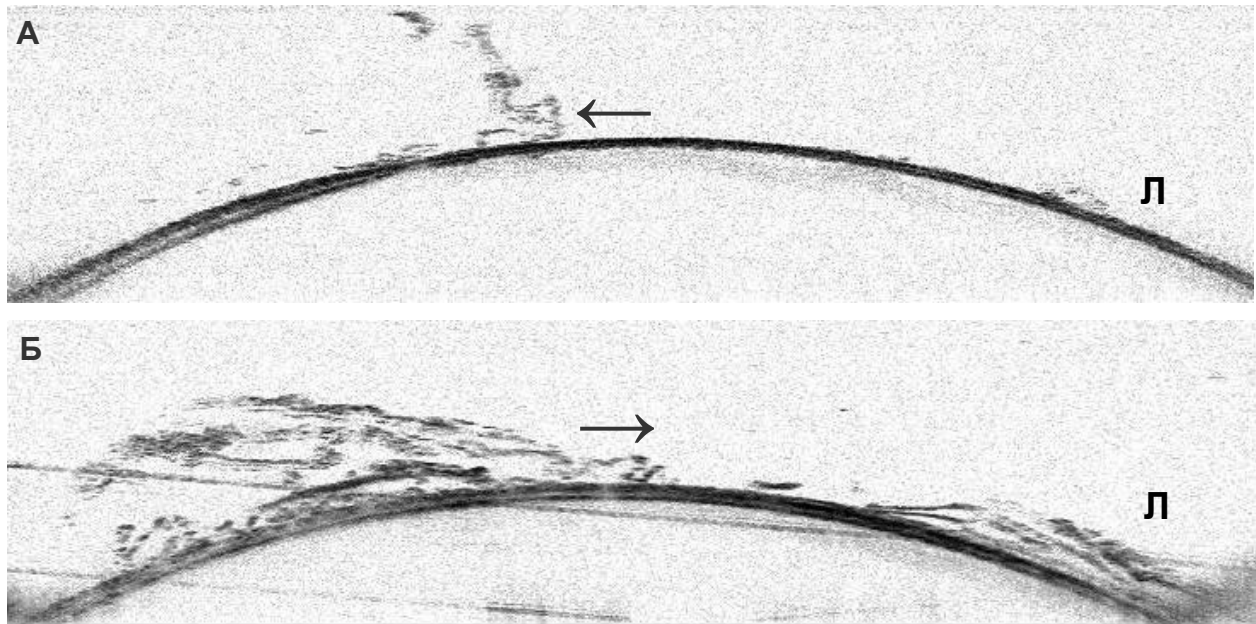


Рисунок 9. Томограммы поверхности сосудистой оболочки с расположенной над ней супрахориоидеей при различном направлении ирригации (сагиттальный срез): А – ирригация осуществляется от лимба (Л) к заднему полюсу глаза (направление указано стрелкой); Б – ирригация осуществляется от заднего полюса глаза к лимбу (Л) (направление указано стрелкой)

Такая картина полностью соответствует описанию супрахориоидеи, данному М. Зальцманом (1913). Сопротивление току жидкости, которое наблюдается при ирригации от заднего полюса глаза по направлению к лимбу, по-видимому, играет роль в осуществлении движения жидкости в супрахориоидальном пространстве, которое происходит однонаправлено спереди назад. Косвенно это подтверждается тем обстоятельством, что подобное многослойное упорядоченное строение супрахориоидеи имеет преимущественно на участке от заднего края цилиарной мышцы до экваториальной области. На других участках получить подобную картину в ходе эксперимента не удалось.

На 3 глазных яблоках после иссечения супрахориоидеи на возможно большем протяжении изготавливали плоскостные препараты. Световая микроскопия плоскостных препаратов отдельных пластин супрахориоидеи позволила детализировать их структуру (рисунок 10). Тончайшая пленка, образующая каждую пластину, имеет множество отверстий. Помимо значительного количества соединительнотканых волокон она содержит скопления пигмента в виде крупных телец звездчатой формы – хроматофоров, а также клетки рыхлой соединительной ткани.

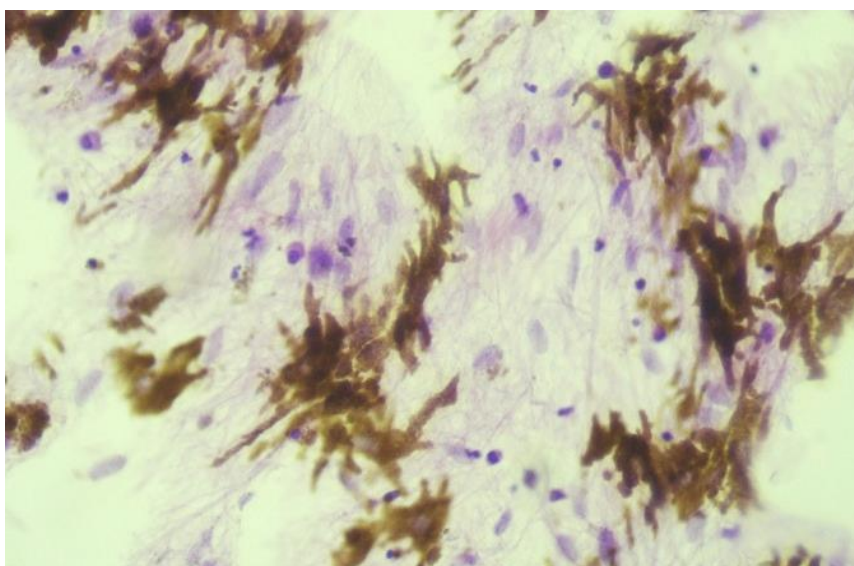


Рисунок 10. Плоскостной препарат пластинки супрахориоидеи. Окраска гематоксилином-эозином. Объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$

Таким образом, при изучении плоскостных препаратов складывается впечатление об исключительной тонкости и хрупкости отдельных супрахориоидальных пластинок. Для уточнения морфологии супрахориоидеи как цельной структуры с возможностью осуществления клапанных функций необходимо гистологическое исследование всех ее слоев, представляющих собой параллельные расположенные друг над другом пластины.

Сагиттальные гистологические срезы супрахориоидеи, приготовленные по стандартной методике, позволили наблюдать слоистую структуру супрахориоидеи, образованную послойно расположенными волокнами рыхлой соединительной ткани и единичными клетками (рисунок 11), однако судить о

характере взаимосвязи пластин между собой и их детальной структуре световая микроскопия стандартных сагиттальных срезов позволяет лишь приблизительно.

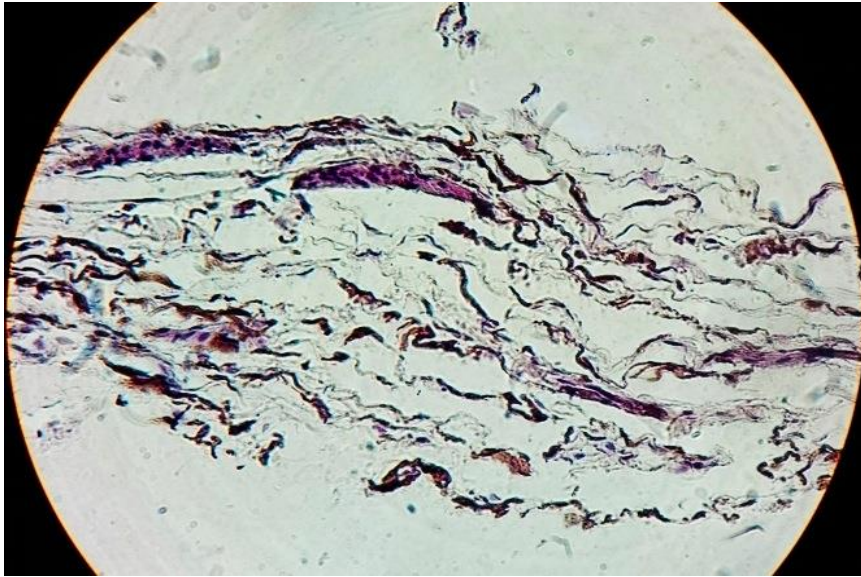


Рисунок 11. Сагиттальный срез супрахориоидеи. Окраска гематоксилином-эозином. Объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$

Для уточнения структуры отдельных пластин супрахориоидеи и их взаимного расположения на сагиттальных срезах на 3 глазных яблоках был выполнен иммуногистохимический анализ с окраской на виментин с использованием моноклональных антител. Эта окраска позволила идентифицировать отдельные супрахориоидальные пластинки и более детально наблюдать их структуру (рисунок 12).

Препараты демонстрируют непрерывный ход пластин и их взаимное переплетение, формирующее сложную пространственную структуру, которая может играть существенную роль в формировании закономерностей движения жидкости в супрахориоидальном пространстве, в котором она находится.

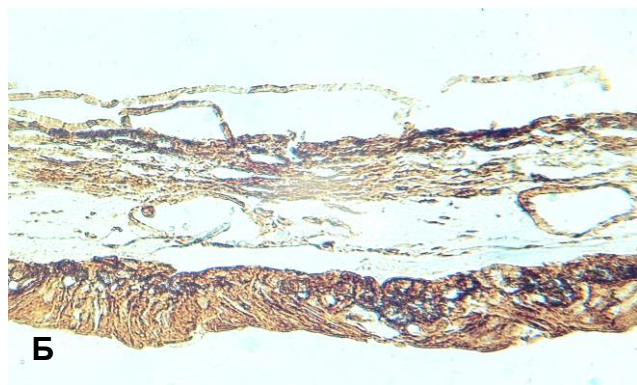
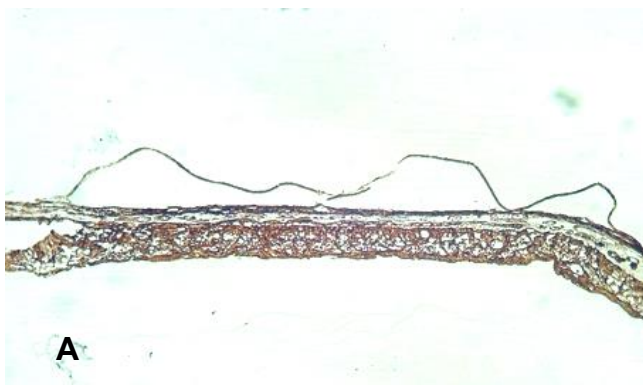


Рисунок 12. Супрахориоидея с подлежащей собственно сосудистой оболочкой. Окраска моноклональные антитела на виментин: А – Объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$. Прослеживается непрерывный ход отдельных пластинок супрахориоидеи. В нижней части препарата хорошо видны сосуды собственно сосудистой оболочки; Б – Объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$. Хорошо видны отдельные пластины и их взаимосвязь. В нижней части препарата видны сосуды собственно сосудистой оболочки

Окраска по Маллори позволила выявить отдельные клетки миоцитов и волокна соединительной ткани в структуре супрахориоидальных пластинок (рисунок 13).

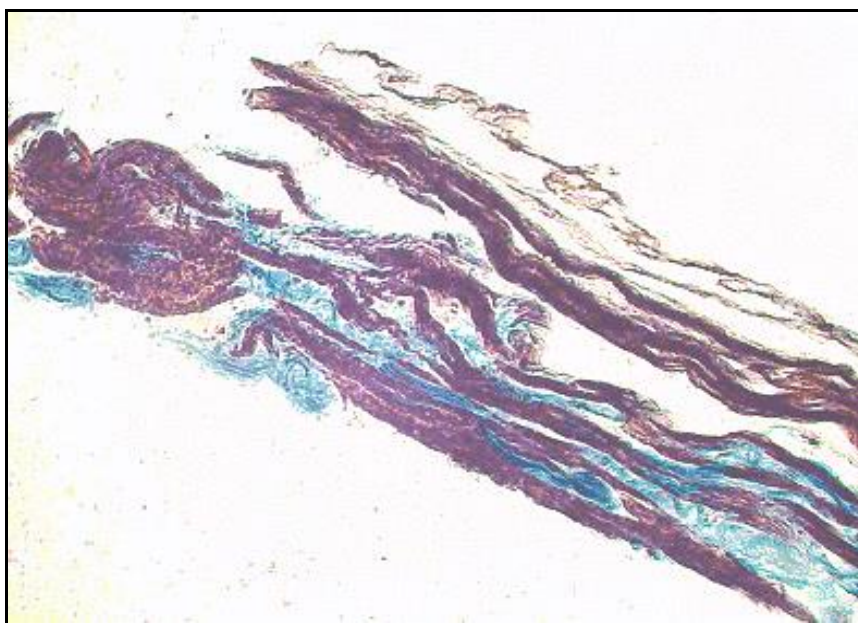


Рисунок 13. Отдельные пластины супрахориоидеи. Окраска по Маллори. Объектив $\times 100$, окуляр $\times 10$

Таким образом, супрахориоидея представляет собой пространственно сложно организованную структуру, состоящую из отдельных пластин, содержащих фибробласты, соединительнотканые волокна и хроматофоры. Пластины супрахориоидеи расположены друг над другом в количестве 6-8 и ориентированы спереди назад изнутри кнаружи. Такая структура позволяет жидкости передвигаться свободно от места ее выхода из пространств между волокнами цилиарной мышцы до паравазальных пространств склеры. Обратный ток жидкости вызывает подъем супрахориоидальных пластин, хорошо визуализирующийся при проведении ОКТ *in vitro*, что делает невозможным продвижение жидкости кпереди. По-видимому, структура супрахориоидеи позволяет ей обеспечивать возможность однонаправленного поступательного движения жидкости в супрахориоидальном пространстве, играя роль клапана.

3.5. Организация увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости у человека

На основании полученных в описанных выше четырех сериях эксперимента данных, а также анализа литературного материала становится возможным сформулировать основные принципы структурной организации увеосклерального пути оттока у человека.

Основными звеньями увеосклерального пути оттока в глазу человека являются: 1) интертрабекулярные щели увеальных слоев трабекулярного аппарата; 2) пространства между пучками цилиарной мышцы; 3) супрахориоидальное пространство с клапаноподобной системой супрахориоидеи; 4) паравазальные пространства трансклеральных сосудов.

Трабекулярный аппарат представляет собой сложно пространственно организованную структуру, которой в настоящее время отводится ведущая роль в регуляции гидродинамических процессов в глазу. Морфологически он хорошо приспособлен для проведения жидкости, проходящей через систему пространств, которые могут иметь различную форму. Пласты трабекул, составляющих трабекулярный аппарат, разделены щелевидными промежутками, которые могут быть обозначены как *интертрабекулярные щели*. Они хорошо видны на сагиттальных срезах (рисунок 14А). В то же время сами пласты пронизаны большим количеством отверстий, размер и форма которых различаются в зависимости от принадлежности пластов к тому или иному слою трабекулярного аппарата. Эти отверстия образуют систему пространств, которые могут быть определены как *интратрабекулярные пространства* (рисунок 14Б). Если по интертрабекулярным щелям жидкость может распространяться вдоль пластов трабекул в сторону цилиарной мышцы, то интратрабекулярные пространства или отверстия в пластах трабекул позволяют пропускать жидкость *сквозь* слои трабекул в перпендикулярном им направлении в Шлеммов канал.

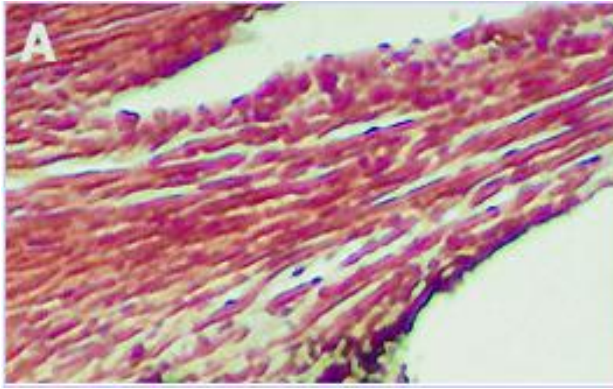


Рисунок 14А. Сагиттальный срез трабекулярного аппарата. Параллельные пласты трабекул. Интертрабекулярные щели. Окраска гематоксилином-эозином. Объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$

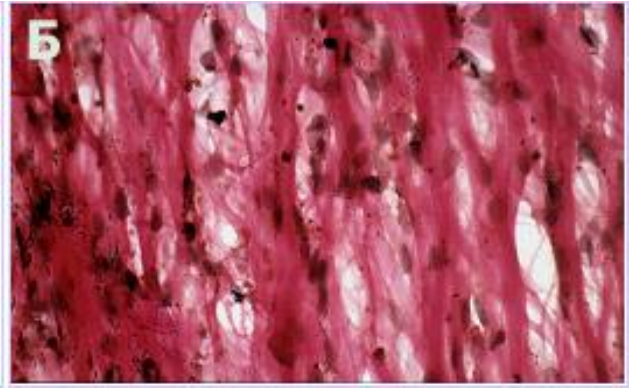


Рисунок 14Б. Плоскостной препарат трабекулярного аппарата. Многочисленные интратрабекулярные отверстия в пластах трабекул. Окраска гематоксилином-эозином. Объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$

Основной объем трабекулярной сети составляют увеальные слои (склероувеальный и увеальный), которые являются продолжением пучков цилиарной мышцы в направлении кольца Швальбе и глубоких слоев стромы роговицы. Интертрабекулярные щели в этих слоях своим непосредственным продолжением имеют пространства между пучками цилиарной мышцы. Это объясняет возможность осуществления непрерывного тока жидкости из передней камеры глаза в полости между пучками цилиарной мышцы. Однако если склероувеальный слой трабекулярного аппарата содержит волокна склеральной шпоры, создающие препятствие для свободного распространения жидкости в пространства между пучками цилиарной мышцы (рисунок 15А), то собственно увеальный слой обеспечивает свободное поступление жидкости по интертрабекулярным щелям в пространства между пучками цилиарной мышцы, не встречая на своем пути никакой преграды (рисунок 15Б).

В ходе экспериментальных работ (как проведенных в данном исследовании, так и выполненных другими авторами) не было получено убедительных данных об участии других структур переднего отрезка глаза, в частности, стромы и корня радужки, десцеметовой мембраны и стромы роговицы в осуществлении увеосклерального оттока. Это позволяет говорить об одной высокоспециализированной структуре (трабекулярном аппарате), которая

благодаря своей уникальной архитектонике может пропускать жидкость в различных направлениях.

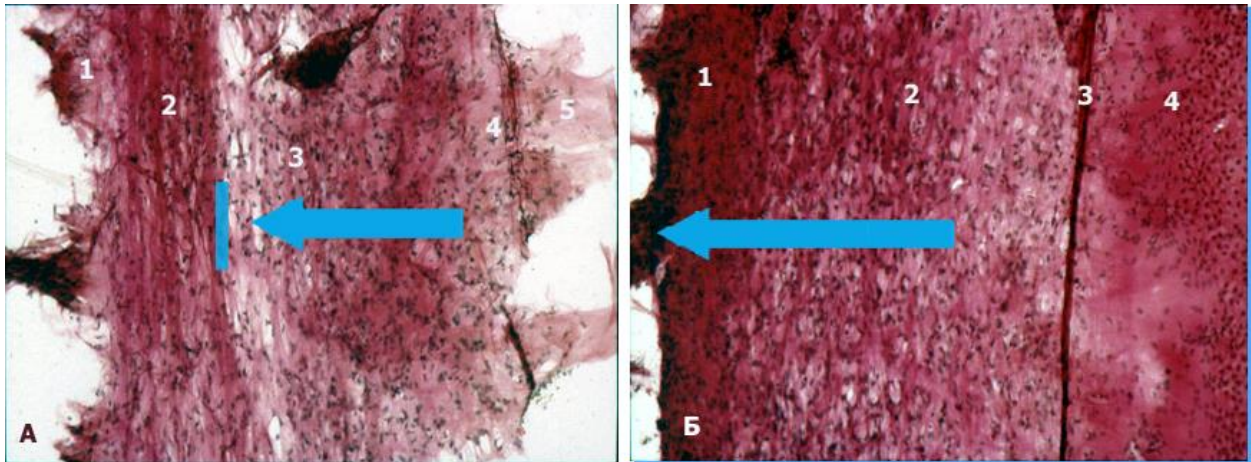


Рисунок 15А. Плоскостной препарат II слоя трабекулярной сети: 1 – пучки цилиарной мышцы, 2 – склеральная шпора, 3 – трабекулы, 4 – кольцо Швальбе, 5 – строма роговицы. Стрелкой указано направление тока жидкости. Окраска по Ван-Гизон. Объектив $\times 10$

Рисунок 15Б. Плоскостной препарат III слоя трабекулярной сети: 1 – пучки миоцитов радиальной порции цилиарной мышцы, 2 – трабекулы, 3 – кольцо Швальбе, 4 – десцеметова мембрана. Стрелкой указано направление тока жидкости. Окраска по Ван-Гизон. Объектив $\times 10$

С учетом всего сказанного выше, более уместно было бы говорить не о двух различных путях оттока, каковыми считались трабекулярный и увеосклеральный, а о двух ветвях единого в своем начале трабекулярного оттока, который начинается в трабекулярном аппарате. При этом сквозь пласты трабекул жидкость поступает в Шлеммов канал (склеральный синус), формируя отток, который точнее всего было бы называть синусным. А вдоль пластов – в пространства между пучками цилиарной мышцы (увеальный тракт), формируя отток, который называется увеальным или увеосклеральным. Поэтому схематично отток жидкости из передней камеры глаза можно изобразить следующим образом (рисунок 16).

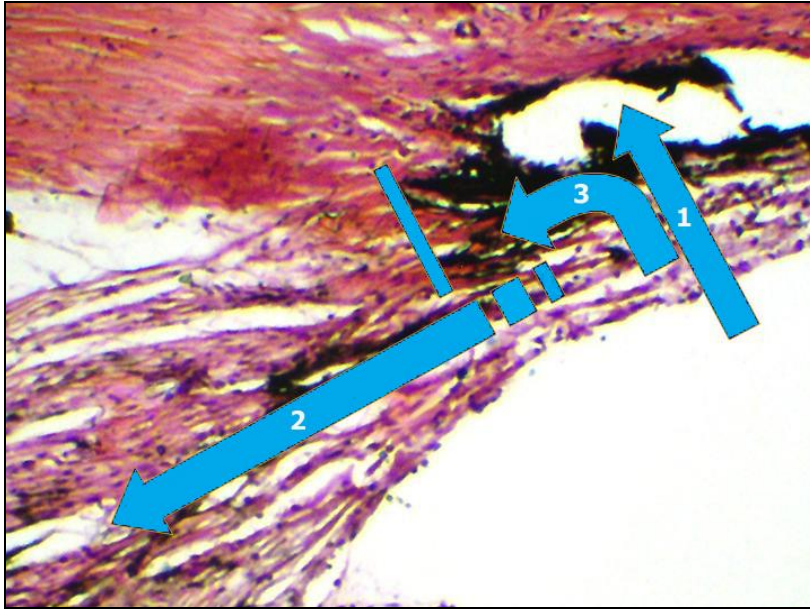


Рисунок 16. Схема оттока жидкости из передней камеры глаза: 1 – синусный отток, 2 – увеосклеральный отток, 3 – препятствие в виде склеральной шпоры в склеро-увеальном слое трабекулярного аппарата

При этом если придерживаться топографического подхода, то синусный отток может быть обозначен как *транстрабекулярный*, поскольку осуществляется *сквозь* слои трабекул через *интратрабекулярные* отверстия. А увеальный или увеосклеральный отток может считаться *паратрабекулярным*, так как проходит *вдоль* пластов трабекул по *интертрабекулярным* щелям.

Таким образом, трабекулярный аппарат представляет собой начальное и исключительно важное звено увеосклерального пути оттока, что имеет принципиальное значение при разработке способов его активации, а также для понимания механизма действия веществ, воздействующих на отток внутриглазной жидкости.

Цилиарная мышца. Вторым звеном увеосклерального пути оттока являются пространства между пучками миоцитов цилиарной мышцы. По-видимому, для проведения жидкости служит преимущественно меридиональная порция мышцы. Наличие в системе увеосклерального оттока цилиарной мышцы позволяет говорить о непосредственной взаимосвязи процессов аккомодации и гидродинамики в глазу, реализующейся именно в функционировании этого звена. Сокращаясь, мышца не только запускает механизм аккомодации, но и действует

как насос, способствуя продвижению жидкости по увеосклеральному пути. Связь интенсивности увеосклерального оттока с состоянием мышечных клеток цилиарной мышцы была убедительно показана рядом исследователей на медикаментозных моделях, однако влияние функциональной активности этого звена на увеосклеральный отток и офтальмотонус в естественных условиях исключительно сложно для изучения. Поскольку аккомодация у человека является динамическим процессом и физиологическое состояние цилиарной мышцы в покое существенно отличается от любой медикаментозной модели, то в клинической части данной работы использовали следующие теоретические предпосылки.

В процессе аккомодации происходит не только увеличение кривизны поверхности хрусталика, но и его смещение кпереди, что было показано при помощи современных средств визуализации. Поскольку кпереди от хрусталика в передней камере находится несжимаемая жидкость, то при аккомодации она вытесняется из передней камеры по путям оттока. Можно было бы предположить, что вся она покидает переднюю камеру синусным путем, попадая в Шлеммов канал. Однако кзади от хрусталика также находятся несжимаемые жидкости. Следовательно, недостаток объема, образовавшийся в результате смещения хрусталика вперед, должен быть восполнен притоком жидкости извне. В силу различного изменения формы передней и задней поверхности хрусталика при аккомодации этот дефицит объема, вероятнее всего, меньше, чем объем жидкости, вытесняемой из передней камеры по путям оттока, но расчеты показывают, что продукция водянистой влаги в глазу происходит слишком медленно, чтобы играть существенную роль в восполнении указанного дефицита (Пересыпкин В.П. и др., 2006).

Увеосклеральный путь оттока обеспечивает движение влаги из передней камеры в задний отдел глаза, чему способствует сокращение цилиарной мышцы, что обеспечивает равновесие гидродинамическо-аккомодационной системы. Так реализуется морфологическая и функциональная взаимосвязь дренажной системы с аккомодационным аппаратом. Поэтому можно предположить, что активизация

работы цилиарной мышцы приведет к увеличению оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути. Поскольку активность цилиарной мышцы и эффективность ее сокращений сложно определить у взрослых людей в условиях клинической практики, то предполагалось, что возрастные изменения аккомодации связаны как с состоянием хрусталика, который с возрастом теряет свою эластичность, делая сокращения цилиарной мышцы менее эффективными, так и с постепенным изменением структуры и функции самой мышцы.

Супрахориоидальное пространство. Из пространств между волокнами цилиарной мышцы жидкость попадает в супрахориоидальное пространство, являющееся третьим звеном увеосклерального пути оттока. На основании проведенных исследований можно утверждать, что оно представляет собой не просто щель, которая может заполняться влагой, а сложную структуру, обеспечивающую поступательное движение жидкости от заднего края цилиарной мышцы к экваториальной области и далее к заднему полюсу глаза за счет наличия в нем системы пластинок супрахориоидеи, обеспечивающей однонаправленное движение. В ходе экспериментов не было получено убедительных данных об участии в оттоке жидкости супрацилиарного пространства. Напротив, наружная поверхность цилиарной мышцы показала себя в разных сериях экспериментов непроницаемой для влаги вплоть до своего заднего края, соответствующего зоне перехода мышцы Брюкке в супрахориоидею. Возможно, что заполнение супрацилиарного пространства влагой происходит лишь в ситуациях, связанных с развитием определенной патологии, например, отслойки сосудистой оболочки. Это было учтено при разработке способа хирургической активации увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости, поскольку концепция ранней активации естественных путей оттока подразумевает их функционирование, максимально приближенное к физиологическому.

Паравазальные пространства склеральных сосудов. Из супрахориоидального пространства жидкость может быть выведена за пределы глазного яблока по щелям, сопровождающим трансклеральные сосуды и нервы. Экспериментальные данные подтверждают, что таким путем покинуть глазное

яблоко могут существенные объемы жидкости, поэтому данное четвертое звено увеосклерального пути оттока, по-видимому, не является его «узким местом». Отдельного внимания заслуживает вопрос о возможности трансклерального поступления жидкости через собственно ткань склеры. Действительно, в ряде работ показана проницаемость фиброзной капсулы глаза для жидкости и мелких молекул). Однако хорошо известно, что увеосклеральный путь оттока часто служит для выведения белковых веществ с молекулами больших размеров. Кроме того, в настоящем разделе обсуждается строение пути, имеющего достаточные объемные возможности, который может быть охарактеризован именно как путь оттока, а не диффузии.

Таким образом, увеосклеральный путь оттока в глазу человека представляет собой систему из четырех звеньев, три из которых (трабекулярный аппарат, цилиарная мышца и супрахориоидальное пространство) снабжены механизмами регуляции, нарушение которых может приводить к существенному снижению возможностей данного пути. Так, по мере старения организма происходят существенные морфологические изменения в трабекулярном аппарате и цилиарной мышце, закономерно приводящие к уменьшению увеосклерального оттока. Однако в случае развития глаукомного процесса и нарушения синусного оттока роль увеосклерального пути оттока до определенного момента возрастает. Возможно, это связано с тем, что изменения в трабекулярном аппарате при начальных стадиях глаукомного процесса в меньшей степени затрагивают процесс проведения жидкости вдоль пластов трабекул или сохраняющаяся адекватная сократительная активность цилиарной мышцы, не вызывая уже достаточного рефракционного эффекта в силу изменений эластичности хрусталика, еще может обеспечить относительно высокий уровень оттока по увеосклеральному пути. Поэтому активация увеосклерального оттока внутриглазной жидкости для лечения первичной открытоугольной глаукомы ранних стадий является перспективным направлением клинических исследований.

Глава 4. УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СПОСОБ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗМЕРЕНИЯ УВЕОСКЛЕРАЛЬНОГО ОТТОКА

4.1. Усовершенствование способа клинического измерения увеосклерального оттока

Преимущества тонографических методик клинического измерения увеосклерального оттока связаны с существенным уменьшением погрешностей, связанных с использованием одновременно техники тонометрии, флюорофотометрии и расчетов по уравнению Гольдмана, применяющихся в расчетных способах определения увеосклерального оттока. Поскольку тонография получила широкое распространение в отечественной офтальмологической практике, учеными было разработано несколько методик измерения увеосклерального оттока, базирующихся на ее использовании. Они были основаны на принципе блокирования оттока из склерального синуса в эписклеральные вены путем склерокомпрессии.

Способы блокирования синусного оттока модифицировались по мере накопления клинического материала. Так, исследователи отмечали зависимость результатов проб от диаметра склерокомпрессора: чем больше диаметр, тем выше прирост ВГД. Детально вопрос методологии измерения увеосклерального оттока на основе тонографии был проработан профессором Н.В. Косых и его учениками (Косых Н.В., 1982). Первоначально автором использовалось перилимбальное вакуумное компрессионное кольцо, выточенное из фторопласта и тонограф ТНЦ-100. Затем методика была усовершенствована и в последние годы применялась в виде электронной тонографии на офтальмотонографе GlauTest-60 с блокадой эписклеральных вен перилимбальным вакуумным компрессионным кольцом из медицинской резины, отлитого при помощи пресс-формы (рисунок 17А, Б). Обоснование всех изменений, внесенных в первоначальную методику, подробно приведено авторами в соответствующих публикациях и освещено в диссертационном исследовании Г.М. Столярова (Столяров Г.М., 2013).

Задачей данного раздела настоящей работы явилось усовершенствование указанного способа клинического измерения увеосклерального оттока с целью его более широкого внедрения в офтальмологическую практику за счет использования общедоступных малотравматичных расходных материалов, разрешенных к применению в офтальмологии. В качестве такового было предложено использовать вакуумное устройство Patient Interface Clip производства Technolas TM Perfect Vision (Германия), которое обычно применяется для фиксации глазного яблока при вмешательствах с использованием фемтосекундной лазерной установки (FEMTEC® Laser System). Данное устройство представляет собой вакуумное силиконовое кольцо, соединенное с пластиковым зажимом-фиксатором, подключаемое к автоматической системе создания вакуума при помощи тонкой поллой силиконовой трубки (рисунок 18).



Рисунок 17. Перилимбальное вакуумное компрессионное кольцо: А — из медицинской резины; Б — предыдущая модель из фторопласта



Рисунок 18. Вакуумное устройство Patient Interface clip (Technolas TM Perfect Vision)

Силиконовая трубка в случае использования для измерения увеосклерального оттока позволяет соединить устройство непосредственно с одноразовым шприцем, который, как и в предыдущей методике, служит для создания дозированного вакуума внутри силиконового кольца. Необходимо отметить, что геометрия вакуумного устройства существенно отличается от параметров перилимбального вакуумного компрессионного кольца (рисунок 19А,

Б). С одной стороны, это обеспечивает комфорт для пациента и удобство использования устройства медицинским персоналом. С другой стороны, потребовалось дополнительное измерение всех необходимых размеров и объемов устройства, а также проведение специальных расчетов для определения объема откачки воздуха, обеспечивающего необходимую степень разрежения в системе «интерфейс – переходник – шприц» при помощи специально разработанного математического алгоритма.

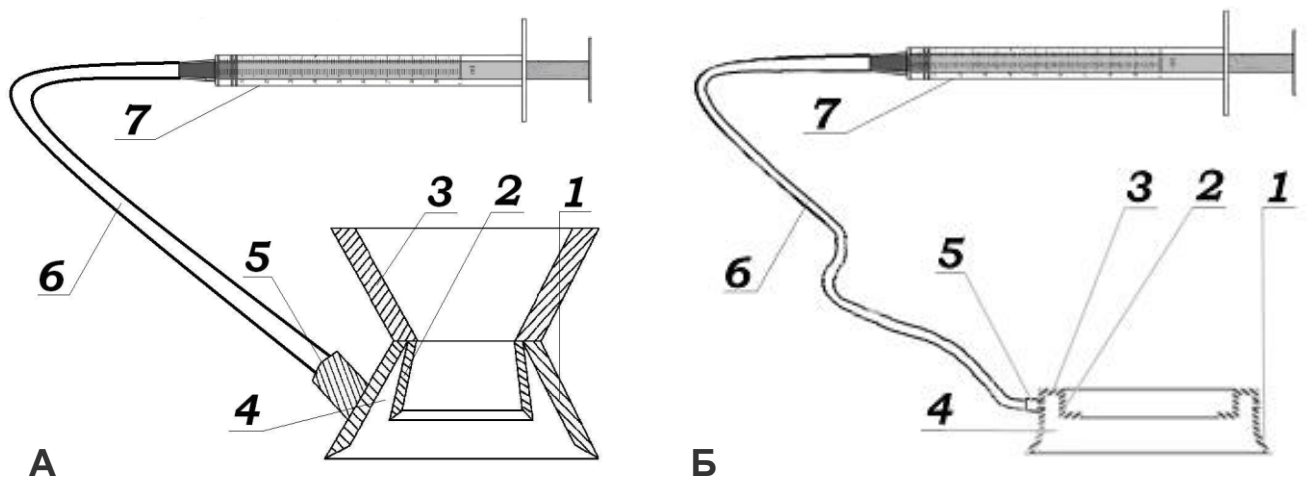


Рисунок 19. Геометрические параметры обоих устройств: А – перилимбальное вакуумное компрессионное кольцо из медицинской резины; Б – вакуумное устройство Patient Interface clip:

1 – наружная стенка вакуумной камеры, 2 – внутренняя стенка вакуумной камеры, 3 – гаптическая часть, служащая для размещения устройства в глазной щели, 4 – вакуумная камера (пространство между наружной и внутренней стенками, образующее замкнутый контур при наложении на глазное яблоко), 5 – выступ, служащий для соединения вакуумной камеры с переходником, 6 – переходник в виде полый трубки, 7 – медицинский шприц, служащий для откачки воздуха

Расчет объема откачки, необходимого для создания нужного уровня разрежения в вакуумной камере был выполнен на основе прямых измерений линейных размеров вакуумного устройства Patient Interface clip и расчетов объема вакуумной камеры. Он базировался на математической модели, ранее предложенной авторами перилимбального вакуумного компрессионного кольца из медицинской резины и реализованной в программе Microsoft Excel 2003 (рисунок 20).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Параметры камеры				критическое давление, мм.рт.ст.	критическое давление, Па			Объем откачки, мл
2	Большое кольцо				50	6664,00			0,521
3	радиус, мм	12,78			55	7330,40			0,575
4	ширина, мм	1,70			60	7996,80			0,628
5	высота, мм	7,33			65	8663,20			0,682
6	Малое кольцо				70	9329,60			0,737
7	радиус, мм	9,75			75	9996,00			0,792
8	ширина, мм	0,98			80	10662,40			0,847
9	высота, мм	5,55			85	11328,80			0,902
10	Внутренний объем, мл	0,446			90	11995,20			0,957
11	Внутренний объем, мм ³	445,69			95	12661,60			1,013
12	объем присоски, мм ³	2716,55			100	13328,00			1,069
13	объем цилиндра, мм ³	1657,49							
14	объем глаза, мм ³	613,37							
15									
16	Внешние условия								
17	атмосферное давление, мм.рт.ст.	760,00							
18	атмосферное давление, Па	101292,80							
19	объем соединительных частей, мл	20,00							
20									
21	1 мм.рт.ст., Па	133,28							
22	плотность ртути, кг/м ³	13600,00							
23	ускорение свободного падения, м/с ²	9,80							
24									
25	Большое кольцо								
26	диаметр, см	2,555	2,565	2,550					
27		2,557							
28	радиус, см	1,278							
29	ширина, мм	1,750	1,750	1,600					
30		1,700							
31	высота, мм	7,100	7,400	7,500					
32		7,333							
33	Малое кольцо								
34	диаметр, см	1,945	1,965	1,940					
35		1,950							
36	радиус, см	0,975							
37	ширина, мм	1,000	0,950	1,000					
38		0,983							
39	высота, мм	5,750	5,600	5,300					
40		5,550							

Рисунок 20. Математический алгоритм для определения объема откачки воздуха с целью создания заданного уровня разрежения в системе «Перилимбальное вакуумное компрессионное кольцо – переходник – шприц» (Столяров Г.М., 2013)

Коррекция математического алгоритма выполнена с учетом конфигурации, размеров и свойства материала вакуумного устройства Patient Interface clip, а также использования штатного переходника, представляющего собой тонкую силиконовую трубку. Уровень критического давления 75 мм рт. ст., достигаемый за счет создания разрежения воздуха в вакуумной камере, обеспечивает блокирование синусного оттока внутриглазной жидкости, что связано с остановкой движения жидкости по эписклеральным венозным сосудам. Это было убедительно показано профессором В.Н. Косых в экспериментальных исследованиях и в условиях клинической практики (1982). Поэтому данный уровень критического давления также расценивался как целевой при разработке

скорректированного математического алгоритма расчета объема откачки воздуха из вакуумной камеры. Скорректированный математический алгоритм также представлен в программе Microsoft Excel 2003 (рисунок 21).

	A	B	C	D	E	F
1	Параметры камеры			Значение вакуума, мм.рт.ст		Объем откачки, мл
2				50		0,045774648
3	Большое кольцо			55		0,05070922
4	радиус, мм	10,8		60		0,055714286
5	высота, мм	5,5		65		0,060791367
6	толщина стенки, мм	0,5		70		0,065942029
7				75		0,071167883
8	Малое кольцо			80		0,076470588
9	радиус, мм	7,7		85		0,081851852
10	высота, мм	2,5		90		0,087313433
11	толщина стенки, мм	0,5		95		0,092857143
12				100		0,098484848
13	Внутренний объем вакуумной камеры, мл	0,45				
14	Объем трубки, мл	0,2		Значение вакуума для системы с вакуумметром, мм.рт.ст.		
15	Объем соединительных частей вакуумметра, мл	7,3		75		0,870437956
16						
17						
18	Внешние условия					
19	атмосферное давление, мм.рт.ст.	760				
20						

Рисунок 21. Математический алгоритм для определения объема откачки воздуха с целью создания заданного уровня разрежения в системе «Вакуумное устройство Patient Interface Clip – переходник – шприц»

Как видно на рисунке 21, в строке 7, определенный по приведенному алгоритму объем откачки воздуха из вакуумной камеры устройства Patient Interface Clip существенно отличался от того, что был получен в расчетах предыдущих исследователей. Это связано, прежде всего, с существенно меньшим объемом вакуумной камеры и силиконовой трубки, имеющей внутренний диаметр 1 мм, используемой в качестве переходника. Для того чтобы дополнительно убедиться в правомерности произведенных расчетов, было принято решение провести прямое измерение давления в вакуумной камере во время размещения ее на глазном яблоке при помощи вакуумметра (рисунок 22А-

В). Этот измерительный прибор имеет единицы измерения килограмм-сила на см² ($1 \text{ кгс/см}^2 = 736 \text{ мм рт. ст.}$) и подключается напрямую к системе, в которой создается разрежение. Вакуумметрия не оказывает дополнительного воздействия на глаз пациента, является исключительно точным и информативным методом для оценки степени создаваемого разрежения.

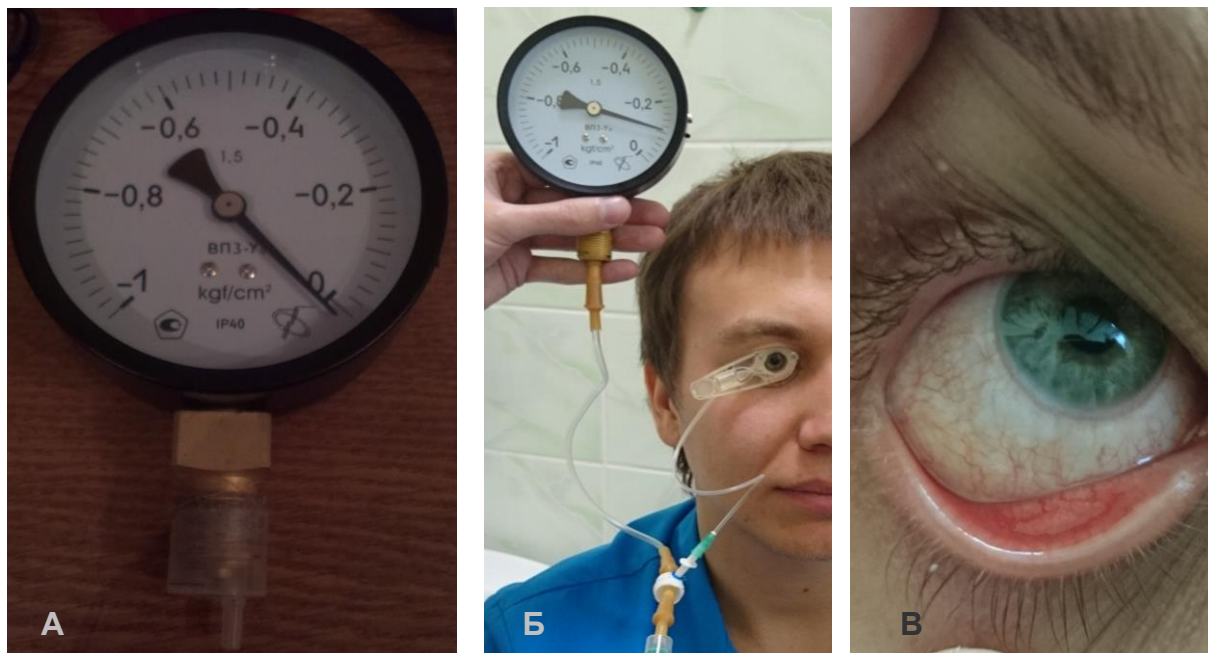


Рисунок 22. Прямая вакуумметрия: А – вакуумметр; Б – измерение давления в вакуумной камере устройства Patient Interface Clip при объеме откачки, рассчитанном в соответствии с разработанным математическим алгоритмом; В – бороздка вдавления в перилимбальной области

Проведенное измерение позволило убедиться в том, что произведенные на математической модели расчеты верны. Так, при откачке рассчитанного на математической модели (см. рисунок 21, строка 15) объема воздуха 0,87 мл, что соответствует объему системы (вакуумной камеры и соединительных частей, в том числе дополнительно используемых для подключения вакуумметра 7,8 мл) давление в вакуумной камере составило $-0,1 \text{ кгс/см}^2$ (см. рисунок 22Б), 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 (см. рисунок 22В), свидетельствующей о хорошей фиксации вакуумного устройства и в соответствии

с данными Н.В. Косых (1982), косвенно позволяющей судить об остановке кровотока по эписклеральным венозным сосудам.

В предлагаемой в данной работе модификации методики измерения увеосклерального оттока использовали стандартную тонографию по Нестерову на аппарате ТНЦ-100. Размер внутреннего отверстия вакуумного устройства Patient Interface Clip позволяет свободно разместить на роговице датчик тонографа и не препятствует проведению измерения в течение всего времени исследования (рисунок 23А, Б).



Рисунок 23. Измерение увеосклерального оттока: А – датчик тонографа, размещенный в отверстии вакуумного устройства Patient Interface Clip при блокированном синусном оттоке; Б – общий вид исследования

Тонографию проводили дважды: до и после наложения вакуума с интервалом 30-60 минут. Определяли показатели истинного внутриглазного давления (P_0), коэффициент легкости оттока (C) при первичном измерении. Затем производили установку вакуумного устройства Patient Interface Clip, блокирование эписклеральных венозных сосудов посредством откачки рассчитанного объема воздуха при помощи медицинского шприца и повторную тонографию с определением внутриглазного давления при блокированном синусном оттоке (P_u) и коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути (C_u). Поскольку концепция клинического измерения увеосклерального оттока основана на том, что при блокировании синусного пути оттока функционирует

только увеосклеральный путь, то наиболее значимым является определение показателя C_u – коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути ($C_u < C$). Дополнительным критерием блокирования синусного оттока при проведении тонографии является повышение внутриглазного давления ($P_u > P_o$).

Кроме того, в работах Н.В. Косых (1982) было предложено использовать увеосклеральный коэффициент K_u , который рассчитывается как отношение коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути к общему коэффициенту легкости оттока, определяемому при первом тонографическом исследовании без наложения вакуума, когда функционируют оба пути оттока: $K_u = C_u / C$. Увеосклеральный коэффициент характеризует долю увеосклерального оттока в общем оттоке. Обсуждая данный показатель, используемый в предыдущих исследованиях, необходимо отметить, что измерение C и C_u происходит в различных условиях. Так, блокада оттока жидкости через склеральный синус является своеобразной провокационной нагрузочной пробой, которая позволяет выявить максимальные возможности увеосклерального оттока, которые не проявляются в физиологических условиях. Однако известно, что развитие глаукомного процесса на начальных стадиях сопровождается нарушением синусного оттока и усилением роли увеосклерального. Поэтому определение указанного коэффициента является наиболее информативным с точки зрения прогнозирования течения глаукомного процесса на ранних стадиях глаукомы. В связи со всем вышеизложенным в клинической части данной работы определяли показатели P_o , P_u , C , C_u , K_u .

Еще одним вопросом, который оставалось решить при разработке усовершенствованной методики измерения увеосклерального оттока, оставалась оценка влияния предлагаемого способа наложения вакуума на биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза. Современные представления о биомеханических свойствах фиброзной оболочки глаза подтверждают существенное влияние последних на результаты любых измерений ВГД, осуществляемых путем воздействия на роговицу или склеру. Поэтому можно предполагать, что наложение перилимбального вакуум-компрессионного кольца,

как и вакуумного устройства Patient Interface clip оказывает влияние на биомеханические свойства оболочек глаза, и, как следствие, на достоверность тонографических показателей офтальмотонуса и легкости оттока.

Одним из наиболее информативных методов измерения ВГД, минимизирующих влияние биомеханических свойств роговицы, является динамическая контурная тонометрия тонометром Pascal (Zieler Ophthalmic Systems AG, Швейцария). Это возможно благодаря тому, что эластический наконечник тонометра вогнутой формы при контакте образует единый контур с роговицей, а пьезодатчик измеряет колебания давления внутри контура, что, по сути, аналогично прямому измерению давления в передней камере глаза (Doyle A. et al., 2005; Kaufmann C. et al., 2004). Кроме того, для оценки биомеханических свойств фиброзной капсулы и измерения ВГД с их учетом используется анализатор биомеханических свойств роговицы Ocular Response Analyzer (Reichert Technologies, США). Оба этих прибора используются в положении пациента сидя. Возможность использования устройства Patient Interface Clip в таком положении, а также достаточный размер внутреннего отверстия для свободного размещения на роговице датчика динамического контурного тонометра и проведения измерений при помощи анализатора биомеханических свойств роговицы (ORA) определила следующий этап работы. Необходимо отметить, что эта возможность появилась только при использовании вакуумного устройства Patient Interface Clip, поскольку предыдущие модели вакуум-компрессионного кольца из-за своей конфигурации не позволяли провести подобные измерения.

Пациентам, которым проводили измерение увеосклерального оттока, была также выполнена динамическая контурная тонометрия до и после наложения вакуумного устройства Patient Interface Clip с интервалом 30-60 минут перед проведением тонографического исследования (рисунок 24А, Б).

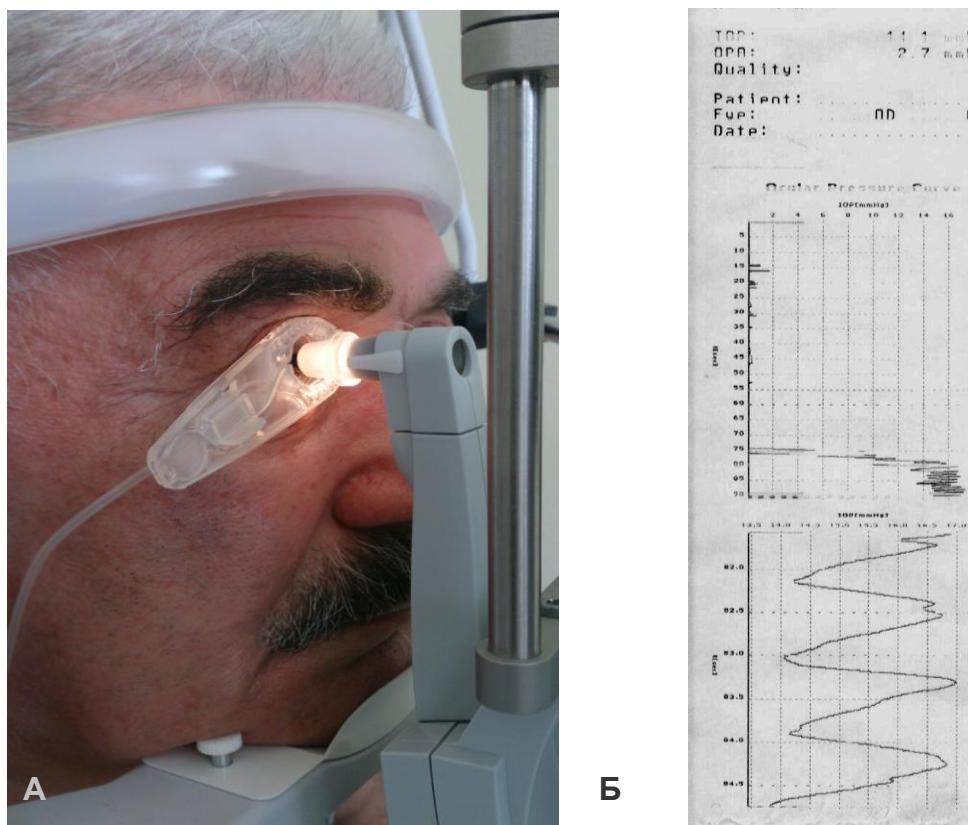


Рисунок 24. Динамическая контурная тонометрия тонометром Pascal при наложенном вакуумном устройстве Patient Interface Clip: А – общий вид исследования; Б – результат исследования в виде стандартной распечатки с указанием качества измерения по 5-балльной шкале, среднего уровня истинного внутриглазного давления и амплитуды глазного пульса

Результаты динамической контурной тонометрии, как и результаты тонографического исследования до и после блокирования синусного оттока путем наложения вакуума при помощи вакуумного устройства у здоровых лиц и пациентов с первичной открытоугольной глаукомой представлены ниже.

В исследованиях, посвященных оценке влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии с использованием Ocular Response Analyzer (ORA), делается вывод о том, что электронная тонография при помощи тонографа ТНЦ-100 обладает невысокой точностью определения офтальмотонуса (Аветисов С.Э. и др., 2009). Учитывая освещенные ранее вопросы сравнения информативности расчетных и тонографических методов измерения увеосклерального оттока, этот метод, однако, может рассматриваться как единственный перспективный с точки зрения возможности исследования увеосклерального оттока в клинической практике. При этом в большей степени

информативным является не уровень истинного ВГД, определенный при помощи тонографа, а коэффициент легкости оттока до и после наложения вакуума. Также можно предполагать, что само по себе наложение вакуума даже таким малотравматичным способом, как с использованием вакуумного устройства Patient Interface clip, вызывает серьезные изменения биомеханических свойств роговицы.

С учетом наличия технической возможности использования ORA с размещенным на глазном яблоке вакуумным устройством было решено выполнить такое исследование для получения представления о том, насколько меняются биомеханические свойства роговицы при его наложении у здоровых лиц. При блокировании синусного оттока, как правило, происходит повышение ВГД, что вызывает характерные изменения, регистрируемые на ORA. Поэтому главной задачей было определение биомеханических свойств роговицы при помощи анализатора ORA до и после наложения вакуумного устройства Patient Interface clip для сравнения изменений, отмечаемых при повышенном ВГД. Исследование было выполнено на базе отдела глаукомы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», г. Москва. Метод двойной аппланации, использующийся прибором ORA, позволяет оценить несколько важных параметров, характеризующих биомеханические свойства роговицы.

Результаты наглядно показывают что, у здоровых лиц при наложении вакуума происходит значительное повышение ВГД, снижается корнеальный гистерезис, который отражает вязко-эластические свойства роговицы, а фактор резистентности роговицы существенно возрастает, закономерно реагируя на повышение давления (рисунки 25А, Б, 26А, Б).

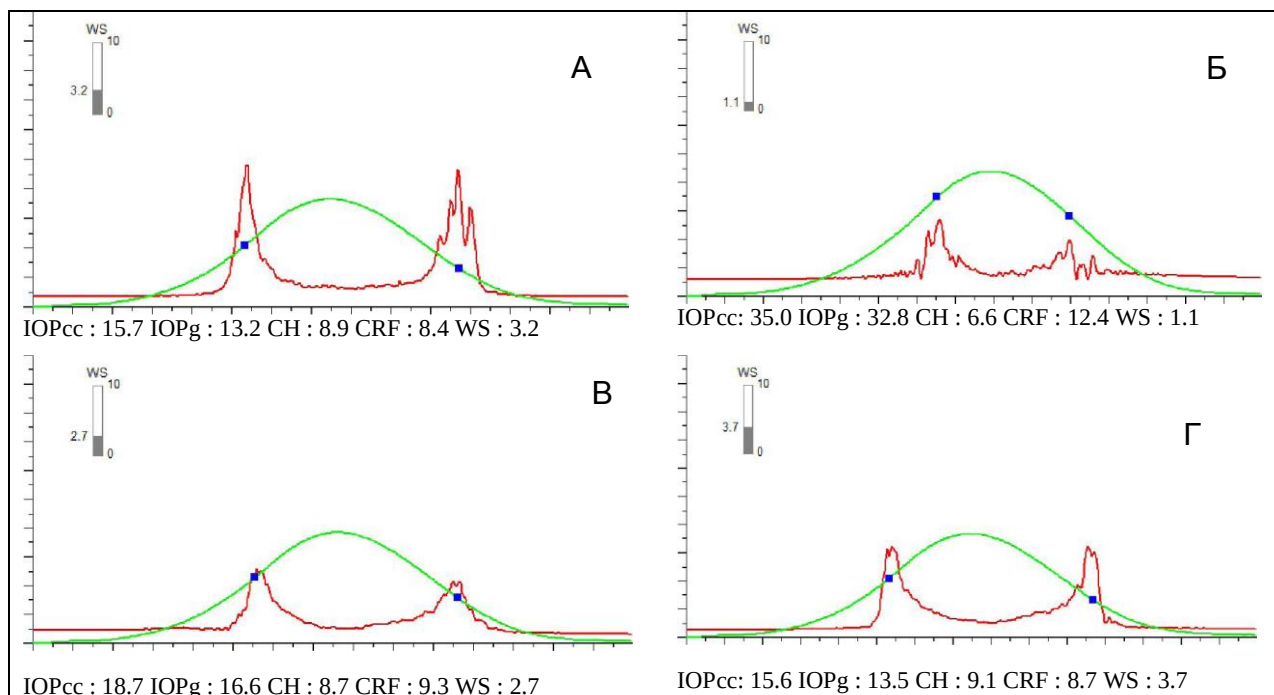


Рисунок 25. Пример 1 измерения Ocular Response Analyzer: А – до наложения вакуума; Б – при заблокированном синусном оттоке; В – непосредственно после начала подачи воздуха в вакуумную камеру; Г – через 30-40 сек. после начала подачи воздуха в вакуумную камеру

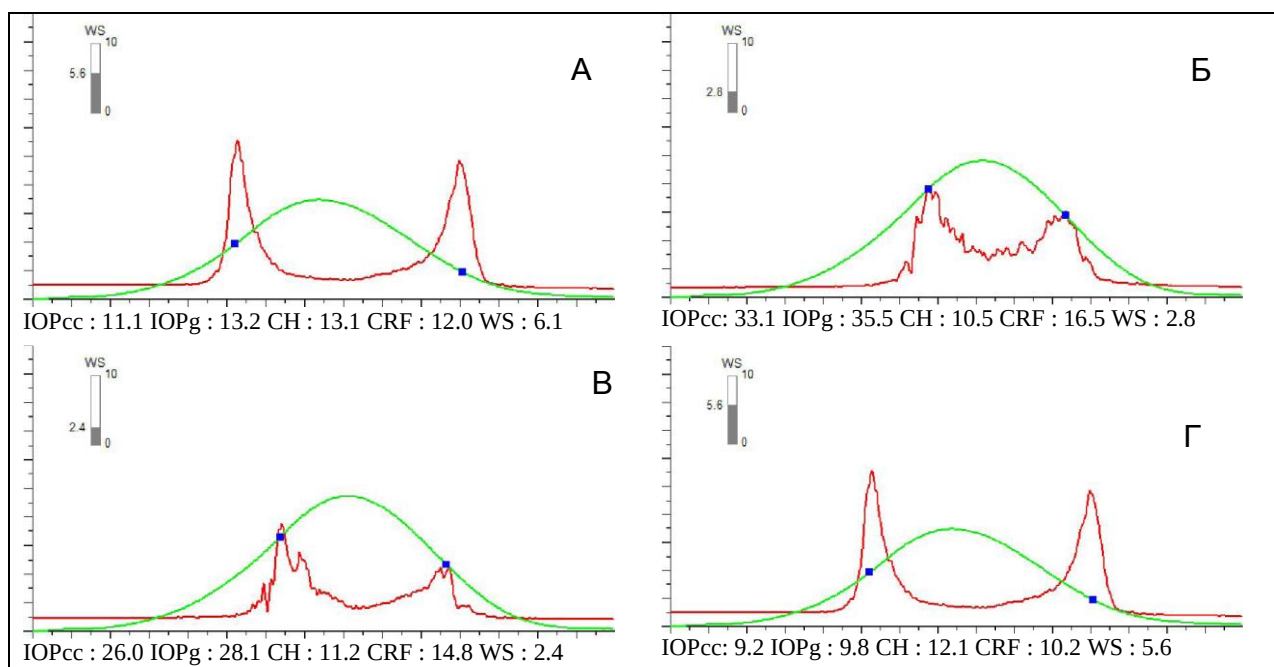


Рисунок 26. Пример 2 измерения Ocular Response Analyzer: А – до наложения вакуума; Б – при заблокированном синусном оттоке; В – непосредственно после начала подачи воздуха в вакуумную камеру; Г – через 30-40 сек. после начала подачи воздуха в вакуумную камеру

При снятии вакуума путем подачи воздуха в вакуумную камеру ВГД 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 (см. рисунки 25В и 26В). Через 30-40 секунд после снятия вакуума все показатели приходят в норму, достигая приблизительно исходных значений (см. рисунки 25Г и 26Г). 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 ВГД, каковое в данной ситуации и может считаться их причиной. Таким образом, проведенные измерения демонстрируют, что наложение вакуума при помощи устройства Patient Interface Clip у здоровых лиц не оказывает существенного воздействия на биомеханические свойства роговицы.

Известно, что при ПОУГ биомеханические свойства роговицы могут отличаться от таковых у здоровых лиц. Поэтому с иллюстративной целью также были выполнены исследования биомеханических свойств фиброзной капсулы глаза (ORA) у пациентов с ПОУГ до и после нормализации офтальмотонуса без наложения вакуума (рисунки 27А, Б, 28А, Б).

Результаты показали, что при повышении офтальмотонуса у пациентов с глаукомой отмечаются изменения биомеханических свойств роговицы, сходные с таковыми при повышении офтальмотонуса за счет наложения вакуума при помощи устройства Patient Interface Clip у здоровых лиц. Они также характеризуются снижением корнеального гистерезиса и существенным повышением фактора резистентности роговицы, отмеченными при повышении ВГД.

Так же, как и у здоровых лиц, у пациентов с ПОУГ сохраняется соотношение показателей роговично-компенсированного давления (IOPcc) и давления по Гольдману (IOPg).

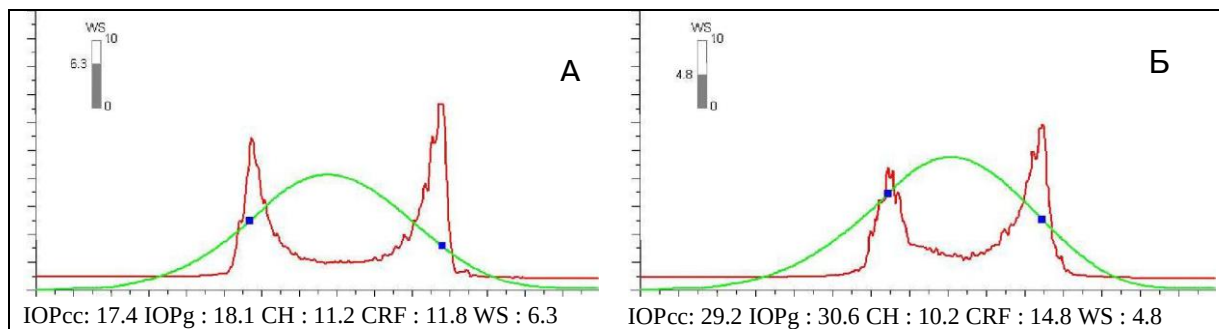


Рисунок 27. Пример 1 измерения Ocular Response Analyzer у пациента с ПОУГ: А — при нормализованном офтальмотонусе; Б — на фоне повышенного офтальмотонуса

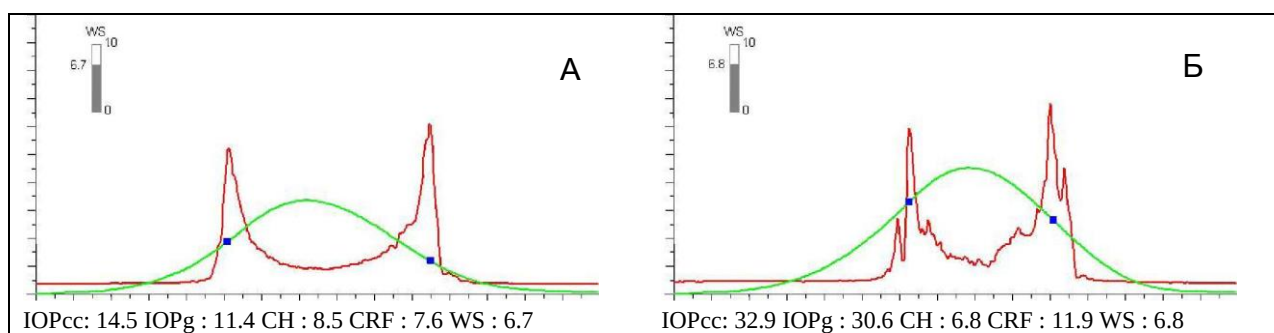


Рисунок 28. Пример 2 измерения Ocular Response Analyzer у пациента с ПОУГ: А — при нормализованном офтальмотонусе; Б — на фоне повышенного офтальмотонуса

Кроме того, было проведено исследование биомеханических свойств роговицы при помощи анализатора ORA у пациентов с ПОУГ с медикаментозно нормализованны офтальмотонусом до и после наложения вакуума при помощи устройства Patient Interface Clip (рисунок 29А-Г).

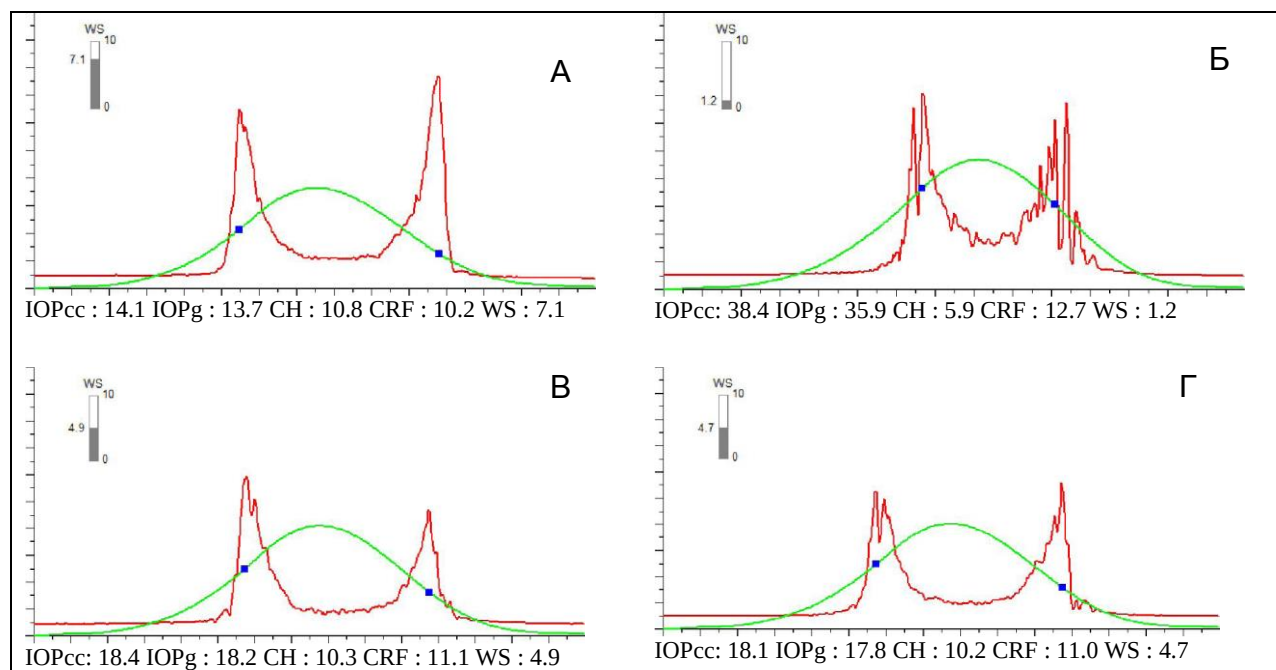


Рисунок 29. Пример измерения Ocular Response Analyzer у пациента с ПОУГ с нормализованным офальмотонусом: А – до наложения вакуума; Б – при блокированном синусном оттоке; В – непосредственно после начала подачи воздуха в вакуумную камеру; Г – через 30-40 сек. после начала подачи воздуха в вакуумную камеру

Как видно на рисунке 29, изменения аналогичны описанным выше. Таким образом, анализируя представленные данные как для здоровых лиц, так и для пациентов с глаукомой, можно констатировать, что использование вакуумного устройства Patient Interface Clip для блокирования синусного оттока оказывает умеренное воздействие на биомеханические свойства роговицы, обеспечивающее достаточную информативность показателей, измеряемых при его наложении в ходе клинического исследования увеосклерального оттока. Практически изменения, регистрируемые при наложении устройства, мало отличаются от тех, что вызываются собственно повышением офальмотонуса.

Подводя итоги данного этапа исследований, необходимо отметить, что усовершенствованный способ клинического измерения увеосклерального оттока обладает следующими преимуществами:

- малая инвазивность и комфорт для пациента;

- удобство использования медицинским персоналом;
- использование общедоступных, стандартных, разрешенных к применению в офтальмологии расходных материалов;
- минимальное воздействие на биомеханические свойства фиброзной капсулы глаза, повышающее точность проводимых измерений.

4.2. Результаты клинического измерения увеосклерального оттока у здоровых лиц

В данном разделе представлены результаты обследования 32 здоровых лиц, которым было проведено клиническое измерение увеосклерального оттока с использованием двух различных способов вакуум-компрессии. Полученные результаты обсуждаются с позиций оценки информативности предлагаемого в данной работе усовершенствованного способа измерения увеосклерального оттока.

Средний возраст обследуемых составил $36,47 \pm 7,68$ лет, среди них было 14 женщин и 18 мужчин. Острота зрения с коррекцией составляла от 0,8 до 1,0, рефракция по данным авторефрактометрии находилась в интервале от -1,0 до +1,0 дптр. Всем пациентам проводили также пахиметрию и бесконтактную тонометрию. Средняя толщина роговицы составила $554,56 \pm 19,55$ мкм. Внутриглазное давление по данным бесконтактной тонометрии находилось в интервале от 11 до 21 мм рт. ст., в среднем составило $16,22 \pm 2,24$ мм рт. ст.

Динамическую контурную тонометрию тонометром Pascal и электронную тонографию тонографом ТНЦ-100 проводили до и после наложения вакуума при помощи устройства Patient Interface Clip, поскольку устройство может успешно использоваться как в горизонтальном, так и в вертикальном положении тела, и его внутреннее отверстие свободно пропускает как датчик тонографа, так и наконечник тонометра Pascal. Таким образом определяли показатели ДКТ (истинное ВГД по данным динамической контурной тонометрии), P_0 (истинное ВГД по данным электронной тонографии) и C (тонографический коэффициент

легкости оттока). Те же показатели определяли на фоне заблокированного при помощи вакуумного устройства синусного оттока: ДКТ1, Рu1 и Сu1. Поскольку использование перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины, имеющего иную конфигурацию, не позволяло провести динамическую контурную тонометрию, то при заблокированном с его помощью синусном оттоке определяли только тонографические показатели Рu2 и Сu2.

Ключевым показателем, непосредственно измеряемым в ходе исследования, является тонографический коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути (Сu), измеренный в нашем случае с использованием двух различных способов блокирования синусного оттока у одних и тех же лиц. С целью оценки полученных результатов и правомерности использования нового способа проведено сравнение данных двух выборок при помощи различных статистических инструментов.

Коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути у здоровых лиц при использовании вакуумного устройства (Сu1) в среднем составил $0,089 \pm 0,029$ мм³/ мм рт. ст.×мин, при использовании перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины (Сu2) – $0,093 \pm 0,022$ мм³/ мм рт. ст.×мин. Совмещенные средние величины этих коэффициентов, стандартные ошибки средних и среднее квадратическое отклонение представлены на рисунке 30.

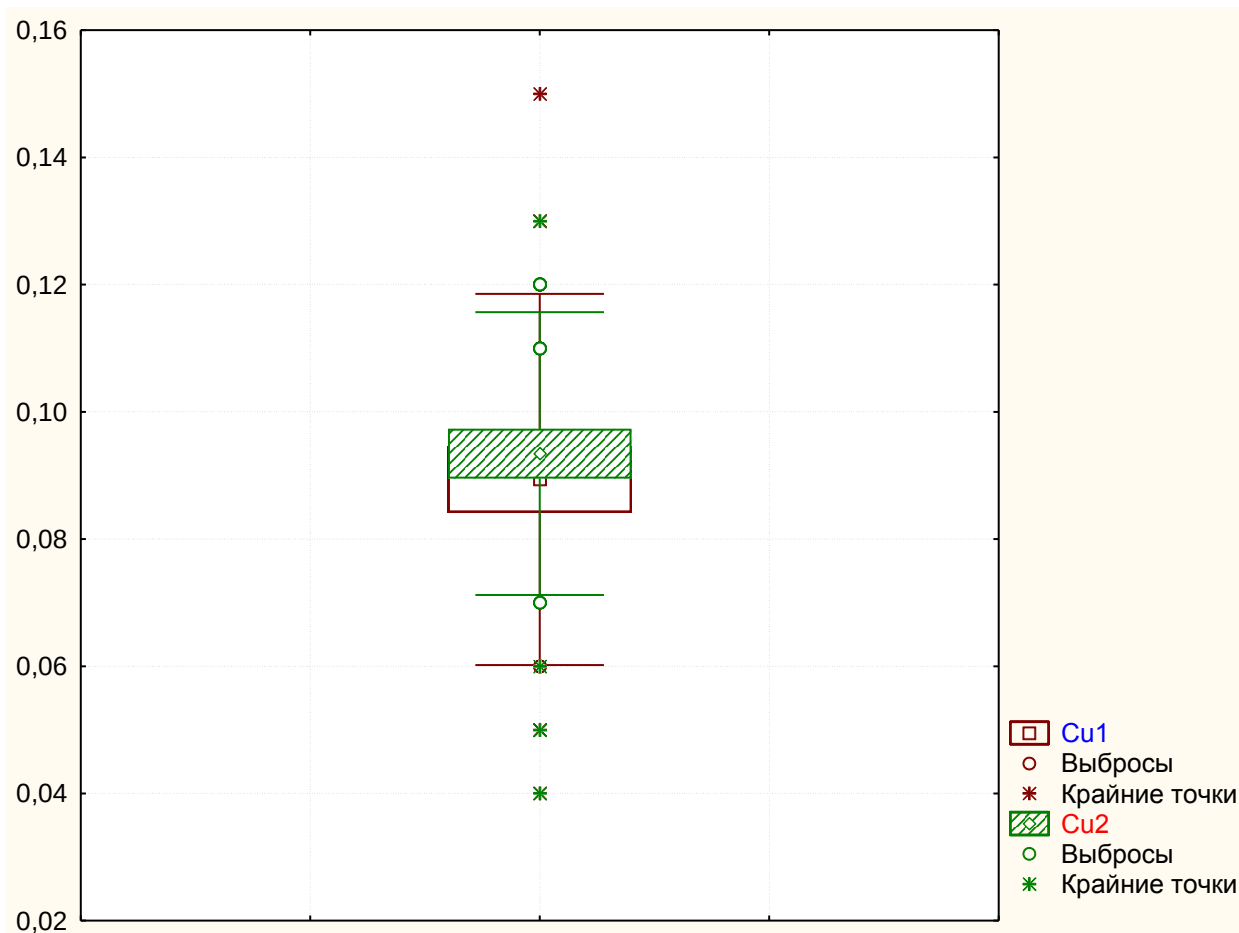


Рисунок 30. Совмещенный график средних величин коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути у здоровых лиц, измеренного различными способами (Cu1 – новым способом, Cu2 – старым), их средних квадратических отклонений и стандартных ошибок средних

Для определения того, насколько новый (исследуемый) способ измерения коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути сопоставим по своим результатам со старым, применяли метод Bland-Altman. Он основан на построении графика «разность-среднее» и был предложен для использования в медицине для оценки согласованности результатов измерений одного и того же показателя различными методами при помощи определения систематического расхождения и степени разброса результатов. Диаграмма Bland-Altman для коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути представлена на рисунке 31.

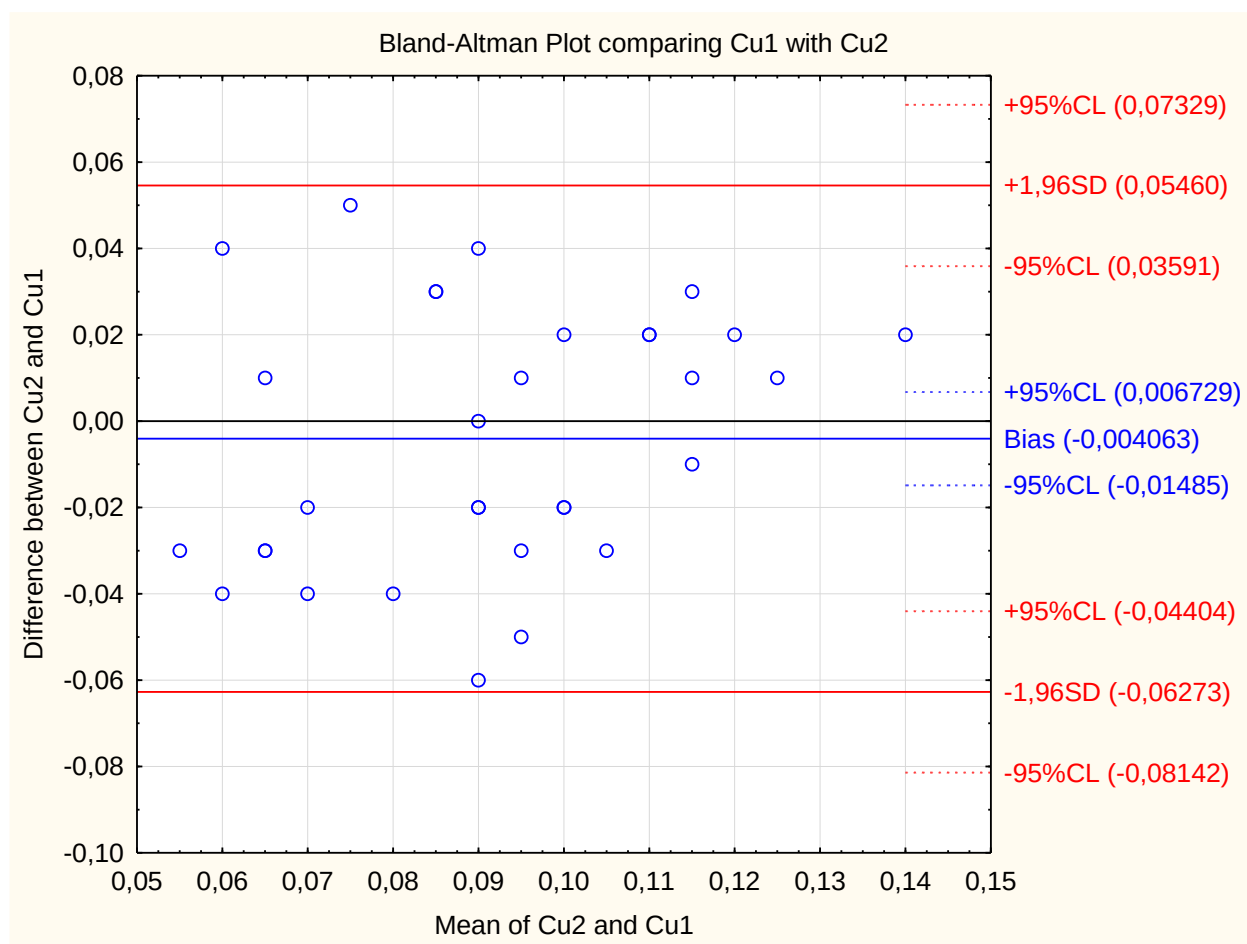


Рисунок 31. Диаграмма Bland-Altman для коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути у здоровых лиц, измеренного различными способами (Cu1 – новым способом, Cu2 – старым)

Средняя разность между измерениями равна -0,004, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей составляет 0,029, что невелико по сравнению с самими значениями. Как видно на диаграмме, зависимость разности измерений от величины коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути отсутствует. На основании всего этого можно говорить о том, что измерения, выполненные обоими способами, хорошо согласуются друг с другом.

Была выполнена также оценка межгрупповых различий измерений коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути Cu1 и Cu2 при помощи непараметрического критерия Mann-Whitney. Этот критерий применяли для проверки гипотезы о том, что две изучаемые выборки принадлежат к одной совокупности. Он был выбран с учетом относительно небольшого количества

наблюдений и отсутствия достоверных данных о нормальном распределении. Результаты использования метода приведены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты оценки межгрупповых различий для коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути, измеренного различными способами у здоровых лиц

	Число наблюдений	Средние ранги	Сумма рангов	Mann-Whitney U	465,500
				Wilcoxon W	993,500
				Z	-,628
				Asymp. Sig. (2-tailed)	,530
Cu1	32	31,05	993,50		
Cu2	32	33,95	1086,50		
Total	64				

Результаты проверки гипотезы, содержащиеся во второй части таблицы (эмпирическое значение U-критерия и *p-уровень* значимости), свидетельствуют об отсутствии значимых различий между группами измерений ($U = 465,5$ при $p = 0,53$).

Таким образом, проведенный анализ подтверждает сопоставимость результатов измерения коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути, выполненного различными способами у здоровых лиц: с блокированием синусного оттока при помощи перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины, применявшегося ранее, и предлагаемого нами для этой цели вакуумного устройства Patient Interface Clip.

Поскольку при заблокированном синусном оттоке в ходе тонографии также измеряли уровень внутриглазного давления P_u , то было проведено изучение сопоставимости результатов его измерения при использовании различных способов блокирования синусного оттока. Использовали те же методики статистического анализа, что и при изучении сопоставимости результатов измерения коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути.

Средний уровень ВГД у здоровых лиц, измеренного при тонографии на фоне заблокированного при помощи вакуумного устройства синусного оттока (P_{u1}), составил $31,90 \pm 2,48$ мм рт. ст. и $31,96 \pm 2,43$ – при использовании перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины (P_{u2}).

Совмещенные средние величины ВГД, стандартные ошибки средних и среднее квадратическое отклонение представлены на рисунке 32.

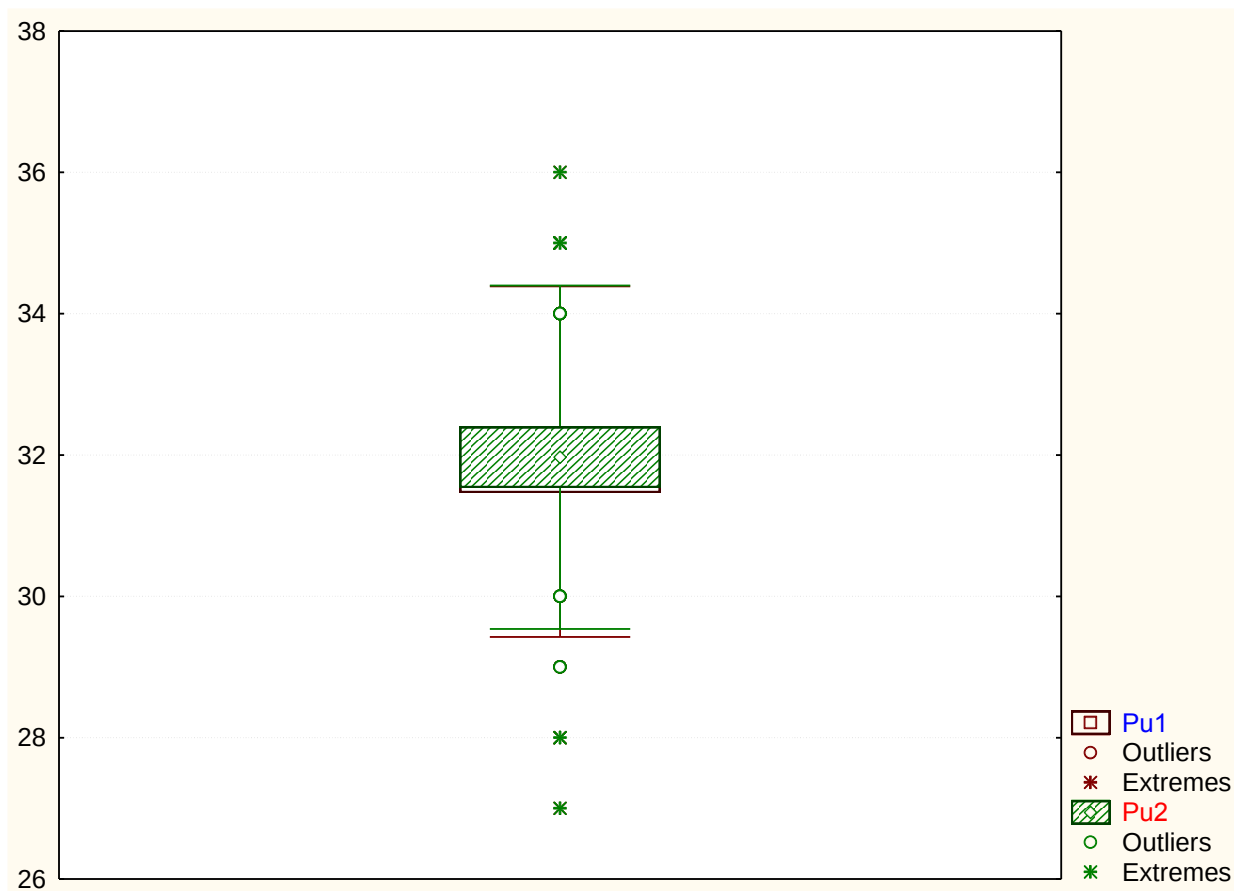


Рисунок 32. Совмещенный график средних величин ВГД на фоне блокированного синусного оттока у здоровых лиц, измеренного при различных способах блокирования (Pu1 – новым способом, Pu2 – старым), их средних квадратических отклонений и стандартных ошибок средних

Диаграмма Bland-Altman для ВГД на фоне блокированного синусного оттока у здоровых лиц, измеренного при различных способах блокирования (Pu1 – с использованием вакуумного устройства patient Interface Clip, Pu2 – с использованием перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины), представлена на рисунке 33.

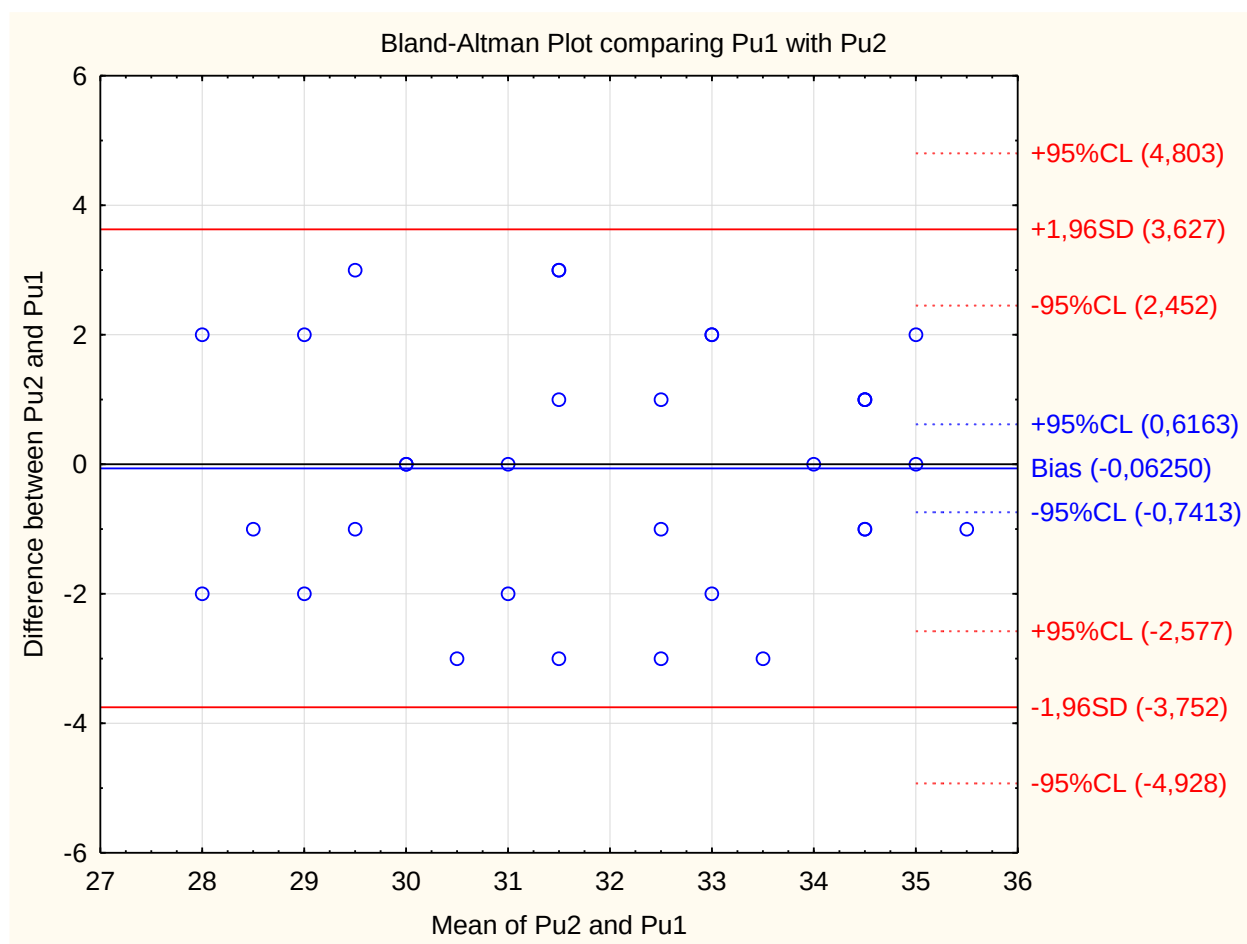


Рисунок 33. Диаграмма Bland-Altman для ВГД на фоне блокированного синусного оттока у здоровых лиц, измеренного различными способами (Pu1 – новым способом, Pu2 – старым)

Об отсутствии систематического расхождения позволяет судить средняя разность между измерениями, которая составляет -0,06. Стандартное отклонение разностей составляет 1,88, что очень мало по сравнению со значениями измеряемого показателя. Зависимость разности измерений от величины ВГД не прослеживается. На основании всего этого можно говорить о том, что измерения, выполненные обоими способами, хорошо согласуются друг с другом.

Также была выполнена оценка межгрупповых различий измерений ВГД на фоне блокированного различными способами синусного оттока Pu1 и Pu2 при помощи непараметрического критерия Mann-Whitney. Как и в случае с коэффициентом легкости оттока по увеосклеральному пути этот критерий применяли для проверки гипотезы о том, что две изучаемые выборки принадлежат к одной совокупности. Он был выбран с учетом относительно

небольшого количества наблюдений и отсутствия достоверных данных о нормальном распределении. Результаты использования метода приведены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты оценки межгрупповых различий для ВГД на фоне заблокированного синусного оттока, измеренного различными способами у здоровых лиц

	Число наблюдений	Средние ранги	Сумма рангов	Mann-Whitney U	505,500
				Wilcoxon W	1033,500
Pu1	32	32,30	1033,50	Z	-,088
Pu2	32	32,70	1046,50	Asymp. Sig. (2-tailed)	,930
Total	64				

Результаты проверки гипотезы, содержащиеся во второй части таблицы (эмпирическое значение U-критерия и *p*-уровень значимости), свидетельствуют об отсутствии значимых различий между группами измерений ($U = 505,5$ при $p = 0,93$).

Таким образом, проведенный анализ подтверждает сопоставимость результатов измерения ВГД, выполненного различными способами у здоровых лиц: с блокированием синусного оттока при помощи перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины, применявшегося ранее, и предлагаемого нами для этой цели вакуумного устройства Patient Interface Clip.

На основании приведенных в данном разделе результатов может быть сделан вывод о правомерности использования предлагаемого способа клинического измерения увеосклерального оттока с использованием вакуумного устройства для блокирования синусного оттока у здоровых лиц.

4.3. Результаты клинического измерения увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

В данном разделе представлены результаты обследования 57 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой I-III стадий, которым было проведено клиническое измерение увеосклерального оттока с использованием двух различных способов вакуум-компрессии. Группу составляли 23 мужчины и 34 женщины в возрасте от 46 до 74 лет, средний возраст – $62,88 \pm 8,12$ года. Острота зрения с коррекцией – от 0,2 до 1,0. Рефракция по данным авторефрактометрии колебалась от -1,5 до +1,0 дптр. Средняя толщина роговицы по данным пахиметрии составила $558,26 \pm 22,86$ мкм. Среднее ВГД по данным бесконтактной пневмотонометрии – $16,91 \pm 1,97$ мм рт. ст. Исследование гидродинамики также включало динамическую контурную тонометрию тонометром Pascal и электронную тонографию тонографом ТНЦ-100, которые проводили до и после наложения вакуума при помощи устройства Patient Interface Clip.

С целью оценки информативности предлагаемого в данной работе усовершенствованного способа измерения увеосклерального оттока проведен сравнительный анализ показателей коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути и ВГД на фоне блокированного синусного оттока, полученных при использовании различных способов его блокирования.

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. Совмещенные средние величины этих коэффициентов, стандартные ошибки средних и среднее квадратическое отклонение представлены на рисунке 34.

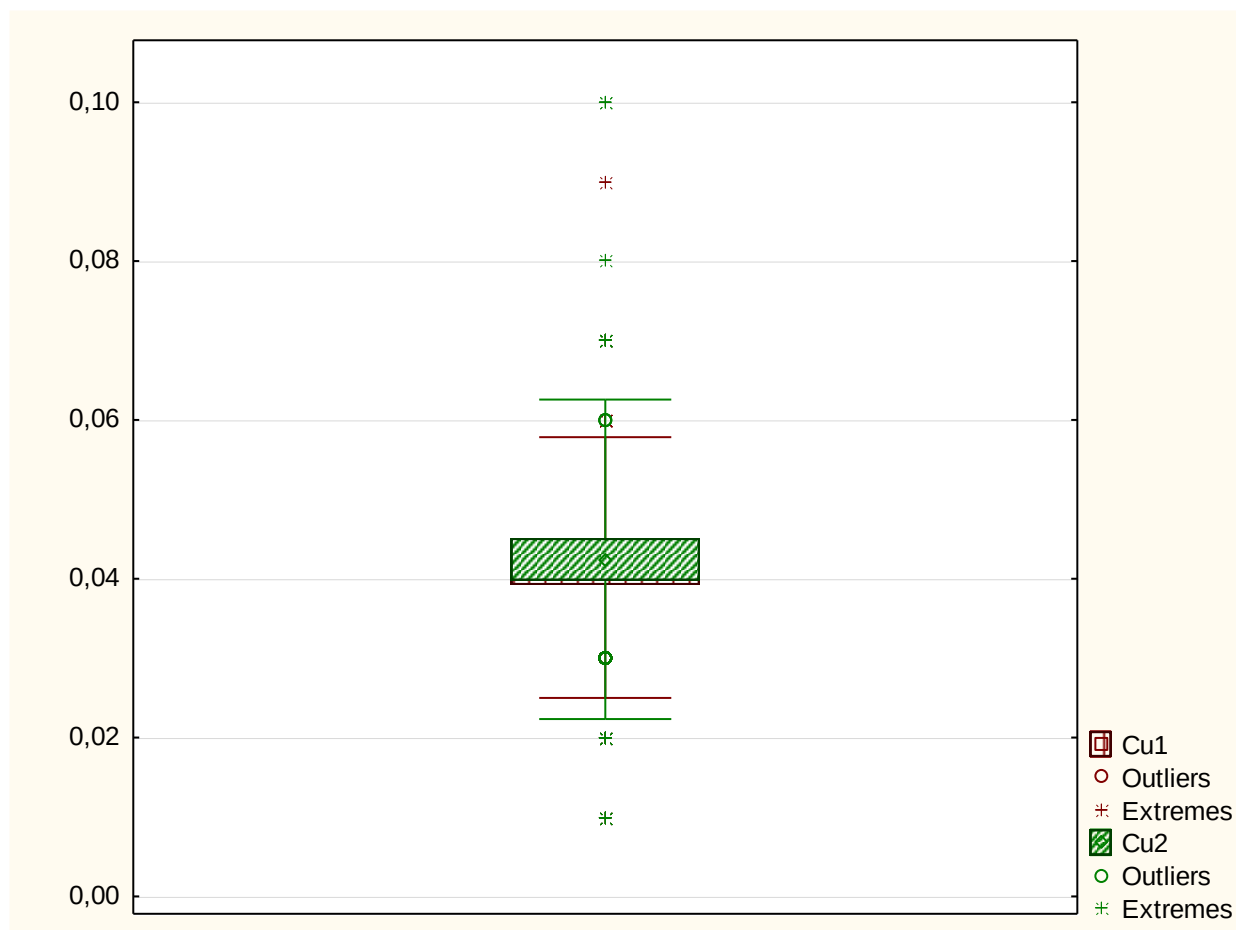


Рисунок 34. Совмещенный график средних величин коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути у пациентов с ПОУГ, измеренного различными способами (Cu1 – новым способом, Cu2 – старым), их средних квадратов отклонений и стандартных ошибок средних

Для оценки согласованности измерений, выполненных различными способами, применяли метод Bland-Altman. Оценивали систематическое расхождение и степень разброса результатов на основе построения графика «разность-среднее». Диаграмма Bland-Altman для коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути у пациентов с ПОУГ, измеренного при различных способах блокирования синусного оттока (Cu1 – с использованием вакуумного устройства patient Interface Clip, Cu2 – с использованием перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины), представлена на рисунке 35.

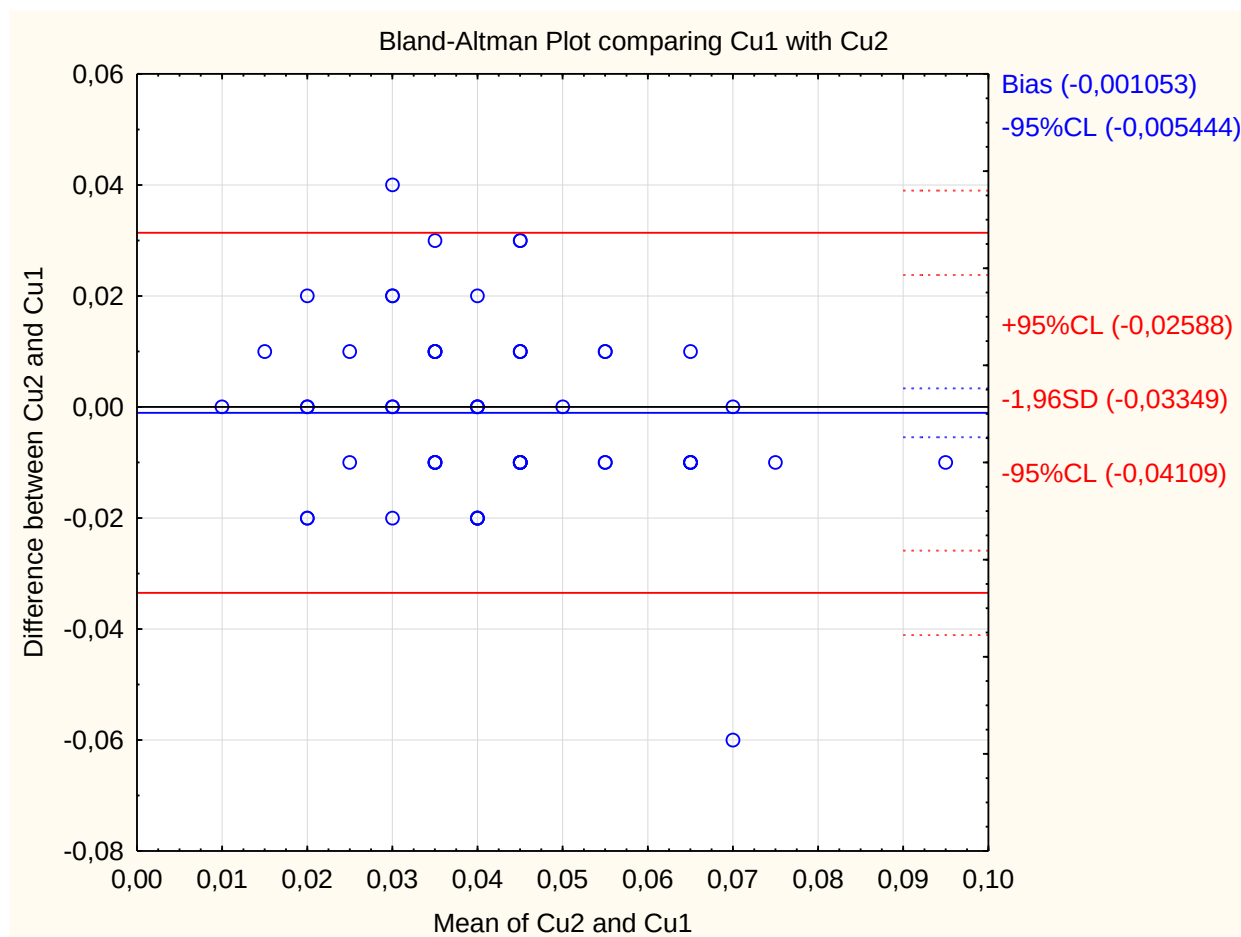


Рисунок 35. Диаграмма Bland-Altman для коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути у пациентов с ПОУГ, измеренного различными способами (Cu1 – новым способом, Cu2 – старым)

Средняя разность между измерениями равна -0,001, что убедительно свидетельствует об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей составляет 0,017, что невелико по сравнению с самими значениями. Как видно на диаграмме, зависимость разности измерений от величины коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути не прослеживается. На основании всего этого можно говорить о том, что измерения, выполненные обоими способами у пациентов с ПОУГ, также, как и в случае со здоровыми лицами, хорошо согласуются друг с другом.

Кроме того, была проведена оценка межгрупповых различий измерений коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути Cu1 и Cu2 при помощи непараметрического критерия Mann-Whitney. Этот критерий также применяли для проверки гипотезы о том, что две изучаемые выборки принадлежат к одной

совокупности. Он был выбран с учетом относительно небольшого количества наблюдений и отсутствия достоверных данных о нормальном распределении. Результаты использования метода приведены в таблице 10.

Таблица 10. Результаты оценки межгрупповых различий для коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути, измеренного различными способами у пациентов с ПОУГ

	Число наблюдений	Средние ранги	Сумма рангов	Mann-Whitney U	1618,000
				Wilcoxon W	3271,000
				Z	-,037
				Asymp. Sig. (2-tailed)	,970
Cu1	57	57,39	3271,00		
Cu2	57	57,61	3284,00		
Total	114				

Результаты проверки гипотезы, содержащиеся во второй части таблицы (эмпирическое значение U-критерия и *p-уровень* значимости), свидетельствуют об отсутствии значимых различий между группами измерений ($U = 1618,5$ при $p = 0,97$).

Таким образом, проведенный анализ подтверждает сопоставимость результатов измерения коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути у пациентов с ПОУГ, выполненного различными способами (с блокированием синусного оттока при помощи перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины, применявшегося ранее, и предлагаемого нами для этой цели вакуумного устройства Patient Interface Clip).

Также было проведено изучение сопоставимости результатов тонографического измерения уровня внутриглазного давления P_u при блокированном синусном оттоке с использованием различных способов его блокирования у пациентов с ПОУГ. Использовали те же методики статистического анализа, что и при изучении сопоставимости результатов измерения коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути.

Средний уровень ВГД, измеренного при тонографии на фоне блокированного при помощи вакуумного устройства синусного оттока (P_{u1}) в группе пациентов с глаукомой составил $32,91 \pm 2,71$ мм рт. ст. и $32,93 \pm 2,19$ – при

использовании перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины (Pu2). Совмещенные средние величины ВГД, стандартные ошибки средних и среднее квадратическое отклонение представлены на рисунке 36.

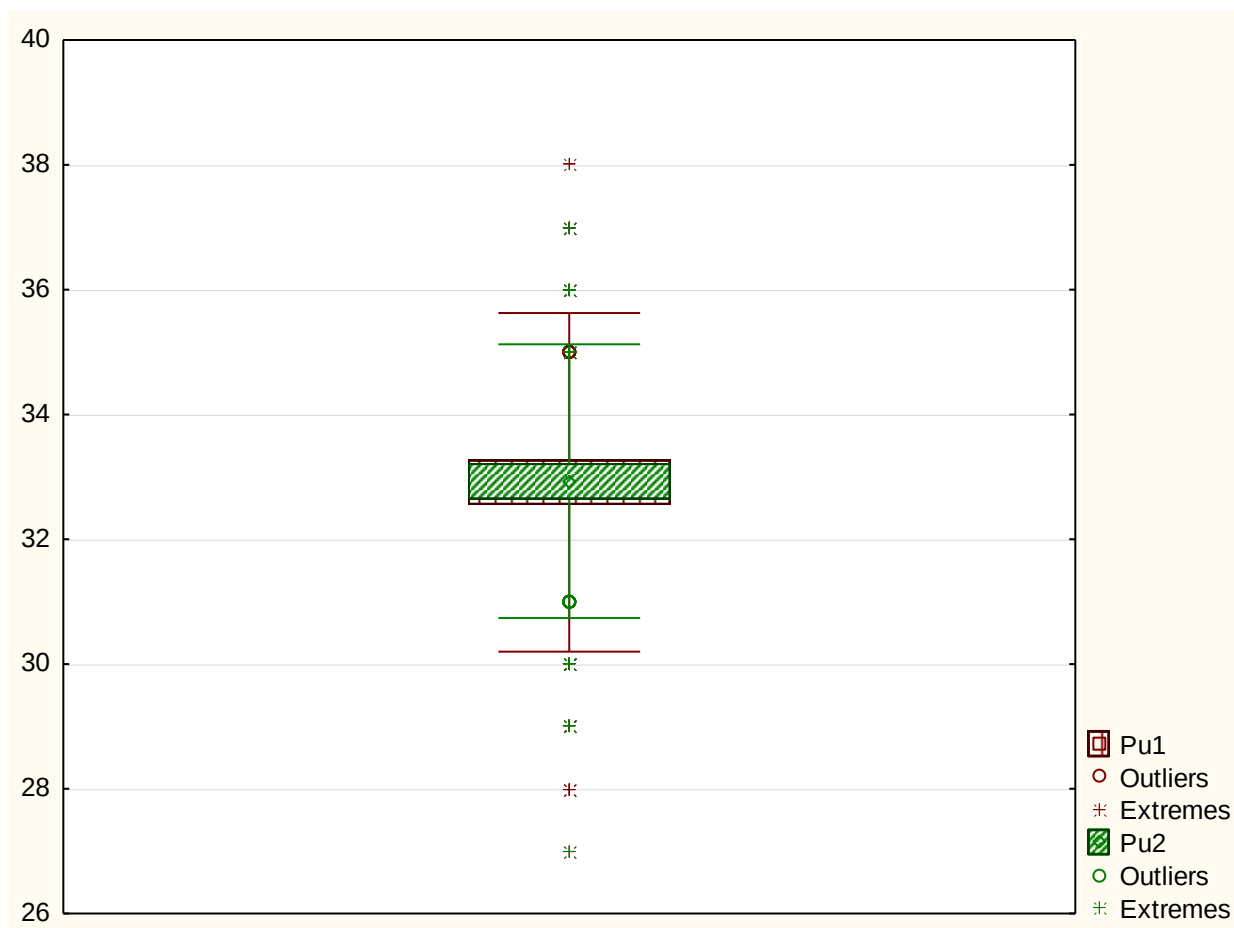


Рисунок 36. Совмещенный график средних величин ВГД на фоне заблокированного синусного оттока у пациентов с ПОУГ, измеренного при различных способах блокирования (Pu1 – новым способом, Pu2 – старым), их средних квадратических отклонений и стандартных ошибок средних

Диаграмма Bland-Altman для ВГД на фоне заблокированного синусного оттока у пациентов с глаукомой, измеренного при различных способах блокирования (Pu1 – с использованием вакуумного устройства patient Interface Clip, Pu2 – с использованием перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины), представлена на рисунке 37.

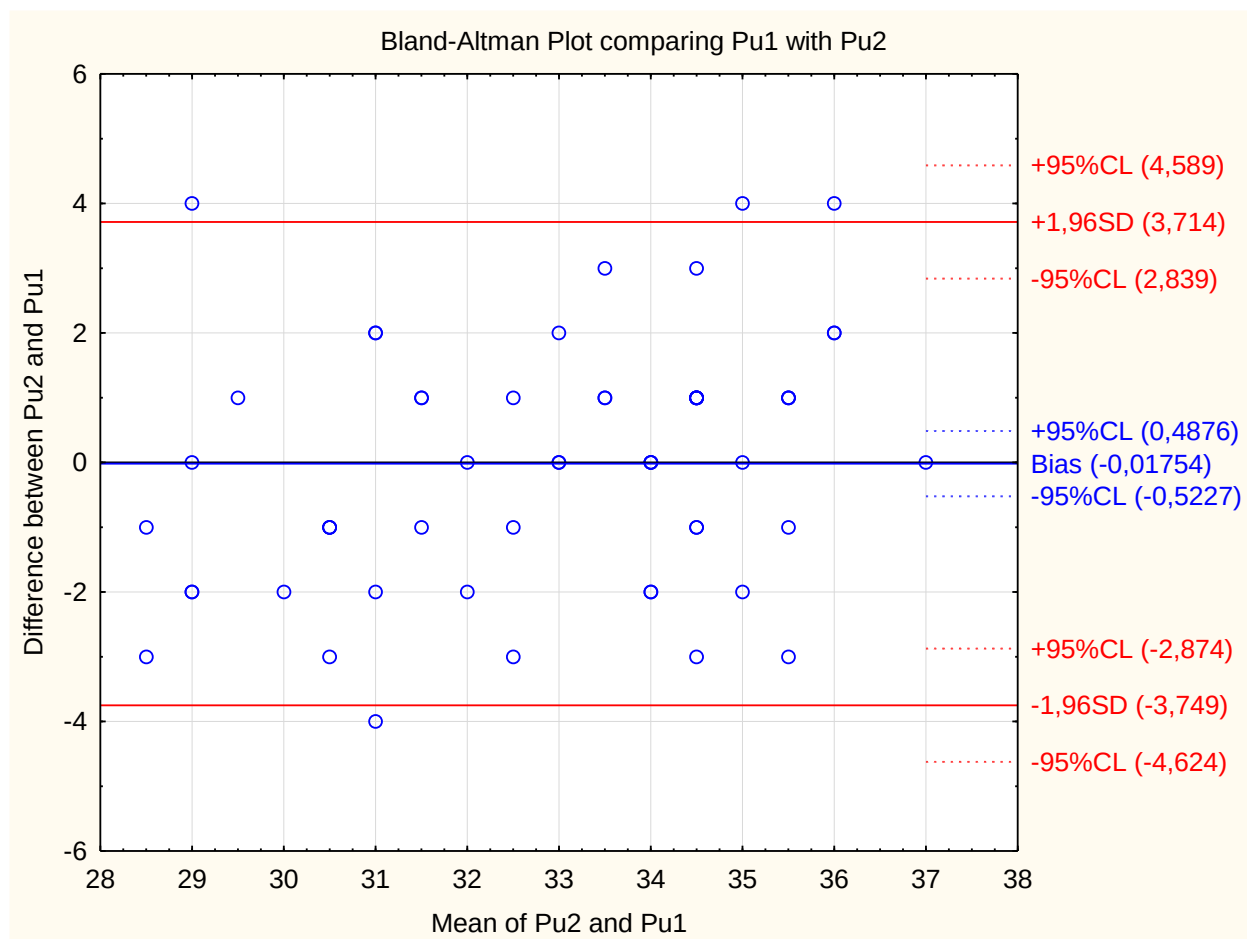


Рисунок 37. Диаграмма Bland-Altman для ВГД на фоне блокированного синусного оттока у пациентов с глаукомой, измеренного различными способами (Pu1 – новым способом, Pu2 – старым)

Об отсутствии систематического расхождения позволяет судить средняя разность между измерениями, которая составляет -0,018. Стандартное отклонение разностей составляет 1,90, что очень мало по сравнению со значениями измеряемого показателя. Зависимость разности измерений от величины ВГД не прослеживается. На основании всего этого можно говорить о том, что измерения, выполненные обоими способами, хорошо согласуются друг с другом.

Также была выполнена оценка межгрупповых различий измерений ВГД у пациентов с глаукомой на фоне блокированного различными способами синусного оттока Pu1 и Pu2 при помощи непараметрического критерия Mann-Whitney. Как и в случае с коэффициентом легкости оттока по увеосклеральному пути, этот критерий применяли для проверки гипотезы о том, что две изучаемые выборки принадлежат к одной совокупности. Он был выбран с учетом

относительно небольшого количества наблюдений и отсутствия достоверных данных о нормальном распределении. Результаты использования метода приведены в таблице 11.

Таблица 11. Результаты оценки межгрупповых различий для ВГД на фоне заблокированного синусного оттока, измеренного различными способами у пациентов с глаукомой

	Число наблюдений	Средние ранги	Сумма рангов	Mann-Whitney U	1602,000
Pu1	57	57,89	3300,00	Wilcoxon W	3255,000
Pu2	57	57,11	3255,00	Z	-,129
Total	114			Asymp. Sig. (2-tailed)	,898

Результаты проверки гипотезы, содержащиеся во второй части таблицы (эмпирическое значение U-критерия и *p-уровень* значимости), свидетельствуют об отсутствии значимых различий между группами измерений ($U = 1602,0$ при $p = 0,898$).

Таким образом, проведенный анализ подтверждает сопоставимость результатов измерения ВГД, выполненного различными способами (с блокированием синусного оттока при помощи перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины, применявшегося ранее, и предлагаемого нами для этой цели вакуумного устройства Patient Interface Clip) у пациентов с ПОУГ.

На основании приведенных в данном разделе результатов можно заключить, что использование предлагаемого в работе усовершенствованного способа клинического измерения увеосклерального оттока, основанного на применении вакуумного устройства Patient Interface Clip для блокирования синусного оттока, не приводит к искажению результатов измерения (по сравнению с оригинальной методикой) у пациентов с ПОУГ.

Таким образом, при помощи различных методов статистического анализа выполнено сравнение данных, полученных при использовании применявшегося ранее и предлагаемого в настоящей работе способа клинического измерения

увеосклерального оттока у одних и тех же пациентов, как не имеющих офтальмопатологии, так и с диагнозом первичная открытоугольная глаукома различных стадий. Его результаты, приведенные в данной главе, демонстрируют правомерность использования новой методики, поскольку данные измерений как коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути, так и ВГД на фоне заблокированного синусного оттока, полученные при использовании обоих способов измерения, оказались полностью сопоставимы.

4.4. Результаты динамической контурной тонометрии и тонографии до и после наложения вакуумного устройства у здоровых лиц и пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Одной из задач данного этапа исследования явилась оценка влияния вакуум-компрессии на биомеханические свойства роговицы и точность измерения основных показателей. Предварительные исследования, проведенные при помощи анализатора биомеханических свойств роговицы ORA и описанные в предыдущей главе, свидетельствуют о незначительном воздействии собственно наложения вакуумного устройства Patient Interface Clip на биомеханические свойства роговицы и, соответственно, точность измерения ВГД.

Для подтверждения этого тезиса у каждого из 89 обследуемых (32 здоровых обследуемых и 57 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой) было проведено измерение ВГД до и после наложения вакуумного устройства Patient Interface Clip при помощи двух принципиально отличающихся методов тонометрии – аппланационного (при помощи датчика тонографа ТНЦ-100) и неаппланационного (динамическая контурная тонометрия тонометром Pascal). Поскольку динамическая контурная тонометрия на сегодняшний день позиционируется как один из наиболее точных методов тонометрии за счет минимизации воздействия процедуры измерения на биомеханические свойства роговицы, то ее результаты использовали для сравнения с результатами тонометрии при помощи датчика тонографа. Предполагалось, что при наложении вакуума погрешность измерения динамического контурного тонометра

минимальная, в то время как показания электронного тонографа могут серьезно меняться под воздействием изменившихся за счет наложения вакуума биомеханических свойств роговицы. С целью подтверждения либо опровержения данного тезиса выполняли проверку 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.

Данные описательной статистики для всех исследуемых параметров в группе здоровых лиц, а также результаты проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемых выборок к нормальному распределению при помощи критерия Колмогорова-Смирнова приведены в таблице 12.

Таблица 12. Данные описательной статистики и критерий Колмогорова-Смирнова для показателей ВГД, измеренного динамическим контурным тонометром и тонографом до (ДКТ и P_0) и после (ДКТ1 и P_{u1}) наложения вакуума у здоровых лиц

			ДКТ	Po	ДКТ1	Pu1
N			32	32	32	32
Normal	Mean		14,6875	15,5938	31,6250	31,9063
Parameters(a,b)						
	Std. Deviation		2,08586	1,99773	3,41486	2,48037
Most	Extreme	Absolute	,147	,112	,091	,144
Differences						
	Positive		,098	,107	,091	,123
	Negative		-,147	-,112	-,069	-,144
Kolmogorov-Smirnov Z			,834	,633	,517	,817
Asymp. Sig. (2-tailed)			,490	,818	,952	,517

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

Поскольку значение критерия Колмогорова-Смирнова, приведенное в таблице 12, свидетельствует о подчиненности всех четырех наблюдаемых выборок закону нормального распределения, то взаимосвязь между результатами измерения динамической контурной тонометрии и тонографии до и после наложения вакуума изучалась при помощи корреляционного анализа и вычисления коэффициента корреляции Pearson, характеризующего наличие

линейной зависимости между признаками. Результаты корреляционного анализа для показателей динамической контурной тонометрии и тонографии до наложения вакуума у здоровых лиц представлены рисунке 38. Коэффициент корреляции Pearson для показателей ДКТ и P_o у здоровых лиц составил 0,317 ($p \leq 0,05$).

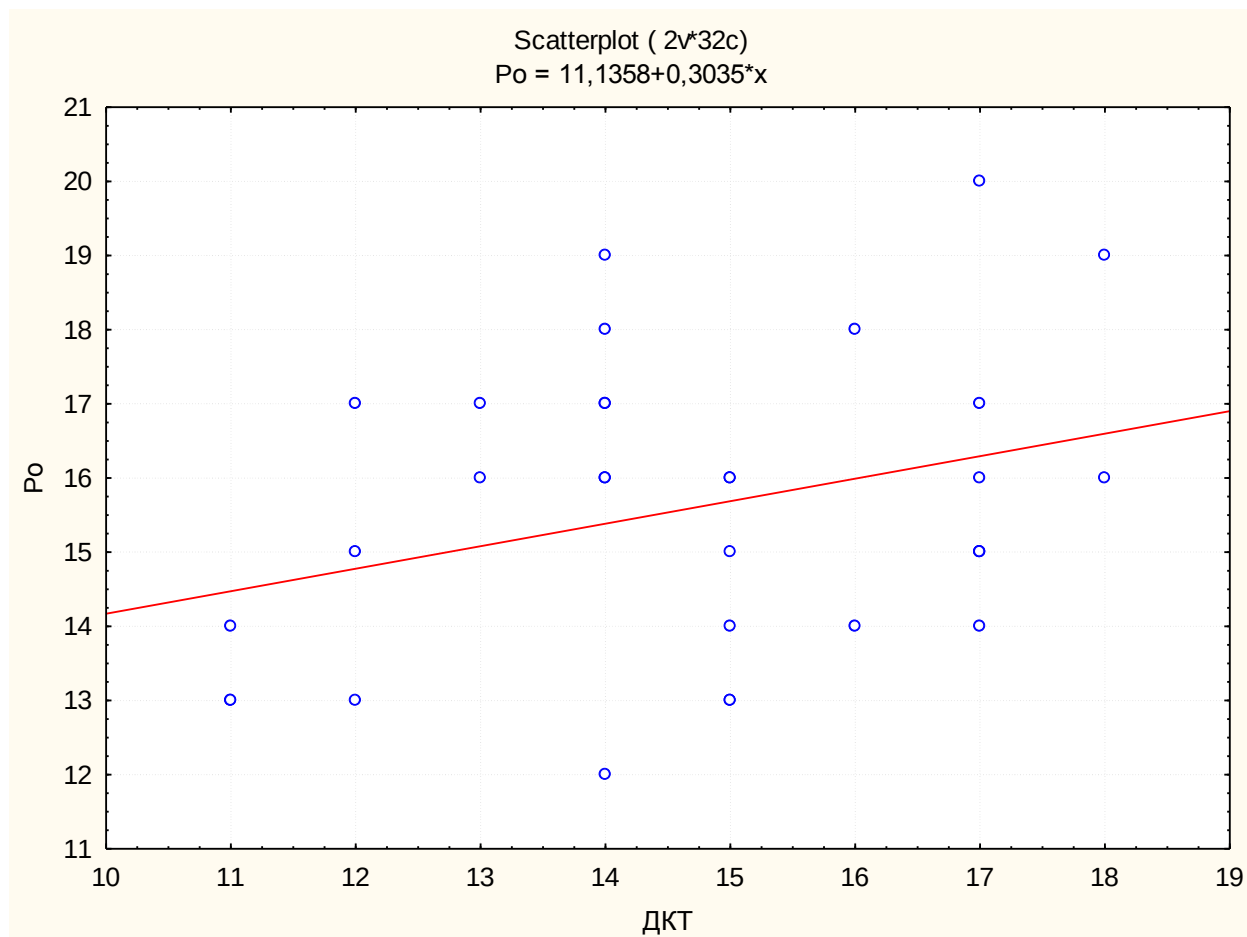


Рисунок 38. Корреляция между результатами динамической контурной тонометрии (ДКТ) и тонографии (P_o) до наложения вакуума у здоровых лиц

Результаты корреляционного анализа для показателей динамической контурной тонометрии и тонографии после наложения вакуума у здоровых лиц представлены рисунке 39. Коэффициент корреляции Pearson для показателей ДКТ1 и P_{u1} у здоровых лиц составил 0,609 ($p \leq 0,01$).

Таким образом, если между показателями динамической контурной тонометрии и тонографии до наложения вакуума у здоровых лиц прослеживается

умеренная линейная прямая корреляционная взаимосвязь, то взаимосвязь между этими показателями на фоне вакуум-компрессии несколько усиливается, имея среднюю степень прямой линейной корреляционной зависимости. Это свидетельствует о том, что вакуум-компрессия у здоровых лиц не оказывает существенного влияния на результаты измерения.

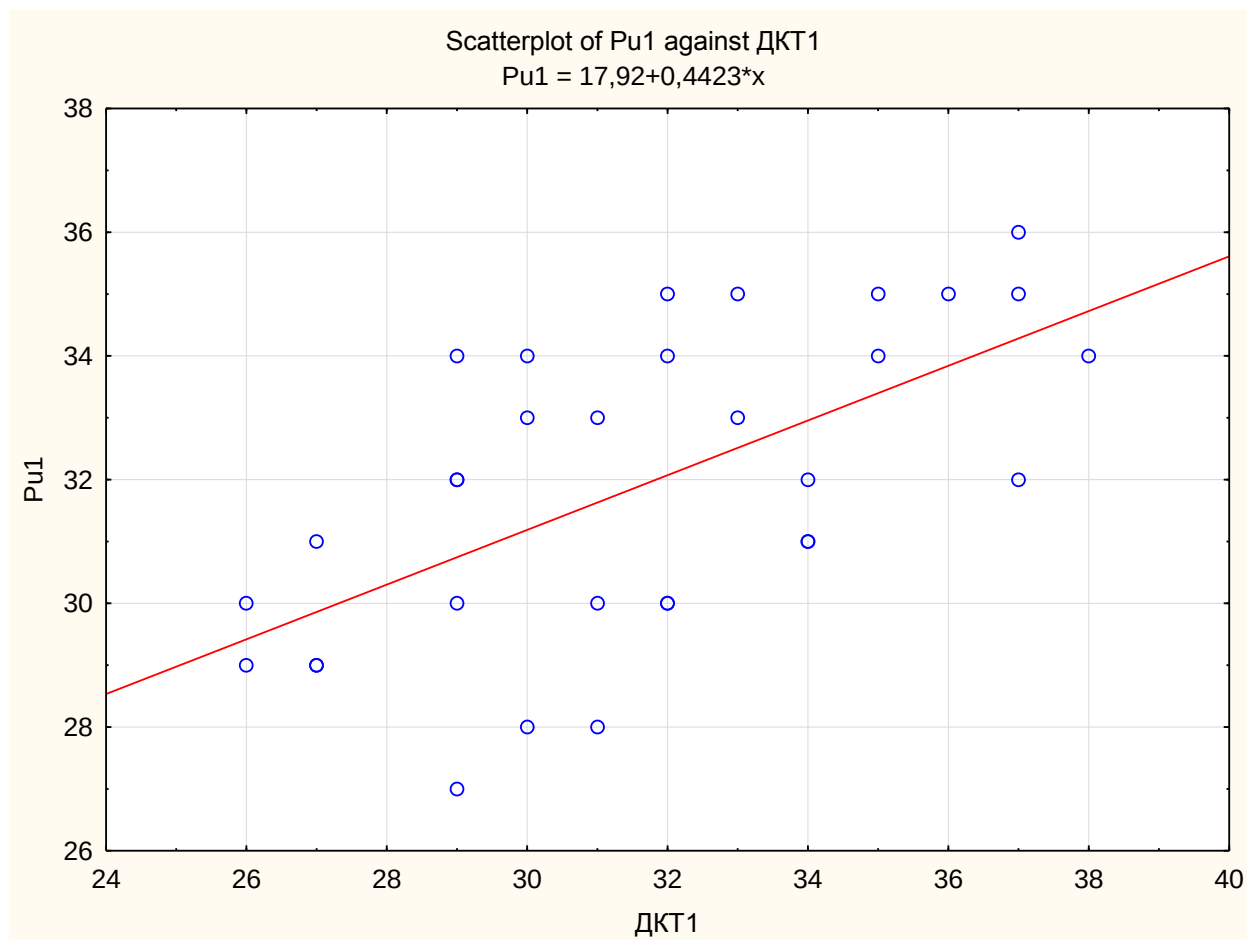


Рисунок 39. Корреляция между результатами динамической контурной тонометрии (ДКТ1) и тонографии (Pu1) после наложения вакуума у здоровых лиц

Кроме того, гипотезу о незначительном воздействии вакуум-компрессии на биомеханические свойства роговицы и, как следствие, на результаты измерения датчиком тонографа, проверяли при помощи уже описанного выше метода Bland-Altman. Изучали сопоставимость результатов измерения ВГД у здоровых лиц с использованием динамической контурной тонометрии и тонографии до наложения вакуума и на фоне блокированного синусного оттока при помощи вакуумного устройства Patient Interface Clip. Диаграмма Bland-Altman для

указанных показателей до наложения вакуума у здоровых лиц представлена на рисунке 40.

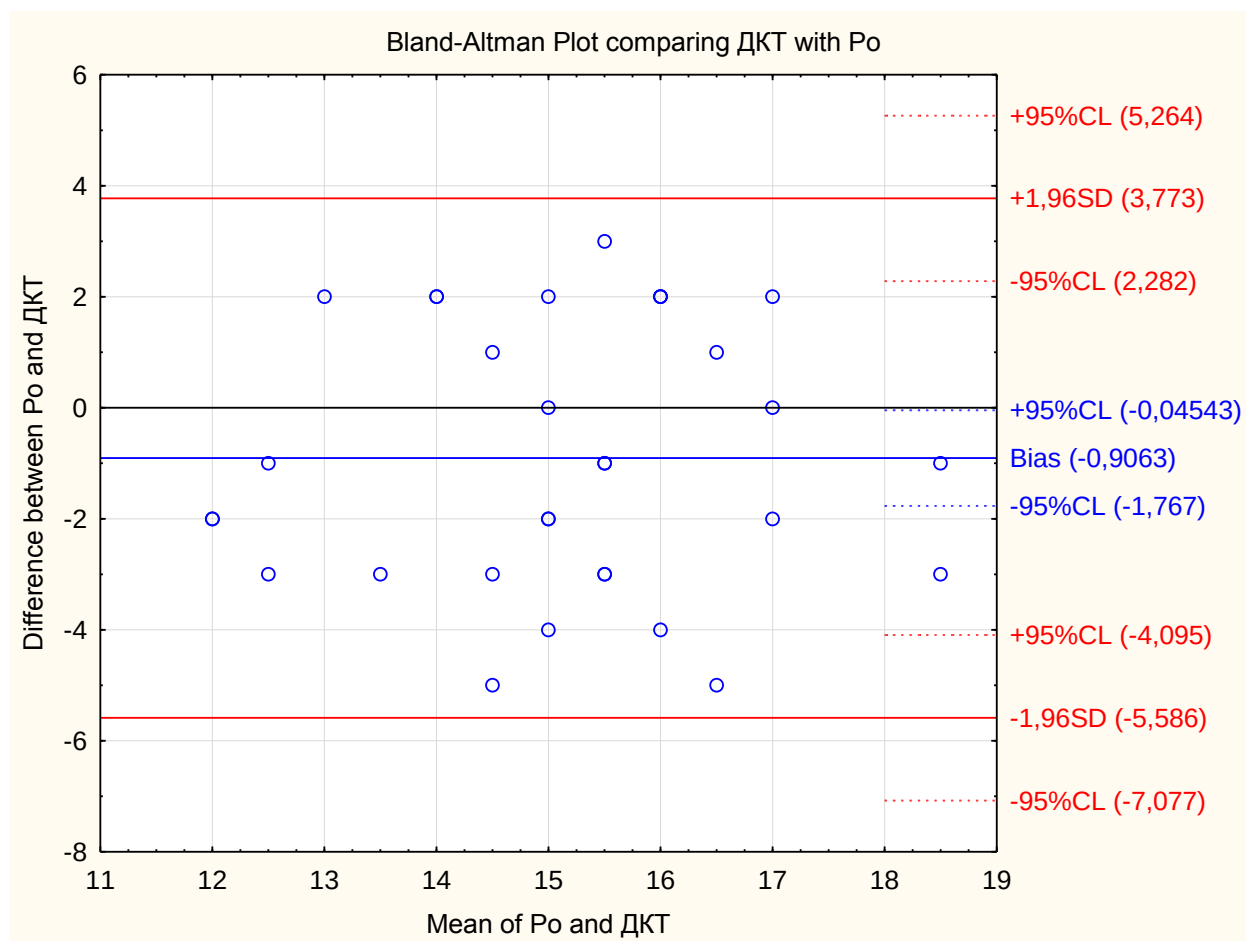


Рисунок 40. Диаграмма Bland-Altman для внутриглазного давления до наложения вакуума у здоровых лиц, измеренного различными способами (ДКТ – динамическая контурная тонометрия, Po – тонография)

Средняя разность между измерениями ВГД, выполненными у здоровых лиц до наложения вакуума, составляет -0,906. Это позволяет судить об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей составляет 2,39, что мало по сравнению со значениями измеряемого показателя. Зависимость разности измерений от величины ВГД не прослеживается. На основании всего этого можно говорить о том, что измерения, выполненные обоими способами у здоровых лиц до наложения вакуума, согласуются друг с другом.

Диаграмма Bland-Altman для указанных показателей на фоне наложения вакуума у здоровых лиц представлена на рисунке 41.

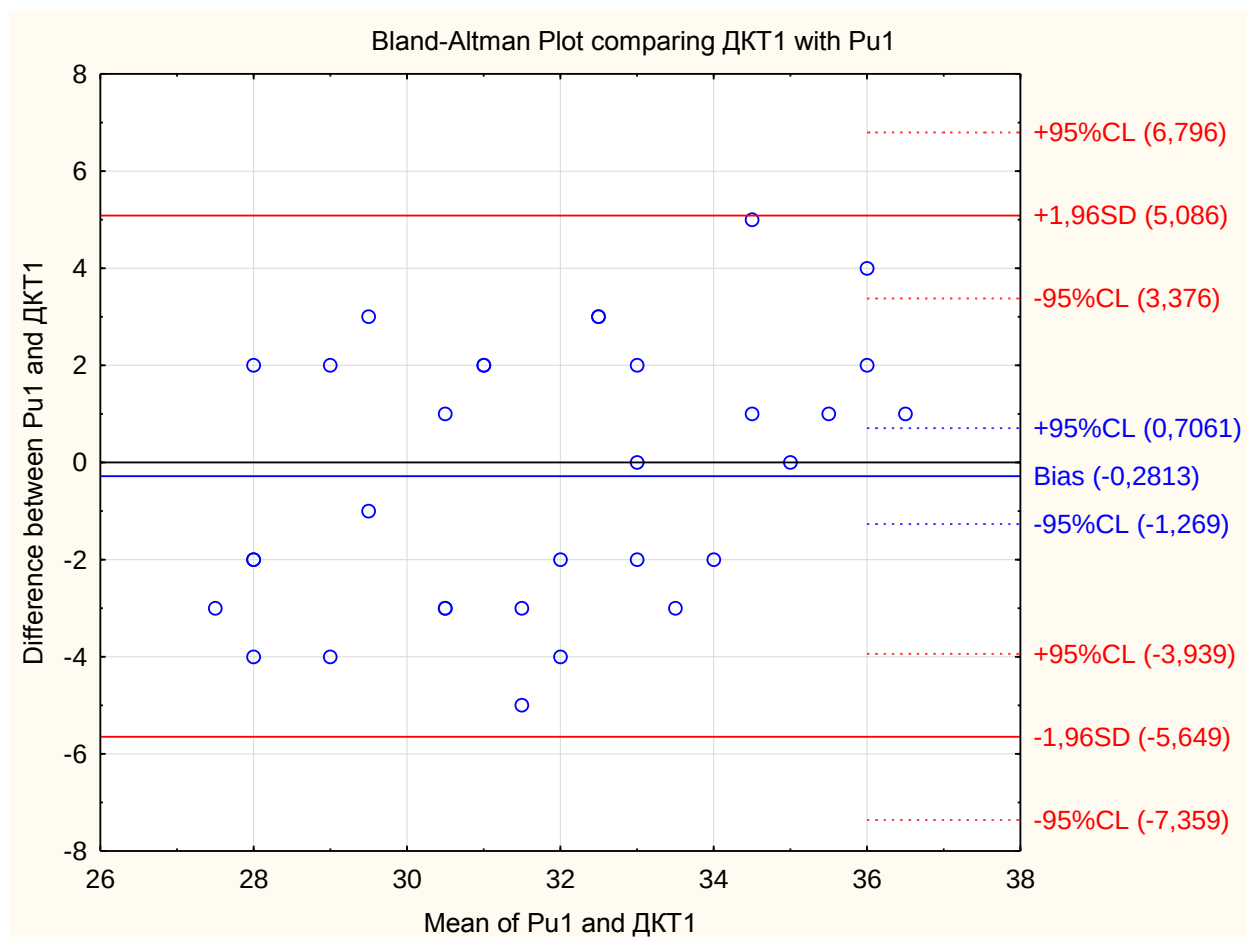


Рисунок 41. Диаграмма Bland-Altman для ВГД на фоне блокированного синусного оттока у здоровых лиц, измеренного различными способами (ДКТ1 – динамическая контурная тонометрия, Pu1 – тонография)

Средняя разность между измерениями ВГД, выполненными на фоне блокированного синусного оттока, составляет -0,281. Это позволяет судить об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей составляет 2,74, что достаточно мало по сравнению со значениями измеряемого показателя. Зависимость разности измерений от величины ВГД не прослеживается. На основании всего этого можно говорить о том, что измерения, выполненные обоими способами у здоровых лиц на фоне блокированного синусного оттока, согласуются друг с другом.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что средняя разность между измерениями на фоне блокированного синусного оттока у здоровых лиц меньше средней разности между измерениями, выполненными обоими методами до наложения вакуума. При этом стандартное отклонение разностей в обоих случаях

имеет близкие значения. Это также свидетельствует в пользу незначительного воздействия вакуум-компрессии на результаты измерения при использовании тонографии у здоровых лиц, поскольку наложение вакуума, по-видимому, не увеличивает погрешность измерения, связанную с изменением биомеханических свойств роговицы.

Сопоставление данных измерения ВГД по приведенному алгоритму также проводили у 57 пациентов с ПОУГ. Данные описательной статистики для всех исследуемых параметров в группе пациентов с глаукомой, а также результаты проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемых выборок к нормальному распределению при помощи критерия Колмогорова-Смирнова приведены в таблице 13.

Таблица 13. Данные описательной статистики и критерий Колмогорова-Смирнова для показателей ВГД, измеренного динамическим контурным тонометром и тонографом до (ДКТ и Po) и после (ДКТ1 и Pu1) наложения вакуума у пациентов с глаукомой

	ДКТ	Po	ДКТ1	Pu1
N	57	57	57	57
Normal Mean	16,3860	16,8070	32,2982	32,9123
Parameters(a,b) Std. Deviation	1,72952	2,01280	2,65226	2,71425
Most Extreme Absolute Differences	,184	,127	,126	,147
Positive	,098	,096	,126	,086
Negative	-,184	-,127	-,096	-,147
Kolmogorov-Smirnov Z	1,386	,957	,954	1,109
Asymp. Sig. (2-tailed)	,043	,318	,323	,171

a Test distribution is Normal.

Поскольку значение критерия Колмогорова-Смирнова, приведенное в таблице 13, также свидетельствует о подчиненности всех четырех наблюдаемых выборок закону нормального распределения, то взаимосвязь между результатами измерения динамической контурной тонометрии и тонографии до и после наложения вакуума изучали при помощи корреляционного анализа и вычисления

коэффициента корреляции Pearson, характеризующего наличие линейной зависимости между признаками.

Результаты корреляционного анализа для показателей динамической контурной тонометрии и тонографии до наложения вакуума у пациентов с ПОУГ представлены на рисунке 42. Коэффициент корреляции Pearson для показателей ДКТ и P_o у пациентов с ПОУГ составил 0,735 ($p \leq 0,01$).

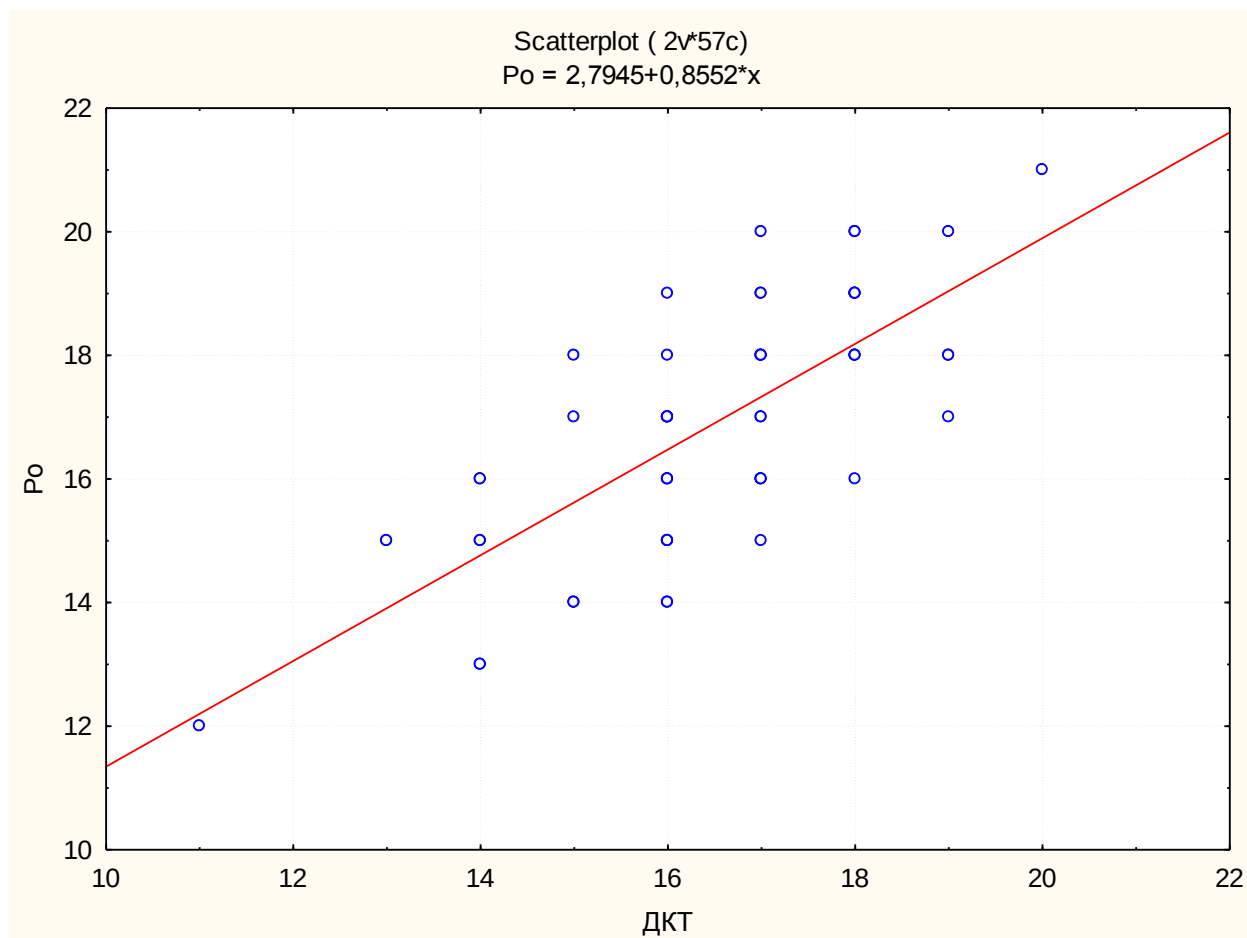


Рисунок 42. Корреляция между результатами динамической контурной тонометрии (ДКТ) и тонографии (P_o) до наложения вакуума у пациентов с ПОУГ

Результаты корреляционного анализа для показателей динамической контурной тонометрии и тонографии после наложения вакуума у пациентов с ПОУГ представлены на рисунке 43. Коэффициент корреляции Pearson для показателей ДКТ1 и P_{u1} у пациентов с глаукомой составил 0,820 ($p \leq 0,01$).

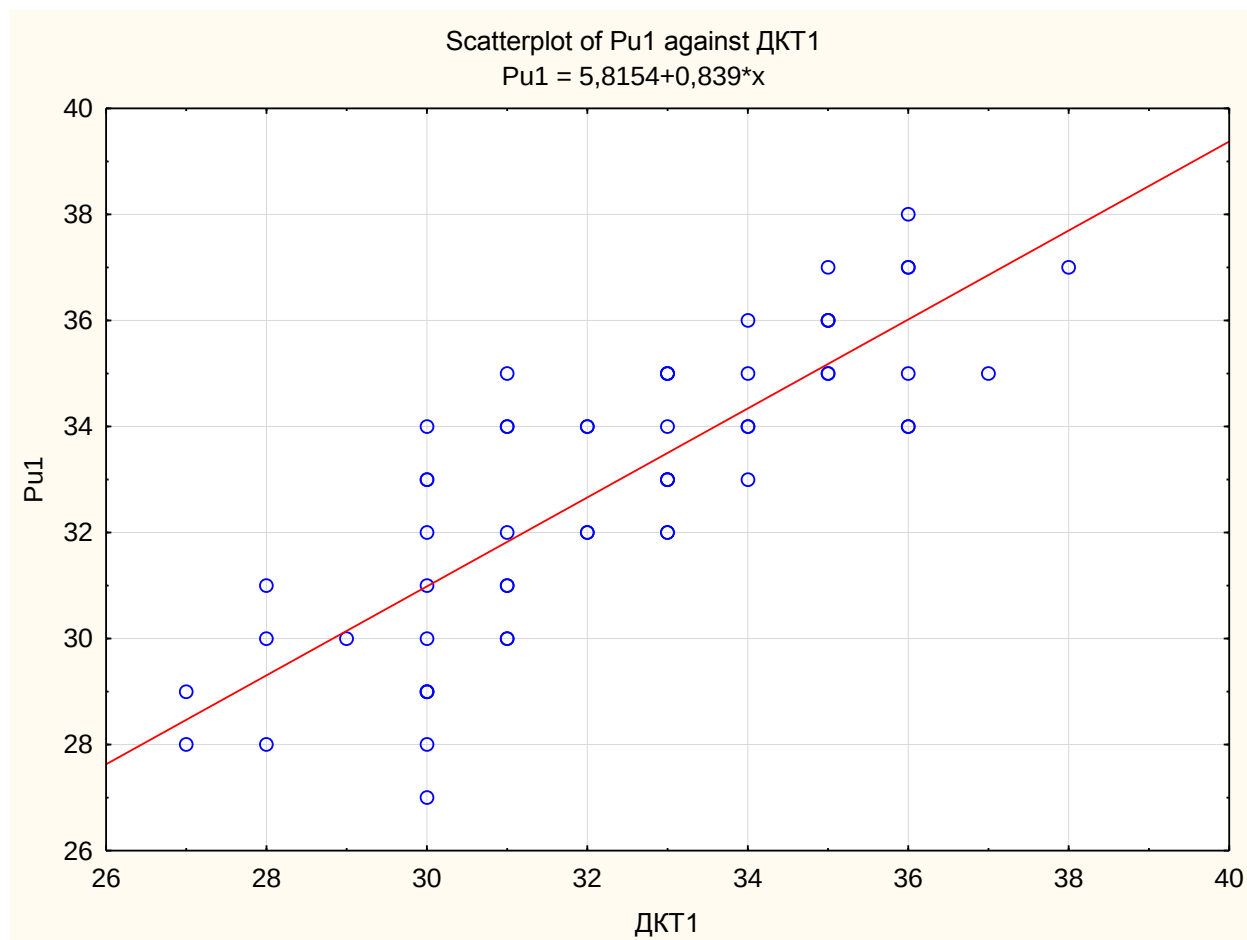


Рисунок 43. Корреляция между результатами динамической контурной тонометрии (ДКТ1) и тонографии (Pu1) после наложения вакуума у пациентов с ПОУГ

Таким образом, корреляционная взаимосвязь между показателями динамической контурной тонометрии и тонографии при наложении вакуума у пациентов с ПОУГ, как и в группе здоровых лиц, имеет тенденцию к усилению (при этом в обоих случаях отмечается сильная прямая корреляционная зависимость при высоком уровне статистической значимости). Это свидетельствует о том, что вакуум-компрессия у пациентов с ПОУГ также не оказывает существенного влияния на результаты измерения.

Оценка сопоставимости результатов измерений методом динамической контурной тонометрии и тонографии до и после наложения вакуума у пациентов с глаукомой по методу Bland-Altman представлена на рисунках 44 и 45.

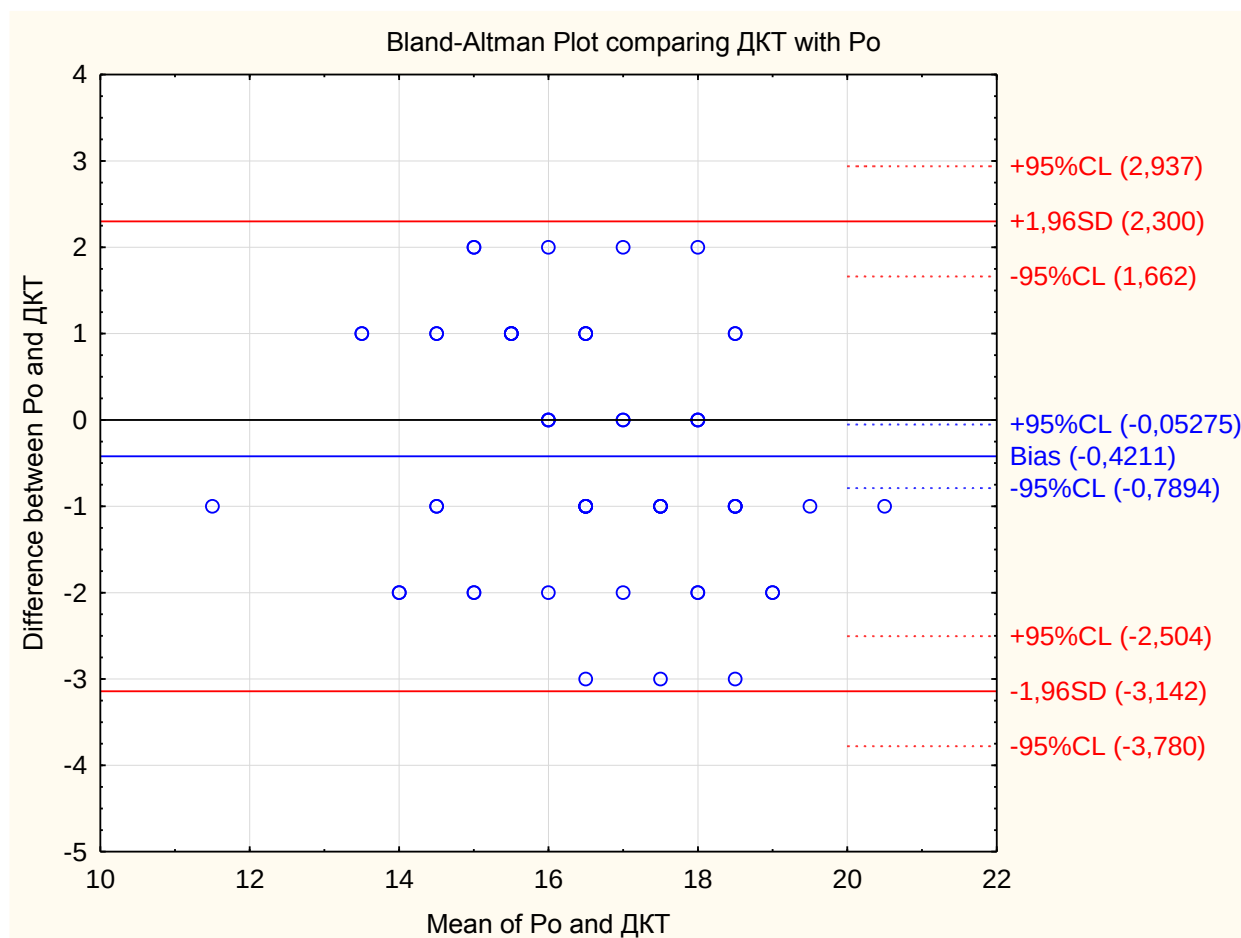


Рисунок 44. Диаграмма Bland-Altman для ВГД до наложения вакуума у пациентов с ПОУГ, (ДКТ – динамическая контурная тонометрия, Po – тонография)

Средняя разность между измерениями ВГД, 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 ВГД). Зависимость разности измерений от величины офтальмотонуса не прослеживается ни в одном случае.

Таким образом, несмотря на то, что модуль средней разности измерений до наложения вакуума несколько ниже, чем на фоне вакуум-компрессии, можно заключить, что наложение вакуума не оказало существенного влияния на результаты измерения у пациентов с глаукомой, поскольку существенных

различий сопоставимости результатов измерений динамической контурной тонометрии и тонографии до и после наложения вакуума не отмечалось.

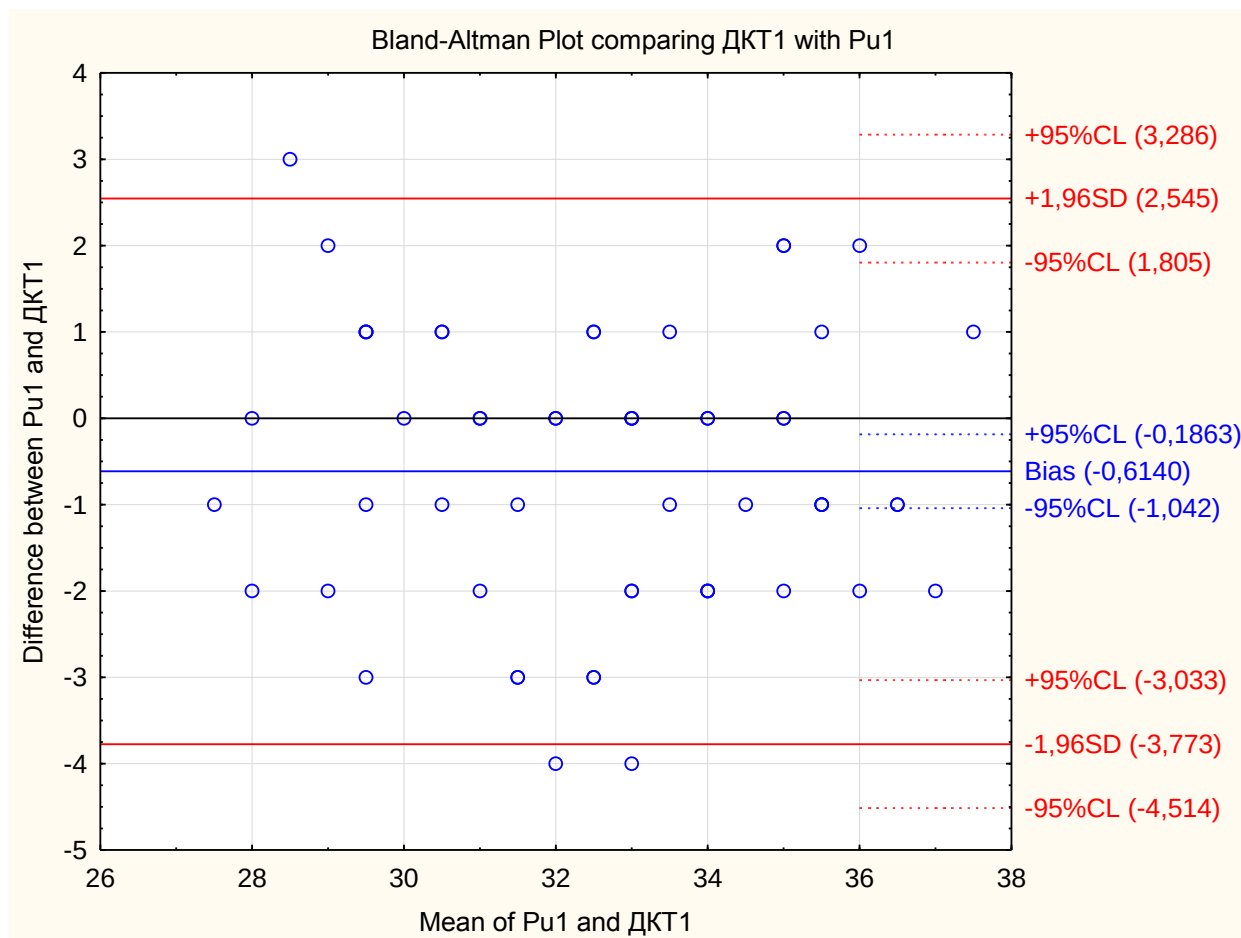


Рисунок 45. Диаграмма Bland-Altman для ВГД на фоне заблокированного синусного оттока у пациентов с ПОУГ, измеренного различными способами (ДКТ1 – динамическая контурная тонометрия, Pu1 – тонография)

На основании всех приведенных в настоящем разделе расчетов можно сделать вывод об отсутствии 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 нами способом клинического измерения увеосклерального оттока, что наряду с другими преимуществами, делает его информативным и удобным для использования в клинической практике.

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АКТИВАЦИИ УВЕОСКЛЕРАЛЬНОГО ОТТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

5.1. Сравнительный анализ результатов медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами различных фармакологических групп

В данном разделе представлены результаты консервативного лечения 189 пациентов (230 глаз) препаратами различных фармакологических групп: группа 1 – терапия альфа 2-адреномиметиком, группа 2 – терапия бета-адреноблокатором; группа 3 – терапия аналогом простагландина; группа 4 – терапия фиксированной комбинацией бета-адреноблокатором/ингибитором карбоангидразы; группа 5 – терапия фиксированная комбинация бета-адреноблокатором/аналогом простагландина.

Компенсация ВГД была достигнута у всех указанных пациентов, назначенный режим закапывания соблюдался, терапия хорошо переносилась. Минимальный период наблюдения составил два года.

Главной задачей настоящего этапа исследования явилась оценка воздействия проводимой гипотензивной терапии на увеосклеральный отток и выявление взаимосвязи степени этого воздействия с другими показателями. С учетом того, что группы существенно различались по количеству, а также представительству I-III стадий ПОУГ, межгрупповые различия анализи-ровали в пределах одной стадии заболевания.

5.1.1. Сравнительный анализ результатов медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы начальной стадии

Начальная стадия глаукомы была представлена во всех пяти группах терапии. Поскольку численность пациентов с начальной стадией в пяти группах различалась (таблица 2 глава II), то для оценки значимости различий между группами по степени выраженности каждого признака применяли непараметрический Н-критерий Kruskal-Wallis.

На первом этапе группы сравнивали по возрасту, поскольку возраст оказывает существенное влияние на показатели гидродинамики как у здоровых лиц, так и при глаукоме. Результаты теста Kruskal-Wallis представлены в таблице 14. Средний возраст пациентов, а также среднее квадратическое отклонение и стандартная ошибка среднего представлены на рисунке 46.

Таблица 14. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по возрасту у больных с ПОУГ первой стадии, получавших консервативное лечение

Ranks				Test Statistics ^{a,b}	
	Группы	N	Mean Rank		Возраст
Возраст	1 группа	23	37,02	Chi-Square*	2,695
	2 группа	9	30,50	df	4
	3 группа	21	44,00	Asymp. Sig.	,610
	4 группа	8	36,19	a. Kruskal Wallis Test	
	5 группа	15	39,10	b. Grouping Variable:	
	Total	76		Группы	

*Примечание: здесь и далее по тексту значение Chi-Square равно значению H-критерия, т.к. количество групп сравнения больше 4.

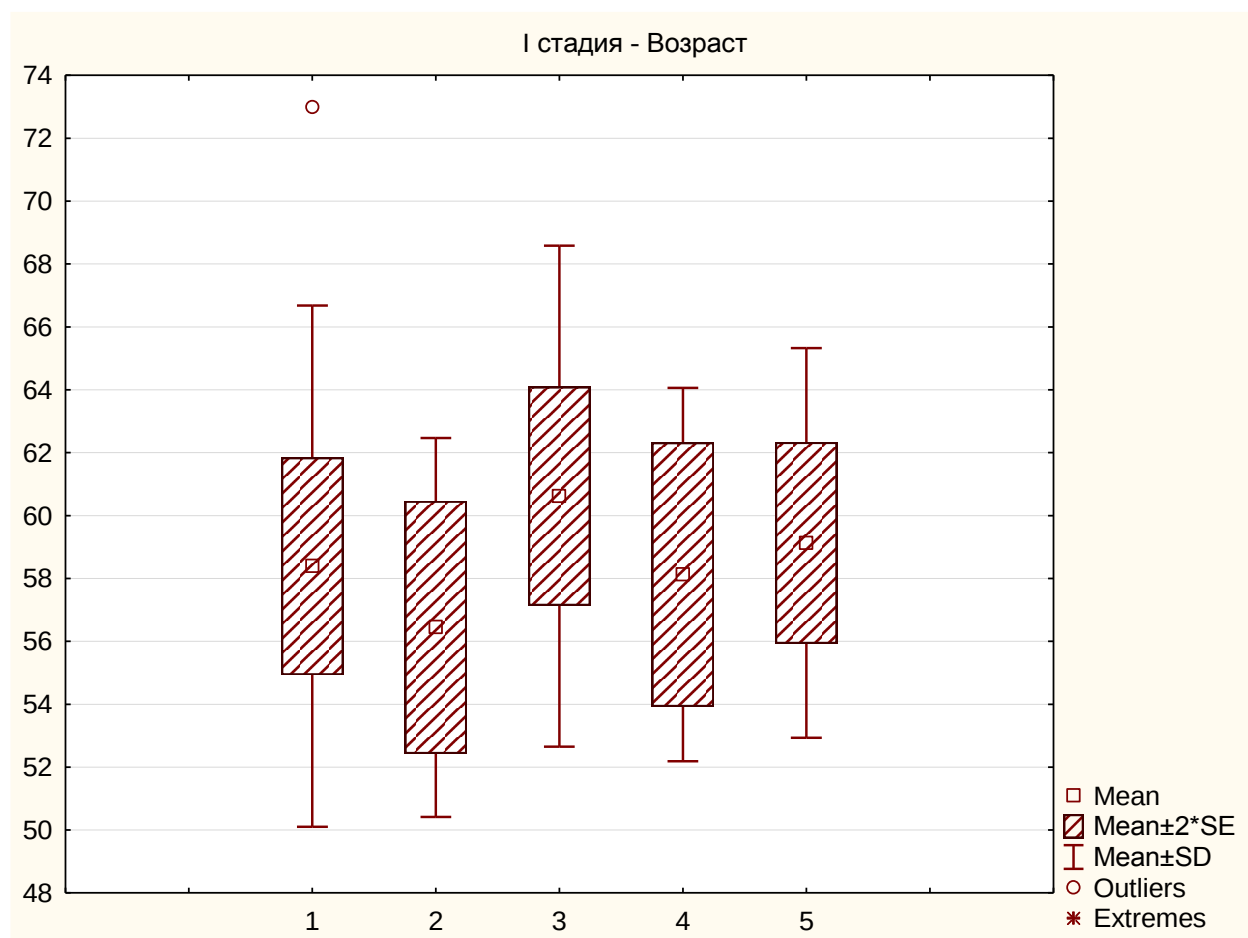


Рисунок 46. Средний возраст пациентов пяти групп медикаментозной терапии с начальной стадией глаукомы

Как видно на рисунке 46, средние показатели возраста имеют некоторые межгрупповые различия, например в группе 2 средний возраст пациентов с начальной стадией глаукомы составил $56,44 \pm 6,02$ лет, в группе 3 – $60,62 \pm 7,97$ лет. Однако расчеты, основанные на сравнении рангов (см. таблицу 14), показывают, что уровень значимости низкий (Н-критерий = 2,695), что говорит об отсутствии статистически значимых различий по возрасту между указанными пятью группами пациентов.

Ниже приведены аналогичные расчеты для остроты зрения с коррекцией (рисунок 47, таблица 15) и уровня ВГД (рисунок 48, таблица 16). По этим показателям пять групп пациентов с начальной стадией глаукомы, получавших различные виды медикаментозной терапии, также не имели значимых различий.

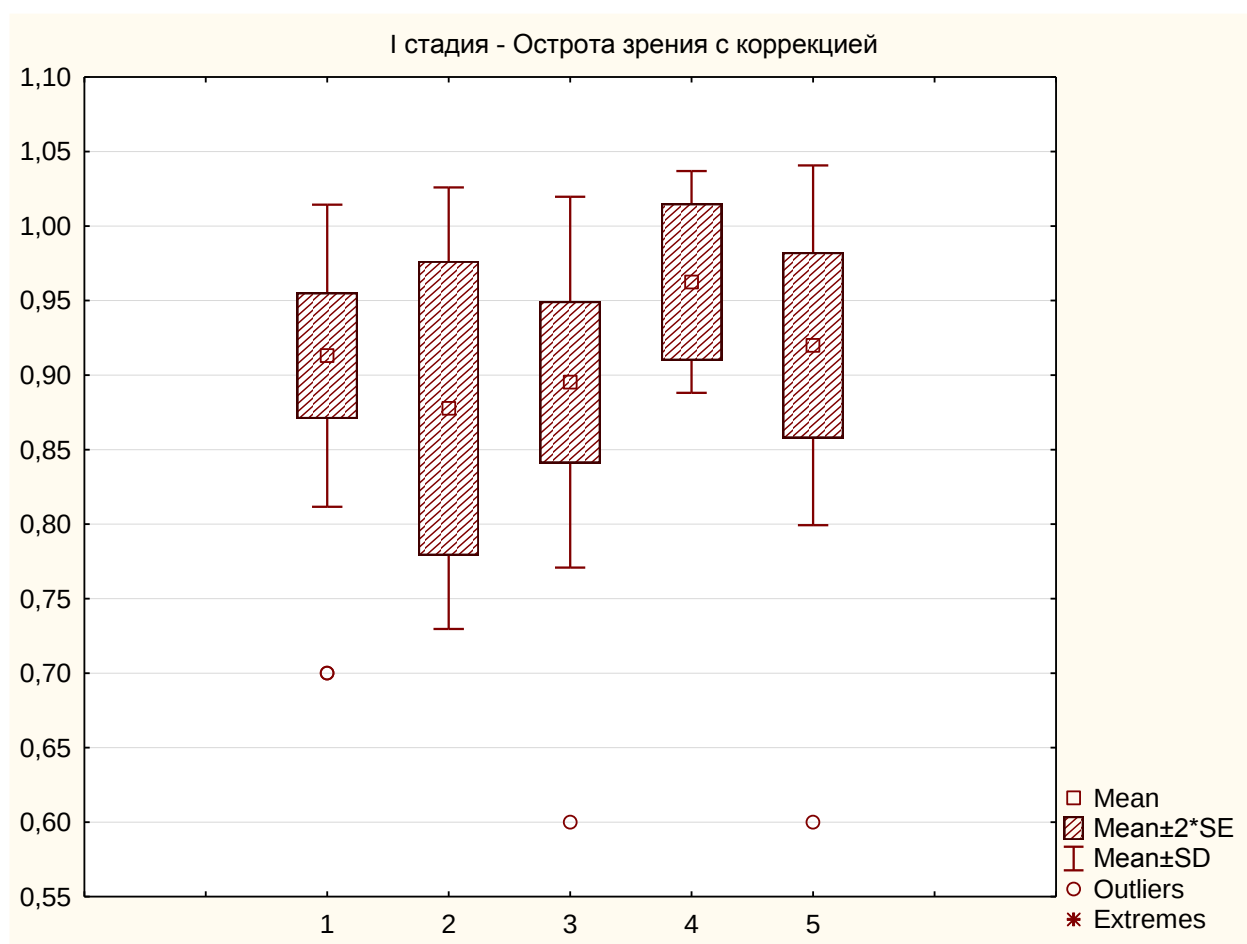


Рисунок 47. Средняя острота зрения с коррекцией пациентов пяти групп медикаментозной терапии с начальной стадией глаукомы

Таблица 15. Результаты оценки значимости межгрупповых различий по остроте зрения у пациентов с ПОУГ начальной стадии, получавших консервативное лечение

Ranks				Test Statistics ^{a,b}	
	Группы	N	Mean Rank		Острота зрения
Острота зрения	1 группа	23	37,72	Chi-Square	2,713
	2 группа	9	34,11	df	4
	3 группа	21	35,95	Asymp. Sig.	,607
	4 группа	8	47,88	a. Kruskal Wallis Test	
	5 группа	15	40,90	b. Grouping Variable: Группы	
	Total	76			

Средние значения остроты зрения с коррекцией в пяти группах медикаментозной терапии различались незначительно (см. рисунок 47). Как видно из таблицы 15, значение Н-критерия составляет 2,713, что также указывает на отсутствие значимых различий по остроте зрения между пятью выборками.

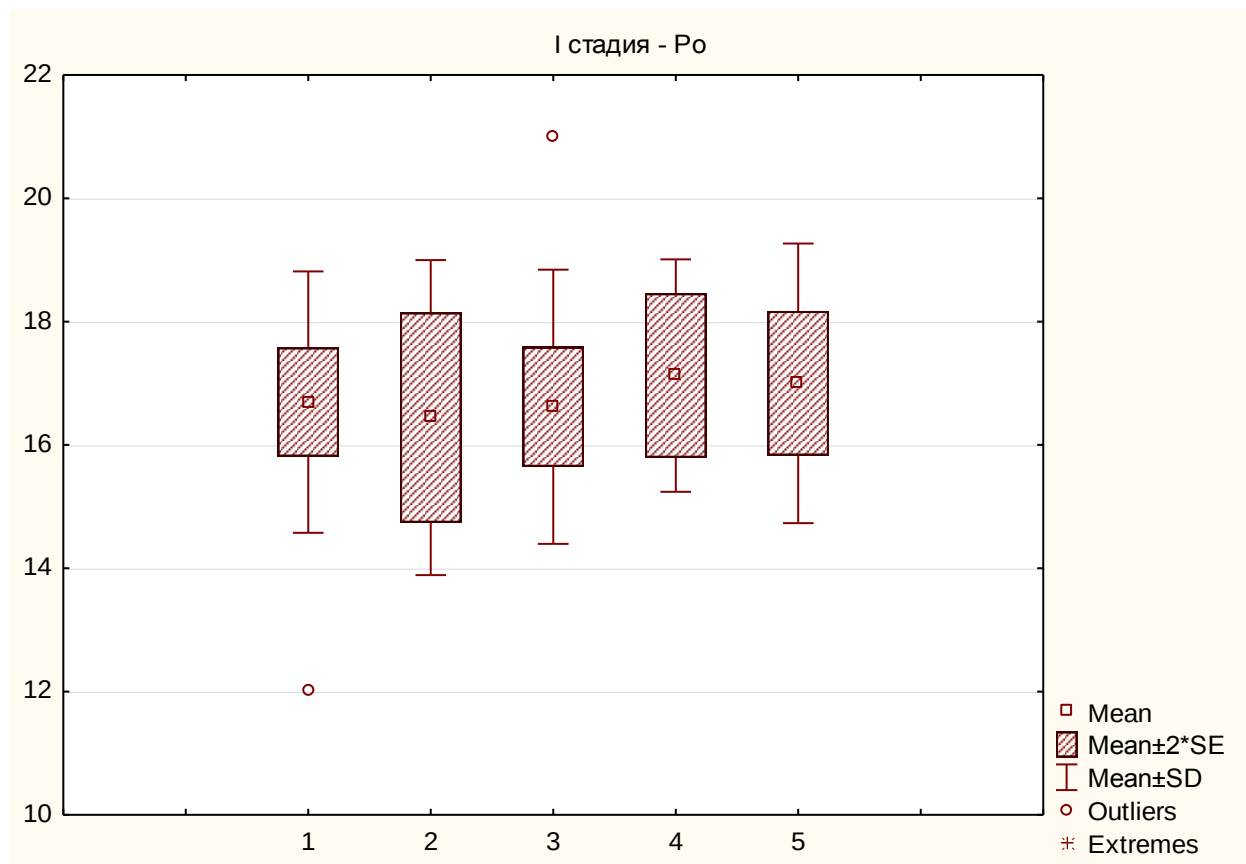


Рисунок 48. Средние значения истинного ВГД в группах медикаментозной терапии при начальной стадии глаукомы

Таблица 16. Результаты оценки значимости межгрупповых различий по уровню ВГД у пациентов с глаукомой начальной стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Po	1 группа	23	38,28
	2 группа	9	36,78
	3 группа	21	37,43
	4 группа	8	41,69
	5 группа	15	39,67
	Total	76	

Test Statistics ^{a,b}	
	Po
Chi-Square	,322
df	4
Asymp. Sig.	,988

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

Уровень ВГД оказался практически одинаковым во всех пяти группах медикаментозной терапии (см. рисунок 48). Отсутствие статистически значимых различий между выборками подтверждается очень низким коэффициентом Н-критерия, который составил 0,322 (см. таблицу 16). С клинической точки зрения данная ситуация объясняется тем, что отбор в исследуемые группы проводили только среди пациентов с компенсированным ВГД, разница состояла в том, какой именно препарат использовали для достижения компенсации.

Поскольку исследование было направлено на изучение особенностей механизма действия отдельных групп гипотензивных препаратов, в том числе их воздействия на увеосклеральный отток, то сравнительный анализ проводили также в отношении тонографических показателей коэффициента легкости оттока (С) и коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути (С_u). Результаты статистической оценки значимости межгрупповых различий представлены в таблицах 17 и 18. Средние значения коэффициента легкости оттока и коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути представлены на рисунках 49 и 50.

Таблица 17. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине тонографического коэффициента легкости оттока у пациентов с глаукомой начальной стадии, получавших консервативное лечение

Ranks				Test Statistics ^{a,b}	
Группы		N	Mean Rank	C	
C	1 группа	23	32,67	Chi-Square	13,850
	2 группа	9	47,33	df	4
	3 группа	21	51,02	Asymp. Sig.	,008
	4 группа	8	29,00		
	5 группа	15	29,67		
	Total	76			

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Группы

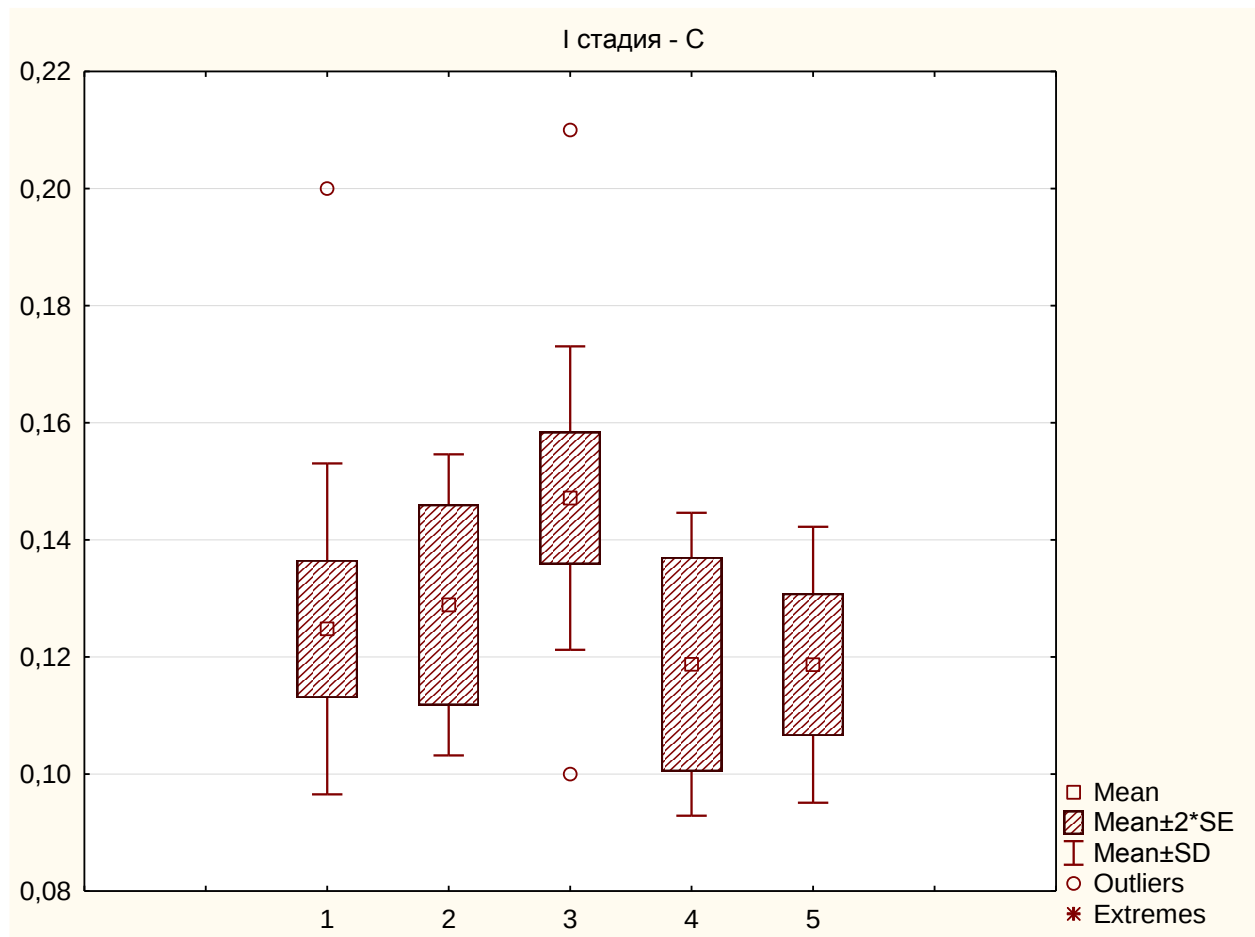


Рисунок 49. Средние значения тонографического коэффициента легкости оттока у пациентов пяти групп медикаментозной терапии с начальной стадией глаукомы

Таблица 18. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути у пациентов с ПОУГ начальной стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Cu	1 группа	23	33,24
	2 группа	9	33,67
	3 группа	21	52,67
	4 группа	8	26,13
	5 группа	15	36,23
	Total	76	

Test Statistics ^{a,b}	
	Cu
Chi-Square	13,412
df	4
Asymp. Sig.	,009

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Группы

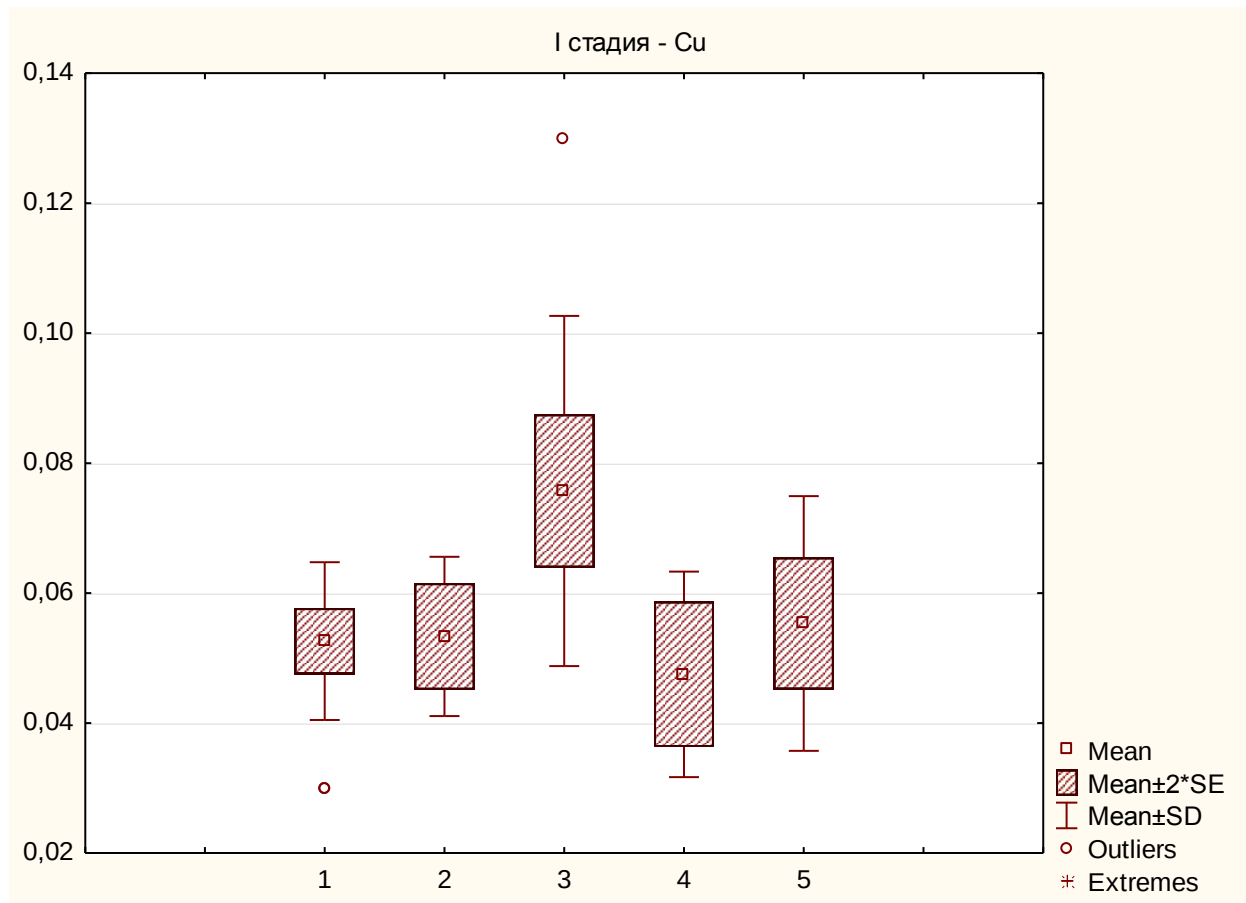


Рисунок 50. Средние значения коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути в группах медикаментозной терапии при начальной стадии глаукомы

Приведенные расчеты свидетельствуют о наличии статистически значимых межгрупповых различий показателей легкости оттока и легкости оттока по увеосклеральному пути (Н-критерий для первого – 13,850, для второго – 13,412) (см. таблицы 15 и 16). При сравнении средних значений коэффициента легкости оттока (см. рисунок 49) обращает на себя внимание более высокий уровень данного показателя в группе 3 (монотерапия аналогом простагландина), что клинически соответствует существующим представлениям о механизме действия данной группы препаратов. Остальные четыре группы (группа 1, 2, 4, 5) существенно не различались по уровню среднего значения коэффициента легкости оттока. Сходная картина наблюдается при сравнении средних показателей коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути (см. рисунок 50).

Однако представленное на рисунке 51 сравнение медиан и 25-го и 75-го перцентилей более наглядно демонстрирует отличие коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути в группе 5 (терапия фиксированной комбинацией аналог простагландина/бета-адреноблокатор) по сравнению с группами 1, 2, 4, которое при сравнении средних показателей выглядит значительно скромнее. Указанные наблюдения также соответствуют представлениям о механизме действия комбинированных препаратов, в которых помимо аналога простагландина, усиливающего увеосклеральный отток, содержится бетаблокатор, снижающий продукцию водянистой влаги.

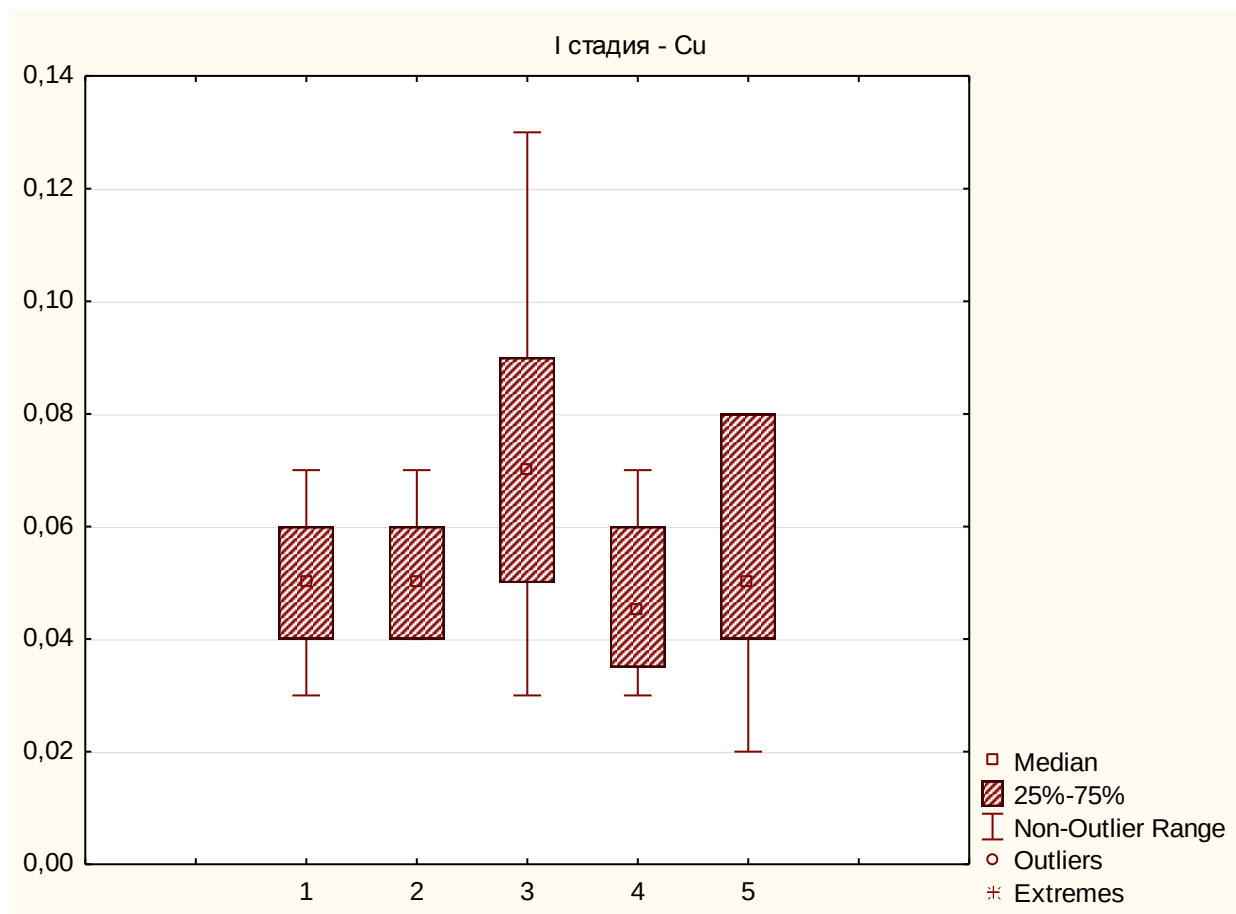


Рисунок 51. Медианы коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути в группах медикаментозной терапии при начальной стадии глаукомы

Предыдущими исследователями было показано, что с клинической точки зрения для характеристики увеосклерального оттока наиболее информативным и наименее зависящим от уровня ВГД является увеосклеральный коэффициент. Он рассчитывается как соотношение коэффициентов легкости увеосклерального оттока и общего коэффициента легкости оттока (Cu/C) и выражается в долях либо процентах. Оценка значимости межгрупповых различий для этого показателя приведена в таблице 19, средние значения в группах и среднее квадратическое отклонение – на рисунке 52.

Таблица 19. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине увеосклерального коэффициента у пациентов с глаукомой начальной стадии, получавших консервативное лечение

Ranks				Test Statistics ^{a,b}	
	Группы	N	Mean Rank		Ku
Ku	1 группа	23	34,74	Chi-Square	9,995
	2 группа	9	28,56	df	4
	3 группа	21	48,93	Asymp. Sig.	,041
	4 группа	8	26,44		
	5 группа	15	42,07		
	Total	76			

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Группы

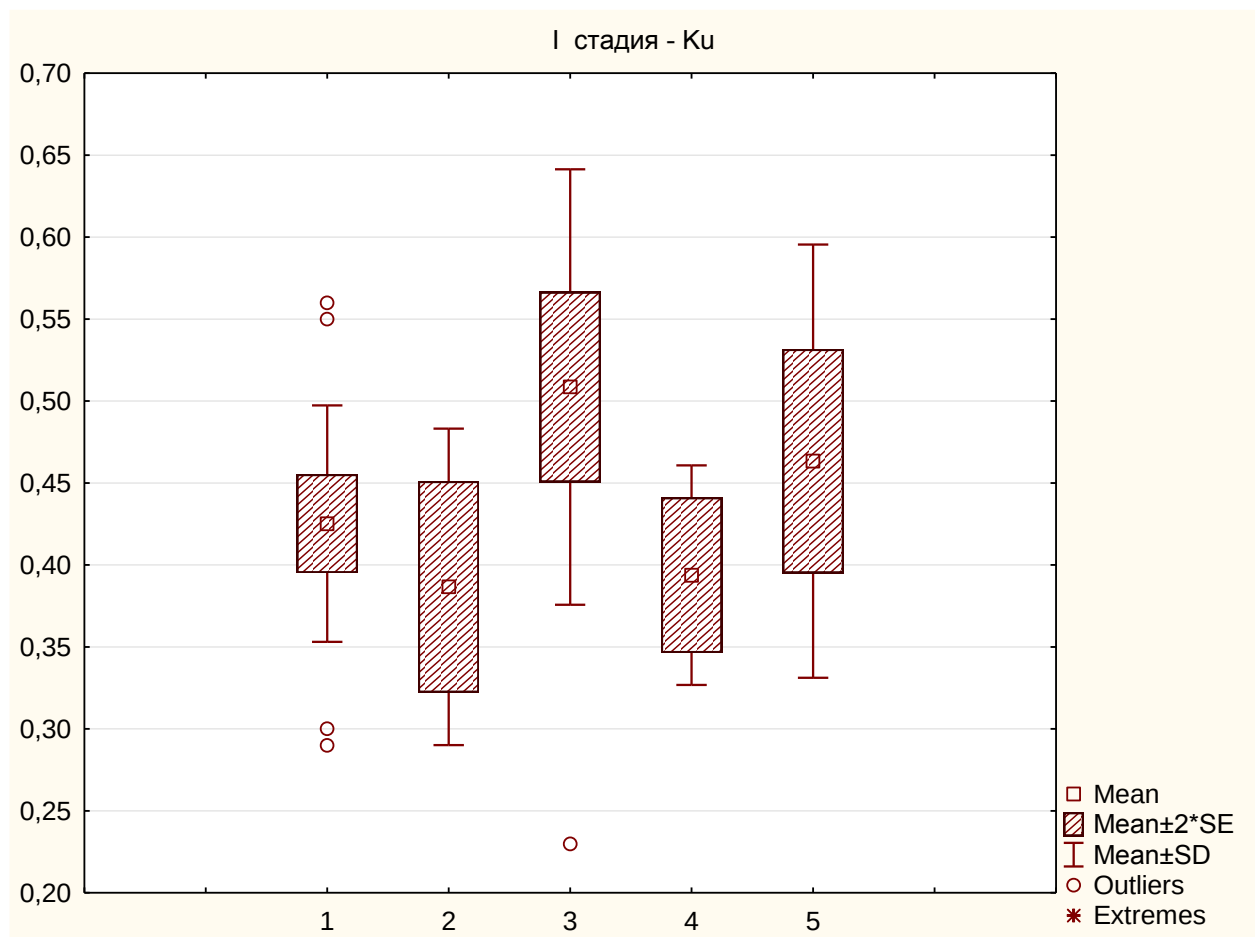


Рисунок 52. Средние значения увеосклерального коэффициента у пациентов пяти групп медикаментозной терапии с начальной стадией глаукомы

Проведенный анализ свидетельствует о наличии статистически значимых межгрупповых различий по величине увеосклерального коэффициента – Н-критерий 9,995 (см. таблицу 19). Наибольшее значение увеосклерального коэффициента $0,51 \pm 0,13$ получено в группе 3 (терапия аналогом простагландина), также высокая средняя доля увеосклерального оттока $0,46 \pm 0,13$ отмечается в группе 5 (фиксированная комбинация аналог простагландина/бета-адреноблокатор). В группе 1 (терапия альфа-адреномиметиком) среднее значение увеосклерального коэффициента составило $0,43 \pm 0,07$, в группах 2 и 4 (бета-адреноблокатор и фиксированная комбинация бета-адреноблокатор/ингибитор карбоангидразы) – $0,39 \pm 0,1$ и $0,39 \pm 0,07$ соответственно.

Полученные данные подтверждают тезис о том, что увеосклеральный коэффициент наиболее адекватно характеризует увеосклеральный отток, поскольку указанное распределение групп по величине данного показателя полностью соответствуют современным представлениям о механизме действия гипотензивных препаратов. Можно предположить, что в начальной стадии глаукомного процесса, рассматриваемой в данном разделе, механизм действия реализуется наиболее эффективно, что вызывает характерные изменения показателей гидродинамики. Так, в группе пациентов, использующих аналоги простагландинов, увеосклеральный коэффициент оказался самым высоким, причем доля увеосклерального оттока превысила 50%. Высокая доля увеосклерального оттока в группе фиксированных комбинаций, содержащих аналог простагландина, демонстрирует, что данный компонент обеспечивает достаточную активацию оттока именно за счет увеосклеральной составляющей, поскольку общий коэффициент легкости оттока в данной группе не превышал таковой в группах 1 и 2. Интересно отметить, что в группе 1 (терапия альфа2-адреномиметиком) значение увеосклерального коэффициента составило 43%, что занимает промежуточное положение между группами 3 и 5 (использующими простагландины) и группами 2 и 4 (использующими препараты, основанные на подавлении продукции водянистой влаги). Это также соответствует заявленному двойному механизму действия альфа-адреномиметиков.

Из показателей, характеризующих визуальные функции, для сравнения групп был выбран периметрический индекс MD. Поскольку в течение периода наблюдения статическую компьютерную периметрию каждому пациенту проводили неоднократно, то для анализа использовали величину сдвига данного показателя за период наблюдения на фоне компенсированного ВГД. Необходимо отметить, что в течение анализируемого периода наблюдения (2 года) глаукомный процесс считался у всех пациентов стабилизированным, а гипотензивная терапия – достаточно эффективной. Тем не менее, у подавляющего большинства пациентов показатели компьютерной периметрии имели некоторую отрицательную динамику. В частности, при сравнении групп учитывали уменьшение индекса MD за весь период наблюдения, подтвержденное несколькими исследованиями. Средние величины уменьшения индекса MD для обсуждаемых пяти групп пациентов представлены на рисунке 53, оценка уровня значимости различий – в таблице 20.

Таблица 20. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине изменения индекса MD у пациентов с глаукомой начальной стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
Группы		N	Mean Rank
Дельта MD	1 группа	23	37,74
	2 группа	9	63,61
	3 группа	21	31,05
	4 группа	8	35,75
	5 группа	15	36,50
	Total	76	

Test Statistics ^{a,b}	
	Дельта MD
Chi-Square	14,308
df	4
Asymp. Sig.	,006

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

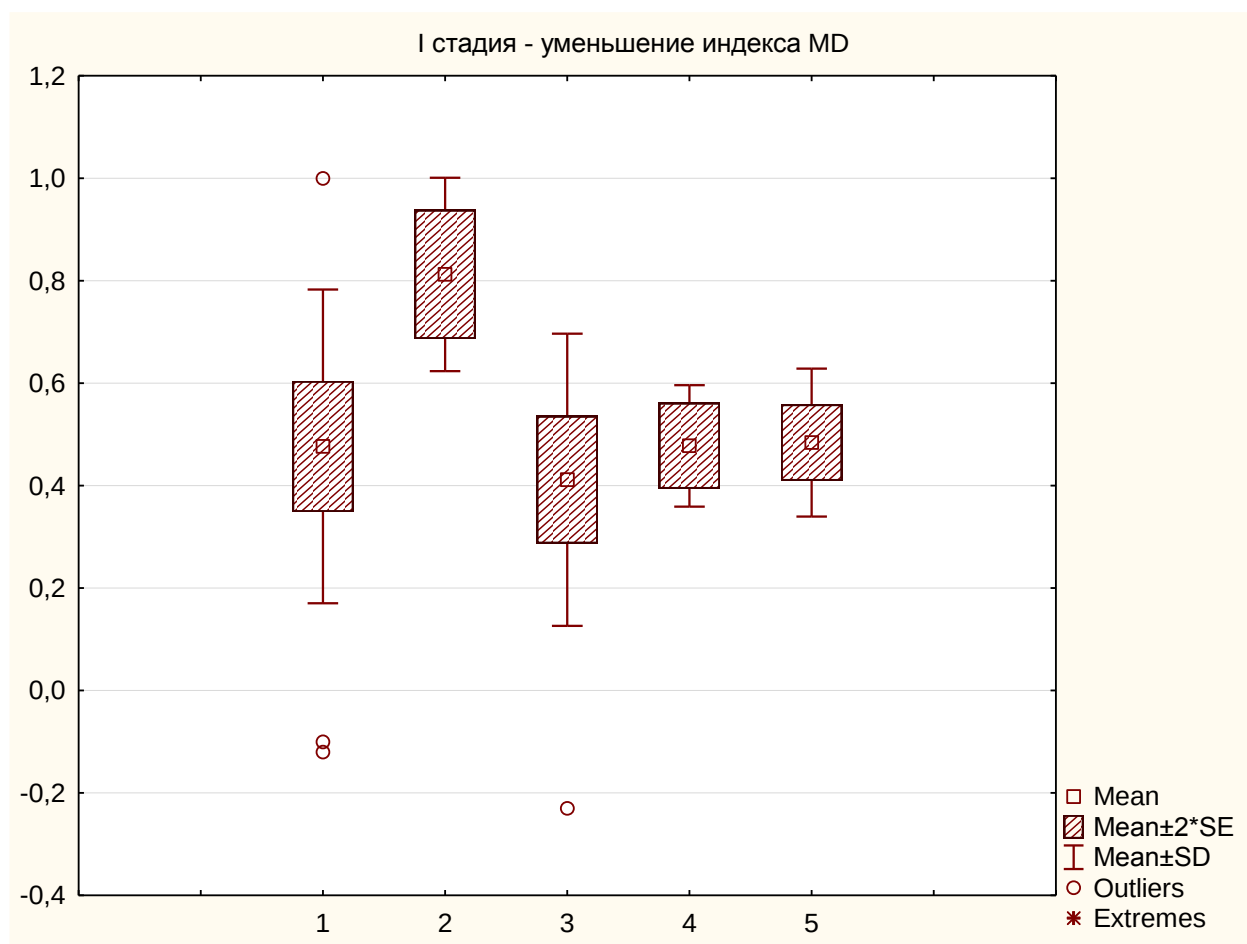


Рисунок 53. Средние величины изменения индекса MD у пациентов пяти групп медикаментозной терапии с начальной стадией глаукомы

Как видно из таблицы 20, межгрупповые различия по данному показателю имели высокую статистическую значимость – Н-критерий составил 14,308. Наиболее выраженное уменьшение индекса MD отмечено в группе пациентов, получавших терапию бета-адреноблокаторами, среди остальных групп несколько ниже других находился показатель у пациентов, получавших терапию аналогом простагландинов. Таким образом, наибольшее снижение зрительных функций в течение периода наблюдения отмечалось в группе 2, наименьшее – в группе 3. Обращало на себя внимание то обстоятельство, что именно в этих группах встречалось наименьшее и наибольшее (соответственно) среднее значение увеосклерального коэффициента.

Из морфометрических показателей для анализа межгрупповых различий была выбрана толщина слоя нервных волокон сетчатки по данным ОКТ. По

данным ряда отечественных и зарубежных авторов, этот параметр наиболее точно характеризует специфические глаукомные изменения при измерении в нижне-височном и верхне-височном секторах. Для оценки динамики глаукомного процесса в течение периода наблюдения у пациентов всех групп рассматривали величину изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном и верхне-височном отделах (таблицы 21, 22, рисунки 54, 55).

Таблица 21. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном отделе у пациентов с глаукомой начальной стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
Группы		N	Mean Rank
Дельта RNFL-TI	1 группа	23	39,89
	2 группа	9	52,67
	3 группа	21	31,00
	4 группа	8	43,56
	5 группа	15	35,67
	Total	76	

Test Statistics ^{a,b}	
Дельта RNFL-TI	
Chi-Square	6,975
df	4
Asymp. Sig.	,137

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

В результатах, приведенных в таблицах 21 и 22, отмечается существенная разница в значении Н-критерия Kruskal-Wallis, указывающая на более существенные различия между группами для величины изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе.

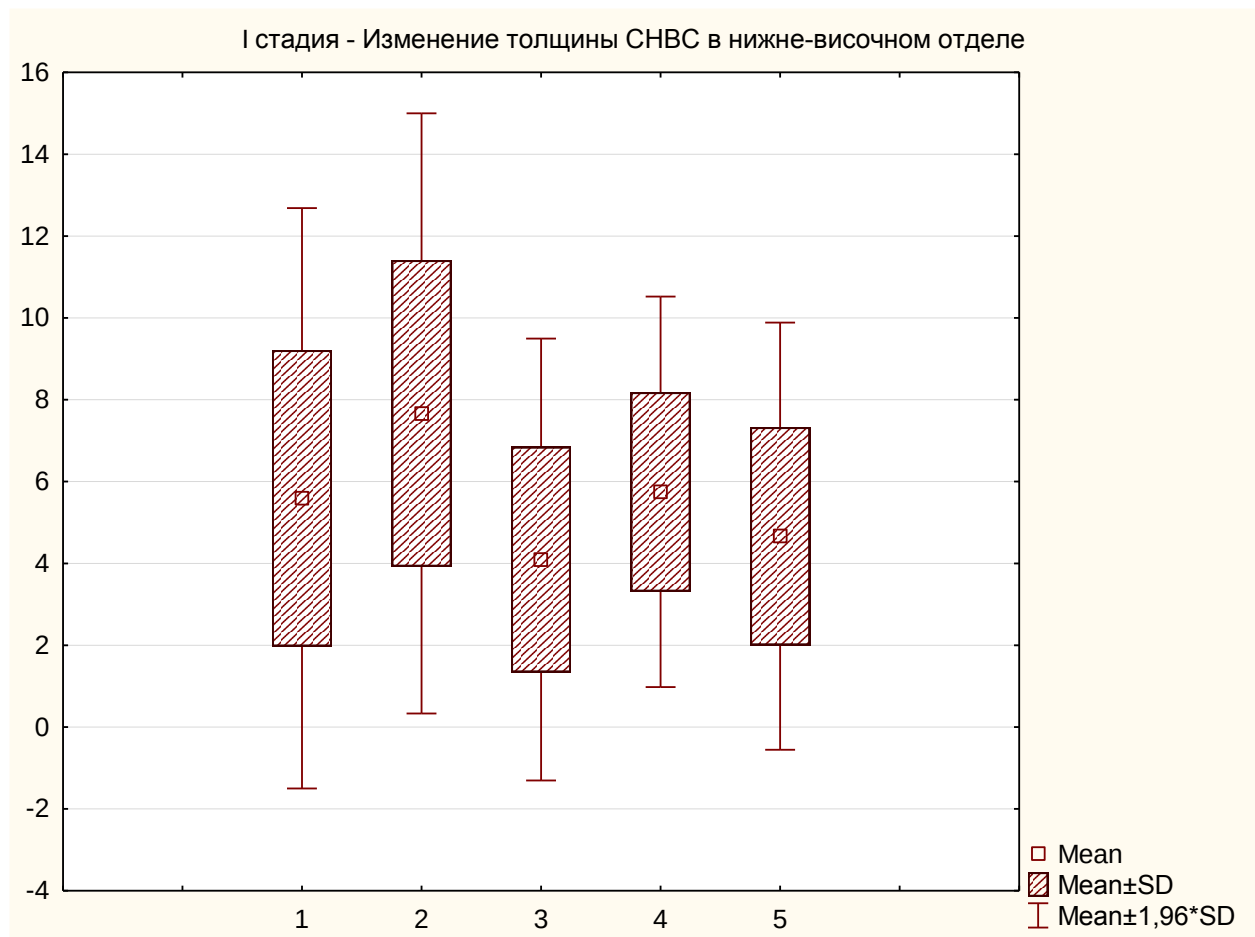


Рисунок 54. Средние величины изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в ниже-височном отделе у пациентов пяти групп медикаментозной терапии с начальной стадией глаукомы

Таблица 22. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе у пациентов с глаукомой начальной стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Дельта RNFL-TS	1 группа	23	31,48
	2 группа	9	52,06
	3 группа	21	27,26
	4 группа	8	51,38
	5 группа	15	50,00
	Total	76	

Test Statistics ^{a,b}	
Дельта RNFL-TS	
Chi-Square	18,102
df	4
Asymp. Sig.	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

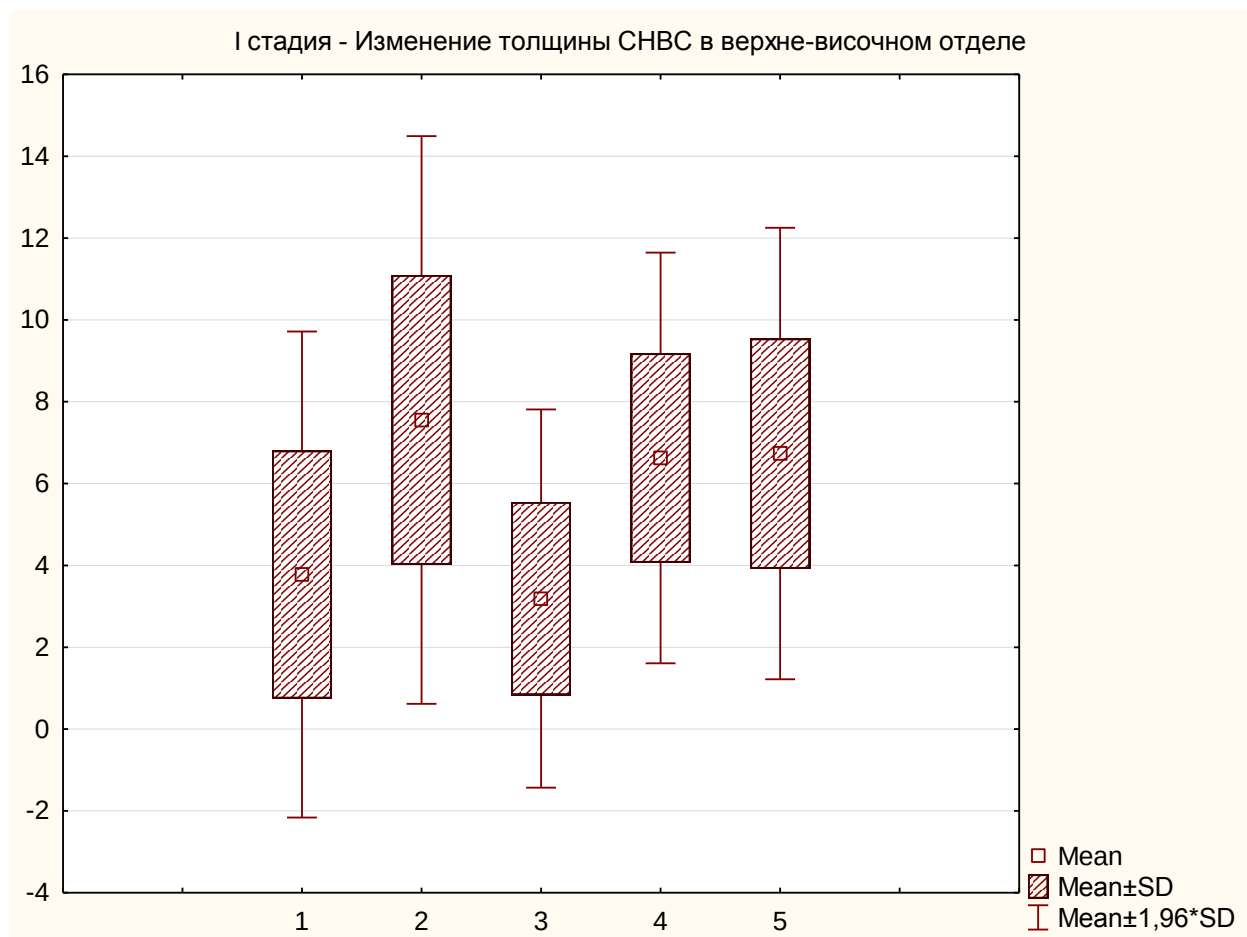


Рисунок 55. Средние величины изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе у пациентов пяти групп медикаментозной терапии с начальной стадией глаукомы

Как видно на рисунках 54 и 55, характер межгрупповых различий по морфометрическим показателям совпадает с таковым по критерию изменения периметрического индекса MD. Так, минимальные изменения отмечены в группе 3 (терапия аналогами простагландинов), максимальные – в группе 2 (терапия неселективными бета-адреноблокаторами). Таким образом, в группах, где на фоне проводимой терапии увеосклеральный отток происходит активнее, отмечается большая стабильность зрительных функций и морфометрических показателей.

Для выявления возможной взаимосвязи между этими и другими рассматриваемыми показателями был проведен внутригрупповой корреляционный анализ, результаты которого представлены ниже в разделе 5.2.

5.1.2. Сравнительный анализ результатов медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы развитой стадии

Развитая стадия глаукомы была представлена в четырех группах медикаментозной терапии (см. таблицу 2, главу II). В группе 1 (терапия альфа-адреномиметиком) было всего 4 пациента с развитой стадией глаукомы, поэтому межгрупповые различия анализировались для групп 2, 3, 4, 5. Группы сравнивали между собой по сходному алгоритму. Средние величины со средним квадратическим отклонением, а также результаты статистической оценки значимости межгрупповых различий при помощи теста Kruskal-Wallis представлены на рисунках 56, 57 и в таблицах 23, 24.

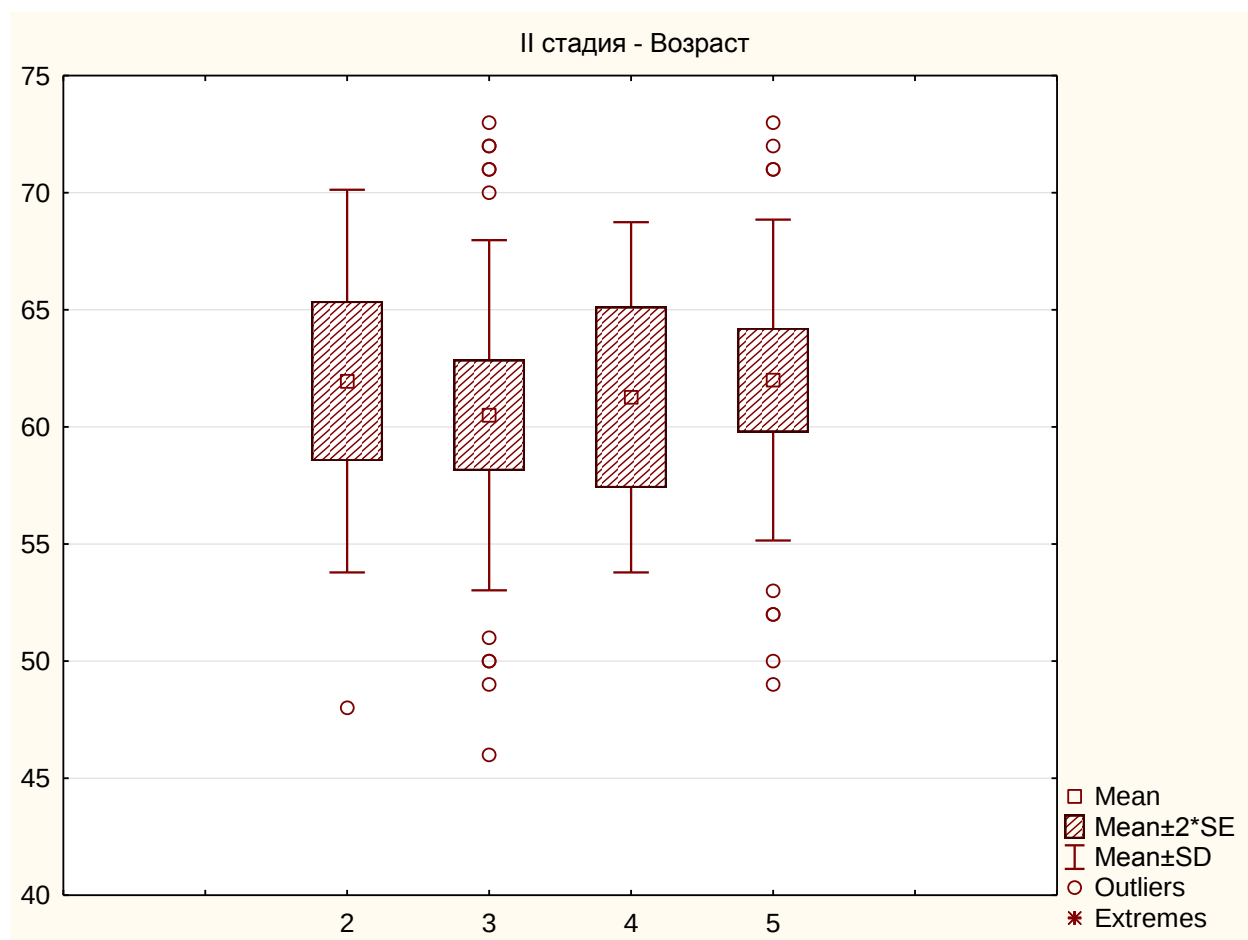


Рисунок 56. Средний возраст пациентов четырех групп медикаментозной терапии, имеющих развитую стадию ПОУГ

Таблица 23. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по возрасту у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой развитой стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Возраст	2 группа	23	61,11
	3 группа	40	54,53
	4 группа	15	58,23
	5 группа	38	61,21
	Total	116	

Test Statistics ^{a,b}	
	Возраст
Chi-Square	,947
df	3
Asymp. Sig.	,814

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

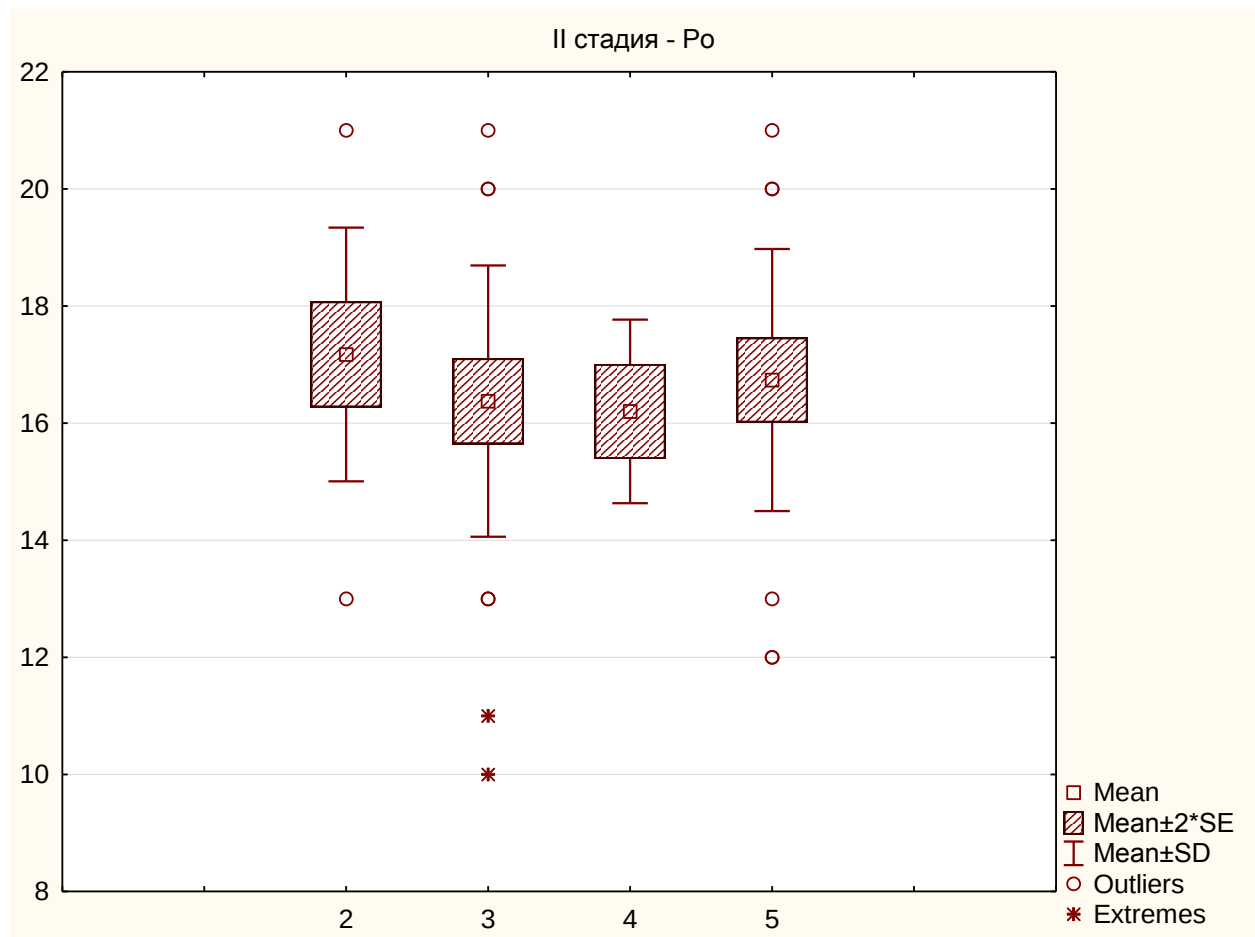


Рисунок 57. Средний уровень истинного ВГД у пациентов с развитой стадией глаукомы, получавших консервативное лечение

Таблица 24. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по уровню истинного ВГД у пациентов с ПОУГ развитой стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Po	2 группа	23	66,72
	3 группа	40	55,18
	4 группа	15	50,13
	5 группа	38	60,33
	Total	116	

Test Statistics ^{a,b}	
	Po
Chi-Square	2,861
df	3
Asymp. Sig.	,413

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
Группы

Как видно из таблиц 23 и 24, статистически значимых межгрупповых различий по возрасту и уровню истинного ВДГ получено не было (Н-критерий 0,947 и 2,861 соответственно). Поскольку данные параметры оказывают существенное влияние на состояние и динамику зрительных функций и морфометрических показателей, то отсутствие статистически значимых различий между группами определяет возможность изучения воздействия различных видов терапии на динамику глаукомного процесса.

Что касается других признаков, то по ним были получены статистически значимые межгрупповые различия. Так, средняя острота зрения с коррекцией была несколько ниже в группе 2 (терапия бета-адреноблокатором) – рисунок 58 и таблица 25. Можно предположить, что это связано с меньшей прозрачностью оптических сред и, в частности, хрусталика. Однако, учитывая отсутствие значимой динамики центральной остроты зрения с коррекцией в течение периода наблюдения, можно утверждать, что данный фактор не оказывает влияние на изучаемые показатели периметрии, претерпевающие специфические глаукомные изменения.

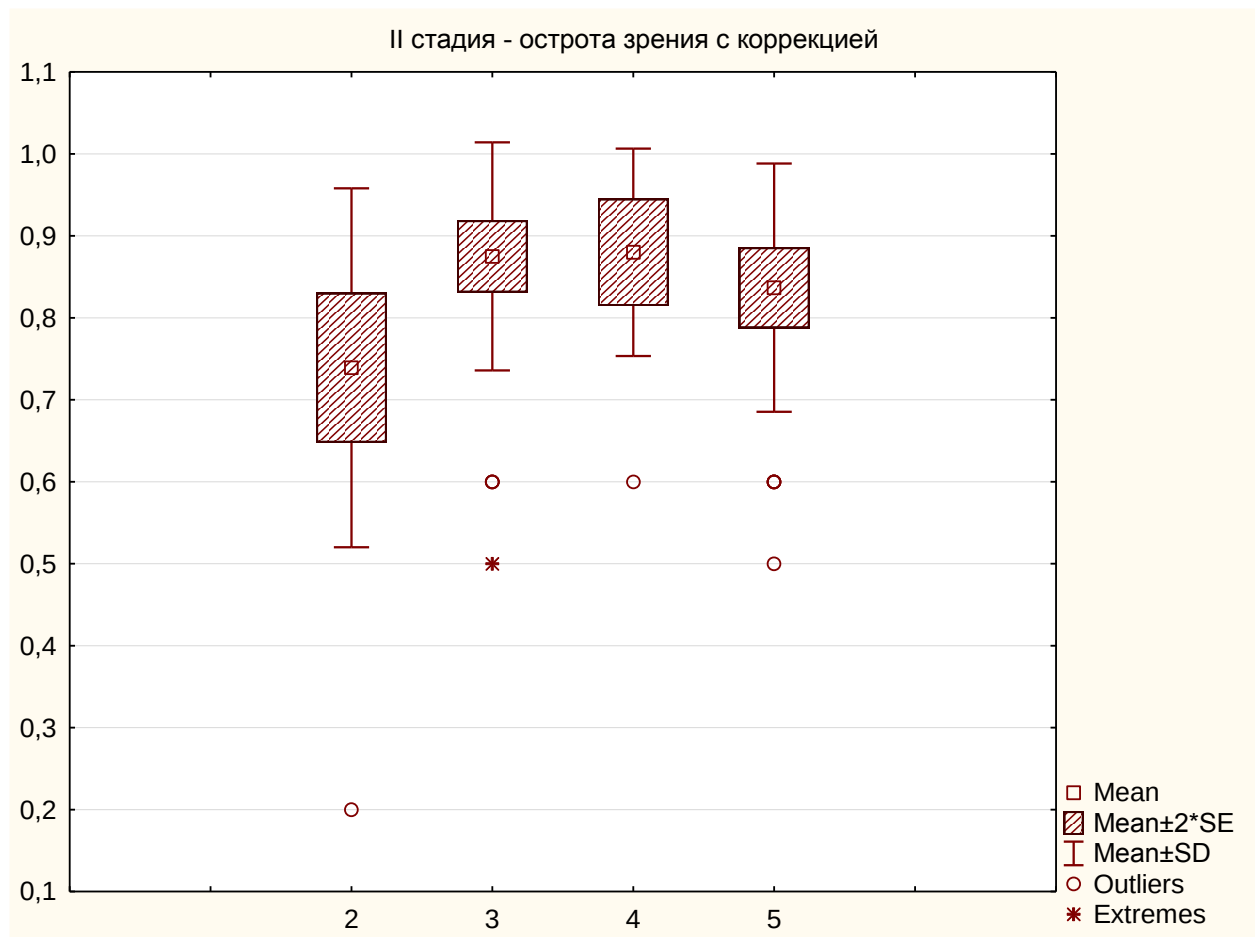


Рисунок 58. Средняя острота зрения при развитой стадии глаукомы

Таблица 25. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по остроте зрения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой развитой стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Острота зрения	2 группа	23	43,15
	3 группа	40	65,59
	4 группа	15	65,77
	5 группа	38	57,46
	Total	116	

Test Statistics ^{a,b}	
	Острота зрения
Chi-Square	7,736
df	3
Asymp. Sig.	,052

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

Тоннографический коэффициент легкости оттока (C) в группе 3 (терапия аналогом простагландина) существенно превышал средние значения в остальных группах (рисунок 59), второе ранговое место по данному показателю заняла группа 5 (терапия фиксированной комбинацией аналог простагландина/бета-адреноблокатор). Различия были статистически значимы (таблица 26).

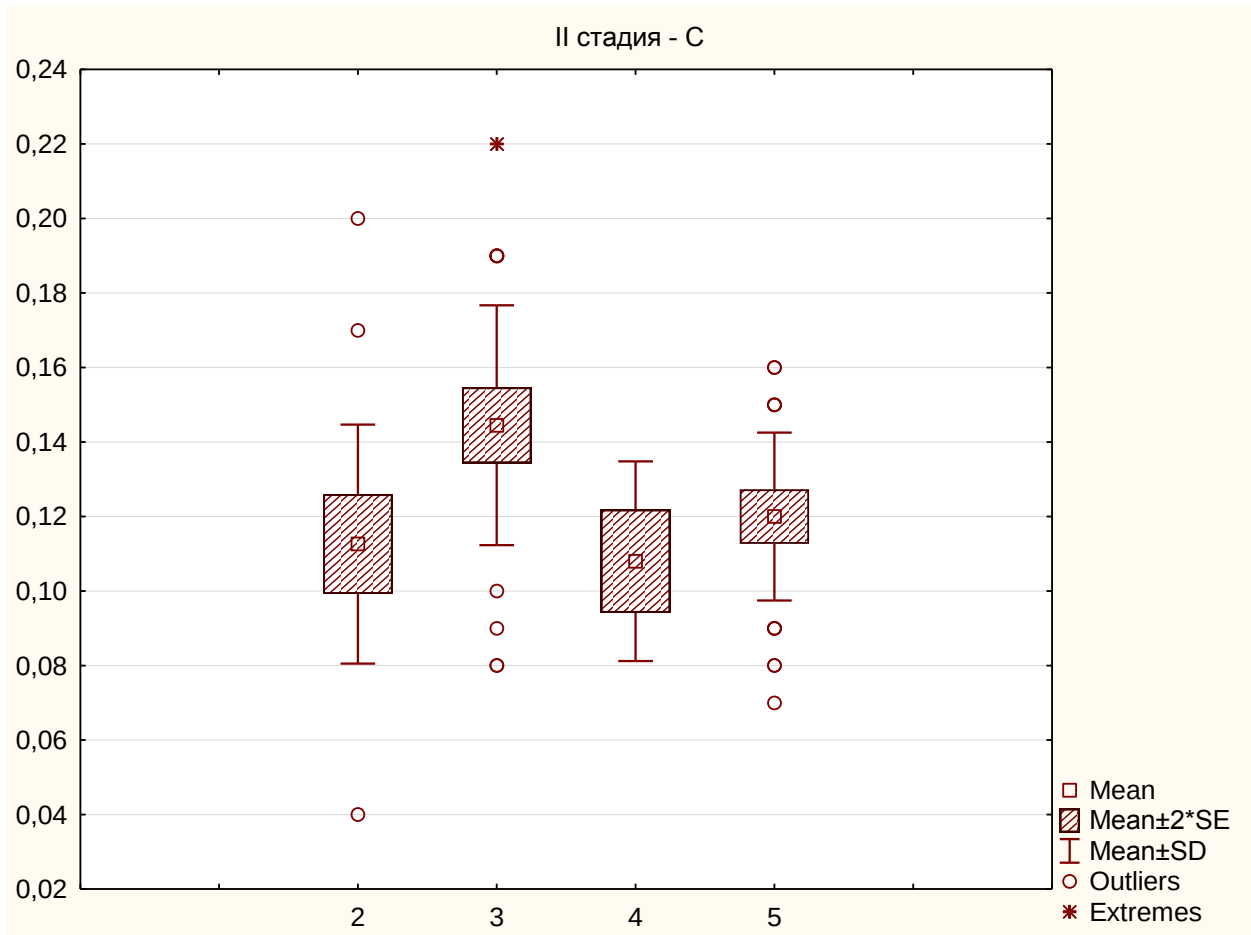


Рисунок 59. Средние значения коэффициента легкости оттока в четырех группах медикаментозной терапии у пациентов с развитой стадией глаукомы

Таблица 26. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине коэффициента легкости оттока у пациентов с глаукомой развитой стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
C	2 группа	23	43,74
	3 группа	40	78,19
	4 группа	15	40,30
	5 группа	38	53,89
	Total	116	

Test Statistics ^{a,b}	
	C
Chi-Square	23,512
df	3
Asymp. Sig.	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

Аналогично группы распределились и по величине коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути (рисунок 60), продемонстрировав не менее высокую статистическую значимость различий (таблица 27).

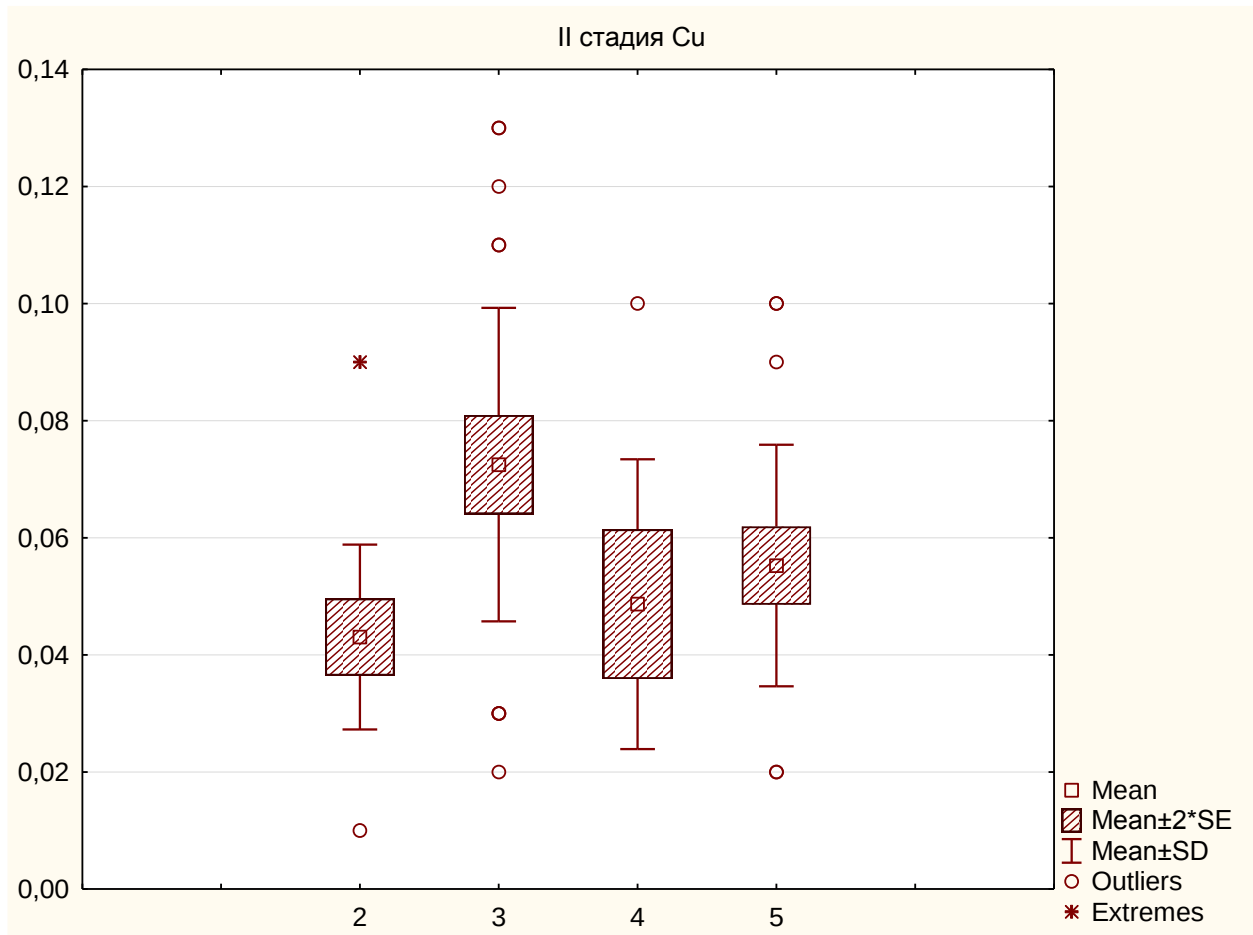


Рисунок 60. Средние значения коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути в четырех группах медикаментозной терапии у пациентов с развитой стадией глаукомы

Таблица 27. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути у пациентов с глаукомой развитой стадии

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Cu	2 группа	23	38,46
	3 группа	40	77,08
	4 группа	15	44,60
	5 группа	38	56,57
	Total	116	

Test Statistics ^{a,b}	
	Cu
Chi-Square	23,443
df	3
Asymp. Sig.	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

Межгрупповые различия по величине увеосклерального коэффициента K_u подчинялись той же тенденции (рисунок 61), однако были выражены в меньшей степени (Н-критерий 11,036). Так, если увеосклеральный коэффициент в группе 3

(терапия аналогом простагландинов) в среднем составил $0,49 \pm 0,12$, то в группах 2, 4 и 5 – $0,38 \pm 0,09$, $0,44 \pm 0,14$ и $0,46 \pm 0,15$ соответственно (таблица 28).

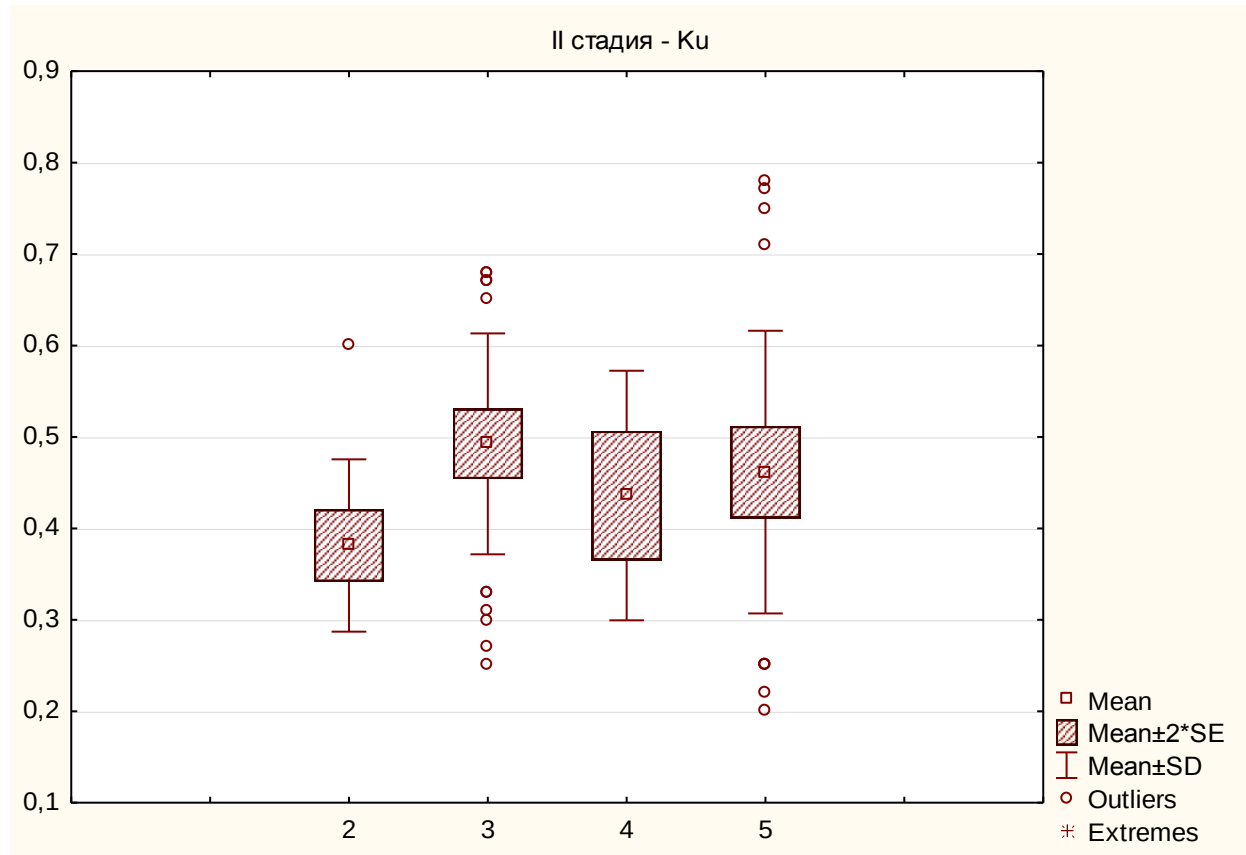


Рисунок 61. Средние значения увеосклерального коэффициента в четырех группах медикаментозной терапии у пациентов с развитой стадией глаукомы

Таблица 28. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине увеосклерального коэффициента при глаукоме II стадии

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Ku	2 группа	23	40,59
	3 группа	40	69,51
	4 группа	15	54,77
	5 группа	38	59,22
	Total	116	

Test Statistics ^{a,b}	
	Ku
Chi-Square	11,036
df	3
Asymp. Sig.	,012

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

Учитывая межгрупповые различия по величине уменьшения периметрического индекса MD, выявленные у пациентов с начальной стадией глаукомы, исследование этого показателя при развитой стадии представляло значительный интерес. Статистическая значимость межгрупповых различий по

данному показателю оказалась очень высокой (таблица 29). Средние значения данного показателя, стандартное отклонение и стандартная ошибка представлены на рисунке 62.

Таблица 29. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине уменьшения индекса MD при глаукоме II стадии

Ranks				Test Statistics ^{a,b}	
	Группы	N	Mean Rank		Дельта MD
Дельта MD	2 группа	23	92,87	Chi-Square	38,329
	3 группа	40	39,20	df	3
	4 группа	15	50,43	Asymp. Sig.	,000
	5 группа	38	61,20	a. Kruskal Wallis Test	
	Total	116		b. Grouping Variable: Группы	

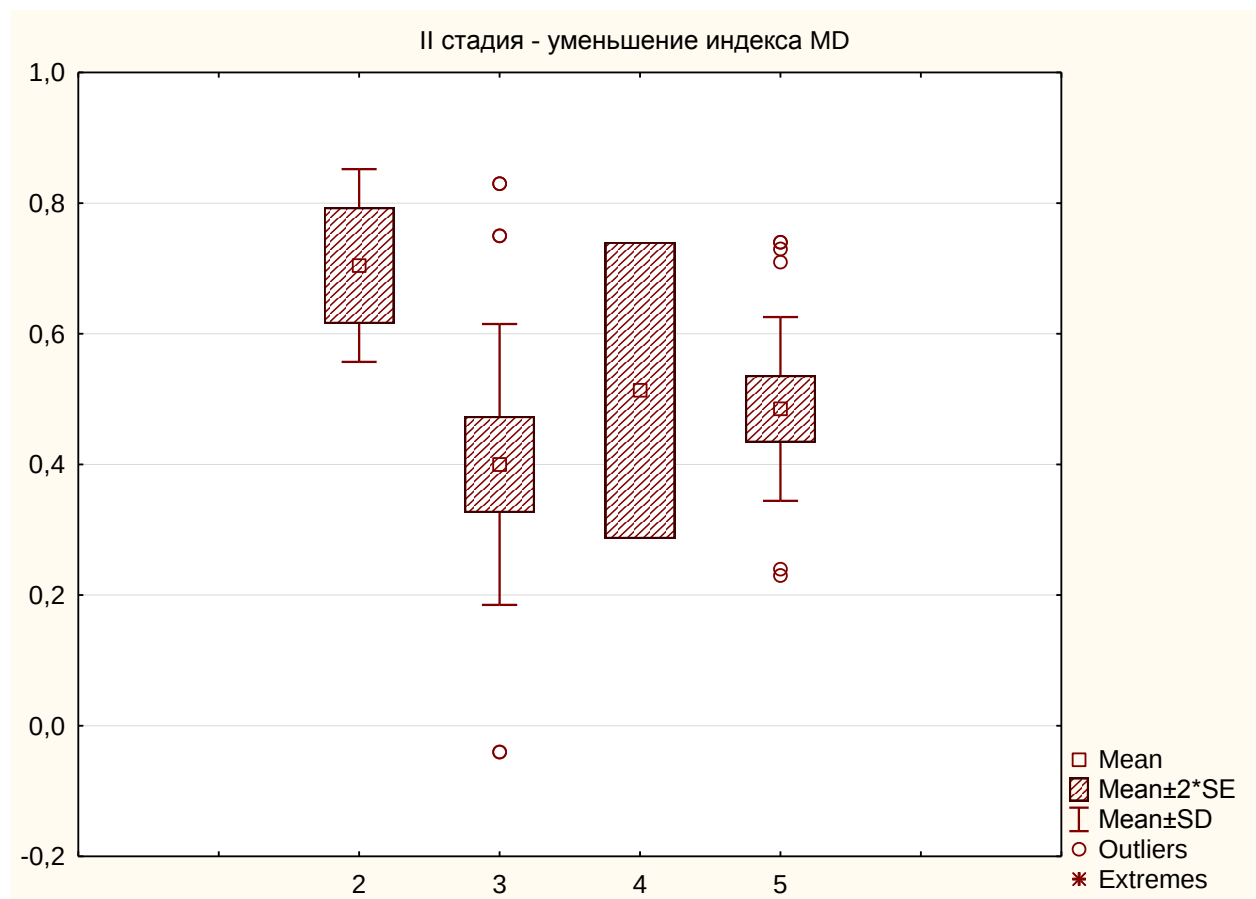


Рисунок 62. Средние значения величины уменьшения индекса MD пациентов четырех групп медикаментозной терапии с глаукомой развитой стадии

Как видно на рисунке 62, средняя величина уменьшения индекса MD в группе 2 (терапия бета-адреноблокаторами) существенно превышала таковые в

других группах. Наиболее низкий показатель отмечался в группе 3 (терапия аналогами простагландинов). Из двух оставшихся групп (терапия комбинированными препаратами: бета-адреноблокатор/ингибитор карбоангидразы – группа 4, бета-адреноблокатор/аналог простагландина – группа 5) несколько выше оказалась средняя величина уменьшения индекса MD в группе 4. Таким образом, характер межгрупповых различий по величине изменения индекса MD был сходным с таковым при начальной глаукоме. В целом существенных различий между начальной и развитой стадиями глаукомы по характеру межгрупповых различий описываемых признаков отмечено не было.

При анализе изменений толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном и верхне-височном отделах у пациентов четырех групп при развитой стадии заболевания были получены статистически значимые межгрупповые различия для обоих критериев (таблицы 30 и 31). При этом более выраженными оказались межгрупповые различия по критерию изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе (рисунки 63 и 64). Характер межгрупповых различий существенно не отличался от такового при начальной стадии заболевания.

Таблица 30. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном отделе у пациентов с глаукомой развитой стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
Группы		N	Mean Rank
Дельта RNFL-TI	2 группа	23	71,78
	3 группа	40	51,90
	4 группа	15	69,77
	5 группа	38	52,96
	Total	116	

Test Statistics ^{a,b}	
	Дельта RNFL-TI
Chi-Square	7,936
df	3
Asymp. Sig.	,047

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

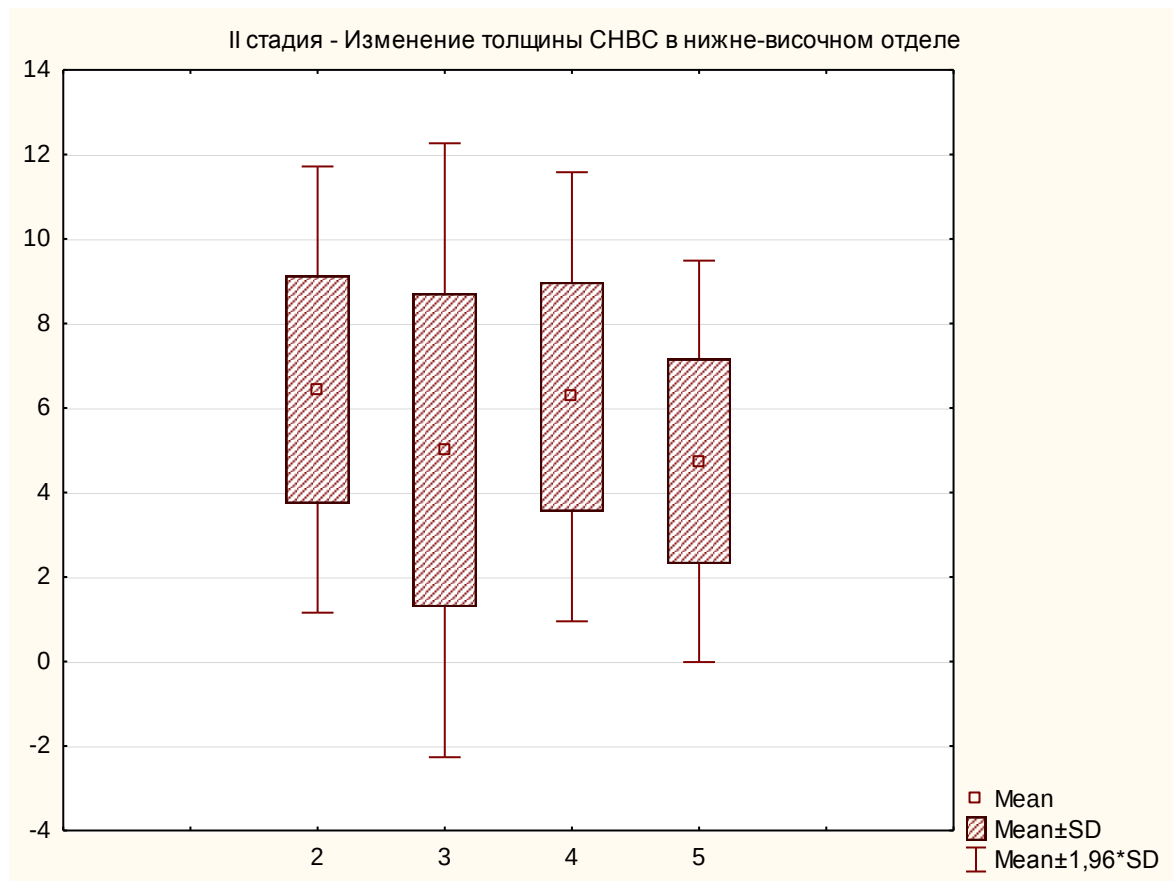


Рисунок 63. Средние величины изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном отделе у пациентов четырех групп медикаментозной терапии с развитой стадией глаукомы

Таблица 31. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе у пациентов с глаукомой развитой стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Дельта RNFL-TS	2 группа	23	74,33
	3 группа	40	46,44
	4 группа	15	73,20
	5 группа	38	55,82
	Total	116	

Test Statistics ^{a,b}	
	Дельта RNFL-TS
Chi-Square	13,509
df	3
Asymp. Sig.	,004

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

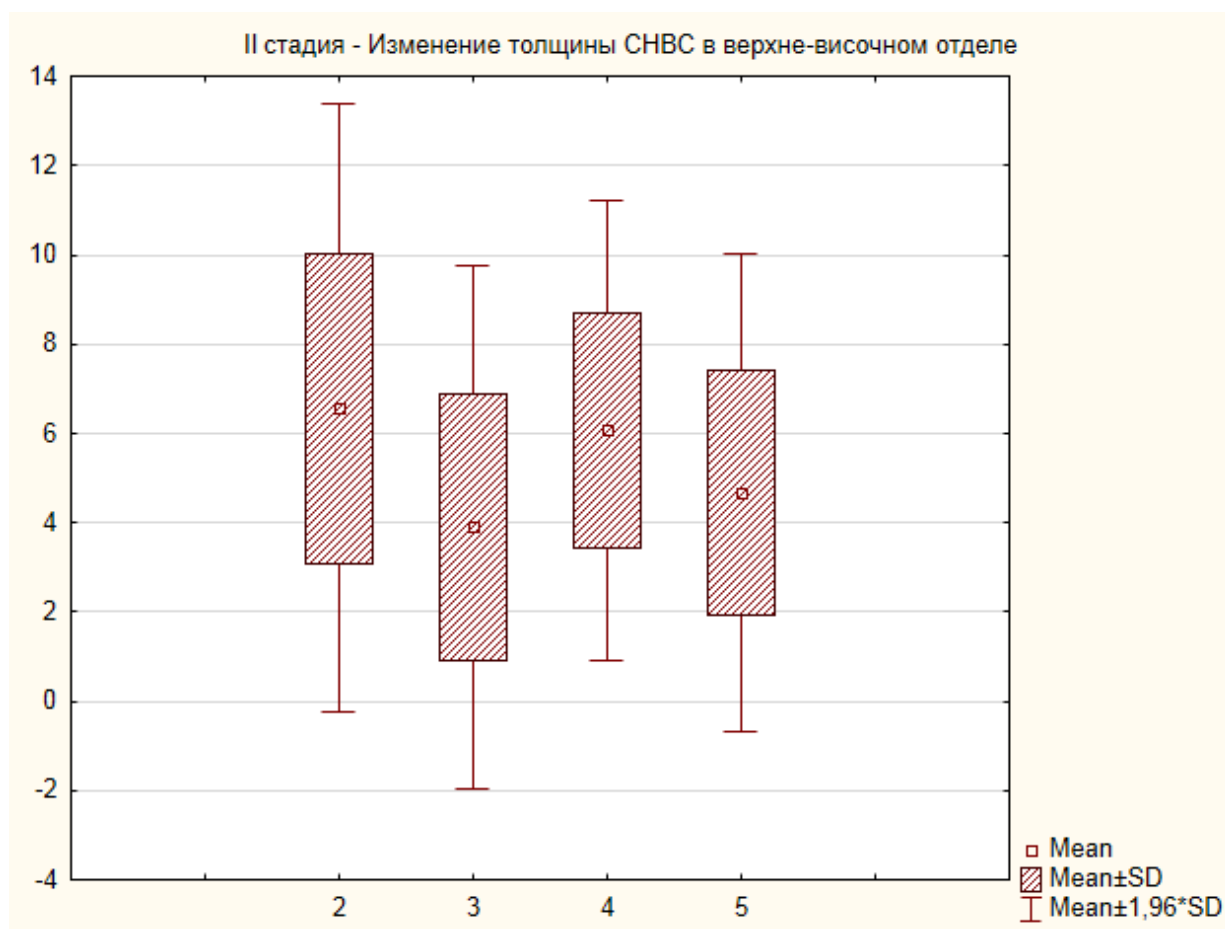


Рисунок 64. Средние величины изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе у пациентов четырех групп медикаментозной терапии с развитой стадией глаукомы

Так, минимальное уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки отмечалось в группе терапии аналогами простагландина (группа 3), а максимальное – в группе 2 (терапия бета-адреноблокатором). Группа 5 (комбинированная терапия бета-блокатором/аналогом простагландина) также характеризовалась небольшим изменением морфометрических показателей. Как и при начальной стадии заболевания, характер межгрупповых различий изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в височных секторах соответствуют таковому для периметрического индекса MD, однако значимость различий для последнего при развитой стадии заболевания оказалась существенно выше. Результаты внутригруппового корреляционного анализа для всех анализируемых показателей представлены ниже.

5.1.3. Сравнительный анализ результатов медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы далекозашедшей стадии

Пациенты с далеко зашедшей стадией ПОУГ вошли в три группы медикаментозной терапии (группы 2 – терапия бета-адреноблокатором, группа 3 – терапия аналогом простагландина, группа 5 – комбинированная терапия бета-адреноблокатор/аналог простагландина, см. таблицу 2, глава II). Результаты теста Kruskal-Wallis для показателей возраста и уровня ВГД представлены в таблицах 32 и 33, средние значения, стандартные отклонения и стандартные ошибки средних – на рисунках 65, 66.

Таблица 32. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по возрасту у пациентов с ПОУГ далеко зашедшей стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Возраст	2 группа	13	20,58
	3 группа	10	17,20
	5 группа	11	14,14
	Total	34	

Test Statistics ^{a,b}	
	Возраст
Chi-Square	2,526
df	2
Asymp. Sig.	,283

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

Таблица 33. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по уровню ВГД у пациентов с глаукомой далеко зашедшей стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Po	2 группа	13	14,46
	3 группа	10	22,00
	5 группа	11	17,00
	Total	34	

Test Statistics ^{a,b}	
	Po
Chi-Square	3,401
df	2
Asymp. Sig.	,183

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

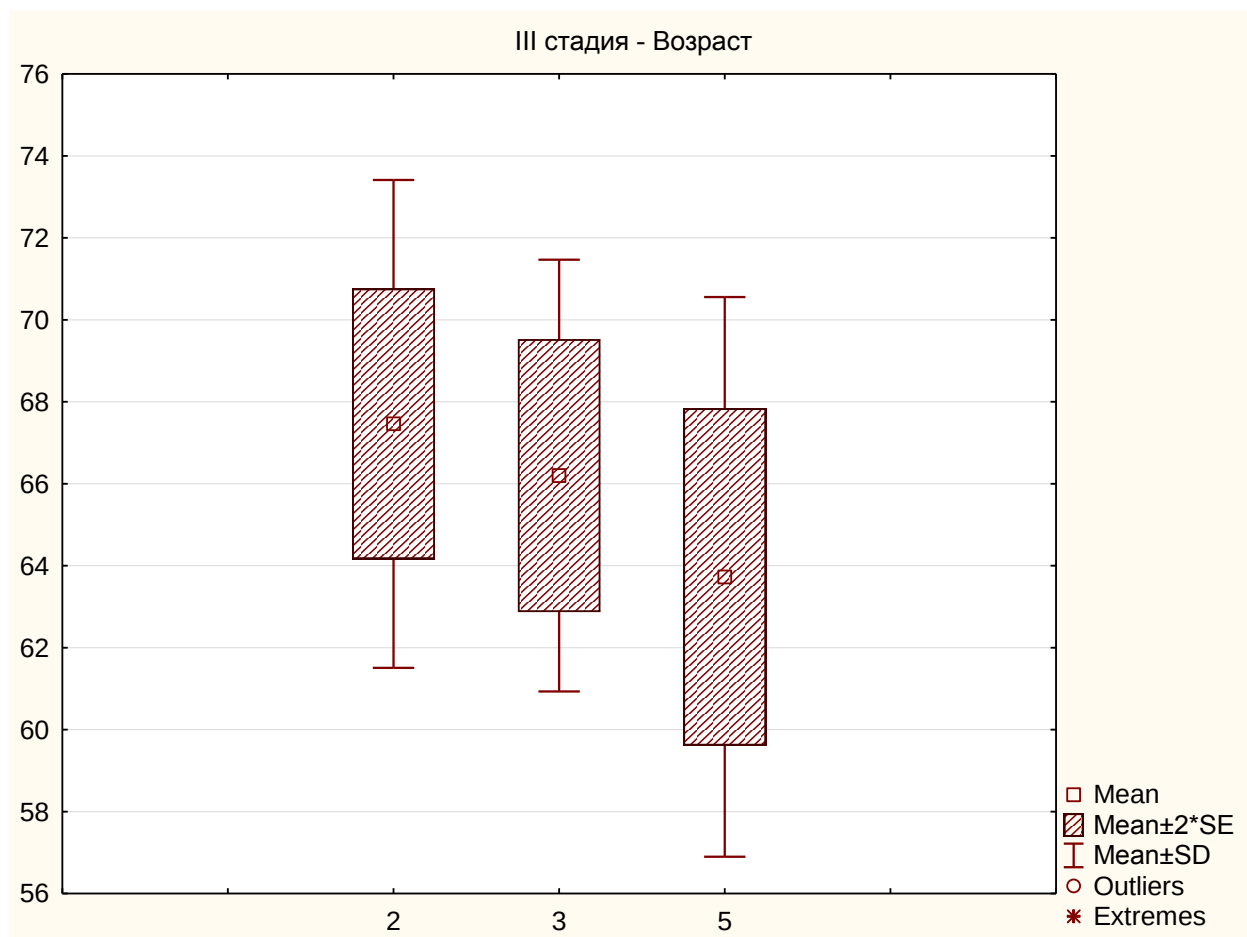


Рисунок 65. Средний возраст в группах медикаментозной терапии у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы

Как видно на рисунке 65, пациенты с далеко зашедшей стадией глаукомы, получавшие комбинированную терапию (группа 5), были несколько моложе. Однако из таблицы 32, где представлен анализ значимости межгрупповых различий на основе сравнения рангов, следует, что статистически значимых различий между группами по возрасту получено не было. Также не обнаружено значимых межгрупповых различий по уровню истинного ВГД (см. рисунок 66 и таблицу 33). Оно было компенсировано во всех трех группах медикаментозной терапии и соответствовало уровню целевого ВГД для пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы, рекомендованного Национальным руководством по глаукоме для поликлинических врачей (2015).

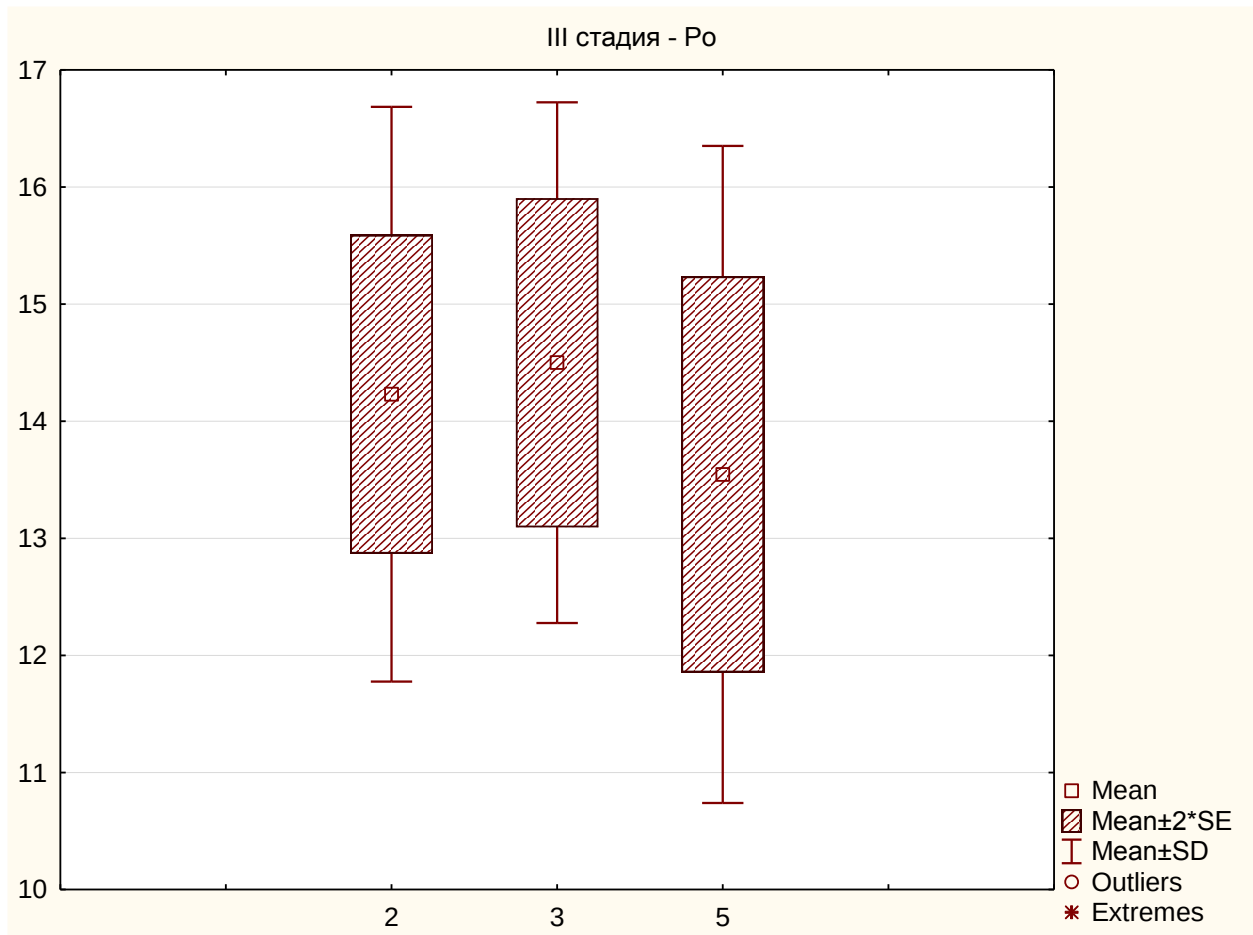


Рисунок 66. Средний уровень ВГД в группах медикаментозной терапии у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы

Средняя острота зрения с коррекцией, как и при развитой стадии глаукомы, оказалась несколько ниже в группе 2 (терапия бета-адрено-блокаторами) (таблица 34, рисунок 67).

Таблица 34. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по остроте зрения у пациентов с ПОУГ далеко зашедшей стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Острота зрения	2 группа	13	12,46
	3 группа	10	22,40
	5 группа	11	19,00
	Total	34	

Test Statistics ^{a,b}	
	Острота зрения
Chi-Square	6,115
df	2
Asymp. Sig.	,047

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

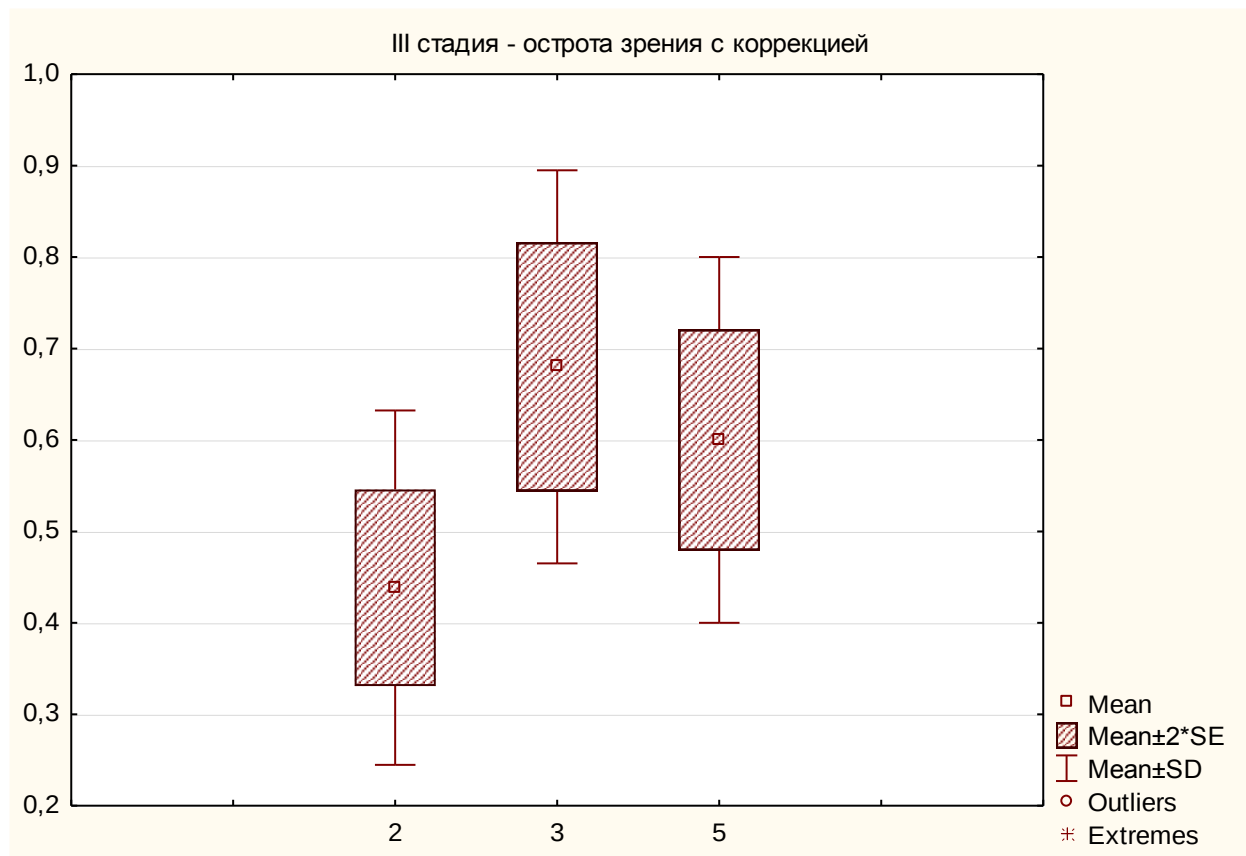


Рисунок 67. Средние значения остроты зрения в группах медикаментозной терапии при далеко зашедшей стадии ПОУГ

Межгрупповые различия по уровню коэффициента легкости оттока и коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути были статистически значимы, однако невелики: Н-критерий 6,057 и 7,928 соответственно (таблицы 35, 36).

Таблица 35. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине коэффициента легкости оттока у пациентов с глаукомой далеко зашедшей стадии, получавших консервативное лечение

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
C	2 группа	13	12,19
	3 группа	10	20,80
	5 группа	11	20,77
	Total	34	

Test Statistics ^{a,b}	
	C
Chi-Square	6,057
df	2
Asymp. Sig.	,048

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

Таблица 36. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути у пациентов с глаукомой далеко зашедшей стадии, получавших консервативное лечение

Ranks				Test Statistics ^{a,b}	
Группы	N	Mean Rank			Cu
Cu	2 группа	13	11,58	Chi-Square	7,928
	3 группа	10	22,40	df	2
	5 группа	11	20,05	Asymp. Sig.	,019
	Total	34			
				a. Kruskal Wallis Test	
				b. Grouping Variable: Группы	

Наибольшее значение коэффициента легкости оттока и коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути отмечено в группе 3 (терапия аналогом простагландина), наименьшее – в группе 2 (терапия бета-адреноблокатором). Средние значения представлены на рисунках 68 и 69.

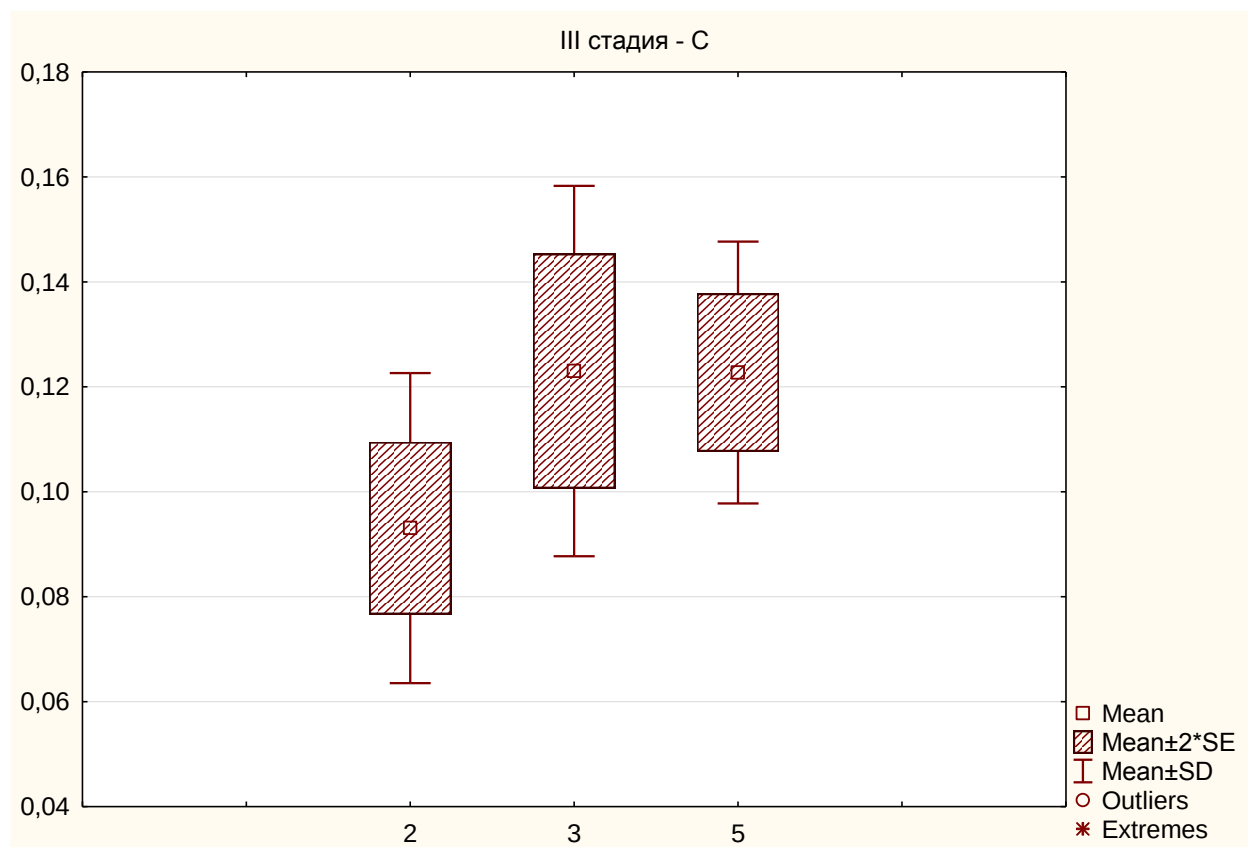


Рисунок 68. Средние значения коэффициента легкости оттока у пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ в группах медикаментозной терапии

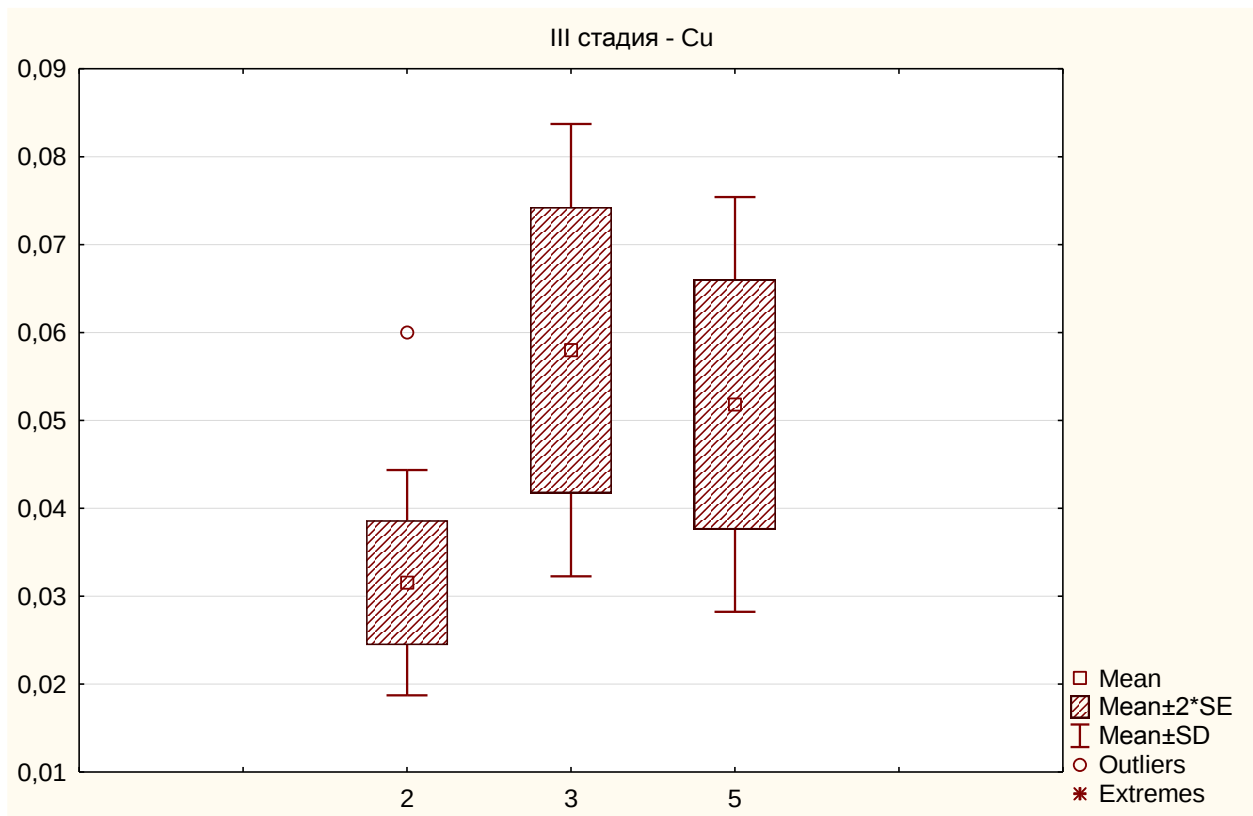


Рисунок 69. Средние значения коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути у пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ в группах медикаментозной терапии

При сравнении средних значений увеосклерального коэффициента сохраняется описанное соотношение (рисунок 70). Однако проведенный анализ не показал наличия значимых межгрупповых различий по данному параметру (таблица 37).

Таблица 37. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине увеосклерального коэффициента при далеко зашедшей стадии ПОУГ

Ranks			
Группы		N	Mean Rank
Ku	2 группа	13	13,35
	3 группа	10	21,90
	5 группа	11	18,41
	Total	34	

Test Statistics ^{a,b}	
	Ku
Chi-Square	4,325
df	2
Asymp. Sig.	,115

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

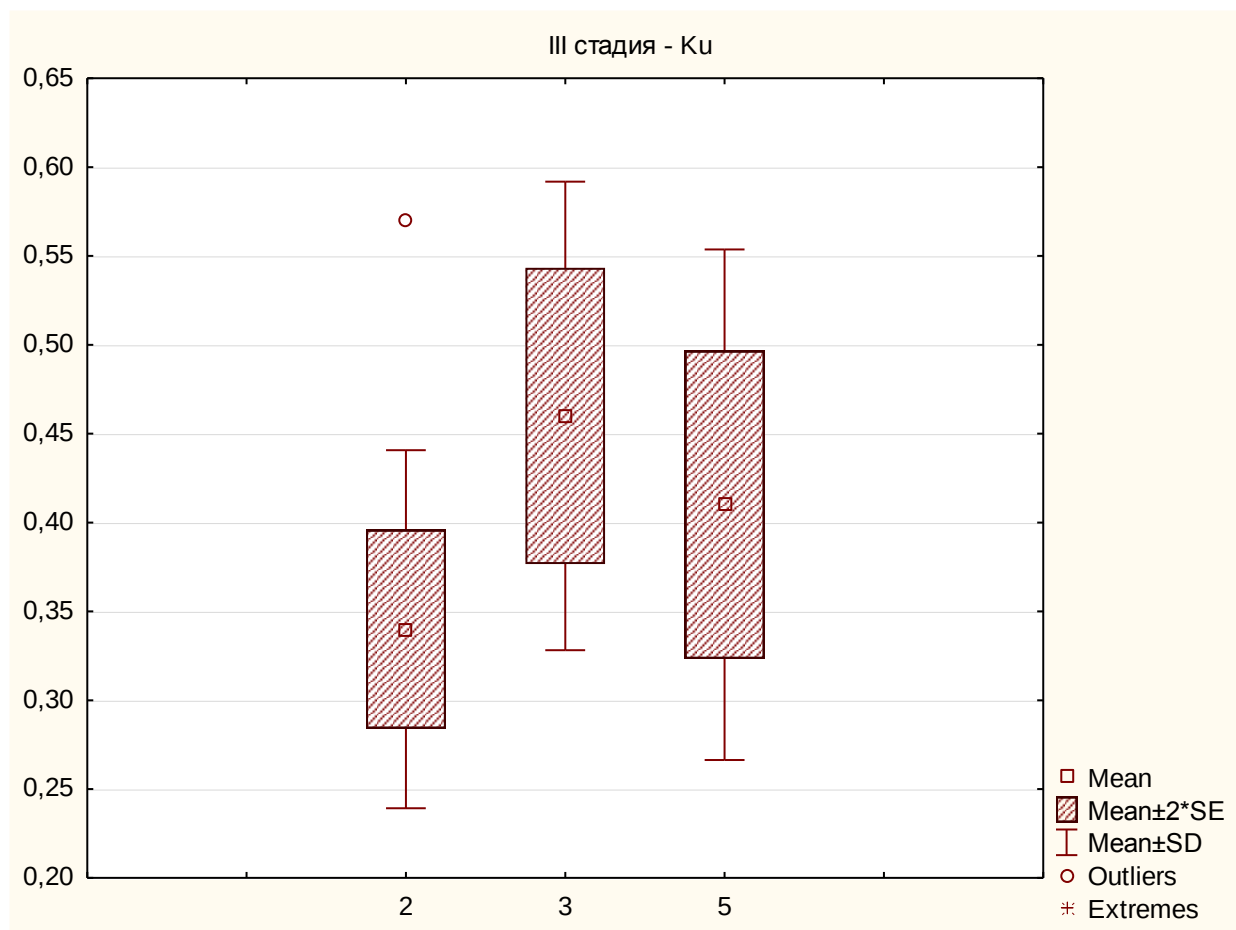


Рисунок 70. Средние значения увеосклерального коэффициента у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы в группах медикаментозной терапии

Изменение периметрического индекса MD при далеко зашедшей стадии глаукомы имеет меньшую информативность, чем при ранних стадиях, однако, учитывая представленные выше результаты, было решено также проанализировать межгрупповые различия по этому признаку. Статистический анализ показал их высокую значимость (таблица 38).

Таблица 38. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине уменьшения индекса MD при глаукоме III стадии

Ranks			
	Группы	N	Mean Rank
Дельта MD	2 группа	13	26,12
	3 группа	10	11,30
	5 группа	11	12,95
	Total	34	

Test Statistics ^{a,b}	
	Дельта MD
Chi-Square	15,923
df	2
Asymp. Sig.	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Группы

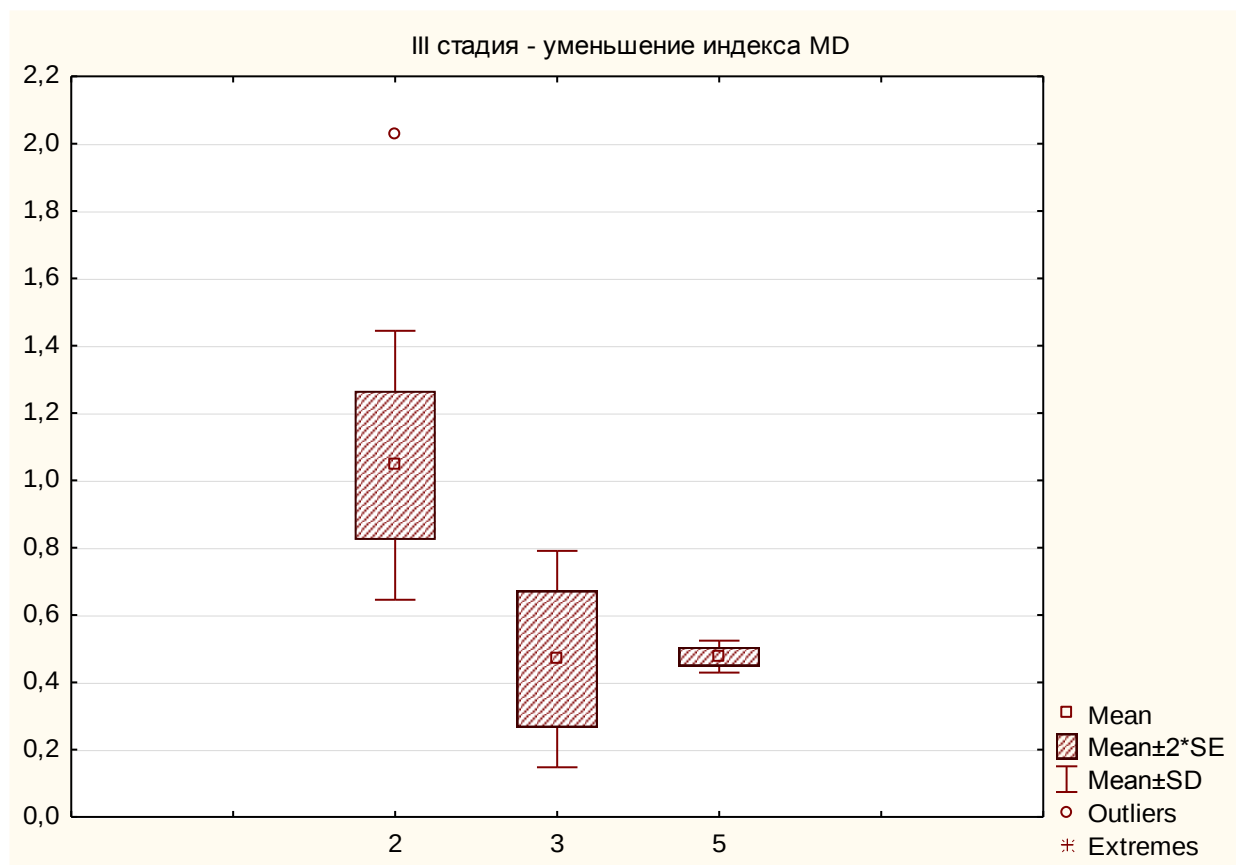


Рисунок 71. Средние значения величины уменьшения индекса MD при далеко зашедшей стадии глаукомы в группах медикаментозной терапии

Как видно на рисунке 71, в наибольшей степени снижение индекса MD отмечалось в группе 2 (терапия бета-адреноблокаторами), в группах 3 и 5 (терапия аналогом простагландина и комбинацией бета-адреноблокатор /аналог простагландина) эта величина оказалась значительно ниже. В отличие от начальной и развитой стадий глаукомы в далеко зашедшей стадии группы 3 и 5 практически не различались между собой по величине изменения индекса MD.

Анализ межгрупповых различий по морфометрическим показателям представлен в таблицах 39 и 40, средние значения изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в ниже-височном и выше-височном секторах – на рисунках 72 и 73.

Таблица 39. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в ниже-височном отделе у пациентов с глаукомой далеко зашедшей стадии, получавших консервативное лечение

Ranks				Test Statistics ^{a,b}	
	Группы	N	Mean Rank		Дельта RNFL-TI
Дельта RNFL-TI	2 группа	13	22,15	Chi-Square	6,661
	3 группа	10	11,40	df	2
	5 группа	11	17,55	Asymp. Sig.	,036
	Total	34			

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Группы

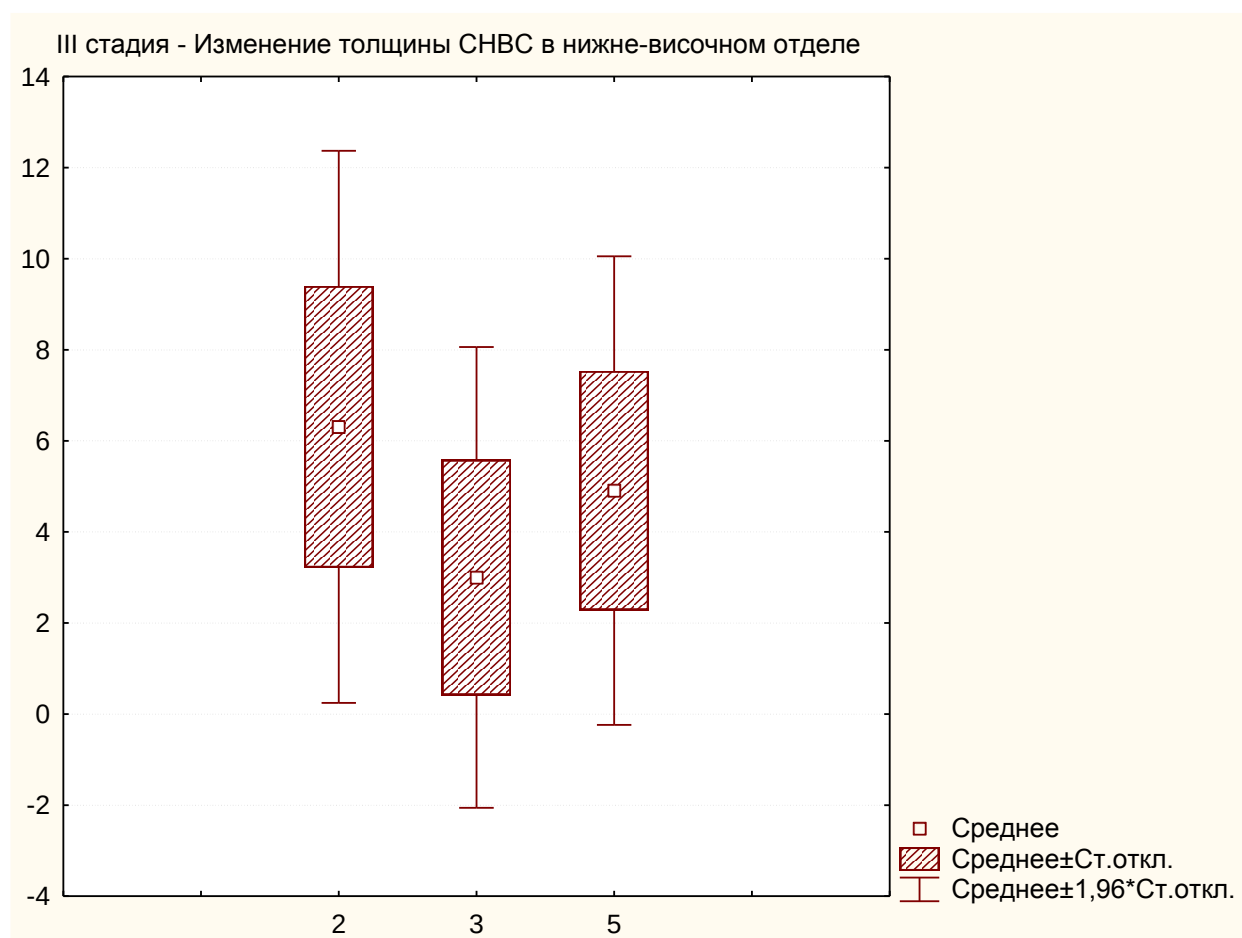


Рисунок 72. Средние величины изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в ниже-височном отделе у пациентов трех групп медикаментозной терапии с далеко зашедшей стадией глаукомы

Как видно на рисунке 72, снижение морфометрических показателей в наибольшей степени отмечено в группе 2, в наименьшей – в группе 3. Группа 5 занимает промежуточное положение. Различия были статистически значимы (см. таблицу 39).

Таблица 40. Результаты оценки уровня значимости межгрупповых различий по величине изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе у пациентов с глаукомой далеко зашедшей стадии, получавших консервативное лечение

Ranks				Test Statistics ^{a,b}	
	Группы	N	Mean Rank		Дельта RNFL-TS
Дельта RNFL-TS	2 группа	13	17,69	Chi-Square	,009
	3 группа	10	17,45	df	2
	5 группа	11	17,32	Asymp. Sig.	,996
	Total	34			

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Группы

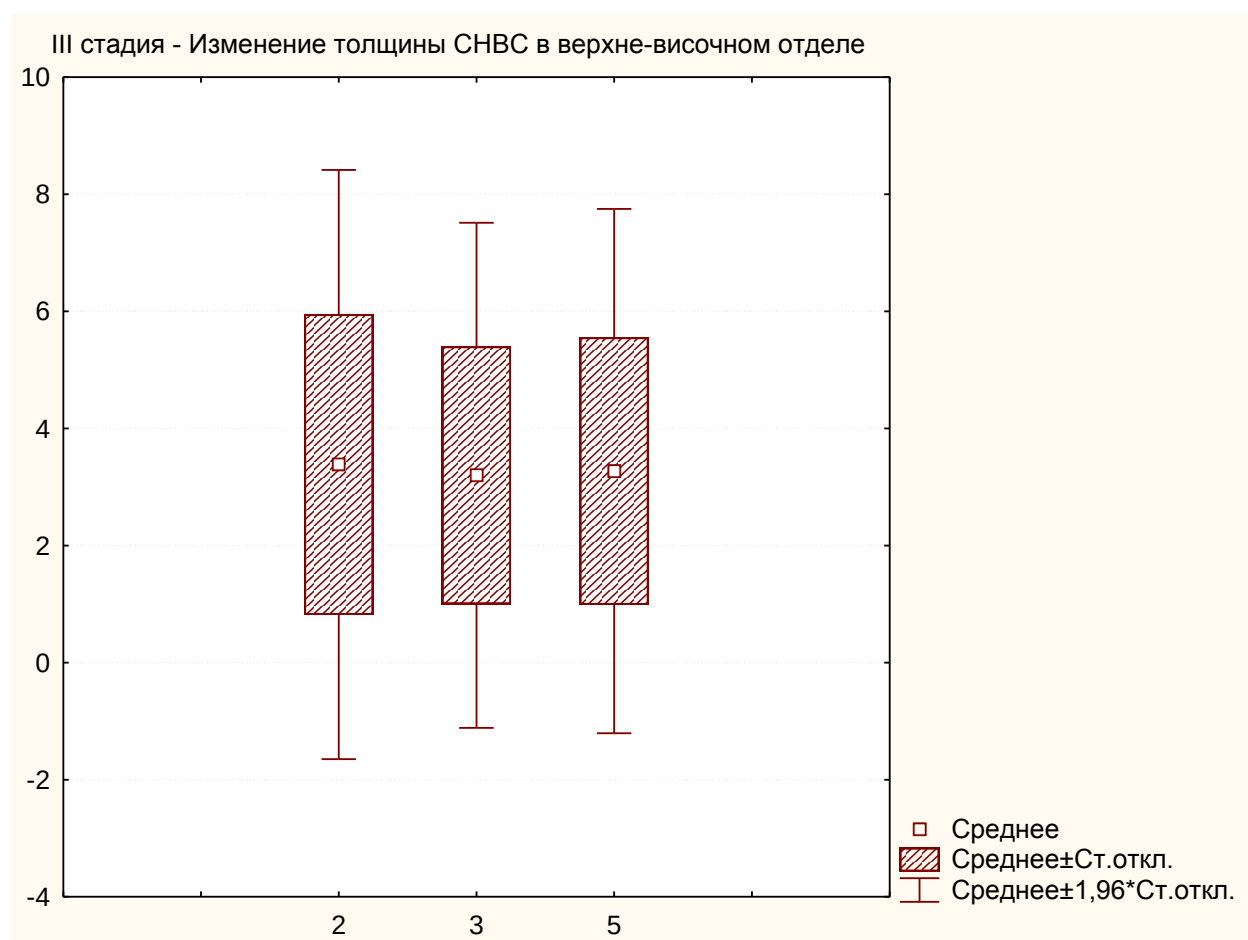


Рисунок 73. Средние величины изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе у пациентов трех групп медикаментозной терапии с далеко зашедшей стадией глаукомы

Как видно из таблицы 40 и рисунка 73, по критерию изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном отделе различия были статистически незначимы.

Результаты исследований показали, что в далеко зашедшей стадии заболевания межгрупповые различия по уровню изменений морфометрических показателей и периметрический индекс MD выражены не столь ярко, как в I и II стадиях ПОУГ, однако их характер не меняется.

Таким образом, анализ межгрупповых различий при всех стадиях глаукомы продемонстрировал их приверженность общим тенденциям: при одинаковом уровне ВДГ в группах пациентов одинакового возраста с одной и той же стадией глаукомы в зависимости от видов терапии отмечались статистически значимые различия в величине коэффициента легкости оттока (как общего, так и увеосклерального), величине изменения периметрического индекса MD и толщины слоя нервных волокон сетчатки.

Во всех стадиях глаукомы наибольшие значения коэффициентов легкости оттока (общего и увеосклерального) и увеосклерального коэффициента получены в группе терапии простагландинами, наименьшие – в группе терапии неселективным бета-адреноблокатором. Однако при далеко зашедшей глаукоме эти различия для увеосклерального коэффициента не были статистически значимы. Что касается снижения индекса MD, то оно, напротив, во всех стадиях глаукомы было наибольшим в группе терапии неселективным бета-адреноблокатором, наименьшим – в группе терапии простагландином, причем различия для всех стадий имели высокую статистическую значимость. Изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки также в наибольшей степени коснулись пациентов, получавших терапию бета-адреноблокатором, в наименьшей – терапию аналогом простагландина. Для развитой и далеко зашедшей стадий также отмечены различия в остроте зрения, которая была несколько меньшей в группе терапии бета-адреноблокатором.

Полученные результаты позволяют предполагать наличие взаимосвязи между указанными параметрами. Поэтому следующим этапом был проведен внутригрупповой корреляционный анализ, результаты которого представлены ниже.

5.2. Результаты внутригруппового корреляционного анализа при терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами различных фармакологических групп

С целью выявления характера взаимосвязей между анализируемыми показателями был проведен внутригрупповой корреляционный анализ. Анализировались все признаки, имеющие числовое выражение.

Корреляционная матрица и цветовая схема уровней статистической значимости для признаков **группы 1** (терапия альфа2-адреномиметиком) представлены в таблицах 41, 42. Средняя обратная высоко значимая корреляционная зависимость связывала анализируемые морфометрические показатели (изменение толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном и верхне-височном отделах) и увеосклеральный коэффициент (K_u) ($r = -0,56$ и $r = -0,55$, $p = 0,003$). Взаимосвязь показателей гидродинамики и зрительных функций выражалась умеренной обратной статистически значимой корреляцией ($r = -0,46$, $p = 0,016$) между увеосклеральным коэффициентом (K_u) и величиной изменения индекса MD, отражающего динамику периметрических показателей за период наблюдения. На основании приведенных данных можно констатировать, что скорость развития глаукомного процесса у пациентов с компенсированным ВГД, получающих терапию альфа2-адреномиметиком, имеет обратную зависимость от величины увеосклерального оттока. Также отмечена умеренная обратная статистически значимая корреляция ($r = -0,41$, $p = 0,034$) между тонографической легкостью оттока (C) и возрастом пациентов, что может быть объяснено функциональными изменениями в дренажной системе глаза.

Закономерные связи также обнаружены между величинами изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном и верхне-височном отделах ($r = 0,72$, $p < 0,001$), обоих этих показателей и величиной изменения периметрического индекса MD ($r = 0,65$ и $r = 0,53$, $p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно).

Таблица 41. Корреляционная матрица для показателей группы 1 (терапия альфа2-адреномиметиком)

Variable	Correlations (Kopp1) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=27 (Casewise deletion of missing data)											
	Возраст	рефракция	острота зрения с коррекцией	стадия	ЦТР	Изменение MD	Po	C	Cu	Ku	Изменение RNFL-TI	Изменение RNFL-TS
Возраст	1,000000	0,030727	-0,306116	0,117183	-0,252284	-0,177451	0,113513	-0,409799	-0,353616	-0,018323	-0,314546	-0,187972
рефракция	0,030727	1,000000	-0,039474	0,017539	0,267391	-0,061096	0,024110	0,240584	0,030462	-0,212671	0,005358	0,069158
острота зрения с коррекцией	-0,306116	-0,039474	1,000000	-0,363450	0,208856	0,012645	-0,002402	-0,070243	0,033382	0,104703	-0,078995	-0,036328
стадия	0,117183	0,017539	-0,363450	1,000000	-0,004095	-0,085324	0,181167	0,036905	-0,075512	-0,159106	-0,033202	0,101303
ЦТР	-0,252284	0,267391	0,208856	-0,004095	1,000000	0,079106	-0,226570	0,257394	0,095477	-0,179683	0,082903	0,011914
Изменение MD	-0,177451	-0,061096	0,012645	-0,085324	0,079106	1,000000	-0,198108	0,215606	-0,190214	-0,458248	0,652597	0,534426
Po	0,113513	0,024110	-0,002402	0,181167	-0,226570	-0,198108	1,000000	0,007356	-0,030816	-0,109497	-0,019968	0,289890
C	-0,409799	0,240584	-0,070243	0,036905	0,257394	0,215606	0,007356	1,000000	0,679411	-0,218901	0,231772	0,186261
Cu	-0,353616	0,030462	0,033382	-0,075512	0,095477	-0,190214	-0,030816	0,679411	1,000000	0,551593	-0,239309	-0,260528
Ku	-0,018323	-0,212671	0,104703	-0,159106	-0,179683	-0,458248	-0,109497	-0,218901	0,551593	1,000000	-0,555493	-0,549143
Изменение RNFL-TI	-0,314546	0,005358	-0,078995	-0,033202	0,082903	0,652597	-0,019968	0,231772	-0,239309	-0,555493	1,000000	0,723617
Изменение RNFL-TS	-0,187972	0,069158	-0,036328	0,101303	0,011914	0,534426	0,289890	0,186261	-0,260528	-0,549143	0,723617	1,000000

Таблица 42. Цветовая схема уровней статистической значимости корреляций в группе 1

Variable	Color map of p-values for correlations (Kopp1) N=27 (Casewise deletion of missing data)											
	p<= 0,001 0,010 0,025 0,050 0,100 0,150 0,200 0,350 0,500 1											
	Возраст	рефракция	острота зрения с коррекцией	стадия	ЦТР	изменение MD	Po	C	Cu	Ku	Изменение RNFL-TI	Изменение RNFL-TS
Возраст		0,879	0,120	0,561	0,204	0,376	0,573	0,034	0,070	0,928	0,110	0,348
рефракция	0,879		0,845	0,931	0,178	0,762	0,905	0,227	0,880	0,287	0,979	0,732
острота зрения с коррекцией	0,120	0,845		0,062	0,296	0,950	0,991	0,728	0,869	0,603	0,695	0,857
стадия	0,561	0,931	0,062		0,984	0,672	0,366	0,855	0,708	0,428	0,869	0,615
ЦТР	0,204	0,178	0,296	0,984		0,695	0,256	0,195	0,636	0,370	0,681	0,953
изменение MD	0,376	0,762	0,950	0,672	0,695		0,322	0,280	0,342	0,016	0,000	0,004
Po	0,573	0,905	0,991	0,366	0,256	0,322		0,971	0,879	0,587	0,921	0,142
C	0,034	0,227	0,728	0,855	0,195	0,280	0,971		0,000	0,273	0,245	0,352
Cu	0,070	0,880	0,869	0,708	0,636	0,342	0,879	0,000		0,003	0,229	0,189
Ku	0,928	0,287	0,603	0,428	0,370	0,016	0,587	0,273	0,003		0,003	0,003
Изменение RNFL-TI	0,110	0,979	0,695	0,869	0,681	0,000	0,921	0,245	0,229	0,003		0,000
Изменение RNFL-TS	0,348	0,732	0,857	0,615	0,953	0,004	0,142	0,352	0,189	0,003	0,000	

Индекс MD был связан со стадией заболевания, а коэффициент легкости оттока (C) – с коэффициентом легкости оттока по увеосклеральному пути (C_u), последний также был связан с увеосклеральным коэффициентом (K_u). Эти корреляционные взаимосвязи отражают сущность отдельных показателей (так, стадия заболевания определяется именно по степени нарушения зрительных функций, увеосклеральный отток является частью общего) или методику их расчета (коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути C_u , отнесенный к общему коэффициенту легкости оттока C, составляет увеосклеральный коэффициент K_u), а также закономерные связи между структурными и функциональными нарушениями при прогрессировании глаукомного процесса. Поэтому в дальнейшем такие корреляционные связи, представленные во всех группах медикаментозной терапии, обсуждаться не будут.

Выявленные закономерности анализировали также в подгруппе пациентов моложе 60 лет. Целью такого анализа явилась проверка тезиса о том, что активация увеосклерального оттока более эффективна в данной подгруппе пациентов. 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 $r = -0,46$, $p = 0,016$). Данная корреляционная зависимость представлена на рисунке 74. Это может быть объяснено большей функциональной эффективностью активации увеосклерального оттока у молодых пациентов, поскольку существенной разницы в величине увеосклерального коэфф¹⁸⁹ та между подгруппами не наблюдалось.

Полученные данные хорошо объяснимы с позиций изучения механизма действия альфа2-адреномиметика. Действительно, активация увеосклерального оттока является одним из компонентов механизма действия, в то время как

достаточная стабильность зрительных функций может также определяться нейропротекторными свойствами препарата. Учитывая то обстоятельство, что по величине увеосклерального коэффициента данная группа уступала только группам терапии с использованием аналогов простагландинов, можно утверждать, что активация увеосклерального оттока является доказанным механизмом гипотензивного действия препарата, способствующим наряду с другими свойствами сохранению зрительных функций при начальной глаукоме в большей степени у молодых пациентов.

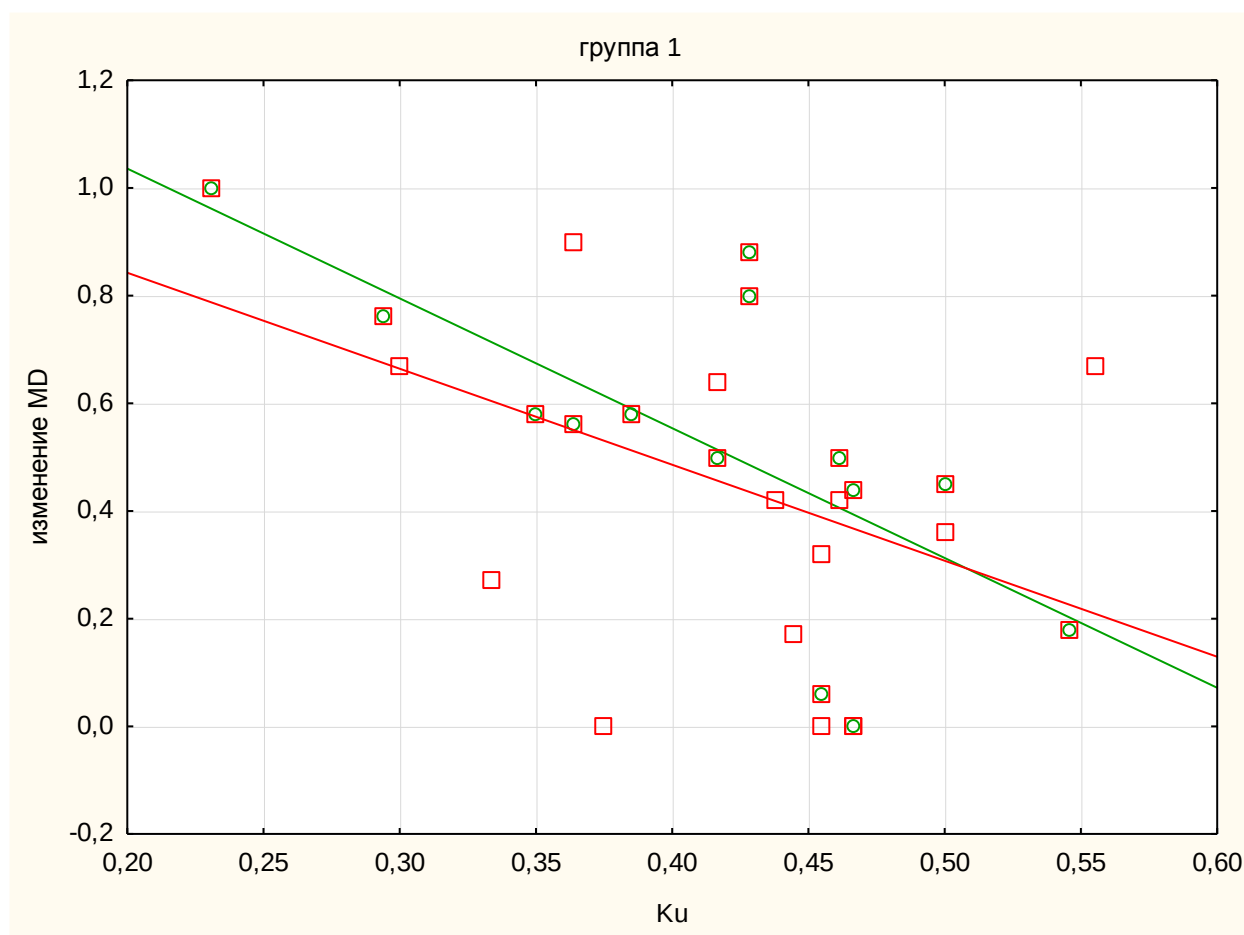


Рисунок 74. Корреляционная взаимосвязь между увеосклеральным коэффициентом (Ku) и величиной изменения индекса MD для группы 1 (красный цвет) и подгруппы пациентов моложе 60 лет (зеленый цвет)

Корреляционная матрица и цветовая схема уровней статистической значимости для признаков **группы 2** (монотерапия неселективным бета-адреноблокатором) представлены в таблицах 43, 44. Как видно из таблиц, основной тенденцией является наличие взаимосвязи многих функциональных показателей (острота зрения, индекс MD, стадия заболевания, коэффициенты легкости оттока) с возрастом. Кроме того, все указанные величины были статистически значимо связаны между собой. Учитывая характер корреляционных взаимосвязей (средняя обратная статистически высоко значимая для пар возраст/острота зрения ($r = -0,57$, $p < 0,001$) и возраст/MD ($r = -0,51$, $p < 0,001$), умеренная обратная статистически высоко значимая для пар возраст/C ($r = -0,47$, $p = 0,001$) и возраст/Cu ($r = -0,45$, $p = 0,002$)), можно предполагать поступательное развитие глаукомного процесса у пациентов данной группы, когда с течением времени отмечается прогрессивное ухудшение зрительных функций и нарушение гидродинамики, несмотря на компенсацию ВГД.

Корреляция между увеосклеральным коэффициентом и величиной изменения индекса MD в группе 2 оказалась слабой обратной ($r = -0,30$, $p = 0,044$), у пациентов моложе 60 лет она не отличалась по величине, однако не была статистически значимой ($r = -0,305$, $p = 0,191$). Статистически значимой корреляционной зависимости между величиной изменения морфометрических показателей и увеосклеральным коэффициентом не было выявлено как при анализе всей группы 2, так и отдельно подгруппы пациентов моложе 60 лет. Прямая корреляционная зависимость величины изменения морфометрических показателей между собой (толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном и верхне-височном отделах) и с изменением периметрического индекса MD представляется закономерной и отражает течение глаукомного процесса.

Таблица 43. Корреляционная матрица для показателей группы 2 (терапия неселективным бета-адреноблокатором)

Variable	Correlations (Kopp2) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=45 (Casewise deletion of missing data)												
	Means	Возраст	рефракция	острота зрения с коррекцией	стадия	ЦТР	Изменение MD	Po	C	Cu	Ku	Изменение RNFL-TI	Изменение RNFL-TS
Возраст	62,4444	1,000000	0,080781	-0,566805	0,480773	0,106531	0,239910	0,033326	-0,474784	-0,448335	-0,175342	-0,088259	-0,221517
рефракция	-0,0500	0,080781	1,000000	0,238831	-0,060158	0,090946	0,116428	-0,069914	0,087546	-0,103483	-0,265456	-0,032901	-0,128059
острота зрения с коррекцией	0,6800	-0,566805	0,238831	1,000000	-0,624022	-0,150914	-0,104409	0,108656	0,515229	0,398194	-0,019448	-0,039027	0,325100
стадия	2,0889	0,480773	-0,060158	-0,624022	1,000000	-0,048088	0,371610	-0,061705	-0,490492	-0,480344	-0,179424	0,112247	-0,157575
ЦТР	556,5333	0,106531	0,090946	-0,150914	-0,048088	1,000000	-0,055263	0,357806	-0,112586	-0,048349	0,015681	-0,049744	-0,054545
Изменение MD	0,8342	0,239910	0,116428	-0,104409	0,371610	-0,055263	1,000000	0,031056	-0,007826	-0,224506	-0,301493	0,518955	0,517859
Po	16,7556	0,033326	-0,069914	0,108656	-0,061705	0,357806	0,031056	1,000000	-0,051241	-0,033932	-0,017197	0,086146	0,181523
C	0,1127	-0,474784	0,087546	0,515229	-0,490492	-0,112586	-0,007826	-0,051241	1,000000	0,740670	-0,012526	-0,028510	0,141131
Cu	0,0418	-0,448335	-0,103483	0,398194	-0,480344	-0,048349	-0,224506	-0,033932	0,740670	1,000000	0,627359	-0,251022	-0,018908
Ku	0,3712	-0,175342	-0,265456	-0,019448	-0,179424	0,015681	-0,301493	-0,017197	-0,012526	0,627359	1,000000	-0,275734	-0,150423
Изменение RNFL-TI	6,6444	-0,088259	-0,032901	-0,039027	0,112247	-0,049744	0,518955	0,086146	-0,028510	-0,251022	-0,275734	1,000000	0,616184
Изменение RNFL-TS	5,8444	-0,221517	-0,128059	0,325100	-0,157575	-0,054545	0,517859	0,181523	0,141131	-0,018908	-0,150423	0,616184	1,000000

Таблица 44. Цветовая схема уровней статистической значимости корреляций в группе 2

Variable	Color map of p-values for correlations (Kopp2) N=45 (Casewise deletion of missing data)											
	p<=											
	0,001	0,010	0,025	0,050	0,100	0,150	0,200	0,350	0,500	1		
	Возраст	рефракция	острота зрения с коррекцией	стадия	ЦТР	Изменение MD	Po	C	Cu	Ku	Изменение RNFL-TI	Изменение RNFL-TS
Возраст		0,598	0,000	0,001	0,486	0,112	0,828	0,001	0,002	0,249	0,564	0,144
рефракция	0,598		0,114	0,695	0,552	0,446	0,648	0,567	0,499	0,078	0,830	0,402
острота зрения с коррекцией	0,000	0,114		0,000	0,322	0,495	0,477	0,000	0,007	0,899	0,799	0,029
стадия	0,001	0,695	0,000		0,754	0,012	0,687	0,001	0,001	0,238	0,463	0,301
ЦТР	0,486	0,552	0,322	0,754		0,718	0,016	0,462	0,752	0,919	0,746	0,722
Изменение MD	0,112	0,446	0,495	0,012	0,718		0,840	0,959	0,138	0,044	0,000	0,000
Po	0,828	0,648	0,477	0,687	0,016	0,840		0,738	0,825	0,911	0,574	0,233
C	0,001	0,567	0,000	0,001	0,462	0,959	0,738		0,000	0,935	0,853	0,355
Cu	0,002	0,499	0,007	0,001	0,752	0,138	0,825	0,000		0,000	0,096	0,902
Ku	0,249	0,078	0,899	0,238	0,919	0,044	0,911	0,935	0,000		0,067	0,324
Изменение RNFL-TI	0,564	0,830	0,799	0,463	0,746	0,000	0,574	0,853	0,096	0,067		0,000
Изменение RNFL-TS	0,144	0,402	0,029	0,301	0,722	0,000	0,233	0,355	0,902	0,324	0,000	

Суммируя полученные данные с представленными в предыдущем разделе, можно заключить, что монотерапия неселективным бета-адреноблокатором в сравнении с другими группами медикаментозной терапии в меньшей степени способствует поддержанию зрительных функций при сходной гипотензивной эффективности. Также с течением времени на фоне лечения прогрессируют изменения дренажной системы глаза, отражающиеся в ухудшении оттока. Механизм действия препарата не подразумевает воздействия на отток водянистой влаги. Этим объясняется слабая зависимость динамики зрительных функций от увеосклерального коэффициента и отсутствие различий по возрасту. В данной группе были представлены пациенты с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями заболевания, однако указанные тенденции отмечались во всех стадиях.

Корреляционная матрица и цветовая схема уровней статистической значимости для признаков **группы 3** (монотерапия аналогом простагландина) представлены в таблицах 45, 46. При анализе группы в целом острота зрения с коррекцией продемонстрировала умеренную отрицательную статистически значимую взаимосвязь с возрастом ($r = -0,43$, $p < 0,001$) и умеренную положительную статистически значимую взаимосвязь с индексом MD ($r = 0,32$, $p = 0,006$), однако в подгруппе пациентов моложе 60 лет данных зависимостей не прослеживалось ($r = -0,28$ при $p = 0,131$ и $r = 0,09$ при $p = 0,601$ соответственно). Такая картина может объясняться прогрессированием нарушений центрального зрения в более пожилом возрасте, которые, вероятнее всего, связаны с появлением начальных изменений в хрусталике.

Обращает на себя внимание сильная обратная корреляционная взаимосвязь между увеосклеральным коэффициентом и величиной изменения индекса MD, имеющая очень высокий уровень статистической значимости ($r = -0,80$, $p < 0,001$), в группе пациентов моложе 60 лет отмечается лишь незначительное ее усиление при сохранении высокого уровня статистической значимости ($r = -0,83$, $p < 0,001$) – рисунок 75.

Таблица 45. Корреляционная матрица для показателей группы 3 (терапия аналогом простагландина)

Variable	Correlations (Лист1 in Кopp3) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=71 (Casewise deletion of missing data)											
	Возраст	рефракция	острота зрения с коррекцией	стадия	ЦТР	Изменение MD	Po	C	Cu	Ku	Изменение RNFL-TI	Изменение RNFL-TS
Возраст	1,000000	0,152648	-0,427062	0,186747	-0,048893	0,067439	0,111881	-0,183251	-0,226507	-0,230359	-0,150071	-0,016276
рефракция	0,152648	1,000000	-0,014523	-0,015228	-0,112035	0,010434	-0,004684	0,016906	-0,012564	-0,038258	0,008855	0,055909
острота зрения с коррекцией	-0,427062	-0,014523	1,000000	-0,355991	0,228475	0,066044	-0,044274	0,152433	0,116868	0,098022	0,154166	-0,014618
стадия	0,186747	-0,015228	-0,355991	1,000000	-0,189020	0,035354	0,087182	-0,206980	-0,184289	-0,115817	-0,032338	0,045003
ЦТР	-0,048893	-0,112035	0,228475	-0,189020	1,000000	-0,070829	-0,271611	0,141436	0,119589	0,050560	-0,032647	-0,165876
Изменение MD	0,067439	0,010434	0,066044	0,035354	-0,070829	1,000000	0,380970	-0,204830	-0,619485	-0,804766	0,637546	0,617217
Po	0,111881	-0,004684	-0,044274	0,087182	-0,271611	0,380970	1,000000	-0,654702	-0,680263	-0,449181	0,277071	0,283275
C	-0,183251	0,016906	0,152433	-0,206980	0,141436	-0,204830	-0,654702	1,000000	0,798756	0,360584	-0,196300	-0,205557
Cu	-0,226507	-0,012564	0,116868	-0,184289	0,119589	-0,619485	-0,680263	0,798756	1,000000	0,833115	-0,522936	-0,554005
Ku	-0,230359	-0,038258	0,098022	-0,115817	0,050560	-0,804766	-0,449181	0,360584	0,833115	1,000000	-0,674713	-0,695108
Изменение RNFL-TI	-0,150071	0,008855	0,154166	-0,032338	-0,032647	0,637546	0,277071	-0,196300	-0,522936	-0,674713	1,000000	0,707248
Изменение RNFL-TS	-0,016276	0,055909	-0,014618	0,045003	-0,165876	0,617217	0,283275	-0,205557	-0,554005	-0,695108	0,707248	1,000000

Таблица 46. Цветовая схема уровней статистической значимости корреляций в группе 3

Variable	Color map of p-values for correlations (Лист1 in Кopp3) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=71 (Casewise deletion of missing data)											
	Возраст	рефракция	острота зрения с коррекцией	стадия	ЦТР	изменение MD	Po	C	Cu	Ku	Изменение RNFL-TI	Изменение RNFL-TS
Возраст		0,204	0,000	0,119	0,686	0,576	0,353	0,126	0,058	0,053	0,212	0,893
рефракция	0,204		0,904	0,900	0,352	0,931	0,969	0,889	0,917	0,751	0,942	0,643
острота зрения с коррекцией	0,000	0,904		0,002	0,055	0,584	0,714	0,204	0,332	0,416	0,199	0,904
стадия	0,119	0,900	0,002		0,114	0,770	0,470	0,083	0,124	0,336	0,789	0,709
ЦТР	0,686	0,352	0,055	0,114		0,557	0,022	0,239	0,321	0,675	0,787	0,167
Изменение MD	0,576	0,931	0,584	0,770	0,557		0,001	0,087	0,000	0,000	0,000	0,000
Po	0,353	0,969	0,714	0,470	0,022	0,001		0,000	0,000	0,000	0,019	0,017
C	0,126	0,889	0,204	0,083	0,239	0,087	0,000		0,000	0,002	0,101	0,085
Cu	0,058	0,917	0,332	0,124	0,321	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000
Ku	0,053	0,751	0,416	0,336	0,675	0,000	0,000	0,002	0,000		0,000	0,000
Изменение RNFL-TI	0,212	0,942	0,199	0,789	0,787	0,000	0,019	0,101	0,000	0,000		0,000
Изменение RNFL-TS	0,893	0,643	0,904	0,709	0,167	0,000	0,017	0,085	0,000	0,000	0,000	

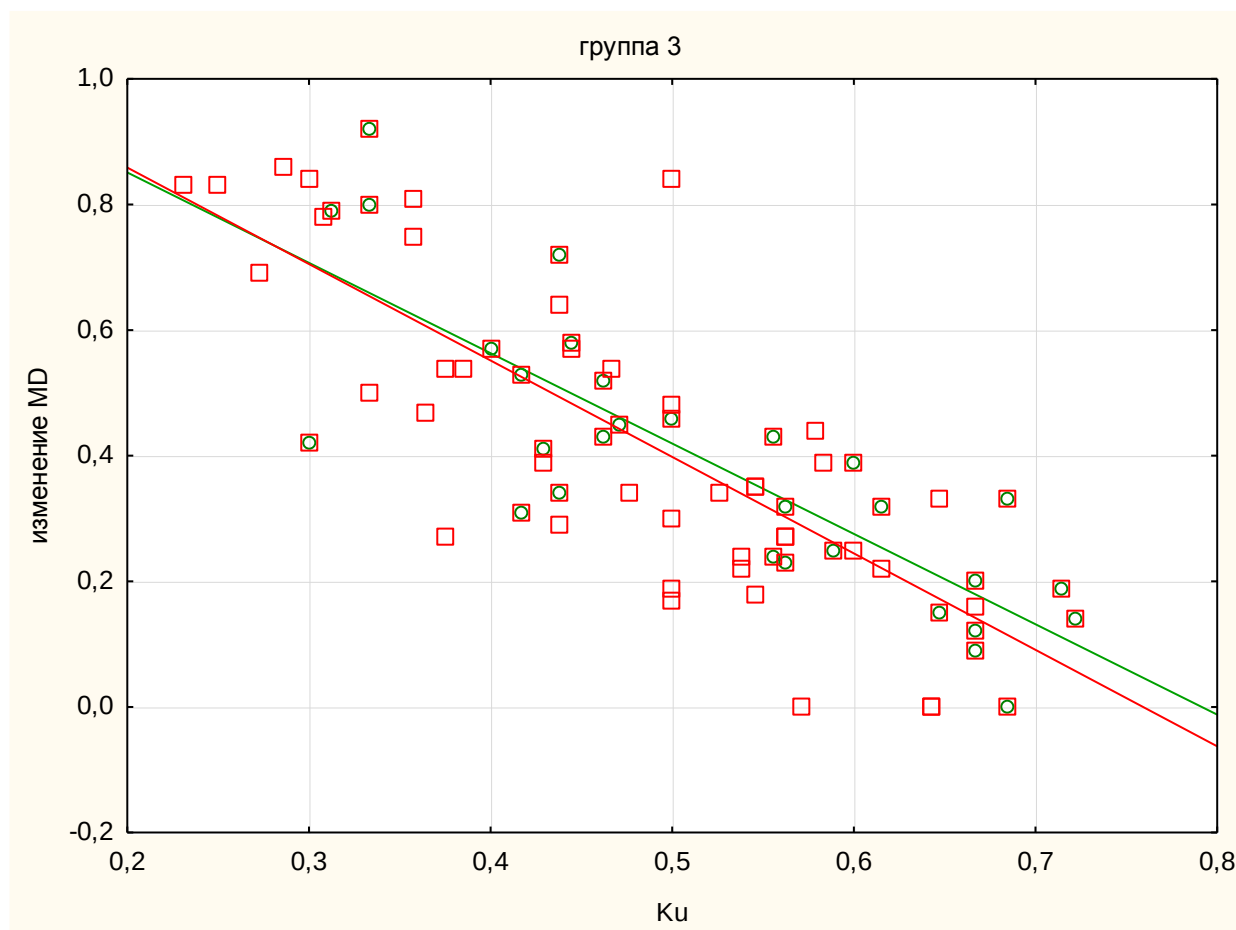


Рисунок 75. Корреляционная взаимосвязь между увеосклеральным коэффициентом (Ku) и величиной изменения индекса MD для группы 3 (красный цвет) и подгруппы пациентов моложе 60 лет (зеленый цвет)

Корреляционная зависимость между увеосклеральным коэффициентом и морфометрическими показателями (динамика толщины слоя нервных волокон сетчатки в ниже-височном и выше-височном отделах) также проявлялась сильно и была высоко статистически значима ($r = -0,67$ и $r = -0,70$ при $p < 0,001$). При анализе подгруппы пациентов моложе 60 лет выраженность данной корреляционной зависимости, как и в случае с величиной изменения периметрического индекса MD, практически не изменилась ($r = -0,70$ и $r = -0,71$ при $p < 0,001$).

Полученные данные соответствуют существующим представлениям о механизме действия аналогов простагландинов. Именно активация увеосклерального оттока, составляющая основу их гипотензивного действия, способствует стабилизации глаукомного процесса, выражающейся в сохранении

зрительных функций, что соответствует меньшим значениям изменения индекса MD по сравнению с другими группами во всех стадиях заболевания, а также минимальным потерям толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхне-височном и нижне-височном отделах по сравнению с другими группами. Данные корреляционной матрицы также показывают информативность увеосклерального коэффициента (K_u), который продемонстрировал значительно меньшую зависимость от уровня ВГД ($r = -0,45$ при $p < 0,001$) по сравнению с коэффициентом легкости оттока (C) и легкости оттока по увеосклеральному пути (C_u) ($r = -0,65$ и $r = -0,68$ соответственно). Статистическая значимость всех приведенных корреляций была очень высокой ($p < 0,001$).

Представляет также интерес умеренная прямая статистически высоко значимая зависимость изменения индекса MD от уровня ВГД ($r = 0,38$ при $p = 0,001$). Она отражает один из важнейших принципов гипотензивной терапии, состоящий в том, что только снижение ВГД до целевого уровня обеспечивает сохранение зрительных функций. Наличие подобной связи обнаружено только в группе терапии простагландинами, отличающейся меньшим значением величины изменения индекса MD, т.е. большей сохранностью зрительных функций. Вероятнее всего, это связано с тем, что закономерность начинает проявляться корреляционной зависимостью только в тех случаях, когда воздействие остальных факторов сведено к минимуму, т.е. когда механизм действия препарата является оптимальным. Действительно, активация оттока без подавления продукции водянистой влаги не только обеспечивает адекватную трофику внутриглазных структур, но и является наиболее оправданной с позиций патогенеза ПОУГ. Анализ корреляционных связей в подгруппе пациентов моложе 60 лет не выявил каких-либо особенностей. Это свидетельствует о том, что механизм действия препаратов эффективно реализуется у пациентов любого возраста.

Корреляционная матрица и цветовая схема уровня статистической значимости для **группы 4** представлены в таблицах 47, 48. При анализе группы в целом острота зрения с коррекцией продемонстрировала среднюю

положительную статистически значимую корреляционную взаимосвязь с индексом MD ($r = 0,55$, $p = 0,007$), однако в подгруппе пациентов моложе 60 лет данная зависимость прослеживалась лишь на уровне тенденции ($r = 0,59$ при $p = 0,056$). Это может объясняться повышением вклада нарушений центрального зрения в результаты статической периметрии в более пожилом возрасте, что, вероятнее всего, связано с начальными изменениями в хрусталике. Взаимосвязь между увеосклеральным коэффициентом и величиной изменения индекса MD можно охарактеризовать как обратную умеренную статистически значимую ($r = -0,43$, $p = 0,042$). При рассмотрении подгруппы пациентов моложе 60 лет она несколько ослабевает, теряя статистическую значимость ($r = -0,39$, $p = 0,225$). Статистически значимых корреляционных связей между величиной изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном и верхне-височном секторах и другими показателями (за исключением величины изменения периметрического индекса MD) обнаружено не было.

Таким образом, терапия с использованием комбинации неселективного бета-адреноблокатора и ингибитора карбоангидразы для пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы по своему влиянию на зрительные функции выглядит предпочтительнее монотерапии бета-адреноблокатором, однако серьезно уступает показателям в группе аналогов простагландинов. Она не связана с воздействием на отток водянистой влаги, однако значение увеосклерального коэффициента несколько превышает таковое для группы бета-адреноблокаторов. Возможно, это объясняется воздействием ингибитора карбоангидразы на глазной кровоток, что улучшает метаболизм внутриглазных структур. Это также могло бы объяснить выявленные в данной группе взаимосвязи.

Таблица 47. Корреляционная матрица для показателей группы 4 (терапия фиксированной комбинацией неселективный бета-адреноблокатор / ингибитор карбоангидразы)

Variable	Correlations (Kopp4) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=23 (Casewise deletion of missing data)											
	Возраст	рефракция	острота зрения с коррекцией	стадия	ЦТР	Изменение MD	Po	C	Cu	Ku	Изменение RNFL-TI	Изменение RNFL-TS
Возраст	1,000000	0,110586	-0,302629	0,218229	0,142793	0,023236	-0,209832	0,160395	0,139715	0,036850	0,110463	0,188096
рефракция	0,110586	1,000000	-0,145654	-0,367388	0,165474	-0,004613	0,031752	0,383003	0,196090	-0,063323	-0,122228	-0,198423
острота зрения с коррекцией	-0,302629	-0,145654	1,000000	-0,345050	-0,504658	0,258386	0,182483	0,290627	0,186420	0,088496	-0,070011	-0,245075
стадия	0,218229	-0,367388	-0,345050	1,000000	0,235328	-0,083711	-0,264646	-0,198316	0,026219	0,171523	-0,100436	0,131694
ЦТР	0,142793	0,165474	-0,504658	0,235328	1,000000	-0,018963	-0,370275	-0,138515	-0,121347	-0,091572	0,263641	0,205344
Изменение MD	0,023236	-0,004613	0,258386	-0,083711	-0,018963	1,000000	-0,175603	0,057448	-0,220561	-0,426611	0,461681	0,451990
Po	-0,209832	0,031752	0,182483	-0,264646	-0,370275	-0,175603	1,000000	-0,385297	-0,479549	-0,410366	0,076148	-0,051649
C	0,160395	0,383003	0,290627	-0,198316	-0,138515	0,057448	-0,385297	1,000000	0,823994	0,415979	-0,118582	-0,253868
Cu	0,139715	0,196090	0,186420	0,026219	-0,121347	-0,220561	-0,479549	0,823994	1,000000	0,846305	-0,270856	-0,226126
Ku	0,036850	-0,063323	0,088496	0,171523	-0,091572	-0,426611	-0,410366	0,415979	0,846305	1,000000	-0,382811	-0,196759
Изменение RNFL-TI	0,110463	-0,122228	-0,070011	-0,100436	0,263641	0,461681	0,076148	-0,118582	-0,270856	-0,382811	1,000000	0,543934
Изменение RNFL-TS	0,188096	-0,198423	-0,245075	0,131694	0,205344	0,451990	-0,051649	-0,253868	-0,226126	-0,196759	0,543934	1,000000

Таблица 48. Цветовая схема уровней статистической значимости корреляций в группе 4

Variable	Color map of p-values for correlations (Kopp4) N=23 (Casewise deletion of missing data) p<= 0,001 0,010 0,025 0,050 0,100 0,150 0,200 0,350 0,500 1											
	Возраст	рефракция	острота зрения с коррекцией	стадия	ЦТР	Изменение MD	Po	C	Cu	Ku	Изменение RNFL-TI	Изменение RNFL-TS
Возраст		0,615	0,160	0,317	0,516	0,916	0,337	0,465	0,525	0,867	0,616	0,390
рефракция	0,615		0,507	0,085	0,451	0,983	0,886	0,071	0,370	0,774	0,578	0,364
острота зрения с коррекцией	0,160	0,507		0,107	0,014	0,234	0,405	0,179	0,394	0,688	0,751	0,260
стадия	0,317	0,085	0,107		0,280	0,704	0,222	0,364	0,905	0,434	0,648	0,549
ЦТР	0,516	0,451	0,014	0,280		0,932	0,082	0,528	0,581	0,678	0,224	0,347
Изменение MD	0,916	0,983	0,234	0,704	0,932		0,423	0,795	0,312	0,042	0,027	0,030
Po	0,337	0,886	0,405	0,222	0,082	0,423		0,069	0,021	0,052	0,730	0,815
C	0,465	0,071	0,179	0,364	0,528	0,795	0,069		0,000	0,048	0,590	0,242
Cu	0,525	0,370	0,394	0,905	0,581	0,312	0,021	0,000		0,000	0,211	0,300
Ku	0,867	0,774	0,688	0,434	0,678	0,042	0,052	0,048	0,000		0,071	0,368
Изменение RNFL-TI	0,616	0,578	0,751	0,648	0,224	0,027	0,730	0,590	0,211	0,071		0,007
Изменение RNFL-TS	0,390	0,364	0,260	0,549	0,347	0,030	0,815	0,242	0,300	0,368	0,007	

Корреляционная матрица и цветовая схема уровня статистической значимости для **группы 5** представлены в таблицах 49, 50. При анализе группы в целом острота зрения с коррекцией продемонстрировала среднюю прямую корреляционную взаимосвязь с индексом MD с высокой статистической значимостью ($r = 0,52$, $p < 0,001$), которая не различалась в подгруппах различного возраста. Вероятнее всего, это объясняется вкладом нарушений центрального зрения в изменение поля зрения, что связано с начальными изменениями в хрусталике. Показатели, характеризующие отток внутриглазной жидкости (коэффициент легкости оттока C и коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути C_u), коррелировали с уровнем ВГД ($r = -0,52$ при $p < 0,001$ и $r = -0,34$ при $p = 0,006$). При этом увеосклеральный коэффициент такой зависимости не имел, что подтверждает преимущества данного показателя и его более высокую клиническую значимость.

Взаимосвязь увеосклерального коэффициента и величины изменения индекса MD выражалась умеренной обратной корреляцией с высокой статистической значимостью ($r = -0,46$ при $p < 0,001$). В подгруппе пациентов моложе 60 лет данная корреляционная зависимость несколько усиливалась, однако статистическая значимость существенно снижалась ($r = -0,53$ при $p = 0,04$). Что касается динамики морфометрических показателей, то величина изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном секторе показала среднюю обратную корреляционную зависимость от увеосклерального коэффициента с высокой статистической значимостью ($r = -0,51$ при $p < 0,001$), а аналогичный показатель для верхне-височного сектора – умеренную высоко значимую корреляцию с увеосклеральным коэффициентом ($r = -0,42$ при $p = 0,001$). При анализе подгруппы пациентов моложе 60 лет эти зависимости не продемонстрировали существенных изменений (рисунок 76).

Таблица 49. Корреляционная матрица для показателей группы 5 (терапия фиксированной комбинацией неселективный бета-адреноблокатор / аналог простагландина)

Variable	Correlations (Kopp5) Marked correlations are significant at $p < .05000$ N=64 (Casewise deletion of missing data)											
	Возраст	рефракция	острота зрения с коррекцией	стадия	ЦТР	изменение MD	Po	C	Cu	Ku	Изменение RNFL-TI	Изменение RNFL-TS
Возраст	1,000000	-0,106598	-0,198516	0,221816	-0,088855	0,070676	0,122709	-0,040645	0,045748	0,086935	0,015151	-0,247385
рефракция	-0,106598	1,000000	-0,057369	-0,221533	0,068169	-0,115529	-0,092646	0,026824	-0,083077	-0,141296	-0,068908	0,010275
острота зрения с коррекцией	-0,198516	-0,057369	1,000000	-0,529885	0,184304	-0,006926	0,088764	0,003177	0,030507	0,050042	-0,008690	0,155201
стадия	0,221816	-0,221533	-0,529885	1,000000	-0,088512	-0,003634	-0,068069	0,055003	-0,049661	-0,104814	0,020061	-0,236582
ЦТР	-0,088855	0,068169	0,184304	-0,088512	1,000000	-0,170171	0,028404	-0,161930	0,122397	0,268897	-0,094834	-0,226715
изменение MD	0,070676	-0,115529	-0,006926	-0,003634	-0,170171	1,000000	0,094979	-0,055809	-0,421582	-0,463657	0,448923	0,534727
Po	0,122709	-0,092646	0,088764	-0,068069	0,028404	0,094979	1,000000	-0,518837	-0,341072	-0,056361	0,042194	0,047001
C	-0,040645	0,026824	0,003177	0,055003	-0,161930	-0,055809	-0,518837	1,000000	0,544067	0,059633	0,110143	0,034197
Cu	0,045748	-0,083077	0,030507	-0,049661	0,122397	-0,421582	-0,341072	0,544067	1,000000	0,854311	-0,371584	-0,301040
Ku	0,086935	-0,141296	0,050042	-0,104814	0,268897	-0,463657	-0,056361	0,059633	0,854311	1,000000	-0,508677	-0,416467
Изменение RNFL-TI	0,015151	-0,068908	-0,008690	0,020061	-0,094834	0,448923	0,042194	0,110143	-0,371584	-0,508677	1,000000	0,539971
Изменение RNFL-TS	-0,247385	0,010275	0,155201	-0,236582	-0,226715	0,534727	0,047001	0,034197	-0,301040	-0,416467	0,539971	1,000000

Таблица 50. Цветовая схема уровней статистической значимости корреляций в группе 5

Variable	Color map of p-values for correlations (Kopp5) N=64 (Casewise deletion of missing data) p<= 0,001 0,010 0,025 0,050 0,100 0,150 0,200 0,350 0,500 1											
	Возраст	рефракция	острота зрения с коррекцией	стадия	ЦТР	Изменение MD	Po	C	Cu	Ku	Изменение RNFL-TI	Изменение RNFL-TS
Возраст		0,402	0,116	0,078	0,485	0,579	0,334	0,750	0,720	0,495	0,905	0,049
рефракция	0,402		0,653	0,079	0,592	0,363	0,467	0,833	0,514	0,265	0,588	0,936
острота зрения с коррекцией	0,116	0,653		0,000	0,145	0,957	0,485	0,980	0,811	0,695	0,946	0,221
стадия	0,078	0,079	0,000		0,487	0,977	0,593	0,666	0,697	0,410	0,875	0,060
ЦТР	0,485	0,592	0,145	0,487		0,179	0,824	0,201	0,335	0,032	0,456	0,072
Изменение MD	0,579	0,363	0,957	0,977	0,179		0,455	0,661	0,001	0,000	0,000	0,000
Po	0,334	0,467	0,485	0,593	0,824	0,455		0,000	0,006	0,658	0,741	0,712
C	0,750	0,833	0,980	0,666	0,201	0,661	0,000		0,000	0,640	0,386	0,788
Cu	0,720	0,514	0,811	0,697	0,335	0,001	0,006	0,000		0,000	0,003	0,016
Ku	0,495	0,265	0,695	0,410	0,032	0,000	0,658	0,640	0,000		0,000	0,001
Изменение RNFL-TI	0,905	0,588	0,946	0,875	0,456	0,000	0,741	0,386	0,003	0,000		0,000
Изменение RNFL-TS	0,049	0,936	0,221	0,060	0,072	0,000	0,712	0,788	0,016	0,001	0,000	

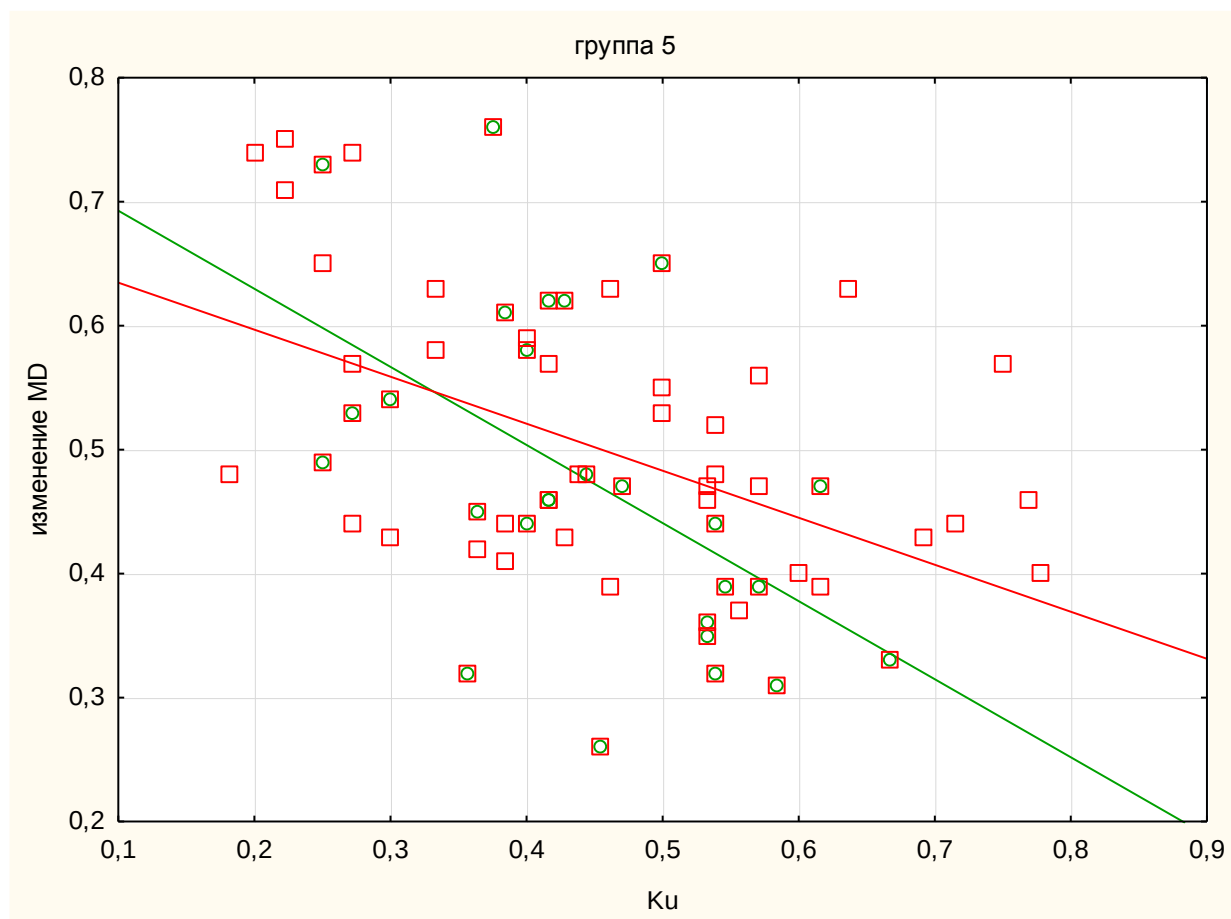


Рисунок 76. Корреляционная взаимосвязь между увеосклеральным коэффициентом (Ku) и величиной изменения индекса MD для группы 5 (красный цвет) и подгруппы пациентов моложе 60 лет (зеленый цвет)

Как видно из приведенных расчетов, динамика зрительных функций и толщины слоя нервных волокон сетчатки при терапии фиксированной комбинацией неселективного бета-адреноблокатора и аналога простагландина зависела от величины воздействия на увеосклеральный отток. Этот эффект, как и само стабилизирующее воздействие на зрительные функции и морфометрические показатели, был выражен в меньшей степени, чем при терапии аналогами простагландинов, но значительно превышал таковые в группе бета-адреноблокаторов. С учетом данных, полученных в предыдущем разделе, группа 5 (терапия фиксированной комбинацией неселективного бета-адреноблокатора и аналога простагландина) может быть охарактеризована как эффективная терапия, занимающая по степени своего стабилизирующего воздействия на глаукомный

процесс второе место после аналогов простагландинов, а в далеко зашедшей стадии приближающаяся к ним.

Таким образом, анализ результатов медикаментозной терапии ПОУГ I-III стадий препаратами различных фармакологических групп показал существенные преимущества терапии аналогами простагландинов. Они выражались в наибольшем стабилизирующем воздействии на зрительные функции и морфометрические показатели при всех стадиях глаукомы, которое было связано с активацией увеосклерального оттока независимо от возраста пациентов.

В начальной стадии заболевания второе ранговое место по воздействию на стабилизацию глаукомного процесса занимала группа терапии альфа2-адреномиметиком. В данной группе также прослеживалась связь изменения зрительных функций (по данным компьютерной периметрии) и потери толщины слоя нервных волокон сетчатки в нижне-височном и верхне-височном секторах (по данным ОКТ) с долей увеосклерального оттока, которая была выражена в меньшей степени, чем при терапии простагландинами. Однако невысокое значение увеосклерального коэффициента по сравнению с группами терапии аналогами простагландинов (как монотерапии, так и в составе комбинации) свидетельствует о том, что альфа2-адреномиметик активировать увеосклеральный отток лишь в небольшой степени, при этом стабилизирующее воздействие на зрительные функции может быть объяснено также его нейропротекторным эффектом.

Терапия фиксированной комбинацией аналог простагландина/неселективный бета-адреноблокатор также была высокоэффективна с точки зрения стабилизации глаукомного процесса, уступая лишь монотерапии аналогом простагландинов (во всех стадиях заболевания), а также терапии альфа2-адреномиметиком в начальной стадии. Причем в далеко зашедшей стадии глаукомы эффект приближался к действию простагландинов. Активация увеосклерального оттока выражалась высокими значениями увеосклерального

коэффициента и была связана с воздействием на зрительные функции и морфометрические показатели.

В группе монотерапии неселективным бета-адреноблокатором во всех стадиях заболевания при сходном с другими группами уровне гипотензивного эффекта отмечалось наибольшее прогрессирование изменений полей зрения и потеря слоя нервных волокон сетчатки, а также прослеживалась зависимость всех функциональных показателей от возраста. Последнее, вероятнее всего, отражало прогрессирующие глаукомные изменения дренажной системы, зрительных функций и слоя нервных волокон сетчатки, несмотря на компенсацию ВГД. На отток жидкости из глаза препарат не воздействовал.

Группа комбинированной терапии неселективный бета-адрено-блокатором/ингибитором карбоангидразы по своему воздействию на глаукомный процесс выглядела предпочтительнее монотерапии бета-адреноблокатором в начальной и развитой стадиях заболевания. Это можно связать с воздействием препарата на глазной кровоток, что способствует улучшению трофики внутриглазных структур и поддержанию зрительных функций.

Суммируя сказанное, можно констатировать, что группы препаратов, активирующих увеосклеральный отток, продемонстрировали более выраженное стабилизирующее воздействие на зрительные функции и морфометрические показатели. Взаимосвязь величины увеосклерального коэффициента и изменения полей зрения, а также потери толщины слоя нервных волокон сетчатки была в наибольшей степени выражена при монотерапии простагландинами независимо от возраста пациентов. В группе монотерапии альфа2-адреномиметиком корреляционная зависимость была слабее и лучше проявлялась в подгруппах пациентов моложе 60 лет. Можно предположить, что небольшое воздействие на увеосклеральный отток, которое оказывают альфа2-адреномиметики, реализуется в виде изменения тонуса порций цилиарной мышцы, что эффективнее в более молодом возрасте. Информативность увеосклерального коэффициента как показателя, наилучшим образом характеризующего воздействие на увеосклеральный отток, подтвердилась во всех группах, поскольку его

зависимость от уровня ВГД отсутствовала либо была существенно ниже, чем для коэффициентов легкости оттока (общего С и по увеосклеральному пути C_u). Единственной группой, где проявилась корреляционная связь между изменением зрительных функций и уровнем ВГД, стала группа терапии аналогом простагландина. Это можно связать с отсутствием других негативных тенденций в отношении воздействия на зрительные функции, позволяющим проявиться данному основополагающему принципу гипотензивной терапии, поскольку даже в пределах компенсации целевой уровень ВГД, по-видимому, достигался не у всех пациентов.

Глава 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

В данном разделе представлены клинические результаты лазерного лечения 41 пациента (41 глаз) в возрасте от 48 до 67 лет с первичной открытоугольной глаукомой I-II стадий, которым была выполнена селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ). Средний возраст пациентов на момент выполнения хирургического вмешательства составил $58,61 \pm 6,08$ года. Острота зрения с коррекцией составляла от 0,4 до 1,0. Угол передней камеры у всех пациентов был открыт (степень открытия II-IV), отмечалась средняя и выраженная степень пигментации структур.

У всех пациентов на фоне проводимой медикаментозной терапии не был достигнут целевой уровень ВГД. На момент принятия решения о лазерном вмешательстве 19 пациентов получали монотерапию неселективным бета-адреноблокатором (тимолол), 22 пациента – моно-терапию аналогом простагландина (латанопрост). Внутриглазное давление в среднем составило $21,95 \pm 1,64$ мм рт. ст. До проведения СЛТ пациентам назначали комбинированную терапию для снижения ВГД до целевого уровня. Так, пациентам, получавшим тимолол 0,5%, дополнительно был назначен латанопрост 0,005%, а пациентам, получавшим латанопрост, соответственно, также дополнительно тимолол. На фоне комбинированной медикаментозной терапии отмечалось снижение ВГД, в среднем до $17,46 \pm 1,32$ мм рт. ст.

Селективную лазерную трабекулопластику проводили по стандартной методике на лазерной установке Ellex Tango (США) с длиной волны 532 нм, размером пятна 400 мкм. Импульсы длительностью 3 нс наносили по окружности 270°. В первые часы после лазерного вмешательства подъем офтальмотонуса был отмечен у 1 пациента, купирован медикаментозно. Других осложнений лазерного вмешательства не отмечалось. После проведения СЛТ всем пациентам назначали инстилляцию индометацина 0,1% 4 раза в день в течение 7 дней.

На контрольном осмотре через 1 неделю у всех пациентов отмечалось снижение офтальмотонуса на фоне продолжающейся комбинированной терапии. Средний уровень ВГД составил $15,76 \pm 1,66$ мм рт. ст. Через 1 месяц после вмешательства в зависимости от достигнутых показателей была выполнена коррекция режима закапывания. Средний уровень ВГД через 1 месяц после проведенного лазерного вмешательства составил $15,51 \pm 2,42$ мм рт. ст. Через 3 месяца после проведенного вмешательства средний уровень офтальмотонуса составил $15,68 \pm 3,13$ мм рт. ст., через 6 – $16,22 \pm 1,93$, через 12 – $15,98 \pm 3,01$, через 18 – $16,41 \pm 2,18$, через 24 месяца – $16,54 \pm 2,41$ мм рт. ст. Динамика среднего уровня ВГД представлена на рисунке 77.

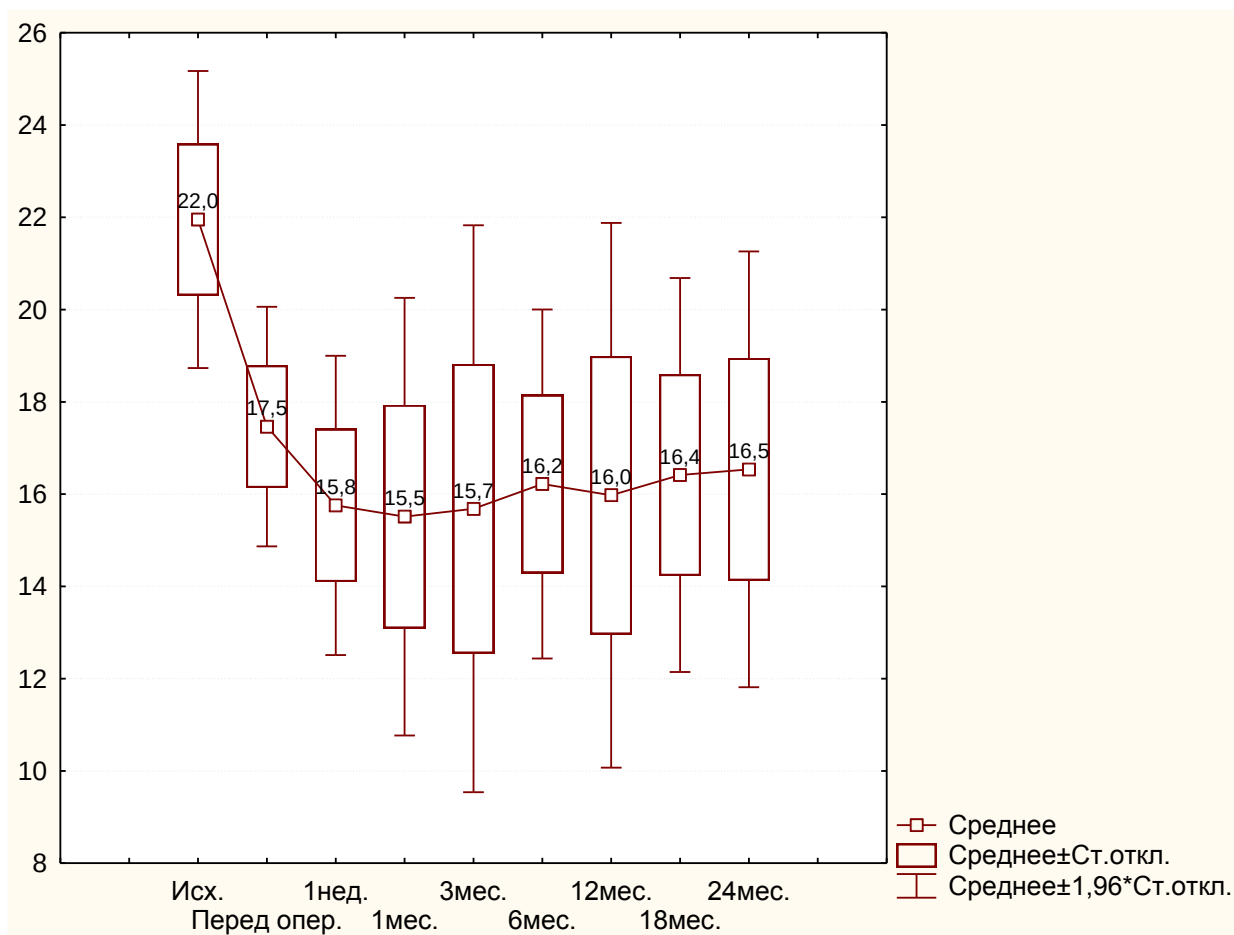


Рисунок 77. Средний уровень ВГД у пациентов, до и после лазерного вмешательства

Также в динамике оценивали тонографический коэффициент легкости оттока (C), данные представлены на рисунке 78.

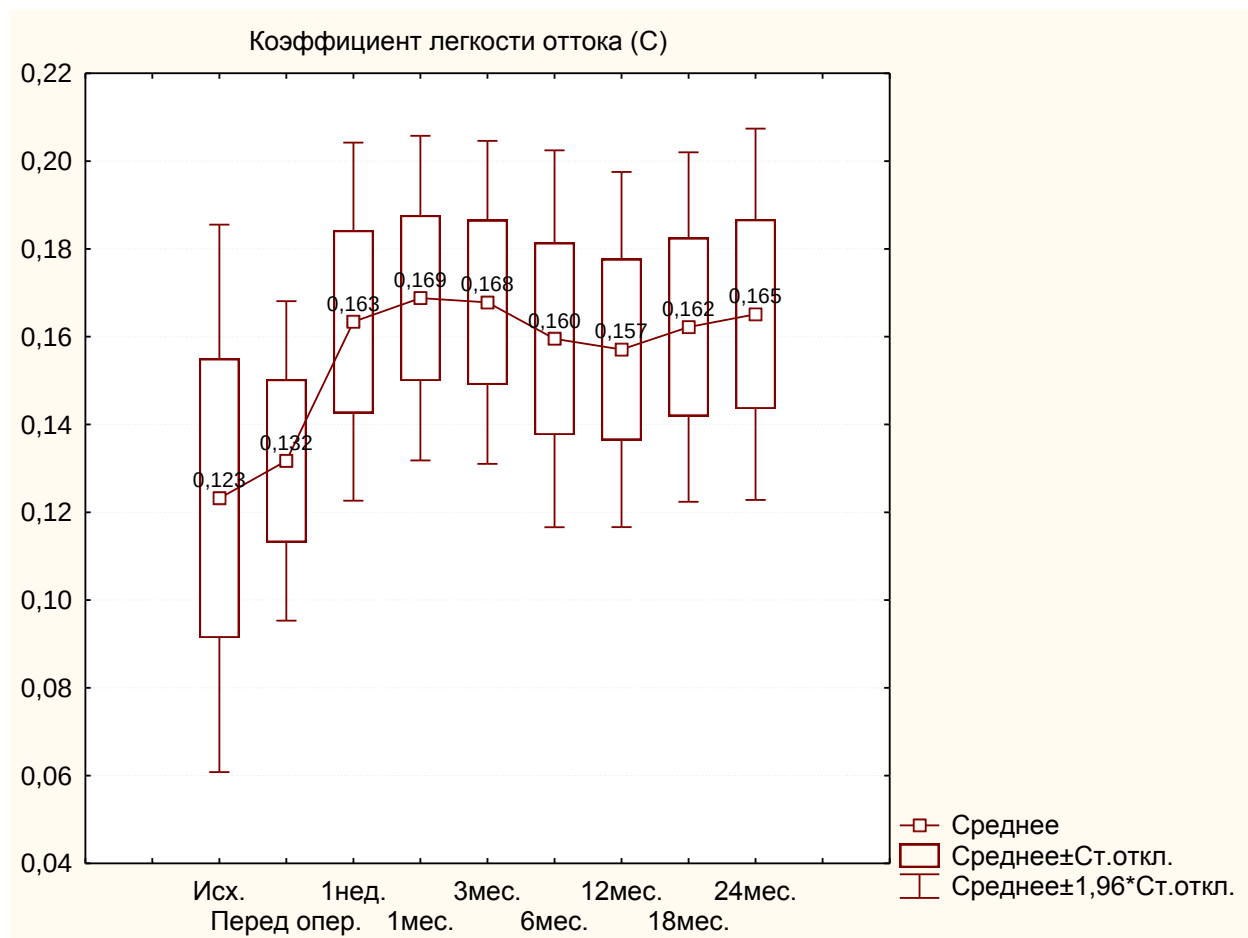


Рисунок 78. Коэффициент легкости оттока у пациентов, до и после лазерного вмешательства

Как видно на рисунке 78, максимальные значения коэффициента легкости оттока по данным электронной тонографии отмечены через 1 и 3 месяца после лазерного вмешательства, в сроки до 12 месяцев отмечалось незначительное снижение данного показателя, после чего он практически возвращался к максимальным послеоперационным значениям. В некоторых случаях это достигалось назначением дополнительной терапии (5 пациентов) или проведением повторной СЛТ (3 пациента).

Учитывая, что у большинства пациентов в группе лазерного лечения целевой уровень ВГД был достигнут как на фоне комбинированной терапии до проведения СЛТ, так и после выполнения вмешательства с использованием монотерапии, пациенты были разделены на 3 подгруппы.

У 21 пациента целевое давление было достигнуто на фоне монотерапии латанопростом 0,005% (подгруппа 1), у 12 – на фоне монотерапии тимололом 0,5% (подгруппа 2), у 8 пациентов – на фоне комбинированной терапии (подгруппа 3). Так, в подгруппе 1 после проведения СЛТ тимолол был отменен, и продолжалась монотерапия латанопростом. Для сравнения были использованы результаты измерений, выполненных до вмешательства на фоне комбинированной терапии и после вмешательства на фоне монотерапии латанопростом (рисунок 79).

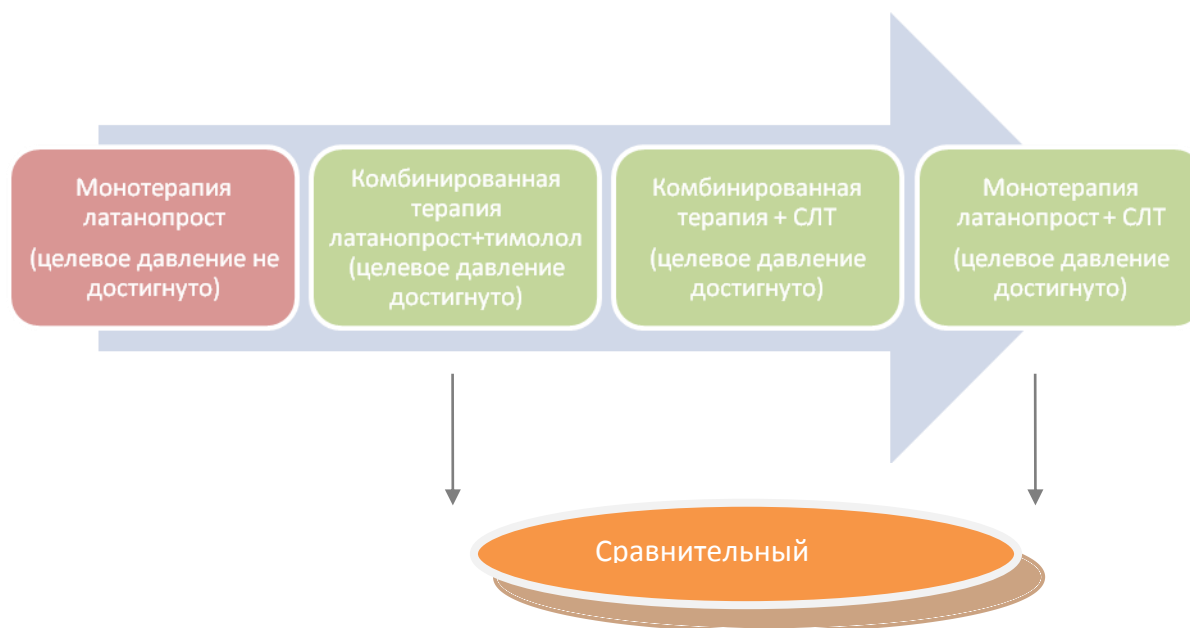


Рисунок 79. Последовательная смена тактики лечения в подгруппе 1 и этапы, использованные для сравнительного анализа

В подгруппах 1 и 2 был проведен сравнительный анализ показателей гидродинамики, включая увеосклеральный отток. Временной интервал между измерениями, использованными для сравнительного анализа, составил около 1 месяца. Зрительные функции и морфометрические показатели не претерпели изменения. Для оценки значимости различий по уровню ВГД был выбран непараметрический критерий Wilcoxon для сравнения двух зависимых выборок. При сравнении выборок по уровню ВГД получены следующие показатели: $T = 6,5$; $p = 000369$, что говорит о высокой статистической значимости различий. Средний уровень офтальмотонуса 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. Диаграмма размаха для этих показателей представлена на рисунке 80.

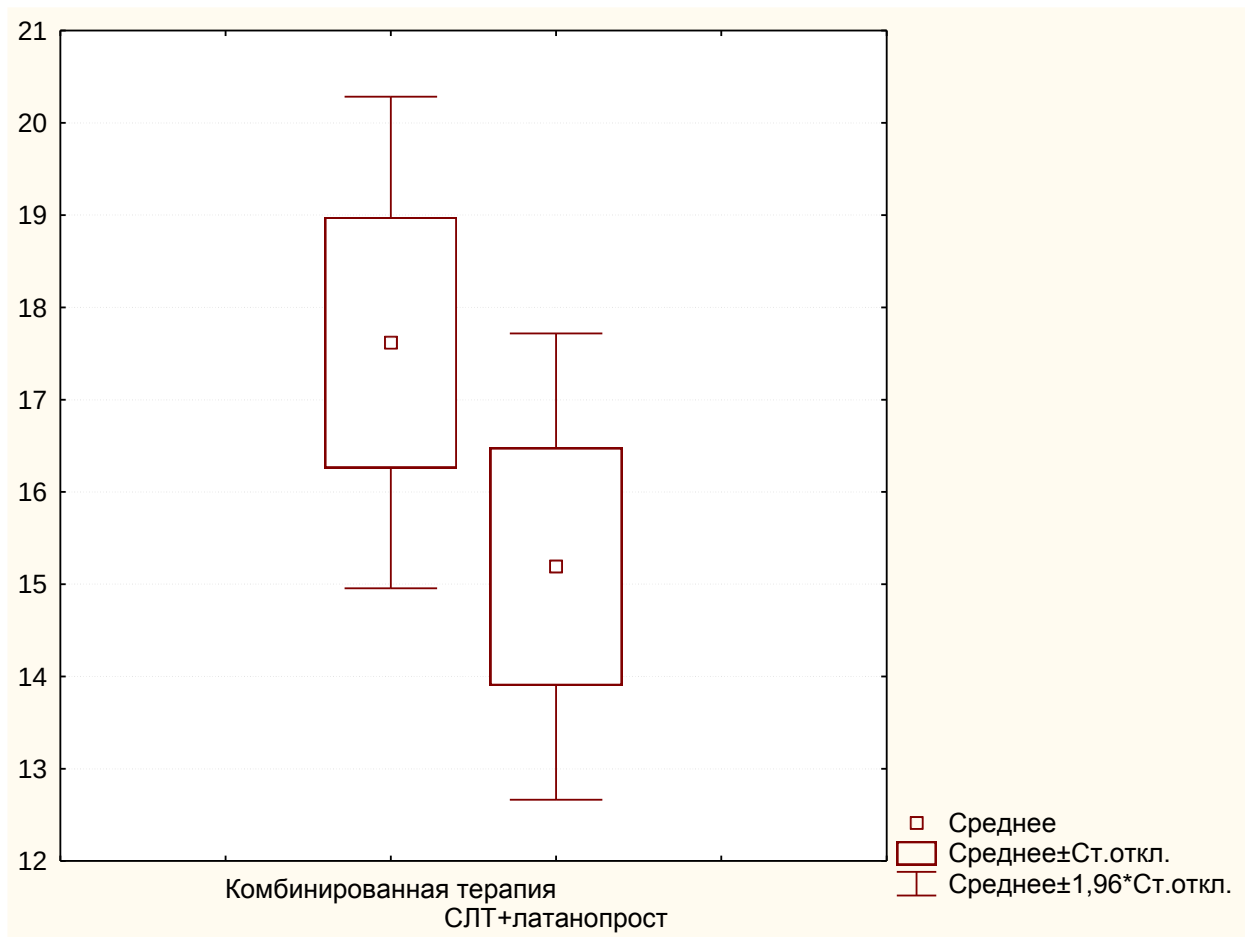


Рисунок 80. Средние показатели внутриглазного давления на фоне комбинированной терапии и после лазерного вмешательства на фоне монотерапии латанопростом

Как видно на диаграмме, гипотензивный эффект комбинации СЛТ и латанопроста превышает таковой при использовании комбинации тимолола и латанопроста. При сравнении тонографических коэффициентов легкости оттока также отмечается статистически высокозначимое различие ($T = 9,50$; $p = 0,00058$). Средний коэффициент легкости оттока (C) 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 (рисунок 81).

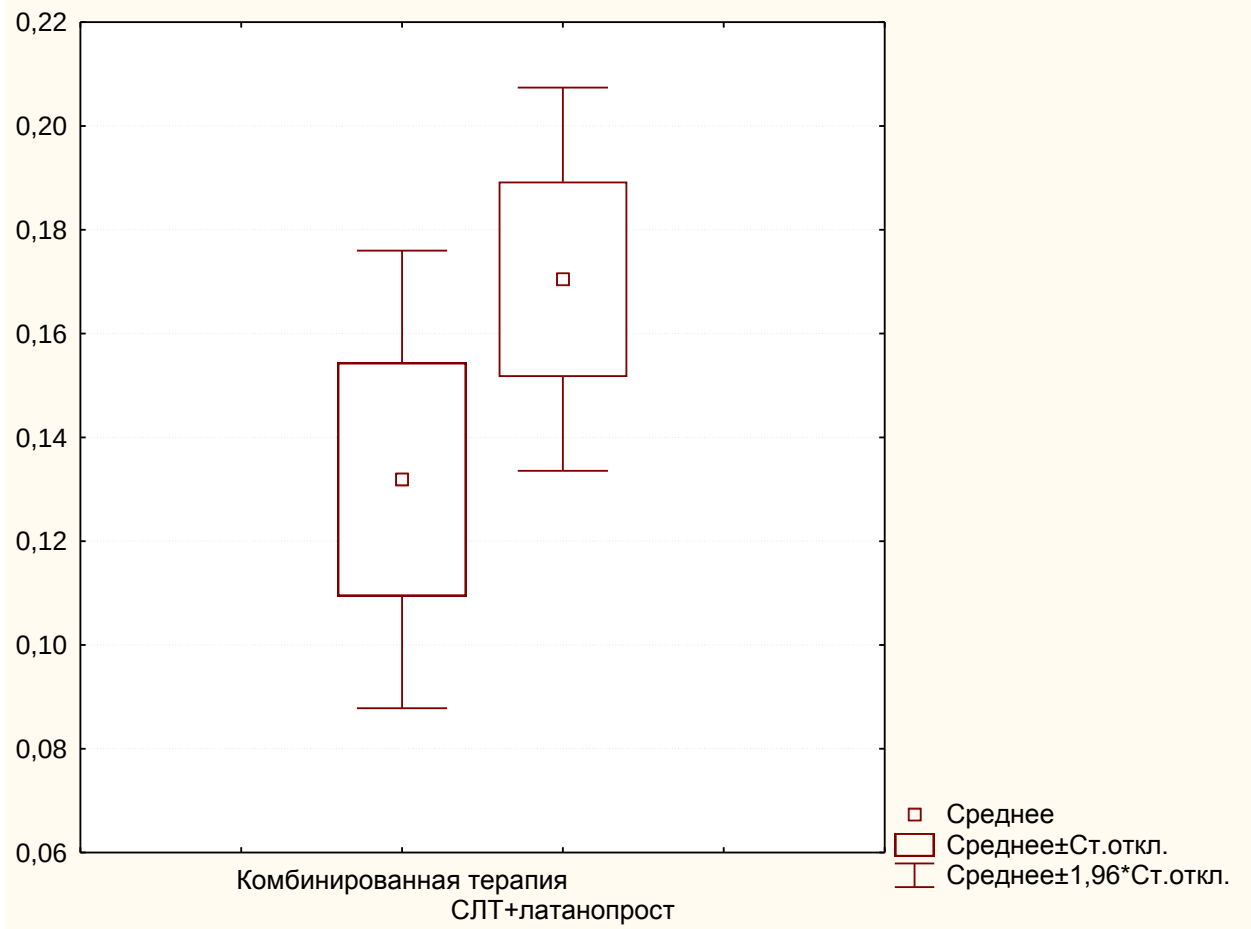


Рисунок 81. Средний коэффициент легкости оттока (C) на фоне комбинированной терапии и после лазерного вмешательства на фоне монотерапии латанопростом

Как показали предыдущие исследования, из показателей, характеризующих увеосклеральный отток, наиболее информативным и наименее связанным с уровнем ВГД является увеосклеральный коэффициент (K_u), характеризующий долю увеосклерального оттока по отношению к общему оттоку (C_u/C). Среднее значение увеосклерального коэффициента K_u на фоне комбинированной терапии составило $0,44 \pm 0,14$, после выполнения лазерного вмешательства на фоне монотерапии латанопростом – $0,48 \pm 0,10$. Различия были статистически значимы ($T = 45,00$; $p = 0,025094$). Диаграмма размаха для величины K_u представлена на рисунке 82.

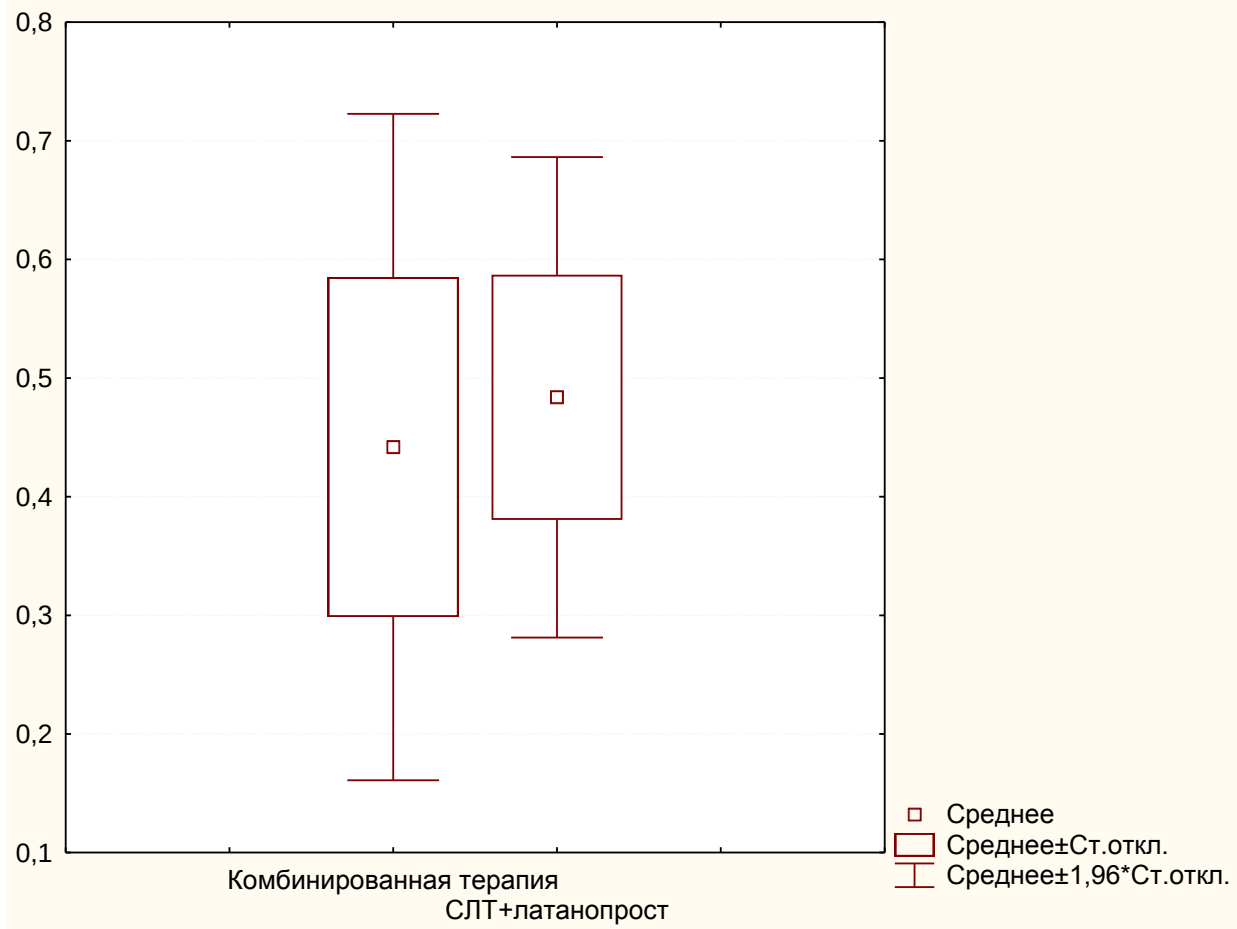


Рисунок 82. Средняя величина увеосклерального коэффициента K_u на фоне комбинированной терапии и после лазерного вмешательства на фоне монотерапии латанопростом

Как видно на диаграмме, доля увеосклерального оттока достоверно повысилась, но повышение было небольшим. С учетом существенного повышения коэффициента легкости оттока при смене комбинации латанопрост/тимолол на комбинацию СЛТ/латанопрост можно констатировать, что лазерное вмешательство способствует усилению общего оттока жидкости из глаза, оказывая лишь небольшое дополнительное воздействие на увеосклеральный отток по сравнению с одновременно используемым латанопростом. Тем не менее, доля увеосклерального оттока на фоне комбинации лазерного лечения и терапии аналогом простагландина лишь немного уступает таковой при монотерапии латанопростом.

Также в подгрупповом анализе рассматриваются результаты лазерного вмешательства у пациентов подгруппы 2. В подгруппе 2 численностью 12 человек после проведения СЛТ был отменен латанопрост и продолжалась монотерапия тимололом. Данную схему лечения применяли у тех пациентов, которые обеспечивались препаратом в рамках территориальной льготы, демонстрировали его хорошую переносимость и высказали соответствующие предпочтения. Для сравнения были использованы результаты измерений, выполненных до вмешательства на фоне комбинированной терапии и после вмешательства на фоне монотерапии тимололом (рисунок 83).

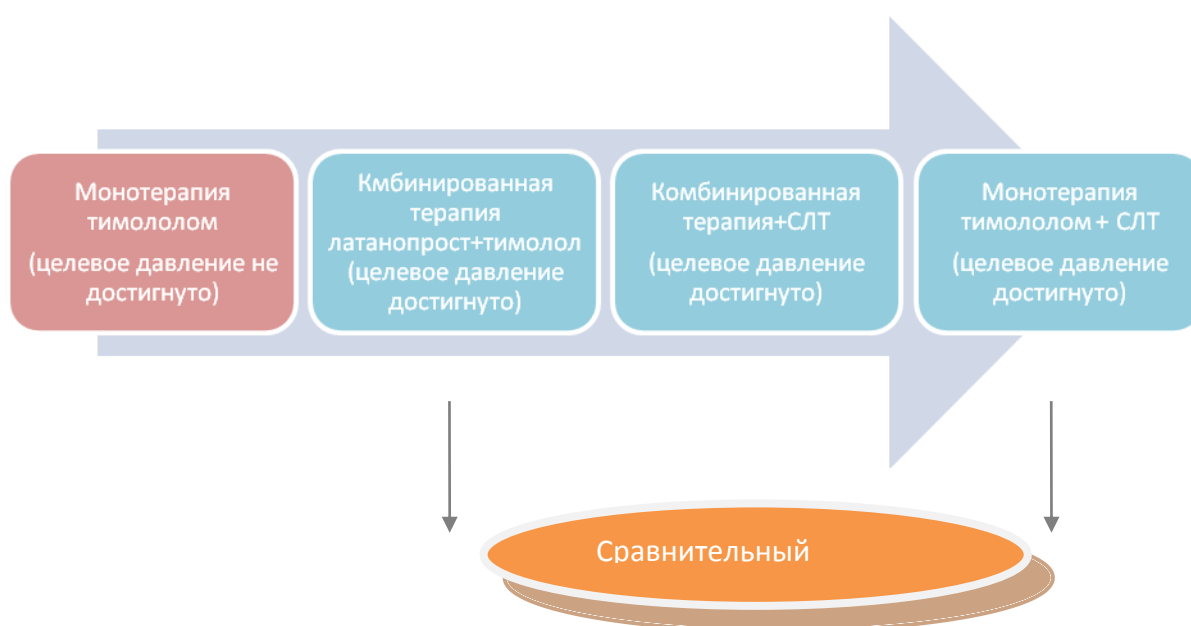


Рисунок 83. Последовательная смена тактики лечения в подгруппе 2 и этапы, использованные для сравнительного анализа

Временной интервал между измерениями, использованными для сравнительного анализа, также составил около 1 месяца. Зрительные функции и морфометрические показатели в течение этого времени оставались стабильными. Средний уровень ВГД 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. Диаграмма размаха для этих показателей представлена на рисунке 84.

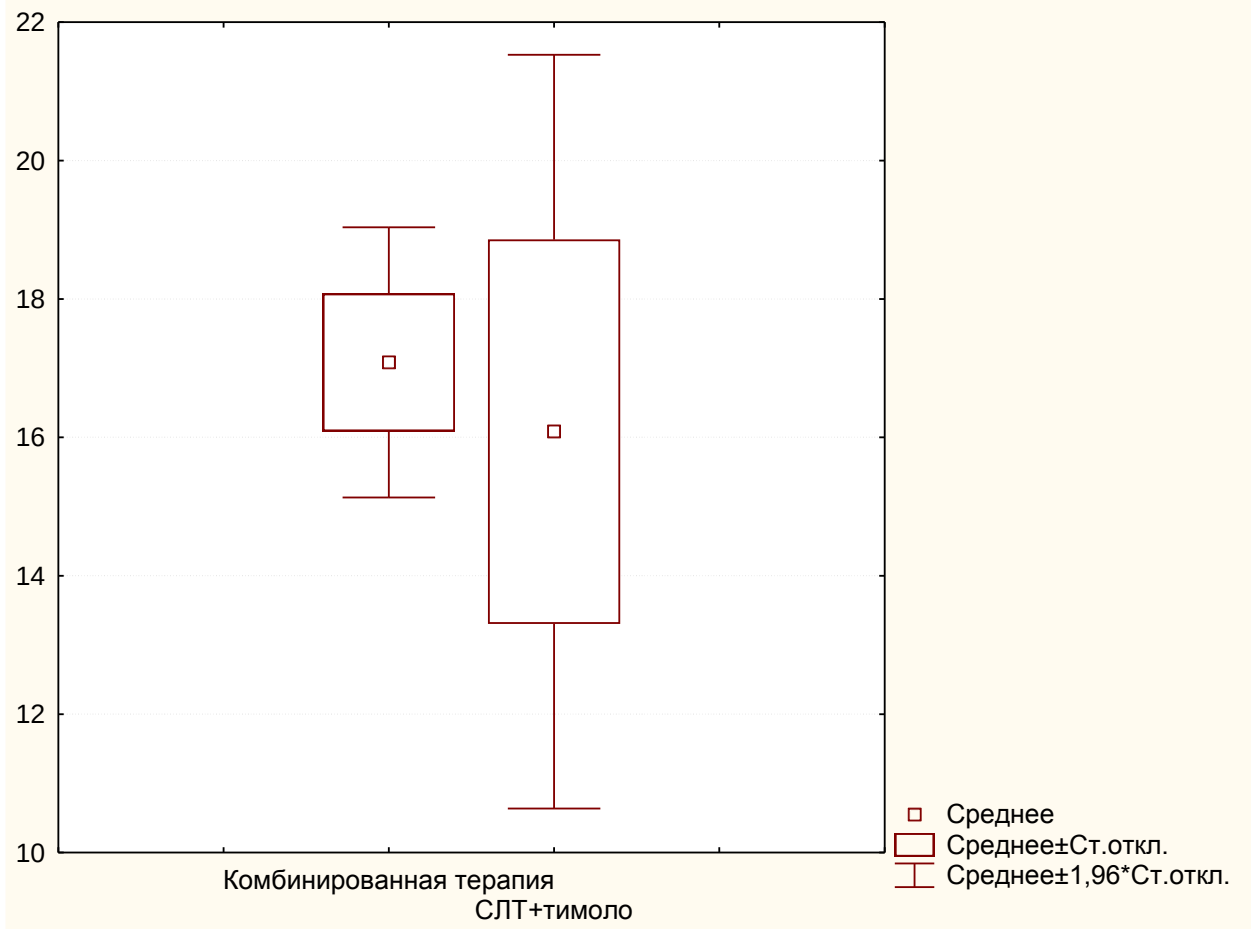


Рисунок 84. Средние показатели ВГД на фоне комбинированной терапии и после лазерного вмешательства на фоне монотерапии тимололом

Расчет непараметрического критерия Wilcoxon показал, что различия по уровню ВГД не являются статистически значимыми ($T = 23,500$; $p = 0,224016$).

При сравнении тонографических коэффициентов легкости оттока отмечается статистически значимое различие показателей на фоне комбинированной терапии и после СЛТ на фоне монотерапии бета-адреноблокатором ($T = 4,50$; $p = 0,011279$). Средний коэффициент легкости оттока в подгруппе 2 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 (рисунок 85).

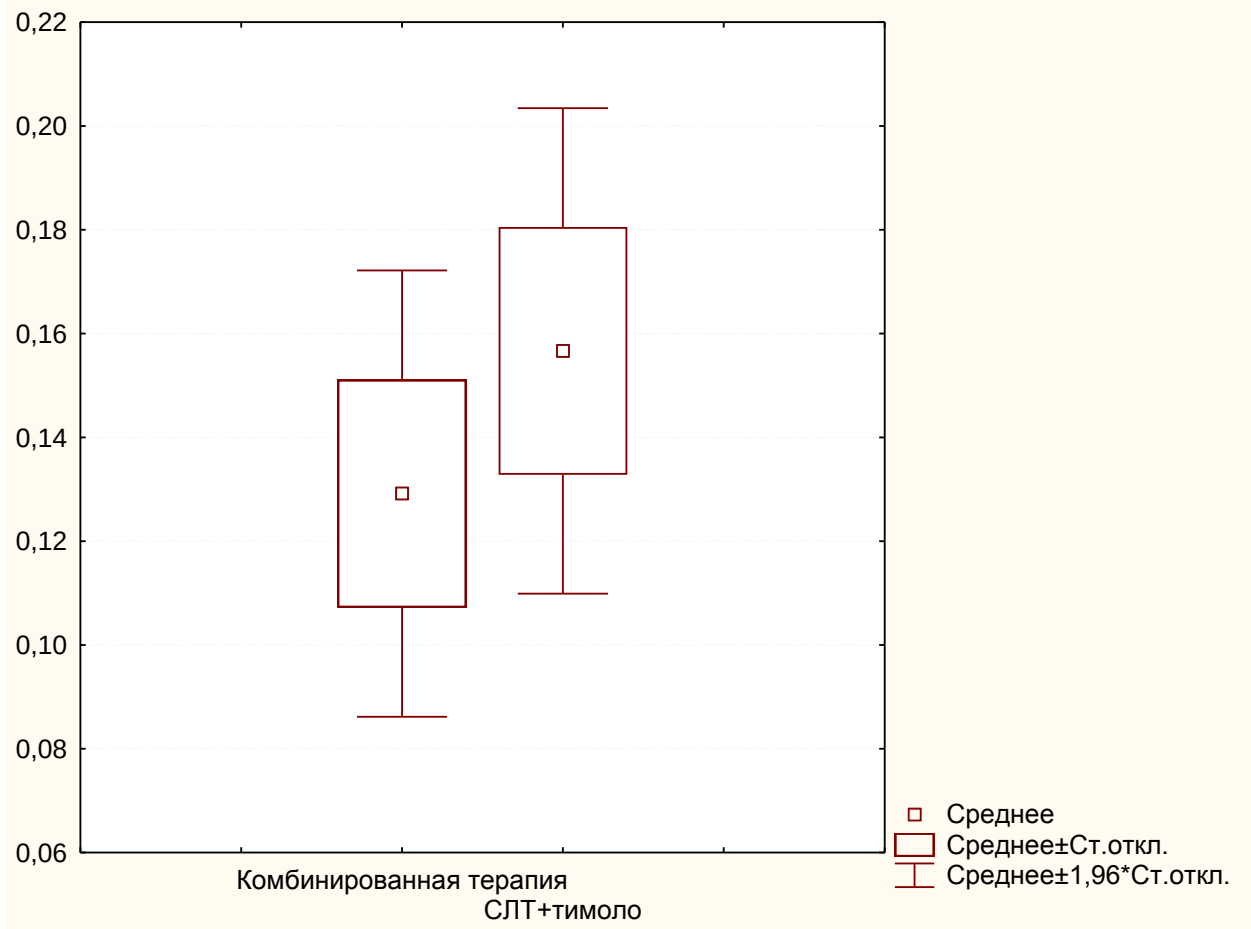


Рисунок 85. Средний коэффициент легкости оттока (С) на фоне комбинированной терапии и после лазерного вмешательства на фоне монотерапии тимололом

Также была выполнена сравнительная оценка по величине увеосклерального коэффициента (K_u). Среднее значение K_u 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 ($T = 12,50$; $p = 0,037634$). Диаграмма размаха для величины K_u представлена на рисунке 86.

Как видно из представленных расчетов, доля увеосклерального оттока несколько уменьшилась после выполнения СЛТ и отмены препарата аналога простагландина. Это подтверждает выдвинутый выше тезис о том, что СЛТ, воздействуя на отток в целом, не вызывает выраженного усиления увеосклерального оттока. По крайней мере, данное лазерное вмешательство по

степени своего влияния на увеосклеральный отток существенно уступает препаратам аналогов простагландинов.

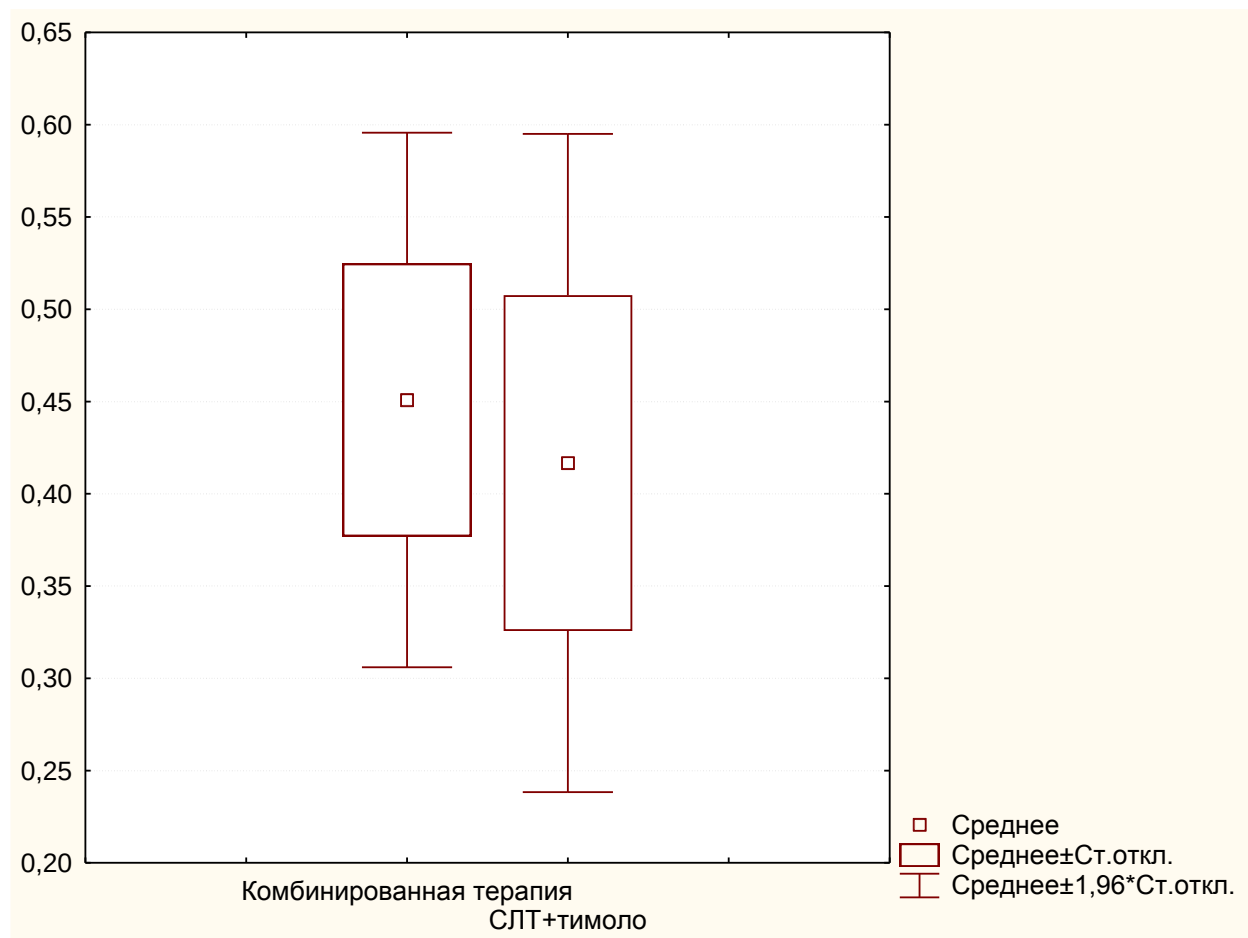


Рисунок 86. Средняя величина K_u на фоне комбинированной терапии и после лазерного вмешательства на фоне монотерапии латанопростом

В подгруппе 3, где пациенты не смогли вернуться к монотерапии после СЛТ, а продолжали получать комбинированное лечение, сравнение показателей увеосклерального оттока до и после лазерного вмешательства не проводилось.

Отдаленные результаты лазерного вмешательства прослежены в сроки до двух лет. Через 24 месяца средний уровень ВГД в группе лазерного лечения составил $16,54 \pm 2,41$ мм рт. ст., целевое давление было достигнуто у всех пациентов (41 пациент, 41 глаз), при этом у 18 пациентов использовалась монотерапия, у 20 пациентов – комбинированная терапия, у 3 пациентов была выполнена повторная СЛТ. Среднее изменение величины периметрического индекса MD за указанный период наблюдения по данным статической

компьютерной периметрии составило $0,43 \pm 0,08$ дБ, средняя потеря толщины слоя нервных волокон сетчатки – $5,3 \pm 2,36$ мкм.

Таким образом, селективная лазерная трабекулопластика является эффективным и безопасным гипотензивным вмешательством, которое несколько уступает терапии аналогами простагландинов по своему воздействию на основные показатели гидродинамики и увеосклеральный отток, однако при выполнении на фоне данного вида терапии позволяет достичь улучшения гипотензивного эффекта за счет усиления общего оттока жидкости из глаза, не вызывая значительного увеличения доли увеосклерального оттока.

Глава 7. СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ С АКТИВАЦИЕЙ УВЕОСКЛЕРАЛЬНОГО ОТТОКА

7.1. Разработка способа хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы с активацией увеосклерального оттока

На основании полученных экспериментальных данных о топографо-анатомических особенностях увеосклерального пути оттока и сформулированных в главе 3 настоящей работы принципах его морфо-функциональной организации предложен способ хирургического лечения открытоугольной глаукомы (патент РФ на изобретение № 2535790 от 27.12.2012 г.), базирующийся на технике непроникающей синустрабекулэктомии. Основной целью разработки этого хирургического вмешательства является ранняя активация естественных путей оттока, подразумевающая их функционирование, максимально приближенное к физиологическому.

Пациенты молодого возраста с ранними стадиями глаукомного процесса представляют наибольшие сложности для достижения стойкого гипотензивного эффекта при высоком уровне безопасности хирургии. Прежде всего, это связано с активным рубцеванием создаваемых путей оттока. Поэтому активация естественных путей оттока, а именно увеосклерального, является перспективной возможностью ранней хирургии глаукомы. С этих позиций, основными требованиями, предъявляемыми к разрабатываемой операции, стали: 1) непроникающий характер вмешательства, обеспечивающий высокую безопасность и минимальные сроки реабилитации, а также возможность выполнения в амбулаторных условиях; 2) отсутствие субконъюнктивальной фильтрации, т.е. фильтрационной подушечки, что минимизировало бы риск рубцевания путей оттока.

Учитывая морфологические особенности отдельных звеньев увеосклерального пути оттока, были обозначены следующие технические принципы разрабатываемого хирургического вмешательства: а) создание

сообщения между передней камерой и пространствами между пучками 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 супрахориоидального пространства в случае недостаточной сократительной активности цилиарной мышцы; в) обеспечение герметичности зоны операции, исключаящей фильтрацию жидкости, поступающей из передней камеры, под конъюнктиву с возможностью дополнительного регулирования оттока жидкости между супрахориоидальным и субконъюнктивальным пространством.

Технически указанные принципы реализуются следующим образом (рисунок 87). Производится разрез конъюнктивы в 7-8 мм к лимбу (см. рисунок 87А). Поверхностный лоскут склеры выкраивается на $\frac{1}{2}$ ее толщины в виде прямоугольника 5х6 мм основанием (короткой стороной) к лимбу (см. рисунок 87Б). Глубокий склеральный лоскут прямоугольной формы шириной 3-4 мм отсепаровывается под визуальным контролем таким образом, чтобы подлежащая склера имела минимальную толщину. При этом в процессе отсепаровки по направлению к лимбу удаляется наружная стенка Шлеммова канала (см. рисунок 87В). Затем формирование фильтрующей мембраны производится в соответствии с техникой непроникающей синустрабекулэктомии. Тракция глубокого склерального лоскута в сторону роговицы позволяет добиться расщепления корнеосклерального и корнеосклероувеального слоев трабекулярного аппарата вдоль линии, разделяющей зоны с волокнами различной направленности. Далее под воздействием тракции обнажается увеальный слой трабекулярного аппарата, кольцо Швальбе и периферия десцеметовой мембраны. С фильтрующей мембраны удаляется «полоска» оставшихся трабекул корнеосклерального и корнеосклероувеального слоев.

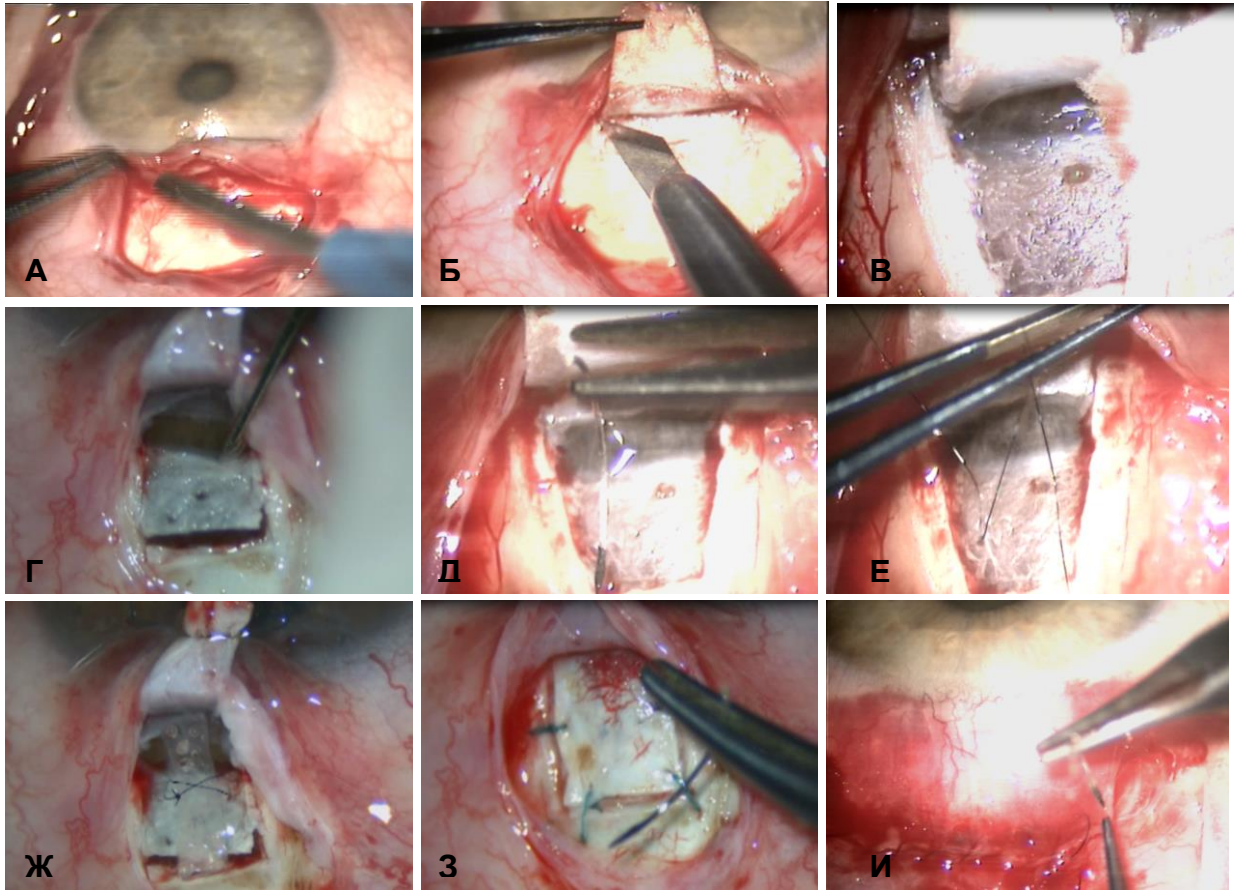


Рисунок 87 (А-И). Техника операции непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока (объяснение в тексте)

Следующим этапом микрошпателем выполняется расширение пространства между корнеосклероувеальными и увеальными трабекулами с формированием «тоннеля» вдоль пластов трабекул в меридиональную порцию цилиарной мышцы. Это достигается путем заведения микрошпателя или шпателя-расслаивателя собственной конструкции под склеральную шпору со стороны фильтрующей мембраны и последующего продвижения его «на себя» с последовательными смещениями вправо и влево (см. рисунок 87Г).

На рисунке 88 представлен вид тоннеля при ультразвуковой биомикроскопии на донорском глазу с проведенной в него с иллюстративной целью нитью 8-0.

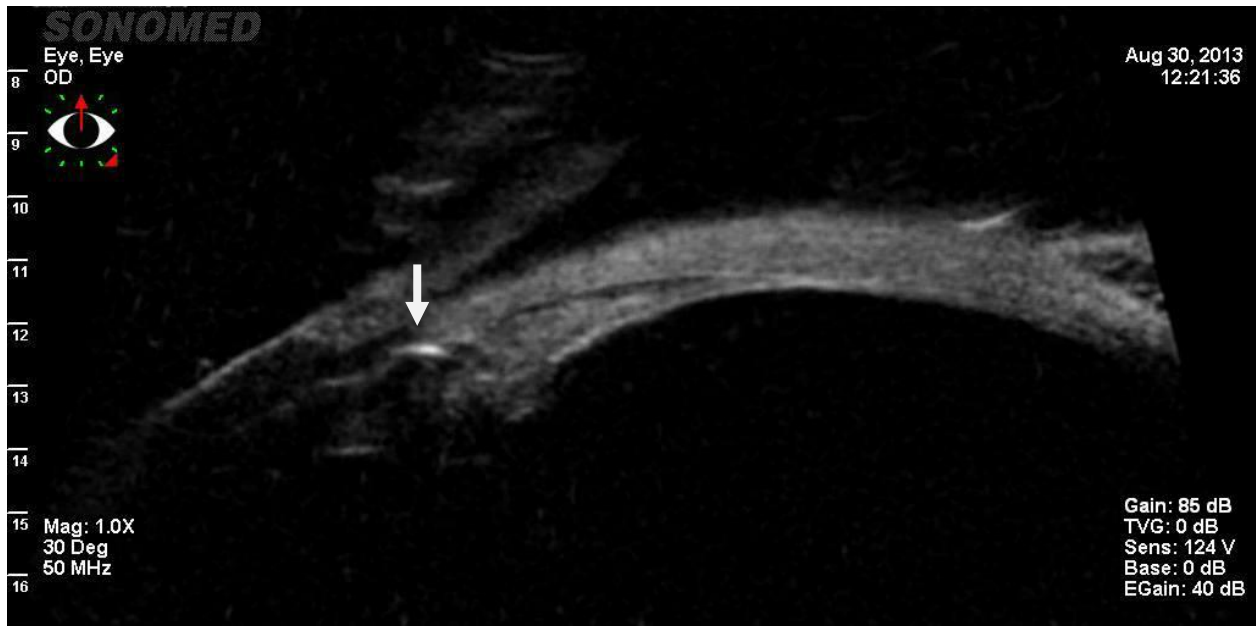


Рисунок 88. Тоннель (показан стрелкой), соединяющий пространство между корнеосклероувеальными и увеальными трабекулами с меридиональной порцией цилиарной мышцы (ультразвуковая биомикроскопия VuMAX Sonomed, USA)

В ходе операции в клинических условиях под склеральную шпору в образованный «тоннель» заводится игла с полипропиленовой нитью 10-0, выкол производится в 1-2 мм кзади от склеральной шпору (см. рисунок 87Д). Таким образом выполняется два «вкола-выкола» по краям ложа глубокого склерального лоскута, в которое укладывается предварительно подготовленный стойкий к биодеструкции коллагеновый дренаж Ксенопласт отечественного производства («Трансконтакт», Россия) в форме прямоугольного параллелепипеда со сторонами ДхШхВ 5х1,5х1 мм. Швы кладутся крест-накрест (см. рисунок 87Е), одновременно фиксируя дренаж и подтягивая к нему склеральную шпору с корнеосклероувеальными трабекулами, благодаря чему при завязывании происходит не только фиксация дренажа, но и расширение пространств между слоями трабекул (интертрабекулярных щелей) (см. рисунок 87Ж).

С наружной стороны (дальней от лимба) в глубоких слоях склеры, образующих ложе склерального лоскута делается П-образная прорезь по контуру отсепарованного лоскута. При этом при выполнении части разреза, параллельной лимбу, лезвие направляется по касательной к поверхности глазного яблока в

сторону экватора. Таким образом формируется сообщение между интрасклеральной полостью и супрахориоидальным пространством. В завершении операции при фиксации поверхностного склерального лоскута оказывается давление на дренаж, который задним концом отжимает переднюю губу разреза, за счет чего последний постоянно находится в приоткрытом состоянии, обеспечивая поступление жидкости из интрасклеральной полости в супрахориоидальное пространство.

Для обеспечения возможности регулирования оттока жидкости между супрахориоидальным и субконъюнктивальным пространством использовался способ шовной фиксации поверхностного склерального лоскута собственного изобретения (патент РФ на изобретение № 2493787 от 20.12.2011 г.). Данный способ, состоящий в наложении непрерывного регулирующегося шва, позволяет при необходимости ослабить плотную фиксацию поверхностного склерального лоскута, перенаправив отток жидкости под конъюнктиву. Осуществляется наложение шва следующим образом. Первый вкол иглы с нитью выполняют на расстоянии 1 мм от внутреннего угла у верхушки склерального лоскута и 1 мм от края разреза, выкол иглы производят в склеральный лоскут в 1,5 мм от внутреннего края и в 1 мм от края разреза. Второй вкол иглы осуществляют в наружный край склерального лоскута в 2 мм от вершины лоскута и в 1 мм от разреза, выкол иглы в склеру – в 1 мм от края разреза и в 2,5 мм от наружного угла лоскута. Третий вкол производят в основание под лоскутом на расстоянии 1,5 мм от наружного края лоскута, выкол иглы наружу выполняют через слои роговицы глаза на расстоянии 1,5 мм от лимба. Четвертый вкол иглы в слои роговицы производят в место, находящееся на расстоянии 1,5 мм от лимба, выкол иглы с нитью – под основание лоскута в 1,5 мм от внутреннего края склерального лоскута. Пятый вкол выполняют в 2 мм от основания лоскута у внутреннего края в склеральный лоскут в 1 мм от разреза. Шестой завершающий вкол производят в верхушку лоскута в 1,5 мм от наружного края и в 1 мм от разреза, выкол – в склеру на расстоянии 1 мм от наружного края верхушки лоскута и в 1 мм от

разреза, после чего два конца нити затягивают между собой в узел. На конъюнктиву накладывают непрерывный шов 10-0.

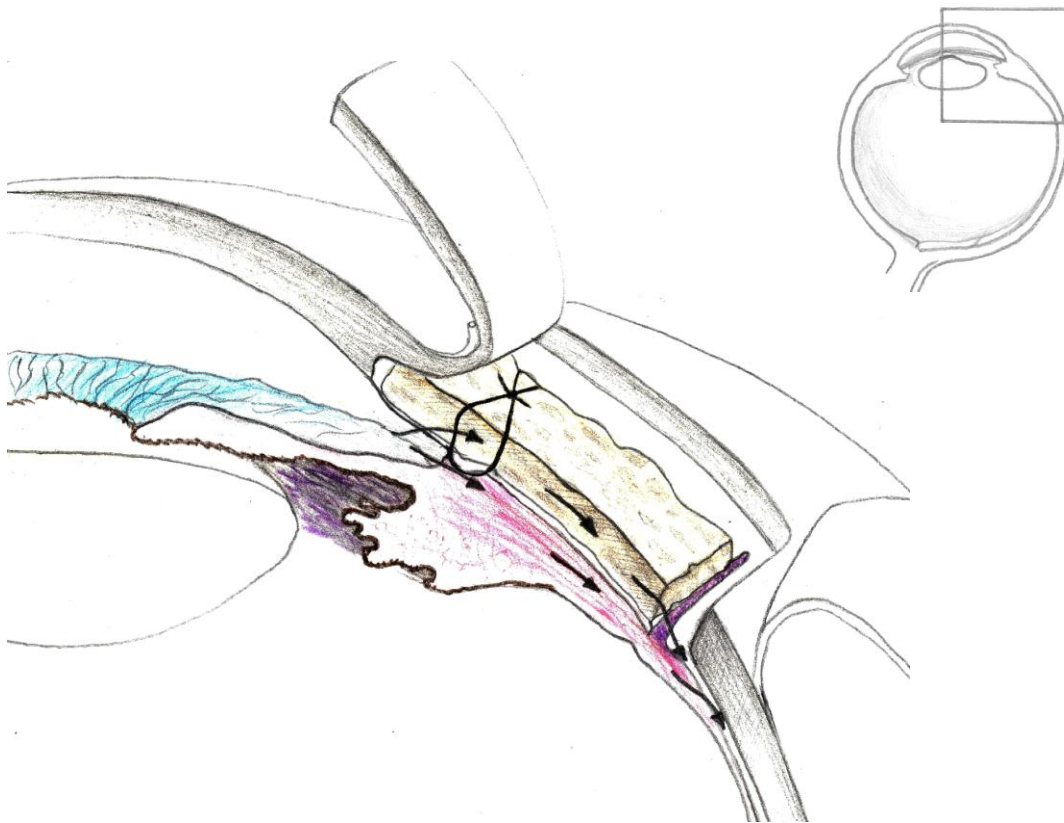


Рисунок 89. Схема хирургического вмешательства (стрелками показаны направления движения жидкости)

Как видно на рисунке 89, операция носит непроникающий характер. Увеальные трабекулы в зоне перехода в пространства между волокнами цилиарной мышцы растянуты и частично разорваны за счет натяжения шва, фиксирующего коллагеновый дренаж к склеральной шпоре. Этим обеспечивается более свободное поступление жидкости из передней камеры глаза в цилиарную мышцу. В то же время часть влаги оттекает из передней камеры через фильтрующую мембрану, состоящую из периферической зоны десцеметовой оболочки, увеального слоя трабекулярной сети и наиболее внутреннего ретикулярного слоя. Шовная фиксация дренажа и его плотное размещение в склеральной полости за счет тугого ушивания поверхностного склерального лоскута обеспечивают растяжение тканей, образующих фильтрующую мембрану.

После прохождения через мембрану жидкость оказывается в склеральной полости, образованной ложем глубокого склерального лоскута и поверхностным склеральным лоскутом, в которой находится губчатый коллагеновый дренаж, фиксированный крестообразным швом к склеральной шпоре. Поскольку поверхностный склеральный лоскут имеет плотную фиксацию к подлежащей склере с целью исключения субконъюнктивальной фильтрации, то из склеральной полости жидкость поступает через разрез глубоких слоев склеры в супрахориоидальное пространство.

С позиций проведенных экспериментальных исследований наиболее целесообразным представляется направление жидкости в супрахориоидальное, а не супрацилиарное пространство, поскольку именно в нем система пластинок супрахориоидеи обеспечивает ее поступательное движение кзади. Дополнительное сообщение между склеральной полостью и супрахориоидальным пространством необходимо для того, чтобы уменьшить зависимость от сократительной активности и морфологических изменений цилиарной мышцы, которая становится абсолютной в случае, если такое сообщение не создается. В то же время, это позволяет пролонгировать гипотензивный эффект операции, который реализуется не только за счет «прокачивания» жидкости цилиарной мышцей, но и за счет поступательного движения в супрахориоидальном пространстве. Последующее выполнение лазерной десцеметогониопунктуры с разрушением части фильтрующей мембраны приводит к усилению фильтрации из передней камеры преимущественно в интрасклеральную полость, что может быть рассмотрено как возможность регулирования соотношения поступления жидкости через цилиарную мышцу и интрасклеральную полость с целью отсроченного усиления гипотензивного эффекта.

Для упрощения манипуляций в области трабекулярно-десцеметовой мембраны и сокращения времени хирургического вмешательства, а также повышения его безопасности были разработаны специальные микрохирургические инструменты – шпатель-нож (патент РФ на полезную

модель № 146617 от 09.07.2014 г.) и шпатель-расслаиватель (патент РФ на полезную модель № 146618 от 09.07.2014 г.) – рисунок 90А, Б.

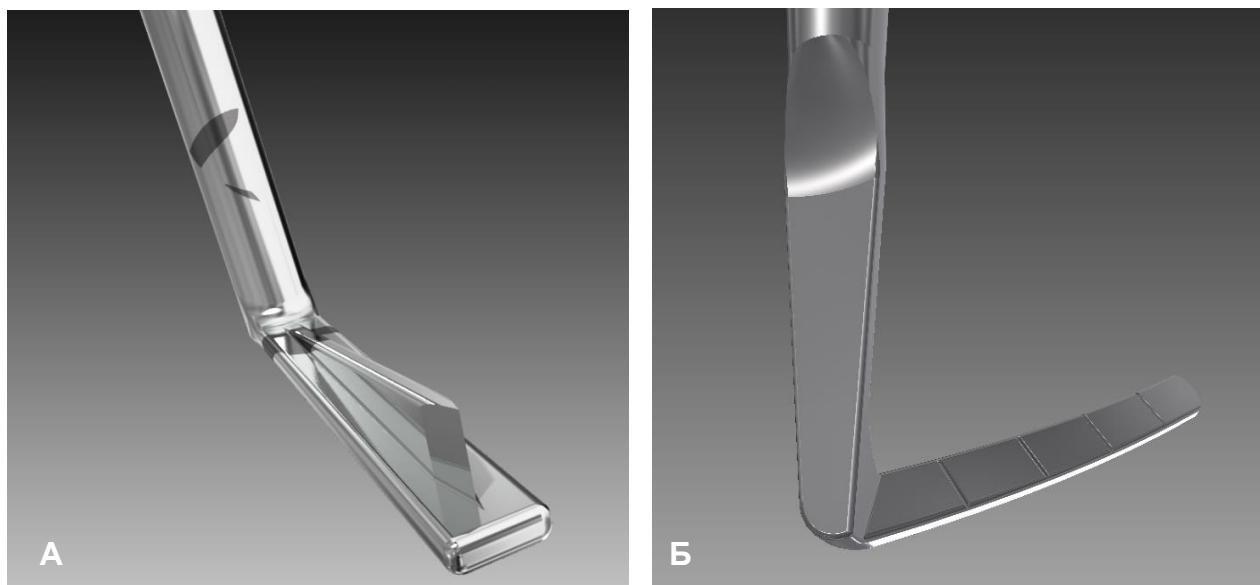


Рисунок. 90. Оригинальные инструменты: А – шпатель-нож; Б – шпатель-расслаиватель (справа)

Шпатель-нож для непроникающей хирургии глаукомы имеет рукоятку и рабочую часть. Рабочая часть состоит из двух сегментов: первый сегмент круглого сечения диаметром 0,6 мм соединен с рукояткой и имеет длину 12 мм, второй сегмент плоского сечения расположен под углом 120° к первому сегменту и имеет вид пластины длиной 5 мм, шириной 0,6 мм, толщиной 0,2 мм с закругленным краем. На верхней поверхности второго сегмента в перпендикулярной плоскости имеется треугольный выступ высотой 0,3 мм, в передней части содержащий режущую кромку, которая отстоит от закругленного края второго сегмента на 0,3 мм. В случае затруднения при отделении стромы роговицы от десцеметовой мембраны шпатель-нож вводится между десцеметовой мембраной и слоями стромы роговицы, при этом последние рассекаются на уровне границы глубокого склерального лоскута при аккуратном смещении шпателя-ножа движениями «от себя». Это позволяет обнажить трабекулярно-десцеметову мембрану до уровня переднего пограничного кольца Швальбе, сведя к минимуму риск ее разрыва. Закругленный край плоской части горизонтального

сегмента, позволяет отделять строму роговицы от десцеметовой мембраны, не повреждая ее. Вертикальный выступ треугольной формы с режущей кромкой обеспечивает безопасное рассечение стромы роговицы при сохранении целостности трабекулярно-десцеметовой мембраны.

Шпатель-расслаиватель для хирургии глаукомы также имеет рукоятку и рабочую часть. Рабочая часть состоит из двух сегментов: первый сегмент круглого сечения диаметром 1 мм длиной 12 мм соединен с рукояткой, второй сегмент изогнут относительно первого в двух плоскостях: в вертикальной на 70° , а в сагиттальной – на 45° . Он имеет вид изогнутой по радиусу 30 мм пластины длиной 5 мм, шириной 0,6 мм, толщиной 0,2 мм с закругленным концом, на верхнюю поверхность которой нанесены насечки с интервалом 1 мм. Шпатель-расслаиватель используется для расширения пространств между корнеосклероувеальными и увеальными трабекулами с формированием «тоннеля» вдоль пластов трабекул в меридиональную порцию цилиарной мышцы. Благодаря тому, что инструмент изогнут в двух плоскостях, он может быть легко заведен под склеральную шпору в зону трабекулярного аппарата для его расслоения. Форма рабочей части инструмента в виде изогнутой по радиусу пластины с закругленным концом обеспечивает правильное направление формирования тоннеля между слоями трабекулярного аппарата и пространствами между волокнами цилиарной мышцы при движении инструмента «на себя». Насечки, нанесенные на верхнюю поверхность рабочей части инструмента, позволяют контролировать длину тоннеля.

Таким образом, разработанное хирургическое вмешательство непроницающая синустрабекулэктомия с имплантацией стойкого к биодеструкции коллагенового дренажа Ксенопласт и активацией увеосклерального оттока не сопровождается вскрытием передней камеры, что обеспечивает его высокую безопасность. В ходе операции не формируется фильтрационная подушечка, что позволяет исключить снижение эффективности вмешательства в отдаленном периоде за счет формирования склеро-конъюнктивальных сращений. Наличие коллагенового дренажа в интрасклеральной полости исключает образование

склеро-склеральных сращений. Активация увеосклерального оттока происходит за счет создания дополнительного тока жидкости через пространства между волокнами цилиарной мышцы, а также через интрасклеральную полость по дренажу в супрахориоидальное пространство. Разработанные микрохирургические инструменты позволяют не только сократить время хирургического вмешательства, но и повысить его безопасность, облегчая выполнение манипуляций в области фильтрующей мембраны и сводя к минимуму риск ее повреждения. Клинические результаты хирургической активации увеосклерального оттока предлагаемым способом представлены ниже.

7.2. Результаты хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы с активацией увеосклерального оттока

В данном разделе представлены сравнительные результаты хирургического лечения 192 пациентов (192 глаз), оперированных описанным выше способом непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока (98 пациентов, 98 глаз) и при помощи стандартной непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа (94 пациента, 94 глаза). Средний возраст пациентов на момент выполнения хирургического вмешательства составил $63,97 \pm 13,56$ в основной и $64,21 \pm 7,23$ года – в контрольной группе. Средний уровень ВГД до операции равнялся $30,07 \pm 2,55$ мм рт.ст. в основной группе, $30,55 \pm 3,22$ мм рт.ст. – в контрольной.

Поскольку проверка нулевой гипотезы о появлении категорий с равными вероятностями при помощи одновыборочного критерия χ^2 в обеих группах завершилась ее отклонением, то для оценки значимости различий использовали критерии Mann-Whitney и Wilcoxon. Значимых различий между группами выявлено не было. Подобным образом не было выявлено значимых различий между основной и контрольной группами по уровню центральной остроты зрения с коррекцией и значения индекса MD до операции. В основной группе эти

показатели в среднем составили $0,69 \pm 0,26$ и $-8,67 \pm 2,94$ дБ, в контрольной группе – $0,72 \pm 0,31$ и $-8,03 \pm 3,41$ дБ. Также при помощи критериев Mann-Whitney и Wilcoxon не было выявлено значимых различий между группами по количеству применяемых до операции гипотензивных препаратов, которое в среднем составило $2,64 \pm 0,72$ в основной группе и $2,72 \pm 0,69$ – в контрольной группе. По данным гониоскопии угол передней камеры был открыт у всех пациентов (II-III и III-IV степени открытия), пигментация от слабой до выраженной. Центральную толщину роговицы определяли однократно, в среднем она составила $554,36 \pm 23,98$ мкм в основной группе и $550,12 \pm 24,45$ мкм – в контрольной группе. По данному показателю группы также не имели значимых различий (поскольку одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова подтвердил нормальное распределение выборки, то для оценки значимости различий использовали критерий равенства дисперсий Ливиня и t-критерий). Таким образом, результаты дооперационного обследования демонстрируют отсутствие значимых различий между пациентами основной и контрольной групп по всем измеряемым показателям.

Пациентов контрольной группы оперировали методом непроникающей корнеосклеральной синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа под поверхностный склеральный лоскут без формирования «тоннеля» и применения описанной выше шовной фиксации, когда склеральный лоскут ушивали двумя узловыми швами.

Хирургическое лечение всем пациентам основной и контрольной групп было проведено в условиях глаукомного отделения ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского» специалистами с достаточным опытом непроникающей хирургии глаукомы. Количество и частота интраоперационных осложнений представлены в таблице 51.

Таблица 51. Количество и частота интраоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп

Вид осложнения	Основная группа (N =98) n (%)	Контрольная группа (N = 94) n (%)
Системные осложнения	-	-
Субконъюнктивальное кровоизлияние	1 (1,02%)	1 (1,06%)
Гифема	1 (1,02%)	-
Разрыв трабекулярно-десцеметовой мембраны	3 (3,06%)	3 (3,19%)
Мелкая или отсутствующая передняя камера	2 (2,04%)	3 (3,19%)
Выпадение радужки	-	-
Дефект конъюнктивы	2 (2,04%)	2 (2,13%)
Дефект склерального лоскута	-	-
Нарушение положения и фиксации дренажа	1 (1,02%)	1 (1,06%)
Выпадение стекловидного тела	-	-
Отслойка сосудистой оболочки	-	-
Экспульсивная геморрагия	-	-
Наружная фильтрация	-	2 (2,13%)
Ретробульбарная гематома	-	-
Итого	10 (10,20%)	12 (12,77%)

Как видно из таблицы 51, интраоперационные осложнения были приблизительно сходными по видам и частоте в обеих группах. Преимущественно это были нетяжелые специфические осложнения, характерные для непроникающей хирургии глаукомы с использованием дренажа.

Послеоперационные осложнения, отмеченные в первые 3-5 суток после проведенного вмешательства, представлены в таблице 52.

Таблица 52. Количество и частота послеоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп

Вид осложнения	Основная группа (N =98) n (%)	Контрольная группа (N = 94) n(%)
Гипотония ($P_o \leq 5$ мм рт.ст.)	2 (2,04%)	7 (7,45%)
Отслойка сосудистой оболочки (потребовавшая хирургического вмешательства)	-	3 (3,19%)
Мелкая или отсутствующая передняя камера	2 (2,04%)	4 (4,26%)
Обтурация кровью фильтрующей мембраны	-	-
Гифема	1 (1,02%)	1 (1,06%)
Гемофтальм	-	-
Дефект конъюнктивы	-	-
Дефект склерального лоскута	-	-
Нарушение положения и фиксации дренажа	-	-
Кератопатия	-	-
Иридоциклит	-	-
Обтурация дренажа воспалительного генеза	-	-
Наружная фильтрация	-	1 (1,06%)
Отслойка десцеметовой оболочки	1 (1,02%)	-
Итого	6 (6,12%)	16 (17,02%)

Как видно из таблицы 52, количество ранних послеоперационных осложнений в двух группах существенно различалось. Обращает на себя внимание чаще встречающиеся в контрольной группе гипотония, отслойка сосудистой оболочки и мелкая передняя камера. Это объясняется тем, что при формировании фильтрационной подушечки в ходе операции непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа происходит более резкое снижение ВГД за счет выраженной субконъюнктивальной фильтрации. Что касается основной группы, то при проведении непроникающей

синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока склеральный лоскут ушивается плотно, поэтому субконъюнктивальная фильтрация в первые дни после операции выражена незначительно или отсутствует. За счет этого перепад давления в раннем послеоперационном периоде менее выражен, чем в контрольной группе. Так, если средний уровень ВГД при первом осмотре в основной группе составил $10,27 \pm 2,48$ мм рт. ст., то в контрольной группе – $8,61 \pm 2,79$ мм рт. ст. В раннем послеоперационном периоде желаемый гипотензивный эффект был достигнут у всех пациентов основной и контрольной групп. У трех пациентов основной группы для его достижения потребовалось ослабление регулируемых швов с формированием субконъюнктивальной фильтрации. Динамика ВГД при наблюдении пациентов основной группы представлена на рисунке 91.



Рисунок 91. Средний уровень ВГД у пациентов основной группы в динамике

Хорошо заметно, что повышение ВГД в течение первых месяцев после операции происходит более плавно, чем у пациентов контрольной группы. Так, к трехмесячному сроку средний уровень офтальмотонуса составлял $15,03 \pm 3,91$ мм рт. ст. В дальнейшем давление оставалось стабильным с незначительными колебаниями от $14,74 \pm 2,68$ до $15,76 \pm 3,03$ мм рт. ст.

Динамика среднего уровня ВГД у пациентов контрольной группы представлена на рисунке 92. Хорошо заметно, что наиболее резкий подъем офтальмотонуса отмечается в течение первого месяца после оперативного вмешательства. Затем в сроки от 1 до 6 месяцев отмечается некоторый подъем с $15,60 \pm 4,11$ до $16,81 \pm 3,24$ мм рт.ст. Максимальное значение отмечено на сроке 24 месяца после операции и составляет $17,15 \pm 2,74$ мм рт.ст. Необходимо отметить, что в целом кривая характеризует стабильный уровень офтальмотонуса в течение всего срока наблюдения.

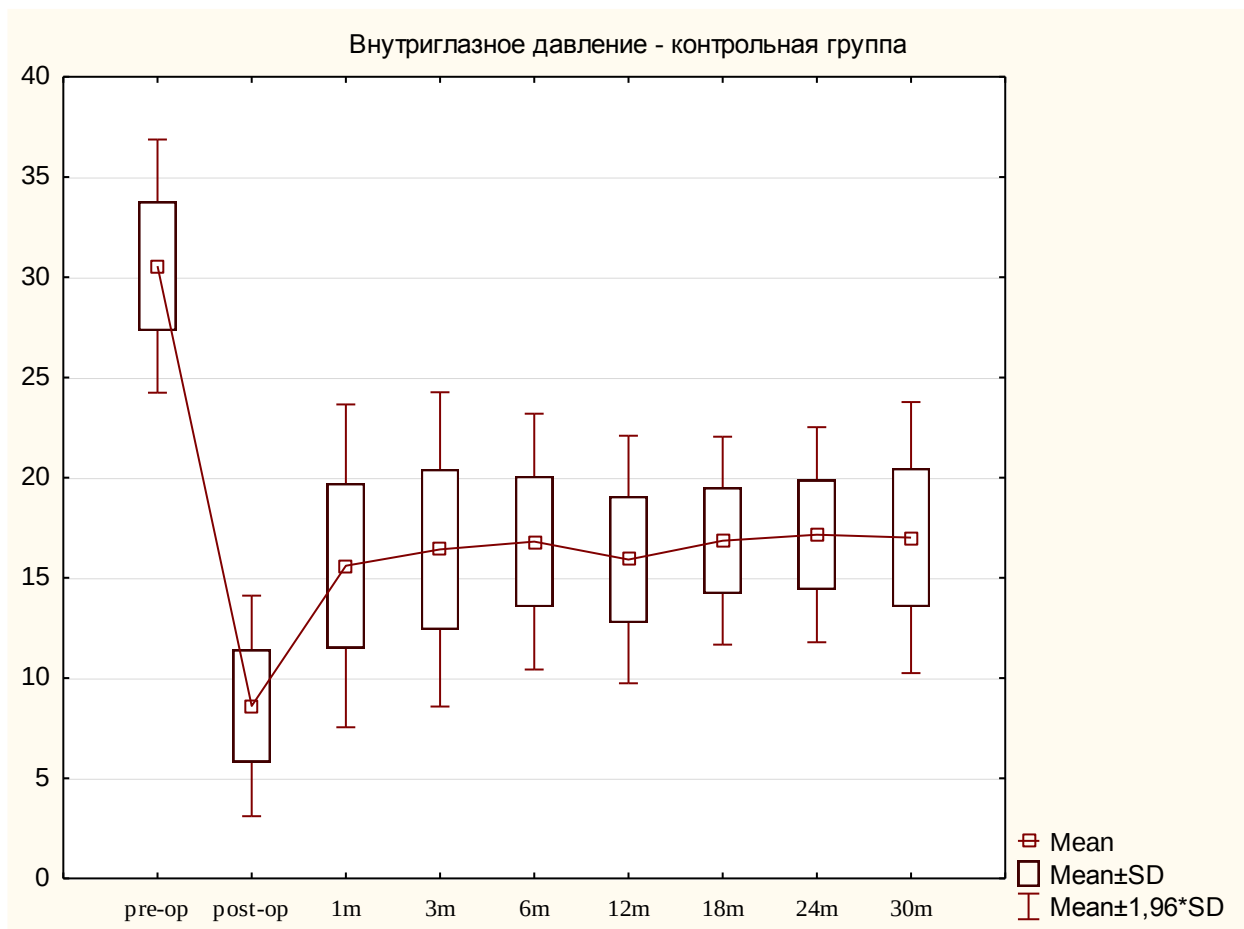


Рисунок 92. Средний уровень ВГД у пациентов контрольной группы в динамике

Для оценки гипотензивного эффекта обоих хирургических вмешательств в отдаленные сроки наблюдения (30 мес.) был проведен сравнительный анализ уровня ВГД до операции и спустя 30 месяцев. Результаты для пациентов основной группы представлены на рисунке 93, для пациентов контрольной группы – на рисунке 94.

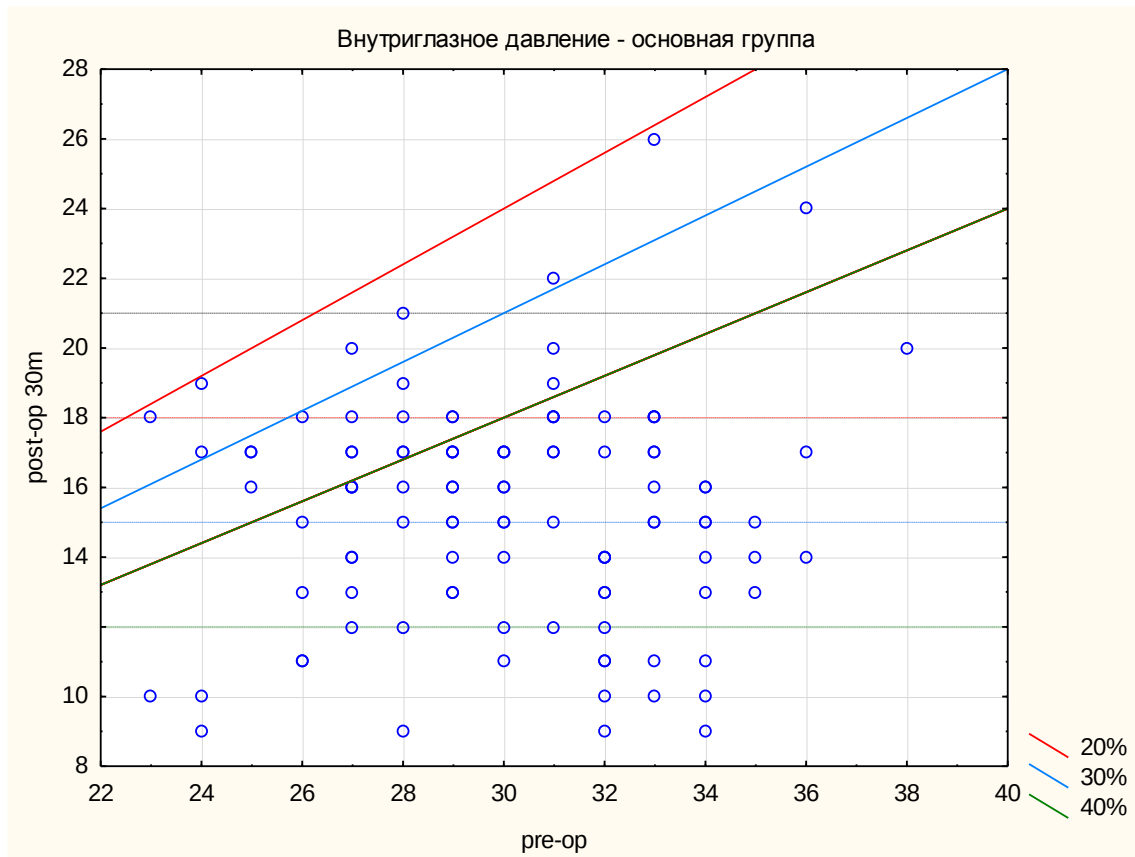


Рисунок 93. Внутриглазное давление у пациентов основной группы до операции (ось x) и через 30 мес. после операции (ось y)

Помимо точек, характеризующих снижение офтальмотонуса у пациентов контрольной группы, график содержит критерии успеха гипотензивного вмешательства (см. рисунки 93, 94). Так, красная сплошная наклонная линия характеризует снижение на 20% от исходного, голубая – на 30%, зеленая – на 40%.

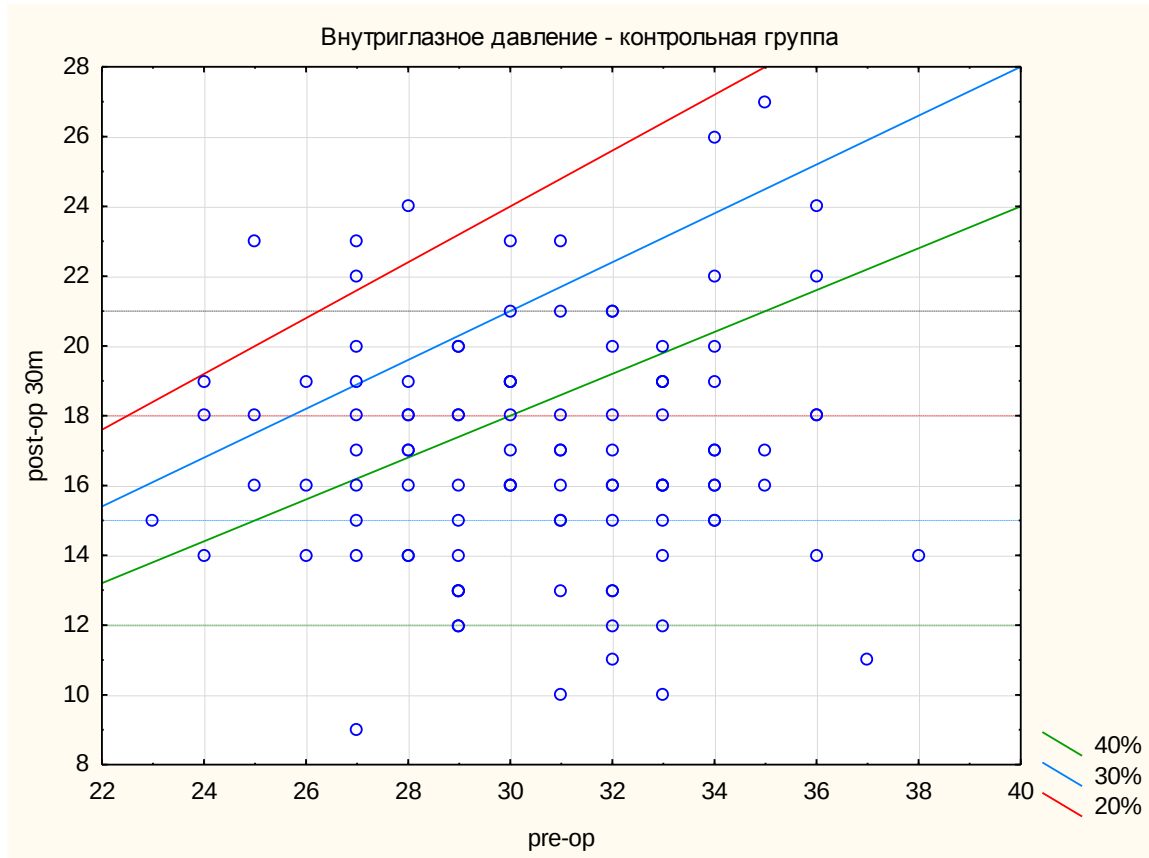


Рисунок 94. Внутриглазное давление у пациентов контрольной группы до операции (ось x) и через 30 мес. после операции (ось y)

Указанные выше критерии используются для оценки гипотензивной эффективности хирургических вмешательств у пациентов с I, II и III стадиями глаукомы соответственно. Горизонтальные пунктирные линии характеризуют уровень целевого ВГД. Так, верхняя граница нормы 21 мм рт. ст. (верхняя горизонтальная пунктирная линия черного цвета) используется как критерий успеха гипотензивных хирургических вмешательств в подавляющем большинстве исследований. Существенно реже можно встретить более строгий критерий – 18 мм рт.ст. (горизонтальная пунктирная линия красного цвета).

Однако уровень целевого ВГД после гипотензивного хирургического вмешательства, рекомендованный Всемирной глаукомной ассоциацией, составляет 18 мм рт. ст. для начальной стадии глаукомы, для развитой стадии это значение равно 15 мм рт.ст. (горизонтальная пунктирная линия голубого цвета), для далеко зашедшей – 12 мм рт. ст. (горизонтальная пунктирная линия зеленого

цвета). При сравнении распределения уровня офтальмотонуса пациентов основной и контрольной групп хорошо заметна разница в характере распределения. Так, у 30 пациентов контрольной группы (31,9%) ВГД оказалось выше принятого в данной работе критерия успеха – 18 мм рт. ст., в то время как в основной группе таких случаев было 10 (10,2%). Ниже 15 мм рт.ст. удалось снизить ВГД у 48 пациентов основной группы (48,9%), в то время как в контрольной группе такого снижения офтальмотонуса достигли 24 пациента (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 (16,3%).

Если анализировать уровень снижения ВГД в процентах от исходного, то также прослеживается разница между пациентами основной и контрольной групп. 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 91 пациента основной группы (92,8%) и 81 пациента (86,2%) контрольной группы достигнуто 30%-ное снижение ВГД. У 79 пациентов основной группы (80,6%) достигнуто 40%-ное снижение офтальмотонуса. В контрольной группе аналогичного снижения достигли 56 пациентов (59,6%).

Таким образом, компенсация ВГД оказалась более полной у пациентов основной группы. С учетом рекомендованных цифр целевого давления можно говорить о более выраженном гипотензивном эффекте операции непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока в отдаленном периоде наблюдения (30 мес. после операции).

Необходимо также учитывать, что для достижения указанного уровня офтальмотонуса некоторым пациентам в послеоперационном периоде в различные сроки была выполнена ИАГ-лазерная десцеметогониопунктура и назначены гипотензивные лекарственные препараты. ИАГ-лазерная десцеметогониопунктура является вторым (необязательным) этапом хирургических вмешательств непроникающего типа и в соответствии с

рекомендациями Всемирной глаукомной ассоциации не переводит результат гипотензивного вмешательства из категории полного успеха в категорию частичного (квалификационного) успеха (в отличие от гипотензивной терапии). Общее количество пациентов, которым в течение периода наблюдения была выполнена десцеметогониопунктура, составило 62 человека (63,3%) в основной группе и 88 (93,6%) – в контрольной. Гипотензивные препараты назначали только при условии недостаточного гипотензивного эффекта лазерной десцеметогониопунктуры. Количество применяемых гипотензивных препаратов (действующих веществ) учитывали также при дооперационном обследовании. Динамика среднего количества гипотензивных препаратов (действующих веществ) у пациентов контрольной группы представлена на рисунке 95, основной группы – на рисунке 96.

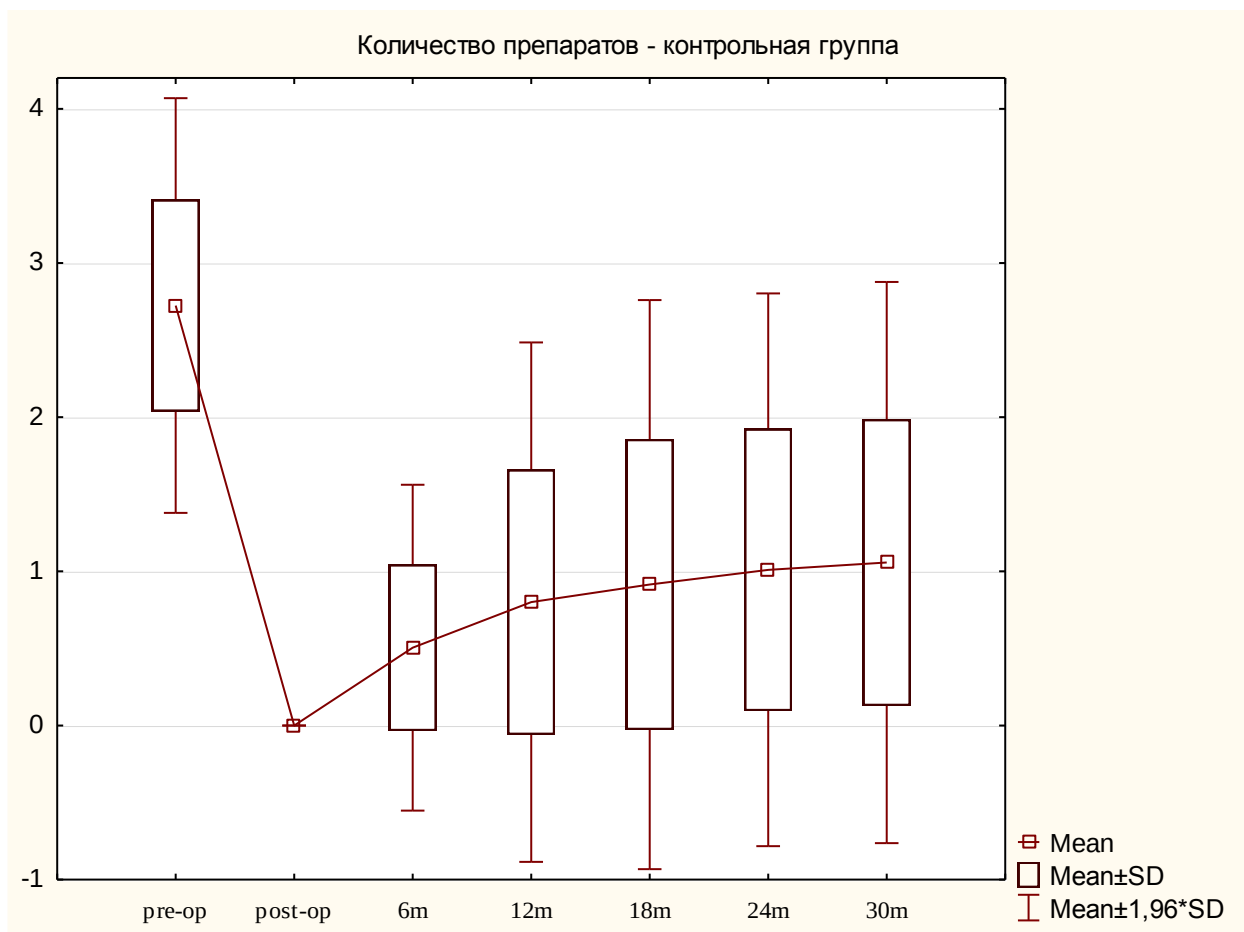


Рисунок 95. Среднее количество гипотензивных препаратов у пациентов контрольной группы в динамике

На рисунке 95 видно, что в контрольной группе наиболее активное назначение гипотензивной терапии отмечалось уже на первом году после хирургического лечения. Так, 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 снижаются: 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 – $1,06 \pm 0,93$. Что касается пациентов основной группы, то у них назначение гипотензивных препаратов происходило медленнее (см. рисунок 96).

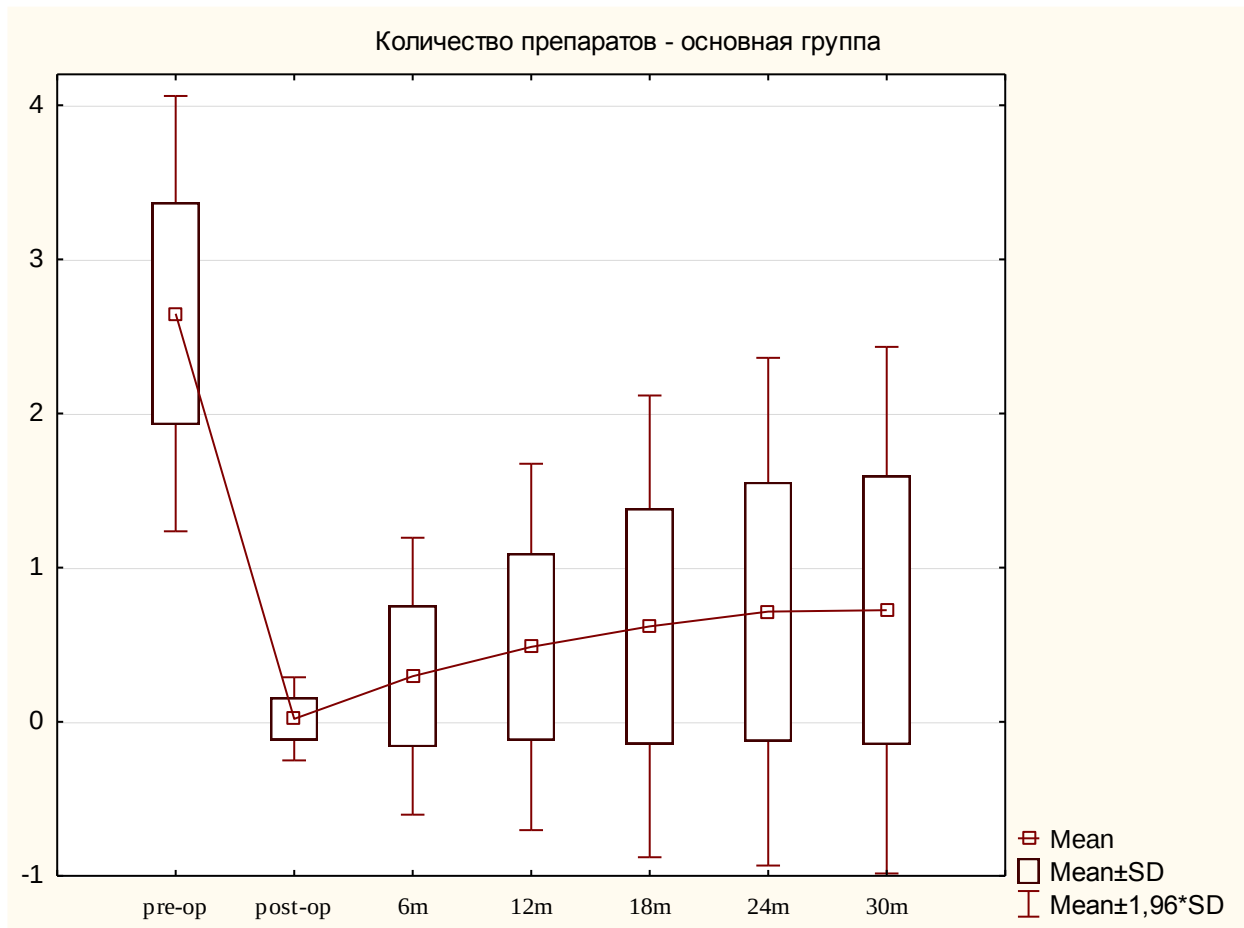


Рисунок 96. Среднее количество гипотензивных препаратов у пациентов основной группы в динамике

Как видно на рисунке 96, подъем кривой имел более плавный характер и планка в 0,5 препарата не была достигнута в данной группе даже к концу первого

года наблюдения. Через два года после операции среднее количество гипотензивных препаратов стабилизировалось на цифрах 0,72-0,73.

На рисунке 97 представлены данные о распределении пациентов основной и контрольной групп по количеству гипотензивных препаратов, получаемых до операции и через 30 месяцев после нее. Как видно на рисунке, до операции распределение пациентов основной и контрольной групп по количеству получаемых медикаментов было приблизительно одинаковым. 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%).

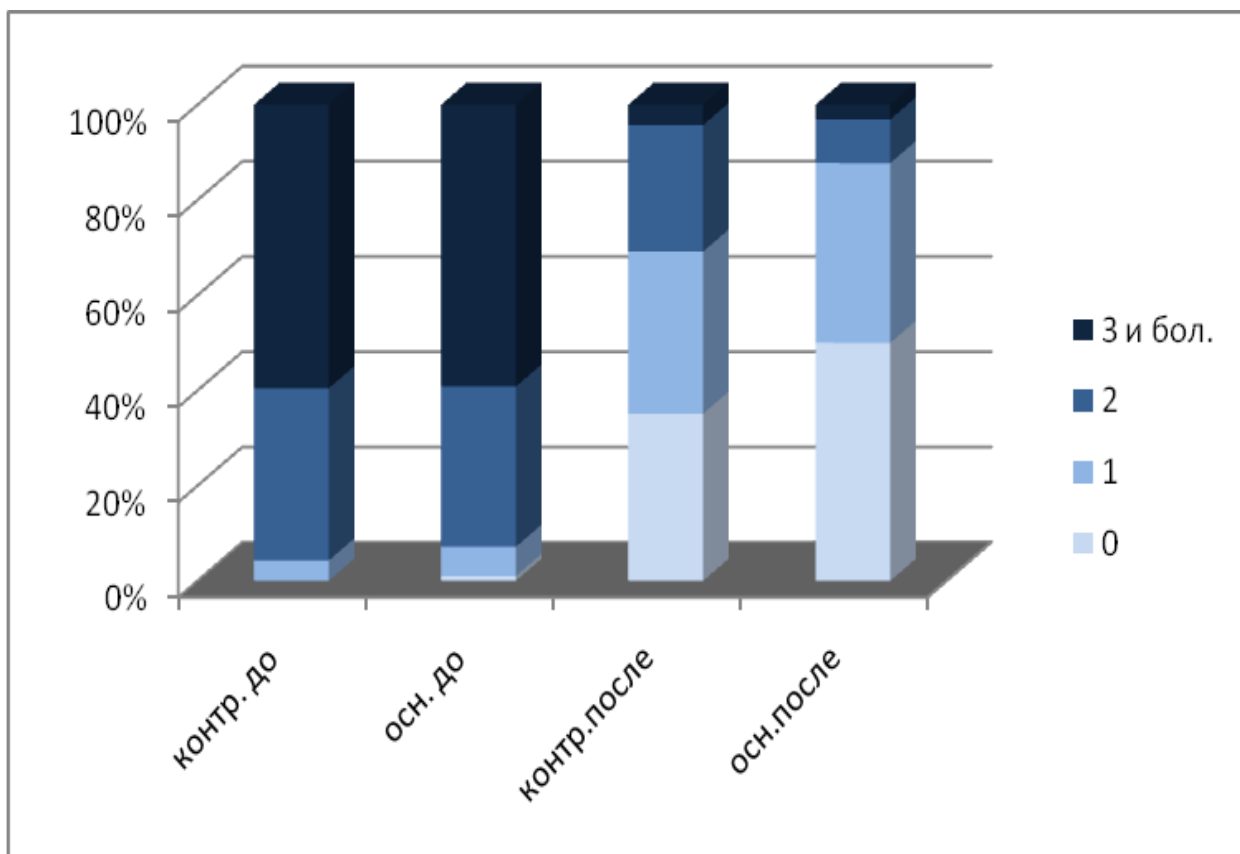


Рисунок 97. Распределение пациентов основной и контрольной групп по количеству гипотензивных препаратов, получаемых до и через 30 мес. после операции

Число пациентов, получающих один препарат, составило 36 человек (36,7%) в основной и 32 человека (34,0%) – в контрольной группе. Существенно различалось количество пациентов, получающих 2 препарата – 11 (11,2%) пациентов в основной и 25 пациентов (26,6%) – в контрольной группе. По 4

пациента в каждой группе получали 3 и более препарата. Таким образом, компенсация ВГД в основной группе значительно чаще достигалась без применения гипотензивных препаратов, что определило более высокий уровень достижения полного успеха гипотензивного вмешательства в основной группе в отдаленные сроки наблюдения.

Для более полного представления о вероятности достижения полного успеха гипотензивного хирургического вмешательства в сравниваемых группах в различные сроки наблюдения применяли метод Kaplan-Meier с построением «кривых выживаемости». Кривые, представленные на рисунке 98, характеризуют вероятность компенсации ВГД без применения гипотензивной терапии (т.е. вероятность полного успеха гипотензивного хирургического вмешательства) у пациентов основной (голубая кривая) и контрольной (красная кривая) групп.

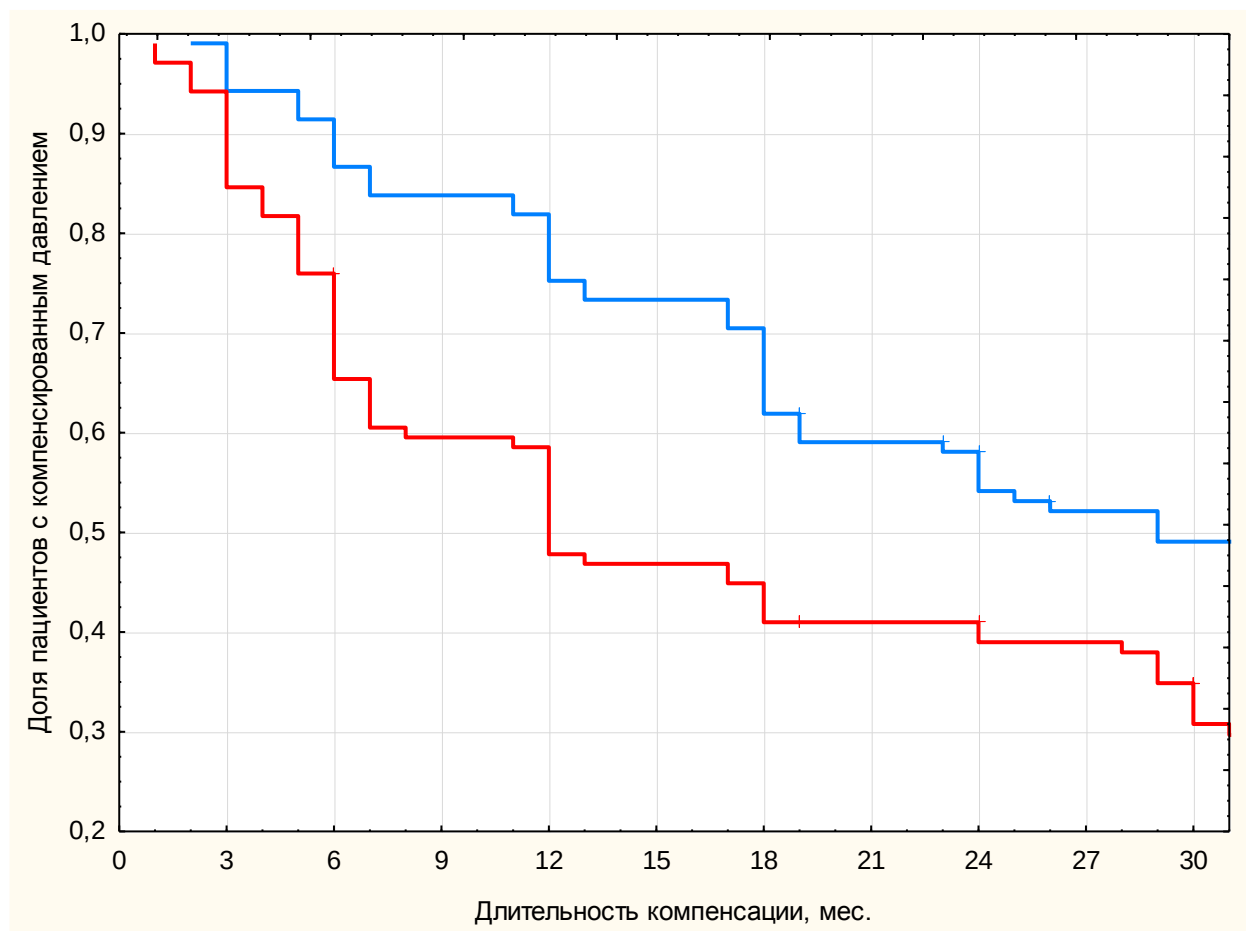


Рисунок 98. Кривые Kaplan-Meier для оценки вероятности полного успеха гипотензивной операции у пациентов основной (голубой) и контрольной (красный) групп

На рисунке 98 хорошо видно, что необходимость дополнительных мер для компенсации офтальмотонуса в контрольной группе возникала преимущественно в первый год после операции. Наиболее резкое снижение доли пациентов с компенсацией ВГД без применения гипотензивных препаратов отмечается в сроки 6 и 12 месяцев после операции. Уже через 1 год после хирургического вмешательства половине пациентов контрольной группы потребовались дополнительные меры в виде назначения гипотензивных препаратов для достижения целевого уровня ВГД. К концу срока наблюдения (30 мес.) компенсация сохранялась менее чем у трети больных.

Снижение доли пациентов с компенсированным ВГД в основной группе происходило медленнее. Так, к концу первого года наблюдения компенсация без назначения гипотензивных препаратов сохранялась приблизительно у 75% больных основной группы, а к концу срока наблюдения компенсацию имели около половины пациентов. Таким образом, хирургическое вмешательство непроникающая синустрабекулэктомия с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока обладает более длительным и выраженным гипотензивным эффектом по сравнению со стандартной непроникающей синустрабекулэктомией с имплантацией коллагенового дренажа.

В отдаленные сроки наблюдения у пациентов обеих групп в сравнительном аспекте оценивали также гидродинамические показатели, включая параметры, характеризующие увеосклеральный отток. Уровень ВГД в обеих группах был сходным (U-критерий Mann-Whitney 4840,5 и W-критерий Wilcoxon 10405,5, значимость (2-стор.) 0,125 для P_0). Использование одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова показало, что величины коэффициента легкости оттока (C), коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути (C_u) и увеосклерального коэффициента (K_u) в обеих группах имели нормальное распределение. Различия между группами по этим трем признакам анализировали при помощи критерия t, и они оказались статистически значимы для всех трех признаков. Так, $t = -2,556$ ($p = 0,011$) для показателя C; $t = 2,075$ ($p = 0,039$) для

показателя C_u ; $t = 4,771$ ($p < 0,001$) для показателя K_u , т.е. различия по уровню увеосклерального коэффициента были наиболее значимы.

Средняя величина коэффициента легкости оттока (C) для пациентов обеих групп представлена на рисунке 99. Она составила $0,23 \pm 0,06$ мм³/мин×мм рт. ст. для пациентов основной группы и $0,25 \pm 0,07$ мм³/мин×мм рт. ст. – для пациентов контрольной группы.

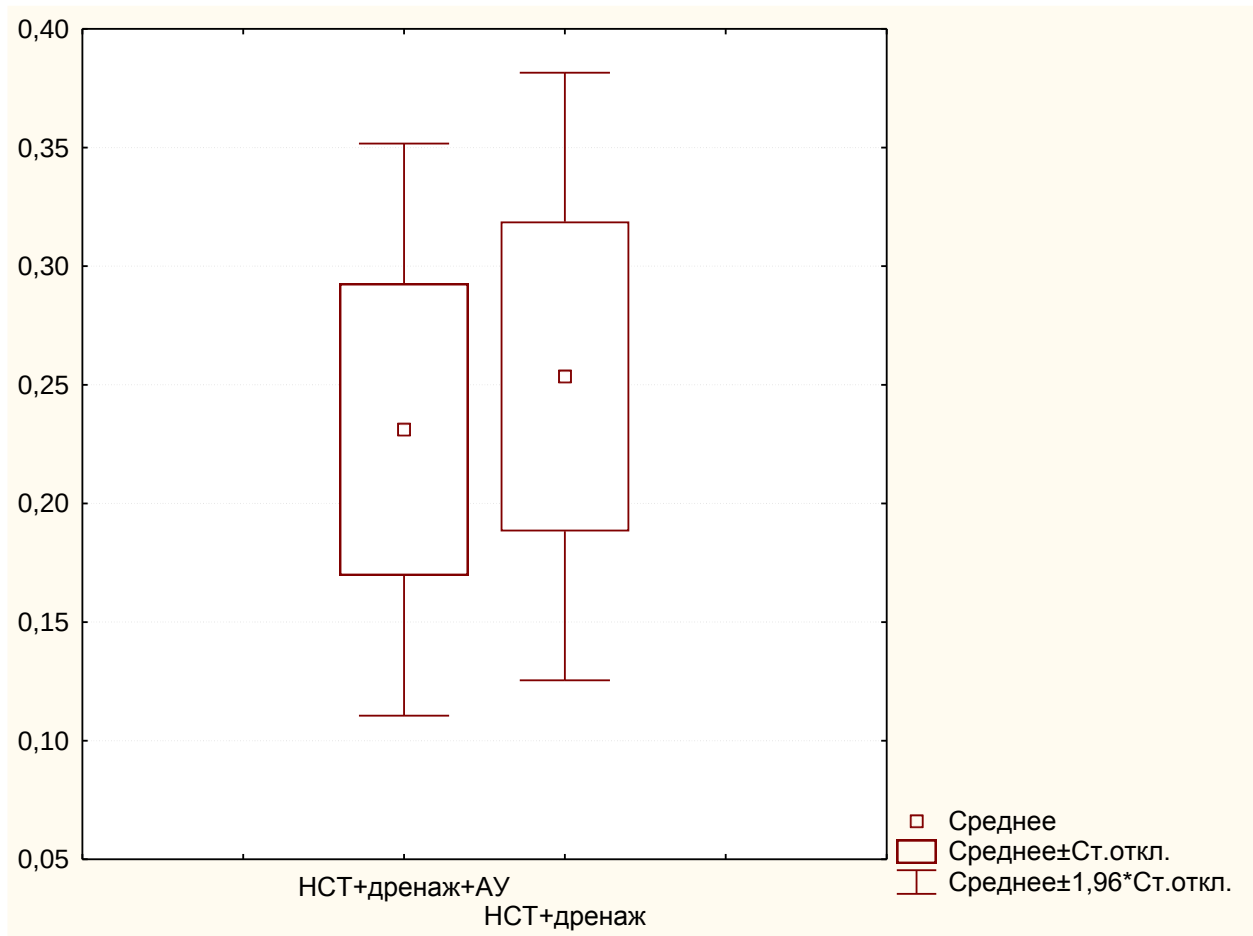


Рисунок 99. Коэффициент легкости оттока (C) у пациентов основной и контрольной групп

Как видно на рисунке 99, у пациентов, которым была выполнена стандартная непроникающая синустрабекулэктомия с имплантацией коллагенового дренажа, коэффициент легкости оттока незначительно, но статистически значимо превышал аналогичный показатель в основной группе.

Результаты сравнения пациентов основной и контрольной групп по величине коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути представлены

на рисунке 100. Средняя величина коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути (C_u) составила $0,12 \pm 0,05$ мм³/мин×мм рт. ст. в основной группе и $0,10 \pm 0,05$ мм³/мин×мм рт. ст. – в контрольной группе (стандартная непроникающая синустрабекулэктомия с имплантацией коллагенового дренажа). Различия были статистически значимы.

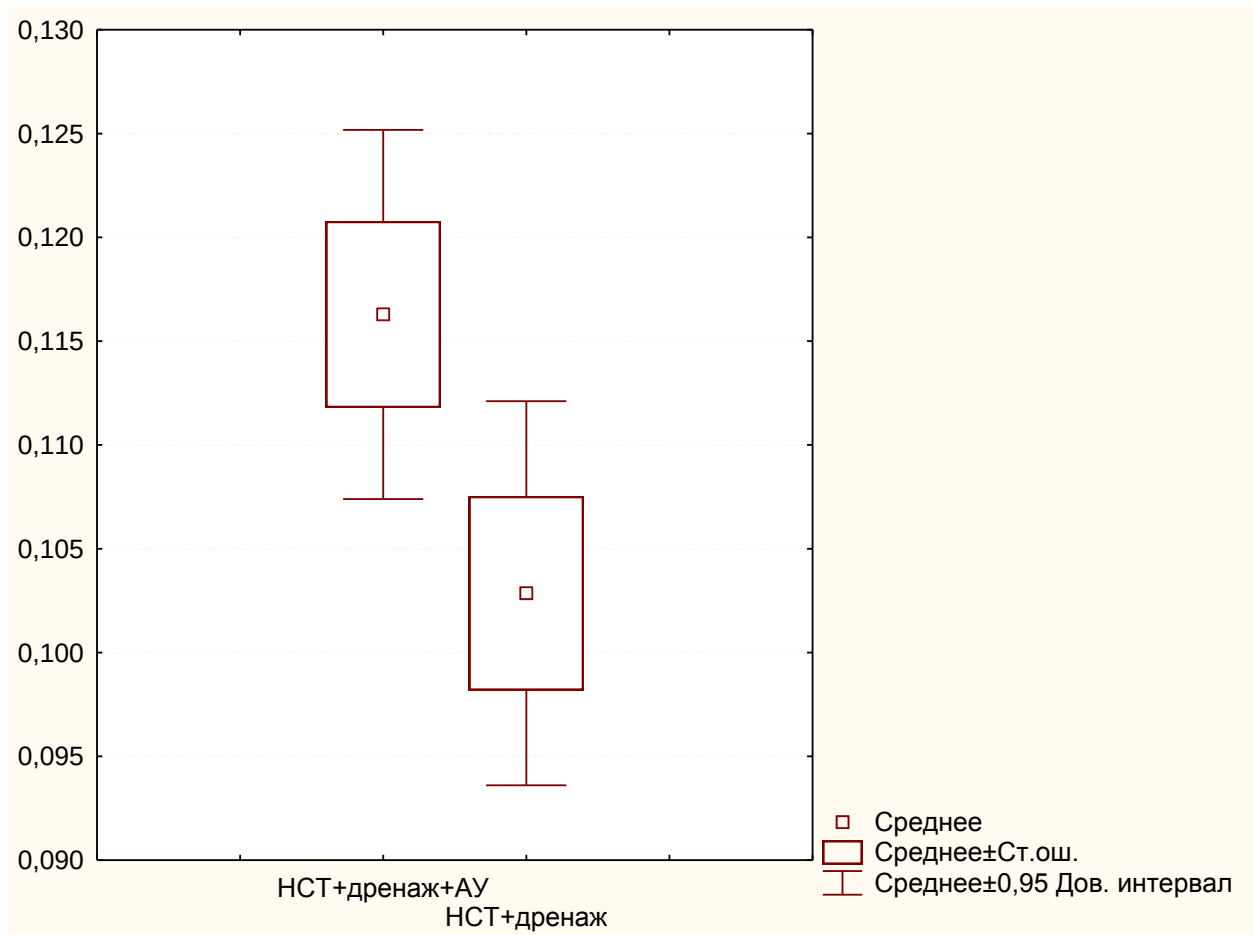


Рисунок 100. Коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути (C_u) у пациентов основной и контрольной групп

Как видно на рисунке 100, коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути был выше в основной группе, что соответствует заявленному механизму действия предлагаемой в данной работе операции. Разработанное вмешательство способствует перераспределению оттекающей из глаза жидкости, усиливая увеосклеральный отток. Это подтверждается высокой статистической значимостью различий между группами по величине

увеосклерального коэффициента, характеризующего долю увеосклерального оттока и в меньшей степени зависящего от уровня ВГД. Средняя величина увеосклерального коэффициента для пациентов основной и контрольной группы представлена на рисунке 101. Увеосклеральный коэффициент в среднем был равен $0,50 \pm 0,13$ в основной группе и $0,40 \pm 0,15$ – в контрольной группе.

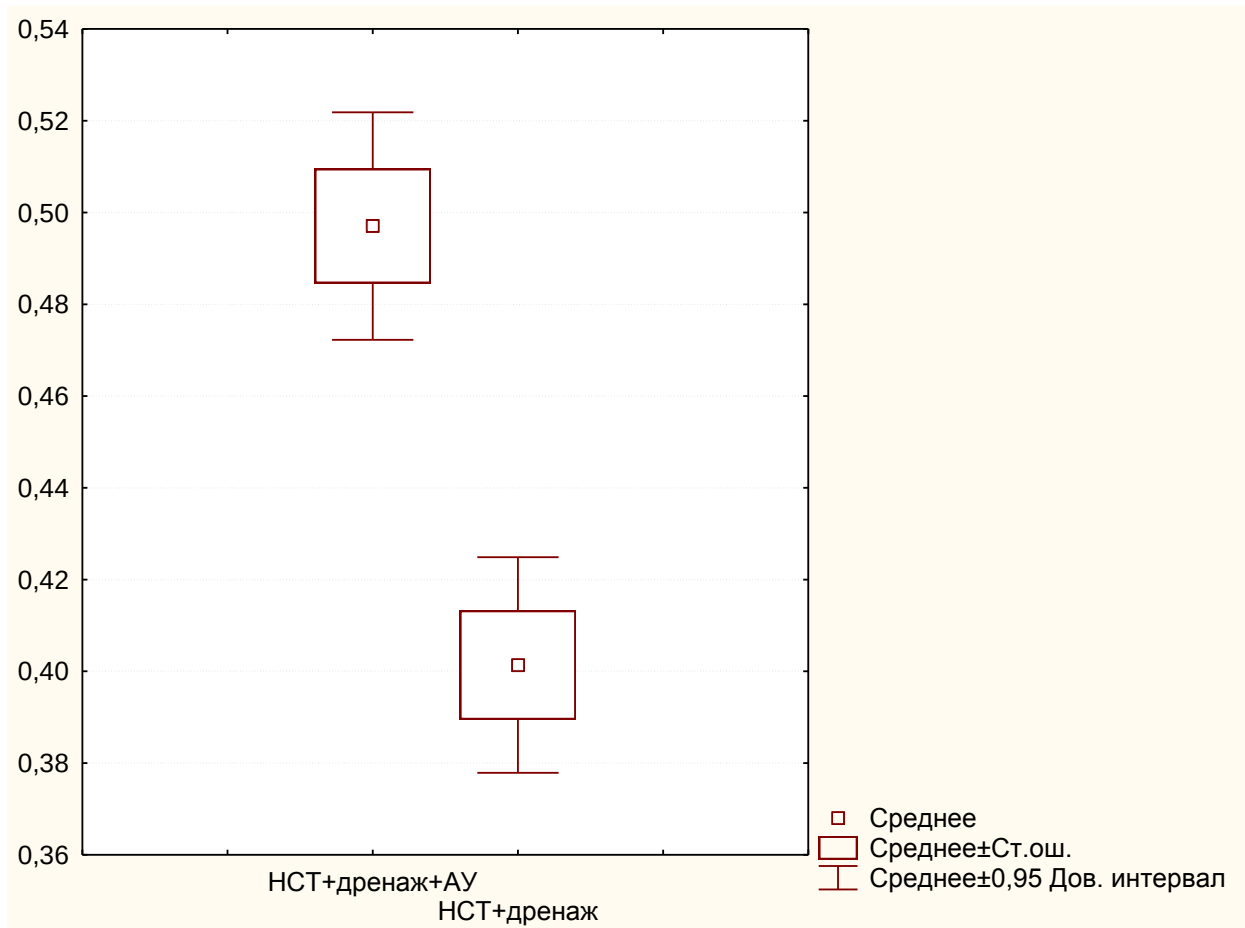


Рисунок 101. Увеосклеральный коэффициент (K_u) у пациентов основной и контрольной групп

Достоверно более высокий увеосклеральный коэффициент в основной группе клинически подтверждает активацию увеосклерального оттока у пациентов данной группы. Таким образом, при статистически незначимых различиях в уровне ВГД в отдаленные сроки наблюдения доля увеосклерального оттока у пациентов, оперированных при помощи предлагаемого в данной работе способа хирургического лечения, была на 25% выше.

Поскольку в предыдущих разделах было показано, что более высокая доля

увеосклерального оттока у пациентов с ПОУГ ассоциируется с лучшей стабилизацией зрительных функций, то был выполнен сравнительный анализ основной и контрольной групп по величине изменения периметрического индекса MD (mean deviation). На первом этапе сравнивали среднюю величину данного показателя за 30 мес. Результаты представлены на рисунке 102.

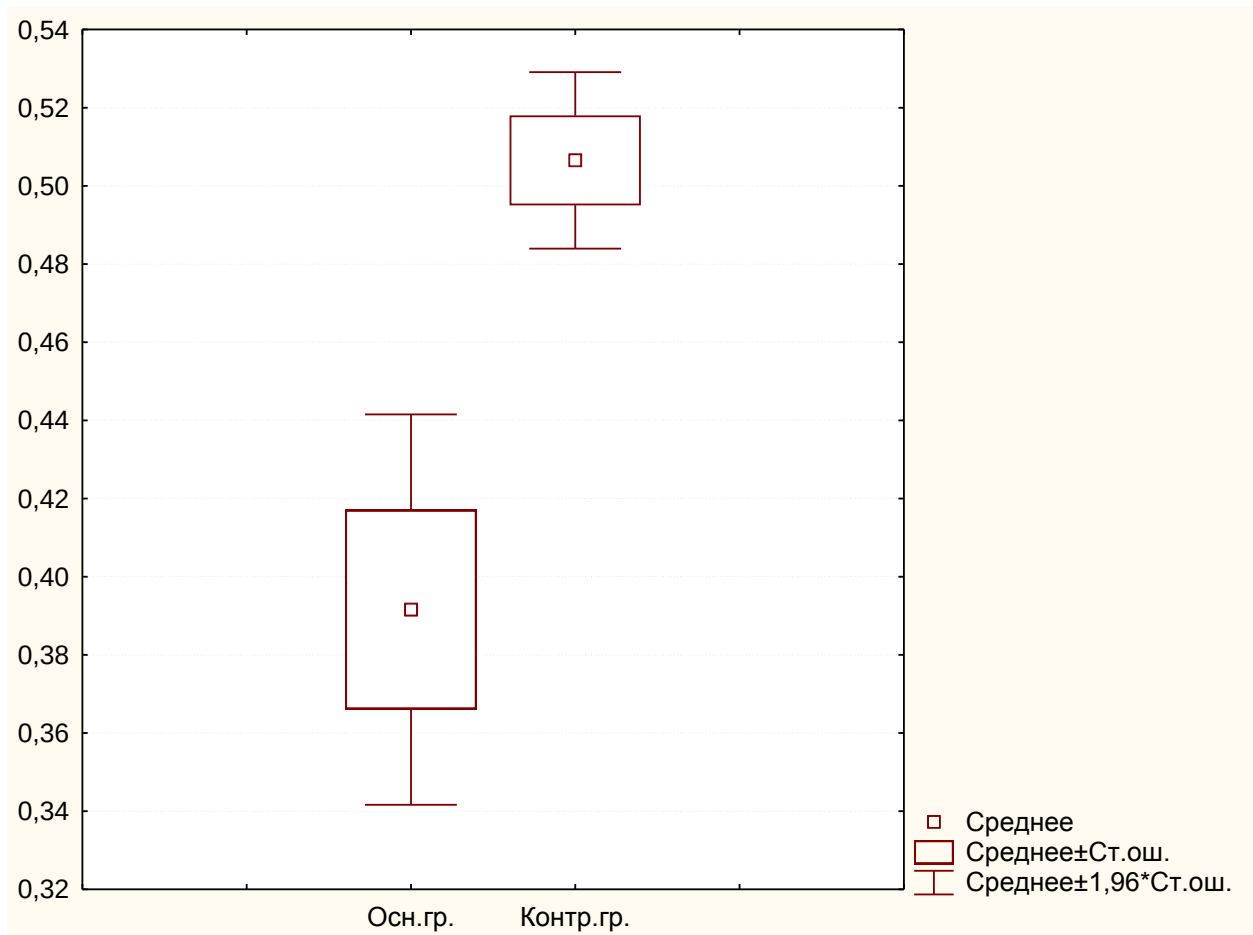


Рисунок 102. Величина изменения периметрического индекса MD за 30 мес. у пациентов основной и контрольной групп

Средняя величина изменения периметрического индекса MD в группе пациентов, которым была выполнена непроникающая синустрабекулэктомия с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока, составила $0,39 \pm 0,25$ дБ, в контрольной группе – $0,51 \pm 0,11$ дБ. Межгрупповые различия имели высокую статистическую значимость ($t = -4,16$; $p = 0,000047$). Таким образом, потеря светочувствительность была

достоверно ниже в группе пациентов, которым была выполнена хирургическая активация увеосклерального оттока.

Поскольку зрительные функции в динамике по данным компьютерной периметрии в обеих группах в течение срока наблюдения оценивали не реже чем через 6 месяцев, стало возможным использование метода Kaplan-Meier с построением кривых, характеризующих вероятность стабилизации зрительных функций, т.е. долю пациентов с отсутствием отрицательной динамики индекса MD. Результаты представлены на рисунке 103.

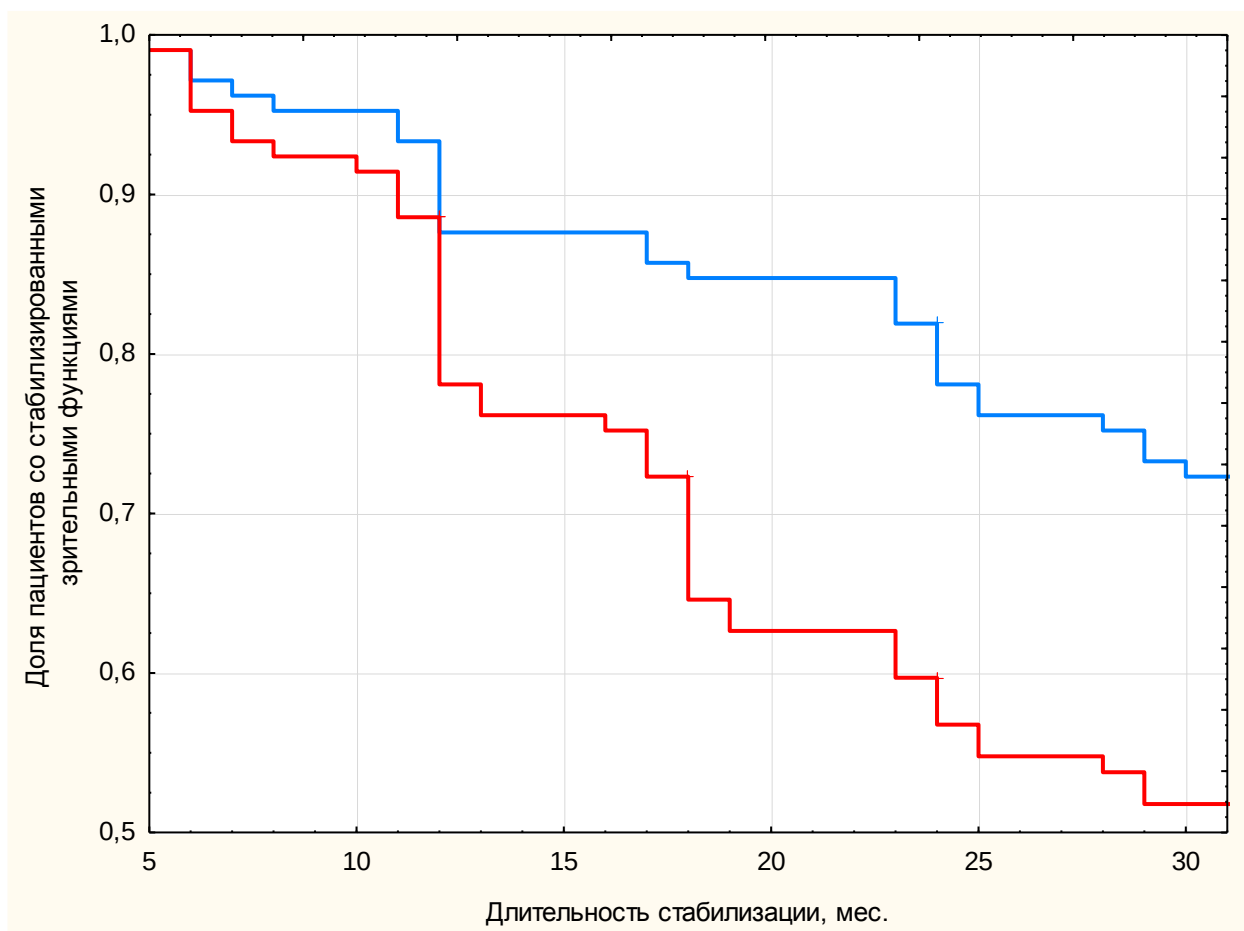


Рисунок 103. Вероятность стабилизации зрительных функций после гипотензивной операции у пациентов основной (голубой) и контрольной (красный) групп

На рисунке 103 видно, что у пациентов основной группы зрительные функции оставались стабильными в течение более длительного периода времени. Так, через 1 год после операции зрительные функции сохранялись на прежнем

уровне у 88% пациентов, через 1,5 года – у 84%. К концу срока наблюдения доля пациентов со стабилизацией составляла более 72%. У пациентов контрольной группы наиболее значимое снижение зрительных функций происходило через 12 и 18 месяцев после оперативного вмешательства. Так, через 1,5 года после операции зрительные функции оставались стабильными у 63% пациентов, к концу срока наблюдения (30 месяцев) – лишь у 52% больных.

Для оценки результатов хирургического лечения были рассчитаны ключевые показатели, принятые в доказательной медицине (см. раздел 2.3), основанные на построении четырехпольной таблицы сопряженности, позволяющей вычислять относительные показатели и их доверительные интервалы (ДИ), используя статистический анализ (таблицы 53, 54).

Таблица 53. Количество больных с наличием и отсутствием стабилизации зрительных функций в отдаленные сроки наблюдения, оперированных предлагаемым способом (основная группа) и по традиционной технологии (контрольная группа)

Группы	Исучаемый эффект, отсутствие стабилизации зрительных функций		
	есть	нет	всего
Основная	27 (А)	71 (В)	98 (А + В)
Контрольная	45 (С)	49 (D)	94 (С + D)

Таблица 54. Показатели оценки эффективности проводимого лечения в основной и контрольной группах

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ %	ЧИК %	ОР 95% ДИ	САР 95% ДИ	ЧБНЛ 95% ДИ	ОШ 95% ДИ	χ^2	P
Отсутствие стабилизации зрительных функций								
Основная и контрольная группы	0,276	0,479	0,576 0,392- 0,845	0,203 0,068- 0,338	5 3-15	0,414 0,227- 0,755	7,609	p< 0,01

Как видно из таблиц 53, 54, у пациентов, оперируемых предлагаемым методом (основная группа) по сравнению с пациентами, оперированных по традиционной технологии (контрольная группа) неблагоприятные исходы (отсутствие стабилизации зрительных функций в отдаленные сроки наблюдения (30 месяцев)) наблюдались реже ($p < 0,01$): 28 и 48% соответственно. Относительный риск – 58% при ДИ 39-85%. Снижение абсолютного риска равно 20%. Это означает, что число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) с использованием предлагаемых нами вмешательств, для того чтобы предупредить неблагоприятный исход у одного больного, равно 5. Отношение шансов 0,414 при ДИ 0,227-0,755, то есть риск возникновения неблагоприятных исходов меньше в основной группе, чем в контрольной.

Таким образом, предлагаемое хирургическое вмешательство – непроникающая синустрабекулэктомия с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока – обладает более выраженным и стойким гипотензивным эффектом по сравнению со стандартной непроникающей синустрабекулэктомией с имплантацией коллагенового дренажа. Более высокий коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути и увеличение доли данного оттока в основной группе по сравнению с контрольной клинически подтверждает активацию увеосклерального оттока внутриглазной жидкости при помощи разработанного вмешательства. В основной группе в отдаленные сроки наблюдения отмечена достоверно меньшая потеря светочувствительности, что подтверждает более высокую эффективность хирургической активации увеосклерального оттока в отношении стабилизации зрительных функций по сравнению со стандартной хирургической техникой.

Глава 8. ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМой

Активация увеосклерального оттока при ПОУГ способствует лучшей стабилизации зрительных функций. Она может осуществляться как терапевтическими, так и хирургическими средствами. Глаукома – хроническое заболевание, требующее пожизненного наблюдения и лечения, предусматривающего пошаговую тактику. Поэтому система активации увеосклерального оттока должна быть интегрирована в существующие алгоритмы лечения с целью их оптимизации и повышения эффективности с точки зрения сохранения зрительных функций.

На основании полученных в ходе работы клинических данных могут быть сформулированы следующие основные принципы активации увеосклерального оттока в лечении пациентов с ПОУГ.

1. Активация увеосклерального оттока способствует сохранению зрительных функций у пациентов с ПОУГ независимо от того, осуществляется ли она консервативно при помощи медикаментозной терапии или хирургически при помощи проведения гипотензивного оперативного вмешательства при условии достижения целевого уровня ВГД.
2. При величине увеосклерального коэффициента, характеризующего долю увеосклерального оттока, 0,5 и выше при условии достижения давления цели прогноз в отношении сохранности зрительных функций благоприятный, что позволяет рекомендовать стандартный вариант наблюдения пациентов. При величине увеосклерального коэффициента 0,4 и ниже даже при условии достижения давления цели рекомендуется более тщательное наблюдение с увеличением кратности проведения компьютерной периметрии и оптической когерентной томографии.
3. Консервативное лечение ПОУГ в наибольшей степени активизирует увеосклеральный отток при использовании монотерапии препаратами аналогов

простагландинов, что наиболее эффективно для сохранения зрительных функций во всех стадиях глаукомы.

4. С точки зрения воздействия на увеосклеральный отток и зрительные функции на всех стадиях глаукомы наименее благоприятна монотерапия бета-адреноблокатором при условии достижения давления цели.
5. Комбинированная терапия препаратами аналога простагландина и неселективного бета-адреноблокатора по своему воздействию на увеосклеральный отток и зрительные функции на всех стадиях ПОУГ уступает монотерапии аналогом простагландина, однако имеет существенное преимущество над монотерапией неселективным бета-адреноблокатором и другими комбинациями при условии достижения целевого уровня ВГД.
6. Селективная лазерная трабекулопластика, выполненная на фоне гипотензивной терапии, по своему воздействию на увеосклеральный отток уступает аналогам простагландинов, однако при выполнении ее на фоне терапии простагландинами, наряду с дополнительным гипотензивным эффектом и усилением общего оттока несколько повышает долю увеосклерального оттока.
7. Хирургическое вмешательство непроникающего типа с имплантацией коллагенового дренажа, активирующее увеосклеральный отток, обеспечивает более длительный гипотензивный эффект и лучшую стабилизацию зрительных функций по сравнению с предложенной ранее непроникающей синустрабекулэктомией с имплантацией коллагенового дренажа.
8. При далеко зашедшей стадии глаукомы хирургическая активация увеосклерального оттока, базирующаяся на технике непроникающей синустрабекулэктомии, не может быть рекомендована в качестве операции первого выбора.

Указанные принципы могут быть использованы врачами-офтальмологами в практической работе при выборе тактики у пациентов с ПОУГ. В соответствии с ними, главным критерием успеха лечения является отсутствие отрицательной динамики зрительных функций (по данным компьютерной периметрии), а также морфометрических показателей (по данным ОКТ) при условии достижения

целевого уровня ВГД, дополнительным критерием является величина увеосклерального коэффициента.

На основе полученных в настоящей работе результатов медикаментозной терапии, лазерного и хирургического лечения ПОУГ можно утверждать, что наиболее благоприятный прогноз в отношении сохранности зрительных функций в группах с высокими значениями увеосклерального коэффициента при условии достижения давления цели. Поскольку это возможно при применении препаратов аналогов простагландинов, их комбинации с СЛТ или в результате хирургической активации увеосклерального оттока, то пациентам, получающим данные виды лечения, рекомендуется стандартный вариант наблюдения. Тем пациентам, у которых офтальмотонус нормализован другими способами, рекомендуется более тщательное наблюдение с увеличением кратности проведения компьютерной периметрии и ОКТ. Стандартное наблюдение включает контроль уровня ВГД не реже 1 раза в 3 месяца и проведение компьютерной периметрии и ОКТ не реже 1 раза в год. Усиленное наблюдение предполагает повышение кратности проведения компьютерной периметрии и ОКТ как минимум до 3 раз в год.

Разработанный алгоритм включает в себя этапы медикаментозного, лазерного и хирургического лечения и предполагает два варианта наблюдения пациента – стандартное и с увеличением кратности диагностических исследований (рисунок 104).

Как видно на рисунке 104, пациенту, у которого впервые установлен диагноз первичной открытоугольной глаукомы I-III стадий, в качестве начальной терапии рекомендуется монотерапия препаратом аналога простагландина. Этот вид лечения является оптимальным с точки зрения механизма снижения офтальмотонуса, который в долгосрочной перспективе способствует адекватной перфузии глазных структур и сохранению зрительных функций.

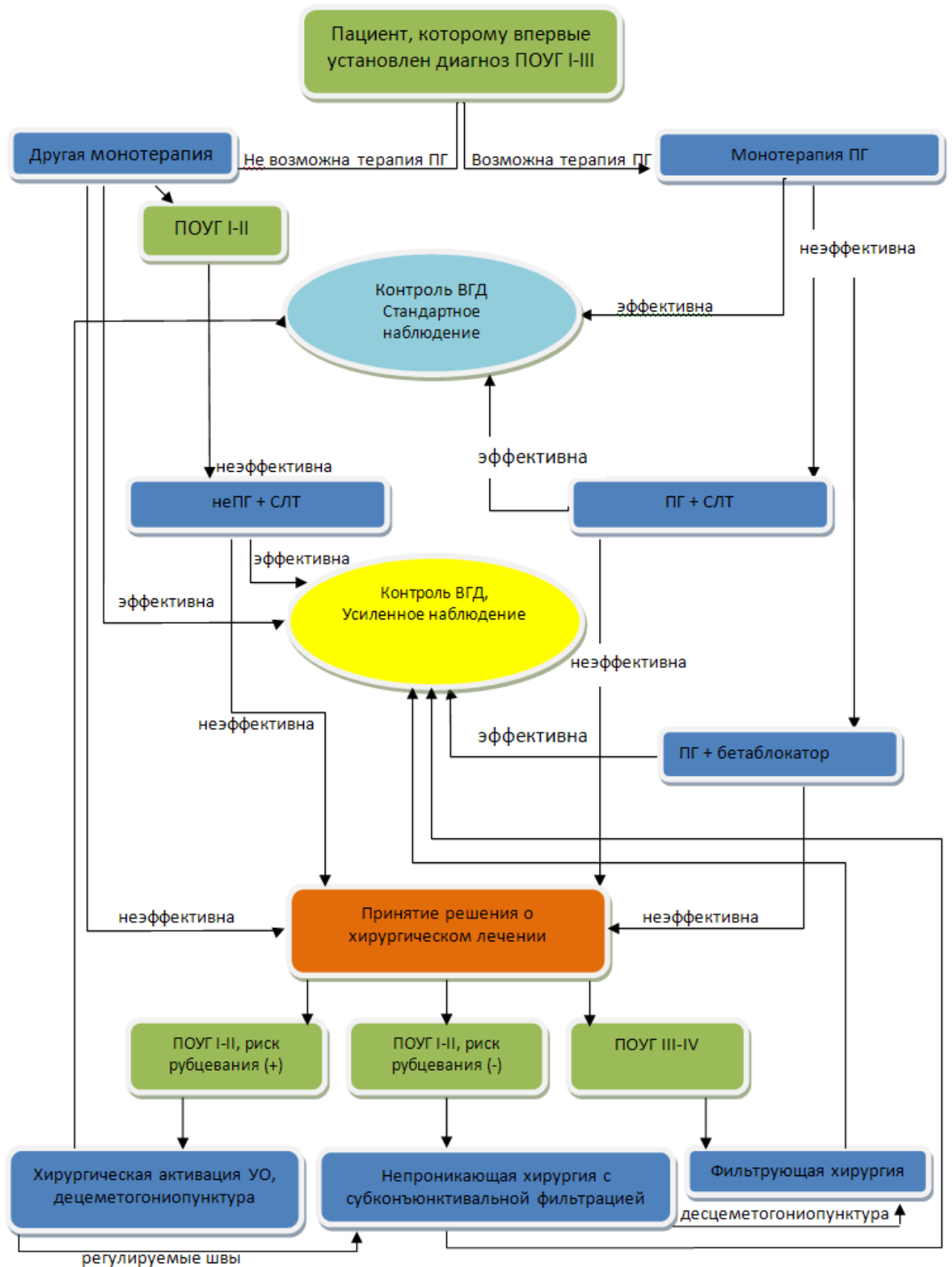


Рисунок 104. Разработанный алгоритм активации увеосклерального оттока для лечения ПОУГ

Поэтому при достижении целевого уровня ВГД на монотерапии препаратом аналога простагландина рекомендуется стандартное наблюдение офтальмолога. Если в качестве начальной этапотерапии назначаются другие лекарственные препараты, то контроль состояния зрительных функций и морфометрических показателей должен быть усилен. Что касается использования в качестве начального этапа лечения выполнения СЛТ, то на сегодняшний день в соответствии с существующими рекомендациями, этот вид лечения назначается лишь при невозможности проведения терапии. На основании данных, полученных в настоящей работе, можно сказать, что СЛТ уступает терапии аналогами простагландинов по своему воздействию на увеосклеральный отток и зрительные функции, однако она не изучалась в качестве начального лечения.

В случае если на фоне монотерапии отмечается ухудшение зрительных функций, морфометрических показателей или не достигается целевой уровень офтальмотонуса, рекомендуется дополнить проводимое лечение СЛТ, что позволяет улучшить отток, в том числе за счет увеосклерального компонента, а также рассчитывать на лучшую стабилизацию глаукомного процесса. Также при недостаточной эффективности монотерапии может быть назначена комбинированная терапия. Исходя из данных, полученных для таких групп препаратов, как аналоги простагландинов и альфа₂-адреномиметики, можно предполагать, что их комбинация будет обеспечивать наилучший отток жидкости из глаза, в том числе по увеосклеральному пути и лучшую сохранность зрительных функций. Однако в данной работе этот вопрос не изучался. По своему воздействию на состояние зрительных функций из рассматриваемых в данной работе предпочтительнее выглядит комбинация аналог простагландина / неселективный бета-адреноблокатор в I-III стадиях глаукомы. Для тех случаев, когда применение простагландина невозможно, рекомендуется использование других комбинаций. Все описанные варианты комбинированной терапии требуют усиленного контроля за состоянием зрительных функций и морфометрических показателей. В случае, когда комбинированная терапия не обеспечивает стабилизации глаукомного процесса или происходит ухудшение зрительных

функций и морфометрических показателей, а также при отсутствии компенсации ВГД рекомендуется переход к хирургическому лечению.

Хирургические вмешательства непроникающего типа могут быть рекомендованы при ПОУГ I-II стадий. Учитывая ближайшие и отдаленные результаты разработанного хирургического вмешательства – непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока, представленные в предыдущей главе, данная операция рекомендуется в первую очередь пациентам, имеющим повышенный риск рубцевания фильтрационной подушки вследствие длительного закапывания глазных капель, молодого возраста, сопутствующей патологии глазной поверхности. Тем не менее, поскольку хирургическая активация увеосклерального оттока по эффективности, безопасности и воздействию на зрительные функции превосходит непроникающую синустрабекулэктомию с имплантацией коллагенового дренажа, она может считаться методом выбора у всех пациентов с ПОУГ I-II стадий.

В случае если у хирурга возникают сомнения в эффективности хирургической активации увеосклерального оттока, оперативное вмешательство на этапе ушивания поверхностного 253 рального лоскута может быть дополнено наложением регулируемых швов. Эта мера позволяет в раннем послеоперационном периоде наладить субконъюнктивальную фильтрацию с формированием фильтрационной подушки. Однако в первую очередь при повышении ВГД в раннем послеоперационном периоде рекомендуется выполнение ИАГ-лазерной десцеметогониопунктуры. Сказанное относится также к любым оперативным вмешательствам непроникающего типа с формированием субконъюнктивальной фильтрации. При ПОУГ поздних стадий рекомендуется выполнение гипотензивных хирургических вмешательств проникающего типа.

Таким образом, хирургическое лечение пациентов с ПОУГ в соответствии с данным алгоритмом предполагает максимально возможное усиление оттока жидкости из глаза за счет активации увеосклерального пути при уменьшении роли подавления продукции водянистой влаги. Это обеспечивает адекватную

перфузию внутриглазных структур, что позволяет обеспечить лучшую сохранность зрительных функций.

Эффективность предлагаемого алгоритма оценивали 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 ВГД. 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, чье лечение проводилось в соответствии с предлагаемым алгоритмом, контрольную группу – 85 пациентов, у которых целевой уровень ВГД 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 свето-чувствительности сетчатки за период наблюдения, которую оценивали как динамику периметрического индекса MD ($0,51 \pm 0,13$ дБ в основной группе, $1,17 \pm 0,60$ дБ – в контрольной, $t = 9,127$ при $p < 0,001$) – рисунок 105.

Стабилизацию зрительных функций также оценивали при помощи метода Kaplan-Meier (рисунок 106). 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.

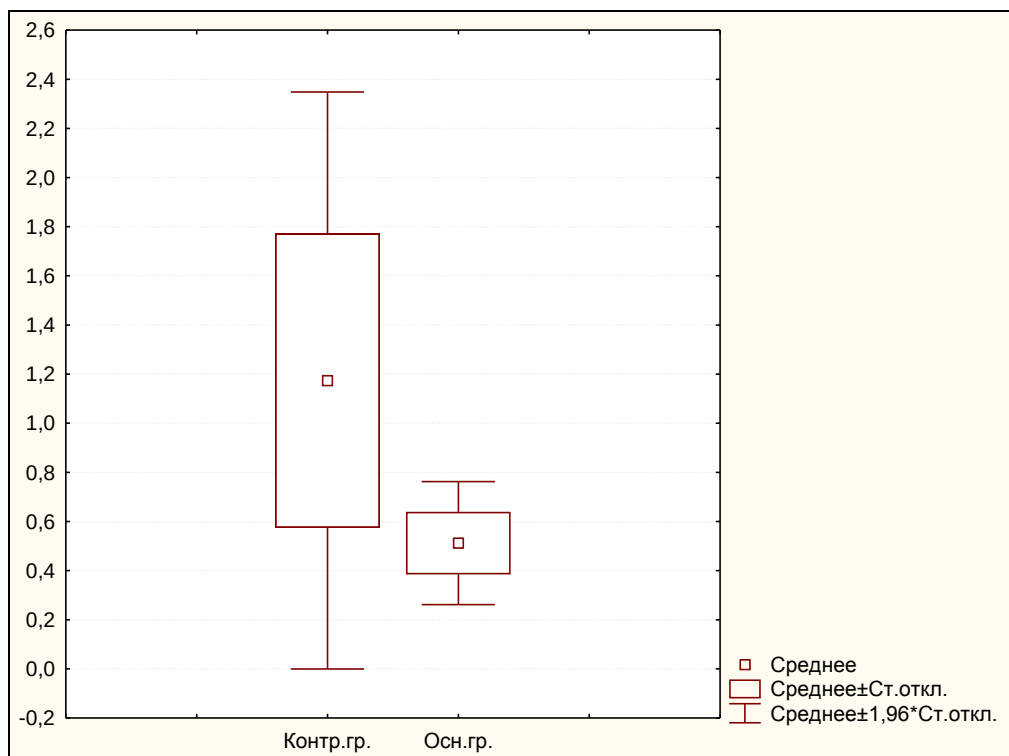


Рисунок 105. Средние величины изменения периметрического индекса MD у пациентов основной и контрольной групп;

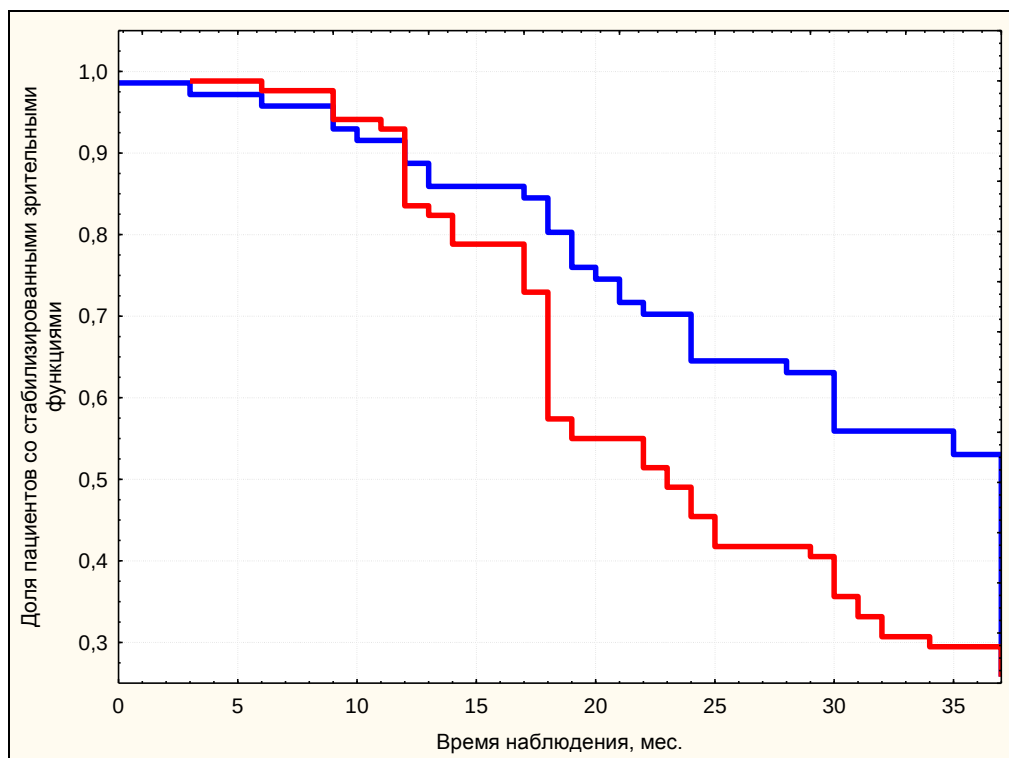


Рисунок 106. Вероятность стабилизации зрительных функций у пациентов основной (голубой) и контрольной (красный) групп

Для оценки эффективности лечения по предложенному алгоритму и в соответствии со стандартными рекомендациями также были рассчитаны ключевые показатели, принятые в доказательной медицине (см. раздел 2.3). Они основываются на построении четырехпольной таблицы сопряженности, позволяющей вычислять относительные показатели и их доверительные интервалы (ДИ) – таблицы 55, 56.

Таблица 55. Количество больных с наличием и отсутствием стабилизации зрительных функций в отдаленные сроки наблюдения, получавших лечение в соответствии с предложенным алгоритмом (основная группа) и в соответствии со стандартными рекомендациями (контрольная группа)

Группы	Исследуемый эффект, отсутствие стабилизации зрительных функций		
	есть	нет	всего
Основная	34 (А)	37 (В)	71 (А + В)
Контрольная	60 (С)	25 (D)	85 (С + D)

Таблица 56. Показатели оценки эффективности проводимого лечения в основной и контрольной группах

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ %	ЧИК %	ОР 95% ДИ	САР 95% ДИ	ЧБНЛ 95% ДИ	ОШ 95% ДИ	χ^2	P
Отсутствие стабилизации зрительных функций								
Основная и контрольная группы	0,479	0,706	0,678 0,513- 0,897	0,227 0,034- 0,420	4 2-29	0,383 0,198- 0,740	7,404	p< 0,01

Как видно из таблиц 55, 56, у пациентов с ПОУГ, получавших лечение в соответствии с предложенным алгоритмом (основная группа) по сравнению с

пациентами, у которых лечение проводили в соответствии со стандартными рекомендациями (контрольная группа) неблагоприятные исходы (отсутствие стабилизации зрительных функций в отдаленные сроки наблюдения (36 месяцев)) отмечены реже ($p < 0,01$): 48 и 71% соответственно.

Относительный риск – 68% при ДИ 51-90%. Снижение абсолютного риска равно 23% при ДИ 3-42%. Это означает, что число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) с использованием предлагаемых нами вмешательств, для того чтобы предупредить неблагоприятный исход у одного больного, равно 4 (ДИ 2-3). Отношение шансов 0,383 при ДИ 0,198-0,740, то есть риск возникновения неблагоприятных исходов меньше в основной группе, чем в контрольной.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал преимущество лечения по предлагаемому алгоритму в сравнении с традиционными рекомендациями.

Также группы сравнивали по количеству полученных за время наблюдения гипотензивных препаратов (в том числе действующих веществ в составе фиксированных комбинаций), которое составило $1,93 \pm 0,57$ в основной группе и $2,42 \pm 0,73$ – в контрольной с высокой статистической значимостью различий ($t = 4,644$ при $p < 0,001$).

Таким образом, у тех пациентов с ПОУГ, лечение которых проводилось в соответствии с предлагаемым алгоритмом, отмечалась лучшая стабилизация зрительных функций, которая достигалась использованием меньшего количества гипотензивных препаратов за счет более раннего принятия решения в пользу лазерного или хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации глаукома является ведущей причиной слепоты и слабосвидения на протяжении последних лет. Высокий уровень инвалидизации, а также растущая заболеваемость определяют актуальность поиска эффективных средств и подходов к лечению данного заболевания. Основным направлением лечения глаукомы на сегодняшний день является снижение ВГД. С позиций патогенеза заболевания, наиболее перспективными являются терапия и хирургия глаукомы, активирующие отток внутриглазной жидкости по естественным путям. Активация увеосклерального пути оттока позволяет избежать значительных перепадов ВГД и прямого попадания внутриглазной жидкости в системный кровоток. Многими исследователями было показано, что роль данного вида оттока при глаукоме существенно возрастает. Несмотря на то, что активация увеосклерального оттока заявляется как механизм действия наиболее эффективных антиглаукомных препаратов и многих хирургических вмешательств, большинством авторов признается, что увеосклеральный отток – явление, полностью не изученное.

Ранее проведенные экспериментальные исследования позволили подробно изучить структуру цилиарной мышцы и интрасклеральные образования, участвующие в оттоке жидкости, однако остальные элементы увеосклерального пути практически не описаны, что препятствует четкому пониманию структурной и функциональной организации данного вида оттока. А это в свою очередь делает невозможной разработку хирургических вмешательств, активирующих работу системы пространств, образующих увеосклеральный путь. Многие современные операции, заявленные как активация увеосклерального оттока, имеют большой объем и используются при вторичной глаукоме или первичной глаукоме поздних стадий. Тем не менее, все чаще возникает потребность в раннем хирургическом лечении глаукомы начальных стадий у молодых пациентов. Поэтому необходимость разработки малотравматичного патогенетически

ориентированного хирургического вмешательства, направленного на активацию увеосклерального оттока, остается актуальной задачей.

Существующие способы измерения увеосклерального оттока, базирующиеся на тонометрии и флюорофотометрии и использующие уравнение Гольдмана, имеют существенную погрешность измерения, связанную с суммированием ошибок методов и допущениями, принятыми в уравнении. Кроме того, флюорофотометрические исследования недоступны в учреждениях здравоохранения и поэтому не могут быть использованы в связи с отсутствием оборудования. Исследования же отечественных ученых подтверждают предпочтительность тонографических методов определения увеосклерального оттока с использованием вакуум-компрессии. Тонография получила широкое распространение в отечественной офтальмологической практике. Метод имеет погрешность, связанную преимущественно с воздействием на биомеханические свойства роговицы в процессе измерения, однако данная погрешность может быть оценена сравнительным способом и не превышает таковой при использовании расчетного метода.

Тем не менее, до настоящего времени не была предложена универсальная, основанная на использовании серийно выпускаемых расходных материалов методика измерения увеосклерального оттока, которая могла бы применяться для диагностики и оценки результатов лечения пациентов с глаукомой. В связи с этим большинство выводов о его активации при использовании гипотензивных препаратов делаются гипотетически на основании косвенных признаков. Так, до сих пор не найдено клинических подтверждений активации увеосклерального оттока препаратами группы альфа₂-адреномиметиков у пациентов с глаукомой. В большинстве случаев, не представляется возможным опеределить, за счет какого вида оттока реализуется мощный гипотензивный эффект аналогов простагландинов, имеющих самое широкое клиническое применение.

Таким образом, на сегодняшний день недостаток знаний об организации увеосклерального пути оттока и отсутствие возможности его измерения в клинической практике не позволяют определить место мероприятий по активации

увеосклерального оттока в системе помощи пациентам с глаукомой, несмотря на многочисленные сведения об их беспрецедентно высокой эффективности. Это определило актуальность настоящей работы.

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.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- изучить в эксперименте особенности строения увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости и сформулировать основные морфо-функциональные принципы его организации;
- усовершенствовать способ клинического измерения увеосклерального оттока и провести его валидацию для использования у здоровых лиц и больных первичной открытоугольной глаукомой;
- провести сравнительную оценку эффективности гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами различных фармакологических групп с точки зрения их воздействия на увеосклеральный отток;
- изучить влияние селективной лазерной трабекулопластики на увеосклеральный отток и зрительные функции в условиях клинической практики;
- 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;
- разработать алгоритм лечения первичной открытоугольной глаукомы, направленный на достижение максимальной сохранности зрительных функций на основе активации увеосклерального оттока и оценить его эффективность.

Для решения указанных задач проведены:

- экспериментальное исследование 36 аутопсированных донорских глаз, включающее перфузию суспензией черной туши в сбалансированном солевом

растворе, микроанатомическую препаровку и последующее гистологическое исследование с использованием методов иммуногисто-химического анализа;

- 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;

- сравнительное исследование 32 здоровых лиц и 57 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой I-III стадий с нормализованным офтальмотонусом с использованием различных способов вакуум-компрессии для измерения увеосклерального оттока (полученный при тонографии в условиях вакуум-компрессии коэффициент легкости оттока обозначали как коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути (C_u), затем рассчитывали увеосклеральный коэффициент K_u , который определяли как отношение C_u к коэффициенту легкости оттока (C), полученному при тонографии без наложения вакуума), а также динамической контурной тонометрии;

- 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, с проведением стандартных диагностических исследований, включающих компьютерную периметрию и ОКТ, а также измерение увеосклерального оттока по предложенной методике;

- когортное наблюдательное исследование 41 пациента (41 глаз) с I-II стадией ПОУГ, которым на фоне проводимой гипотензивной терапии была выполнена селективная лазерная трабекулопластика;

- интервенционное проспективное исследование с неконкурирующей группой сравнения, в котором приняли участие 192 пациента (192 глаза), оперированных по поводу ПОУГ I-III стадий методом непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа (94 пациента, 94 глаза) и предлагаемым в данной работе методом непроникающей

синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока (98 пациентов, 98 глаз);

- когортное наблюдательное исследование 156 пациентов (156 глаз) с I-III стадиями ПОУГ, лечение которых проводили в соответствии с предлагаемым алгоритмом (71 пациент, 71 глаз) и в соответствии со стандартными рекомендациями (85 пациентов, 85 глаз), с использованием стандартного набора диагностических исследований, включающих компьютерную периметрию и ОКТ.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc), SPSS Statistics (IBM) в соответствии с принципами доказательной медицины.

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 изучали распространение частиц туши, введенной в переднюю камеру во время перфузии 5%-ной суспензией черной туши в сбалансированном солевом растворе. Характер распределения частиц красителя свидетельствует о движении жидкости 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, поступая в пространства между пучками цилиарной мышцы.

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 проводили 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. Данную пространственную структуру изучали в эксперименте на изолированных глазах в направленном токе жидкости при помощи ОКТ. Было показано, что обратный ток жидкости (от экватора к лимбу) вызывает подъем супрахориоидальных пластин, что делает невозможным продвижение жидкости кпереди.

Таким образом, экспериментальные исследования позволили выяснить, 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 увеальных трабекул – в пространства между пучками цилиарной мышцы (увеальный тракт), формируя увеальный или увеосклеральный отток. Из цилиарной мышцы жидкость перемещается в супрахориоидальное пространство, где клапанная структура супрахориоидеи

обеспечивает однонаправленное движение от места ее выхода из пространств между пучками цилиарной мышцы до паравазальных пространств склеры в заднем сегменте глаза. Проведенные экспериментальные и морфологические исследования позволили изучить структурную организацию увеосклерального пути оттока, являющуюся основой для разработки способов его активации.

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 TechnolasTM Perfect Vision (Германия), которое обычно применяется для фиксации глазного яблока при вмешательствах с использованием фемтосекундной лазерной установки (FEMTEC® Laser System). 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. 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 кгс/см², 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.

Для оценки информативности предлагаемого в данной работе усовершенствованного способа измерения увеосклерального оттока 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 $36,47 \pm 7,68$ лет. Острота зрения с коррекцией от 0,8 до 1,0, рефракция по данным авторефрактометрии находилась в интервале от -1,0 до +1,0 дптр. Средняя толщина роговицы составила $554,56 \pm 19,55$ мкм. Внутриглазное давление по данным бесконтактной тонометрии находилось в интервале от 11 до 21 мм рт. ст. и в среднем составило $16,22 \pm 2,24$ мм рт. ст. Коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути у здоровых лиц при использовании вакуумного устройства (Cu1) в среднем составил $0,089 \pm 0,029$ мм³/мм рт. ст.×мин, при использовании перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины (Cu2) – $0,093 \pm 0,022$ 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, применяли 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 равнялось 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 ВГД у здоровых лиц, измеренного при тонографии на фоне блокированного при помощи вакуумного устройства синусного оттока (Pu1) составил $31,90 \pm 2,48$ мм рт. ст. и $31,96 \pm 2,43$ – 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 ВГД не прослеживается. На основании этого можно утверждать, что измерения, выполненные обоими способами, хорошо согласуются друг с другом. Значение непараметрического критерия Mann-Whitney также демонстрирует отсутствие значимых различий между группами измерений Pu1 и Pu2 ($U = 505,5$ при $p = 0,93$).

Также для оценки информативности предлагаемого в работе усовершенствованного способа измерения увеосклерального оттока 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 $+1,0$ дптр. Средняя толщина роговицы по данным пахиметрии составила $558,26 \pm 22,86$ мкм. Среднее ВГД по данным бесконтактной 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 равна $-0,001$, что убедительно свидетельствует об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей составляет $0,017$, 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 ВГД, измеренного при тонографии на фоне блокированного при помощи вакуумного устройства синусного оттока (Pu1) в группе пациентов с глаукомой составил $32,91 \pm 2,71$ мм рт.ст. и $32,93 \pm 2,19$ мм рт. ст. – 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 ВГД 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 (по сравнению с оригинальной методикой) у пациентов с ПОУГ.

С целью оценки влияния вакуум-компрессии на биомеханические свойства роговицы проведено измерение ВГД 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 тонометром Pascal).

Выполняли проверку сопоставимости результатов измерения обоими методами до (показатели ДКТ и Po) и после (показатели ДКТ1 и Pu1) наложения вакуума в группе здоровых лиц и в группе пациентов с ПОУГ. Коэффициент корреляции Pearson для показателей ДКТ и Po у здоровых лиц составил 0,317 ($p \leq 0,05$), для показателей ДКТ1 и Pu1 – 0,609 ($p \leq 0,01$). Средняя разность между измерениями ВГД 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 ВГД не прослеживается. Коэффициент корреляции Pearson для показателей ДКТ и Po у пациентов с ПОУГ составил 0,735 ($p \leq 0,01$), для показателей ДКТ1 и Pu1 – 0,820 ($p \leq 0,01$). Средняя разность между измерениями ВГД, выполненными 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 ВГД). Зависимость разности измерений от величины офтальмотонуса не прослеживается ни в одном случае.

На основании всех приведенных расчетов можно констатировать отсутствие существенного воздействия вакуумного устройства Patients Interface Clip, используемого 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.

Гипотензивная терапия ПОУГ остается основным способом ее лечения. В работах последних лет, посвященных оценке результатов медикаментозной терапии глаукомы, отмечается пересмотр приоритетов с гипотензивного эффекта лечения на достижение сохранности зрительных функций. Опыт практической работы показывает, что зачастую даже при достижении целевого уровня ВГД не происходит стабилизации глаукомного процесса. Можно предполагать, что одним из факторов, определяющих 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, обеспечивающего поступательное движение влаги из передней камеры глаза вдоль всего увеального тракта, может способствовать улучшению состояния структур заднего отрезка глаза и поддержанию их функциональной активности. Для проверки этой гипотезы было выполнено измерение увеосклерального оттока у пациентов, имеющих целевое ВГД на фоне терапии препаратами различных фармакологических групп. Также оценивали динамику зрительных функций и морфометрических показателей, позволяющих судить о стабилизации глаукомного процесса.

Сравнительный анализ результатов консервативного лечения выполнен у 189 пациентов (230 глаз), которые в течение двух лет находились под наблюдением с нормализованным офтальмотонусом на фоне различной гипотензивной терапии. Пациенты были объединены в пять групп в зависимости от вида получаемого 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 анализировали в пределах одной стадии глаукомы.

Начальная стадия глаукомы была представлена во всех пяти группах медикаментозной терапии. Между ними не выявили статистически значимых различий по возрасту, центральной остроте зрения с коррекцией, уровню ВГД (значения Н-критерия при использовании теста Kruskal-Wallis составили 2,695, 2,713 и 0,322 соответственно). Статистически значимые межгрупповые различия выявлены по величинам коэффициента легкости оттока С (Н-критерий = 13,850), коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути C_u (Н-критерий = 13,412), увеосклерального коэффициента K_u (Н-критерий = 9,995), характеризующего долю увеосклерального оттока.

Поскольку, по данным ряда авторов, наиболее информативным показателем, характеризующим увеосклеральный отток, является увеосклеральный коэффициент, то межгрупповые различия по данному показателю представляют особенный интерес. Так, в группе терапии латанопростом увеосклеральный коэффициент имел максимальное значение $0,51 \pm 0,13$, минимальное значение отмечено в группах 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 соответствует существующим представлениям о механизме действия препаратов и может свидетельствовать о достаточной информативности представленного показателя.

Межгрупповые различия по величине потери светочувствительности сетчатки, которую оценивали как изменение периметрического индекса MD за период наблюдения, также были статистически значимы (Н-критерий = 14,308), но носили иной характер. Так, наибольшая потеря светочувствительности за период наблюдения отмечена в группе терапии тимололом ($\Delta MD = 0,81 \pm 0,19$ дБ), наименьшая – в группе терапии латанопростом ($\Delta MD = 0,41 \pm 0,29$ дБ). Средняя величина потери светочувствительности в группах терапии бримонидином и фиксированными комбинациями (бринзоламид/тимолол и латанопрост/тимолол) практически не отличалась и составила в среднем 0,48 дБ.

Сходным образом группы распределились по величине изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки. Данный показатель оценивали 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 (Н-критерий = 18,102 по сравнению с Н-критерий = 6,975). Потеря толщины слоя нервных волокон сетчатки как в нижне-височном, так и в верхне-височном отделах 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 наименьшую – 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 отделах 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 ВГД (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 С (Н-критерий = 23,512), коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути C_u (Н-критерий = 23,443), увеосклерального коэффициента K_u (Н-критерий = 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 (Н-критерий = 38,329). Наибольшая потеря светочувствительности, как и при ранней стадии глаукомы, отмечена в группе терапии тимололом ($\Delta MD = 0,72 \pm 0,18$ дБ), наименьшая – в группе терапии латанопростом ($\Delta MD = 0,39 \pm 0,21$ дБ). Средняя величина потери светочувствительности в группах терапии фиксированными комбинациями бринзоламид/тимолол и латанопрост/тимолол составила $0,51 \pm 0,24$ и $0,46 \pm 0,13$ дБ 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 (Н-критерий = 13,509 по сравнению с Н-критерий = 7,936). Потеря толщины слоя нервных волокон сетчатки как в нижне-височном, так и в верхне-височном отделах 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 соответственно.

В далеко зашедшей стадии глаукомы сравнивали три группы препаратов. Статистически значимых различий между ними по возрасту и уровню ВГД не отмечено (значения Н-критерия 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 (Н-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 (Н-критерий = 4,325). Значимость межгрупповых различий по величине потери светочувствительности сетчатки оказалась высокой (Н-критерий = 15,923). Она была наибольшей в группе терапии тимололом ($1,04 \pm 0,4$ дБ), а в группах терапии латанопростом и комбинацией латанопрост/тимолол составила $0,47 \pm 0,32$ и $0,48 \pm 0,05$ дБ соответственно. Изменение толщины слоя нервных волокон сетчатки имело значимые межгрупповые различия только в нижне-височном отделе (Н-критерий = 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 бета-адреноблокатором. Также высокая средняя доля увеосклерального оттока отмечается в группе терапии фиксированной комбинацией аналог простагландина/бета-адреноблокатор. Однако при далеко зашедшей 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 бета-адреноблокатором, 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 изучали в ходе внутригруппового корреляционного анализа. Она выражалась сильной обратной статистически высокосignимой корреляцией между увеосклеральным коэффициентом (K_u) и величиной изменения индекса MD в группе терапии аналогом простагландинов ($r = -0,80$, $p < 0,001$). Корреляционная зависимость 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 $p < 0,001$). Умеренная статистически значимая обратная корреляция между увеосклеральным коэффициентом (K_u) и величиной изменения индекса MD отмечена в группе терапии бримонидином ($r = -0,46$, $p = 0,016$) при и фиксированной комбинацией латанопрост/тимолол ($r = -0,46$ при $p < 0,001$), причем в последней группе статистическая значимость была высокой.

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. Информативность данного показателя, наилучшим образом характеризующего воздействие на увеосклеральный отток, подтвердилась во всех группах, поскольку его зависимость от уровня ВГД либо отсутствовала, либо была существенно ниже, чем для коэффициентов легкости оттока (общего C и по увеосклеральному пути C_u). 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 бета-адреноблокатор, 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.

В последнее время широкое распространение получила селективная лазерная трабекулопластика, которая, по мнению ряда авторов, обеспечивает снижение ВГД за счет активации увеосклерального оттока. Клинических подтверждений такого механизма действия в медицинской литературе до сих пор представлено не было. Тем не менее, 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 проводили в случае недостаточного гипотензивного эффекта медикаментозного лечения. Перед проведением СЛТ пациентам назначали комбинированную терапию, позволившую достичь целевого уровня ВГД. В течение одного месяца после выполнения лазерного вмешательства пациенты возвращались к исходной монотерапии.

Подгруппу 1 составили пациенты, исходно получавшие монотерапию латанопростом 0,005%. Средний уровень ВГД 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 ($T = 6,5$; $p =$

000369). 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 лазерного вмешательства 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 ВГД 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 ВГД 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, селективная лазерная трабекулопластика обладает выраженным гипотензивным эффектом, реализующимся за счет воздействия на отток в целом, не вызывая выраженного усиления увеосклерального оттока. Сравнительный анализ показывает, что по степени своего влияния на увеосклеральный отток СЛТ существенно уступает препаратам аналогов простагландинов. Среднее изменение величины периметрического индекса MD за период наблюдения (2 года) по данным статической компьютерной периметрии составило $0,43 \pm 0,08$ дБ, средняя потеря толщины слоя нервных волокон сетчатки – $5,3 \pm 2,36$ мкм. Эти показатели уступают аналогичным в группе монотерапии простагландинами, однако выглядят предпочтительнее других видов терапии.

Поэтому СЛТ может считаться оптимальным дополнением к терапии простагландинами, обеспечивая в этом случае максимальную сохранность зрительных функций, а также высокие показатели 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 глаукомы, основанная на подавлении продукции водянистой влаги, не может быть признана оптимальной, то вопрос разработки безопасного вмешательства, активирующего увеосклеральный отток, для ранней хирургии глаукомы остается актуальным. На основании полученных в работе экспериментальных данных был предложен способ хирургического лечения открытоугольной глаукомы (патент РФ на изобретение № 2535790 от 27.12.2012 г.), базирующийся на технике непроникающей синустрабекул-эктомии. Главными преимуществами операции являются: непроникающий характер вмешательства, обеспечивающий высокую безопасность и минимальные сроки реабилитации, а также отсутствие субконъюнктивальной фильтрации, т.е. фильтрационной подушечки, что минимизирует 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 супрахориоидального пространства в случае недостаточной сократительной активности цилиарной мышцы;

в) обеспечение герметичности зоны операции, исключаящей фильтрацию жидкости, поступающей из передней камеры, под конъюнктиву. Для упрощения

манипуляций в области трабекулярно-десцеметовой мембраны и сокращения времени хирургического вмешательства, а также повышения его безопасности были разработаны специальные микрохирургические инструменты – шпатель-нож (патент РФ на полезную модель № 146617 от 09.07.2014 г.) и шпатель-расслаиватель (патент РФ на полезную модель № 146618 от 09.07.2014 г.).

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) и при помощи предложенной ранее непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа (94 пациента, 94 глаза). Средний возраст пациентов на момент выполнения хирургического вмешательства $64,21 \pm 7,23$ года. Средний уровень ВГД до операции равнялся $30,07 \pm 2,55$ мм рт. ст. в основной группе и $30,55 \pm 3,22$ мм рт. ст. – в контрольной. В основной группе острота зрения с коррекцией и значение индекса MD до операции в среднем составили $0,69 \pm 0,26$ и $-8,67 \pm 2,94$ дБ, в контрольной – $0,72 \pm 0,31$ и $-8,03 \pm 3,41$ дБ.

До операции в основной группе пациенты применяли в среднем $2,64 \pm 0,72$ гипотензивных препаратов, $2,72 \pm 0,69$ – в контрольной группе. Центральную толщину роговицы определяли однократно, и в среднем она составила $554,36 \pm 23,98$ мкм в основной группе и $550,12 \pm 24,45$ мкм – в контрольной группе. Значимых различий между группами по всем указанным показателям выявлено не было. По данным гониоскопии угол передней камеры был открыт у всех пациентов (II-III и III-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, встречались 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 ВГД.

В раннем послеоперационном периоде желаемый гипотензивный эффект был достигнут у всех пациентов основной и контрольной групп. Средний уровень ВГД при первом осмотре в основной группе составил $10,27 \pm 2,48$ мм рт. ст., в контрольной группе – $8,61 \pm 2,79$ мм рт. ст. В основной группе повышение ВГД в течение первых месяцев после операции происходило более плавно. Так, к 3-месячному сроку средний уровень офтальмотонуса составлял $15,03 \pm 3,91$ мм рт.ст. В дальнейшем он оставался стабильным с незначительными колебаниями от $14,74 \pm 2,68$ до $15,76 \pm 3,03$ мм рт. ст. В контрольной группе, напротив, наиболее резкий подъем офтальмотонуса отмечался в течение первого месяца после оперативного вмешательства. Затем в сроки от 1 до 6 месяцев отмечался некоторый подъем с $15,60 \pm 4,11$ до $16,81 \pm 3,24$ мм рт. ст. Максимальное значение отмечено на сроке 24 месяца после операции – $17,15 \pm 2,74$ мм рт. ст.

В отдаленные сроки наблюдения (30 мес. после операции) у 31,9% пациентов контрольной группы ВГД 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 ВГД 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 ВГД. 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 – $1,01 \pm 0,91$, 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 цифрах 0,72-0,73.

До операции число пациентов, получающих терапию, было приблизительно одинаковым по количеству препаратов в основной и контрольной группах. Через 30 месяцев после операции в основной группе 47 пациентов (48,0%) не получали гипотензивной терапии, в контрольной группе – лишь 33 пациента (35,1%). Число пациентов, получающих один препарат, составило 36 человек (36,7%) в основной и 32 человека (34,0%) – в контрольной группе. Существенно различалось количество пациентов, получающих 2 препарата – 11 (11,2%) в основной и 25 пациентов (26,6%) контрольной группе. Наиболее резкое снижение доли пациентов контрольной группы с компенсацией ВГД без применения дополнительных мер отмечается в сроки 6 месяцев и 12 месяцев после операции. Через 1 год после хирургического вмешательства половине пациентов контрольной группы потребовалось назначение гипотензивных препаратов для достижения целевого уровня ВГД. К концу срока наблюдения (30 месяцев) 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. 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 $0,023 \pm 0,06$

мм³/мм рт. ст.×мин в основной группе и $0,025 \pm 0,07$ мм³/мин/мм рт. ст. – в контрольной группе. Средняя величина коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути – $0,12 \pm 0,05$ мм³/мм рт. ст.×мин в основной и $0,10 \pm 0,05$ мм³/ мм рт. ст.×мин в контрольной группе. Увеосклеральный коэффициент в среднем был равен $0,50 \pm 0,13$ в основной и $0,40 \pm 0,15$ – в контрольной группе. Наиболее значимое снижение зрительных функций у пациентов контрольной группы происходило через 12 и 18 месяцев после оперативного вмешательства. 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, 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.

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 ВГД 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 ОКТ. Стандартное наблюдение включает контроль уровня офтальмотонуса не реже 1 раза в 3 месяца и проведение компьютерной периметрии и ОКТ не реже 1 раза в год. Усиленное наблюдение предполагает повышение кратности проведения указанных исследований как минимум до 3 раз в год.

Главным критерием успеха лечения является отсутствие отрицательной динамики зрительных функций (по данным компьютерной периметрии), а также морфометрических показателей (по данным ОКТ) при условии достижения целевого уровня ВГД, дополнительным критерием является величина увеосклерального коэффициента. На основе полученных в предыдущих разделах результатов можно утверждать, что наиболее благоприятный прогноз в отношении сохранности зрительных функций в группах с высокими значениями увеосклерального коэффициента при условии достижения давления цели. Поскольку это возможно при применении препаратов аналогов простагландинов, их комбинации с СЛТ или в результате хирургической активации увеосклерального оттока, то данным пациентам рекомендуется стандартный вариант наблюдения. Тем пациентам, у которых ВГД нормализовано другими способами, рекомендуется более тщательное наблюдение с увеличением кратности проведения компьютерной периметрии и ОКТ.

Эффективность предлагаемого алгоритма оценивали 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 ВГД. 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, чье лечение проводилось в соответствии с предлагаемым алгоритмом, контрольную группу – 85 пациентов, у которых целевой уровень ВГД 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 ($0,51 \pm 0,13$ дБ в основной группе, $1,17 \pm 0,60$ дБ – в контрольной, $t = 9,127$ при $p < 0,001$), 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 $p < 0,001$). В течение первого года наблюдения доля пациентов со стабилизированными зрительными функциями как в основной, так и в контрольной группах 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, что составило 52%, и у 25 из 85 пациентов контрольной группы, что составило 29%.

Таким образом, у пациентов, получавших лечение глаукомы в соответствии с предлагаемым 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.

4. 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.).

5. 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.)

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

Список сокращений

ВГД – внутриглазное давление

ВГЖ – внутриглазная жидкость

ДКТ – динамическая контурная тонометрия

ИКА – ингибиторы карбоангидразы

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

СЛТ – селективная лазерная трабекулопластика

MD – периметрический индекс

ORA – анализатора биомеханических свойств роговицы – Ocular Response Analyzer (США)

Список литературы

1. Авдеев, Р.В. Заболеваемость и лечение пациентов с глаукомой в Приволжском федеральном округе [Текст] / Р.В. Авдеев // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2014. - № 12. - С. 6-10.
2. Авдеев, Р.В. Основные эпидемиологические показатели глаукомы в Приволжском федеральном округе [Текст] / Р.В. Авдеев // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - № 2. - С. 18-21.
3. Аветисов, С.Э. Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии [Текст] / С.Э. Аветисов, И.А. Бубнова, А.А. Антонов // Бюллетень СО РАМН. - 2009. - № 4. - С. 30-33.
4. Активация увеосклерального оттока при факоэмульсификации катаракты у пациентов с первичной глаукомой [Текст] / Е.А. Калижникова, О.И. Лебедев, Г.М. Козаченко [и др.] // Новости глаукомы. - 2016. - № 1. - С. 104-107.
5. Активация увеосклерального оттока с помощью имплантации дренажа Глаутекс при посттравматической глаукоме [Текст] / А.В. Степанов, Н.Р. Тедеева, К.В. Луговкина [и др.] // Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. науч. материалов. - М. : Офтальмология, 2015. - С. 99.
6. Активизация увеосклерального оттока внутриглазной жидкости при антиглаукоматозных операциях. (Морфологическое исследование) [Текст] / Н.И. Курышева, В.Н. Трубилин, Ю.А. Гусев [и др.] // Съезд офтальмологов России, 8-й : Тез. докл. - М., 2005. - С. 190-191.
7. Алексеев, И.Б. Новая непроникающая операция – экстернализация склерального синуса с увеосклеральным аутодренированием в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / И.Б. Алексеев, Л.К. Мошетова, А.А. Зубкова // ГЛАУКОМА. Журнал НИИ глазных болезней РАМН. - 2012. - № 2. - С. 44-49.
8. Алексеев, И.Б. Пятилетний опыт применения циклодиализа ab interno в качестве антиглаукоматозного компонента в ходе экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ [Текст] / И.Б. Алексеев // Съезд офтальмологов России, 8-й: Тез. докл. - М., 2005. - С. 145.

9. Амбарцумян, К.Г. Сравнительная эффективность простагландинов в монотерапии первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / К.Г. Амбарцумян // Всерос. школа офтальмолога, 13-я: Сб. науч. тр. / под ред. проф. Е.А. Егорова. - М., 2014. - С. 13-17.
10. Амиров, А.Н. Об организации выявления глаукомы в Республике Татарстан [Текст] / А.Н. Амиров // Клиническая офтальмология. - 2005. - № 2. - С. 82-84.
11. Анализ заболеваемости и инвалидности населения г. Уфы первичной глаукомой в 2011-2013гг [Текст] / И.Р. Газизова, А.Ш. Загидуллина, А.Г. Ямлиханов [и др.] // Новости глаукомы. - 2015. - № 1. - С. 97.
12. Анализ первичной инвалидности по глаукоме в Республике Башкортостан [Текст] / М.М. Бикбов, А.Э. Бабушкин, О.И. Оренбуркина [и др.] // Глаукома. - 2011. - № 4. - С. 52-56.
13. Анализ распространенности, заболеваемости и инвалидности вследствие глаукомы в республике Башкортостан [Текст] / А.Э. Бабушкин, О.И. Оренбуркина, Е.Н. Матюхина [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2011. - № 14. - С. 45-48.
14. Анисимова, С.Ю. Динамика коэффициента легкости оттока после непроникающей глубокой склерэктомии с имплантацией нового пористого нерассасываемого дренажа [Текст] / С.Ю. Анисимова // Глаукома. - 2005. - № 3. - С. 53-55.
15. Анисимова, С.Ю. Отдаленные результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием стойкого к биодеструкции коллагенового дренажа [Текст] / С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, И.В. Рогачева // Глаукома. - 2011. - № 2. - С. 28-33.
16. Апостолова, А.С. Особенности первичной инвалидности вследствие болезней органа зрения в Краснодарском крае в динамике за 6 лет [Текст] / А.С. Апостолова // Офтальмологические ведомости. - 2013. - №2. - С. 16-19.

17. Арутюнян, Л.Л. Структурно-функциональные и биомеханические показатели пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при адъювантной терапии 0,15% бримонидином [Текст] / Л.Л. Арутюнян // Национальный журнал Глаукома. - 2014. - № 1. - С. 28-34.
18. Арутюнян, Л.Л. Эффективность применения фиксированной комбинации Дуопрост при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] / Л.Л. Арутюнян // Российский офтальмологический журнал. - 2014. - Т.7, № 3. - С. 86-90.
19. Бабушкин, А.Э. Мониторинг прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы на фоне моно- и комбинированной гипотензивной терапии [Текст] / А.Э. Бабушкин, О.И. Оренбуркина, Е.Н. Матюхина // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2015. - № 12. - С. 10-13.
20. Бабушкин, А.Э. Оптимизация хирургического лечения первичной открытоугольной и вторичной глауком [Текст] / А.Э. Бабушкин, О.И. Оренбуркина // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2014. - № 12. - С. 24-30.
21. Балалин, С.В. Применение травопроста в лечении первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / С.В. Балалин, В.П. Фокин // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2015. - № 12. - С. 13-20.
22. Бачалдин, И.Л. Анализ структуры клинических стадий первичной открытоугольной глаукомы у пациентов, направляемых на лазерное и хирургическое лечение [Текст] / И.Л. Бачалдин, А.В. Поступаев // Новости глаукомы. - 2016. - № 1. - С. 92-94.
23. Бачалдин, И.Л. Клиническое течение первичной открытоугольной глаукомы при различных уровнях стойкой нормализации офтальмотонуса на фоне систематического проведения метаболической терапии [Текст] / И.Л. Бачалдин, Е.Л. Сорокин, В.В. Егоров // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2014. - № 12. - С. 43-47.

- 24.Бессмертный, А.М. Отечественный опыт применения фиксированной комбинации латанопроста и тимолола малеата при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] / А.М. Бессмертный, О.А. Киселева // Клиническая офтальмология. - 2015. - № 3. - С. 149-150.
- 25.Винькова, Г.А. Контроль эффективности лечения первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / Г.А. Винькова, Е.Ю. Опенкова // Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. науч. материалов. - М. : Офтальмология, 2015. - С. 76.
- 26.Влияние селективной лазерной активации трабекулы и терапии латанопростом на цитокиновый статус слезной жидкости у пациентов с оперированной ПОУГ [Текст] / Э.Р. Туманян, Е.С. Иванова, Э.А. Субхангулова [и др.] // Клиническая офтальмология. - 2014. - № 1. - С.42-45.
- 27.Выполнение целевой программы «Ликвидация устранимой слепоты, связанной с глаукомой» [Текст] / В.В. Нероев, О.А. Киселева, Л.В. Якубова [и др.] // Рос. общенац. офтальмологический форум, 5-й: Сб. науч. тр. - М. : Апрель, 2012. - С. 19-26.
- 28.Газизова, И.Р. Мировая статистика глаукомы в диаграммах [Текст] / И.Р. Газизова, Д.М. Ал Немер // Всерос. школа офтальмолога, 13-я: Сб. науч. тр. / под ред. проф. Е.А. Егорова. - М., 2014. - С. 37-39.
- 29.Газизова, И.Р. Эффективность терапии фиксированными комбинациями пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / И.Р. Газизова, С.Р. Зайнуллина, Г.Х. Гумерова // Новости глаукомы. - 2015. - № 1. - С. 98.
- 30.Гайдаржи, Т.П. Динамика коэффициента легкости оттока после ангулярно-супрахориоидального дренирования у больных первичной глаукомой [Текст] / Т.П. Гайдаржи // Запорожский медицинский журнал. - 2014. - № 4. - С. 26-30.

- 31.Гарькавенко, В.В. К вопросу о хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / В.В. Гарькавенко, В.В. Гарькавенко // Материалы XI Междунар. конгр. «ГЛАУКОМА: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия - 2013» : Сб. науч. ст. / под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. - М., 2013. - С. 93-100.
- 32.Гарькавенко, В.В. Первые результаты хирургического лечения глаукомы с применением биodeградирующего дренажа GLAUTEX HI-BI-TECH [Текст] / В.В. Гарькавенко, В.В. Гарькавенко // Материалы XI Междунар. конгр. «ГЛАУКОМА: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия - 2013» : Сб. науч. ст. / под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. - М., 2013. - С. 92-93.
- 33.Глаукома. Нац. руководство [Текст] / под ред. Е.А. Егорова. - М., 2013. - 818 с.
- 34.Гндоян, И.А. Профилактика фиброза путей оттока после синустрабекулэктомии при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) [Текст] / И.А. Гндоян, А.В. Петраевский // Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. науч. материалов. - М. : Офтальмология, 2015. - С. 78.
- 35.Губаренкова, В.С. Аллодренирование как способ активации супрахориоидального пространства при рефрактерной глаукоме (экспериментально-клиническое исследование) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.С. Губаренкова. - М., 2009. - 24 с.
- 36.Гусев, Ю.А. Исследование увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости после антиглаукоматозных операций непроникающего типа [Текст] / Ю.А. Гусев, В.Н. Трубилин, Н.И. Курышева // Съезд офтальмологов России, 8-й: Тез. докл. - М., 2005. - С. 158-159.
- 37.Гусев, Ю.А. Отдаленные результаты непроникающей вискоангулореконструкции с эксплантодренированием супрахориоидального пространства [Текст] / Ю.А. Гусев // Рефракционная хирургия и офтальмология. - 2005. - № 3. - С. 10-14.

38. Даков, Н.С. Селективная лазерная трабекулопластика в дополнение к лекарственной терапии при открытоугольной глаукомы [Текст] / Н.С. Даков, Б.Д. Ангелов // Материалы XI Междунар. конгр. «ГЛАУКОМА: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия - 2013» : Сб. науч. ст. / под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. - М., 2013. - С. 103-113.
39. Диагностика и мониторинг глаукоматозной оптиконеуропатии по данным оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии [Текст] / Т.В. Качан, Л.Н. Марченко, Т.А. Бирич [и др.] // Новости глаукомы. - 2015. - № 1. - С. 118.
40. Динамика корреляционных связей морфологических, биомеханических и функциональных показателей глаукомных глаз в ходе медикаментозного и хирургического лечения [Текст] / С.Ю. Анисимова, С.И. Анисимов, Н.С. Анисимова [и др.] // Новости глаукомы. - 2015. - № 1. - С. 78-82.
41. Дренаж антиглаукоматозный Ксенопласт в непроникающей и проникающей хирургии глаукомы [Текст] / С.Ю. Анисимова, С.И. Анисимов, Е.В. Ларионов [и др.] // Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. науч. материалов. - М. : Офтальмология, 2015. - С. 71.
42. Дугина, А.Е. Раневой процесс и его особенности после хирургии глаукомы [Текст] / А.Е. Дугина // Глаукома. - 2009. - № 2. - С. 67-71.
43. Егоров, А.Е. Сравнительное исследование информативности методик оценки эффективности лечения глаукомной оптической нейропатии [Текст] / А.Е. Егоров, М.А. Гукасян // Всерос. школа офтальмолога, 15-я: Сб. науч. тр. / под ред. проф. Е.А. Егорова. - М., 2015. - С. 17-28.
44. Егоров, А.Е. Фиксированная комбинация дорзоламида и тимолола в лечении пациентов с ПОУГ (обзор литературы) [Текст] / А.Е. Егоров // Клиническая офтальмология. - 2014. - № 1. - С. 30-33.
45. Егоров, Е.А. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола в ряду комбинированных препаратов для лечения глаукомы [Текст] / Е.А. Егоров // Клиническая офтальмология. - 2015. - № 2. - С. 73.

- 46.Егоров, Е.А. Эффективность и безопасность применения Альфагана Р в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / Е.А. Егоров, А.И. Верещагина // Клиническая офтальмология. - 2015. - №3. - С. 123-126.
- 47.Егорова, Э.В. Сравнительная оценка имплантатов нового поколения при проведении микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии [Текст] / Э.В. Егорова, И.Л. Еременко, Е.Е. Козлова // Новости глаукомы. - 2015. - № 1. - С. 112.
- 48.Заболеваемость населения г. Уфы первичной глаукомой в 2011-2013 гг. [Текст] / Н.Х. Шарафутдинова, И.Р. Газизова, А.Ш. Загидуллина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - № 2. - С. 78-81.
- 49.Зальцман, М. Анатомия и гистология человеческого глаза [Текст] / М. Зальцман; пер. с нем. Л.И. Сергиевского. - СПб., 1913. - 44 с.
- 50.Золотарев, А.В. Микрохирургическая анатомия дренажной системы глаза [Текст] / А.В. Золотарев. - Самара, 2009 - 73 с.
- 51.Золотарев, А.В. Непроникающая хирургия первичной открытоугольной глаукомы: гистотопографический подход [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Золотарев. - Самара, 2000. - 32 с.
- 52.Зохан, А.А. Роль мобильного офтальмологического комплекса в диагностике, мониторинге и лечении глаукомы в Самарской области [Текст] / А.А. Зохан // Рефракция-2014: Сб. науч. работ X юбилейной офтальмологической конф. - Самара, 2014. - С. 261-264.
- 53.Зубкова, А.А. Модификация непроникающей глубокой склерэктомии [Текст] / А.А. Зубкова // Съезд офтальмологов России, 9-й: Тез. докл. - М. : Офтальмология, 2010. - С. 151.
- 54.Иванцов, А.О. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей [Текст] / А.О. Иванцов, Д.Е. Мацко // Практическая онкология. - 2011. - № 4. - С. 185-193.

- 55.Изучение концентрации TGF- β 2 в слезе и сыворотке крови у больных открытоугольной глаукомой в динамике хирургического лечения и его роль в избыточном рубцевании после антиглаукомных операций [Текст] / Н.Е. Шевчук, А.Э. Бабушкин, О.И. Оренбургкина [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2015. - № 12. - С. 307-313.
- 56.Иомдина, Е.Н. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения [Текст] / Е.Н. Иомдина, С.М. Бауэр, К.Е. Котляр ; под ред. В.В. Нероева. - М. : Реал Тайм, 2015. - 208 с.
- 57.Исследование клинической эффективности различных дженериков латанопроста 0,005% при их применении в составе комбинированной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / В.Ю. Огородникова, Н.А. Нефедов, Л.А. Александрова [и др.] // Новости глаукомы. - 2015. - № 1. - С. 138.
- 58.Исследование механизма аккомодации глаза человека на основе конечно-элементного моделирования [Текст] / В.П. Пересыпкин, А.В. Золотарев, К.В. Пересыпкин [и др.] // Вестник Самарского государственного аэрокосмического университета им. академика С.П. Королева (национального исследовательского университета). - 2006. - №1. - С. 176-186.
- 59.Исследование увеосклерального оттока внутриглазной жидкости: трудности и перспективы [Текст] / Г.М. Столяров, О.И. Лебедев, А.В. Сатюков [и др.] // Рос. общенац. офтальмологический форум, 4-й: Сб. науч. работ. - М., 2011. - Т. 1. - С. 335-339.
- 60.Калижникова, Е.А. Пути оттока внутриглазной жидкости из глаза: единство и различие [Текст] / Е.А. Калижникова, О.И. Лебедев, Г.М. Столяров // Клиническая офтальмология. - 2014. - № 2. - С. 90-92.
- 61.Канюков, В.Н. Открытоугольная глаукома в городе Оренбурге [Текст] / В.Н. Канюков, Е.Л. Борщук, А.Е. Воронина // Всерос. школа офтальмолога, 12-я: Сб. науч. тр. - М., 2013. - С. 68-74.

62. Канюкова, Ю.В. Селективная лазерная трабекулопластика как метод лечения первичной открытоугольной глаукомы (результаты наблюдения в течение 6 месяцев) [Текст] / Ю.В. Канюкова, О.В. Кадникова // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2015. - № 12. - С. 107-111.
63. Карушин, О.И. Сравнительный анализ хирургических вмешательств по изменению границ полей зрения при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] / О.И. Карушин // ГЛАУКОМА. Журнал НИИ глазных болезней РАМН. - 2013. - № 1. - С. 40-43.
64. Киселева, О.А. Эксплантодренажи в хирургии глаукомы [Текст] / О.А. Киселева, А.Н. Журавлева, Е.А. Сулейман // Новости глаукомы. - 2015. - № 1. - С. 121.
65. Киселева, О.А. Эксплантодренажи в хирургии глаукомы: преимущества и перспективы [Текст] / О.А. Киселева, А.Н. Журавлева, Е.А. Сулейман // Рос. общенац. офтальмологический форум, 7-й: Сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. - М. : Апрель, 2014. - Т. 1. - С. 326-329.
66. Клиническое многоцентровое исследование эффективности трабекулэктомии [Текст] / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, А.С. Басинский [и др.] // Глаукома. - 2013. - № 2. - С. 53-60.
67. Ковеленова, И.В. Первый опыт применения селективной лазерной трабекулопластики в Ульяновской области [Текст] / И.В. Ковеленова, О.А. Борисова, И.Ф. Булгакова // Материалы XI Междунар. конгр. «ГЛАУКОМА: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия - 2013» : Сб. науч. ст. / под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. - М., 2013. - С. 172-175.
68. Колесникова, М.А. Состояние первичной инвалидности по глаукоме в Рязанской области [Текст] / М.А. Колесникова, Д.Р. Бурнашева // Глаукома : теория, тенденции, технологии. - М., 2012. - С. 182-185.
69. Комаровских, Е.Н. Заболеваемость глаукомой населения Амурской области [Текст] / Е.Н. Комаровских, А.С. Выдров // Глаукома. - 2013. - №3. - С. 83-89.

- 70.Корнилаева, Г.Г. Комбинированный циклодиализ с использованием аллотрансплантатов-дренажей в лечении вторичной глаукомы [Текст] / Г.Г. Корнилаева // Офтальмохирургия. - 2002. - № 1. - С. 13-16.
- 71.Коротких, С.А. 30 лет работы Свердловского глаукомного центра [Текст] / С.А. Коротких, Е.Г. Михеева, Л.Я. Яблонская // Глаукома : теория, тенденции, технологии. - М., 2009. - С. 276-279.
- 72.Косых, Н.В. Увеосклеральный отток внутриглазной жидкости при первичной глаукоме [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Косых. - Омск, 1982. - 24 с.
- 73.Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика [Текст] : монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – изд. 2-е, перераб. и доп. –М. : ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 242 с.
- 74.Кремкова, Е.В. Медико-социальные аспекты состояния инвалидности вследствие первичной глаукомы [Текст] / Е.В. Кремкова // Всероссийская школа офтальмолога : Сб. науч. тр. - М., 2007. - С. 135-140.
- 75.Кунин, В.Д. Эффективность длительной диспансеризации больных первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / В.Д. Кунин, А.А. Редид // Глаукома. - 2012. - № 4. - С. 18-23.
- 76.Лапочкин, В.И. Новая операция в лечении рефрактерных глауком – лимбосклерэктомия с клапанным дренированием супрацилиарного пространства [Текст] / В.И. Лапочкин, А.В. Свирин, Е.А. Корчуганова // Вестн. офтальмол. - 2001. - № 1. - С. 9-11.
- 77.Лапочкин, В.И. Техника и результаты новой антиглаукоматозной операции – лимбосклерэктомии с клапанным дренированием супрацилиарного пространства [Текст] / В.И. Лапочкин, А.В. Свирин, Е.А. Корчуганова // Вопросы офтальмологии : Сб. науч. тр. - Красноярск, 2001. - С. 87-89.
- 78.Либман, Е.С. Инвалидность вследствие патологии органа зрения [Текст] / Е.С. Либман // Офтальмология: нац. руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - С. 19-25.

- 79.Либман, Е.С. Медико-социальные проблемы офтальмологии [Текст] / Е.С. Либман // Съезд офтальмологов России, 9-й : Тез. докл. - М., 2010. - С.70-71.
- 80.Лоскутов, И.А. Исследование комбинации дорзоламида и тимолола с точки зрения прогрессирования глаукомы [Текст] / И.А. Лоскутов // Клиническая офтальмология. - 2014. - № 1. - С. 33-39.
- 81.Лумпова, Т.Н. Результаты диспансерного наблюдения первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / Т.Н. Лумпова, Л.Г. Сеннова // Глаукома : проблемы и решения. - М., 2004. - С. 433-435.
- 82.Магнитолазерстимуляция зрительного нерва при лечении первичной открытоугольной далекозашедшей глаукомы с нестабилизированными зрительными функциями [Текст] / А.Н. Гусев, В.Н. Красногорская, Н.А. Рыковская [и др.] // Материалы XI Междунар. конгр. «ГЛАУКОМА: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия - 2013» : Сб. науч. ст. / под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. - М., 2013. - С. 100-103.
- 83.Макашова, Н.В. Ранняя диагностика, особенности клинических проявлений и лечения открытоугольной глаукомы при миопии [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.В. Макашова. - М., 2004. - 32 с.
- 84.Макогон, С.И. Состояние и прогноз заболеваемости глаукомой взрослого населения Алтайского края [Текст] / С.И. Макогон // Национальный журнал глаукома. - 2014. - № 4. - С. 66-71.
- 85.Малеванная, О.А. Данные о распространенности первичной открытоугольной глаукомы среди населения г. Санкт-Петербурга [Текст] / О.А. Малеванная, Е.А. Афонина, Н.Э. Салахова // Глаукома: теория и практика. - СПб., 2012. - С. 143-146.
- 86.Махмутов, В.Ю. Эффективность хирургического лечения глаукомы с органической блокадой угла передней камеры глаза методом субсклеральной иридоциклоретракции в сочетании с глубокой склерэктомией [Текст] / В.Ю. Махмутов, В.Н. Чуриков // Ерошевские чтения: Всерос. науч.-практич. конф. : тез. докл. - Самара, 2002. - С. 98-100.

- 87.Молчанова, Е.В. Новые возможности хирургического лечения запущенных стадий глаукомы [Текст] / Е.В. Молчанова, О.И. Лебедева, Г.М. Козаченко // Глаукома. - 2008. - № 1. - С. 37-41.
- 88.Мошетова, Л.К. Сравнительные результаты экстернализации склерального синуса с увеосклеральным аутодренированием и НГСЭ при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] / Л.К. Мошетова, И.Б. Алексеев, А.А. Зубкова // Глаукома. - 2011. - № 4. - С. 35-38.
- 89.Мулдашев, Э.Р. Осложненная глаукома [Текст] / Э.Р. Мулдашев, Г.Г. Корнилаева, В.У. Галимова. - СПб. : Нева, 2005. - 192 с.
- 90.Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей [Текст] / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 456 с.
- 91.Непроникающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме [Текст] / С.Н. Федоров, В.И. Козлов, Н.Т. Тимошкина [и др.] // Офтальмохирургия. - 1989. - № 3/4. - С. 52-55.
- 92.Нерешенные вопросы диспансеризации больных глаукомой [Текст] / О.А. Киселева, А.М. Бессмертный, Л.В. Якубова [и др.] // Всерос. школа офтальмолога : Сб. науч. тр. - М., 2014. - С. 63-68.
- 93.Нероев, В.В. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации [Текст] / В.В. Нероев, О.А. Киселева, А.М. Бессмертный // Российский офтальмологический журнал. - 2013. - № 3. - С. 4-7.
- 94.Нестеров, А.П. Глаукома [Текст] / А.П. Нестеров. - изд. 2-е перераб. - М.: МИА, 2008. - 360 с.
- 95.Никифорова, Е.Б. Динамика глазной заболеваемости в Самарской области (СО) [Текст] / Е.Б. Никифорова // Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. науч. материалов. - М. : Офтальмология, 2015. - С. 44.

96. Никифорова, Е.Б. Клинико-эпидемиологический анализ динамики глазной заболеваемости и стационарной офтальмологической помощи населению Самарской области за период 2009-2013 гг. [Текст] / Е.Б. Никифорова, А.В. Золотарев // Рос. общенациональный офтальмологический форум, 7-й: Сб. науч. тр. - М. : Апрель, 2014. - С. 621-625.
97. Об эпидемиологических характеристиках, диспансерном наблюдении и лечении больных глаукомой [Текст] / М.М. Бикбов, А.Э. Бабушкин, Е.Н. Матюхина [и др.] // Новости глаукомы. - 2016. - № 1. - С. 94-95.
98. Опыт применения фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / Т.Г. Каменских, Е.Ю. Мышкина, Е.В. Веселова [и др.] // Клиническая офтальмология. - 2014. - № 1. - С. 26-30.
99. Организация помощи больным глаукомой в Самарской области [Текст] / Ф.С. Галеева, Л.М. Габдрахманов, Е.В. Карлова [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2014. - № 12. - С. 95-99.
100. Особенности применения селективной лазерной трабекулопластики при лечении пациентов с первичной смешанной глаукомой [Текст] / Ал.О. Турутина, А.С. Малышев, Ан.О. Турутина [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2015. - № 12. - С. 250-253.
101. Отдаленные результаты лазерного лечения пациентов с первичной смешанной глаукомой [Текст] / Ал.О. Турутина, А.С. Малышев, Ан.О. Турутина [и др.] // Новости глаукомы. - 2016. - № 1. - С. 153-155.
102. Отдаленные результаты селективной лазерной трабекулопластики [Текст] / Ал.О. Турутина, А.С. Малышев, Ан.О. Турутина [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2014. - № 12. - С. 318-320.
103. Отдаленные результаты СЛТ при псевдоэкссфолиативной глаукоме [Текст] / Н.И. Курышева, А.С. Апостолова, Е.О. Шаталова [и др.] // Материалы XI Междунар. конгр. «ГЛАУКОМА: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия - 2013» : Сб. науч. ст. / под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. - М., 2013. - С. 192-196.

104. Отдельные результаты эпидемиологического исследования по глаукоме за 2011 год [Текст] / В.В. Нероев, Р.В. Авдеев, О.А. Киселева [и др.] // Офтальмологические ведомости. - 2014. - № 2. - С. 4-8.
105. Пат. № RU 2348386 С 2 Российская Федерация. Способ непроникающего хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / Ю.Е. Батманов, П.Н. Швец ; Пат. обладатель ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава РФ». - № 2007107474/14. - заявл. 28.02.2007. - опубл. 10.03.2009. - Бюл. № 7. - 5 с.
106. Патофизиологические особенности и преимущества использования нового биологического имплантата ДКА в хирургическом лечении глаукомы [Текст] / С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, И.В. Рогачева [и др.] // Офтальмохирургия. - 2006. - № 4. - С. 10-13.
107. Петров, С.Ю. Ингибиторы Rho-киназы - новые препараты местной гипотензивной терапии глаукомы [Текст] / С.Ю. Петров, Д.М. Сафонова // Национальный журнал глаукома. - 2014. - № 4. - С. 92-100.
108. Петров, С.Ю. Обзор клинического применения бринзоламида в терапии глаукомы и офтальмогипертензии [Текст] / С.Ю. Петров // Глаукома. - 2010. - №1. - С. 72-78.
109. Петров, С.Ю. Ставка на эффективность комбинированной терапии глаукомы [Текст] / С.Ю. Петров // Клиническая офтальмология. - 2015. - № 2. - С. 95.
110. Петров, С.Ю. Эффективность неперфорирующих антиглаукоматозных операций при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Ю. Петров. - М., 2004. - 24 с.
111. Применение селективной лазерной трабекулопластики в лечении первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / Т.В. Фоменко, А.С. Апостолова, В.А. Шипилов [и др.] // Всерос. школа офтальмолога, 15-я: Сб. науч. тр. / под ред. проф. Е.А. Егорова. - М., 2015. - С. 53-57.

112. Применение селективной лазерной трабекулопластики и факоэмульсификации катаракты в лечении первичной открытоугольной глаукомы на фоне псевдоэкссфолиативного синдрома [Текст] / Е.В. Абросимова, В.П. Аксенов, С.В. Балалин [и др.] // Новости глаукомы. - 2016. - № 1. - С. 59-61.
113. Прогнозирование динамики зрительных функций у больных первичной открытоугольной глаукомой в зависимости от стадии заболевания [Текст] / О.В. Соляникова, Е.В. Бердникова, В.Ф. Экгардт [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2015. - № 12. - С. 207-213.
114. Прогрессирующая глаукома – неизбежность или недоработка? [Текст] / В.Н. Алексеев, О.А. Малеванная, Е. Тубаджи [и др.] // ГЛАУКОМА. Журнал НИИ глазных болезней РАМН. - 2012. - № 3. - С. 26-31.
115. Результаты диспансерного наблюдения и поликлинического этапа лечения больных первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / М.М. Бикбов, А.Э. Бабушкин, Л.Х. Мурова [и др.] // Глаукома. - 2012. - № 4. - С. 31-35.
116. Роговичный аллодренаж в лечении рефрактерной глаукомы [Текст] / М.А. Фролов, П.А. Гончар, Кумар Винод [и др.] // Рос. педиатр. офтальмология. - 2009. - № 3. - С. 41-43.
117. Роль одномоментной факоэмульсификации с циклодиализом "ab interno" в лечении больных с катарактой и первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / С.А. Кочергин, И.Б. Алексеев, Л.В. Яшина [и др.] // Клиническая офтальмология. - 2008. - № 3.- С. 104-107.
118. Романова, Т.Б. К вопросу о диспансеризации по глаукоме в свете реформы отечественного здравоохранения [Текст] / Т.Б. Романова, Ж.Ю. Алябьева // Всерос. школа офтальмолога, 13-я: Сб. науч. тр. - М., 2014. - С.86-90.
119. Русина, Е.В. Региональные особенности эпидемиологии глаукомы в Калининградской области [Текст] / Е.В. Русина // Офтальмологические ведомости. - 2012. - № 1. - С. 7-12.

120. Светлова, О.В. Биомеханизм регуляции увеосклерального оттока в глазу человека [Текст] / О.В. Светлова // Офтальмология на рубеже веков: Сб. науч. тр. - СПб., 2001. - С. 207-208.
121. Светлова, О.В. Биомеханическое взаимодействие трабекулярного и увеального путей оттока при начальной стадии открытоугольной глаукомы [Текст] / О.В. Светлова, И.Н. Кошиц, Ю.Р. Яфаи // Вопросы офтальмологии: Сб. науч. тр. - Красноярск, 2001. - С. 83-84.
122. Селективные симпатомиметики в моно- и комбинированной терапии глаукомы [Текст] / В.П. Еричев, И.В. Козлова, А.И. Акопян [и др.] // Национальный журнал Глаукома. - 2015. - № 1. - С. 44-51.
123. Сердюкова, С.А. Изучение вариабельности результатов компьютерной периметрии при открытоугольной глаукоме [Текст] / С.А. Сердюкова, И.Л. Симакова // Рос. общенац. офтальмологический форум, 7-й: Сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. - М. : Апрель, 2014. - Т. 1. - С. 348-353.
124. Скоробогатова, Е.С. Целесообразность двойного компьютерного контроля компенсации глаукомы [Текст] / Е.С. Скоробогатов // Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. науч. материалов. - М. : Офтальмология, 2015. - С. 96.
125. Состояние глаукомной службы в Приволжском федеральном округе [Текст] / В.В. Нероев, Р.В. Авдеев, О.А. Киселева [и др.] // Глаукома на рубеже веков. Материалы Всерос. конгр. - Казань, 2013. - С. 135-140.
126. Состояние эндотелия роговицы после селективной лазерной трабекулопластики [Текст] / Н.И. Курышева, П.К. Рыжков, Е.В. Топольник [и др.] // ГЛАУКОМА. Журнал НИИ глазных болезней РАМН. - 2012. - №2. - С. 36-43.
127. Сравнительный анализ применения дренажных имплантов в хирургии первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / Е.В. Абросимова, А.И. Щава, С.В. Балалин [и др.] // Новости глаукомы. - 2016. - № 1. - С. 57-59.
128. Ставицкая, Т.В. Увеосклеральный отток и его роль в регуляции офтальмотонуса [Текст] / Т.В. Ставицкая // Клиническая офтальмология. - 2000. - № 1. - С. 19-21.

129. Столяров, Г.М. Возможность количественной оценки увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости [Текст] / Г.М. Столяров // Россия молодая: передовые технологии в промышленность! : Материалы IV Всерос. молодеж. науч.-техн. конф. с междунар. участием. - Омск, 2011. - Кн. 2. - С. 260-263.
130. Столяров, Г.М. Дифференцированный подход к назначению местной гипотензивной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.М. Столяров. - Красноярск, 2013. - 27 с.
131. Столяров, Г.М. Метод исследования увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости [Текст] / Г.М. Столяров, О.И. Лебедев, Е.И. Трофимова // Актуальные проблемы офтальмологии: Всерос. науч. конф. молодых ученых, 6-я: Сб. науч. работ. - М., 2011. - С. 233-234.
132. Структурные и функциональные изменения сетчатки и зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] / Н.С. Крячко, О.В. Иванченко, Н.П. Пурескин [и др.] // Материалы XI Междунар. конгр. «ГЛАУКОМА: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия - 2013» : Сб. науч. ст. / под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. - М., 2013. - С. 177-181.
133. Тихомиров, И.В. Расчет параметров перилимбального вакуумного компрессионного кольца для количественной оценки увеосклерального оттока у человека [Текст] / И.В. Тихомиров, Н.В. Тихомирова, Г.М. Столяров // Международный научно-исследовательский журнал.- 2016.- № 4. – С. 127-131.
134. Усанова, Т.В. Значимые факторы риска в формировании признаков инвалидности при глаукоме в Приморском крае [Текст] / Т.В. Усанова, Л.П. Догадова, В.Я. Мельников // Всерос. школа офтальмолога, 13-я: Сб. науч. тр. - М., 2013. - С. 112-114.
135. Федоров, С.Н. Антиглаукоматозная операция - глубокая склерэктомия [Текст] / С.Н. Федоров, Д.И. Иоффе, Т.И. Ронкина // Вестн. офтальмол. - 1982. - № 4. - С. 6-10.

136. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола малеата в лечении пациентов первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / В.П. Еричев, И.В. Козлова, Цзинь Дань [и др.] // Национальный журнал Глаукома. - 2015. - № 1. - С. 37-43.
137. Хирургическое лечение рефрактерных форм открытоугольной глаукомы однокомпонентными дренажными устройствами [Текст] : обзор / В.В. Науменко, Л.И. Балашевич, М.А. Кладко [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2015. - № 12. - С. 155-160.
138. Шахвердян, С.Л. Опыт применения фильтрующего гониоциклодиализа с супрацилиарным коллагенодренированием у больных увеальной глаукомой [Текст] / С.Л. Шахвердян, Л.Н. Колесникова, Ю.Е. Батманов // Вестн. РГМУ. - 2007. - Вып. 5, № 58. - С. 50-55.
139. Швец, П.Н. Синусотомия из супрахориоидального пространства с коллагенодренированием - новая операция в лечении первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / П.Н. Швец, Ю.Е. Батманов, О.С. Фалхут // Вестн. РГМУ. - 2007. - Вып. 4, № 57. - С. 57-60.
140. Шевченко, М.В. Об оптимальном и реальном обеспечении больных глаукомой офтальмогипотензивными средствами [Текст] / М.В. Шевченко // Клиническая офтальмология. - 2004. - № 1. - С. 22-24.
141. Шевченко, М.В. Оптическая когерентная томография в ранней диагностике и мониторинге глаукомы: сравнение информативности морфометрических параметров [Текст] / М.В. Шевченко, А.П. Шахалова, Н.Е. Шугурова // Клиническая офтальмология. - 2013. - № 4. - С. 153-155.
142. Шевченко, М.В. Проблема раннего выявления глаукомы в практическом здравоохранении на современном этапе [Текст] / М.В. Шевченко // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2004. - Спец. вып. Новые технологии микрохирургии глаза. - С. 57-59.

143. Шевченко, М.В. Сравнение информативности морфометрических параметров диска зрительного нерва и сетчатки в ранней диагностике и мониторинге глаукомы [Текст] / М.В. Шевченко, А.П. Шахалова, Н.Е. Шугурова // Материалы XI Междунар. конгр. «ГЛАУКОМА: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия - 2013» : Сб. науч. ст. / под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. - М., 2013. - С. 271-276.
144. Шевчук, Н.Е. К вопросу о роли TGF- β 2 в избыточном рубцевании после антиглаукомных операций [Текст] / Н.Е. Шевчук, А.Э. Бабушкин, Е.Н. Матюхина // Всерос. школа офтальмолога, 13-я: Сб. науч. тр. / под ред. проф. Е.А. Егорова. - М., 2014. - С. 17-22.
145. Шульгина, Н.А. Применение препарата альфаган у пациентов первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / Н.А. Шульгина, Е.В. Рогачева, Н.П. Ходыкина // Материалы XI Междунар. конгр. «ГЛАУКОМА: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия - 2013» : Сб. науч. ст. / под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. - М., 2013. - С. 276-278.
146. Шульгина, Н.А. Эффективность использования препарата альфаган у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / Н.А. Шульгина, Е.В. Рогачева, Н.П. Ходыкина // Всерос. школа офтальмолога, 12-я: Сб. науч. тр. / под ред. проф. Е.А. Егорова. - М., 2013. - С.114-116.
147. Эпидемиология глаукомы в Томской области. Пути совершенствования ранней диагностики и мониторинга больных [Текст] / С.А. Жуйков, Л.Д. Жуйкова, А.А. Фетисов [и др.] // Глаукома: теория, тенденции, технологии. - М., 2012. - С. 123-130.
148. Яблокова, Н.В. Наш опыт применения селективной лазерной трабекулопластики при лечении открытоугольной глаукомы [Текст] / Н.В. Яблокова // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2015. - № 12. - С. 321-325.

149. A Comparison of Resident-performed Argon and Selective Laser Trabeculoplasty in Patients With Open-angle Glaucoma [Text] / E.A. Lowry, D.A. Greninger, T.C. Porco [et al.] // J. Glaucoma. - 2016. - Mar., Vol. 25(3). - P.157-161.
150. A double-masked randomized comparison of the efficacy and safety of unoprostone with timolol and betaxolol in patients with primary open-angle glaucoma including pseudoexfoliation glaucoma or ocular hypertension. 6 month data [Text] / J.P. Nordmann, B. Mertz, N.C. Yannoulis [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2002. - Vol. 133. - P. 1-10.
151. A double-masked, randomized clinical trial comparing latanoprost with unoprostone in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension [Text] / R. Jr. Susanna, J.Jr. Giampani, A.S. Borges [et al.] // Ophthalmology. - 2001. - Vol. 108. - P. 259-263.
152. A major role for the rho-associated coiled coil forming protein kinase in G-protein-mediated Ca^{2+} sensitization through inhibition of myosin phosphatase in rabbit trachea [Text] / K. Iizuka, A. Yoshii, K. Samizo [et al.] // Br. J. Pharmacol. - 1999. - Vol. 128. - P. 925-933.
153. A model to measure lymphatic drainage from the eye [Text] / M. Kim, M.G. Johnston, N. Gupta [et al.] // Exp. Eye Res. - 2011. - Vol. 93. - № 5. - P. 586-591.
154. A novel method for computerized measurement of episcleral venous pressure in humans [Text] / A.J. Sit, N.S. Ekdawi, M. Malihi [et al.] // Exp. Eye Res. - 2011. - Jun., Vol. 92(6). - P. 537-544.
155. [A prospective randomized study of selective laser trabeculoplasty (SLT) as a replacement for medical therapy in primary open-angle glaucoma] [Text] / H. Zhang, Y. Yang, J. Xu [et al.] // Zhonghua Yan KeZaZhi. - 2015. - Feb., Vol. 51(2). - P. 109-114.
156. A randomized control trial to evaluate the effect of adjuvant selective laser trabeculoplasty versus medication alone in primary open-angle glaucoma: preliminary results [Text] / J.W. Lee, C.W. Chan, M.O. Wong [et al.] // Clin. Ophthalmol. - 2014. - Sep., Vol. 25, № 8. - P. 1987-1992.

157. A randomized double-masked crossover study comparing latanoprost 0.005% with unoprostone 0.12% in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension [Text] / T. Aung, P.T. Chew, C.C. Yip [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2001. - Vol. 131. - P. 636-642.
158. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study [Text] / T. Krupin, J.M. Liebmann, D.S. Greenfield [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2011. - Vol. 151(4). - P. 671-681.
159. Abdelrahman, A.M. Noninvasive glaucoma procedures: Current options and future innovations [Text] / A.M. Abdelrahman // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2015/ - Vol. 22. – P. 2-9 .
160. Acott, T.S. Extracellular matrix in the trabecular meshwork [Text] / T.S. Acott, M.J. Kelley // Exp. Eye Res. - 2008. - Vol. 86. - P. 543-561.
161. Acute corneal edema with subsequent thinning and hyperopic shift following selective laser trabeculoplasty [Text] / J.E. Knickelbein, A. Singh, B.E. Flowers [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. - 2014. - Oct., Vol. 40(10). - P. 1731-1735.
162. Acute transient corneal endothelial changes following selective laser trabeculoplasty [Text] / A.J. White, A. Mukherjee, I. Hanspal [et al.] // Clin. Experiment Ophthalmol. - 2013. - Vol. 41. - P. 435-441.
163. Additional reduction in intraocular pressure achieved with latanoprost in normal-tension glaucoma patients previously treated with unoprostone [Text] / M. Enoki, J. Saito, M. Hara [et al.] // Jpn. J. Ophthalmol. - 2006. - Vol. 5. - P. 334-337.
164. Additive effect of unoprostone and latanoprost in patients with elevated intraocular pressure [Text] / T. Aung, P.T. Chew, F.T. Oen [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 2002. - Vol. 86. - P. 75-79.
165. Adler`s Physiology of the eye [Text] / L.A. Levin, S.F.E. Nilsson, J. Ver Hoeve [et al.]. - Ed. 11. - Saunders, 2011. - 848 p.
166. Adverse effects and short-term results after selective laser trabeculoplasty [Text] / M.K. Klamann, A.K. Maier, J. Gonnermann [et al.] // J. Glaucoma. - 2014. - Feb., Vol. 23(2). - P. 105-108.

167. Age-related changes in the anterior segment biometry during accommodation [Text] / Y. Shao, A. Tao, H. Jiang [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2015. - Jun., Vol. 56(6). - P. 3522-3530.
168. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 14. Distinguishing progression of glaucoma from visual field fluctuations [Text] / J. Kim, L.G. Dally, F. Ederer [et al.] // Ophthalmology. - 2004. - Vol. 111, №11. - P. 2109-2116.
169. Aihara, M. Aqueous humor dynamics in mice [Text] / M. Aihara, J.D. Lindsey, R.N. Weinreb // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2003. - Vol. 44, №12. - P. 5168-5173.
170. Aihara, M. Episcleral venous pressure of mouse eye and effect of body position [Text] / M. Aihara, J.D. Lindsey, R.N. Weinreb // Curr. Eye Res. - 2003. - Dec., №27(6). - P. 355-362.
171. Alm, A. Uveoscleral outflow - a review [Text] / A. Alm, S.F. Nilsson // Exp. Eye Res. - 2009. - Vol. 88. - P. 760-768.
172. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity [Text] / C.J. Dong, Y. Guo, P. Agey [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2008. - Vol. 49(10). - P. 4515-4522.
173. An ultrasound biomicroscopy study after deep sclerectomy with supraciliary implant [Text] / J. Loscos, X. Valldeperas, A. Parera [et al.] // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. - 2014. - Nov., Vol. 89(11). - P. 439-446.
174. Analysis of expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human ciliary body after latanoprost [Text] / D.J. Oh, J.L. Martin, A.J. Williams [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2006. - Vol. 47. - P. 953-963.
175. Antigen from the anterior chamber of the eye travels in a soluble form to secondary lymphoid organs via lymphatic and vascular routes [Text] / S. Camelo, J. Kezic, A. Shanley [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2006. - Vol. 47, № 3. - P. 1039-1046.

176. Aqueous Angiography: Real-Time and Physiologic Aqueous Humor Outflow Imaging [Electronic resource] / S. Saraswathy, J.C. Tan, F. Yu [et al.] // PloS. One. - 2016. - Jan. 25 : doi.org/10.1371/journal.pone.0147176. - Access mode : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147176> , free. - Title from screen (reference date: 4.02.16).
177. Aqueous Humor Dynamics and Trabecular Meshwork and Anterior Ciliary Muscle Morphologic Changes with Age in Rhesus Monkeys [Text] / B.T. Gabelt, J. Gottanka, E. Lutjen-Drecoll [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2003. - Vol. 44, № 5. - P. 2118-2125.
178. Aqueous humor dynamics during the day and night in juvenile and adult rabbits [Text] / M. Zhao, J.J. Hejkal [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2010. - Vol. 51(6). - P. 3145-3151.
179. Aqueous humor outflow: dynamics and disease [Text] / R.U. Chowdhury, C.R. Hann, W.D. Stamer [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2015. - May, Vol. 56(5). - P. 2993-3003.
180. Aqueous outflow: segmental and distal flow [Text] / S.S. Swaminathan, D.J. Oh, M.H. Kang [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. - 2014. - Aug., Vol.40(8). - P. 1263-1272.
181. AR-12286 Phase 2A Study Group. Ocular hypotensive effect of the Rho kinase inhibitor AR-12286 in patients with glaucoma and ocular hypertension [Text] / R.D. Williams, G.D. Novack, T. van Haarlem [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2011. - Vol. 152(5). - P. 834-841.
182. Assessment of aqueous humor dynamics in the mouse by a novel method of constant-flow infusion [Text] / J.C. Millar, A.F. Clark [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2011. - Vol. 52(2). - P. 685-694.
183. Augustinus, C.J. The effect of phacoemulsification and combined phaco/glaucoma procedures on the intraocular pressure in open-angle glaucoma. A review of the literature [Text] / C.J. Augustinus, T. Zeyen // Bull. Soc. Belge Ophtalmol. - 2012. - Vol. 320. - P. 51-66.

184. Author response: sufficient evidence for lymphatics in the developing and adult human choroid? [Text] / T. Chan-Ling, M.E. Koina, F. Arfuso [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2015. - Oct., Vol. 56(11). - P. 6711-6713.
185. Ayala, M. Inflammation assessment after selective laser trabeculoplasty (SLT) treatment [Text] / M. Ayala, I. Landau Högebeck, E. Chen // Acta Ophthalmol. - 2011. - Jun., Vol. 89(4). - P. 306-309.
186. Ayala, M. Intraocular pressure reduction after initial failure of selective laser trabeculoplasty (SLT) [Text] / M. Ayala // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 2014. - Feb., Vol. 252(2). - P. 315-320.
187. Bailey, A.K. Ab interno approach to the suprachoroidal space [Text] / A.K. Bailey, S.R.Jr. Sarkisian, S.D. Vold // J. Cataract Refract. Surg. - 2014. - Aug., Vol. 40(8). - P. 1291-1294.
188. Beneyto, P. An experimental approximation to the law of Goldmann: study of the dynamics of the aqueous humor outflow [Text] / P. Beneyto, P.C. Fernandez-Vila, T.M. Perez // Ann. Ophthalmol. Glaucoma. - 2005. - Vol. 27, № 3. - P.160-166.
189. Benos, D.J. The Eye`s Aqueous Humor. Current topics in membranes [Text] / D.J. Benos, S.A. Simon, M.M. Civan. - Ed. 2. - Academic Press, 2008. - Vol. 62. - 512 p.
190. Bhattacharjee, P. Studies on receptor binding and signal transduction pathways of unoprostone isopropyl [Text] / P. Bhattacharjee, C.A. Paterson, C. Percicot // J. Ocul. Pharmacol. Ther. - 2001. - Vol. 17. - P. 433-441.
191. Bimatoprost, latanoprost, and tafluprost induce differential expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases [Text] / H. Yamada, M. Yoneda, M. Gosho [et al.] // BMC Ophthalmol. - 2016. - Mar.8, Vol. 16(1). - P. 26.
192. Bimatoprost, prostamide activity and conventional drainage [Text] / Z. Wan, D.F. Woodward, C.L. Cornell [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2007. - Vol. 48. - P. 4107-4115.

193. Blondeau, P. Diurnal variation of episcleral venous pressure in healthy patients: a pilot study [Text] / P. Blondeau, J.P. Tétrault, C. Papamarkakis // J. Glaucoma. - 2001. - Feb., Vol. 10(1). - P. 18-24.
194. Boussoimmier-Calleja, A. The influence of genetic background on conventional outflow facility in mice [Text] / A. Boussoimmier-Calleja, D.R. Overby // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2013. - Vol. 54(13). - P. 8251-8258.
195. Brandao, L.M. Update on Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) and new implants [Electronic resource] / M.L. Brandao, M.C. Grieshaber // J. Ophthalmol. - 2013(2013), Article ID 705915. - Access mode : <http://www.hindawi.com/journals/joph/2013/705915/>, free. - Title from screen (reference date: 4.12.14).
196. Braunger, B.M. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment [Text] / B.M. Braunger, R. Fuchshofer, E.R. Tamm // Eur. J. Pharm. Biopharm. - 2015. - Sep., Vol. 95(Pt B). - P. 173-181.
197. Brimonidine is neuroprotective against glutamate-induced neurotoxicity, oxidative stress, and hypoxia in purified rat retinal ganglion cells [Text] / K.Y. Lee, M. Nakayama, M. Aihara [et al.] // Molecular Vision. - 2010. - Vol. 16. - P. 246-251.
198. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons [Text] / W.S. Lambert, L. Ruiz, S.D. Crish [et al.] // Molecular. Neurodegeneration. - 2011. - Vol. 13(6). - P. 4.
199. Brubaker, R.F. Goldmann's equation and clinical measures of aqueous dynamics [Text] / R.F. Brubaker // Exp. Eye Res. - 2004. - Vol. 78, № 3. - P. 633-637.
200. Brubaker, R.F. Measurement of uveoscleral outflow in humans [Text] / R.F. Brubaker // J. Glaucoma. - 2001. - Vol. 10, № 5. - P. 45-48.
201. Burk, R.M. Bimatoprost, a novel efficacious ocular hypotensive drug now recognized as a member of a new class of agents called prostamides [Text] / R.M. Burk, D.F. Woodward // Drug Dev. Res. - 2007. - Vol. 68. - P. 147-155.
202. Burke, J. Preclinical evaluation of brimonidine [Text] / J. Burke, M. Schwartz // Surv. Ophthalmol. - 1996. - Vol. 41, Suppl. 1. - P. 9-18.

203. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by Rho-associated protein kinase in hypertension [Text] / M. Uehata, T. Inshizaki, H. Satoh [et al.] // Nature. - 1997. - Vol. 389. - P. 990-994.
204. Caldesmon transgene expression disrupts focal adhesions in HTM cells and increases outflow facility in organ-cultured human and monkey anterior segments [Text] / B.T. Gabelt, Y. Hu, J.L. Vittitow [et al.] // Exp. Eye Res. - 2006. - Vol. 82. - P. 935-944.
205. Călugăru, M. The latest developments in glaucoma therapy using fixed combination products [Text] / M. Călugăru, D. Călugăru // Oftalmologia. - 2011. - Vol. 55. - P. 53-69.
206. Cellular basis for bimatoprost effects on human conventional outflow [Text] / W.D. Stamer, D. Piwnica, T. Jolas [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2010. - Vol. 51. - P. 5176-5181.
207. Challa, P. Rho-kinase inhibitors offer a new approach in the treatment of glaucoma [Text] / P. Challa, J.J. Arnold // Expert Opin. Invest. Drugs. - 2014. - Vol. 23(1). - P. 81-95.
208. Chen, J. Novel ocular antihypertensive compounds in clinical trials [Text] / J. Chen, S.A. Runyan, M.R. Robinson // Clin. Ophthalmol. - 2011. - Vol. 5. - P.667-677.
209. Chen, L. Ocular lymphatics: state-of-art review [Text] / L. Chen // Lymphology. - 2009. - Vol. 42. - P. 66-76.
210. Chiang, T.S. Consensual ocular hypertensive response to prostaglandin E2 [Text] / T.S. Chiang, R.P. Thomas // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1972. - Vol. 11, № 10. - P. 845-849.
211. Ciliary body lymphangiogenesis in uveal melanoma with and without extraocular extension [Text] / A.M. Khan, D.B. Kagan, N. Gupta [et al.] // Ophthalmology. - 2013. - Vol. 120. - P. 306-310.

212. Clinical and morphological evaluation of gold micro shunt after unsuccessful surgical treatment of patients with primary open-angle glaucoma [Text] / M. Rękas, B. Pawlik, B. Grala [et al.] // Eye (Lond.). - 2013. - Oct., Vol. 27(10). - P. 1214-1217.
213. Comparative clinical study of latanoprost and isopropyl unoprostone in Japanese patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension [Text] / H. Tsukamoto, H.K. Mishima, Y. Kitazawa [et al.] // J. Glaucoma. - 2002. - Vol. 11. - P. 497-501.
214. Comparative effects of latanoprost (Xalatan) and unoprostone (Rescula) in patients with open-angle glaucoma and suspected glaucoma [Text] / W.E. Sponsel, G. Paris, Y. Trigo [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2002. - Vol. 134. - P. 552-559.
215. Comparative human aqueous dynamics study between black and white subjects with glaucoma [Text] / L. Beltran-Agullo, P. Alaghband, S. Rashid, J. Gosselin, A. Obi [et al.] // IOVS. - 2011. - Vol. 52, № 13. - P. 9425-9430.
216. Comparison of fluctuations of intraocular pressure before and after selective laser trabeculoplasty in normal-tension glaucoma patients [Text] / N. Tojo, M. Oka, A. Miyakoshi [et al.] // J. Glaucoma. - 2014. - Oct.-Nov., Vol. 23(8). - P.138-143.
217. Comparison of human ocular distribution of bimatoprost and latanoprost [Text] / P. Ichhpujani, L.J. Katz, G. Hollo [et al.] // J. Ocul. Pharmacol. Ther. - 2012. - Vol. 28, № 2. - P. 134-145.
218. Comparison of the efficacy and safety of selective laser trabeculoplasty in cases with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma [Text] / N. Kara, C. Altan, K. Yuksel [et al.] // Kaohsiung J. Med. Sci. - 2013. - Sep., Vol. 29(9). - P. 500-504.
219. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels [Text] / F. Schroedl, A. Kaser-Eichberger, S.L. Schlereth [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2014. - Vol. 55. - P. 6440-6442.
220. Constantin, C. Considerations regarding Goldmann's rheologic equation [Text] / C. Constantin, P.P. Vancea // Oftalmologia. - 2005. - Vol. 49, № 3. - P. 50-53.

221. Contribution of ROCK in contraction of trabecular meshwork: proposed mechanism for regulating aqueous outflow in monkey and human eyes [Text] / E. Nakajima, T. Nakajima, Y. Minagawa [et al.] // J. Pharm. Sci. - 2005. - Vol. 94. - P. 701-708.
222. Corneal changes after a single session of selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma [Text] / J.W. Lee, J.C. Chan, R.T. Chang [et al.] // Eye (Lond). - 2014. - Jan., Vol. 28(1). - P. 47-52.
223. Cyclodialysis ab interno as a surgical approach to intractable glaucoma [Text] / J.F. Jordan, T.S. Dietlein, S. Dinslage, C. Lüke [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 2007. - Vol. 245. - P. 1071-1076.
224. Cytoskeletal involvement in the regulation of aqueous humor outflow [Text] / B. Tian, B. Geiger, D.L. Epstein [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2000. - Vol. 41. - P. 619-623.
225. Decreased intraocular pressure in mice following either pharmacological or genetic inhibition of ROCK [Text] / N.A. Whitlock, B. Harrison, T. Mixon [et al.] // J. Ocul. Pharmacol. Ther. - 2009. - Vol. 25. - P. 187-194.
226. Deep Sclerectomy With a New Nonabsorbable Uveoscleral Implant (Esnoper-Clip): 1-Year Outcomes [Text] / J. Loscos-Arenas, A. Parera-Arranz, P. Romera-Romera [et al.] // J. Glaucoma. - 2015. - Aug., Vol. 24(6). - P.421-425.
227. Deep sclerectomy with supraciliary hema implant (Esnoper® V-2000): results and complications [Text] / J. Loscos, X. Valldeperas, K. Langohr [et al.] // Int. Ophthalmol. - 2015. - Oct., Vol. 35(5). - P. 693-699.
228. Denis, P. Travoprost in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension [Text] / P. Denis, D. Covert, A. Realini // Clin. Ophthalmol. - 2007. - Vol. 1. - P. 11-24.
229. Distribution of galanin receptors in the human eye [Text] / F. Schroedl, A. Kaser-Eichberger, A. Trost [et al.] // Exp. Eye Res. - 2015. - Sep., Vol. 138. - P. 42-51.
230. Diurnal and nocturnal variations in aqueous humor dynamics of patients with ocular hypertension undergoing medical therapy [Text] / V. Gulati, S. Fan, M. Zhao [et al.] // Arch. Ophthalmol. - 2012. - Vol. 130, № 6. - P. 677-684.

231. Doyle, A. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldman applanation tonometry over a wide range of central corneal thickness [Text] / A. Doyle, Y. Lachkar // J. Glaucoma. - 2005. - Vol. 14, № 4. - P. 288-292.
232. Early postoperative safety and surgical outcomes after implantation of a suprachoroidal micro-stent for the treatment of open-angle glaucoma concomitant with cataract surgery [Text] / H. Hoeh, I.I. Ahmed, S. Grisanti [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. - 2013. - Mar., Vol. 39(3). - P. 431-437.
233. Effect of bimatoprost on intraocular pressure in prostaglandin FP receptor knockout mice [Text] / J.C. Crowston, J.D. Lindsey, C.A. Morris [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2004. - Vol. 46. - P. 4571-4577.
234. Effect of circulation on the disposition and ocular tissue distribution of 20 nm nanoparticles after periocular administration [Text] / A.C. Amrite, H.F. Edelhauser, [et al.] // Mol. Vis. - 2008. - Vol. 14. - P. 150-160.
235. Effect of latanoprost on intraocular pressure in mice lacking the prostaglandin FP receptor [Text] / J.C. Crowston, J.D. Lindsey, M. Aihara [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2004. - Vol. 45. - P. 3555-3559.
236. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human trabecular meshwork cells [Text] / D.J. Oh, J.L. Martin, A.J. Williams [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2006. - Vol. 47. - P. 3887-3895.
237. Effect of moxonidine on the uveoscleral outflow: role of alpha2-adrenoceptors or i1 imidazoline receptors [Text] / J. Yang, N. Sun, Q. Xiong [et al.] // Curr. Eye Res. - 2009. - Vol. 34. - P. 287-296.
238. Effect of primary selective laser trabeculoplasty on tonographic outflow facility: a randomised clinical trial [Text] / S. Goyal, L. Beltran-Agullo, S. Rashid [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 2010. - Nov., Vol. 94(11). - P. 1443-1447.
239. [Effectiveness of selective laser trabeculoplasty in patients with insufficient control of intraocular pressure despite maximum tolerated medical therapy] [Text] / C. Hirn, S.A. Zweifel, M. Töteberg-Harms [et al.] // Ophthalmologe. - 2012. - Jul., Vol. 109(7). - P. 683-690.

240. Effects of amosulalol hydrochloride on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in the rabbit eye [Text] / T. Taniguchi, T. Deguchi, T. Ogawa [et al.] // Nihon. Ganka. Gakkai. Zasshi. - 1996. - Vol. 100. - P. 279-283.
241. Effects of Latanoprost and Bimatoprost on the Expression of Molecules Relevant to Ocular Inflow and Outflow Pathways [Electronic resource] / X. Li, F. He, B.T. Gabelt [et al.] // PLoS One. - 2016 Mar., 24 : doi.org/10.1371/journal.pone.0151644. - Access mode: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151644>, free. - Title from screen (reference date: 4.04.16).
242. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways [Text] / R.N. Weinreb, C.B. Toris, B.T. Gabelt [et al.] // Surv. Ophthalmol. - 2002. - Vol. 47, Suppl. 1. - P. 53-64.
243. Effects of protein kinase inhibitor, HA1077, on intraocular pressure and outflow facility in rabbit eyes [Text] / M. Honjo, M. Inatani, N. Kido [et al.] // Arch. Ophthalmol. - 2001. - Vol. 119. - P. 1171-1178.
244. Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on intraocular pressure and outflow facility [Text] / M. Honjo, H. Tanihara, M. Inatani [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2001. - Vol. 42. - P. 137-144.
245. Effects of TGF- β 2 in perfused human eyes [Text] / J. Gottanka, D. Chan, M. Eichhorn [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2004. - Vol. 45. - P. 153-158.
246. Effects of topical administration of Y-39983, a selective rho-associated protein kinase inhibitor, on ocular tissues in rabbits and monkeys [Text] / H. Tokudhige, M. Inatani, S. Nemoto [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2007. - Vol. 48. - P. 3216-3222.
247. Effects of topical nipradilol, a beta blocking agent with alpha blocking and nitroglycerin-like activities, on intraocular pressure and aqueous dynamics in humans [Text] / M. Kanno, M. Araie, K. Tomita [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 2000. - Vol. 84. - P. 293-299.
248. Effects of travoprost on aqueous humor dynamics in patients with elevated intraocular pressure [Text] / C.B. Toris, G. Zhan, S. Fan [et al.] // J. Glaucoma. - 2007. - Vol. 16. - P. 189-195.

249. Efficacy and mechanisms of intraocular pressure reduction with latanoprost and timolol in participants with ocular hypertension: a comparison of 1 and 6 weeks of treatment [Text] / T.V. Johnson, S. Fan, G. Zhan [et al.] // J. Glaucoma. - 2010. - Vol. 19, № 6. - P. 356-364.
250. Efficacy and safety of gold micro shunt implantation to the supraciliary space in patients with glaucoma: a pilot study [Text] / S. Melamed, Ben Simon [et al.] // Arch. Ophthalmol. - 2009. - Vol. 127(3). - P. 264-269.
251. Ekici, F. Current and future of laser therapy in the management of glaucoma [Text] / F. Ekici, M. Waisbourd, L.J. Katz // Open Ophthalmol. J. - 2016. - Vol. 10. - P. 56-67.
252. Enhanced inflow and outflow rates despite lower IOP in bestrophin-2-deficient mice [Text] / Y. Zhang, B.R. Davidson [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2009. - Vol. 50(2). - P. 765-770.
253. Episcleral venous pressure in untreated primary open-angle and normal-tension glaucoma [Text] / J.M. Selbach, K. Posielek, K.P. Steuhl [et al.] // Ophthalmologica. - 2005. - Nov.-Dec., Vol. 219(6). - P. 357-361.
254. Etienne-Manneville, S. Rho GTPases in cell biology [Text] / S. Etienne-Manneville, A. Hall // Nature. - 2002. - Vol. 420. - P. 629-635.
255. Expression of podoplanin and other lymphatic markers in the human anterior eye segment [Text] / K. Birke, E. Lutjen-Drecoll, D. Kerjaschki [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2010. - Vol. 51. - P. 344-354.
256. Expression profile of the matricellular protein osteopontin in primary open-angle glaucoma and the normal human eye [Text] / U.R. Chowdhury, S.Y. Jea, D.J. Oh [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2011. - Vol. 52. - P.6443-6451.
257. Extracellular matrix turnover and outflow resistance [Text] / K.E. Keller, M. Aga, J.M. Bradley [et al.] // Exp. Eye Res. - 2009. - Vol. 88. - P. 676-682.
258. Fisher, C. Immunohistochemistry in diagnosis of soft tissue tumours [Text] / C. Fisher // Histopathology. - 2011. - Vol. 58. - P. 1001-1012.
259. Freedman, J. What is new after 40 years of glaucoma implants [Text] / J. Freedman // J. Glaucoma. - 2010. - Oct.-Nov., Vol. 19(8). - P. 504-508.

260. Fuchshofer, R. Modulation of extracellular matrix turnover in the trabecular meshwork [Text] / R. Fuchshofer, E.R. Tamm // Exp. Eye Res. - 2009. - Vol.88. - P. 683-688.
261. Functional properties of fibronectin in the trabecular meshwork [Text] / J.A. Faralli, M.K. Schwinn, J.M. Gonzalez [et al.] // Exp. Eye Res. - 2009. - Vol.88. - P. 689-693.
262. Glaucoma [Text] / T.M. Shaarawy, M.B. Sherwood, R.A. Hitchings [et al.]. - Ed. 2. - Saunders, 2014. - 1416 p.
263. Greenfield, D.S. Brimonidine: a new $\alpha 2$ -adrenoreceptor agonist for glaucoma treatment [Text] / D.S. Greenfield, J.M. Liebmann, R. Ritch // J. Glaucoma. - 1997. - Vol. 6, № 4. - P. 250-258.
264. Greenfield, D.S. Glaucoma associated with elevated episcleral venous pressure [Text] / D.S. Greenfield // J. Glaucoma. - 2000. - Apr., Vol. 9(2). - P.190-194.
265. H-1152 effects on intraocular pressure and trabecular meshwork morphology of rat eyes [Text] / M. Yu, X. Chen, N. Wang [et al.] // J. Ocul. Pharmacol. Ther. - 2008. - Vol. 24. - P. 373-379.
266. Harms, N.V. Current status of unoprostone for the management of glaucoma and the future of its use in the treatment of retinal disease [Text] / N.V. Harms, C.B. Toris // Expert. Opin. Pharmacother. - 2013. - Vol. 14. - P. 105-113.
267. Harper, D.G. Bringing accommodation into focus: the several discoveries of the ciliary muscle [Text] / D.G. Harper // JAMA Ophthalmol. - 2014. - May, Vol. 132(5). - P. 645-648.
268. Hernandez, M. Retinal ganglion cell neuroprotection in a rat model of glaucoma following brimonidine, latanoprost or combined treatments [Text] / M. Hernandez, J.H. Urcola, E. Vecino // Exp. Eye Res. - 2008. - Vol. 86(5). - P. 798-806.
269. Hommer, A. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03% timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension [Text] / A. Hommer // Eur. J. Ophthalmol. - 2007. - Vol. 17. - P. 53-62.

270. Huisinigh, C. Response: Optical coherence tomography of the suprachoroid after CyPass Micro-Stent implantation for the treatment of open angle glaucoma [Text] / C. Huisinigh, G. McGwin // Br. J. Ophthalmol. - 2014. - Jun., Vol. 98(6). - P. 847.
271. Human transscleral albumin permeability and the effect of topographical location and donor age [Text] / O.A. Anderson, T.L. Jackson [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2008. - Vol. 49(9). - P. 4041-4045.
272. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel “uveolymphatic” outflow pathway [Text] / Y.H. Yücel, M.G. Johnston, T. Ly [et al.] // Exp. Eye Res. - 2009. - Vol. 89, № 5. - P. 810-819.
273. Idikio, H.A. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology: contributions of protein life-cycle, use of evidence-based methods and data normalization on interpretation of immunohistochemical stains [Text] / H.A. Idikio // Int. J. Clin. Exp. Pathol. - 2010. - Vol. 3. - P. 169-176.
274. Idiopathic elevated episcleral venous pressure and open-angle glaucoma [Text] / D.J. Rhee, M. Gupta, M.B. Moncavage [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 2009. - Feb., Vol. 93(2). - P. 231-234.
275. In Vitro and In Vivo Comparison of Two Suprachoroidal Shunts [Text] / J.T. Oatts, Z. Zhang, H. Tseng [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2013. - Aug., Vol. 54(8). - P. 5416-5423.
276. In vivo real-time lymphatic draining using quantum-dot optical imaging in mice [Text] / N. Kosaka, M. Mitsunaga, P.L. Choyke [et al.] // Contrast Media Mol. Imaging. - 2013. - Vol. 8, № 1. - P. 96-100.
277. Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F(2 alpha)-isopropyl ester treatment [Text] / D.D. Gaton, T. Sagara, J.D. Lindsey [et al.] // Arch. Ophthalmol. - 2001. - Vol. 119. - P. 1165-1170.
278. Influence of molecular weight on intracameral dextran movement to the posterior segment of the mouse eye [Text] / A.S. Bernd, M. Aihara, J.D. Lindsey [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2004. - Vol. 45, № 2. - P.480-484.

279. Influence on intraocular pressure of anti-inflammatory treatments after selective laser trabeculoplasty [Text] / S. Champagne, J.L. Anctil, A. Goyette [et al.] // J. Fr. Ophthalmol. - 2015. - Sep., Vol. 38(7). - P. 588-594.
280. Initial clinical experience with the CyPass micro-stent: Safety and surgical outcomes of a novel supraciliary microstent [Text] / H. Hoeh, S.D. Vold, I.K. Ahmed [et al.] // J. Glaucoma. - 2016. - Jan., Vol. 25(1). - P. 106-112.
281. Inoue, T. Rho-associated kinase inhibitors: a novel glaucoma therapy [Text] / T. Inoue, H. Tanihara // Prog. Retin. Eye Res. - 2013. - Vol. 37. - P. 1-12.
282. Intraocular Pressure [Text] / R.N. Weinreb, J.D. Brandt, D. Garway-Heath [et al.]. - Amsterdam : Kugler Publications, 2007. - 125 p.
283. Intraocular pressure and the mechanisms involved in resistance of the aqueous humor flow in the trabecular meshwork outflow pathways [Text] / E.R. Tamm, B.M. Braunger, R. Fuchshofer [et al.] // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. - 2015. - Vol. 134. - P. 301-314.
284. Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in healthy volunteers [Text] / H. Tanihara, M. Inatani, M. Honjo [et al.] // Arch. Ophthalmol. - 2008. - Vol.126. - P. 309-315.
285. Intraocular pressure-lowering efficacy of latanoprost in patients with normal-tension glaucoma or primary open-angle glaucoma [Text] / Y. Tamada, T. Taniguchi, H. Murase [et al.] // J. Ocul. Pharmacol. Ther. - 2001. - Vol. 17. - P. 19-25.
286. Isopropyl unoprostone increases the activities of matrix metallo- proteinases in cultured monkey ciliary muscle cells [Text] / K. Kashiwagi, M. Jin, M. Suzuki [et al.] // J. Glaucoma. - 2001. - Vol. 10. - P. 271-276.
287. Isoprostane 8-epi-prostaglandin F2 alpha decreases lymph capillary pressure in patients with primary lymphedema [Text] / B.R. Amann-Vesti, G. Gitzelmann, R. Koppensteiner [et al.] // J. Vase. Res. - 2003. - Vol. 40, № 1. - P. 77-82.
288. Jacob, K.D. Fluorophotometric measurements of aqueous-humor flow in post-YAG laser iridotomy for acute angle closure [Text] / K.D. Jacob, M. Lat-Luna, P.M. Khu // Philipp J. Ophthalmol. - 2010. - Vol. 35(2). - P. 45-49.

289. Johnson, D.H. Chapter 7. Glaucomatous changes in the trabecular meshwork [Text] / D.H. Johnson, E. Lutjen-Drecoll // Mechanisms of the glaucomas / Ed. by J. Tombran-Tink, C.J. Barnstable, M.B. Shields. - Humana Press, 2008. - 762 p.
290. Johnson, M. Unconventional aqueous humor outflow: A review [Electronic resource] / M. Johnson, J.W. McLaren, D.R. Overby // Exp. Eye Res. - 2016. - Feb. 2. pii: S0014-4835(16)30016-1. - Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26850315>, free. - Title from screen (reference date: 4.02.16).
291. K-115 Clinical Study Group. Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension [Text] / H. Tanihara, T. Inoue, T. Yamamoto [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2013. - Vol. 156(4). - P. 731-736.
292. Kagan, D.B. Mechanisms of selective laser trabeculoplasty: a review [Text] / D.B. Kagan, N.S. Gorfinkel, C.M. Hutnik // Clin. Experiment Ophthalmol. - 2014. - Sep.-Oct., Vol. 42(7). - P. 675-681.
293. Kammer, J.A. Suprachoroidal devices in glaucoma surgery [Text] / J.A. Kammer, K.M. Mundy // Middle East Afr. J. Ophthalmol. - 2015. - Jan.-Mar., Vol. 22(1). - P. 45-52.
294. Katz, L.J. SLT Today: An effective alternative to drops. Laser trabeculoplasty continues to gain favor as a reliable means to reduce intraocular pressure [Electronic resource] / L.J. Katz // Review of ophthalmology. - 2013. - Vol. 9, № 5. - Access mode: <http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/glaucoma/c/42785/>, free. - Title from screen (reference date: 14.11.15).
295. Kaufman, P.L. Enhancing trabecular outflow by disrupting the actin cytoskeleton, increasing uveoscleral outflow with prostaglandins, and understanding the pathophysiology of presbyopia: Interrogating Mother Nature: asking why, asking how, recognizing the signs, following the trail [Text] / P.L. Kaufman // Exp. Eye Res. - 2008. - Jan., Vol. 86(1). - P. 3-17.
296. Kaufmann, C. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry [Text] / C. Kaufmann, L.M. Bachmann, M.A. Thiel // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2004. - Vol. 45, № 9. - P. 3118-3121.

297. Kobayashi, H. A comparison of intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin F2-alpha analogues, latano- prost, and unoprostone isopropyl [Text] / H. Kobayashi, K. Kobayashi, S. Okinami // J. Glaucoma. - 2001. - Vol. 10. - P. 487-492.
298. Kolko, M. Present and new treatment strategies in the management of glaucoma [Text] / M. Kolko // Open Ophthalmol. J. - 2015. - Vol. 9. - P. 89-100.
299. Kóthy, P. Influence of selective laser trabeculoplasty on 24-hour diurnal intraocular pressure fluctuation in primary open-angle glaucoma: a pilot study [Text] / P. Kóthy, M. Tóth, G. Holló // Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging. - 2010. - May-Jun., Vol. 41(3). - P. 342-347.
300. Koucheiki, B. Selective laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma [Text] / B. Koucheiki, H. Hashemi // J. Glaucoma. - 2012. - Jan., Vol. 21(1). - P. 65-70.
301. Krauss, A.H. Update on the mechanism of action of bimatoprost: a review and discussion of new evidence [Text] / A.H. Krauss, D.F. Woodward // Surv. Ophthalmol. - 2004. - Vol. 49. - P. 5-11.
302. Kumar, J. Rho GTPase-mediated cytoskeletal organization in Schlemm's canal cells play a critical role in the regulation of aqueous humor outflow facility [Text] / J. Kumar, D.L. Epstein // J. Cell. Biochem. - 2011. - Vol. 112. - P. 600-606.
303. Larsson, L.I. Aqueous humor flow in normal human eyes treated with brimonidine and timolol, alone and in combination [Text] / L.I. Larsson // Arch. Ophthalmol. - 2001. - Vol. 119. - P. 492-495.
304. Laser trabeculoplasty induces changes in the trabecular meshwork glycoproteome: a pilot study [Text] / A. Amelinckx, M. Castello, E. Arrieta-Quintero [et al.] // J. Proteome Res. - 2009. - Jul., № 8(7). - P. 3727-3736.
305. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial [Text] / D.F. Garway-Heath, D.P. Crabb, C. Bunce [et al.] // Lancet. - 2015. - Vol. 385(9975). - P. 1295-1304.

306. Latanoprost stimulates ocular lymphatic drainage: an in vivo nanotracer study [Text] / A.L.C. Tam, N. Gupta [et al.] // Transl. Vis. Sci. Technol. - 2013. - Vol. 2(5). - P. 3.
307. Lee, A.J. Fixed combination of topical brimonidine 0.2% and timolol 0.5% for glaucoma and uncontrolled intraocular pressure [Text] / A.J. Lee, P. McCluskey // Clin. Ophthalmol. - 2008. - Vol. 2. - P. 545-555.
308. Li, X. Meta-analysis of selective laser trabeculoplasty versus topical medication in the treatment of open-angle glaucoma [Text] / X. Li, W. Wang, X. Zhang // BMC Ophthalmol. - 2015. - Aug., Vol. 19. - P. 105-107.
309. Lindfield, D. Suprachoroidal devices in glaucoma: The past, present, and future of surgery for suprachoroidal drainage [Electronic resource] / D. Lindfield, L.K. Sheng // Cataract Refractive Surgery. - 2013. - Oct. - Access mode : <http://crstodayeurope.com/2013/10/suprachoroidal-devices-in-glaucoma>, free. - Title from screen (reference date: 4.12.14).
310. Lindsey, J.D. Identification of the mouse uveoscleral outflow pathway using fluorescent dextran [Text] / J.D. Lindsey, R.N. Weinreb // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2002. - Vol. 43, № 7. - P. 2201-2205.
311. Longitudinal changes in quality of life and rates of progressive visual field loss in glaucoma patients [Text] / F.A. Medeiros, C.P.B. Gracitelli, E.R. Boer [et al.] // Ophthalmology. - 2015. - Vol. 122, № 2. - P. 293-301.
312. Long-term efficacy of selective laser trabeculoplasty in patients on prostaglandin therapy [Text] / C. Hirn, S. Zehnder, G. Bauer, G.P. Jaggi [et al.] // Klin. Monbl. Augenheilkd. - 2014. - Apr., Vol. 231(4). - P. 351-356.
313. Long-term efficacy of selective laser trabeculoplasty in pseudophakic patients - a "real-life" analysis [Text] / D.J. Lindegger, G.P. Jaggi, G. Bauer [et al.] // Klin. Monbl. Augenheilkd. - 2014. - Apr., Vol. 231(4). - P. 357-362.
314. Long-term outcomes in patients initially responsive to selective laser trabeculoplasty [Text] / V. Patel, E. El Hawy, M. Waisbourd [et al.] // Int. J. Ophthalmol. - 2015. - Oct. 18, № 8(5). - P. 960-964.

315. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota [Text] / M. Malihi, E.R. Moura Filho, D.O. Hodge [et al.] // Ophthalmology. - 2014. - Vol. 121, № 1. - P. 134-141.
316. LYVE-1-positive macrophages are present in normal murine eyes [Text] / H. Xu, M. Chen, D.M. Reid [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2007. - Vol.48, № 5. - P. 2162-2171.
317. Martínez, A. Cost-efficacy analysis of fixed combinations of prostaglandin/prostamide for treating glaucoma [Text] / A. Martínez, J. Slof // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. - 2008. - Vol. 83. - P. 595-600.
318. Martow, E. SLT and adjunctive medical therapy: a prediction rule analysis [Text] / E. Martow, C.M. Hutnik, A. Mao // J. Glaucoma. - 2011. - Apr.-May, Vol. 20(4). - P. 266-270.
319. Masoumpour, M. Current and future techniques in wound healing modulation after glaucoma filtering surgeries [Text] / M. Masoumpour, M.H. Nowroozzadeh, M.R. Razeghinejad // Open Ophthalmol. J. - 2016. - Vol. 10. - P. 68-85.
320. Matricellular proteins in the trabecular meshwork [Text] / D.J. Rhee, R.I. Haddadin, M.H. Kang [et al.] // Exp. Eye Res. - 2009. - Vol. 88. - P. 694-703.
321. McLaren, J.W. Measurement of aqueous humor flow [Text] / J.W. McLaren // Exp. Eye Res. - 2009. - Apr., Vol. 88(4). - P. 641-647.
322. Medical Treatment of Glaucoma: The 7th Consensus report of the World Glaucoma Association [Text] / Ed. by R. Weinreb, J. Liebmann. - Amsterdam: Kugler Publications, 2010. - 309 p.
323. Minckler, D.S. Use of novel devices for control of intraocular pressure [Text] / D.S. Minckler, R.A. Hill // Exp. Eye Res. - 2009. - Apr., Vol. 88(4). - P. 792-798.
324. Modulation of aqueous humor outflow facility by the Rho kinase-specific inhibitor Y-27632 [Text] / P.V. Rao, P.E. Deng, J. Kumar [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2001. - Vol. 42. - P. 1029-1037.
325. Moisseiev, E. The suprachoroidal space: from potential space to a space with potential [Text] / E. Moisseiev, A. Loewenstein, G. Yiu // Clin. Ophthalmol. - 2016. - Vol. 10. - P. 173-178.

326. Monocyte modulation of aqueous outflow and recruitment to the trabecular meshwork following selective laser trabeculoplasty [Text] / J.A. Alvarado, L.J. Katz, S. Trivedi [et al.] // Arch. Ophthalmol. - 2010. - Jun., № 128(6). - P.731-737.
327. Morphological study of the accommodative apparatus in the monkey eye [Text] / M. Hiraoka, K. Inoue, H. Senoo [et al.] // Anat. Rec. (Hoboken). - 2015. - Mar., Vol. 298(3). - P. 630-636.
328. Moster, M. Episcleral venous pressure and glaucoma [Text] / M. Moster, P. Ichhpujani // Journal of Current Glaucoma Practice. - 2009. - Jan.-Apr., Vol. 3(1). - P. 5-8.
329. Myocilin in the trabecular meshwork of eyes with primary open-angle glaucoma [Text] / D.D. Konz, C. Flügel-Koch, A. Ohlmann [et al.] // Graefes Arch Clin. Exp. Ophthalmol. - 2009. - Dec., Vol. 247(12). - P. 1643-1649.
330. Negrini, D. Lymphatic anatomy and biomechanics [Text] / D. Negrini, A. Moriondo // J. Physiol. - 2011. - Vol. 589. - P. 2927-2934.
331. New therapeutic targets for intraocular pressure lowering [Electronic resource] / A. Rocha-Sousa, J. Rodrigues-Araújo, P. Gouveia [et al.] // ISRN Ophthalmol. - Vol. 2013. - Article ID 261386. - Access mode : <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/261386/>, free. - Title from screen (reference date: 4.12.14).
332. Nouri-Mahdavi, K. Measuring rates of structural and functional change in glaucoma [Text] / K. Nouri-Mahdavi, J. Caprioli // Br. J. Ophthalmol. - 2015. - Vol. 99. - P. 893-898.
333. Occurrence of catecholaminergic nerve fibers in the human uveoscleral tissue in conditions of normal and raised intraocular pressure [Text] / C. Cavallotti, N. Pescosolido, M. Artico [et al.] // Int. Ophthalmol. - 2001. - Vol. 24. - P.133-139.
334. Ocklind, A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle: a study on cultured cells and tissue sections [Text] / A. Ocklind // Exp. Eye Res. - 1998. - Vol. 67, № 2. - P. 179-191.
335. Ocular hypotensive efficacy, safety and systemic absorption of AR-12286 ophthalmic solution in normal volunteers [Text] / C. Kopczynski, G.D. Novack, D. Swearingen [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 2013. - Vol. 97(5). - P.567-572.

336. Ogidigben, M.J. Central imidazoline (I(1)) receptors modulate aqueous hydrodynamics [Text] / M.J. Ogidigben, D.E. Potter // Curr. Eye Res. - 2001. - Vol. 22. - P. 358-366.
337. Ong, K. Corneal endothelial abnormalities after selective laser trabeculoplasty (SLT) [Text] / K. Ong, L. Ong, L.B. Ong // J. Glaucoma. - 2015. - Apr.-May, Vol. 24(4). - P. 286-290.
338. Ooi, Y.H. Analysis of α 2-adrenergic receptors and effect of brimonidine on matrix metalloproteinases and their inhibitors in human ciliary body [Text] / Y.H. Ooi, D.J. Oh, D.J. Rhee // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2009. - Vol.50. - P. 4237-4243.
339. Ooi, Y.H. Effect of bimatoprost, latanoprost, and unoprostone on matrix metalloproteinases and their inhibitors in human ciliary body smooth muscle cells [Text] / Y.H. Ooi, D.J. Oh, D.J. Rhee // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2009. - Vol. 50. - P. 5259-5265.
340. Outflow physiology of the mouse eye: pressure dependence and washout [Text] / Y. Lei, D.R. Overby [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2011. - Vol. 52(3). - P. 1865-1871.
341. Patel, S. Glaucoma drainage devices: a review of the past, present, and future [Text] / S. Patel, L.R. Pasquale // Semin. Ophthalmol. - 2010. - Sep.-Nov., Vol. 25(5/6). - P. 265-270.
342. [Pattern laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty for treatment of glaucoma] [Text] / C.E. Barbu, W. Rasche, P. Wiedemann [et al.] // Ophthalmologe. - 2014. - Oct., Vol. 111(10). - P. 948-953.
343. Peng, W. [Meta-analysis of randomized controlled trials comparing selective laser trabeculoplasty with prostaglandin analogue in the primary treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension] [Text] / W. Peng, X. Zhong, M. Yu // Zhonghua Yan KeZaZhi. - 2014. - May, № 50(5). - P. 343-348.
344. Perturbation of hyaluronan synthesis in the trabecular meshwork and the effects on outflow facility [Text] / K.E. Keller, Y.Y. Sun, Y.F. Yang [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2012. - Vol. 53. - P. 4616-4625.

345. Pharmacologic manipulation of conventional outflow facility in ex vivo mouse eyes [Text] / A. Boussommier-Calleja, J Bertrand [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2012. - Vol. 53(9). - P. 5838-5845.
346. Pharmacologica characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost [Text] / D.E. Woodward, A.H. Krauss, J. Chen [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2003. - Vol. 305. - P. 772-785.
347. Pharmacotherapy of intraocular pressure: part I. Parasympathomimetic, sympathomimetic and sympatholytic [Text] / C. Costagliola, R. dell'Omo, M.R. Romano [et al.] // Expert. Opin. Pharmacother. - 2009. - Vol. 10. - P. 2663-2677.
348. Physical factors affecting outflow facility measurements in mice [Text] / A. Boussommier-Calleja, G. Li [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2015. - Vol. 56(13). - P. 8331-8339.
349. Pilocarpine-induced dilation of Schlemm's canal and prevention of lumen collapse at elevated intraocular pressures in living mice visualized by OCT [Text] / G. Li, S. Farsiu, S.J. Chiu [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2014. - Vol. 55(6). - P. 3737-3746.
350. Prasad, N. Improvement of tonographic outflow facility following selective laser trabeculoplasty (SLT) in open angle glaucoma [Text] / N. Prasad, M. Latina // Investigative Ophthalmology & Visual Science May. - 2007. - Vol.48. - P. 3980.
351. Predictors of success in selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma [Text] / J.W. Lee, C.C. Liu, J.C. Chan [et al.] // Medicine (Baltimore). - 2014. - Dec., Vol. 93(28). - P. e236.
352. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010 [Text] / R.R.A. Bourne, J.B. Jonas, S.R. Flaxman [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 2014. - Vol. 98, № 5. - P. 629-638.
353. Prostaglandins increase trabecular meshwork outflow facility in cultured human anterior segments [Text] / C.K. Bahler, K.G. Howell, C.R. Hann [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2008. – Vol. 145. – P. 114-119.

354. Prostanoid EP4 receptor stimulation produces ocular hypotension by a mechanism that does not appear to involve uveoscleral outflow [Text] / D.F. Woodward, S.F. Nilsson, C.B. Toris [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2009. - Vol. 50. - P. 3320-3328.
355. Quantum dots trace lymphatic drainage from the mouse eye [Electronic resource] / A.L. Tam, N. Gupta, Z. Zhang [et al.] // Nanotechnology. - 2011. - Oct. 21, Vol. 22(42). - ID 425101. - Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934199>, free. - Title from screen (reference date: 4.12.15).
356. Randomized clinical trial of latanoprost and unoprostone in patients with elevated intraocular pressure [Text] / H.D. Jampel, J. Bacharach, W.P. Sheu [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2002. - Vol. 134. - P. 863-871.
357. Realini, T. Selective laser trabeculoplasty for the management of open-angle glaucoma in St. Lucia [Text] / T. Realini // JAMA Ophthalmol. - 2013. - Vol.131, № 3. - P. 321-327.
358. Real-life experience study of the safety and efficacy of travoprost 0.004% / timoptol 0.50% fixed combination ophthalmic solution in intraocular pressure control [Text] / C. Olali, G. Malietzis, S. Ahmed [et al.] // Niger. J. Clin. Pract. - 2011. - Vol. 14. - P. 29-33.
359. Reduction of intraocular pressure by topical administration of an inhibitor of the Rho-associated protein kinase [Text] / M. Waki, Y. Yoshida, Y. Oka [et al.] // Curr. Eye Res. - 2001. - Vol. 22. - P. 470-474.
360. Regulation of myosin light chain phosphorylation in the trabecular meshwork: role in aqueous humor outflow facility [Text] / P.V. Rao, P. Deng, Y. Sasaki [et al.] // Exp. Eye Res. - 2005. - Vol. 80. - P. 197-206.
361. Resident-performed selective laser trabeculoplasty in patients with open-angle glaucoma [Text] / D.A. Greninger, E.A. Lowry, T.C. Porco [et al.] // JAMA Ophthalmol. - 2014. - Apr. 1, Vol. 132(4). - P. 403-408.
362. [Results of selective laser trabeculoplasty (SLT) as initial treatment for normal tension glaucoma] [Text] / K. Nitta, K. Sugiyama, Y. Mawatari [et al.] // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. - 2013. - Apr., Vol. 117(4). - P. 335-343.

363. Retrospective analysis of the success and safety of Gold micro shunt implantation in glaucoma [Electronic resource] / A. Hueber, S. Roters, J.F. Jordan [et al.] // BMC Ophthalmology BMC series. - 2013. - 13:35. - DOI: 10.1186/1471-2415-13-35. - Access mode : <http://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2415-13-35> , free. - Title from screen (reference date: 4.02.15).
364. Richter, G.M. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects [Text] / G.M. Richter, A.L. Coleman // Clin. Ophthalmol. - 2016. - Jan. 28, Vol. 10. - P. 189-206.
365. Riento, K. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour [Text] / K. Riento, A.J. Ridley // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. - 2003. - Vol. 4. - P. 446-456.
366. Role of lysophospholipid growth factors in the modulation of aqueous humor outflow facility [Text] / P.S. Mettu, P.F. Deng, U.K. Misra [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2004. - Vol. 45. - P. 2263-2271.
367. Saheb, H. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions [Text] / H. Saheb, I.I. Ahmed // Curr. Opin. Ophthalmol. - 2012. - Mar., Vol. 23(2). - P. 96-104.
368. Saheb, H. Optical coherence tomography of the suprachoroid after CyPass micro-stent implantation for the treatment of open-angle glaucoma [Text] / H. Saheb, T. Ianchulev, I.I. Ahmed // Br. J. Ophthalmol. - 2014. - Vol. 98. - P.19-23.
369. Saito, M. Effects of latanoprost and unoprostone when used alone or in combination for open-angle glaucoma [Text] / M. Saito, R. Takano, S. Shirato // Am. J. Ophthalmol. - 2001. - Vol. 132. - P. 485-490.
370. Samuelson, D. Microanatomy of the anterior uveoscleral outflow pathway in normal and primary open-angle glaucomatous dogs [Text] / D. Samuelson, A. Streit // Vet. Ophthalmol. - 2012. - Vol. 15, (Suppl. 1). - P. 47-53.
371. [Selective Laser Trabeculoplasty in the treatment of chronic open-angle glaucoma: retrospective analysis 12 years after treatment in a cohort of 28 patients] [Text] / A. Giocanti-Aurégan, O. Abitbol, D. Bensmail [et al.] // J. Fr. Ophthalmol. - 2014. - Dec., Vol. 37(10). - P. 812-817.

372. Selective laser trabeculoplasty in treating post-trabeculectomy advanced primary open-angle glaucoma [Text] / H. Zhang, Y. Yang, J. Xu [et al.] // Exp. Ther. Med. - 2016. - Mar., Vol. 11(3). - P. 1090-1094.
373. Shaarawy, T. Glaucoma Surgery: Taking the Sub-Conjunctival Route Middle East Afr [Text] / T. Shaarawy // J. Ophthalmol. - 2015. - Jan.-Mar., Vol. 22(1). - P. 53-58.
374. Sharif, N.A. Human trabecular meshwork cell responses induced by bimatoprost, travoprost, unoprostone, and other FP prostaglandin receptor agonist analogues [Text] / N.A. Sharif, C.R. Kelly, J.Y. Crider // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2003. - Vol. 44. - P. 715-721.
375. Shazly, T.A. Intraocular pressure response to selective laser trabeculoplasty in the first treated eye vs the fellow eye [Text] / T.A. Shazly, M.A. Latina // Arch. Ophthalmol. - 2011. - Jun., Vol. 129(6). - P. 699-702.
376. Shazly, T.A. Long-term safety and efficacy of selective laser trabeculoplasty as primary therapy for the treatment of pseudoexfoliation glaucoma compared with primary open-angle glaucoma [Text] / T.A. Shazly, J. Smith, M.A. Latina // Clin. Ophthalmol. - 2010. - Dec. 16, Vol. 5. - P. 5-10.
377. Shen, J.Y. Intraorbital cerebrospinal fluid outflow and the posterior uveal compartment of the hamster eye [Text] / J.Y. Shen, D.E. Kelly, S. Hyman [et al.] // Cell. Tissue Res. - 1985. - Vol. 240, № 1. - P. 77-87.
378. Sheybani, A. The future of glaucoma surgery [Text] / A. Sheybani // J. Ophthalmic. Vis. Res. - 2015. - Jul.-Sep., Vol. 10(3). - P. 340-341.
379. Sit, A.J. Measurement of episcleral venous pressure [Text] / A.J. Sit, J.W. McLaren // Exp. Eye Res. - 2011. - Sep., Vol. 93(3). - P. 291-298.
380. SLT/Med Study Group. Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial [Text] / L.J. Katz, W.C. Steinmann, A. Kabir [et al.] // J. Glaucoma. - 2012. - Vol. 21. - P.460-468.
381. Spaeth G.L. Indications for surgery [Text] / G.L. Spaeth. - Philadelphia : Saunders, 2003.

382. Specialized podosome- or invadopodia-like structures (PILS) for focal trabecular meshwork extracellular matrix turnover [Text] / M. Aga, J.M. Bradley, K.E. Keller [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2008. - Vol. 49. - P. 5353-5365.
383. Stjernschantz, J. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma [Text] / J. Stjernschantz, A. Alm // Curr. Opin. Ophthalmol. - 1996. - Vol. 7. - P. 11-17.
384. Strain and age effects on aqueous humor dynamics in the mouse [Text] / J.C. Millar, T.N. Phan [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2015. - Vol. 56(10). - P. 5764-5776.
385. Streilein, J.W. Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation [Text] / J.W. Streilein // J. Leuko. Biol. - 2003. - Vol. 74, № 2. - P. 179-185.
386. Studies on the mechanism of action of timolol and on the effects of suppression and redirection of aqueous flow on outflow facility [Text] / J.A. Kiland, B.T. Gabelt, P.L. Kaufman [et al.] // Exp. Eye Res. - 2004. - Vol. 78. - P. 639-651.
387. Sufficient evidence for lymphatics in the developing and adult human choroid? [Text] / L.M. Heindl, A. Kaser-Eichberger [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2015. - Oct., Vol. 56(11). - P. 6709-6710.
388. Sultan, M. Episcleral venous pressure in younger and older subjects in the sitting and supine positions [Text] / M. Sultan, P. Blondeau // J. Glaucoma. - 2003. - Aug., Vol. 12(4). - P. 370-373.
389. Suprachoroidal delivery in a rabbit ex vivo eye model: influence of drug properties, regional differences in delivery, and comparison with intravitreal and intracameral routes [Text] / R.S. Kadam, J. Williams, P. Tyagi [et al.] // Mol. Vis. - 2013. - Vol. 30, № 19. - P. 1198-1210.
390. Supraciliary hema implant in combined deep sclerectomy and phacoemulsification: one year results [Text] / R. Bonilla, J. Loscos, X. Valldeperas [et al.] // Open Ophthalmol. J. - 2012. - Vol. 6. - P. 59-62.

391. [Supraciliary microstent for open-angle glaucoma: clinical results of a prospective multicenter study] [Text] / S. Grisanti, E. Margolina, H. Hoeh [et al.] // Ophthalmologe. - 2014. - Jun., Vol. 111(6). - P. 548-552.
392. Supraciliary micro-stent implantation for open-angle glaucoma failing topical therapy: 1-year results of a multicenter study [Text] / J. García-Feijoo, M. Rau, S. Grisanti [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2015. - Jun., Vol. 159(6). - P. 1075-1081.
393. Supraciliary shunt in refractory glaucoma [Text] / M. Figus, S. Lazzeri [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 2011. - Vol. 95(11). - P. 1537-1541.
394. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma [Text] / M.O. Wong, J.W. Lee, B.N. Choy [et al.] // Surv. Ophthalmol. - 2015. - Jan.-Feb., Vol. 60(1). - P. 36-50.
395. Takahashi, I. Switching to latanoprost monotherapy for 24 weeks in glaucoma patients [Text] / I. Takahashi, M. Tanaka // Eur. J. Ophthalmol. - 2004. - Vol. 14. - P. 401-406.
396. Tamm, E.R. [Functional morphology of the outflow pathways of aqueous humor and their changes in open angle glaucoma] [Text] / E.R. Tamm // Ophthalmologe. - 2013. - Nov., Vol. 110(11). - P. 1026-1035.
397. Tamm, E.R. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects [Text] / E.R. Tamm // Exp. Eye Res. - 2009. - Apr., Vol. 88(4). - P. 648-655.
398. Targeted administration into the suprachoroidal space using a microneedle for drug delivery to the posterior segment of the eye [Text] / S.R. Patel, D.E. Berezovsky, B.E. McCarey [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2012. - Vol. 53, № 8. - P. 4433-4441.
399. Targeting the ER-autophagy system in the trabecular meshwork to treat glaucoma [Text] / A.R. Stothert, S.N. Fontaine, J.J. Sabbagh [et al.] // Exp. Eye Res. - 2016. - Mar., Vol. 144. - P. 38-45.
400. Tektas, O.Y. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma [Text] / O.Y. Tektas, E. Lütjen-Drecoll // Exp. Eye Res. - 2009. - Apr., Vol. 88(4). - P. 769-775.

401. Terminology and Guidelines for Glaucoma [Text] / European Glaucoma Society. - 3rd ed. - Savona : Dogma, 2008. - 183 p.
402. Terminology and Guidelines for Glaucoma [Text] / European Glaucoma Society. - 4th ed. - Savona : PubliComm, 2014. - 195 p.
403. The distribution of antigen in lymphoid tissues following the injection into the anterior chamber of the rat eye [Text] / S. Camelo, A. Shanley, A. Voon [et al.] // The journal of Immunology. - 2004. - Vol. 172. - P. 5388-5395.
404. The Effect of age, accommodation, and refractive error on the adult human eye [Text] / K. Richdale, M.A. Bullimore, L.T. Sinnott [et al.] // Optom Vis. Sci. - 2016. - Jan., Vol. 93(1). - P. 3-11.
405. The effect of selective laser trabeculoplasty on aqueous humor dynamics in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma [Text] / L. Beltran-Agullo, P. Alaghband, A. Obi [et al.] // J. Glaucoma. - 2013. - Dec., Vol. 22(9). - P. 746-749.
406. The effect of substituting latanoprost 0.005% for unoprostone 0.12% [Text] / Y. Otori, H. Tokugawa, H. Morimura [et al.] // Nihon Ganka Gakkai Zasshi. - Japanese. - 2004. - Vol. 108. - P. 207-212.
407. The effect of the H-1152P, a potent Rho-associated coiled coil-formed protein kinase inhibitor, in rabbit normal and ocular hypertensive eyes [Text] / M. Nishio, T. Fukunaga, M. Sugimoto [et al.] // Curr. Eye Res. - 2009. - Vol. 34. - P. 282-286.
408. The effect of the Rho-associated protein kinase inhibitor, HA-1077, in the rabbit ocular hypertension model induced by water loading [Text] / T. Fukunaga, K. Ikesugi, M. Nishio [et al.] // Curr. Eye Res. - 2009. - Vol. 34. - P. 42-47.
409. The effects of prostaglandin analogues on IOP in prostanoid FP-receptor-deficient mice [Text] / T. Ota, M. Aihara, S. Narumiya [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2005. - Vol. 46. - P. 4159-4163.
410. The formation of cortical actin arrays in human trabecular meshwork cells in response to cytoskeletal disruption [Text] / K.C. Murphy, J.T. Morgan, J.A. Wood [et al.] // Exp. Cell. Res. - 2014. - Vol. 328(1). - P. 164-171.

411. The IOP-lowering effects and mechanism of action of tafluprost in prostanoid receptor-deficient mice [Text] / T. Ota, M. Aihara, T. Saeki, S. Narumiya, M. Araie // Br. J. Ophthalmol. - 2007. - Vol. 91. - P. 673-676.
412. The normal human choroid is endowed with a significant number of lymphatic vessel endothelial hyaluronate receptor 1 (LYVE-1)-positive macrophages [Text] / F. Schroedl, A. Brehmer, W.L. Neuhuber [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2008. - Vol. 49. - P. 5222-5229.
413. The novel Rho kinase (ROCK) inhibitor K-115: a new candidate drug for neuroprotective treatment in glaucoma [Text] / K. Yamamoto, K. Maruyama, N. Himori [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2014. - Oct. 2, Vol. 55(11). - P. 7126-7136.
414. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan) [Text] / D.F.Woodward, A.H. Krauss, J. Chen [et al.] // Surv. Ophthalmol. - 2001. - Vol. 45. - P. 5337-5345.
415. The role of the actomyosin system is regulating trabecular fluid outflow [Text] / B. Tian, B.T. Gabelt, B. Geider [et al.] // Exp. Eye Res. - 2009. - Vol.88. - P. 713-717.
416. The structure of the trabecular meshwork, its connections to the ciliary muscle, and the effect of pilocarpine on outflow facility in mice [Text] / D.R. Overby, J. Bertrand, M. Schicht [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2014. - May 15, Vol. 55(6). - P. 3727-3736.
417. Tian, B. Effects of the Rho kinase inhibitor Y-27632 and the phosphatase inhibitor calyculinA on outflow facility in monkeys [Text] / B. Tian, P.L. Kaufman // Exp. Eye Res. - 2005. - Vol. 80. - P. 215-225.
418. Topography of lymphatic markers in human iris and ciliary body [Text] / A. Kaser-Eichberger, F. Schrödl, A. Trost [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2015. - Jul., Vol. 56(8). - P. 4943-4953.
419. Toris, C.B. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertension patients [Text] / C.B. Toris, C.B. Camras, M.E. Yablonski // Am. J. Ophthalmol. - 1999. - Vol. 128. - P. 8-14.

420. Toris, C.B. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction [Text] / C.B. Toris, B.T. Gabelt, P.L. Kaufman // *Surv. Ophthalmol.* - 2008. - Vol. 53. - P. 107-120.
421. Trabecular meshwork gene expression after selective laser trabeculoplasty [Electronic resource] / A. Izzotti, M. Longobardi, C. Cartiglia [et al.] // *Plos. ONE.* - 2011. - Jul., 1 : doi.org/10.1371/journal.pone.0020110. - Access mode : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020110>, free. - Title from screen (reference date: 4.12.14).
422. Trabeculectomy in the 21st century. A multicenter analysis [Text] / J.F. Kirwan, A.J. Lockwood, P. Shah [et al.] // *Ophthalmology.* - 2013. - Vol. 120, № 12. - P. 2532-2539.
423. Tsukamoto, H. Aqueous humor flow in normal human eyes treated with brimonidine and dorzolamide, alone and in combination [Text] / H. Tsukamoto, L.I. Larsson // *Arch. Ophthalmol.* - 2004. - Vol. 122. - P. 190-193.
424. Two-year clinical experience with the CyPass micro-stent: safety and surgical outcomes of a novel supraciliary micro-stent [Text] / H. Höh, S. Grisanti, S. Grisanti [et al.] // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* - 2014. - Apr., Vol. 231(4). - P.377-381.
425. Two-year clinical results after selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma [Text] / J.W. Lee, J.J. Shum, J.C. Chan [et al.] // *Medicine (Baltimore).* - 2015. - Jun., Vol. 94(24). - P. 984.
426. Uveoscleral outflow decreases with age in ocular normotensive humous [Text] / C.B. Toris, M.E. Yablonski, C.B. Camras [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 1996. - Vol. 37. - P. 410.
427. Uveoscleral outflow. Biology and clinical aspects [Text] / A. Alm, P.L. Kaufman, Y. Kitazawa [et al.]. - Barcelona : Mosby-Wolfe Medical Communications, 1998. - 99 p.
428. Viscocanalostomy in Rhesus monkeys [Text] / E.R. Tamm, R.G. Carassa, D.M. Albert [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* - 2004. - Vol. 122. - P. 1826-1838.

429. Waisbourd, M. Selective laser trabeculoplasty as a first-line therapy: a review [Text] / M. Waisbourd, L.J. Katz // Can. J. Ophthalmol. - 2014. - Dec., Vol.49(6). - P. 519-522.
430. Wang, J. Rho/Rho-associated kinase pathway in glaucoma (Review) [Text] / J. Wang, X. Liu, Y. Zhong // Int. J. Oncol. - 2013. - Vol. 43(5). - P. 1357-1367.
431. Wang, S.K. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitors [Text] / S.K. Wang, R.T. Chang // Clin. Ophthalmol. - 2014. - Vol.8. - P. 883-890.
432. Wasyluk, J.T. The hypotensive effect of selective laser trabeculoplasty depending on iridocorneal angle pigmentation in primary open angle glaucoma patients [Text] / J.T. Wasyluk, A. Piekarniak-Woźniak, I. Grabska-Liberek // Arch. Med. Sci. - 2014. - May, Vol. 10(2). - P. 306-308.
433. Wettschureck, N. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology [Text] / N. Wettschureck, S. Offermanns // J. Mol. Med. - 2002. - Vol. 80. - P. 629-638.
434. Wu, Z.Q. Selective laser trabeculoplasty complicated by cystoid macular edema: report of two cases [Text] / Z.Q. Wu, J. Huang, S. Sadda // Eye Sci. - 2012. - Dec., Vol. 27(4). - P. 193-197.
435. Zhang, M. Novel molecular insights into RhoA GTPase-induced resistance to aqueous outflow through the trabecular meshwork [Text] / M. Zhang, R. Maddala, P.V. Rao // Am. J. Physiol. - 2008. - Vol. 295. - P. 1057-1070.