

Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза»

Л.Д. Абышева¹, Р.В. Авдеев², А.С. Александров³, М.У. Арапиев⁴, Н.А. Бакунина⁵, Н.А. Баранова³, А.С. Басинский⁶, А.Ю. Брежнев⁷, И.Р. Газизова⁸, А.Б. Галимова⁹, О.В. Гапонько^{3,10}, В.В. Гарькавенко¹¹, А.М. Гетманова¹², В.В. Городничий³, А.А. Гусаревич¹³, Д.А. Дорофеев¹⁴, С.А. Жаворонков¹⁵, П.Ч. Завадский¹⁶, М.А. Захарова³, А.Б. Захидов¹⁷, О.Г. Зверева^{18,19}, И.Н. Исаков²⁰, У.Р. Каримов²¹, И.В. Кондракова³, А.В. Куроедов^{3,10}, С.Н. Ланин²², Дж.Н. Ловпаче⁴, И.А. Лоскутов²³, Е.В. Молчанова²⁴, З.М. Нагорнова²⁵, О.Н. Онуфрийчук²⁶, С.Ю. Петров²⁷, Ю.И. Рожко²⁸, А.В. Селезнев²⁵, Л.Б. Таштитова¹, А.С. Хохлова²⁹, И.В. Шапошникова³⁰, А.П. Шахалова³¹

¹КазНИИ ГБ, Алматы, Казахстан;

²ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко», Воронеж;

³ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва;

⁴ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца», Москва;

⁵ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва;

⁶ООО «Офтальмологический центр проф. Басинского С.Н.», Орел;

⁷ФГБОУ ВО КГМУ, Курск;

⁸ФГБУ СЗФМИЦ МЗ РФ, Санкт-Петербург;

⁹ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ, Уфа;

¹⁰ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва;

¹¹ГОУ ВПО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск;

¹²ГАУЗ «Брянская областная больница № 1»;

¹³НУЗ «Дорожная клиническая больница» ОАО «РЖД», Междорожный центр микрохирургии глаза, Новосибирск;

¹⁴ГБУЗ ОКБ № 3, Челябинск;

¹⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова», Москва;

¹⁶ИМФУП «Медицинский центр «Новое зрение», Минск, Беларусь;

¹⁷Клиника микрохирургии глаза ЧП «SAIF OPTIMA», Ташкент, Узбекистан;

¹⁸ГАУЗ РКОБ МЗРТ, Казань;

¹⁹ГБОУ ДПО КГМА, Казань;

²⁰АО «НЗРМК им. Н.Е. Крюкова», Новокузнецк;

²¹Сырдарьинская областная офтальмологическая больница, Гулистан, Узбекистан;

²²КГБУЗ ККОКБ им. П.Г. Макарова, Красноярск;

²³Научно-клинический центр ОАО «РЖД», Москва;

²⁴ГБОУ ВПО ГМА, Омск;

²⁵ГБОУ ВПО ИвГМА, Иваново;

²⁶ГБУЗ ДЦ №7 (глазной), Санкт-Петербург;

²⁷ФГБНУ НИИ ГБ, Москва;

²⁸ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ, УО ГомГМУ, Гомель, Беларусь;

²⁹ФГБОУ ВО ТГМУ, Владивосток;

³⁰КОЦ «Хорошее зрение», Кемерово;

³¹ЦАКЗ «Тонус Амарис», Нижний Новгород.

Группа исследователей «Научный авангард» Российского глаукомного общества, 2011–2016®

РЕЗЮМЕ

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

Материал и методы: в итоговый протокол комбинированного аналитического многоцентрового когортного исследования, проведенного в январе – мае 2016 г., были включены данные 530 человек (866 глаз). Основную группу составили 398 пациентов, страдающих ПОУГ, группу сравнения – 132 человека без признаков глаукомного процесса. Офтальмологическое обследование включало измерение внутриглазного давления, исследование морфометрических и функциональных показателей. Специальные пробы и тесты для оценки наличия и степени выраженности ССГ включали определение времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и определение величины суммарной слезопродукции (тест Ширмера), окраску витальным красителем лиссаминовым зеленым, определение индекса патологии поверхности глаз.

Результаты: установлено, что среди лиц, больных глаукомой, в сравнении с показателем в общей популяции, в возрастных группах 51–60, 61–70 и 71–80 лет клинические проявления ССГ встречаются чаще на 9,5%, 27,8% и 5,2% соответственно. Стабильность прероговичной слезной пленки во всех возрастных категориях у больных глаукомой была статистически значимо меньше, чем у лиц из группы сравнения ($p < 0,05$). Результаты теста Ширмера были ниже у глаукомных больных по сравнению с контрольной группой в целом, с достижением статистически значимых различий в возрастных подгруппах 41–50 и 61–70 лет ($p < 0,05$). Частота и выраженность поврежденной эпителии бульбарной конъюнктивы и роговицы, определяемые при использовании лиссаминового зеленого, у лиц на фоне медикаментозной терапии глаукомы были выше ($p < 0,05$). Не установлено корреляции между степенью выраженности проявлений ССГ по результатам «классических» тестов (Ширмера и Норна) и стадией глаукомы. Степень выраженности объективных симптомов ССГ зависит от режима медикаментозной терапии. Наибольшее угнетение показателей слезопродукции и стабильности прероговичной слезной пленки характерно для максимальных режимов (2 и более препаратов), сопровождающихся максимальной кратностью инстилляций в течение суток. Интенсивность жалоб на этапе финального обследования прямо пропорциональна длительности медикаментозной терапии глаукомы.

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

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

Для цитирования: Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза» // ПМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 2. С. 74–82.

ABSTRACT

Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome

Abysheva L.D.¹, Avdeev R.V.², Alexandrov A.S.³, Arapiev M.U.⁴, Bakunina N.A.⁵, Baranova N.A.³, Basinskiy A.S.⁶, Brezhnev A.Yu.⁷, Gazizova I.R.⁸, Galimova A.B.⁹, Gapon'ko O.V.^{3,10}, Gar'kavenko V.V.¹¹, Getmanova A.M.¹², Gorodnichiy V.V.³, Gusarevitch A.A.¹³, Dorofeev D.A.¹⁴, Zhavoronkov S.A.¹⁵, Zavadskiy P.Ch.¹⁶, Zakhharova M.A.³, Zakhidov A.B.¹⁷, Zvereva O.G.^{18,19}, Isakov I.N.²⁰, Karimov U.R.²¹, Kondrakova I.V.³, Kuroyedov A.V.^{3,10}, Lanin S.N.²², Lovpache Dzh.N.⁴, Loskutov I.A.²³, Molchanova E.V.²⁴, Nagornova Z.M.²⁵, Onufriyuchuk O.N.²⁶, Petrov S.Yu.²⁷, Rozhko Yu.I.²⁸, Seleznev A.V.²⁵, Tashtitova L.B.¹, Khohlova A.S.²⁹, Shaposhnikova I.V.³⁰, Shahalova A.P.³¹

¹ Kazakh Scientific Research Institute of Eye Diseases, Almaty, Kazakhstan;

² State Medical Academy named after N.N.Burdenko, Voronezh;

³ Central Military Clinical Hospital named after P.V.Mandryka, Moscow;

⁴ Moscow Scientific Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz;

⁵ City Clinical Hospital №1 named after N.I.Pirogov, Moscow;

⁶ Ophthalmological Center of S.N.Basynskiy, Ltd., Orel;

⁷ State Medical University, Kursk;

⁸ North-West Federal Medical and Research Center, Saint-Petersburg;

⁹ All-Russian Eye and Plastic Surgery Center, Ufa;

¹⁰ Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow;

¹¹ State Medical University named after V.F.Voyno-Yasenetskiy, Krasnoyarsk;

¹² Regional Hospital №1, Bryansk;

¹³ Regional Railway Clinical Hospital, Novosibirsk;

¹⁴ Regional Ophthalmological Clinical Hospital №3, Chelyabinsk;

¹⁵ City Hospital №15 named after O.M.Filatov, Moscow;

¹⁶ Medical Center «New Vision» Minsk, Belarus;

¹⁷ Ophthalmology Medical Center «SAIF-OPTIMA», Tashkent, Uzbekistan;

¹⁸ Regional Clinical Ophthalmological Hospital, Kazan;

¹⁹ State Medical Academy, Kazan;

²⁰ Diagnostic and Treatment Center of «NZRMK named after N.E.Kryukov», Novokuznetsk;

²¹ Regional Ophthalmological Hospital, Gulistan, Uzbekistan;

²² Ophthalmological Clinical Hospital named after P.G.Makarov, Krasnoyarsk;

²³ Russian Railway Clinical and Research Medical Center, Moscow;

²⁴ State Medical Academy, Omsk;

²⁵ State Medical Academy, Ivanovo;

²⁶ Ophthalmic Diagnostic City Center №7, Saint-Petersburg;

²⁷ Scientific and Research State Ophthalmological Institute, Moscow;

²⁸ State Hospital, Gomel, Belarus;

²⁹ Pacific State Medical University, Vladivostok;

³⁰ Medical Clinical Center «Good Vision», Kemerovo; 31 Medical Clinical Center «Tonus Amaris», Nizhny Novgorod.

Research group «Scientific Vanguard» from Russian Glaucoma Society «Scientific vanguard», 2011-2016 ©

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

Patients and methods. The final protocol of combined analytical multicenter cohort study conducted from January to May 2016 included data of 530 persons (866 eyes): 398 patients with POAG and 132 patients without signs of glaucoma. Ophthalmic examination with the aim to verify glaucoma diagnosis in-

cluded tonometry, morphometric analysis (optical coherence tomography), functional visual field loss analysis (Humphrey perimetry). DES diagnostic tests included tear film break-up time test (TBUT), Schirmer's test, lissamine green staining and ocular surface disease index (OSDI) test.

Results. Prevalence of DES among glaucoma patients aged 51-60, 61-70 and 71-80 years was 9,5%, 27,8% and 5,2% respectively higher, than in control groups of the same age. The stability of the preterminal tear film in all age categories in patients with glaucoma was statistically significantly less than in the comparison group ($p < 0.05$). The results of the Schirmer test were lower in glaucoma patients compared with the control group as a whole, with statistically significant differences in age subgroups of 41-50 years and 61-70 years ($p < 0.05$). Frequency and severity of conjunctival and corneal epithelium damage, detected by lissamine green staining, were more expressed in medically treated glaucoma eyes ($p < 0,05$). No correlation was found between the severity of the DES clinical features and glaucoma stage according to the results of the «classic» tests (Schirmer and TBUT). The severity of objective DES symptoms depends on the medical treatment regimen. Significantly lower tear production and tear film stability were associated with the most intensive treatment regimens (combination treatment using 2 and more components) characterized by maximum amount of instillations per day. The intensity of complaints at the stage of the final examination is directly proportional to the duration of drug therapy of glaucoma.

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

Keywords: glaucoma, «dry eye» syndrome, ocular surface disease, treatment regimen.

For citation: Abyshveva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome // *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017. № 2. P. 74–82.

Более 60 млн человек во всем мире страдают от глаукомы, и, согласно прогнозам, эта цифра увеличится почти до 80 млн к 2020 г. [1]. По данным ряда исследований, до 40% больных глаукомой используют более одного лекарственного препарата для достижения компенсации внутриглазного давления (ВГД) [2]. Местная гипотензивная терапия, являющаяся единственной доказанной эффективной стратегией лечения заболевания, нередко ассоциируется с симптомами воспаления, аллергическими реакциями, нарушением стабильности прероговичной слезной пленки и другими разнообразными клиническими проявлениями синдрома «сухого глаза» (ССГ), объединяемыми в настоящее время термином «патология глазной поверхности». В течение последних десятилетий XX в. глаукома и ССГ, негативно влияющие на качество жизни больных, явно вышли за рамки медицинской проблемы и стали рассматриваться как социально-экономические проблемы, что накладывает на специалистов обязательства перед пациентами не только по прогнозированию течения и возможных вариантов исходов данных заболеваний, но и по оценке стоимости их лечения [3, 4]. Сведения о распространенности ССГ среди глаукомных пациентов многочисленны, но весьма неоднородны [5, 6]. Основным фактором развития ССГ у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) считается длительное воздействие на эпителий глазной поверхности и функцию железистых клеток конъюнктивы офтальмогипотензивных глазных капель, при этом отсутствуют убедительные доказательства патогенетической связи непосредственно глаукомного процесса с развитием ССГ [7–9].

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

Материал и методы

В итоговый протокол комбинированного аналитического многоцентрового когортного исследования, проведенного в период с января по май 2016 г. на 31 научно-клинической базе 4 стран (Беларусь, Казахстан, Россия, Узбекистан), были включены данные 530 человек (866 глаз;

женщин – 330, 62,3%, мужчин – 200, 37,3%), что составило 94,3% от общего числа полученных исследователями анкет. Исключенные анкеты содержали ошибки вследствие дублирования данных и неверной трактовки критериев включения/исключения. Основную группу составили 398 пациентов, страдающих ПОУГ, группу сравнения – 132 человека без признаков глаукомного процесса. Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии Google и Microsoft (США) с предварительной кодировкой результатов для исключения нарушения норм действующего законодательства. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием.

Ретроспективный компонент исследования включал изучение анамнеза заболевания от момента установления диагноза. Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Стадия глаукомы на момент первичного диагностирования заболевания устанавливалась по данным медицинской документации (результаты тонометрии, офтальмоскопии и разных видов периметрии). На момент включения в исследование проводилась дополнительная документальная верификация стадии заболевания (согласно действующей классификации глаукомы) с дополнительным измерением уровня ВГД (тонометрия по Маклакову грузом 10 г), исследованием морфометрических и функциональных показателей. Все клинические исследования, подразумевающие измерение офтальмотонуса, на момент включения в исследование проводились в интервале от 9.00 до 12.00. Степень компенсации офтальмотонуса была рассчитана согласно официальным рекомендациям Российского глаукомного общества, в которых приведены оптимальные характеристики верхних границ офтальмотонуса у больных глаукомой на фоне лечения [10, 11].

Специальные пробы и тесты для оценки наличия и степени выраженности ССГ включали определение времени разрыва слезной пленки (ВРСП) (проба Норна) и определение величины суммарной слезопродукции (тест Ширмера), окраску витальным красителем лиссаминовым зеленым (с оценкой по шкале Oxford), определение индекса па-

тологии поверхности глаз (Ocular Surface Disease Index, OSDI). Инвазивные исследования глазной поверхности проводились в течение одного исследования, с интервалами от 15 мин и более.

Критерии включения в основную группу: пациенты европеоидной расы с начальной, развитой или далеко зашедшей стадиями ПОУГ, с длительностью заболевания не менее 6 мес. на момент финального осмотра; возраст пациентов – от 40 до 89 лет; клиническая рефракция – $\pm 6,0$ диоптрий, астигматизм – $\pm 3,0$ диоптрии. На момент финального обследования пациенты могли получать любую антиглаукомную гипотензивную терапию или не получать ее по причине удачно выполненной антиглаукомной операции.

Критерии исключения: пациенты с любой другой формой ПОУГ и клинической рефракцией, нежели указано выше; выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических или периметрических методов исследования или приводящие к неправильной трактовке их результатов; пациенты с любыми другими заболеваниями сетчатки (например, возрастная макулодистрофия, «сухая» форма (начиная со 2-й стадии по классификации AREDS (2001)), состояния после окклюзий и осложнений диабетической ретинопатии, «влажная» форма макулодистрофии, в т. ч. на фоне интравитреальных инъекций препаратами – ингибиторами ангиогенеза и др.); пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, затрудняющими проведение тонометрии; пациенты после проведенной интракапсулярной экстракции катаракты, «классической» экстракапсулярной экстракции катаракты или факэмульсификации, прошедших с осложнениями и в случае наличия послеоперационного астигматизма более $\pm 3,0$ диоптрий; пациенты с любой формой отслойки сетчатки (оперированная или неоперированная); пациенты с общими (системными) заболеваниями, требующими гормональной терапии, как это принято согласно методике проведения клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov>).

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), с последующей системной проверкой полученных результатов и обсуждением двумя другими исследователями в независимом режиме. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Распределение коли-

чественных параметров приведено в соответствии с W -критерием Шапиро – Уилка. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, где Me – медиана, а $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ – квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t -критерий Стьюдента. В случае отличного от нормального распределения параметров при сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок – Z -аппроксимация U -критерия Манна – Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z -аппроксимация T -критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H -критерий Краскела – Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $<0,05$. Для проведения многомерной классификации данных и деления совокупности объектов на однородные группы был использован кластерный анализ с применением метода k -средних.

Результаты

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

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

Одним из ключевых моментов, определяющих выбор стартовой медикаментозной терапии глаукомы и влияющих на коррекцию и смену гипотензивного режима, является, наряду с морфофункциональными характеристиками зрительного анализатора, уровень офтальмотонуса и его соответствие рекомендованным значениям. В свою очередь это прямо или косвенно может определять интенсивность негативного воздействия медикаментов на прероговичную слезную пленку, а значит, и на особенности формирования картины ССГ. В предыдущих исследованиях неоднократно демонстрировалось, что на момент обнаружения болезни уровень ВГД статистически достоверно варьирует в зависимости от стадии заболевания [12–22]. Уровень ВГД на момент обнаружения глаукомы

Таблица 1. Возрастные характеристики пациентов с глаукомой и здоровых обследуемых на момент проведения финального обследования, $n=530$, $M \pm m$, $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, годы

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

в настоящем исследовании также достоверно отличался в зависимости от стадии (от 27 до 30 мм рт. ст., $p < 0,001$), на фоне проводимого лечения к моменту финального обследования офтальмотонус статистически значимо снизился ($p < 0,001$). Однако, исходя из рекомендованных в «Национальном руководстве по глаукоме для практикующих врачей» значений офтальмотонуса в зависимости от стадии заболевания, доля лиц с достигнутыми «целевыми показателями» составила для начальной глаукомы 95,9%, для развитой – 74,1%, для далеко зашедшей – лишь 36,0% [11].

На момент финального исследования у всех пациентов с глаукомой использовались 44 различных режима лечебных мероприятий, которые состояли из одного или нескольких компонентов: бета-блокаторы (ББ), аналоги простагландинов (ПГ), ингибиторы карбоангидразы (ИКА), холиномиметики (ХМ) в виде глазных капель; лазерное (трабекулопластика) или хирургическое (синустрабекулэктомия) лечение в анамнезе.

Анализ функциональных показателей слезы продемонстрировал, что у лиц основной группы значения изучаемых параметров были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. С учетом исходных различий в воз-

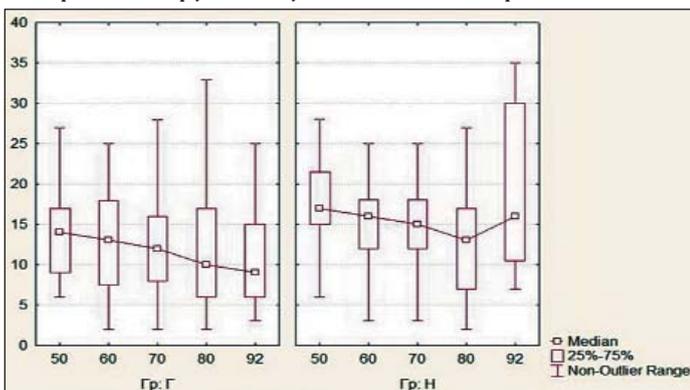


Рис. 1. Значения теста Ширмера у пациентов основной и контрольной групп, мм/годы, Ме ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$). Гр:Г – пациенты с ПОУГ, Гр:Н – группа сравнения

растных характеристиках лиц с ПОУГ и в группе сравнения, возраст-ассоциированного характера ССГ и с целью корректного сравнения количественных и качественных показателей все пациенты были разделены на возрастные подгруппы по декадам жизни (41–50, 51–60 лет и т. д.).

Показатель суммарной слезопродукции (тест Ширмера) у пациентов с глаукомой был снижен в сравнении с лицами без признаков заболевания ($12,40 \pm 0,28$ и $15,58 \pm 0,45$ мм соответственно). Подобная закономерность прослеживалась во всех возрастных группах, достигая статистически значимых различий у лиц 41–50 и 61–70 лет ($p < 0,05$) (рис. 1). Различия между основной и контрольной группами сохранялись как среди мужчин, так и среди женщин после стратификации исследуемых групп по полу, при этом внутри групп гендерных различий по результатам теста Ширмера не отмечено ($p > 0,05$).

Среднее значение ВРСР у пациентов с глаукомой также оказалось сниженным в сравнении с показателем в контрольной группе ($7,34 \pm 0,15$ и $9,86 \pm 0,29$ с соответственно). Во всех возрастных подгруппах различия были статистически значимы (рис. 2).

Одним из тестов, направленных на объективизацию диагностики роговично-конъюнктивального ксероза, являет-

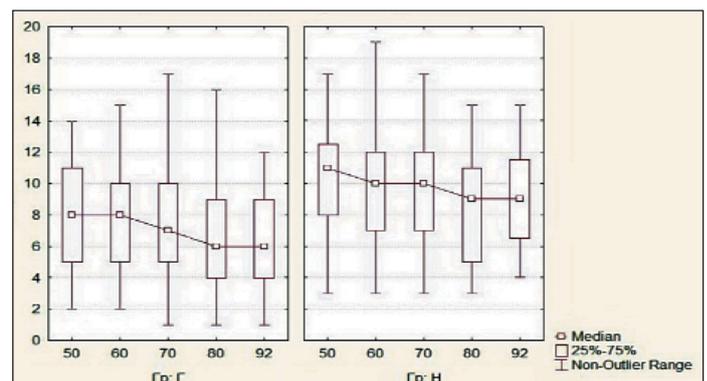


Рис. 2. Значения пробы Норна у пациентов основной и контрольной групп, с, Ме ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$). Гр:Г – пациенты с ПОУГ, Гр:Н – группа сравнения

Таблица 2. Характер прокрашивания глазной поверхности при использовании раствора лиссаминового зеленого, $M \pm m$, баллы

Возраст, лет	Группа сравнения	Пациенты с глаукомой	Статистическая достоверность, р/Н
41–50	$0,55 \pm 0,12$ (n=44)	$0,78 \pm 0,22$ (n=18)	$p > 0,05$
51–60	$0,68 \pm 0,09$ (n=65)	$1,21 \pm 0,11$ (n=100)	$p < 0,05$
61–70	$0,64 \pm 0,09$ (n=78)	$1,24 \pm 0,06$ (n=266)	$p < 0,05$
71–80	$1,13 \pm 0,18$ (n=30)	$1,56 \pm 0,07$ (n=218)	$p < 0,05$
>80	$1,38 \pm 0,53$ (n=8)	$1,87 \pm 0,17$ (n=39)	Недостаточное количество случаев
Всего	$0,72 \pm 0,06$ (n=225)	$1,37 \pm 0,04$ (n=641)	

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

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

ся использование витальных красителей (флюоресцеина натрия, бенгальского розового, лиссаминового зеленого). Степень тяжести эпителиопатии, ассоциированной с ССГ, оценивается в баллах и позволяет количественно оценить степень выраженности повреждения. Важной диагностической особенностью лиссаминового зеленого является то, что он окрашивает главным образом клетки с поврежденной мембраной и/или безжизненные клетки, являясь наиболее информативным диагностическим красителем. Как видно из таблицы 2, интенсивность окрашивания в обеих изучаемых группах увеличивается с возрастом, при этом выявляемая степень тяжести поражения статистически значимо выше во всех возрастных группах, за исключением лиц 41–50 лет.

Еще одним интегральным показателем, который признан стандартизированным документом и разработан для оценки субъективного состояния глазной поверхности и степени выраженности ССГ, служит опросник OSDI (англ. Ocular Surface Disease Index, индекс заболевания глазной поверхности). Согласно результатам исследования, симптомы зрительного дискомфорта, характерные для ССГ, чаще встречались у пациентов с глаукомой в каждой из возрастных групп. Различия достигали статистической значимости у лиц 41–50, 51–60 и 61–70 лет.

Любопытными представляются результаты анализа частоты встречаемости жалоб, характерных для ССГ, у лиц различного возраста. В общей популяции (контрольная группа) этот показатель имеет возраст-ассоциированный характер, достигая максимума у лиц старше 80 лет (87,5%

опрошенных), что соотносится с представлениями о прогрессирующем ухудшении состояния прероговичной слезной пленки как проявлении физиологического старения. А вот среди глаукомных больных наиболее часто подобные жалобы предъявляют лица в возрасте 41–50 лет (88,9% больных), значительно превосходя результаты в старших возрастных группах. В последующих декадах жизни динамика данного показателя приобретает привычный возраст-зависимый вид. В целом доля лиц с признаками ССГ, имеющих глаукому, более чем на 23% превышает результат в группе сравнения (табл. 3).

Не установлено влияния стадии глаукомного процесса на результаты пробы Ширмера и ВРСР у пациентов основной группы. В то же время присутствует тенденция к увеличению степени прокрашивания эпителия передней поверхности глаза с прогрессированием заболевания. Выраженная эпителиопатия (≥ 2 баллов по шкале Oxford) у пациентов с далеко зашедшей стадией встречается на 14% чаще, чем у больных с начальной стадией заболевания (табл. 4).

Изучена взаимосвязь степени выраженности клинических проявлений ССГ и режимов местной гипотензивной терапии у пациентов с глаукомой. Для анализа использованы наиболее популярные режимы медикаментозной терапии: монотерапия ББ, монотерапия ПГ, сочетание ББ+ПГ, сочетание ББ+ИКА, комбинация ББ+ПГ+ИКА. С учетом предполагаемого влияния длительности инстилляций на выраженность ССГ, а также ранее полученных данных, касающихся продолжительности использования различных режимов гипотензивной терапии от старта до их

коррекции или смены все пациенты были разделены исходя из анамнестических данных на две подгруппы: со сроком существования болезни 0,5–2 года и от 2 до 4 лет [23].

Данные по первой из указанных групп представлены графически на рисунках 3–5, характеризующих основные функциональные параметры (тест Ширмера и проба Норна) и показатель OSDI в зависимости от возраста исследуемых. Очевидно, что наибольшее угнетение суммарной слезопродукции и нарушение ВРСП соответствуют режиму с максимальным количеством инстилляций (ББ+ПГ+ИКА). Значительное нарушение данных показателей отмечено и на фоне использования комбинации ББ+ПГ. Любопытно, что эти результаты в отдельных возрастных группах вступают в диссонанс с субъективно оце-

ниваемым индексом OSDI. Так, у лиц в возрасте 51–60 и 71–80 лет наибольшее количество жалоб отмечалось на фоне монотерапии аналогами простагландинов.

Схожая ситуация наблюдается у лиц с длительностью заболевания 2–4 года. Гипотензивный режим, включающий сочетание препаратов трех групп с максимальным количеством инстилляций в течение суток, характеризовался наиболее выраженным угнетением функциональных показателей слезы и прероговичной слезной пленки. Значительная выраженность проявлений ССГ также ассоциировалась с комбинацией ББ+ПГ.

Наконец, проанализирована зависимость проявлений ССГ от количества инстилляций гипотензивных препаратов. Следует отметить, что начальная, развитая и далеко зашед-

Таблица 4. Средние значения основных клинических проб/тестов у пациентов основной группы в зависимости от стадии глаукомы, М±m, Me (Q_{25%}; Q_{75%})

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

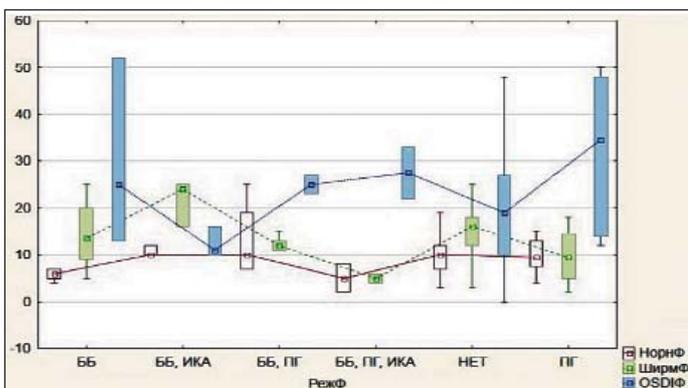


Рис. 3. Режимы лечения и симптомы ССГ на момент финального обследования у пациентов в основной (длительность заболевания – 0,5–2 года) и контрольной группах (возрастная подгруппа 51–60 лет), мм/с/баллы, Me (Q_{25%}; Q_{75%})

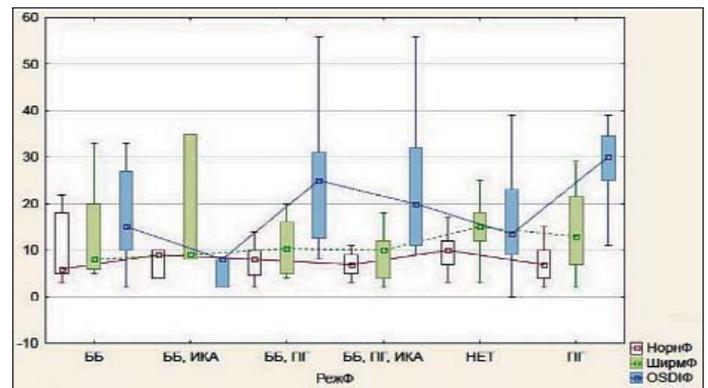


Рис. 4. Режимы лечения и симптомы ССГ на момент финального обследования у пациентов в основной (длительность заболевания – 0,5–2 года) и контрольной группах (возрастная подгруппа 61–70 лет), мм/с/баллы, Me (Q_{25%}; Q_{75%})

Таблица 5. Значения индекса патологии поверхности глаз (OSDI) у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от количества инстилляций, баллы/абс., Me (Q_{25%}; Q_{75%})

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

шая стадии глаукомы объяснимо отличались по количеству используемых препаратов и кратности их использования. Показатель OSDI оказался статистически значимо выше в продвинутых стадиях заболевания в сравнении с начальной глаукомой. В свою очередь, разница в субъективной симптоматике ССГ между развитой и далеко зашедшей стадиями не достигала статистической значимости (табл. 5).

Заключение

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

В рамках исследования у лиц с глаукомой установлены уменьшение слезопродукции, снижение стабильности слезной пленки, изменение клеток бульбарной конъюнктивы и определено большее количество жалоб (по опроснику OSDI) по сравнению с данными контрольной группы. Сравнительный анализ проводился в соответствующих возрастных когортах, сформированных по декадам жизни, что позволило избежать возможных проблем, связанных с различиями в среднем возрасте лиц основной и контрольной групп. Показано, что среди лиц, больных глаукомой, в сравнении с показателем в общей популяции, в возрастных группах 51–60, 61–70 и 71–80 лет клинические проявления ССГ встречаются чаще на 9,5%, 27,8% и 5,2% соответственно.

Подтверждена значимость функциональных методов диагностики ССГ. Стабильность прероговичной слезной пленки во всех возрастных категориях у больных с глаукомой была статистически значимо меньше, чем у лиц из группы сравнения ($p < 0,05$). Оценка продукции слезной жидкости (тест Ширмера) продемонстрировала снижение данного показателя у глаукомных больных по сравнению с контрольной группой, с достижением статистически значимых различий в возрастных подгруппах 41–50 и 61–70 лет ($p < 0,05$). Частота и степень выраженности поврежденной эпителии бульбарной конъюнктивы и роговицы, определяемые при использовании витального красителя лиссаминового зеленого, у лиц на фоне медикаментозной терапии глаукомы были выше ($p < 0,05$). Не установлено корреляции

между степенью выраженности проявлений ССГ по результатам «классических» тестов (Ширмера и ВРСП) и стадией глаукомы, что может служить подтверждением предположения об отсутствии патогенетической связи непосредственно глаукомного процесса с развитием ССГ.

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

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

Литература

1. Varma R., Lee P.P., Goldberg I., Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma // Am. J. Ophthalmol. 2011. Vol. 152(4). P. 515–522.
2. Robin A.L., Novack G.D., Covert D.W. et al. Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use // Am. J. Ophthalmol. 2007. Vol. 144(4). P. 533–540.
3. Голубев С.Ю., Куроедов А.В. К вопросу о выборе экономически эффективного препарата для профилактики и лечения синдрома «сухого глаза» // Синдром «сухого глаза». 2002. № 3. С. 12–14 [Golubev S.Yu., Kuroyedov A.V. Choice of cost-effective medicine for the prevention and treatment of dry eye syndrome // «Dry Eye» syndrome. 2002. № 3. P. 12–14 (in Russian)].
4. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007) // The ocular surface. 2007. Vol. 5(2). P. 93–107.
5. Бржеский В.В., Радухан М. Глаукома и синдром «сухого глаза» // Офтальм. ведомости. 2014. Т. 7. № 2. С. 37–49 [Brzheshkiy V.V., Radukhan M. Glaucoma and the «dry eye» syndrome // Ophthalm. Vedomosti. 2014. Vol. 7. № 2. P. 37–49 (in Russian)].
6. Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Петров С.Ю. Псевдоэксфолиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза» // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016. Т. 17. № 1. С. 30–34 [Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Petrov S.Yu. Pseudoexfoliation syndrome as a risk factor for «dry eye» syndrome // RMJ. Clinical ophthalmology. 2016. Vol. 17. № 1. P. 30–34 (In Russian)].
7. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 464 с. [Brzheshkiy V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. «Dry eye» syndrome and diseases of the eye surface: clinical course, diagnostics, treatment. M.: GEOTAR-Media, 2016. 464 p. (in Russian)].
8. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный кератоз. СПб., 2003. 119 с. [Brzheshkiy V.V., Somov E.E. Corneal and conjunctival xerosis. SPb., 2003. 119 p. (in Russian)].
9. Егоров Е.А., Бржеский В.В., Муратова Н.В. Нежелательные эффекты офтальмогипотензивной терапии: синдром «сухого глаза» // Новости глаукомы. 2009. №3. С. 3–5 [Egorov E.A., Brzheshkiy V.V., Muratova N.V. Undesirable effects of ophthalmic hypotensive therapy: «dry eye» syndrome // Glaucoma News. 2009. № 3. P. 3–5 (In Russian)].
10. Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 824 с. [Egorov E.A. Glaucoma. National Guideline. M.: GEOTAR-Media, 2013. 824 p. (in Russian)].
11. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 456 с. [Egorov E.A., Astahov Ju.S., Eriчев V.P. Glaucoma: national guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2015. 456 p. (in Russian)].
12. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1) // Клиническая офтальмология. 2011. № 3. С. 97–100 [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1) // Clin. Ophthalmol. 2011. № 3. P. 97–100 (in Russian)].
13. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) // Клиническая офтальмология. 2012. № 1. С. 19–22 [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2) // Clin. Ophthalmol. 2012. № 1. P. 19–22 (in Russian)].
14. Авдеев П.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества // Медико-биологические про-

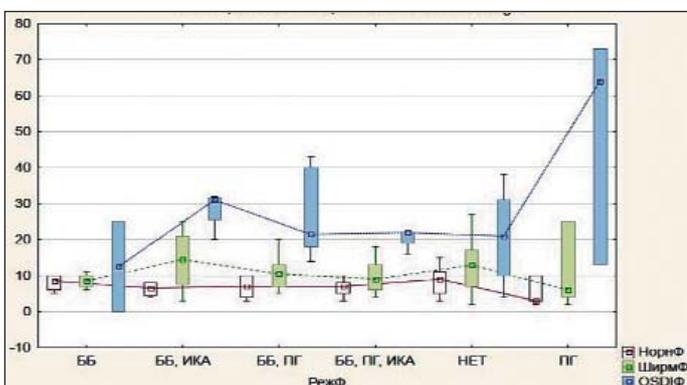


Рис. 5. Режимы лечения и симптомы ССГ на момент финального обследования у пациентов в основной (длительность заболевания – 0,5–2 года) и контрольной группах (возрастная подгруппа 71–80 лет), мм/с/баллы, Ме (Q_{25%}; Q_{75%})

- блемы жизнедеятельности. 2012. № 2 (8). С. 57–69 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinskiy A.S. et al. Risk factors of glaucoma development and progression according to the results of a multicenter study of Russian glaucoma society // Medical and biological problems. 2012. № 2 (8). P. 57–69 (in Russian)].
15. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией // Офтальмологические ведомости. 2014. Т. 7. № 1. С. 19–27 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinskiy A.S. et al. The degree of mutual influence and the relationship between morphofunctional characteristics of primary open angle glaucoma and macular degeneration // Ophthalm. vedomosti. 2014. Vol. 7. № 1. P. 19–27 (in Russian)].
16. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы // Национальный журнал глаукома. 2014. Т. 13. № 2. С. 60–69 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Prediction of the disease duration and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma // National J. Glaucoma. 2014. Vol. 13. № 2. P. 60–69 (in Russian)].
17. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения // Офтальмологические ведомости. 2015. Т. 8. № 1. С. 43–60 [Abyшева L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of IOP level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma during the treatment // Ophthalm. vedomosti. 2015. Vol. 8. № 1. P. 43–60 (in Russian)].
18. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование) // Российский офтальмологический журнал. 2015. Т. 8. № 3. С. 10–22 [Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Avdeev R.V. et al. The cost-effectiveness ratio study during local hypotensive therapy in patients with advanced primary open angle glaucoma (multicenter study) // Russian Ophthalmological J. 2015. Vol. 8. № 3. P. 10–22 (in Russian)].
19. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015. Т. 16. № 3. С. 111–123 [Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Optimum upper level of IOP in patients with advanced primary open angle glaucoma in terms of evidence-based medicine // RMJ. Clinical Ophthalmology. 2015. Vol. 8. № 3. P. 111–123 (In Russian)].
20. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2014. № 2(12). С. 74–84 [Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Primary open-angle glaucoma: at what age of the patient and at what duration of the disease blindness can occur // Medical and biological problems of life. 2014. № 2(12). 74–84 (in Russian)].
21. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы // Клиническая медицина. 2014. Т. 92. № 12. С. 64–72 [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Model of primary open angle glaucoma manifestations and outcomes // Clinical medicine. 2014. Vol. 92. № 12. P. 64–72 (in Russian)].
22. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулярной дегенерации с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния // Офтальмология Восточная Европа. 2013. № 4. С. 15–25 [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence of glaucoma and age-related macular degeneration in one eye with determination of their correlations and connections // Ophthalmology Eastern Europe. 2013. № 4. P. 15–25 (in Russian)].
23. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Национальный журнал глаукома. 2016. Т. 15. № 2. С. 19–35 [Abyшева L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients // National J. Glaucoma. 2016. Vol. 15. № 2. P. 19–35 (in Russian)].