

На правах рукописи

**АПОСТОЛОВА АНАСТАСИЯ СТАНИСЛАВОВНА
РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ
ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМЫ.**

14.01.07 - глазные болезни

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Морфометрические изменения заднего отрезка глаза при ПЭГ.....	12
1.2 Медикаментозное лечение ПЭГ	17
1.3 Селективная лазерная трабекулопластика при ПЭГ.....	22
1.4 Факоэмульсификация катаракты при ПЭГ	29
1.5 Вторичная катаракта при ПЭГ	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Общая характеристика клинического материала	34
2.2 Клинические методы обследования больных.....	37
2.3 Характеристика хирургического и лазерного вмешательства.....	43
2.4 Статистическая обработка результатов.....	44
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	45
3.1 Анализ клинических особенностей заднего отрезка глаза при начальной ПЭГ в сравнении с ПОУГ.....	45
3.1.1 Изучение особенностей заднего отрезка глаза, отличающие начальную ПЭГ от ПОУГ (исследование толщины хориоидеи и ганглиозного комплекса сетчатки).....	45
3.1.2 Изучение особенностей ретробульбарного кровотока у пациентов ПЭГ по сравнению с ПОУГ	50
3.2 Оптимизация методов лечения начальной псевдоэксфолиативной глаукомы	53

3.2.1 Сравнительная оценка эффективности местного медикаментозного лечения, включая комбинированные формы препаратов, при ПЭГ и обоснование их применения.....	53
3.2.2 Сравнительная оценка эффективности селективной лазерной трабекулопластики в отдаленном периоде при начальной ПЭГ по сравнению с ПОУГ	60
3.2.3. Оценка эффективности хирургического лечения катаракты методом факоэмульсификации в лечении начальной ПЭГ	67
3.2.4 Оценка частоты и сроков возникновения вторичной катаракты после факоэмульсификации, а также эффективности ее лазерной дисцизии при ПЭГ по сравнению с ПОУГ	72
3.3 Формирование алгоритма лечения начальной ПЭГ	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	76
ВЫВОДЫ.....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ОКТ – оптическая когерентная томография	Mean RNFL - толщина слоя нервных волокон сетчатки
RNFL – слой нервных волокон сетчатки	Rim volum - объем нейроретинального ободка
ГКС - ганглиозный комплекс сетчатки	ФК – фиксированные комбинации
GCC avg – средняя толщина ГКС	ДЗН – диск зрительного нерва
FLV, GLV – показатели, характеризующие объем фокальных и глобальных потерь ГКС	ВГД – внутриглазное давление
СНВС - слой нервных волокон сетчатки	ВГЖ - внутриглазная жидкость
ОА – глазная артерия (ГА)	ЦТР – центральная толщина роговицы
CRV – центральная вена сетчатки (ЦВС)	ГОН – глаукомная оптическая нейропатия
Sup orht v – верхняя глазная вена (ВГВ)	УПК – угол передней камеры
sPCA – задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА)	САП – стандартная автоматизированная периметрия
CRA – центральная артерия сетчатки	МД – периметрический индекс, характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки
Vsyst – максимальная систолическая скорость кровотока	PSD - периметрический индекс, характеризующий стандартное отклонение светочувствительности сетчатки
Vdiast – конечная диастолическая скорость кровотока	ПЭГ – псевдоэксфолиативная глаукома
Vmean – средняя скорость кровотока	ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром
RI - индекс резистентности	ПЭМ - псевдоэксфолиативный материал
PI – индекс периферического сопротивления	ПОУГ - первичная открытоугольная глаукома
Disk area - площадь диска зрительного нерва (дзн)	ИКА - ингибиторы карбоангидразы
Сup area - площадь экскавации дзн	СЛТ – селективная лазерная трабекулопластика
Rim area - площадь нейроретинального ободка	АЛТ - аргонлазерная трабекулопластика
Сup/disk area - отношение площади экскавации к площади дзн	ФЭК – факоэмульсификация катаракты
Сup volum - объем экскавации дзн	ЮРсс – роговично-компенсированное давление
	ПЗО – передне-задняя ось глаза
	ГОб - гемато-офтальмический барьер
	НГСЭ - непроникающая глубокая склерэктомия
	СТЭ - синустрабекулэктомия
	АГО - антиглаукомная операция

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома на сегодняшний день остается основной причиной инвалидности по зрению в Российской Федерации [42,43,52]. Доминирующей по частоте в Центральном регионе Российской Федерации формой глаукомы (Куррышева Н.И, Брежнев А.Ю., 2006) является псевдоэксфолиативная глаукома (ПЭГ) [6,24,25,48,53,59], которая относится к одной из наиболее тяжелых, плохо поддающихся лечению форм глаукомы [1,3,46,57,78,131,166,231, 266]. По данным Thorburn W. (1988), при ПЭГ четверть всех больных слепы на один глаз, а 7% – на оба [268].

ПЭГ относят к наследственно-обусловленному стресс-индуцируемому эластозису, который является следствием избыточной продукции и накопления в тканях эластических фибрилл и их компонентов [15,20,35,62,63,73,218,228,243]. Существуют данные о системном характере заболевания [81,247]. Однако информация о пусковых факторах патогенеза ПЭГ носит противоречивый характер [89,90,151,199]. Несмотря на то, что существенную роль в развитии ПЭГ играет наследование гена LOXL1 (Thorleifsson G., 2007), не исключены и другие пусковые механизмы, такие как окислительный стресс [114,116,141,176, 177,227,279,280]. В литературе встречаются данные, свидетельствующие о том, что при ПЭГ существенную роль играет снижение регионарной гемодинамики [67,127,140,173,198,200,208,265]. Однако не установлено, какие именно из ретробульбарных сосудов поражаются в первую очередь. В кровоснабжении перипапиллярных отделов зрительного нерва важное значение имеет перипапиллярная хориоидея. Однако вопрос о состоянии сосудистой оболочки глаза при ПЭГ не изучен. Отдельные авторы сообщают о том, что при ПЭГ имеются более существенные повреждения в районе решетчатой мембраны склеры [184,216] и перипапиллярном слое, однако эти исследования носят

единичный характер. Также на сегодняшний день в литературе отсутствует информация о повреждении внутренних слоев сетчатки, характерном для ПЭГ.

Многими авторами отмечается низкая эффективность всех видов лечения ПЭГ, включая местное медикаментозное [30,124]. На сегодняшний день лечение ПЭГ ничем не отличается от терапии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), несмотря на общепризнанный факт, что этому заболеванию присуще более тяжелое течение по сравнению с ПОУГ [58,94,166,266]. Вместе с тем логично предположить, что в лечении ПЭГ приоритетными должны быть те методы, которые позволяют воздействовать на патогенез заболевания на ранних стадиях. Известно, что ПЭГ – это ВГД-зависимая форма глаукомы, для которой характерны значительные суточные колебания офтальмотонуса, размах которых может достигнуть 10 мм рт.ст. и более, а также более высокое пиковое ВГД, при возможности фиксировать лишь его «офисное» значение [47,64,68,105,111,139,167,175,181,242], что в том числе осложняет раннюю диагностику ПЭГ [9,56,154,223]. Это делает обоснованным прибегать к наиболее серьезным методам снижения ВГД уже на ранних стадиях заболевания. Также следует принимать во внимание патологические изменения в роговице при ПЭГ (изменения роговичного гистерезиса и ее вязко-эластических свойств), которые искажают показатели тонометрии [60,70,88,101,113,148,215,222,226,278].

Так, по мнению разных авторов, эффективность медикаментозного лечения в целом определяется не видом препарата, а стадией ПЭГ. Например, при начальной стадии компенсации офтальмотонуса удается достигнуть в 87% случаев, при развитой - в 64%, а при далеко зашедшей - только в 20% [57]. По данным Капковой С.Г., неэффективность медикаментозного лечения была отмечена в 60% в начальной и развитой стадиях заболевания, что в два раза выше, чем у аналогичной категории больных ПОУГ [18].

В литературе неоднократно подчеркиваются преимущества лазерных методов лечения ПЭГ, с которых следует начинать лечение глаукомы [259]. Вместе с тем, данные об эффективности лазерной трабекулопластики при ПЭГ

носят противоречивый характер [121,245,252]. По данным В.В. Новодережкина (2004), эффективность лазерного лечения ПЭГ также находится в прямой зависимости от стадии заболевания. Тем не менее, данные об отдаленных результатах СЛТ при ПЭГ в настоящее время отсутствуют [128].

Существует мнение о целесообразности сочетания лазерных методов лечения с медикаментозным, что позволяет снизить офтальмотонус у 64% пациентов с ПЭГ [236]. Однако четких обоснований к выбору того или иного метода, с которого бы следовало начинать лечение ПЭГ, на сегодня не разработано.

Сочетание ПЭГ с катарактой дополнительно усложняет течение указанной офтальмопатологии. Это обусловлено особенностями катарактального хрусталика при ПЭС [32,54,55,83,119,143,149,192,249,251]. Проведенные исследования показывают, что лечение катаракты при ранних проявлениях ПЭС приводит к лучшим функциональным результатам хирургии, способствует быстрому восстановлению зрительных функций, а также ускоряет сроки медицинской реабилитации по сравнению с лечением, начатым при более поздних стадиях заболевания, что часто являются причиной тяжелых интраоперационных и послеоперационных осложнений, иногда требующих повторных хирургических вмешательств или длительного медикаментозного лечения [173,214,248]. Однако, вопрос о том, может ли раннее удаление катаракты при ПЭГ обеспечивать в дальнейшем более благоприятное течение заболевания, не изучен.

Таким образом, разработка алгоритма лечения пациентов с начальной ПЭГ является актуальной задачей.

Цель работы: разработать и обосновать алгоритм лечения больных с начальной стадией псевдоэксфолиативной глаукомы.

Задачи исследования

1. Исследовать морфометрические особенности заднего отдела глаза: внутренних слоев сетчатки (ганглиозного комплекса сетчатки), толщину

хориоидеи, а также регионарную гемодинамику при начальной ПЭГ в сравнительном с ПОУГ аспекте.

2. Провести анализ эффективности различных групп фиксированных комбинаций (ФК) для местного гипотензивного лечения, сравнив их с латанопростом при начальной ПЭГ.

3. Оценить эффективность селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) при начальной ПЭГ с субкомпенсированным офтальмотонусом и проследить ее результаты в отдаленном периоде.

4. Оценить гипотензивную эффективность факоэмульсификации катаракты (ФЭК) и ее влияние на суточные флуктуации офтальмотонуса у пациентов с начальной ПЭГ при исходном субкомпенсированном ВГД и проследить ее результаты в отдаленном периоде, а также изучить частоту и сроки возникновения вторичной катаракты при ПЭГ.

5. Обосновать алгоритм лечения больных с начальной стадией ПЭГ.

Научная новизна исследования

1. Впервые обнаружены морфометрические особенности начальной стадии ПЭГ, отличающие ее от ПОУГ той же стадии: меньшие размеры толщины фовеальной и перипапиллярной хориоидеи, снижение скорости кровотока в крупных ретробульбарных сосудах: глазной артерии, центральной вене сетчатки и верхней глазной вене, а также более выраженный объем фокальных потерь ГКС.

2. Впервые показано, что фиксированные комбинации (ФК) аналогов простагландинов и ингибиторов карбоангидразы с тимололом имеют преимущества перед монотерапией латанопростом и являются методом стартовой терапии при начальной ПЭГ. Впервые показано, что СЛТ является эффективным гипотензивным методом лечения начальной ПЭГ, обеспечивающим дополнительное снижение ВГД более, чем на 20% по сравнению с исходным и стабилизацию зрительных функций в отдаленном периоде.

3. Впервые выявлено, что факоэмульсификация катаракты у больных ПЭГ с открытым углом передней камеры позволяет снизить среднесуточное ВГД и его суточные флуктуации (более, чем на 30% от исходного), а также уменьшить количество применяемых антиглаукомных капель. Замечено, что вторичная катаракта при ПЭГ развивается чаще, чем при ПОУГ (35% и 15%, соответственно).

Теоретическая значимость работы заключается в обнаружении новых патогенетических закономерностей развития ПЭГ, отличающих данную форму глаукомы от ПОУГ: снижение скорости кровотока в крупных ретробульбарных сосудах (в глазной артерии, центральной вене сетчатки и верхней глазной вене). Это сопровождается меньшими размерами толщины фовеальной и перипапиллярной хориоидеи, а также более выраженным объемом фокальных потерь ГКС.

Практическая значимость работы

1. Обоснована целесообразность исследования ретробульбарного кровотока и толщины хориоидеи при начальной ПЭГ с целью выбора оптимальной терапии, а также исследования ГКС для контроля прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН).

2. Продемонстрированы преимущества назначения ФК в качестве стартовой терапии ПЭГ, а также проведение СЛТ при отсутствии компенсации офтальмотонуса на фоне медикаментозной терапии.

3. Дано научное обоснование целесообразности раннего проведения ФЭК при ПЭГ, что направлено на стойкое снижение офтальмотонуса и его суточных флуктуаций, уменьшение количества применяемых антиглаукомных капель.

4. Разработанный алгоритм обследования и лечения пациентов с начальной стадией ПЭГ позволит оптимизировать диспансерное ведение больных с указанной патологией.

Положения, выносимые на защиту

1. Для начальной стадии ПЭГ характерны морфометрические особенности, отличающие ее от ПОУГ той же стадии: меньшие размеры толщины фовеальной и перипапиллярной хориоидеи, снижение скорости кровотока в глазной артерии, центральной вене сетчатки и верхней глазной вене, а также более выраженный объем фокальных потерь ГКС.

2. Фиксированные комбинации аналогов простагландинов и ингибиторов карбоангидразы с тимололом имеют преимущества перед монотерапией латанопростом и являются методом стартовой терапии при начальной ПЭГ, способствуя улучшению ретробульбарного кровотока и сохранению зрительных функций. Селективная лазерная трабекулопластика эффективна при начальной ПЭГ, позволяя в отдаленном периоде достичь не только выраженного снижения офтальмотонуса, но и обеспечить стабилизацию глаукомной оптической нейропатии.

3. Факоэмульсификация катаракты у больных ПЭГ с открытым углом передней камеры позволяет снизить среднесуточное ВГД и его флуктуации, а также уменьшить количество применяемых антиглаукомных капель. Вторичная катаракта развивается чаще в глазах с ПЭГ, чем с ПОУГ.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на II Межрегиональной конференции глаукоматологов «Практические вопросы диагностики и лечения, фармакоэкономические аспекты глаукомы» (16.09.2011г., Ростов-на-Дону), региональной конференции «Современные подходы к диагностике и лечению глаукомы» (Пятигорск, 22.09.2012г.), научно-практической конференции офтальмологов Астраханской области «Современные проблемы диагностики и лечения глаукомы» (Астрахань, 26.04.2013 г.), XI Всероссийской научно-практической конференции «Глаукома: теории, тенденции, технологии» (Москва, 06.12.13г.), региональной научно-практической

конференции «Всемирный день борьбы с глаукомой» (Краснодар, 21.03.2014г.), XI международном конгрессе Европейского глаукомного общества (EGS, Nice, 8.06.2014г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 – в зарубежной литературе.

Внедрение результатов исследования

Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, внедрены в научно-практическую и педагогическую деятельность кафедры офтальмологии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России), включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки, а также в клиническую работу МБУЗ «Городской поликлиники №3» города Краснодара и консультативно-диагностического отделения Центра офтальмологии ФМБА России, Клинической больницы № 86.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Морфометрические изменения заднего отрезка глаза при ПЭГ

Для ПЭГ характерны избыточная продукция и накопление эластофибрилл и их компонентов в структурах глаза в т.ч. в базальных мембранах сосудов. Важную патологическую роль в процессе развития и прогрессирования ПЭГ играет повышенное образование TGF- β 1, дисбаланс матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов [114,116,117,145,172,178,239]. Нарушение глазного кровотока признается важным фактором риска развития и прогрессирования ПЭГ [97,213]. В кровоснабжении ДЗН особую роль играет перипапиллярная хориоида. В настоящее время с появлением спектральных томографов стало возможным прижизненное неинвазивное исследование сосудистой оболочки [133,203,204,233]. Важно также, что спектральные ОКТ позволяют достаточно точно измерять толщину внутренних отделов сетчатки, поражаемых при глаукоме, в частности – комплекса ганглиозных клеток сетчатки [4,11,26,134,221,275,276]. Однако в литературе отсутствуют данные об особенностях хориоидеи при ПЭГ. Нет также информации о том, какие структуры сетчатки и ДЗН особенно подвержены патологическим факторам при ПЭГ.

ПЭС представляет собой наследственно-обусловленный стресс-индуцируемый эластозис, который является следствием избыточной продукции и накопления в тканях эластических фибрилл и их компонентов. Открытые недавно модификации в гене LOXL1 (lysyl oxidase-like 1), в настоящее время рассматриваются как главный фактор развития ПЭС и псевдоэксфолиативной глаукомы. LOX1 (lysyl oxidase) представляет собой фермент, ответственный за образование экстраклеточного материала, в т.ч. коллагена и эластина соединительной ткани. Псевдоэксфолиативный материал повреждает, прежде всего, ткани, содержащие эластические волокна. Так, значительное повреждение

эластических фибрилл обнаружено в решетчатой пластинке склеры при ПЭС, что играет ключевую роль в происхождении и прогрессировании глаукомы при ПЭС, а также в стенке вортикозных вен (рис.1), глазной артерии (Schlotzer-Schrehardt, 2009) и аорты (Schlotzer-Schrehardt, 2001).

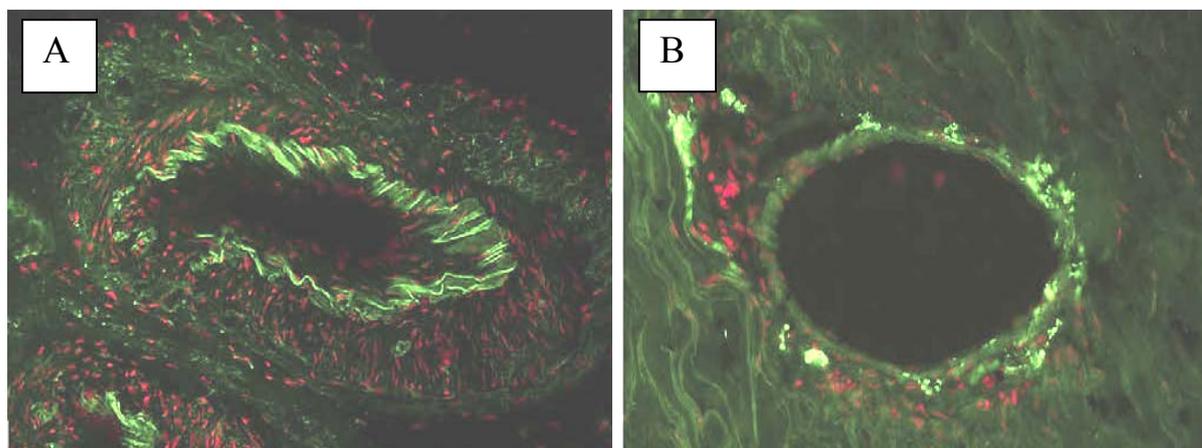


Рисунок 1 – поражение сосудистой стенки при ПЭС.

На рис. А изображены эластические волокна в стенке задней длинной цилиарной артерии в норме, на рис. В - отложения фибриллина в стенке вортикозной вены при ПЭС (Schlotzer-Schrehardt U. 2009)

Указанные обстоятельства лежат в основе сосудистых нарушений при ПЭГ. Они довольно часто наблюдаются при данной форме глаукомы [84,127,208,250,253,265]. Например, было замечено, что после инстилляций мидриатиков у больных с ПЭГ происходило снижение скорости систолического и диастолического давления в центральной артерии сетчатки и в задних цилиарных артериях. Обнаружено снижение скорости кровотока на уровне решетчатой мембраны склеры, а также в сонной артерии при ПЭГ (Schlotzer-Schrehardt, 2009). Полагают, что ПЭС является фактором риска для развития геморрагий на ДЗН и тромбозов вен сетчатки, которые по данным различных авторов наблюдаются в 6-7% случаев (Schlotzer-Schrehardt, 2001,2009) [237,240].

Данные об орбитальных и интраокулярных гемодинамических изменениях при ПЭГ и ПОУГ носят противоречивый характер, однако, в ряде исследований

отмечены достоверные различия в параметрах глазного и экстрабульбарного кровотока при сравниваемых патологических процессах. Показано, что глазное перфузионное давление у пациентов с ПЭГ ниже, чем при простой открытоугольной глаукоме. В исследовании Galassi F. и соавт. методом цветного доплеровского картирования изучалось перфузионное давление и показатели ретробульбарной гемодинамики в глазничной, задних коротких цилиарных и центральной артерии сетчатки у пациентов с ПЭГ в сравнении с ПОУГ, которое подтвердило более низкое перфузионное давление и низкий показатель конечной диастолической скорости, а также возрастание индекса резистентности при ПЭГ [127]. Однако в данном исследовании нет указаний на исследуемые стадии глаукомы. В других исследованиях, напротив, указывается на статистически более выраженное снижение пиковой систолической и конечной диастолической скорости кровотока и повышение индекса резистентности в глазничной артерии и коротких задних цилиарных артериях у пациентов с ПОУГ [208]. При этом данные, характеризующие состояние венозного кровотока на сегодняшний день не представлены.

Снижение глазного кровотока и как следствие - ишемия головки зрительного нерва признаются наиболее важными факторами риска развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы.

Известно, что глазной кровоток при нормальном офтальмотонусе является, в определенной мере, автономным, благодаря существующей ауторегуляции микроциркуляции глаза. Для глаукомы в целом характерно снижение глазного кровотока. В проведенных ранее сравнительных исследованиях глазного кровотока не выявлено различий при глаукоме нормального давления по сравнению с ПОУГ. При этом в некоторых сосудах (латеральных задних коротких цилиарных артериях) кровоток при ПОУГ имел более низкие значения, чем при глаукоме нормального давления[27].

Изменение базальных мембран наиболее крупных сосудов, участвующих в кровоснабжении глазного яблока псевдоэксфолиативным материалом приводит к

сужению их просвета, что было продемонстрировано в работах Schlotzer-Schrehardt U. [102,237]. Следует, однако, подчеркнуть, что в кровоснабжении ДЗН и сетчатки немалая роль отводится хориоиде.

Ветви хориоидальных артерий участвуют в кровоснабжении преламинарных отделов зрительного нерва. В этом отделе кровотока представлен, главным образом, крупными капиллярами. Он значительно хуже поддается ауторегуляции, чем ретинальный кровоток, но лучше, чем хориоидальный [187]. Преламинарный отдел зрительного нерва – по сути, единственный участок центральной нервной системы, который не имеет адекватного гемато-энцефалического барьера. Это объясняется преобладанием здесь фенестрированных капилляров [241] и имеет непосредственное отношение к патогенезу глаукомной оптиконеуропатии (ГОН).

Снижение васкуляризации хориоидеи и, как следствие, снижение кровоснабжения перипапиллярного отдела зрительного нерва при глаукоме, обнаруженные А. Elshnig в начале прошлого столетия, были названы им ключевой причиной глаукомной оптиконеуропатии [97]. Снижение васкуляризации хориоидеи при глаукоме позднее подтвердили J.Francois [107] и Z.Yin [277]. H.Kaiser и соавторы [171] в ходе доплерографии обнаружили повышение индекса резистентности в ретробульбарных сосудах, а D.Marangoni установил снижение скорости субфовеолярного хориоидального кровотока уже при начальной стадии глаукомы [205].

Применение метода оптической когерентной томографии (ОКТ) открыло новые возможности в исследовании хориоидеи, однако результаты этих исследований при глаукоме носят противоречивый характер: в одних работах было выявлено истончение сосудистой оболочки у больных глаукомой [85,275], в других напротив, утолщение [98], в то время как большинство исследователей вообще не обнаружили особенностей хориоидеи при глаукоме [203,204,206,233].

Проведенные ранее исследования хориоидеи при ПОУГ показали достоверное уменьшение ее толщины у больных в продвинутой стадии глаукомы по сравнению с препериметрической стадией. При этом достоверное различие по

сравнению с контролем было отмечено только для больных с периметрической стадией ПОУГ. Эти различия касались, главным образом, хориоидеи в фовеолярной зоне, в то время как толщина хориоидеи в перипапиллярной области не отличалась от нормального контроля ни в препериметрическую, ни в развитую стадии глаукомы [28].

В литературе неоднократно подчеркивалась роль перипапиллярной хориоидеи в кровоснабжении ДЗН при глаукоме. Сравнивая больных глаукомой нормального давления со здоровыми лицами, Hirooka K. не обнаружил достоверного снижения толщины хориоидеи в фовеолярной и темпоральной областях, однако, установил существенное истончение хориоидеи в перипапиллярной зоне [133]. К аналогичным результатам пришли и другие авторы [28,274].

Можно предположить, что истончение сосудистой оболочки при ПЭГ связано с недостаточным кровоснабжением ДЗН и перипапиллярной сетчатки [140]. Этим можно объяснить отмеченные в литературе особенности ДЗН при ПЭГ. Они заключаются, прежде всего, в более распространенной зоне побледнения ДЗН по сравнению с нормой и ПОУГ. При ПЭГ отмечаются более выраженные размеры экскавации, особенно значительные в нижне-височном и верхне-височном секторах по данным Schlotzer-Schrehardt U. [237]. Предыдущие исследования показали, что при одних и тех же стадиях глаукомы объем экскавации ДЗН и ее площадь при ПЭГ превосходят аналогичные показатели при ПОУГ [5,29,38,126,155,225,267,271]. Это может быть следствием более выраженного механического воздействия повышенного офтальмотонуса на решетчатую пластинку склеры у больных ПЭГ, что в сочетании со слабостью соединительной ткани при данной патологии, приводит к формированию глубокой экскавации ДЗН (Курышева, 2006).

Значение фокальной потерей ганглиозных клеток сетчатки (FLV) как в ранней диагностике глаукомы, так и в определении скорости ее прогрессирования неоднократно подчеркивалось разными авторами и согласуется с результатами

проведенных исследований, которые подчеркивают большую специфичность данного индекса при глаукоме [4,11,26]. Принимая во внимание более тяжелый характер течения ПЭГ, можно предположить, что ГКС оказывается наиболее чувствительными как к повышенному ВГД, так и к его флуктуациям, свойственным для данной формы глаукомы. Согласно последним литературным данным, основополагающим в раннем выявлении глаукомы является исследование слоя нервных волокон сетчатки и ее ганглиозных клеток (Lisboa R., 2013). Снижение толщины хориоидеи при ПЭГ может свидетельствовать об ухудшении перфузии сетчатки и ДЗН, что также приводит к гибели ганглиозных клеток сетчатки.

1.2 Медикаментозное лечение ПЭГ

При назначении терапии ПЭГ, прежде всего учитывается тот факт, что это ВГД-зависимая [142,210], резистентная к медикаментозной терапии форма глаукомы. Данные литературы свидетельствуют, что у больных ПЭГ заболевание прогрессирует в течение пяти лет в 28% случаев при уровне ВГД ниже 17 мм рт ст., а при средних значениях ВГД выше 20 мм рт ст. – у 70% [160]. Нуман Л., Нейл А., Леске М.С. (2010) в результате шестилетнего наблюдения за больными ПЭГ показали, что ВГД у таких пациентов повышается в среднем на 1 мм рт ст. ежегодно, несмотря на проводимую гипотензивную терапию [137]. В целом можно отметить, что ПЭГ хуже поддается медикаментозному лечению, чем обычная глаукома, в связи с чем, требуется более ранний переход к лазерному и хирургическому лечению [12,18,36,131,166,224,266].

Вместе с тем, исследования показали, что монотерапия часто оказывается неэффективной, и возникает необходимость в назначении фиксированной терапии, 27–33% пациентов с ПЭГ нуждаются в дополнительном понижении уровня ВГД сразу после начала лечения [217], переход к лазерному или хирургическому лечению у таких пациентов происходит чаще, чем при ПОУГ [160,166].

При применении бета-блокаторов отмечена стабилизация глаукомного процесса спустя 3 года их использования только у 8 % пациентов с ПЭГ в сравнении с 33 % пациентов с ПОУГ. Несмотря на более выраженное при ПЭГ снижение ВГД относительно исходного (в процентном отношении) при стартовой терапии тимололом, уровень суточных колебаний и максимальные пиковые подъемы ВГД у таких больных сохраняют большую выраженность, чем у пациентов с ПОУГ [165]. Некоторыми авторами отмечена эффективность пилокарпина при ПЭГ, который не только улучшает отток внутриглазной жидкости, но и, иммобилизуя зрачок, препятствует высвобождению псевдоэксфолиативного материала и экзогенного пигмента, играющих существенную роль в патогенезе заболевания [229].

По данным Капковой С.Г., проведенный ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт обследованных больных показал, что в целом ПЭГ протекала более тяжело, чем ПОУГ. Неэффективность медикаментозного лечения была отмечена в 60% в начальной и развитой стадиях заболевания, что в два раза выше, чем у аналогичной категории больных ПОУГ. При анализе тематических и амбулаторных карт больных ПЭГ автор обратила внимание, что 35% из них было прооперировано в развитую стадию, а 62% - в далекозашедшую. В 54% случаев ПЭГ прогрессировала в течение ближайших трех лет, несмотря на нормализованное ВГД, тогда как при ПОУГ – в 32% [18].

В ряде работ подчеркивается не слишком высокая эффективность простагландинов при ПЭГ, и они ставятся в один ряд с пилокарпином и другими препаратами третьей линии [169]. В литературе приводятся наблюдения о более выраженной гиперемии конъюнктивы в ответ на закапывание простагландинов при ПЭГ по сравнению с ПОУГ [161]. Не следует забывать, что простагландины повышают проницаемость гемато-офтальмического барьера (ГОб), что было продемонстрировано в работе E. Arcieri (2005) [69]. Подобное действие препаратов при патологии, сопровождаемой повышенной проницаемостью ГОб, к

костей относится ПЭГ, крайне нежелательно. Это же обстоятельство ограничивает применение миотиков.

В ряде других исследований аналоги простагландинов считаются препаратами выбора при ПЭГ [159,161,163]. Это можно объяснить, прежде всего, выраженным гипотензивным эффектом данного класса препаратов, возможностью минимизировать суточные флуктуации ВГД и удобным режимом дозирования [159,217]. По данным литературы, они способствуют снижению образования факторов роста (TGF- β), обладают антиоксидантной активностью, активируют и повышают синтез MMPs [162,189,201, 237,238,281]. Помимо того, исследования показывают, что простагландины обладают нейропротекторным действием [41]. Предыдущие исследования продемонстрировали высокую эффективность латанопроста при ПЭГ, у всех больных было получено достоверное снижение офтальмотонуса: на фоне монотерапии латанопростом в среднем на 20% в первый месяц, на 22% через полгода и на 17% через год. Кроме того, было установлено улучшение морфометрических характеристик ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) на фоне лечения латанопростом, причем улучшение обоих периметрических индексов (MD, PSD) носило достоверный характер, равно как и уменьшение объема экскавации [31]. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании не учитывались морфометрические характеристики, доступные при исследовании более современными методами, в частности – состояние ГКС.

Ряд исследований показывают, что наибольшим гипотензивным эффектом при ПЭГ обладают комбинации простагландинов с тимололом [16,136,159,188,207,220].

Исследований, касающихся сравнительной эффективности аналогов простагландинов и фиксированных комбинаций при лечении ПЭГ, немного. Отмечается сопоставимость и даже более выраженный стартовый эффект данных групп препаратов при ПЭГ [86,170], однако долгосрочных наблюдений,

играющих ключевую роль в оценке эффективности медикаментозной терапии, в доступной литературе нет.

Рассматривается возможность применения ингибиторов карбоангидразы (ИКА) при ПЭГ, учитывая их способность улучшать глазной кровоток, снижать время артерио-венозного пассажа и улучшать сатурацию сетчатки, что неоднократно отмечалось в литературе [23,33,34,45,194,257]. Об этом же свидетельствуют результаты метаанализа применения ИКА, выполненного Siesky B. et al. в 2009 г. [257]. К положительным свойствам ИКА, которыми можно объяснить стабилизацию глаукомной оптической нейропатии при длительном их применении, относится отмеченная ранее высокая антиоксидантная активность препаратов указанной группы, включая ФК, в состав которых входят ингибиторы карбоангидразы [34,257].

Вместе с тем, высказывались опасения, что системные ингибиторы продукции водянистой влаги, вызывая уменьшение ее секреции, приводят к снижению тока через трабекулярную сеть, что потенциально может привести к повышению накопления псевдоэкзофоллиативного материала и пигмента и, таким образом, ухудшить трабекулярную функцию при ПЭГ. Указывались некоторые свидетельства, что длительная терапия системным ацетазоламидом приводит к редукции путей оттока внутриглазной жидкости и большему повышению ВГД, чем обычно, после отмены препарата [229]. Указанные наблюдения, а также известные побочные эффекты системных ингибиторов продукции водянистой влаги при их использовании в течение длительного периода, наводят на мысль, что они имеют некоторые ограничения при лечении ПЭГ[112].

Тем не менее, если говорить о лечении ПОУГ, то в литературе имеется много данных о выраженной гипотензивной эффективности ИКА, включая их фиксированные комбинации. Так, в 6-месячном рандомизированном мультицентровом исследовании с участием 523 больных глаукомой S.V. et al. показали преимущество фиксированной комбинации бринзоламида 1% с тимололом 0,5%, над отдельным применением препаратов. Авторы на примере

523 пациентов получили снижение ВГД при применении ФК бринзоламид/тимолол на 8,0-8,7 мм рт ст. от исходного, когда как при применении бринзоламида 1% на 5,1-5,6 мм рт ст., тимолола на 5,7-6,9 мм рт ст. [157,258].

В недавних исследованиях Manni и соавт. было показано, что ФК бринзоламид/тимолол обеспечивает снижение среднего ВГД на 7,2-9,1 мм рт ст., при этом снижение ВГД ниже 18 мм рт ст. наблюдалось у 61% пациентов [211].

Нолло и соавт. показали, что ФК бринзоламид /тимолол обеспечивает снижение ВГД на 30-33% от исходного при исходном его уровне - 25-27 мм рт ст. в случае вновь выявленной глаукомы [132]. Аналогичный гипотензивный эффект наблюдали и другие авторы [23].

Работ, сравнивающих способность ФК, содержащих ИКА улучшать глазную гемодинамику, в литературе не так много, и данные их противоречивы. В одном из таких исследований Martinez A. подчеркивает, что, несмотря на одинаково выраженную гипотензивную эффективность, ФК дорзоламид/тимолола и бринзоламид/тимолола, только первый из них был способен улучшать ретробульбарный кровоток в течение 5 лет наблюдения [209].

В целом можно констатировать, что многочисленные исследования влияния ингибиторов карбоангидразы и их фиксированных комбинаций на глазной кровотоки касались ПОУГ. Есть некоторые данные о применении дорзоламида 2% в качестве адьювантной терапии в лечении ПЭГ [138,168,170]. При этом нам удалось обнаружить лишь одно сравнительное исследование, посвященное изучению эффективности ФК бринзоламид/тимолол при ПЭГ. При сравнительном анализе эффективности ФК бринзоламид/тимолола и тимолола 0,5% в лечении ПЭГ, авторы обнаружили, что к концу 24 мес. наблюдения ВГД снизилось на 4 мм рт ст. при применении ФК бринзоламид/тимолола, тогда как при применении тимолола 0,5%, это снижение составило только 2 мм рт ст. Также было обнаружено достоверное улучшение светочувствительности сетчатки и скорости кровотока в центральной артерии сетчатки на фоне лечения ФК бринзоламид/тимолол в отличие от лечения тимололом [51].

Множественные исследования различной медикаментозной терапии свидетельствуют, об эффективности в лечении ПЭГ. По данным одних авторов, наиболее эффективным оказалось сочетание дорзоламида с тимололом [138, 168]. По другим данным наиболее эффективным видом медикаментозного лечения ПЭГ является комбинация тимолола с ксалатаном. В работе А. Konstas (2003) не было отмечено большей эффективности ксалатана при лечении ПЭГ по сравнению с применяемой фиксированной формой из тимолола и дорзоламида [170]. Есть некоторые свидетельства об эффективности применения α -агонистов в лечении ПЭГ [86]. В целом же эффективность выбранной терапии более определяется не видом препарата, а стадией ПЭГ. Так, при начальной стадии компенсации офтальмотонуса удается достигнуть в 87% случаев, при развитой - в 64%, а при далеко зашедшей - только в 20% [57].

1.3 Селективная лазерная трабекулопластика при ПЭГ

Очевидно, в связи со спецификой патогенеза данного заболевания, привычные стандарты, применяемые в лечении первичной глаукомы,

оказываются не всегда приемлемыми при лечении ПЭГ [229,242]. В литературе имеются указания на недостаточную эффективность медикаментозного и лазерного лечения ПЭГ [124]. Лечение ПЭГ начинают, как правило, с медикаментозной терапии, хотя некоторые авторы отмечают меньшую ее эффективность, чем при ПОУГ [252].

Лазерному лечению глаукомы, в том числе и ПЭГ, посвящено немало отечественных и зарубежных исследований [37,39,50,76,95,96,108,195,197,232,235,255,269,272].

Наиболее предпочтительной, по мнению Новодежкина В.В., является лазерная трабекулопластика, при которой в начальной стадии компенсация офтальмотонуса наступает в 58%, а при развитой - в 30% [50]. Н.И. Курышева с соавт. применили СЛТ при лечении впервые выявленной ПЭГ, в результате чего удалось снизить офтальмотонус при сохранении местного гипотензивного режима или его ослаблении. Авторы отмечают, что эффективность СЛТ была значительно выше при начальных стадиях глаукомы. Так, у пациентов, которым СЛТ была выполнена на обоих глазах, уровень офтальмотонуса в глазу с начальной стадией глаукомы был достоверно ниже на всех этапах обследования по сравнению с парным глазом, в котором была зарегистрирована развитая стадия заболевания [37,39].

В большинстве исследований показано, что эффект аргон-лазерной трабекулопластики (АЛТ) при ПЭГ выше, чем при ПОУГ в первые годы после операции [269]. Однако с течением времени доля лиц с декомпенсацией глаукомного процесса в этой группе пациентов стремительно нарастает (до 10 % ежегодно), что отличает ПЭГ от ПОУГ [255].

АЛТ имеет свои преимущества при лечении ПЭГ, но не всегда дает желаемые результаты. Новодережкин В.В. и Тачиева Е.С. изучали эффективность лазерного лечения ПЭГ. Из 89 пациентов ПЭГ, которым была произведена лазерная трабекулопластика, компенсация ВГД при начальной стадии ПЭГ отмечалась в 47,7%, а при развитой стадии – в 51,2% случаев. Несмотря на

компенсацию офтальмотонуса, в отдаленном периоде в 34% случаев наблюдалось прогрессирование ГОН. У больных с ПОУГ, к сравнению, компенсация офтальмотонуса после лазерного лечения наблюдалась в 82,1% случаев. Таким образом, авторы делают вывод, что АЛТ является более эффективной при ПОУГ, чем при ПЭГ[50,57].

Так, по данным разных авторов, гипотензивное действие аргон-лазерной трабекулопластики (АЛТ) через 2,5 года сохраняется лишь у половины больных ПЭГ, в то время как при ПОУГ этот срок составляет 5 лет [122,252,270]. Несколько иные результаты были получены ранее при исследовании эффективности аргон-лазерной трабекулопластики в лечении ПЭГ. Так, по мнению Higginbotham E., АЛТ хотя и эффективно снижала ВГД при данной форме глаукомы, однако этот эффект был непродолжительным [144].

В 1995 году M. Latina предложил новую лазерную процедуру - селективный фототермолизис, или селективную лазерную трабекулопластику (СЛТ) [193]. Точный механизм действия СЛТ не известен. Предполагают, что селективная лазерная трабекулопластика активирует макрофаги, которые выполняют фагоцитоз дебриса трабекулярной ткани [95], а также стимулирует трабекулярный эндотелий. Все это способствует формированию полноценной трабекулярной структуры и улучшению оттока внутриглазной жидкости [96]. В последние 10 лет селективная лазерная трабекулопластика является наиболее распространенным методом лазерного лечения глаукомы. Параметры лазера, применяемого при СЛТ, подобраны таким образом, что при выполнении процедуры не происходит коагулирующего разрушения структуры трабекулярной сети или непигментированных клеток. Иными словами, обеспечивается селективное воздействие лишь на пигментированные клетки трабекул.

Вопрос о роли СЛТ в лечении ПЭГ на сегодня остается спорным. С одной стороны, исследователи, занимавшиеся лазерным лечением ПЭГ, неоднократно отмечали, что ни выраженная пигментация угла передней камеры (УПК), ни наличие в нем псевдоэкзофлиативного материала не ухудшали прогноз лазерной

трабекулопластики при ПЭГ[87], более того, наличие этих атрибутов ПЭГ, напротив, являлось благоприятным предиктором эффективности СЛТ [146,285].

Несмотря на широкую распространенность данного метода лечения, работ, посвященных результатам СЛТ при ПЭГ в литературе крайне мало [121,128]. По данным Курышевой Н.И., Капковой С.Г, при подведении отдаленных итогов эффективности СЛТ, оказалось, что терапевтически адекватного снижения ВГД спустя два года удалось добиться в 71% случаев, получавших сочетанную терапию, и в 64% случаев у пациентов, получавших только местное медикаментозное лечение. При этом авторы не наблюдали достоверных различий между эффективностью СЛТ при ПЭГ и при ПОУГ: спустя два года при ПОУГ ВГД было нормализовано в 75% случаев. Однако, при ПОУГ чаще удавалось удерживать нормализованным офтальмотонус после СЛТ, избегая назначения местных гипотензивных препаратов: в 15% случаев при ПОУГ по сравнению с 8% при ПЭГ. К моменту окончания наблюдения (через два года) в хирургическом лечении нуждался каждый пятый больной с ПОУГ, каждый четвертый пациент с ПЭГ и каждый третий больной с ПЭГ, получавший только местную медикаментозную терапию. В данном исследовании применили СЛТ при лечении 25 больных (30 глаз) с впервые выявленной ПЭГ. Авторы отмечают, что эффективность СЛТ была значительно выше на начальных стадиях глаукомы[18,37,39].

По данным других авторов, не выявлено различий в результатах лазерного лечения пациентов с ПЭГ и ПОУГ при использовании селективной лазерной трабекулопластики [259].

Каково возможное влияние особенностей ПЭГ на течение послеоперационного периода? Логично предположить, что в силу патогенетических особенностей данной формы глаукомы (повышенной проницаемости гематоофтальмического барьера, склонности к рубцеванию тканей, выбросу медиаторов воспаления в ответ на хирургическую травму [229,242]), можно ожидать более заметной воспалительной реакции в ближайшем

послеоперационном периоде, по сравнению с ПОУГ. Действительно, в литературе имеются данные о высокой частоте выраженного воспаления в первые сутки после СЛТ при ПЭГ. Так, M.Goldenfeld et al. отмечали его в 67% случаев [128].

Отмечается достаточно высокий риск офтальмогипертензии после СЛТ при ПЭГ, что неоднократно отмечалось разными авторами. Так, по данным Melamed S., повышение офтальмотонуса в ближайшем послеоперационном периоде встречается у 11% больных ПЭГ[212], а по данным Shazly T., у каждого третьего больного[259]. Однако, селективная лазерная трабекулопластика в силу своего более мягкого воздействия на трабекулу, в отличие от АЛТ, позволяет избежать значительной офтальмогипертензии, что неоднократно подчеркивалось разными авторами [128,146, 259].

Гипотензивный эффект СЛТ наблюдали многие авторы, по данным которых ВГД снижалось на 12-16% [185,186,261]. Следует подчеркнуть, что в указанных работах отдаленный период наблюдения был менее продолжительным и составлял от 12 мес. [185] до 16-18 мес. [186,261]. Более выраженное снижение офтальмотонуса при ПЭГ после СЛТ отмечали T.Grachner (20%) [121] и M.Goldenfeld (31,5%) [128]. Примечательно, что по данным T.Grachner, который провел сравнительный анализ эффективности СЛТ при ПЭГ и ПОУГ, гипотензивный эффект СЛТ при ПОУГ был более выражен, чем при ПЭГ и составил 30,6%. Результаты исследования M.Goldenfeld показали, что ВГД при ПЭГ после СЛТ снизилось с $26,01 \pm 2,5$ до $17,8 \pm 2,8$ мм рт ст., при этом, гипотензивный режим изменился с 2.8 препаратов до проведения СЛТ до 2.3 после в отдаленном периоде наблюдения [128].

Следует, однако, отметить, что по данным разных авторов, в целом потребность в антиглаукомных каплях при ПОУГ была ниже, чем при ПЭГ [122,124, 229,242,270].

В литературе неоднократно подчеркиваются преимущества СЛТ как метода выбора, с которого следует начинать лечение глаукомы. Было проведено

несколько многоцентровых исследований, целью которых было сравнить эффективность СЛТ с местным медикаментозным лечением глаукомы [185]. По данным L. McIlraith, S. Melamed и R. Van der Valk, эффективность СЛТ как стартового метода лечения глаукомы сопоставима с таковой при местном гипотензивном лечении: в указанных работах ВГД снижалось на 30% по сравнению с исходным, независимо от того, начиналось ли лечение впервые выявленной глаукомы с СЛТ или с назначения простагландинов [202,212]. Результаты недавнего многоцентрового исследования, проведенного в нескольких клиниках США, показали, что СЛТ оказалась более эффективной по сравнению с местным медикаментозным лечением: проведение повторных СЛТ в течение года наблюдения в основной группе требовалось в 11% случаев, в то время, как изменение местного медикаментозного режима в группе сравнения, где СЛТ не проводилась, было необходимо в 24% случаев, что ухудшало качество жизни больных [185].

Обсуждая целесообразность СЛТ как стартовой терапии глаукомы, многие авторы подчеркивают такие ее преимущества, как отсутствие побочных действий местного, так и системного характера. Трабекулопластика особенно показана больным, нарушающим режим закапывания антиглаукомных препаратов, а также в тех ситуациях, когда имеются выраженные флуктуации ВГД, что типично для ПЭГ. Действительно, сравнительные исследования показали, что лазерное лечение позволяет достичь более стабильного в течение суток ВГД по сравнению с местным медикаментозным лечением [104].

В одной из последних работ, посвященных оценке эффективности СЛТ при ПЭГ, Shazly T. и соавторами были получены результаты, также показавшие преимущества СЛТ как метода выбора стартовой терапии ПЭГ [259]. Авторы продемонстрировали, что если начинать лечить ПЭГ с выполнения СЛТ, то удастся контролировать ВГД в течение более 30 месяцев в 74% случаев без назначения местных гипотензивных препаратов. При впервые выявленной ПЭГ ВГД снижалось на 5,3 мм рт ст. по сравнению с исходным (в исследовании

участвовали 13 больных ПЭГ, СЛТ была выполнена на 18 глазах). Спустя 30 месяцев в 4 случаях возникла необходимость в проведении повторной СЛТ. Данный эффект был сопоставим с результатами лечения 13 больных с ПОУГ, у которых в аналогичной ситуации удалось достичь контроля ВГД в 77% случаев. Следует отметить, что в рассматриваемой работе не указано, какие стадии ПЭГ и ПОУГ были включены в исследование. Кроме того, количество наблюдений было очень небольшим, что отмечают сами авторы. Необходимость в повторной СЛТ, по их данным, возникает при ПЭГ в сроки немного более ранние, чем при ПОУГ (обычно это 15 месяцев) и более часто, чем при ПОУГ. Таким образом, авторы данной работы, хотя и подчеркнули высокую эффективность СЛТ в лечении впервые выявленной ПЭГ, отметили, что она уступает таковой при ПОУГ. Применяв статистический анализ по методу Каплана-Мейера, авторы обнаружили, что СЛТ при ПЭГ перестает быть эффективной в среднем на 10 месяцев раньше, чем при ПОУГ: через 30 и 40 месяцев, соответственно. Следует подчеркнуть, что в упомянутой работе применялись весьма жесткие критерии эффективности СЛТ: снижение ВГД не менее, чем на 3 мм рт ст. по сравнению с исходным при условии отмены местного гипотензивного лечения, а также необходимость проведения повторной СЛТ или антиглаукомной операции.

Важно отметить, что в литературе отсутствуют публикации, в которых бы оценивался не только гипотензивный, но и функциональный эффект СЛТ. Мы нашли лишь одну работу, в которой наблюдение за больными после лазерной трабекулопластики в течение 10 лет выявило стабилизацию зрительных функций [246]. Однако в указанной работе оценивался результат аргон-лазерной трабекулопластики.

Чем объяснить, что при ПЭГ, более тяжелой форме глаукомы, в отдаленном периоде было достигнуто более значительное снижение офтальмотонуса, чем при ПОУГ? Существует мнение, что более значительное снижение ВГД непосредственно после СЛТ обусловлено более высоким исходным давлением при ПЭГ по сравнению с ПОУГ [144,232,272]. Проанализировав зависимость

гипотензивной эффективности СЛТ при глаукоме от разнообразных клинических факторов, включая возраст, пол, наследственный анамнез, наличие миопии и сахарного диабета, а также стадию, форму глаукомы, исходный гипотензивный режим и все параметры лазерного воздействия, Hodge W. пришел к выводу, что этот эффект зависит только от исходного уровня ВГД [146]. Было показано, что каждые 5 мм рт.ст. повышают шанс гипотензивного эффекта СЛТ в 10 раз. В настоящем исследовании при одной и той же стадии глаукомы, в группе больных ПЭГ исходный офтальмотонус был достоверно выше, чем при ПОУГ.

Эффективность тем выше, чем больше пигментация, которая характерна для ПЭГ [76]. В то же время и подъем ВГД в послеоперационном периоде более значителен при ПЭГ. Chen E. показал прямую корреляционную связь между эффективностью СЛТ и наличием в дренажной зоне пигментации или эксфолиативного материала [87]. Эта корреляция, по мнению автора, особенно выражена в отдаленном периоде. Механизм лечебного действия СЛТ при ПЭГ пока не установлен. Можно предположить, что он не отличается от такового при ПОУГ и связан с разрушением пигмент-содержащих клеток меланина, а также с внутриклеточным расщеплением пигментных гранул [129]. Однако, каков бы ни был механизм действия СЛТ, исходный уровень ВГД по всей вероятности, действительно определяет гипотензивный успех операции.

1.4 Факоэмульсификация катаракты при ПЭГ

Human L., Heijl A, Leske M.C. (2010) в результате шестилетнего наблюдения за больными ПЭГ показал, что ВГД у них повышается в среднем на 1 мм рт.ст. ежегодно, несмотря на проводимую гипотензивную терапию [137]. По данным Konstas A. (2010), среднесуточные колебания ВГД при ПЭГ в 5 раз превосходят таковые при ПОУГ (3,5 и 7,5 мм рт.ст., соответственно). Есть мнение, что больные ПЭГ должны как можно раньше оперироваться, и методом выбора является синустрабекулэктомия [7]. В то же время риск избыточного рубцевания

путей оттока внутриглазной жидкости, ограничивают возможности данного подхода [7,8,10,40,44,22].

Для ПЭС характерны патологические, в том числе и дистрофические, изменения переднего отрезка глаза, что показано во множестве исследований [19,61,65,72,73,83,93,143,173,179,180,182,191,192,249,251]. С появлением современного метода исследования, такого, как ультразвуковая биомикоскопия (УБМ), стало возможно диагностировать самые ранние (субклинические) изменения в тканях переднего отрезка глаза [13,14,55,125,149]. Помимо того, в многочисленных исследованиях показано изменение состава водянистой влаги при ПЭГ, что может влиять на течение послеоперационного периода после ФЭК [74,77,115,190].

Наиболее неблагоприятным с точки зрения лечения и реабилитации больных, является сочетание ПЭГ с катарактой. Это обусловлено особенностями катарактального хрусталика при ПЭС. Так, Курышева и соавт. обнаружили зоны истончения в передней и задней капсулах хрусталика, а в отдельных случаях – псевдомембрану перед задней капсулой при ПЭГ [32]. Для ПЭГ характерны такие клинические особенности, как дистрофические изменения радужки и цилиарного тела, недостаточность мидриаза, формирование задних синехий, слабость цинновых связок, эндотелиальная декомпенсация, а также нарушение проницаемости гематофтальмического барьера [17,32,54], что осложняет выполнение ФЭК при ПЭГ [92,118,156,183,248,264,284]. Проблема усугубляется тем, что лечение ПЭГ, будь оно медикаментозным, лазерным или хирургическим, может сопровождаться целым рядом осложнений и отсутствием ожидаемого терапевтического эффекта [112,130].

Существует высокий риск серьезных осложнений в хирургии катаракты у больных ПЭГ, таких как разрыв задней капсулы хрусталика, выпадение стекловидного тела, зонулярный диализ, децентрация линзы в послеоперационном периоде, пролонгированный отек роговицы и персистирующая воспалительная реакция [17,54,66,82,100,110,133,173,214]. В

результате нарушения гематофтальмического барьера при ПЭС значительно возрастает риск воспалительных осложнений при факоэмульсификации катаракты и других хирургических вмешательствах. Также описана поздняя сублюксация хрусталика после факоэмульсификации, что связано с разрывом слабых цинновых связок во время капсулорексиса [149,153]. Потеря стекловидного тела в хирургии катаракты в случаях ПЭС встречается в 4 раза чаще, чем при обычной сенильной катаракте [214].

Выделяя четыре стадии ПЭС по степени дистрофических изменений радужки, иридоцилиарной борозды, цилиарных отростков и волокон цинновой связки вплоть до ее полного лизиса, Х.П.Тахчиди и соавт. (2006), рекомендуют дифференцированный подход к выбору тактики при факоэмульсификации катаракты в зависимости от стадии процесса. Эта тактика включает как ограничение режима «ирригация-аспирация» и применение внутрикапсульных колец, так и предварительную фиксацию «радужка-передний капсулорексис-кольцо» на 4 ирис-ретракторах.

Однако существует и другая точка зрения на данную проблему. Раннее удаление катаракты при ПЭГ способствует меньшему риску интраоперационных осложнений и более благоприятному периоду реабилитации. Важно при этом отметить, что удаление хрусталика, является одним из хирургических методов лечения ПЭГ, поскольку при этом устраняется важный патогенетический фактор, а именно - динамический иридо-хрусталиковый контакт, вызывающий подъем офтальмотонуса при экскурсиях радужки [153]. Помимо этого, после хирургического лечения катаракты, отмечается восстановление нормальных соотношений структур угла передней камеры (углубление передней камеры, частичное или полное открытие угла передней камеры) по данным УБМ, что должно способствовать нормализации тока камерной влаги [54].

В то же время в литературе последних лет появились указания на то, что ФЭК сама по себе позволяет добиться снижения офтальмотонуса у больных глаукомой [17,147]. В недавнем многоцентровом исследовании американской

академии офтальмологии показан гипотензивный эффект ФЭК: после ФЭК в опытной группе ВГД снизилось с 23,93 мм рт ст. до 19,83 мм рт ст. и сохранялось низким до 36 мес., среднее снижение ВГД составило 16,5%, в 39,7% случаев наблюдали снижение ВГД на 20%, большие цифры ВГД имели глаза с дооперационной гипертензией. При этом в группе сравнения соответствующее среднее ВГД составило 23,83 мм рт ст. до проведения ФЭК в основной группе и 23,43 мм рт ст. после [260].

Исследования последних лет демонстрируют гипотензивную эффективность данной операции как у больных ПОУГ, так и у лиц, не страдающих глаукомой[71,147,273]. Возможно, роль играет выброс медиаторов воспаления вследствие реакции цилиарного тела или выработка простагландинов и цитокина ИЛ 1 α клетками трабекулярного эндотелия (Bhallil S. et al., 2009). Не исключаются ирригационная роль самой ФЭК на ткани трабекулярной сети, а также увеличение объемов передней камеры после удаления хрусталика и замены его на искусственный (Issa A. et al., 2005; Tanaka T. et al., 1997)[147,263].

Однако, вопрос о том, как влияет указанная операция на уровень ВГД у больных ПЭГ с широким открытым углом передней камеры в отдаленном периоде, не изучен.

1.5 Вторичная катаракта при ПЭГ

Для ПЭГ типичным является образование вторичных катаракт: в среднем в 11% по сравнению с 9% при обычных катарактах [174] в срок 24 мес., что продемонстрировано в исследовании 197 глаз (99 без ПЭС и 98 с ПЭС). Особенностью их является то, что они развиваются лишь спустя 1.5-2 года после операции [282]. Из возможных патогенетических механизмов большая роль отводится гипоксии тканей переднего сегмента глаза при ПЭС, что приводит к пролиферации интраокулярных клеток. (Zagorski Z. 1989)[282,283]

Однако, в исследовании Ostern A.E. и соавт. 2012 г. на примере 44 глаз с ПЭС при долгосрочном периоде наблюдения после ФЭК (6-7 лет) по сравнению с

86 глазами без признаков ПЭС, показано, что частота развития вторичной катаракты равная в обеих группах[219].

В общем, получены протворечивые данные по этому вопросу, которые весьма немногочисленны.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

Исследование выполнялось на базе кафедры офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» и МБУЗ «Городская поликлиника № 3» города Краснодара в период 2009-2014 г.г. Основным критерием включения явился верифицированный диагноз ПЭГ, который был поставлен на основе морфометрических и функциональных признаков, характерных для глаукомной оптической нейропатии в глазах с признаками ПЭС.

Клинические исследования выполнены у 393 пациента (446 глаз) с глаукомой.

В исследования включены пациенты с начальной стадией глаукомы, которая диагностировалась по данным САП: MD<-6 dB; снижение светочувствительности до уровня ниже 5% вероятности менее чем в 18 точках и ниже уровня 1% от нормы – менее 10 точек; отсутствие в пределах центральной области (5° от точки фиксации) точек с чувствительностью менее 15 dB (классификация Hodapp, EGS).

В зависимости от поставленной задачи, выполнялось 5 серий клинических исследований: 1 группу (106 пациентов, 106 глаз) сформировали больные для проведения сравнительного исследования морфометрических параметров заднего отдела глаза, а также регионарной гемодинамики при начальной ПЭГ и ПОУГ, во 2 группе (83 пациента, 95 глаз) проводилось сравнительное исследование эффективности различных препаратов, включая фиксированные комбинации в лечении начальной ПЭГ, в 3 группе (127 пациентов, 127 глаз) - сравнительное

исследование эффективности СЛТ при начальной ПЭГ и ПОУГ, в 4 группе (34 пациента, 53 глаза) - исследование эффективности ФЭК в лечении начальной ПЭГ, в 5 группе (73 пациента, 95 глаз) - исследование частоты и сроков возникновения вторичной катаракты при ПЭГ и ПОУГ (табл. 1).

Исследования эффективности медикаментозного лечения проводилось среди пациентов начальной ПЭГ. В подгруппу 2а включены пациенты для сравнительного исследования эффективности применения латанопроста и ФК латанопрост/тимолол, в подгруппу 2б - сравнительного исследования эффективности применения латанопроста и ФК бринзоламид/тимолол. Все пациенты характеризовались отсутствием компенсации ВГД, были сопоставимы по возрасту, центральной толщине роговицы и стадии глаукомы, имели открытый угол передней камеры. Препараты назначались по показаниям либо в случаях впервые выявленной глаукомы, либо при недостаточной эффективности предшествующей терапии, соблюдая период выведения препарата. Критериями исключения явились: непереносимость препаратов (латанопроста, бринзоламида или тимолола), сопутствующие глазные заболевания, особенно заднего отрезка глаза (диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация, передняя ишемическая нейропатия и ее последствия и прочие состояния сетчатки и зрительного нерва, приводящие к стойкому снижению зрительных функций); аномалии диска зрительного нерва (ямки, колобомы, миелиновые волокна, косое вхождение сосудисто-нервного пучка), имеющие выраженный миопический конус или стафилому; аномалии рефракции (миопия, гиперметропия выше 6,0Д, астигматизм выше 3,0Д), а также глаза, подвергавшиеся ранее хирургическому лечению, в том числе и лазерным операциям.

Диагноз ПЭГ был поставлен на основе морфометрических и функциональных признаков, характерных для глаукомной оптической нейропатии в глазах с признаками ПЭС: наличии эксфолиативных отложений по краю зрачка и на поверхности хрусталика (в том числе видимых при лекарственном мидриазе), снижение подвижности зрачка вследствие ригидности радужки,

трансиллюминация зрачкового пояса радужки, выщелачивание пигмента в зрачковом крае радужки, дисперсия пигмента во влаге передней камеры после расширения зрачка у пожилых пациентов, а также выраженная пигментация у них дренажной зоны УПК, факодонез при явном отсутствии в анамнезе контузии глаза, сублюксация хрусталика, подъем ВГД после расширения зрачка, выраженная асимметрия ВГД в правом и левом глазах.

Если в целом исследование, представленное в данной работе, заняло пять лет, то его отдельные фрагменты, посвященные в частности изучению эффективности медикаментозного лечения ПЭГ, были проведены в более сжатые сроки (от двух до трех лет). Динамическое наблюдение в течение 5 лет осуществлялось за 186 (200 глаз) больными.

Таблица 1 - Распределение пациентов по клиническим группам в зависимости от цели исследования

Клиническая группа	Количество больных (глаз)	Цель исследования
1	76(76)	Сравнительное исследование морфометрических параметров заднего отдела глаза и регионарной гемодинамики у пациентов при начальной ПЭГ и ПОУГ.
2	41(53 глаза) 42(42 глаза)	Сравнительное исследование эффективности применения латанопроста и ФК латанопрост/тимолол у пациентов начальной ПЭГ.
		Сравнительное исследование эффективности применения латанопроста и ФК бринзоламид/тимолол у пациентов начальной ПЭГ.
3	127(127)	Сравнительное исследование эффективности селективной лазерной трабекулопластики в лечении начальной ПЭГ по сравнению с ПОУГ.
4	34(53)	Сравнительное исследование эффективности факоэмульсификации катаракты в лечении начальной ПЭГ.
5	47(57)	Исследование частоты и сроков возникновения вторичной катаракты после проведения факоэмульсификации при ПЭГ в сравнении с ПОУГ.

Для проведения всех перечисленных выше сравнительных исследований в зависимости от поставленных задач отбирались пациенты ПЭГ и ПОУГ, сопоставимые по возрасту, центральной толщине роговицы и стадии глаукомы, а для сравнительного анализа толщины хориоидеи – также и длины передне-задней оси глаза. Для проведения сравнительного исследования эффективности ФЭК отбирались пациенты ПЭГ с широким открытым углом передней камеры с субкомпенсированным офтальмотонусом после проведения ФЭК, находящиеся на местной медикаментозной терапии и на гипотензивной терапии без хирургического вмешательства.

Контрольные группы формировались в зависимости от поставленных задач и были представлены лицами без офтальмопатологии с учетом размера ПЗО для отдельных фрагментов работы.

2.2 Клинические методы обследования больных

Всем пациентам проводилось традиционное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, аппланационную тонометрию (по Маклакову) грузом 10 грамм, контурную динамическую тонометрию (Pascal), также на приборе Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichert Ophthalmic Instruments Inc., Depew, NY), биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию, гониоскопию, конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию с использованием HRT II (Heidelberg Engineering). Суточные колебания ВГД фиксировались посредством 6 измерений в течение дня (3 в первой половине и 3 – во второй половине дня). ЦТР была определена с помощью прибора Pentacam (Oculus, Германия, Tomey).

Стандартную автоматизированную периметрию (САП) выполняли на периметре Humphrey (Carl Zeiss Meditec) по программе порогового теста 30-2 с использованием алгоритма SITA-Standard. Порог исследован в 176 точках в пределах центральных 30° белым стимулом с диаметром III по Гольдману и длительностью предъявления 100 мс, при освещенности фона 31,5 асб.

Определялись периметрические индексы MD и PSD и значение p для каждого из них.

Для исследования морфометрических характеристик заданного отрезка глаза, у пациентов предварительно тщательно собирался анамнез, особое внимание обращалось на признаки первичной или вторичной сосудистой дисрегуляции (мигрень, вазоспазм, нейроциркуляторная дистония)[106], которые выявлялись на основе специального опросника [135]. Все пациенты были консультированы неврологом и терапевтом.

Для оценки кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства применяли цветное доплеровское картирование (ЦДК) с импульсной доплерографией при помощи многофункционального ультразвукового диагностического сканера my lab 70 Esaote с использованием линейного датчика частотой от 10 до 16 МГц по методу, описанному ранее [27]. Исследовали кровотоки в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), вортикозных венах (ВВ), верхней глазной вене (ВГВ). Регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) и определяли количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}), среднюю скорость в течение сердечного цикла (V_{mean}) и индекс резистентности или периферического сопротивления (RI), пульсационный индекс (PI). Пример исследования регионарной гемодинамики представлен на рис.2.

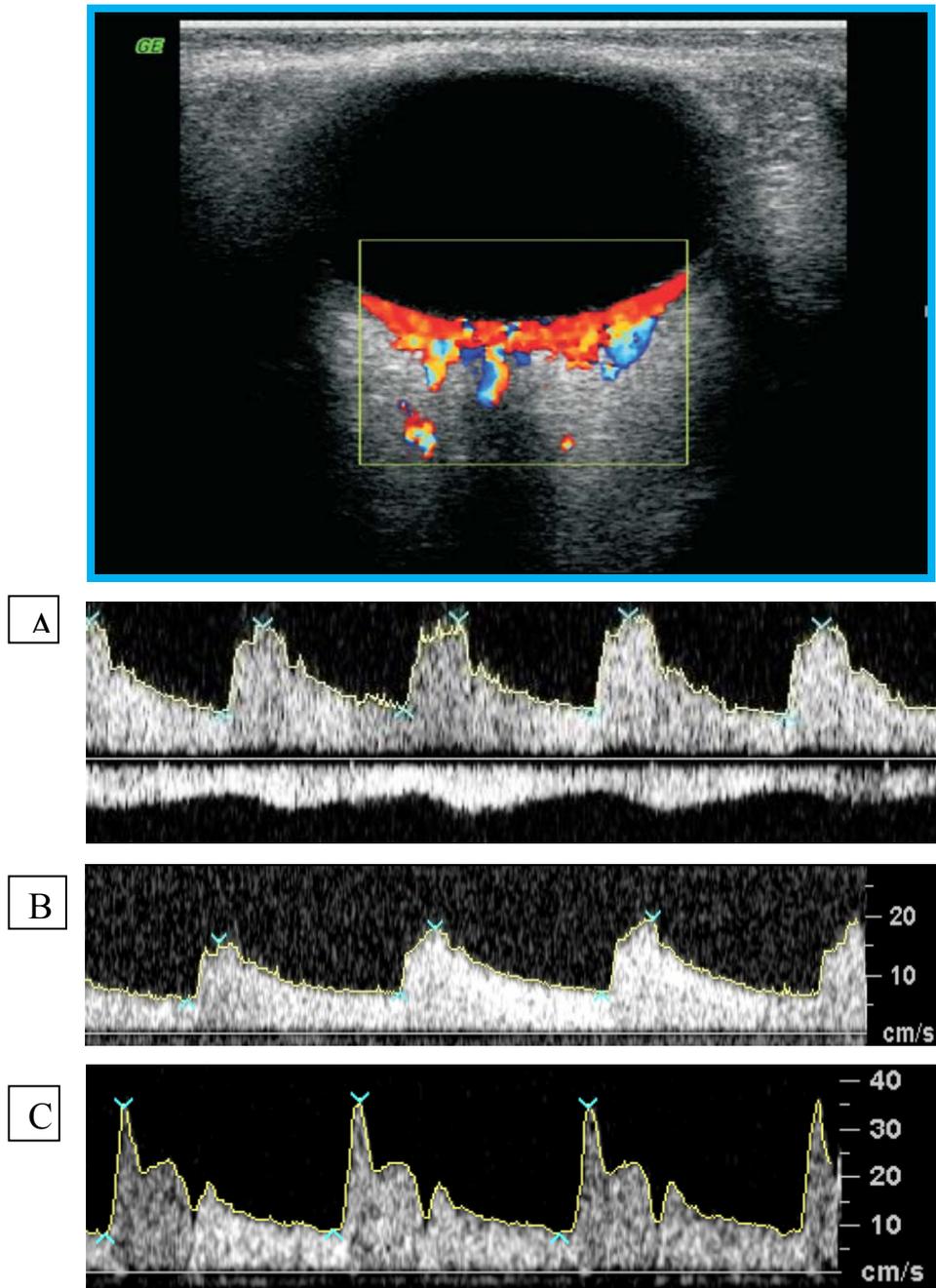


Рисунок 2 - Протокол исследования ретробульбарной гемодинамики. На рис. А представлен СДСЧ центральной артерии и вены сетчатки (ЦАС) и (ЦВС), на рис. В - СДСЧ задней короткой цилиарной артерии (ЗКЦА), на рис. С - СДСЧ глазной артерии (ГА).

Ганглиозный комплекс сетчатки оценивался при помощи оптической когерентной томографии, которая проводилась на приборе RTVue-100 (Optovue, Inc., Fremont, CA) в области ДЗН (протоколы ONH и 3DDisc) и макулы (протокол GCC). Для центральных зон сетчатки особый набор оптических сканов

производит 14994 измерений за 0,58 секунд на 16 линейных (15 параллельных вертикальных и 1 горизонтальный) направлениях в зоне размером 7x7 мм, центрированной на расстоянии 1 мм темпорально от фовеолы (в области максимальной концентрации ганглиозных клеток). Эти сканы автоматически обрабатываются для получения карты толщины комплекса ганглиозных клеток (GCC). Карта отображает состояние GCC в зоне диаметром 6 мм, что соответствует 16-20° поля зрения. При этом также вычисляется средняя толщина GCC и усредненное ее значение для верхнего и нижнего сегмента. При обработке данных исключались сканы с грубыми артефактами от мелких движений глаз (нистагма) и с низким уровнем сигнала (анализировались только сканы, у которых индекс силы сигнала был выше 45), так как это могло повлиять на точность определения границ слоев сетчатки. В протоколе исследования параметров головки зрительного нерва (ОНН) изучали следующие показатели: площадь ДЗН (Disc Area), отношение диаметра экскавации к диаметру ДЗН по вертикали и по горизонтали (C/D Vert. Ratio; C/D Horiz. Ratio), отношение площади экскавации к площади ДЗН (C/D Area Ratio), площадь нейроретинального пояска (Rim area), площадь экскавации ДЗН (Cup area) и толщина СНВС (RNFL). В протоколе исследования комплекса ГКС (GCC) исследовали три индекса: среднюю толщину GCC (Avg. GCC), фокальную потерю объема (FLV) и глобальную потерю объема (GLV). Пример протокола исследования ГКС представлен на рис.3.

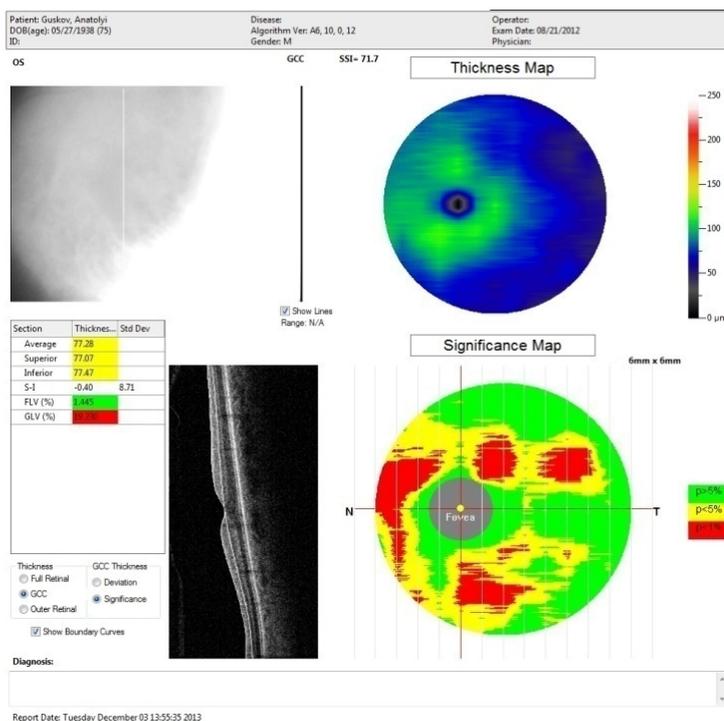


Рисунок 3 - Протокол исследования ГКС при ПЭС

Исследование толщины хориоидеи (ТХ) проводилось на ОКТ RTVue 100 в режиме трекинга (специальной системы слежения и компенсации микродвижений глаза пациента). Методика измерения хориоидеи была разработана и описана ранее [20]. Толщина хориоидеи определялась как расстояние между гиперрефлективной линией сигнала от пигментного эпителия (ПЭ) до непрерывной гипорефлективной линии на границе склера/хориоидея. Последняя соответствовала внутренней границе склеры, или Lamina fusca. При отсутствии на скане линии Lamina fusca, внешняя граница супрахориоидального пространства определялась по границе между гипорефлективной хориоидеей (внешняя граница сосудов) и гиперрефлективной склерой. Расстояние измерялось по вертикали от ПЭ до указанных структур. Сканирование хориоидеи выполнялось в условиях лекарственного мидриаза глазными каплями мидриацил (тропикамид) 0,5% и осуществлялось в горизонтальном и вертикальном направлениях. Сканы центрировались относительно фовеа, причем стандартизировалось направление горизонтального скана: в направлении центр фовеа — центр диска зрительного нерва. Длина сканов выбиралась равной не менее 9 мм. Цвет изображения устанавливался в черно-белой гамме для обеспечения лучшего контраста.

Количество усредняемых сканов определялось индивидуально для каждого пациента, исходя из необходимости получения достаточного для измерения качества изображения, но не менее 40 сканов (в среднем 50-60). Применялось сканирование в режиме Chorioretinal с целью получения максимального усиления сигнала в зоне под ПЭ. Для измерения отбирались сканы с уровнем качества сигнала (SSI) не менее 60. Для вертикального скана проводилось измерение в семи точках: центральная точка и по три точки в направлении выше и ниже ее с интервалом 1000 мкм (т. е. в зоне до 3 мм от фовеа в обоих направлениях). Для горизонтального скана измерения также проводились в семи точках: центр и по три точки с интервалом 1000 мкм назально и темпорально. Значение параметра ТХ в центре фовеа (ТХф) усреднялось по двум значениям: для вертикального и горизонтального сканов. Таким образом, для статистической обработки результатов измерения ТХ отбирались 13 точек измерения в зоне 6 мм. Измерялась также ТХ в точке, отстоящей на 3 мм назально от центра фовеа в направлении центра диска, т. е. в точке, максимально близкой к перипапиллярной зоне (ТХп). Для корреляционного анализа с клиническими параметрами принималась в расчет средняя по указанным 13 точкам толщина хориоидеи. Примеры измерения толщины хориоидеи представлены на рисунке 4.

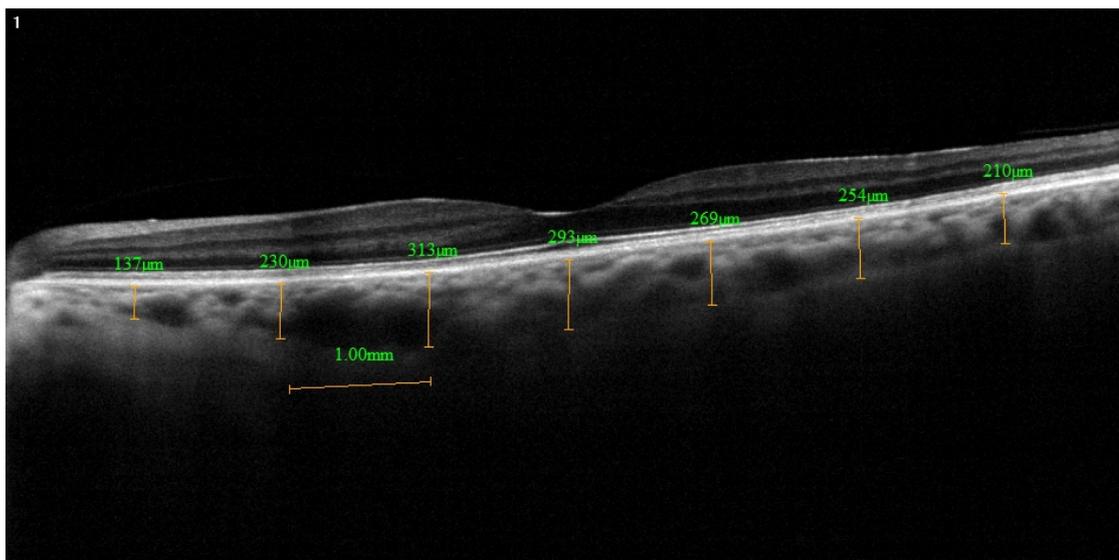


Рисунок 4 - Методика измерения толщины хориоидеи

2.3 Характеристика хирургического и лазерного вмешательства

СЛТ осуществлялась по стандартной методике: 50-80 лазерных аппликаций выполнялись на протяжении 180-360° на ND:YAG лазере Laserex «Solo» (Ellex Medical Lasers Limited, Adelaide, Австралия), длина волны 532 мкн, размер пятна 400 мкн, экспозиция 3 нс с использованием гониолинзы Latina SLT (Ocular Instruments, Bellevue, WA); уровень энергии импульса варьировал от 0,6 до 1,0 мДж в зависимости от степени пигментации трабекул (рис 5). В послеоперационном периоде больные получали инстилляцию раствора индоколлора 2 раза в день в течение первых суток. Сроки наблюдения составили 1 день, 1 неделю, 1, 6, 12, 24, 36 и 48 месяцев после СЛТ. Под эффективностью СЛТ на каждом этапе обследования понимали снижение ВГД не менее, чем на 20% от исходного.

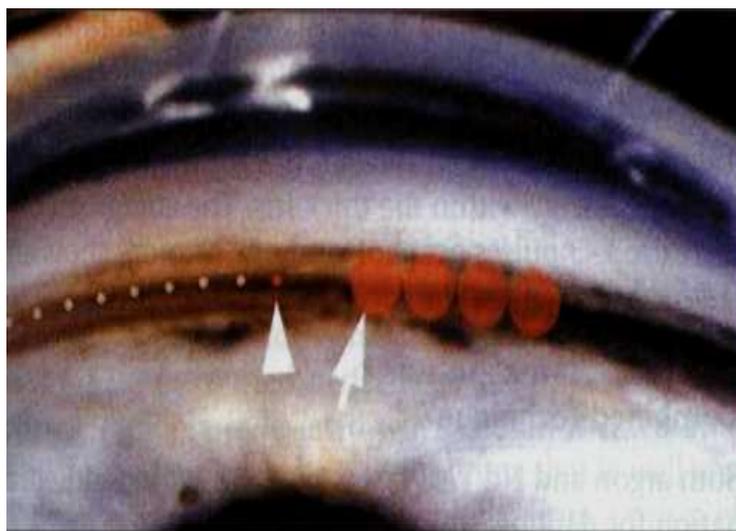


Рисунок 5 - На рисунке представлена методика выполнения СЛТ.

Хирургическое лечение катаракты проводилось по стандартной методике (рис.6). Пациентам были имплантированы мягкие интраокулярные линзы различных моделей, в большинстве случаев AcrySof («Alcon») (моноблочная линза из гидрофобного акрила, оптический диаметр 6 мм, общий диаметр 13,0мм, угол наклона гаптики 0 град).

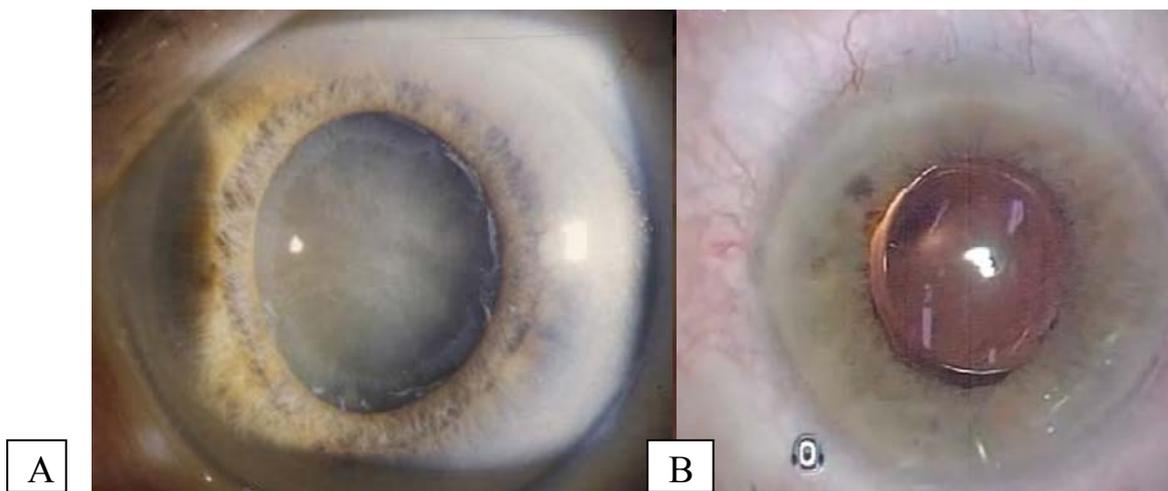


Рисунок 6 - на рисунке А представлено помутнение хрусталика при ПЭГ в условиях медикаментозного мидриаза, на рис. В - глаз с ПЭГ после проведения ФЭК и имплантации ИОЛ.

Лазерная дисцизия вторичной катаракты проводилась по стандартной методике.

2.4 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи стандартного пакета программ статистического анализа «SPSS 16.0 for Windows» с обработкой данных методами вариационной статистики. Распределение количественных параметров проверялось на соответствие закону нормального распределения с использованием одновыборочного Z-критерия Колмогорова-Смирнова. Изучаемые количественные признаки с нормальным распределением представлены в работе в виде $M \pm \sigma$, где M – средняя арифметическая, σ – дисперсия ошибки средней. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых выборок использовался тест Левена на равенство дисперсий и t- критерий равенства средних (t-критерий Стьюдента), для повторных внутригрупповых измерений (сравнение парных выборок) – парный t-критерий Стьюдента, рассчитывался коэффициент корреляции (момент произведений Пирсона). Критический уровень значимости при проверке статистический гипотез являлся равным $\leq 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Анализ клинических особенностей заднего отрезка глаза при начальной ПЭГ в сравнении с ПОУГ

С целью выявления морфометрические особенности заднего отрезка глаза, отличающих начальную ПЭГ от ПОУГ, сравнительному анализу подвергнуты параметры, характеризующие состояние слоя нервных волокон (RNFL) и ганглиозного комплекса сетчатки, а также толщина хориоидеи. В сравнительном с ПОУГ аспекте были также изучены показатели ретробульбарной гемодинамики при начальной ПЭГ.

3.1.1 Сравнительное исследование толщины хориоидеи и ганглиозного комплекса сетчатки при начальной стадии ПЭГ и ПОУГ

Под нашим наблюдением находились 40 пациентов с ПОУГ и 36 с ПЭГ. Для исследования были отобраны пациенты с начальной стадией глаукомы, что оценивалось по данным САП. Больные обеих групп были также сопоставимы по возрасту и размерам передне-задней оси глаза. Мужчин было 29, женщин – 47. В 12 глазах ПЭГ была выявлена впервые (33%), в 5 глазах (14%) - пациенты получали фиксированную комбинацию бринзоламида с тимололом, в 11 глазах (30,5%) – латанопрост, в 8 глазах (22%) – ингибиторы карбоангидразы. При ПОУГ эти цифры составили - 27(67,5%), 7(17,5%), 4(10%), и 4(10%), соответственно.

В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых лиц (12 мужчины и 18 женщин), не страдающих офтальмопатологией, индекс MD которых составил - $1,36 \pm 0,31$ dB. Среднее значение ПЗО составило $24,67 \pm 0,29$ мм. и достоверно не

отличалась от больных глаукомой ($p > 0,05$ по сравнению с пациентами ПОУГ и ПЭГ) (табл.2).

Таблица 2 - Клиническая характеристика пациентов ПЭГ, ПОУГ и группы контроля

Клинические показатели	ПОУГ	ПЭГ	Группа контроля
Пол	женщины 26 (65%) мужчины 14 (35%)	женщины 21 (58,3%) мужчины 15 (41,7%)	женщины 18 (60%) мужчины 12 (40%)
Возраст	66,32±0,75	69,41±1,21	64,27 ±1,09
	p=0,32		p≥0,05
ЦТР (мкм)	540,28±5,3	530,03±4,4	538±3,9
	p=0,141		p≥0,05
ВГД мм рт ст.	18,03±0,68	18,94±0,78	19±0,5±1,1
	p=0,38		p≥0,05
MD (dB)	-1,52±0,27	-2,38±0,35	1,36±0,42
	p=0,069		p≤0,05
PSD (dB)	1,91±0,18	2,38±0,26	1,53±0,13
	p=0,147		p≤0,05
Переднее-задний размер глаза (мм)	23,48±0,27	24,08±0,39	24,67±0,29
	p=0,208		p≥0,05

Критериями исключения для больных глаукомой были лазерные или хирургические глазные операции. Критерием исключения явилось также системное применение бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, а также наличие у больных хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета и любых сопутствующих заболеваний, требующих применения стероидных препаратов.

Результаты показали достоверное отличие больных ПЭГ от ПОУГ по данным, характеризующим фокальную потерю ганглиозных клеток сетчатки (FLV). Эти результаты представлены в табл.3.

Таблица 3 – Результаты сравнительного исследования ганглиозного комплекса сетчатки при начальной ПЭГ и ПОУГ.

Клинические показатели	ПОУГ	ПЭГ	Группа Контроля
RNFL (мкм)	92,22±2,67	95,88±1,93	101±2,75*
	p=0,27		
GCC avg. (мкм)	85,21±1,00	83,75±1,72	92,3±1,35*
	p=0,466		
FLV (%)	1,88±0,4	3,54±0,68	0,49±0,11**
	p=0,035		
GLV (%)	11,79±0,94	13,74±1,63	4,56±0,5**
	p=0,305		

Примечание: *, ** - достоверность отличия показателей в группе ПЭГ по сравнению с контролем

Известно, что индекс, характеризующий объем фокальных потерь ГКС (FLV), согласно последним данным литературы, является наиболее чувствительным на самых ранних стадиях глаукомы (Mori S., 2008, Акопян В.С., 2011, Курышева Н.И., 2014), поэтому его отличие при ПЭГ от ПОУГ может свидетельствовать о более тяжелом течении ПЭГ уже в самом начале заболевания. Пример протокола исследования ГКС при начальной ПЭГ представлен на рис. 7.

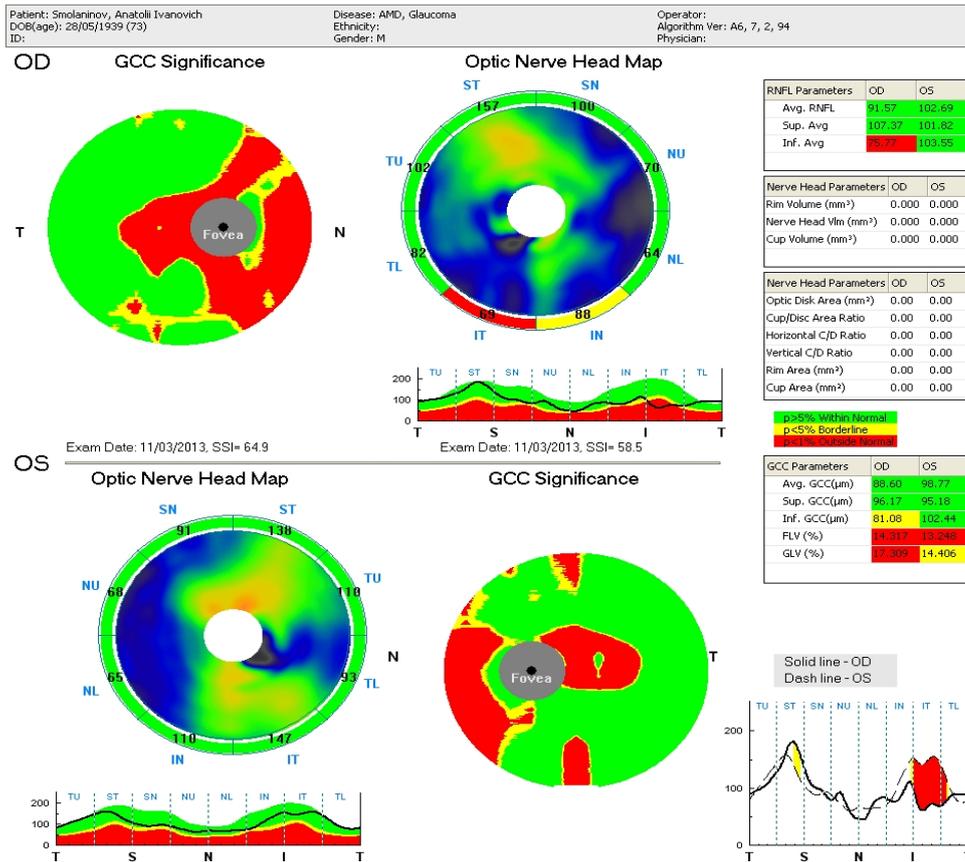


Рисунок 7 - на рисунке представлен протокол исследования ГКС при ПЭГ. Заметно, что патологические изменения обоих глаз коснулись прежде всего индекса FLV.

Примечательно, что в настоящем исследовании мы отметили более выраженное истончение хориоидеи у больных ПЭГ как в фовеальной зоне, так и в перипапиллярной по сравнению с ПОУГ. При этом выявлено, что толщина хориоидеи в фовеальной зоне достоверно отличалась от контроля в обеих группах, тогда как толщина хориоидеи в перипапиллярной зоне меньше, чем в группе контроля только в группе ПЭГ, но не ПОУГ. По остальным зонам достоверных отличий не выявлено, что показано в табл. 4.

Таблица 4 - Толщина хориоидеи у больных начальной ПЭГ и ПОУГ.

	ПЭГ	ПОУГ	Группа контроля
ТХф	219,55±17,81	266,93±15,9	312,9±19,76*
	p=0,04		

ТХп	117,1±10,1	158,3±14,8	144,9±11,97*
	p=0,026		

Примечание: ТХф — толщина хориоидеи в фовеальной области, ТХп — в точке, максимально близкой к перипапиллярной зоне.

* - достоверность отличия показателей в группе ПЭГ по сравнению с контролем

Учитывая, что пациенты ПЭГ и ПОУГ были сопоставимы по возрасту, ВГД, стадии глаукомы (по данным САП, показателям RNFL и GCC avg.), центральной толщине роговицы, а также передне-заднему размеру глаза (табл. 2,3), и при этом не отличались от группы контроля по возрасту, ВГД, ЦТР и переднее-заднему размеру глаза (табл.2), представленные в таблице 4 результаты позволяют предположить, что нарушение кровообращения в сосудистой оболочке, особенно в ее перипапиллярных отделах, очевидно повлекшее за собой ее истончение, при ПЭГ играют более важную роль, чем при ПОУГ. Известно, что перипапиллярная хориоидея участвует в кровоснабжении преламинарных отделов зрительного нерва. Истончение этих отделов сосудистой оболочки свидетельствует о сниженном кровотоке в зрительном нерве на уровне решетчатой мембраны склеры, что и определяет более тяжелые поражения уже в начальных стадиях ПЭГ.

На рис.8 представлены протоколы исследования толщины хориоидеи у пациентов с ПЭГ и ПОУГ.

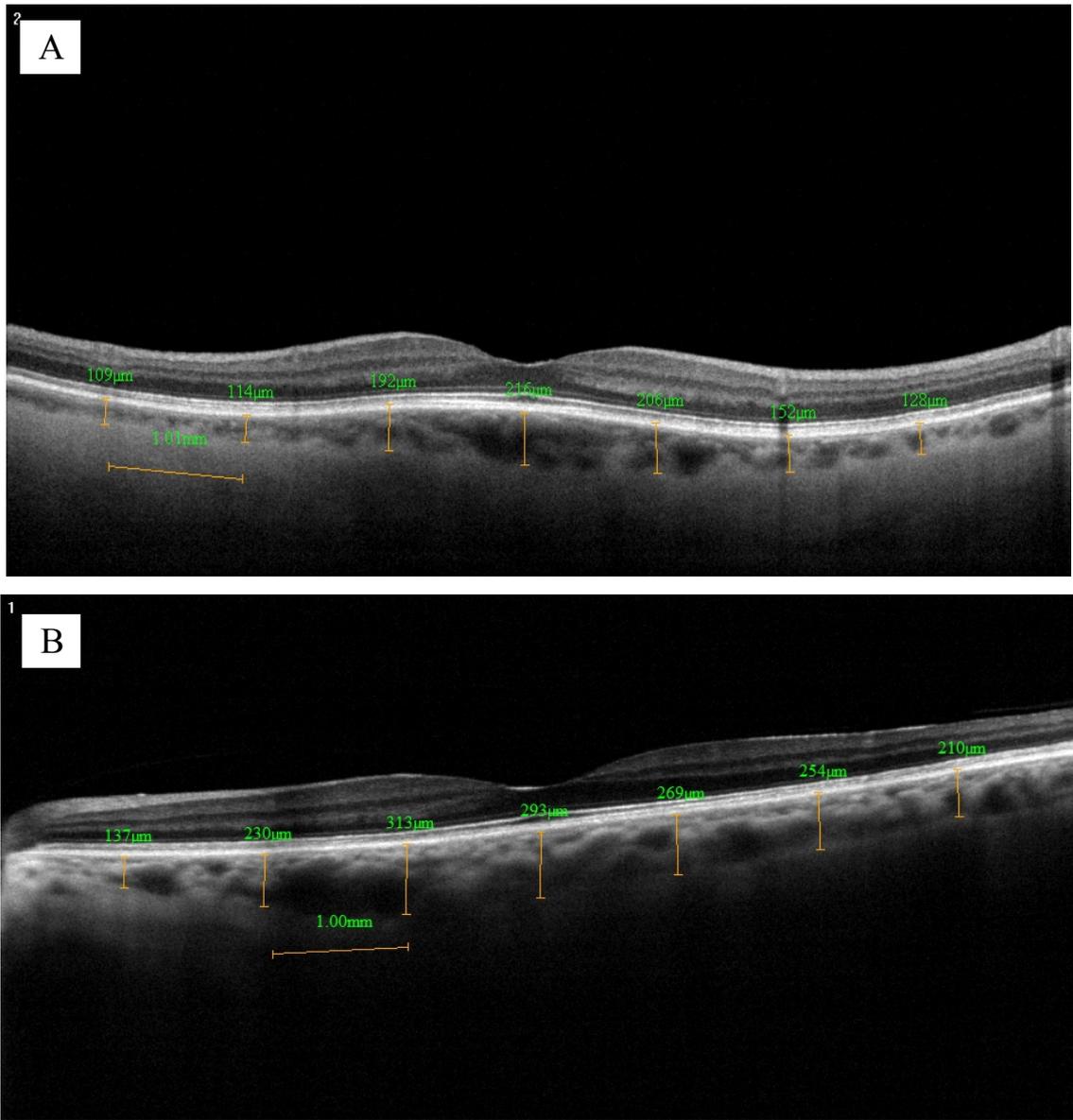


Рисунок 8 – Протоколы исследования хориоидеи при начальной ПЭГ и ПОУГ. На рис. хориоидея при ПЭГ, на рис. В – при ПОУГ. Заметно, что при ПЭГ хориоидея более тонкая.

3.1.2 Изучение особенностей ретробульбарного кровотока у пациентов ПЭГ по сравнению с ПОУГ

При исследовании ретробульбарной гемодинамики, выявлено снижение скорости кровотока в глазной артерии, центральной вене сетчатки и верхней глазной вене при начальной ПЭГ по сравнению с ПОУГ. В остальных исследуемых сосудах достоверной разницы в скорости кровотока не отмечено

(табл.5). Пример исследования кровотока в глазной артерии представлен на рис. 9.

Таблица 5 - Показатели регионарной гемодинамики у больных начальной ПЭГ и ПОУГ

	ПЭГ	ПОУГ	Достоверность отличий между ПЭГ и ПОУГ.	контроль
OA V sys	29,08±2,38	34,10±1,4	P=0,05	39,29±6,18*
OA V diast	8,7±0,77	9,36±0,59	P=0,5	9,27±3,72
OAV mean	16,28±1,34	17,87±0,89	P=0,331	17,21±4,48
OA RI	0,95±0,29	0,91±0,19	P=0,906	0,77±0,06
OA PI	1,19±0,08	1,43±0,07	P=0,045	1,77±0,37*
CRA V sys	13,92±1,98	12,48±0,83	P=0,506	14,13±1,8*
CRA V diast	5,03±0,78	3,95±0,36	P=0,22	3,68±0,86
CRA V mean	8,75±1,33	6,86±0,49	P=0,194	7,04±1,25
CRA RI	0,82±0,1	0,7±0,01	P=0,225	0,74±0,04
CRA PI	1,64±0,24	1,28±0,03	P=0,135	1,19±0,1
sPCA lat.V sys	12,24±0,53	12,37±0,42	P=0,851	14,38±1,82*
sPCA lat.V diast	4,17±0,36	4,53±0,26	P=0,427	5,17±1,15
sPCA lat.V mean	6,92±0,42	7,37±0,27	P=0,37	8,45±1,32
sPCA RI	0,68±0,03	0,82±0,16	P=0,426	0,63±0,07
sPCA PI	1,3±0,1	1,11±0,04	P=0,101	1,09±0,2
sPCA medV sys	11,22±0,43	11,36±0,4	P=0,816	13,83±2,23*
sPCA medV diast	3,81±0,27	4,14±0,19	P=0,32	4,69±0,95
sPCA medV mean	6,36±0,33	6,94±0,22	P=0,145	8,17±1,58
sPCA medRI	0,67±0,03	0,78±0,14	P=0,459	0,65±0,06
sPCA medPI	1,25±0,09	1,29±0,2	P=0,87	1,31±0,22
CRV V sys	7,54±0,53	6,03±0,21	P=0,012	6,92±1,14*

CRV V diast	3,89±0,26	3,81±0,17	P=0,792	5,22±0,96
CRV V mean	4,8±0,3	4,37±0,13	P=0,198	5,58±0,92
CRV RI	0,53±0,05	0,35±0,02	P=0,003	0,28±0,11*
CRV PI	0,98±0,18	0,49±0,04	P=0,014	0,39±0,18*
Vort v V sys	5,58±0,16	5,57±0,17	P=0,957	7,1±1,09
Vort v V diast	3,01±0,32	3,14±0,22	P=0,75	4,33±1,43
Vort v V mean	4,02±0,2	3,8±0,17	P=0,418	5,24±1,29
Vort v RI	0,49±0,05	0,54±0,05	P=0,441	0,39±0,16
Vort v PI	0,75±0,1	0,87±0,1	P=0,398	1,07±1,44
Sup opht v V sys	8,28±0,3	9,23±0,35	P=0,047	10,41±1,82
Sup opht v V diast	4,76±0,42	5,08±0,42	P=0,601	6,44±2,77
Sup opht vV mean	5,22±0,29	6,47±0,33	P=0,007	7,99±2,28**
Sup opht v RI	0,45±0,04	0,46±0,04	P=0,887	0,41±0,23
Sup opht v PI	0,82±0,13	0,71±0,08	P=0,479	0,72±0,49

Примечание: Vsyst – максимальная систолическая скорость кровотока, Vdiast – конечная диастолическая скорость кровотока, Vmean – средняя скорость кровотока, RI - индекс резистентности, PI – индекс периферического сопротивления, OA – глазная артерия, CRV – центральная вена сетчатки, Sup opht v – верхняя глазная вена, CRA – центральная артерия сетчатки. *,** - достоверность отличия показателей по сравнению с контролем

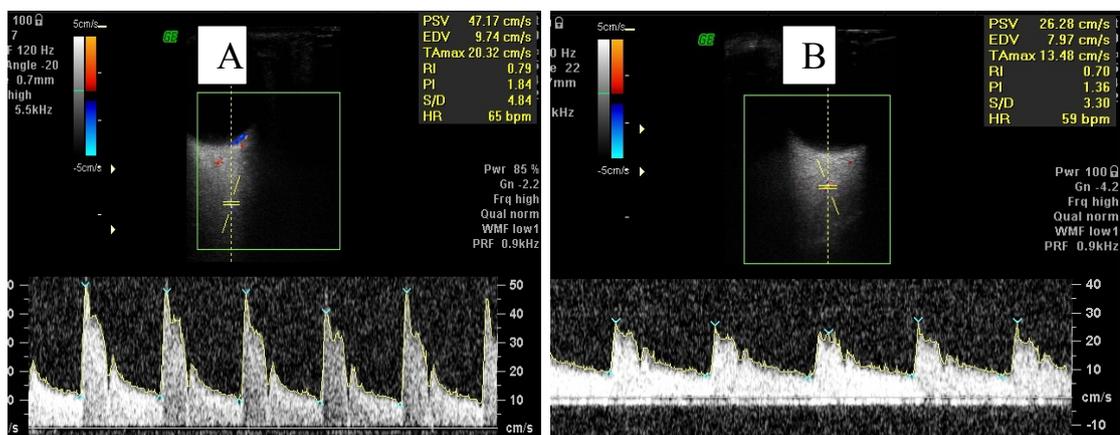


Рисунок 9 – Протоколы ЦДК, полученные при исследовании кровотока в глазной артерии при ПЭГ и ПОУГ. На рис. В заметно снижение кровотока в глазной артерии при ПЭГ по сравнению с ПОУГ, представленном на рис. А.

Проведенные в ходе данного фрагмента работы исследования позволяют на основании морфометрических показателей заднего отрезка глаза и регионарной гемодинамики констатировать, что:

Для начальной ПЭГ характерен более выраженный объем фокальных потерь ганглиозного комплекса сетчатки по сравнению с ПОУГ той же стадии.

Для начальной ПЭГ характерна более тонкая хориоида в фовеальной и перипапиллярной зоне по сравнению с ПОУГ той же стадии. При этом в фовеальной зоне хориоида более тонкая при ПЭГ и ПОУГ по сравнению с контролем, тогда как в перипапиллярной зоне лишь в группе ПЭГ, но не ПОУГ.

Для начальной ПЭГ характерно более выраженное снижение скорости кровотока в крупных ретробульбарных сосудах по сравнению с ПОУГ той же стадии.

3.2 Оптимизация методов лечения начальной псевдоэксфолиативной глаукомы

На основании результатов, полученных в предыдущем разделе работы, были выполнены сравнительные исследования по выбору наиболее эффективных методов терапии начальной ПЭГ, включая местное медикаментозное, лазерное и хирургическое.

3.2.1 Сравнительная оценка эффективности местного медикаментозного лечения, включая комбинированные формы препаратов, при псевдоэксфолиативной глаукоме и обоснование применения

Целью данного исследования явилось изучение эффективности различных групп препаратов и фиксированных комбинаций (ФК) в лечении ПЭГ:

латанопроста с ФК латанопрост/тимолол; латанопроста с ФК бринзоламид/тимолол.

Распределение пациентов по цели исследования (по применяемой местной гипотензивной терапии) представлено в табл. 6.

Таблица 6 – Распределение пациентов начальной ПЭГ в зависимости от применяемой медикаментозной терапии.

Клиническая группа	Количество больных (глаз)	Цель исследования
2а	41(53)	сравнительное исследование эффективности применения латанопроста с ФК латанопрост/тимололом
2б	42(42)	сравнительное исследование эффективности применения латанопроста с ФК бринзоламид/тимололом

В сравнительном исследовании латанопроста с фиксированной комбинацией латанопрост/тимолол под наблюдением находился 41 пациент (53 глаза) с начальной ПЭГ. Мужчин было 16, женщин -25. Средний возраст составил $71,49 \pm 1,09$ лет. Из сопутствующих заболеваний в 87% случаев встречалась артериальная гипертензия. Срок наблюдения составил 24 мес.

Препараты назначались по показаниям либо в случаях впервые выявленной глаукомы, либо при недостаточной эффективности предшествующей терапии β -блокаторами, которые отменялись за 21 день до начала исследования (период выведения препарата). Обследование проводили в сроки 3,6,12,18,24 мес. от начала лечения.

После проверки критериев включения-исключения и получения информированного согласия пациенты распределялись в две группы: основная группа (20 пациентов, 28 глаз) получала латанопрост, группа сравнения (21 пациент, 25 глаз) – ФК латанопрост/тимолол. Препарат назначался в режиме дозирования однократно в 21-00. Обе группы больных были сопоставимы по

возрасту. В группе, получавшей латанопрост, средний возраст составил $70 \pm 1,49$ лет, в группе, получавшей ФК латанопрост/тимолол - $74,27 \pm 1,11$ лет.

Больные обеих групп удовлетворительно переносили назначенное лечение. Гиперемия слабой степени отмечалась в 21% случаев. Других осложнений отмечено не было.

Проведенное исследование показало, что препараты латанопрост и ФК латанопрост/тимолол эффективны при лечении ПЭГ. Однако в группе, применявшей ФК латанопрост/тимолол, полученный гипотензивный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (24 мес.), тогда как в группе, применявшей латанопрост, уровень ВГД постепенно повышался. Оказалось, что к концу периода наблюдения уровень ВГД на фоне лечения латанопростом был достоверно выше, чем у больных, лечившихся ФК латанопрост/тимололом ($p=0,049$). При этом показатели светочувствительности сетчатки улучшались в обеих группах, более существенно – в группе, применявшей ФК латанопрост/тимолол, хотя достоверного отличия показателей между группами мы не наблюдали.

Динамика гипотензивной эффективности лечения в обеих группах представлена в табл. 7, а функциональных результатов – в таблице 8.

Таблица 7 - Динамика офтальмотонуса у больных начальной ПЭГ на фоне лечения ФК латанорост/тимололом и латанопростом

ВГД	Латанопрост	ФК латанорост/ тимолол	Достоверность отличия между группами
Исходное	$23,75 \pm 0,58$	$22,00 \pm 0,55$	$p=0,035$
К концу 6 мес.	$18,93 \pm 0,34$ $p=0,000$	$19,67 \pm 0,35$ $p=0,001$	$p=0,136$
К концу 12 мес.	$19,93 \pm 0,43$ $p=0,000$	$19,40 \pm 0,75$ $p=0,011$	$p=0,547$
К концу 18 мес.	$21,18 \pm 0,49$ $p=0,000$	$20,67 \pm 0,49$ $p=0,048$	$p=0,463$
К концу 24 мес.	$22,00 \pm 0,54$ $p=0,001$	$20,20 \pm 0,73$ $p=0,008$	$p=0,049$

Примечание: p - достоверность различия клинических показателей между группами, по сравнению с исходными данными

Таблица 8 - Динамика функциональных показателей у больных ПЭГ на фоне лечения ФК латанорост/тимололом и латанопростом

MD(dB)	Латанопрост	ФК латанорост/ тимолол	Достоверность отличия между группами
исх. данные	-5,16±0,61	-5,57±0,64	p=0,638
12 мес.	-4,21±0,66 p=0,005	-4,94±0,67 p=0,000	p=0,440
24 мес.	-4,08±0,70 p=0,005	-4,82±0,69 p=0,000	p=0,451

Примечание: p - достоверность различия клинических показателей между группами, по сравнению с исходными данными

В сравнительном исследовании латанопроста и ФК бринзоламид/тимолола приняли участие 42 пациента начальной ПЭГ. ФК бринзоламид/тимолол получали 22 больных (22 глаза) 2 раза в день, латанопрост получали 20 больных (20 глаз) – 1 раз в день. Критериями включения больных явились начальная стадия глаукомного процесса, наличие глазных проявлений ПЭС и отсутствие компенсации ВГД. Все пациенты были сопоставимы по возрасту, центральной толщине роговицы, среднесуточному ВГД и стадии глаукомы, в том числе по данным исследования ГКС и морфометрическим параметрам ДЗН и СНВС. Средний срок наблюдения составил 10,5±0,36 мес. Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 9.

Таблица 9 - Клиническая характеристика больных начальной ПЭГ в сравнительном исследовании латанопроста и ФК бринзоламид/тимолола

	Фиксированная комбинация бринзоламид/тимолол	Латанопрост	Достоверность отличий
возраст (лет)	66,05±1,24	63,8±2,1	p=0,364
ЦТР (мкм)	534,05±6,09	541,35±8,5	p=0,49
ЮРсс (мм рт ст.)	19,59±0,79	19,94±0,88	p=0,773

MD(dB)	-6,43±1,51	-6,03±2,08	p=0,538
PSD(dB)	4,59±0,93	4,81±0,85	p=0,861
RNFL (мкм)	80,41±3,75	80,28±4,22	p=0,982
GCC avg (мкм)	77,04±3,18	78,3±3,31	p=0,785
FLV(%)	5,78±1,13	3,93±0,85	p=0,198
GLV(%)	20,82±2,86	19,00±3,15	p=0,672
Disk area (мм ²)	18,12±0,84	20,38±1,01	p=0,095
Cup area (мм ²)	7,22±1,15	9,22±1,02	p=0,205
Rim area (мм ²)	10,88±0,7	11,54±0,87	p=0,557
Cup/disk area	3,78±0,5	4,452±0,39	p=0,302
Cup volum (мм ²)	1,65±0,38	2,32±0,31	p=0,189
Rim volum (мм ²)	2,44±0,26	2,99±0,34	p=0,218
Mean cup(мм ²)	2,37±0,29	3,01±0,21	p=0,088
Mean RNFL(мкм)	1,97±0,14	2,92±0,50	p=0,085

Примечание: RNFL – слой нервных волокон сетчатки, GCC avg – средняя толщина ганглиозного комплекса сетчатки, FLV, GLV – показатели, характеризующие объем фокальных и глобальных потерь ГКС, MD и PSD – периметрический индекс, характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки, IOPcc – роговично-компенсированное внутриглазное давление, ЦТР – центральная толщина роговицы, Disk area- площадь диска зрительного нерва (дзн), Cup area- площадь экскавации дзн, Rim area- площадь нейроретинального ободка, Cup/disk area- отношение площади экскавации к площади дзн, Cup volum- объем экскавации дзн, Rim volum- объем нейроретинального ободка, Mean RNFL- толщина слоя нервных волокон сетчатки.

В обеих группах больных наблюдалось достоверное по сравнению с исходным снижение ВГД, которое составило в группе, получавшей ФК бринзоламид/тимолол, 11% от исходного, а в группе, лечившейся латанопростом – 12,5% от исходного (табл.10).

Таблица 10 - Сравнительная оценка структурных и функциональных показателей у больных ПЭГ на фоне лечения ФК бринзоламид/тимололом и латанопростом.

	ФК бринзоламид/тимолол		Латанопрост	
	Исходные значения	К концу срока наблюдения	Исходные значения	К концу срока наблюдения
IOPcc	19,59±0,79	17,49±0,93	19,94±0,88	17,42±1,17
	p=0,005		p=0,011	
RNFL	80,41±3,75	82,14±3,80	80,28±4,22	79,36±3,85
	p=0,090		p=0,303	
GCC	77,04±3,18	76,46±3,08	78,3±3,31	77,33±3,16
	p=0,169		p=0,100	
FLV	5,78±1,13	5,92±1,16	3,93±0,85	4,39±0,86
	p=0,644		p=0,04	
GLV	20,82±2,86	21,11±2,9	19,00±3,152	19,83±3,03
	p=0,475		p=0,134	
MD	-6,43±1,51	-5,18±1,49	-6,03±2,08	-6,8±1,87
	p=0,003		p=0,057	
PSD	4,59±0,93	4,88±0,96	4,81±0,85	4,91±0,88
	p=0,147		p=0,754	

Анализ морфометрических показателей в отдаленном периоде не выявил статистически значимого отличия RNFL, GLV и индексе GCC в обеих группах. Однако к концу 12 месяца у больных, получавших латанопрост, было отмечено достоверное ухудшение индекса FLV (табл.10). Было отмечено улучшение состояния зрительных функций (периметрического индекса MD) у больных, получавших ФК бринзоламид/тимолол, при этом MD в группе, получающей

латанопрост ухудшился, но эти изменения не носили достоверного характера ($p=0,057$) (табл.10).

При исследовании регионарной гемодинамики среди пациентов, получавших латанопрост и ФК бринзоламид/тимолол, были выявлены лучшие показатели артериального кровотока у пациентов, получающих ФК бринзоламид/тимолол в глазной артерии и латеральной задней короткой цилиарной артерии к концу срока наблюдения (10 мес.). Достоверных изменений показателей артериального ретробульбарного кровотока у пациентов, получавших латанопрост, выявлено не было (табл.11).

Таблица 11 - Динамика показателей артериального кровотока у больных ПЭГ на фоне лечения ФК бринзоламид/тимололом и латанопростом.

Показатели артериального кровотока (см ³ /с)	Фиксированная комбинация бринзоламид/тимолол	Латанопрост	Достоверность отличий между группами на конец срока наблюдения
OA V _{syst}	25,19±3,38	30,10±3,71	p=0,339
OA V _{diast}	9,42±1,25*	6,37±0,58	p=0,044
OA V _{mean}	13,06±1,55	16,83±2,13	p=0,168
OA RI	1,15±0,5	0,66±0,04	p=0,354
OA PI	1,27±0,14	1,22±0,14	p=0,775
CRA V _{syst}	15,6±2,61*	13,57±2,8*	p=0,599
CRA V _{diast}	6,07±1,25*	4,08±1,02	p=0,232
CRA V _{mean}	9,59±1,95	8,67±1,86	p=0,736
CRA RI	0,9±0,179	0,76±0,03	p=0,45
CRA PI	1,8±0,39	1,47±0,11	p=0,43
sPCA lat V _{syst}	14,26±0,53*	10,96±1,02	p=0,011
sPCA lat V _{diast}	5,2±0,3	4,23±0,49	p=0,112
sPCA lat V _{mean}	8,49±0,43*	6,89±0,66	p=0,046
sPCA lat RI	0,64±0,02	0,69±0,04	p=0,160

sPCA lat PI	1,1±0,07	1,35±0,18	p=0,208
sPCA med Vsyst	12,86±0,63*	10,52±1,07	p=0,074
sPCA med Vdiast	4,64±0,28	3,84±0,46	p=0,150
sPCA med Vmean	7,64±0,43*	6,71±0,63	p=0,236
sPCA med RI	0,64±0,02	0,67±0,04	p=0,432
sPCA med PI	1,095±0,05	1,18±0,12	p=0,536

Примечание: sPCA – задние короткие цилиарные артерии,* - достоверность отличия показателей по сравнению с исходным.

Таким образом, в ходе данного фрагмента работы установлено, что назначение фиксированных комбинаций в качестве стартовой терапии начальной ПЭГ имеет преимущества перед монотерапией аналогами простагландинов. ФК при начальной ПЭГ в отличие от монотерапии латанопростом позволяют контролировать офтальмотонус в отдаленном периоде наблюдения, стабилизировать глаукомную оптическую нейропатию по данным САП и ГКС. Полученные данные позволяют рекомендовать ФК в качестве стартовой терапии начальной ПЭГ. Также при выявлении сниженной ретробульбарной гемодинамики необходимо назначение ФК, содержащие ингибиторы карбоангидразы, которые позволяют улучшить показатели артериального глазного кровотока.

3.2.2 Сравнительная оценка эффективности селективной лазерной трабекулопластики в отдаленном периоде при начальной псевдоэксфолиативной глаукоме по сравнению с первичной открытоугольной глаукомой

Целью данного фрагмента работы стало изучение гипотензивной эффективности СЛТ при начальной ПЭГ в сравнительном с ПОУГ аспекте в долгосрочном периоде наблюдения. Также мы оценивали функциональные результаты после СЛТ, а именно - влияние на прогрессирование глаукомой оптической нейропатии.

Клиническая характеристика больных представлена в таб. 12.

Таблица 12 - Клиническая характеристика начальной ПЭГ и ПОУГ в сравнительном исследовании СЛТ

Клинические показатели у обследованных больных	Группы обследуемых пациентов		Достоверность различия показателей между группами
	ПЭГ	ПОУГ	
Возраст	71,31±0,83	66,67±0,93	p=0,09
ЦТР (мкм)	539,31±4,75	539,45±5,04	p=0,984
ВГД исходные данные (мм рт ст.)	23,9±0,65	21,4±0,44	p=0,002
MD исходные данные (dB)	-5,19±0,72	-5,03±0,97	p=0,391
PSD исходные данные (dB)	4,78±0,47	3,75±0,39	p=0,096
Гипотензивный исходный режим	1,69±0,107	1,42±0,091	p=0,111

Примечание:, p–показатель достоверности различия клинических показателей между группами ($p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$)

Под наблюдением находились 64 пациента с ПЭГ (64 глаза) и 63 пациента с ПОУГ (63 глаза). Группы были однородны по возрасту и стадиям глаукомы.

У всех больных СЛТ прошла без осложнений. Легкая инъекция в первые сутки после СЛТ встречалась у 29,7% больных ПЭГ и у 24,3% при ПОУГ. Более выраженное воспаление со смешанной инъекцией, ограничением реакции зрачка на свет и единичными преципитатами наблюдалось в 11% при ПЭГ и 10% при ПОУГ. Все признаки воспаления были купированы в последующие 1-2 дня.

Принимая во внимание высокий риск офтальмогипертензии, мы рекомендовали всем больным однократную инстилляцию местного гипотензивного препарата (бета-адреноблокатора, альфа-адреномиметика или ингибитора карбоангидразы) в ближайшие часы после СЛТ. Также больные получали инстилляции нестероидных противовоспалительных капель в день операции и однократно спустя сутки.

Анализ динамики ВГД после СЛТ показал достоверное его снижение на всех этапах, за исключением периода в три года, по сравнению с исходным у больных ПЭГ. У пациентов ПОУГ достоверное снижение офтальмотонуса происходило только на этапах обследования в первые полгода после операции (таб.13).

Таблица 13 - Динамика ВГД после СЛТ в сравниваемых группах

ВГД (мм рт ст.)	Группы обследуемых пациентов		Достоверность различия показателей между группами
	ПЭГ	ПОУГ	
Исходные данные	23,9±0,65	21,4±0,44	p=0,002
Через 1 день после СЛТ	15,85±1,05 p=0,000	16,02±0,54 p=0,000	p=0,886
Через 1 нед. после СЛТ	16,83±1,34 p=0,000	19,08±0,71 p=0,001	p=0,140
Через 1 мес. после СЛТ	16,52±1,19 p=0,000	19,63±0,53 p=0,008	p=0,020
Через 6 мес. после СЛТ	19,93±0,75 p=0,000	18,92±0,46 p=0,000	p=0,255
Через 1 год после СЛТ	n=26 19,49±1,22 p=0,008	n=25 20,48±0,9 p=0,735	p=0,517
Через 2 года после СЛТ	n=18 20,96±0,8 p=0,015	n=17 18,67±1,17 p=0,031	p=0,117
Через 3 года после СЛТ	n=10 21,84±1,55 p=0,331	n=15 19,24±0,94 p=0,256	p=0,175
Через 4 года после СЛТ	n=9 19,00±0,97	n=13 20,8±1,13	p=0,238

	p=0,023	p=0,938	
--	---------	---------	--

Примечание: n – число глаз, p - достоверность различия клинических показателей между группами и по сравнению с исходным показателем.

В группе больных ПЭГ было отмечено достоверное снижение количества закапываемых капель на всех этапах наблюдения после СЛТ по сравнению с исходным их количеством (таб. 14). При ПОУГ достоверное ослабление гипотензивного режима наблюдалось только спустя полгода после операции, в отдаленном периоде количество инстилляций хотя и было ниже, чем до СЛТ, это отличие было недостоверным. Вместе с тем на всех этапах наблюдения, больным ПОУГ требовалось меньшее количество капель для достижения гипотензивного эффекта, чем при ПЭГ, причем в срок полгода после СЛТ различие между группами было достоверным (таб.14).

Таблица 14 - Гипотензивный режим после СЛТ

Клинические показатели обследованных больных	у	Группы обследуемых пациентов		Достоверность различия показателей между группами
		ПЭГ	ПОУГ	
Гипотензивный режим	До СЛТ	1,69±0,107	1,42±0,09	p=0,111
	Через 6мес. после СЛТ	1,33±0,11 p=0,024	0,98±0,11 p=0,007	p=0,017
	Отдаленные результаты после СЛТ	1,45±0,09 p=0,05	1,2±0,11 p=0,14	p=0,367

Примечание: p - достоверность различия клинических показателей между группами и по сравнению с исходным.

По нашим данным, необходимость в повторных СЛТ возникала с равной частотой в обеих группах больных глаукомой, чаще всего в период между первым и вторым годом наблюдения, реже – между вторым и третьим годом. Через три года необходимости в СЛТ не возникло ни в одном случае при ПЭГ, в то время

как при ПОУГ СЛТ выполнялась в 6% случаев (Рис.10). Ни один из пациентов не нуждался в хирургическом лечении ни на одном этапе наблюдения

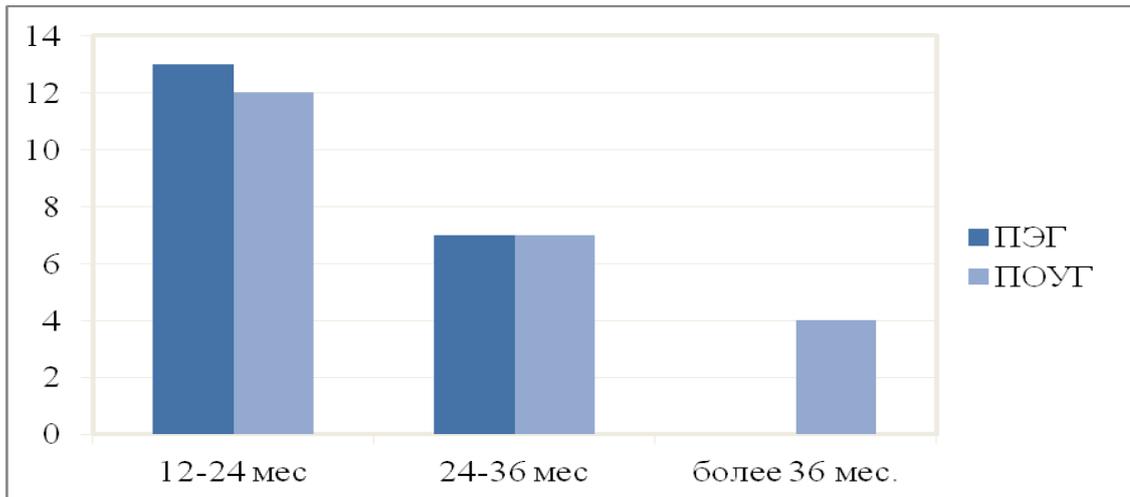


Рисунок 10 - Количество повторных СЛТ при ПЭГ и ПОУГ.

По оси абсцисс – этапы наблюдения, по оси ординат – количество глаз (в %).

В нашем исследовании мы применяли критерии эффективности СЛТ, которые чаще встречаются в литературе - снижение ВГД не менее, чем на 20% от исходного при возможном сохранении местного гипотензивного режима. Несмотря на это, результаты оценки эффективности в нашем случае были сопоставимыми с теми, что отмечали Shazly T. et al.: на всех этапах отдаленного наблюдения эффективность СЛТ при ПЭГ уступала таковой при ПОУГ (табл.15 и рис.11).

Мы полагаем, что более значимое снижение ВГД при ПЭГ, чем при ПОУГ, обусловлено более высоким исходным ВГД. Для того, чтобы провести сравнительную оценку эффективности СЛТ при начальной ПЭГ и при ПОУГ, мы применили метод Каплана-Мейера. При этом под эффективностью СЛТ понимали снижение ВГД более чем на 20% от исходного. Результаты показали, что в целом, эффективность СЛТ при ПЭГ ниже, чем при ПОУГ на всех этапах наблюдения, несмотря на то, что снижение ВГД более значимо при ПЭГ. Результаты эффективности СЛТ при начальной ПЭГ и ПОУГ по методу Каплана-Мейера представлены на рисунке 11. Результаты оценки эффективности СЛТ в обеих группах больных глаукомой приведены в таблице 15, которая демонстрирует

суммарную вероятность успеха СЛТ при ПЭГ, которая уступает таковой при ПОУГ.

Таблица 15 – Сравнительный анализ вероятности успеха СЛТ при ПЭГ и ПОУГ в отдаленном периоде (по результатам статистического анализа «выживаемости» Каплана-Майера)

Сроки наблюдения	Суммарная вероятность успеха после СЛТ	
	ПЭГ	ПОУГ
12 мес.	0,812±0,049	0,952±0,027
24 мес.	0,663±0,065	0,813±0,054
36 мес.	0,563±0,076	0,761±0,062
48 мес.	0,394±0,098	0,615±0,077
60 мес.	-	0,410±0,175

Примечание: в таблице приведены показатели, характеризующие кумулятивную вероятность успеха СЛТ, рассчитанную по методу Каплана-Мейера.

На рис.11 графически продемонстрирована вероятность успеха СЛТ на различных этапах отдаленного наблюдения в обеих группах больных. При использовании общих сравнения времени наступления декомпенсации в обеих группах по статистическим критериям Лонг-ранг (Мантель-Кокс), Берслоу (обобщенный критерий Уилкоксона) и Тарон-Вар мы получили уровень значимости 0,011, что свидетельствует об отсутствии различий во времени наступления декомпенсации в группах ПЭГ и ПОУГ. Однако, установлено, что в общем эффективность при ПЭГ ниже, чем при ПОУГ на всех этапах наблюдения.

Совокупные кривые выживаемости (характеризуют сохранение гипотензивного эффекта СЛТ, под которым понимали снижение ВГД не менее чем на 20% от исходного).

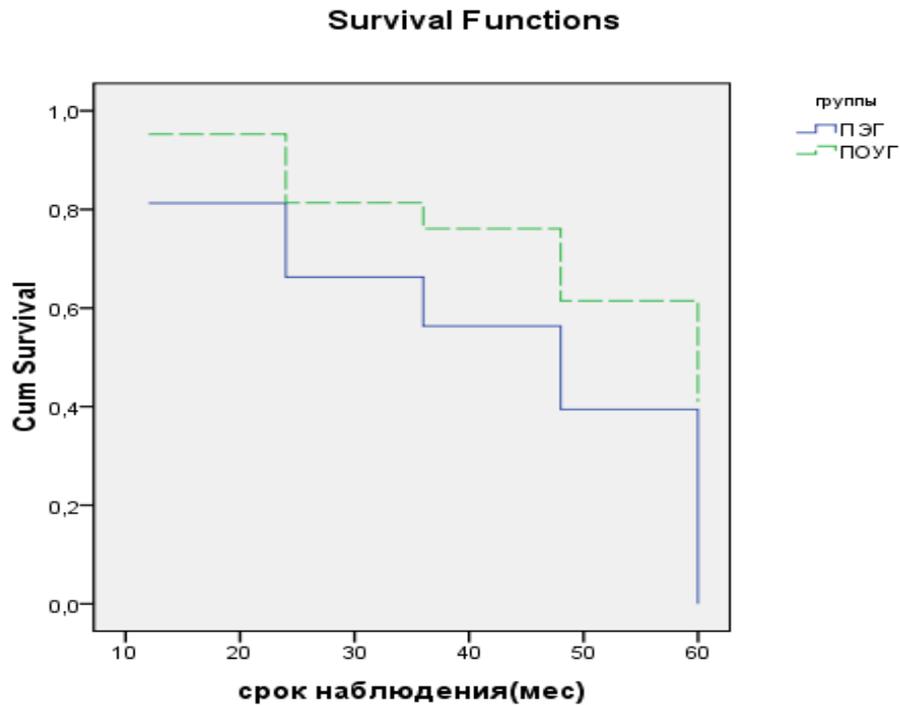


Рисунок 11 - Результаты эффективности СЛТ при начальной ПЭГ и ПОУГ по методу Каплана-Мейера в течение 4 лет после ее проведения. Совокупные кривые, характеризующие сохранение гипотензивного эффекта СЛТ при ПЭГ и при ПОУГ. Заметно, что эффективность СЛТ при ПЭГ ниже, чем при ПОУГ, на всех этапах наблюдения. Примечание: Cum. Survival — совокупный эффект сохранения гипотензивного действия СЛТ.

В отличие от рассмотренных выше данных литературы, в настоящем исследовании наблюдение велось за пациентами ПЭГ, у которых имелась субкомпенсация офтальмотонуса, несмотря на проводимую гипотензивную терапию. Таким образом, это были пациенты, у которых достичь нормализации офтальмотонуса было сложнее, чем в группе больных ПОУГ. Тем не менее, СЛТ оказалась более эффективной именно у этих больных, что было подтверждено достигнутой компенсацией ВГД.

Проанализировав данные САП в динамике, мы не обнаружили достоверных изменений MD в отдаленном периоде ни в группе ПЭГ, ни в группе ПОУГ по сравнению с исходным (таб.16).

Таблица 16 - Динамика зрительных функций в отдаленном периоде после СЛТ в группах ПЭГ и ПОУГ

Клинические показатели у обследованных больных		Группы обследуемых пациентов		Достоверность различия показателей между группами
		ПЭГ	ПОУГ	
MD (dB)	Исходные данные	-5,19±0,72	-5,73±0,56	p=0,391
	Отдаленные результаты	-5,03±0,97 p=0,104	-5,6±1,01 p=0,365	p=0,604
PSD (dB)	Исходные данные	4,78±0,47	3,75±0,39	p=0,096
	Отдаленные результаты	6,57±2,13 p=0,361	3,62±0,37 p=0,671	p=0,179

Примечания: p–показатель достоверности различия клинических показателей между группами, по сравнению с исходным.

Полученные результаты позволяют рекомендовать СЛТ пациентам начальной ПЭГ с субкомпенсированным офтальмотонусом, находящимся на местной медикаментозной терапии. Мы полагаем, что наше исследование дает более полную информацию о результатах СЛТ при ПЭГ, поскольку охватывает большое количество наблюдений в течение длительного периода времени, а также демонстрирует отсутствие прогрессирования глаукомной оптической нейропатии, что и является основной целью лечения глаукомы.

3.2.3. Оценка эффективности хирургического лечения катаракты методом факоэмульсификации в лечении начальной псевдоэксфолиативной глаукомы

Целью данного фрагмента работы являлось исследование влияния ФЭК на офтальмотонус и его суточные флуктуации у пациентов с начальной ПЭГ с открытым углом передней камеры и субкомпенсированным офтальмотонусом в сравнении с пациентами, находящимися только на медикаментозной терапии. Также мы оценивали влияние ФЭК на прогрессирование глаукомной оптической нейропатии.

Под наблюдением находилось 34 человека (53 глаза) с начальной ПЭГ. В исследование включены только больные с открытым углом передней камеры и умеренно повышенным офтальмотонусом (не более 25 мм рт ст. по Маклакову). В основную группу вошли 18 пациентов (28 глаз), получавших гипотензивную терапию по поводу ПЭГ и подвергшихся ФЭК с имплантацией ИОЛ. Сроки наблюдения до проведения ФЭК в основной группе составили 12 мес., после ФЭК – 5 лет. До проведения ФЭК в основной группе применялись: латанопрост в 14 глазах, в 9 глазах - ФК латанопрост/тимолол, в 5 глазах – ФК бринзоламид/тимолол. Латанопрост и его ФК отменялись за 2 нед. до ФЭК и в послеоперационном периоде. Группу сравнения составили 16 больных (25 глаз) с впервые выявленной ПЭГ, получающие местное медикаментозное лечение. Возраст больных в основной группе - $72,6 \pm 0,9$ лет, в группе сравнения - $75,8 \pm 1,4$ лет.

Операция прошла без осложнений, всем пациентам имплантирована мягкая ИОЛ, послеоперационный период протекал без осложнений.

Было выявлено достоверное снижение уровня ВГД и его суточных флуктуаций в обеих группах больных, однако более выраженные изменения были получены в группе пациентов, перенесших ФЭК. Различие между группами было достоверным спустя год после операции и удерживалось таковым на протяжении следующих 2 лет (табл. 17).

Таблица 17 - Динамика ВГД и его суточных флуктуаций в исследуемых группах в отдаленные сроки наблюдения

Клинические показатели у обследованных больных		Группы обследуемых пациентов		Достоверность различия показателей между группами
		ФЭК+местные гипотензивные препараты	Только местные гипотензивные препараты	
ВГД (мм рт ст.)	Исходные данные	20,5±0,36	24,73±0,31	p=0,000
	К концу 12 мес.	18,3±0,23 p=0,000	19,88±0,28 p=0,000	p=0,000

	наблюдения			
	К концу 24 мес. наблюдения	18,1±0,16 p=0,000	19,0±0,28 p=0,000	p=0,007
	К концу 5 лет наблюдения	19,34±0,1 p=0,004	18,83±0,22 p=0,00	p=0,38
Флуктуации ВГД (мм рт ст.)	Исходные данные	6,1±0,27	7,7±0,25	p=0,07
	К концу 12 мес. наблюдения	2,7±0,16 p=0,000	5,3±0,33 p=0,000	p=0,000
	К концу 24 мес. наблюдения	2,6±0,11 p=0,000	3,4±0,37 p=0,000	p=0,035
	К концу 5 лет наблюдения	3,1±0,07 p=0,000	3,2±0,19 p=0,000	p=0,52

Примечание: p - достоверность различия клинических показателей между группами, по сравнению с исходными данными

Количество применяемых антиглаукомных капель достоверно снизилось в основной группе после проведения ФЭК (p=0,000) и сохранялось до конца периода наблюдения, тогда как в группе сравнения количество капель к концу 24 мес. наблюдения возросло. При этом нормальное ВГД в основной группе больных достигалось меньшим количеством применяемых гипотензивных капель, чем в группе сравнения в отдаленном периоде наблюдения за пациентами (табл.18).

Таблица 18 - Среднее количество гипотензивных капель, применяемых на различных этапах наблюдения в исследуемых группах ПЭГ.

Среднее количество применяемых глазных капель	Группы обследуемых пациентов		Достоверность различия показателей между группами
	ФЭК+местные гипотензивные препараты	Только местные гипотензивные препараты	
Исх. данные	1,46±0,1	1±0,00	p=0,000

12 мес. набл.	1±0,07 p=0,000	1±0,00	p=1,0
24 мес. набл.	1,04±0,06 p=0,000	1,4±0,10 p=0,001	p=0,003
5 лет набл.	1,04±0,03 p=0,000	1,4±0,09 p=0,001	p=0,001

Примечание: p - достоверность различия клинических показателей между группами, по сравнению с исходными данными. В таблице приводится среднее количество назначаемых капель в качестве местных гипотензивных препаратов.

При сравнении больных, после ФЭК и на гипотензивной терапии выяснилось, что в обеих группах наблюдалось улучшение зрительных функций, при этом в отдаленном периоде MD у пациентов после ФЭК было достоверно выше, чем в группе, без проведения ФЭК (p=0,001) при исходно более низких значениях светочувствительности сетчатки в этой группе (табл.19).

Таблица 19 - Показатели зрительных функций в отдаленные сроки наблюдения в исследуемых группах.

Клинические показатели у обследованных больных		Группы обследуемых пациентов		Достоверность различия показателей между группами
		ФЭК+местные гипотензивные препараты	Только местные гипотензивные препараты	
Visus	Исходные данные	0,33±1,2	0,81±0,46	p=0,001
	К концу 12 мес. наблюдения	0,72±0,4 p=0,003	0,82±0,47 p=0,692	p=0,101
	К концу 24 мес. наблюдения	0,8±0,25 p=0,000	0,79±0,43 p=0,353	p=0,877
	К концу 5 лет наблюдения	0,85±0,15 p=0,000	0,82±0,22 p=0,464	p=0,271
MD	Исходные данные	-5,12±0,25	-4,41±0,11	p=0,014
	К концу 12 мес. наблюдения	-2,16±0,28 p=0,000	-3,17±0,49 p=0,016	p=0,07

К концу 24 мес. наблюдения	0,28± 0,19 p=0,000	-2,46±0,40 p=0,000	p=0,000
К концу 5 лет наблюдения	0,92± 0,22 p=0,000	-0,66±0,43 p=0,000	p=0,001

Примечание: p - достоверность различия клинических показателей между группами, по сравнению с исходными данными.

Результаты проведенного нами исследования показали, что проведение ФЭК хотя и не позволяет полностью решить проблемы снижения офтальмотонуса у больных ПЭГ (необходимость местного гипотензивного лечения сохранялась во всех случаях), но служит дополнительным важным гипотензивным фактором.

Действительно, уровень ВГД был достоверно ниже в основной группе больных по сравнению с больными ПЭГ, лечение которых ограничивалось антиглаукомными каплями, и это различие удерживалось на протяжении 2 лет наблюдения. То же можно сказать относительно степени суточных флуктуаций ВГД. Последнее обстоятельство представляется особенно важным в лечении ПЭГ, так как именно высокий размах ВГД отличает ПЭГ от ПОУГ. Достижение нормального ВГД в основной группе больных обеспечивалось меньшим количеством применяемых гипотензивных капель, чем в группе сравнения.

Наиболее важные результаты настоящего исследования касаются состояния светочувствительности сетчатки у обследованных нами больных. Именно данные периметрии отражают степень стабилизации ГОН. Проведенное исследование показало улучшение зрительных функций в обеих группах больных, что было достоверно более выражено у пациентов, перенесших ФЭК. Можно ли объяснить достигнутый результат стабилизации ГОН в обеих группах больных проводимой местной гипотензивной терапией? Отчасти ответ на этот вопрос положительный. Однако если учесть, что виды препаратов, используемых в обеих группах больных, не отличались между собой, а количество применяемых капель в основной группе было достоверно меньшим, чем в группе сравнения, можно утверждать, что более выраженное сохранение светочувствительности сетчатки

(по данным периметрии) у больных, перенесших ФЭК, обеспечивалось именно указанной операцией. Очевидно, что эффект этот был гипотензивным. Каков механизм действия ФЭК в глаукомных глазах при наличии открытого УПК? Ответ на этот вопрос не совсем ясен.

3.2.4 Оценка частоты и сроков возникновения вторичной катаракты после факоэмульсификации, а также эффективности ее лазерной дисцизии при псевдоэксфолиативной глаукоме.

Исследовалась группа пациентов 73 человек (95 глаз), находящихся под наблюдением в поликлинике по месту жительства с диагнозом глаукома и артификация. Из них основную группу составили 43 человека (57 глаз) с ПЭГ, группу сравнения составили 30 человек (38 глаз) с ПОУГ. Средний возраст в группе ПЭГ составил $77,50 \pm 1,12$ лет, ПОУГ - $73,96 \pm 0,75$ лет ($p=0,29$).

В группе ПЭГ глаукома I стадии установлена 9 глазах(15,8%), II стадии-24 глаз(42,1%), III стадии-20 глаз(35%), IV стадии-4 глаза(7%), в группе ПОУГ глаукома I стадии- 20 глаза, II стадии- 18 глаз. Срок наблюдения после ФЭК составил от 1 года до 5 лет.

Из 57 глаз с ПЭГ, прооперированных по поводу катаракты, вторичная катаракта разной степени выраженности развилась в 20 глазах (35%). В срок до 6 мес. после ФЭК возникла в 6 глазах(30%), 6-12 мес. - в 5 глазах (25%), 12-24 мес. - в 5 глазах (25%), от 4 до 5 лет - в 4 глазах (20%) (рис. 12)

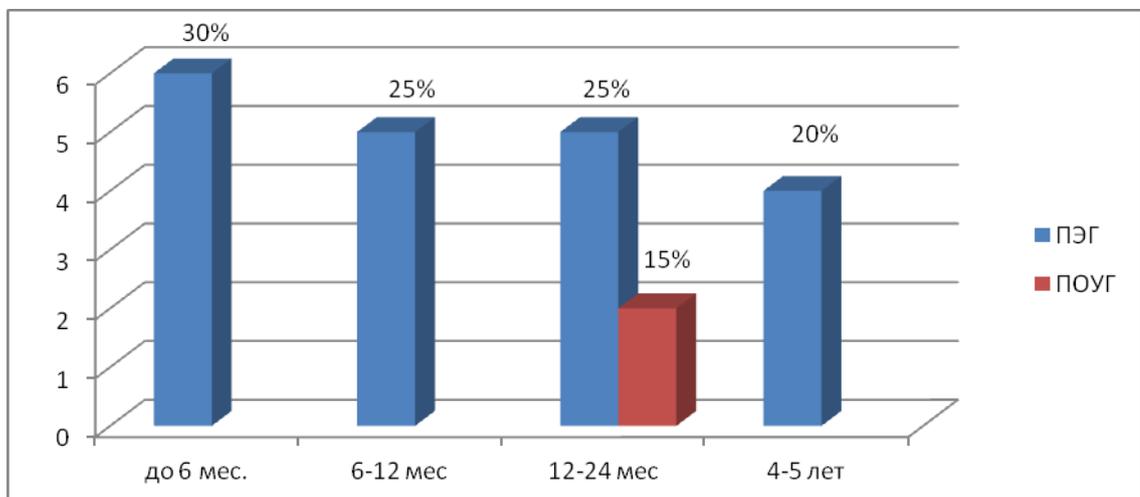


Рисунок 12 – Сроки возникновения вторичной катаракты при ПЭГ и ПОУГ

Лазерная дисцизия вторичной катаракты (ЛДВК) была произведена в 10 глазах. В срок до 6 мес. после ФЭК - в 4 глазах (30%), в срок 6-12 мес. - в (25%), в срок 12-24 мес. - в 4 глазах (25%), после 4 лет – в 1 глазу (20%). Увеличение центральной остроты зрения после ЛДВК составило на 0,04-0,05 в 2 глазах (20%), на 0,1 в - 4 глазах (40%), на 0,2-0,3 - в 3 глазах(30%), 0,4 - в 1 глазу(10%), в зависимости от исходных зрительных функций глаза и выраженности помутнений задней капсулы. В группе ПОУГ лазерной дисцизии задней капсулы не проводилось.

3.3 Формирование алгоритма лечения начальной ПЭГ

Для разработки алгоритма лечения начальной ПЭГ мы основывались на результатах, полученных в первой части работы. Согласно им, для начальной стадии ПЭГ по сравнению с ПОУГ той же стадии характерны следующие клинические особенности: снижение кровотока в крупных ретробульбарных сосудах, истончение фовеальной и перипапиллярной хориоидеи и более выраженный объем фокальных потерь ГКС. Известно, что псевдоэкзофоллиативный материал повреждает, прежде всего, ткани, содержащие эластические волокна. Так, значительное повреждение эластических фибрилл обнаружено в решетчатой пластинке склеры, что играет ключевую роль в происхождении и прогрессировании ПЭГ, а также в стенке вортикозных вен, глазной артерии (Schlotzer-Schrehardt, 2009) и аорты (Schlotzer-Schrehardt, 2001). В литературе неоднократно подчеркивалась роль перипапиллярной хориоидеи в кровоснабжении ДЗН при глаукоме, ветви хориоидальных артерий участвуют в кровоснабжении преламинарных отделов зрительного нерва. Было обнаружено снижение скорости кровотока на уровне решетчатой мембраны склеры, а также в сонной артерии при ПЭГ (Schlotzer-Schrehardt, 2009). Можно предположить, что истончение хориоидеи при ПЭГ связано с недостаточным кровоснабжением ДЗН

и перипапиллярной сетчатки. Таким образом, есть основания полагать, что одним из пусковых факторов развития ПЭГ является снижение глазной гемоперфузии.

По нашему мнению, исследование ретробульбарной гемодинамики представляется важным диагностическим этапом для выбора тактики лечения начальной ПЭГ. При данном исследовании особое внимание следует обратить на показатели кровотока в глазной артерии, центральной вене сетчатки и верхней глазной вене.

Мы полагаем, что стартовой терапией следует считать назначение ФК, а при выявлении снижения кровотока в ретробульбарных сосудах, предпочтение следует отдавать ФК, содержащим ИКА, которые способны улучшать глазной кровоток.

При отсутствии компенсации ВГД на местном медикаментозном режиме, а также при наличии признаков прогрессирования ГОН, необходимо переходить к следующему этапу лечения. Принимая во внимание высокий риск осложнений хирургических операций, что особенно характерно для ПЭГ [75,80,91,103,234], а также с учетом начальной стадии заболевания, нами выбран метод СЛТ. При сочетании ПЭГ с катарактой, при отсутствии компенсации ВГД на местном медикаментозном режиме, а также при выраженных флуктуациях ВГД необходимо выполнение ФЭК.

Алгоритм лечения начальной ПЭГ представлен на рисунке 13.

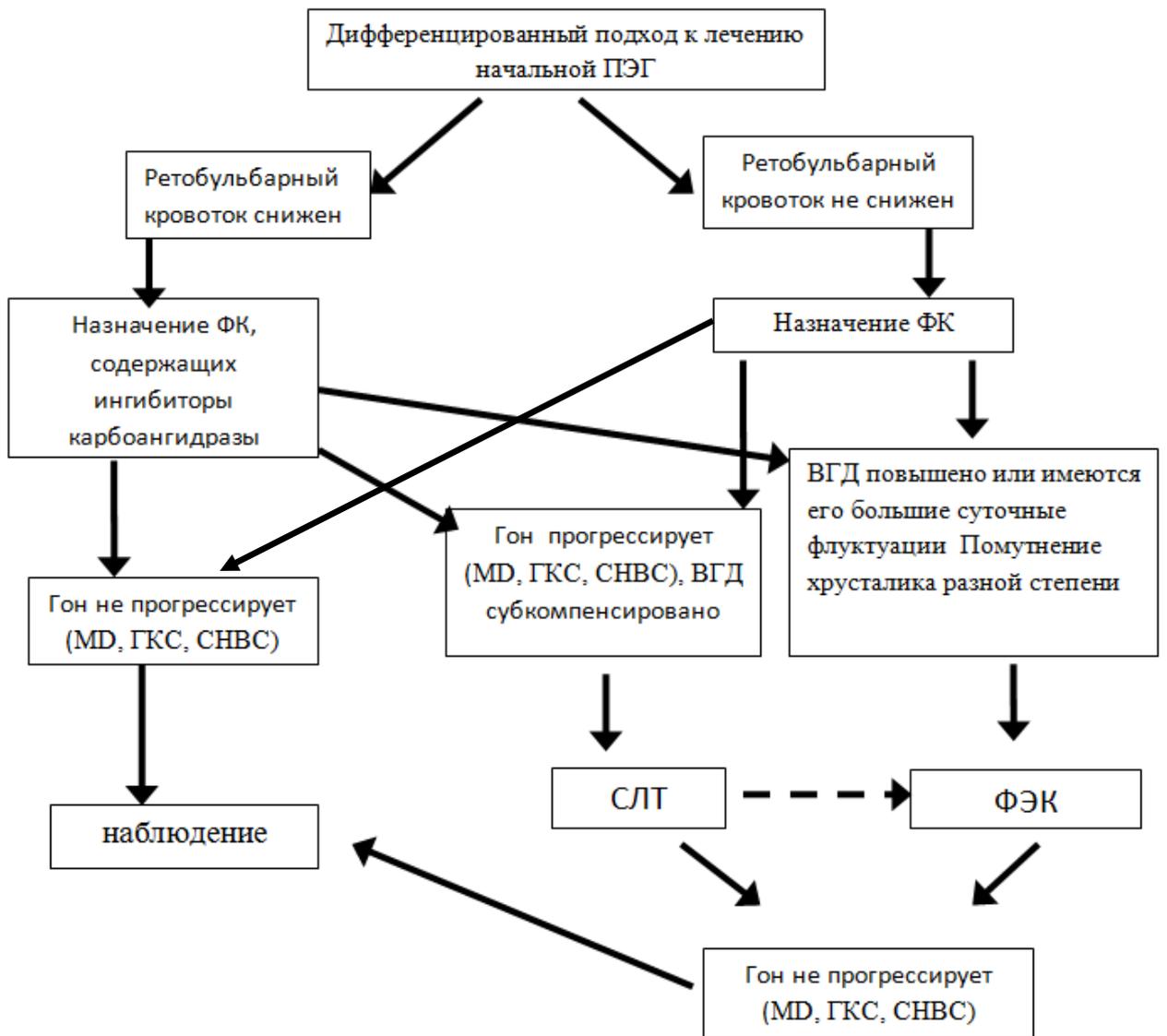


Рисунок 13 - Алгоритм лечения начальной ПЭГ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Являясь одной из наиболее сложных форм офтальмопатологии, псевдоэксфолиативная глаукома вот уже на протяжении нескольких десятилетий привлекает все более пристальное внимание исследователей всего мира [2,21,49,109,230]. На сегодняшний день установлены такие важные факты, как тяжесть течения ПЭГ, выраженная в большей степени по сравнению с первичной открытоугольной глаукомой и ее резистентность по отношению ко всем основным методам лечения. Выяснены многие моменты, касающиеся патогенеза ПЭГ, которые отличают данное заболевание от обычной глаукомы и делают понятными некоторые особенности ее клинических проявлений [120,244]. Вместе с тем, в повседневной офтальмологической практике подходы к лечению ПЭГ мало отличаются от таковых при ПОУГ. Этим обстоятельством отчасти объясняется неудовлетворительный прогноз при ПЭГ, когда четверть пациентов, имеющих данное заболевание, страдает от потери зрения. Принимая во внимание тяжесть течения ПЭГ и ее устойчивость к традиционным методам лечения, актуальным является поиск новых подходов к лечению, в частности представляет интерес комбинация известных методов лечения, например, лазерных и медикаментозных и внедрение новых. В связи с вышесказанным, целью настоящей работы явилась разработка патогенетически обоснованной схемы медикаментозного лазерного и хирургического лечения. В связи с указанной целью были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать морфометрические особенности заднего отдела глаза: внутренних слоев сетчатки (ганглиозного комплекса сетчатки), толщину хориоидеи, а также регионарную гемодинамику при начальной ПЭГ в сравнительном с ПОУГ аспекте.

2. Провести анализ эффективности различных групп фиксированных комбинаций (ФК) для местного гипотензивного лечения начальной ПЭГ, сравнив их с латанопростом.

3. Оценить эффективность селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) при начальной ПЭГ с субкомпенсированным офтальмотонусом и проследить ее результаты в отдаленном периоде.

4. Оценить гипотензивную эффективность факоэмульсификации катаракты (ФЭК) и ее влияние на суточные флуктуации офтальмотонуса у пациентов с начальной ПЭГ при исходном субкомпенсированном ВГД и проследить ее результаты в отдаленном периоде, а также изучить частоту и сроки возникновения вторичной катаракты при ПЭГ.

5. Обосновать алгоритм лечения больных с начальной стадией заболевания.

Для исследования морфометрических отличий начальной ПЭГ от ПОУГ, мы применяли современные высокотехнологичные методы обследования: стандартная автоматизированная периметрия на периметре Humphrey (Carl Zeiss Meditec) по пороговой программе 24-2; методы визуализации диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки: конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия с использованием HRT II (Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany), оптическая когерентная томография RTVue-100 для исследования ганглиозного комплекса сетчатки и толщины хориоидеи (Optovue, Inc., Fremont, CA); а также функциональные методы исследования: цветное доплеровское картирование (ЦДК) с импульсной доплерографией у 76 пациентов (76 глаз). При исследовании эффективности медикаментозного лечения применялись современные лекарственные препараты и их комбинации у 83 пациентов (95 глаз), контроль за лечением осуществлялся современными методами мониторинга ГОН. У отобранных больных применялись такие методы хирургического и лазерного лечения, такие как селективная лазерная трабекулопластика - 127 пациентов (127 глаз), а также факоэмульсификация катаракты у 18 больных (28 глаз). Результаты лечения

указанными методами сравнивались с результатами местного медикаментозного лечения, а также с результатами лечения теми же методами, но больных ПОУГ. Контрольную группу в зависимости от целей исследования составили лица, не имеющие офтальмопатологии – 30 человек (30 глаз).

Для проведения всех перечисленных выше сравнительных исследований отбирались пациенты ПЭГ и ПОУГ, сопоставимые по возрасту, центральной толщине роговицы и стадии глаукомы, а для сравнительного анализа толщины хориоидеи – также и длины передне-задней оси глаза, для проведения сравнительного исследования эффективности ФЭК отбирались пациенты ПЭГ после проведения ФЭК и на гипотензивной терапии. В исследования включены пациенты с начальной стадией глаукомы, которая диагностировалась по данным САП: MD<-6 dB; снижение светочувствительности до уровня ниже 5% вероятности менее чем в 18 точках и ниже уровня 1% от нормы – менее 10 точек; отсутствие в пределах центральной области (5° от точки фиксации) точек с чувствительностью менее 15 dB (классификация Hodapp, EGS). Контрольные группы формировались на разных этапах работы в зависимости от поставленных задач и были представлены лицами без офтальмопатологии аналогичного пола и возраста с учетом размера ПЗО для отдельных фрагментов работы.

Особое внимание в данной работе уделено морфометрическим и функциональным особенностям начальной ПЭГ при сравнении с ПОУГ той же стадии. Оказалось, что начальная ПЭГ отличается от ПОУГ более тонкой хориоидеей в фовеальной ($219,55 \pm 17,81$ мкм. и $266,93 \pm 15,9$ мкм., $p=0,04$) и перипапиллярной зонах ($117,1 \pm 10,1$ мкм и $158,3 \pm 14,8$ мкм., $p=0,026$), что указывает на снижение кровотока в преламинарном отделе зрительного нерва. А также для ПЭГ характерно более выраженное поражение ганглиозного комплекса сетчатки, чем при ПОУГ (FLV $3,54 \pm 0,68\%$ и $1,88 \pm 0,4\%$, $p=0,035$), причем в остальных исследуемых параметрах разницы не выявлено. Еще одной особенностью начальной ПЭГ по сравнению с ПОУГ является сниженная скорость кровотока в крупных ретробульбарных сосудах: глазной артерии

($29,08 \pm 2,38 \text{ см}^3/\text{с}$ и $34,10 \pm 1,4 \text{ см}^3/\text{с}$, $p=0,045$), центральной вене сетчатки ($7,54 \pm 0,53 \text{ см}^3/\text{с}$ и $6,03 \pm 0,21 \text{ см}^3/\text{с}$, $p=0,012$) и верхней глазной вене ($5,22 \pm 0,29 \text{ см}^3/\text{с}$ и $6,47 \pm 0,33 \text{ см}^3/\text{с}$, $p=0,007$), при этом в показателях кровотока в задних коротких цилиарных артериях (основных сосудах, питающих зрительный нерв) разницы не установлено. Все эти клинические особенности ПЭГ в совокупности с особенностями офтальмотонуса (более высокое пиковое ВГД и выраженные флуктуации офтальмотонуса) объясняют ее быстрое прогрессирование и резистентность к традиционным методам лечения. Представленные выше методы обследования следует применять для оптимального выбора терапии и тщательного мониторинга пациентов с начальной ПЭГ.

Принимая во внимание имеющиеся данные о низкой эффективности медикаментозного и хирургического лечения ПЭГ, в чем мы убедились при анализе литературных данных, а также выраженные морфомерические нарушения, характерные для начальной ПЭГ, мы поставили цель изучить эффективность различных методов лечения глаукомы и разработать новый комплексный подход к медикаментозному и хирургическому лечению начальной ПЭГ. Первая задача была решена в части работы, посвященной медикаментозному лечению ПЭГ.

При разработке алгоритма лечения начальной ПЭГ, пристальное внимание мы уделили медикаментозной терапии, в том числе сравнительным исследованиям монотерапии аналогами простагландинов, как препаратов первой линии, рекомендованных при начальной глаукоме и фиксированных комбинаций. Под нашим наблюдением находилось 41(53 глаза) для сравнительного исследования латанопроста и фиксированной комбинации латанопрост/тимолола и 42(42 глаза) для сравнительного исследования латанопроста и фиксированной комбинации бринзоламид/тимолола. Из фиксированных комбинаций исследовали ФК латанопрост/тимолол с наиболее доказанной эффективностью при ПЭГ и ФК бринзоламид/тимолол, как препарат, воздействующий на глазную гемодинамику. Оказалось, что монотерапия простагландинами уступает в эффективности обеим фиксированным комбинациям. При исследовании гипотензивной активности: в

сравнительном исследовании латанопроста и ФК латанопрост/тимолола к концу 24 мес. наблюдения ВГД составило $22,00 \pm 0,54$ мм рт ст. и $20,20 \pm 0,73$ мм рт ст., соответственно ($p=0,049$); в сравнительном исследовании латанопроста и ФК бринзоламид/тимолола оба препарата достоверно снизили ВГД на 12,5% ($p=0,011$) и 11% ($p=0,005$) соответственно. При исследовании стабилизации глаукомной оптической нейропатии: в сравнительном исследовании латанопроста и ФК бринзоламид/тимолола к концу срока наблюдения (10 мес.) индекс MD улучшился в группе ФК бринзоламид/тимолол на $1,2 \pm 0,37$ dB ($p=0,003$), при этом MD в группе латанопроста ухудшился на с $-6,03 \pm 2,08$ dB до $-6,8 \pm 1,87$ dB, но это изменение было недостоверным ($p=0,057$); в сравнительном исследовании латанопроста и ФК латанопрост/тимолола к концу 24 мес. наблюдения индекс MD улучшился в обеих группах, однако более существенно в группе ФК латанопрост/тимолола до $-4,08 \pm 0,70$ dB ($p=0,005$) и $-4,82 \pm 0,69$ dB ($p=0,000$), соответственно. При этом в сравнительном исследовании латанопроста и ФК бринзоламид/тимолола к концу срока наблюдения фокальные потери ГКС (FLV) в группе латанопроста возросли на $0,219 \pm 0,241\%$ ($p=0,04$). Если в результате исследований, выполненных при диагностике начальной ПЭГ, выявлено снижение скорости кровотока в крупных ретрабульбарных сосудах, рекомендовано назначать ФК бринзоламид/тимолол, в результате применения которой мы получили улучшение артериального глазного кровотока, который к концу срока наблюдения был выше в группе ФК бринзоламид/тимолола по сравнению с латанопростом в глазной артерии ($9,42 \pm 1,25$ и $6,37 \pm 0,58$, соответственно, $p=0,044$) и латеральной задней короткой цилиарной артерии ($14,26 \pm 0,53$ и $10,96 \pm 1,02$, $p=0,011$).

В том случае, когда медикаментозная терапия недостаточно эффективна, целесообразно выполнение селективной лазерной трабекулопластики. Под нашим наблюдением находились 64 больных с ПЭГ (64 глаза) и 63 больных ПОУГ (63 глаза) которым был применен метод лазерного воздействия на трабекулу - селективная лазерная трабекулопластика, предложенная M.Latina в 1995 г. Сутью метода, как известно, является избирательное действие энергии лазера на пигмент

трабекулярной зоны. СЛТ была выполнена по стандартной методике на лазере Laserex «Solo» как у больных с ПЭГ, в том числе и с впервые установленным диагнозом, так и у больных с ПОУГ. Динамическое наблюдение за больными осуществлялось в сроки 1 сутки, 1 неделя, 1 мес., 6 мес., 1 год, 2 года, 3 года и 4 года. Проведенное нами исследование показало, безопасность СЛТ: легкая инъекция в первые сутки после СЛТ встречалась у 29,7% больных ПЭГ и у 24,3% при ПОУГ. Более выраженное воспаление со смешанной инъекцией, ограничением реакции зрачка на свет и единичными преципитатами наблюдалось в 11% при ПЭГ и 10% при ПОУГ. Все признаки воспаления были купированы в последующие 1-2 дня. Анализ динамики ВГД после СЛТ показал достоверное его снижение на всех этапах, за исключением периода в три года, по сравнению с исходным у больных ПЭГ, в то время, как у пациентов ПОУГ достоверное снижение офтальмотонуса происходило только в первые полгода после операции. В ходе наблюдения мы обнаружили в группе ПЭГ ослабление гипотензивного режима ($1,69 \pm 0,11$ до $1,45 \pm 0,09$, $p=0,05$), в отличие от группы ПОУГ, где количество капель к концу периода наблюдения достоверно не поменялось. По нашим данным, необходимость в повторных СЛТ возникала с равной частотой в обеих группах больных глаукомой, чаще всего в период между первым и вторым годом наблюдения, реже – между вторым и третьим годом. Через три года необходимости в СЛТ не возникло ни в одном случае при ПЭГ, в то время как при ПОУГ СЛТ выполнялась в 6% случаев. Ни один из пациентов не нуждался в хирургическом лечении ни на одном этапе наблюдения. Однако анализ выживаемости методом Каплана-Мейера показал, что СЛТ в целом менее эффективна при ПЭГ, чем при ПОУГ. При этом нам удалось стабилизировать глаукомную оптическую нейропатию в обеих группах: MD в группе ПЭГ составил $-5,19 \pm 0,72$ dB и $-5,03 \pm 0,97$ dB, ($p=0,104$), в группе ПОУГ $-5,73 \pm 0,56$ dB и $-5,6 \pm 1,01$ dB ($p=0,365$).

Принимая во внимание часто встречающуюся катаракту в глазах с ПЭГ и необходимость проведения факоэмульсификации в таких глазах, мы изучили ее влияние. Примечательно, что раннее подобные исследования не проводились.

Учитывая ряд возможных осложнений подобной операции, связанных с дистрофическими изменениями переднего отрезка глаза, ранняя хирургия катаракты вызывает некоторые опасения. Однако в результате исследования 18 пациентов (28 глаз), получавших гипотензивную терапию по поводу ПЭГ и подвергшихся ФЭК с имплантацией ИОЛ и 16 больных (25 глаз), лечение которых ограничивалось назначением местных гипотензивных препаратов в виде инстилляций без ФЭК, мы выявили, что к концу 2 лет наблюдения после проведения ФЭК в основной группе ВГД было ниже, чем в группе сравнения: $18,1 \pm 0,16$ мм рт ст. и $19,0 \pm 0,28$ мм рт ст., ($p=0,007$), а также суточные флуктуации $2,6 \pm 0,11$ мм рт ст. и $3,4 \pm 0,37$ мм рт ст., ($p=0,035$). К концу срока наблюдения 5 лет эти показатели достоверно не отличались. При этом, для поддержания офтальмотонуса в группе после ФЭК требовалось меньшее количество капель, что сохранялось до конца периода наблюдения $1,46 \pm 0,1$ и $1,04 \pm 0,03$ ($p=0,000$), в то время, как в группе сравнения количество капель возросло с $1 \pm 0,00$ до $1,4 \pm 0,09$ ($p=0,001$). Примечательно, что стабилизацию глаукомной оптической нейропатии мы получили в обеих группах, однако MD к концу периода наблюдения в группе после проведения ФЭК был достоверно выше, чем в группе сравнения $0,92 \pm 0,22$ dB и $-0,66 \pm 0,43$ dB ($p=0,001$) при исходно более худших значениях светочувствительности сетчатки в основной группе ($-5,12 \pm 0,25$ dB и $-4,41 \pm 0,11$ dB, $p=0,014$).

В литературе имеются данные о том, что у пациентов с ПЭГ чаще развивается вторичная катаракта, однако они очень немногочисленны. В нашем исследовании частота развития вторичной катаракты при ПЭГ встречалась в 35%, тогда, как при ПОУГ в 15%. При этом развивалась она в 80% случаев при ПЭГ в срок 24 мес. после проведения ФЭК.

В итоге проведенного исследования был сформулирован алгоритм лечения начальной ПЭГ, предполагающий несколько этапов в зависимости от индивидуальных клинических особенностей заболевания.

1. Назначение фиксированных комбинаций в качестве стартовой терапии начальной ПЭГ, и ФК, содержащих ингибиторы карбоангидразы – при выявлении сниженной ретробульбарной гемодинамики.

2. При недостаточной эффективности ФК – проведение СЛТ, так как она позволяет стабилизировать офтальмотонус, а также глаукомную оптическую нейропатию в долгосрочном периоде наблюдения при уменьшении местного медикаментозного режима.

3. При наличии помутнений хрусталика, в случае субкомпенсированного офтальмотонуса, а также при выявлении значительных его флуктуаций – выполнение факоэмульсификации катаракты. Рекомендовано наблюдение за пациентами после проведения ФЭК в сроки до 24 мес., когда с наибольшей частотой развивается вторичная катаракта.

ВЫВОДЫ

1. Для начальной ПЭГ характерны морфометрические особенности, отличающие ее от ПОУГ той же стадии: в три раза более выраженный объем фокальных потерь ганглиозного комплекса сетчатки и более тонкая хориоидея в фовеальной (на 47,38 мкм., $p=0,04$) и перипапиллярной зонах (на 42,1 мкм., $p=0,02$). При начальной ПЭГ отмечено снижение скорости кровотока в крупных ретробульбарных сосудах, более выраженное, чем при ПОУГ: в глазной артерии на $5,02\text{см}^3/\text{с}$, $p=0,04$, в центральной вене сетчатки на $1,51\text{ см}^3/\text{с}$, $p=0,012$ и верхней глазной вене на $1,25\text{ см}^3/\text{с}$, $p=0,007$.

2. Выявлены преимущества фиксированных комбинаций латанопрост/тимолола и бринзоламид/тимолола перед монотерапией латанопростом в лечении начальной ПЭГ: они обладают более выраженным гипотензивным эффектом и стабилизируют ГОН (в сравнительном исследовании ФК бринзоламид/тимолола и латанопроста к концу 10 мес. периметрический индекс MD улучшился на $1,2\pm 0,37\text{dB}$ при стабильном состоянии ГКС, в то время, как на фоне лечения латанопростом индекс MD не изменился, а объем фокальных потерь ГКС (FLV) возрос на $0,21\pm 0,24\%$, $p=0,04$). На фоне лечения ФК бринзоламид/тимолол через 10 мес. скорость кровотока в глазной артерии была на $3,05\text{см}^3/\text{с}$ выше ($p=0,044$), а в задней короткой цилиарной артерии на $3,29\text{см}^3/\text{с}$ выше ($p=0,011$), чем при лечении латанопростом.

3. Установлено, что селективная лазерная трабекулопластика при ПЭГ в отдаленном периоде (четыре года) способствует снижению ВГД на 20,5% по сравнению с исходным ($p=0,023$), позволяя при этом уменьшить количество применяемых антиглаукомных капель с $1,69\pm 0,11$ до $1,45\pm 0,09$, $p=0,05$, а также стабилизировать ГОН: индекс MD не изменялся на всех этапах наблюдения.

Однако кумулятивная вероятность успеха СЛТ, рассчитанная по методу Каплана-Мейера, при ПЭГ ниже по сравнению с ПОУГ.

4. Факоэмульсификацию катаракты можно рассматривать как метод лечения начальной ПЭГ с открытым углом передней камеры и субкомпенсированным офтальмотонусом, позволяющим обеспечить более низкое ВГД по сравнению с местной гипотензивной терапией (на 0,9 мм рт ст., $p=0,007$) и его суточные флуктуации (на 30%, $p=0,035$) при меньшем количестве закапываемых капель к концу 2 лет наблюдения. При этом ФЭК обеспечивает лучшие зрительные функции в долгосрочном периоде наблюдения (5 лет): MD выше на 1,58dB, $p=0,001$. Вторичная катаракта в сроки до 24 месяцев при ПЭГ встречается чаще, чем при ПОУГ (35% и 15%, соответственно).

5. Разработан алгоритм лечения начальной ПЭГ, основанный на том, что методом стартовой терапии является назначение ФК, причем у больных со сниженным ретробульбарным кровотоком, тех из них, что содержат ингибиторы карбоангидразы. При субкомпенсированном ВГД и/или его выраженных суточных флуктуациях, а также при выявлении признаков прогрессирования ГОН, показано выполнение СЛТ и/или ФЭК, в зависимости от степени выраженности помутнения хрусталика.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс обследования больных с впервые выявленной начальной ПЭГ следует включить: определение скорости кровотока в ретробульбарных сосудах, исследование хориоидеи и параметров ГКС методом ОКТ. Особое внимание необходимо уделить показателям кровотока в таких сосудах, как ГА, ЦВС и ВГВ, а также – толщине перипапиллярной хориоидеи и индексу FLV, характеризующему ранние изменения в ГКС. При его повышении по сравнению с нормальными значениями или при его выраженной асимметрии по сравнению с парным глазом мы рекомендуем воспользоваться разработанным нами алгоритмом лечения начальной ПЭГ.

2. Методом стартовой терапии рекомендуется считать назначение ФК, а при сниженном кровотоке в ретробульбарных сосудах - ФК, включающие ИКА.

3. При недостаточной эффективности местного медикаментозного лечения, включающего назначение ФК, рекомендовано проведение СЛТ. При больших суточных флуктуациях ВГД и клинически значимой катаракте в глазах с начальной ПЭГ с субкомпенсированным офтальмольтонусом, необходимо выполнение ФЭК. После проведения ФЭК в сроки до 24 мес. показано наблюдение за больными с целью выявления вторичной катаракты и проведения ее лазерной дисцизии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадырова, М.Ж. Псевдоэксфолиативная глаукома / М.Ж. Абдулкадырова, В.П. Еричев, Л.В. Якубова // Глаукома. -2002. - № 1. - С. 43 - 47.
2. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. // Глаукома: реальность и перспективы. Часть 2.– М., 2008.–С. 86–90.
3. Агафонова В.В., М.С. Франковска-Герлак, Т.В. Соколовская, П.Е. Брижак, Е.Х. Тахчиди, Д.Г. Узунян Значение псевдоэксфолиативного синдрома в этиопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы ГЛАУКОМА 1/2013

4.

офтальмология

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

□

глаукомы (Офтальмологический журнал 2002; 122-124)

5. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. // Глаукома: реальность и перспективы. Часть 2.– М., 2008.–С. 86–90.

6. Агафонова В.В., М.С. Франковска-Герлак, Т.В. Соколовская, П.Е. Брижак, Е.Х. Тахчиди, Д.Г. Узунян Значение псевдоэксфолиативного синдрома в этиопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы ГЛАУКОМА 1/2013

7. Бессергнев А.М., Капнина О.М., Фигуркина Н.Ф. Новый хирургический подход к лечению псевдоэксфолиативной глаукомы // Актуальные проблемы офтальмологии. Мат. 10-й научно-практич. конф. ФМБА России. – М., 2007. – С. 15-16.

8. Бессергнев А.М. Факторы риска избыточного рубцевания у больных первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. – 2005. – № 1. – С. 34-36.

9. Брежнев А.Ю., Баранов В.И. Проблемы ранней диагностики псевдоэксфолиативного синдрома // Глаукома – теории, тенденции, технологии: Междунар. конф., 5-я: Сб. науч. ст. – 2008. – С. 79.

10. Брежнев А.Ю., Мясникова Т.А. Псевдоэксфолиативный синдром как одна из причин неудач непроникающей глубокой склерэктомии // Глаукома: Теории, тенденции, технологии «НРТ клуб Россия -2006»: Тез докл. IV междунар. конф. - Москва, 2006. - С. 68-71.

11. Веселовская З.Ф, Веселовская Н.Н. Опыт применения оптической когерентной томографии для сравнительного анализа комплекса ганглиозных клеток на начальных стадиях глаукомы // Клиническая офтальмология.- 2012.- №3.-С.86-87

12. Егоров В.В. Сорокин Е., Смолякова Г.П. Дифференцированные подходы к лечению нестабилизированной первичной открытоугольной глаукомы с нормализованным внутриглазным давлением с учетом ее патогенетических особенностей //Вестн. офтальмологии. - 2000.-№ 4. - С.3-5.

13. Егорова Э.В., Толчинская А.И., Узунян Д.Г., Саруханян А.А. Информативность ультразвуковой биомикроскопии в диагностике псевдоэксфолиативного синдрома// Клиническая офтальмология – 2006. – Том 7. – № 2.– С. 50–54.

14. Егорова, Э.В., Узунян Д.Г., Толчинская А.И. Изучение симптоматики псевдоэксфолиативного синдрома по данным ультразвуковой биомикроскопии в сравнительном аспекте с клинико-функциональными методами исследования // Новые технологии микрохирургии глаза. - Оренбург, - 2004. - С. 197-200.

15. Ермилов, В.В. Старческий амилоидоз глаза как проявление старческого церебрального амилоидоза/ В.В. Ермилов//Арх. Пат., - 1993. - Вып.6. - С.39-42.

16. Золотарев А.В. Карлова Е.В. О механизме действия фиксированной комбинации латанопроста и тимолола. – Вопросы офтальмофармакологии. – 2011. – №2. – С. 7175.
17. Зайцева Н. В., Юрьева Т. Н., Щуко А. Г., Малышев В. В. /Факоэмульсификация катаракты у больных с псевдоэксфолиативным синдромом / / Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии, 4-я: Матер, конф. Екатеринбург, 2006. - С. 11-12.
18. Капкова С.Г. Псевдоэксфолиативная глаукома: клинические проявления и подходы к лечению. Автореф. дис.... канд. мед. наук.– Москва, 2018. – с. 115
19. Керимова Р.С. Симптомокомплекс ранних глазных проявлений ПЭС (клинико экспериментальное исследование): Автореф. дис.... канд. мед. наук.– Москва, 2011. – 12 с.
20. Кроль Д.С. Псевдоэксфолиативный синдром и его роль в патогенезе глаукомы // Вестн. офтальмологии.–1968.– №. 1.– С. 9-15.
21. Кроль Д.С. Псевдоэксфолиативный синдром и эксфолиативная глаукома: Автореф. дис.... д–ра мед. наук.–М., 1970.–32с.
22. Кобзева, В.И. Колоткова А.И. Синустрабекулэктомия при глаукоме с псевдоэксфолиациями и без них // Вестн. офтальмол. - 1983.-№ 6.- С.12-18.
23. Куриленко А.Н., Бобр Т.В., Рожко Ю.И. Клиническая эффективность комбинированного препарата Азарга в лечении глаукомы // Ars Medica. – 2010. – № 13. – С. 239–244.
24. Курышева Н.И., Брежнев А.Ю., Капкова С.Г. Эпидемиология псевдоэксфолиативной глаукомы в Центральном и Центрально-Черноземном регионах России //X научно-практическая конференция ФМБА России: Тезисы докладов - М., 2007. - С.83 -87.

25. Курышева Н.И., Брежнев А.Ю., Капкова С.Г. Распространенность псевдоэксфолиативной глаукомы в Центральном и Центрально-Черноземном регионах России // Глаукома.– 2008. – № 3. – С. 11-15.
26. Курышева Н.И., Ходак Н.А., Рыжков П.К., Фомин А.В., Структура и функция: исследование комплекса ганглиозных клеток сетчатки и функциональных показателей при глаукоме //»Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов.» Науч.-практ.конференция офтальмологов Южного Федерального округа. – Сб. тезисов. - 2012. - С.35.
27. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Иртегова Е.Ю. Сравнительная характеристика показателей глазного кровотока при глаукоме нормального давления и первичной глаукоме с повышенным офтальмотонусом // Сборник научных трудов XI Всероссийской школы офтальмолога. – М., 2012. – С. 89-92.
28. 28.Курышева Н.И., Арджевнишвили Т.Д., Киселева Т.Н., Фомин А.В. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии // Глаукома. – 2013. – № 4. – С. 73-82
29. Курышева Н.И., Аникина А.Ю. Исследование диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки при псевдоэксфолиативной глаукоме. IX научно-практическая конференция ФМБА России. – М., 2006. – Стр.35- 38
30. Курышева Н.И., Деев А.И., Долгина Е.В. Псевдоэксфолиативная глаукома: особенности патогенеза и клинических проявлений //Глаукома: проблемы и решения. Всероссийская научно-практическая конференция – 2004.С.102 – 105
31. 31.Курышева Н.И., Ходак Н.А., Трубилин В.Н. Исследование нейропротекторного действия Ксалатана в клинике//Глаукома.-2008.- Т.2.-С.35-40
32. 32.Курышева Н.И., Федоров А.А., Еричев В.П. Патоморфологические особенности катарактального хрусталика у больных глаукомой // Вестн. Офтальмологии. – 2000.- № 2.- С.13-16.

33. Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Антирадикальная и антиоксидантная активность ингибиторов карбоангидразы для местного лечения глаукомы // Российский офтальмологический журнал. – 2011. – Том 4, №3. – С.55 – 61
34. Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Антиоксидантная активность фиксированной комбинации дорзоламида с тимололом в аспекте нейропротекции при глаукоме // Офтальмология.-2012.-Т.9,№4, С.
35. Курышева Н. И. Псевдоэксфолиативный синдром и его глазные проявления. Москва 2011. стр.20-27
36. Курышева Н.И., Трубилин В.Н., Аникина А.Ю., Капкова С.Г. К вопросу о лечении псевдоэксфолиативной глаукомы // Глаукома: тенденции, технологии. – НРТ клуб России. – 2005. – С.176 – 181.
37. Курышева Н.И., Капкова С.Г. Селективная лазерная трабекулопластика в лечении псевдоэксфолиативной глаукомы. Предварительные результаты // Глаукома: тенденции, технологии. – НРТ клуб России. – 2005. – С.173 – 176.
38. Курышева Н.И., Капкова С.Г., Аникина А.А., Чигованина Н.П. Морфологическая характеристика диска зрительного нерва при псевдоэксфолиативной // Всероссийская научная конференция молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии». – Москва, 2006. – С. 429 – 431.
39. 39.Курышева Н.И., Южакова О.И., Трубилин В.Н., Капкова С.Г. /Селективная лазерная трабекулопластика в лечении псевдоэксфолиативной глаукомы // Глаукома. - 2006.- № 1. - С. 20-24.
40. Курышева, Н.И. Применение комплекса цитокинов для предупреждения избыточного рубцевания при антиглаукоматозных операциях непроницающего типа// Офтальмохирургия. - 2001. - № 3. - С.14 - 16.

41. Курышева Н.И. Новые возможности и перспективы использования латанопроста (Ксалатан, Pfizer, США) в лечении псевдоэкссфолиативной глаукомы// Офтальмологические ведомости, 2013. – Т.VI, N1. – С.43 – 47
42. Либман Е.С., Калеева Э.В., Рязанов Д.П. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмопатологии в Российской Федерации //Федоровские чтения-2011: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, IX: Сб. научных статей.- М., 2011.- С.45
43. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России// Вестник офтальмологии.–2006.–Т.122.– №1.– С. 35–37.
44. Ловпаче, Д.Н. Клинико-иммунологическое прогнозирование и хирургическая профилактика избыточного рубцевания после антиглаукомтаозных операций: Автореф. дис.....канд. мед. наук / Д.Н. Ловпаче. - Москва, 2000. -25с.
45. Лоскутов И.А. и др. Сравнительные характеристики двух ингибиторов карбоангидразы по их воздействию на гемодинамику глаза // Глаукома. – 2002. – № 2. – С. 35–38.
46. Нестеров А.П., Обруч Б.В., Тачиева Е.С. Экссфолиативный синдром и эксфолиативная глаукома // III Всероссийская школа офтальмолога: Сб. науч. тр. – М., 2004. – С. 105–109.
47. Нестеров А.П., Бунин А.Я., Канцельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология.– М.: Наука, 1974.– 381 с.
48. Нестеров А.П., Тачиева Е.С. Эпидемиология псевдоэкссфолиативной глаукомы // Всероссийская школа офтальмолога, 3-я: Сб. науч. тр.– М., 2004.– С. 110-116.
49. Нестеров А.П. // Глаукома.– М.: Медицина, 1995.– 256 с.
50. Новодережкин В.В., Тачиева Е.С. Эффективность лазерного лечения псевдоэкссфолиативной глаукомы // III Всероссийская школа офтальмолога: Сб. науч. тр. – М., 2004. – С. 117–119.

51. Рожко Ю.И., Марченко Л.Н. Опыт двухлетнего применения фиксированной комбинации 1% бринзоламида и 0,5% тимолола при псевдоэксфолиативной глаукоме клиническая офтальмология 2011 №4, стр.- 132-135

52. Разумовский М.И. Коровянский М.С. Якунин М.С. Шевага А.Г. Динамика первичной инвалидности вследствие офтальморптологии в Санкт-Петербурге, Ленинградской области и некоторых других регионах России за период с 2002-2008гг.// Офтальмологические ведомости.-2010.-Т.3.-№4.-С.4-15.

53. Ратманова Е.В., Чигованина Н.П., Курышева Н.И. и др. Распространенность и клинические особенности псевдоэксфолиативной глаукомы в Центральном регионе России // Актуальные вопросы офтальмологии: Мат. 7-й научно-практ. конф. ФУ «Медбиоэкстрем». – М., 2004. – С. 119–121.

54. Саруханян А.А. Анатомо-топографические особенности переднего сегмента глаза при прогрессировании катаракты, сочетающейся с глаукомой и псевдоэксфолиативным синдромом, по данным ультразвуковой биомикроскопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 16 с.

55. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. – М.: Микрохирургия глаза, 2007. –128 с.

56. Тахчиди Х.П., Агафонова В.В., Франковска-Герлак М.З. и др. Клинико-морфологические признаки начальных глазных проявлений ПЭС // Офтальмохирургия. – 2011. – № 1. – С. 59-65.

57. Тачиева Е.С. Псевдоэксфолиативный синдром: клинико-морфологические особенности, лечение псевдоэксфолиативной глаукомы: Автореф. дис.... канд. мед. наук.– М., 2004. – 23 с.

58. Телющенко В. Д. Вопросы патогенеза и патогенетически ориентированное лечение эксфолиативной глаукомы: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Одесса, 1989. — 15 с.

59. Фролова П.П., Хамитова Г.Х. О частоте псевдоэксфолиативного синдрома при диспансерном обследовании населения // Вестн. офтальмол. 1984. №4. С. 8-9.

60. Фатуллоева Н.Ф., Арутюнян Л.Л., Акопян А.И., Бессмертный А.М. Биомеханические свойства глаза у больных с псевдоэксфолиативным синдромом, псевдоэксфолиативной глаукомой и первичной открытоугольной глаукомой // VII Всероссийская школа офтальмологов. Сб. науч. ст. – М., 2008. – С. 183-189.

61. Хургина, Е.А. Прижизненное микроскопическое исследование отложений на передней капсуле хрусталика / Е.А. Хургина // Русск. офтальмол. журн. -1929.- N 3.- С.273 -280.

62. Aasved H. Prevalence of fibrilloglucosarcoma epitheliocapsularis (pseudoexfoliation) and capsular glaucoma // Trans. Ophthalmol. Soc. UK. 1975. V. 99, N 2. P.- 293-295.

63. Aasved H. Mass screening for fibrilloglucosarcoma epitheliocapsularis, so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of anterior lens capsule // Acta Ophthalmol. – 1971. – Vol. 49. – P. 334–343.

64. Aasved H. Intraocular pressure in eyes with and without fibrilloglucosarcoma epitheliocapsularis / H. Aasved // Acta Ophthalmol. (Copenh) -1971.- Vol.49. - P.601-610.

65. Aasved H. Incidence of defects in pigmented papillary ruff in the eyes with and without fibrilloglucosarcoma epitheliocapsularis / H. Aasved // Acta Ophthalmol. (Copenh)- 1973. -Vol.51. -P.710-715.

66. Abela-Formanek C., Amon M., Schauersberger J. et al. Inflammation nach Kataraktchirurgie und Implantation zweier unterschiedlicher Faltenlinsen bei Pseudoexfoliation lentis // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 2000. – Bd. 217. – No. 1. – S. 10–14.

67. Akarsu C. Unal B. Cerebral haemodynamics in patients with Pseudoexfoliation glaucoma / C. Akarsu, B. Unal //Eye. - 2005. -Vol.19. - P. 1297 - 1300.
68. Altintas O. Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrome / O. Altintas, N. Yuksel, V. Karabas //European J. of Ophthalmology. - 2004. - Vol. 14. - P.495 - 500.
69. Arcieri E. Blood-aqueous barrier change after the use of prostaglandin analogues: a 6-month randomized trial / E. Arcieri, A. Santana, V. Costa //Arch, of Ophthalmology. - 2005. - Vol.123. - P. 186 - 192.
70. Ayala M. Corneal Hysteresis in Normal Subjects and in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Pseudoexfoliation Glaucoma// Ophthalmic Res. — 2011. — Vol. 46, N 4. — P. 187–191.)
71. Bhallil S, Andalloussi IB, Chraibi F, Daoudi K, Tahri H. Changes in intraocular pressure after clear corneal phacoemulsification in normal patients. Oman J. Ophthalmol. 2009;2(3):111–113
72. Bartholomev R.S. Anterior chamber depth in eyes with pseudoexfoliation // J. Glaucoma. – 1981. – Vol. 3. – P. 213–216.
73. Bertelsen T.I., Drablos P.A., Flood P.R. The so-called senile exfoliation (pseudoexfoliation) of the anterior lens capsule, a product of the lens epithelium: fibrillopatia epitheliocapsularis // Acta Ophthalmol. – 1964. – Vol. 42. – P. 1096.
74. Bleich S., Roedl J., Von Ahsen N. et al. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma // Am. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 138. – No. 1. – P. 162–164.
75. Barton K. Glaucoma filtration surgery using amniotic membrane transplantation / K. Barton, D. Budenz, P. Khaw // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2001. - Vol. 42. -N8.-P. 1762-1768.

76. Bergea B. Some factors affecting the intraocular pressure reduction after argon ' laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma / B. Bergea //Acta Ophthalmol. (Copenh) -1984. -Vol. 62. -P. 696-704.

77. Berlau J. Analysis of aqueous humor proteins of eyes with and without Pseudoexfoliation syndrome / J. Berlau, P. Lorenz, R. Beck //Graef s Archive of Clinical and Exper. Ophthalmology. - 2001. - Vol. 239. -P. 743 - 746.

78. Brooks A. The presentation and prognosis of glaucoma in Pseudoexfoliation of the lens capsule / A. Brooks, W. Gillies // Ophthalmology. -1988. - Vol. 95. - P. 271-276.

79. Barnes G.E., Li B., Dean T., Chandler M.L. Increased optic nerve head blood flow after 1 week of twice daily topical brinzolamide treatment in Dutch-belted rabbits. Surv Ophthalmol 2000 Jan; 44 (Suppl 2): S131-140

80. Conway R., Schlötzer-Schrehardt U., Küchle M. Pseudoexfoliation syndrome: pathological manifestations of relevance to intraocular surgery // Clin. Experiment. Ophthalmol. 2004. V. 32, N 2. P.199-210.

81. Cahill M. Pseudoexfoliation and sensorial hearing loss / M. Cahill, S. Early, A. Stack // Eye. - 2002. - Vol. 16. - P.261 - 266.

82. Chen, V. Exfoliation syndrome after cataract extraction / V. Chen, M. Blumenthal // Ophthalmology. -1992. -Vol. 99. - P. 445-447.

83. Chijiwa T. Degeneration of zonular fibrils in a case of exfoliation glaucoma / T. Chijiwa, H. Araki, T. Ishibashi // Ophthalmologica. -1989,-Vol. 199.-P. 16-23.

84. Cursiefen C. Pseudoexfoliation syndrome in patients with retinal vein branch and central vein thrombosis / C. Cursiefen, A. Handel, U. Schonher // Klin. Monatsbl. Aungenheilkd.-1997.-Vol. 211.-P. 17-21.

85. Cennamo G., Finelli M., Iaccarino G., de Crecchio G. Choroidal thickness in open-angle glaucoma measured by spectral-domain scanning laser ophthalmoscopy/optical coherence tomography. Ophthalmologica 2012; 228 (1): 47 –52

86. Ciancaglini M., Carpineto P., Agnifili L. et al. A 12-week study evaluating the efficacy of bimatoprost 0.03 % in patients with pseudoexfoliative and open-angle glaucoma // *Eur. J. Ophthalmol.* —2009. — Vol. 19, N 4. — P. 594–600
87. Chen E., Golchin S., Blomdahl S. A comparison between 90° and 180° selective laser trabeculoplasty. *J Glaucoma.* 2004;13(1):62–65.
88. Detorakis E.T., Koukoula S., Chrisohoou F. et al. Central corneal mechanical sensitivity in pseudoexfoliation syndrome // *Cornea.* – 2005. – Vol. 24. – No. 6. – P. 688–691.
89. Detorakis E.T., Kozobolis V.P., Pallikaris I.G. et al. Detection of herpes simplex virus in pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2002. – Vol. 80. – No. 6. – P. 612–616.
90. Detorakis E. Detection of herpes simplex virus in Pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma / E. Detorakis, V. Kozobolis, D. Spandidos // *Acta Ophthalmol. Scand.* - 2002. - Vol. 80. - P.612 -616.
91. Drolsum L. Long-term follow-up after deep sclerectomy in patients with pseudoexfoliative glaucoma // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2006. – Vol. 84. – P. 502–506.
92. Drolsum L. Phacoemulsification in eyes with Pseudoexfoliation / L. Drolsum, E. Haaskjold, K. Sandvig // *J. Cataract Refract. Surg.* - 1998. - Vol. 24. - P. 787-792.
93. Dvorak-Theobald G. Pseudoexfoliation of the lens capsule: relation to «true» exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulare // *Am. J. Ophthalmol.* – 1954. – Vol. 37. – P. 1–12.
94. Damji K.F. Progress in understanding pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation-associated glaucoma // *Can. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 657-658.

95. Damji K. Selective laser trabeculoplasty vs. argon laser trabeculoplasty: A prospective randomized clinical trial / K. Damji, K. Shan, W. Rock // *Br. J. Ophthalmol.* - 1999. - Vol. 83. -P. 718 - 722.
96. Dueker D. Stimulation of cell division by argon and Nd: YAG laser trabeculoplasty in cynomolgous monkeys / D. Dueker, M. Norberg, D. Johnson // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 1990. - Vol.31. - P. 115 - 124.
97. Ehrlich R., Harris A., Seisky B. Repeatability of retrobulbar blood flow velocity measured using color Doppler imaging in the indianapolis glaucoma progression study // *J. Glaucoma.* – 2011. – Vol. 20. – No 9. – P. 540-548.
98. Ehrlich J.R., Peterson J., Parlitsis G. et al. Peripapillary choroidal thickness in glaucoma measured with optical coherence tomography. *Exp Eye Res* 2011; 92 (3): 189 – 194.
99. Elschinig A. Der normale Sehnerveneintritt des menschlichen Auges. *Denkschrift der kaiserlichen akademie der wissenschaften wien. Mathmatisch Natuwissenschaftliche.* 1901;70: 219-310.
100. Egorova E., Tolchinskaya A., Sobolev N., Uzunyan J., Sarukhanyan A. Optimization of cataract phacoemulsification in pseudoexfoliative syndrome // *ESCRS Winter Refractive Surgery Meeting 10th.* - Monte Carlo, 2006. - P. 32.
101. Economou A.I., Micropoulos P., Kaltsos K. et al. Central corneal thickness in patients with exfoliation syndrome, exfoliativ glaucoma, primary open-angle glaucoma and ocular hypertension // *6-th International Glaucoma Symposium Abstract book.*- Athens, Grees,2007.-p. 65-66
102. Eagle R. The basement membrane exfoliation syndrome / R. Eagle, R. Font, B. Fine // *Arch. Ophthalmol.* -1979. -Vol. 97. -P. 10-15.
103. Ehnrooth P., Lehto I., Puska P. et al. Longterm outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2002. – Vol. 80. – No. 3. – P. 267–271.

104. Elsas T., Junk H., Johnsen H. Diurnal intraocular pressure after successful primary laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:67–69.
105. Ekstrom C. Elevated intraocular pressure and Pseudoexfoliation of the lens capsule as risk factors for chronic open-angle glaucoma / C. Ekstrom // *Acta Ophthalmol.* -1998. - Vol. 9. - P. 189-195.
106. Flammer J., Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand // *Can. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 43. – No 3. – P. 317-321.
107. Francois J., Neetens A. Vascularity of the eye and optic nerve in glaucoma // *Arch. Ophthalmol.* – 1964. – Vol. 71. – P. 219-225.
108. Fiore, P. Trabecular precipitates and elevated intraocular pressure following argon laser trabeculoplasty / P. Fiore, S. Melamed, D. Epstein // *Ophthalmic. Surg.*- 1989. -Vol. 20. -P.697-701.
109. Forsius H. Exfoliation syndrome: frequency, gender distribution and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva / H. Forsius, E. Forsman, J. Fellman // *Acta Ophthalmol. Scand.* -2002. -Vol.80. -P.478 - 484.
110. Freissler K. Spontaneous dislocation of the lens in Pseudoexfoliation syndrome [letter] / K. Freissler, M. Kuchle, G. Naumann // *Arch. Ophthalmol.*- 1995.- Vol. 113.-P. 1095- 1096.
111. Fukisawa K. Relationship between intraocular pressure and age in the exfoliation syndrome / K. Fukisawa, S. Sugai, H. Inomata // *Ophthalmologica.* - 1995. - Vol. 209. - P. 199-202.
112. Gabor Hollo and Anastasios G. P. Konstas. Exfoliation syndrome (XFS) and exfoliative glaucoma (XFG)// Poster presented, 2007., P. 137-143.
113. Gupta M., Venkatesh R. Effect of Central corneal thickness in pseudoexfoliation patients with and without glaucoma// *World glaucoma congress. Abstract book.*- Singapore,2007.-p.55

114. Gupta A. Transforming growth factor beta-1 and beta-2 in human tear fluid / A. Gupta, D. Mongoy, Z. Li // *Curr. Eye Res.* - 1996. - Vol.15. -N 6. - P.605 - 614.
115. Gartaganis S.P., Georgakopoulos C.D., Assouti M. et al. Changes in HNK-1 epitope and collagen type IX in the aqueous humour of patients with pseudoexfoliation syndrome // *Curr. Eye Res.* – 2004. – Vol. 28. – No. 1. – P. 5–10.
116. Gartaganis S. Increased aqueous humor basic fibroblast growth factor and hyaluronan levels in relation to the exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma / S. Gartaganis, C. Georgakopoulos, E. Mela // *Acta Ophthal. Scand.* —Vol. 79. - P.572 - 575.
117. Gartaganis S. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in exfoliation syndrome / S. Gartaganis, C. Georgakopoulos, E. Mela // *Ophthalmic Res.* — Vol. 34. - P. 165 - 171.
118. Goder G.J. Our experiences in planned extracapsular cataract extraction in the exfoliation syndrome // *Acta Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 66. – No. 184. – P. 126–128.
119. Garner A. Pseudoexfoliative disease: histo-chemical evidence of an affinity with zonular fibres / A. Garner, R. Alexander / *Br. J. Ophthalmol.*- 1984.- Vol.68.- P.574-580.
120. Gharagozloo N. Aqueous dynamics in exfoliation syndrome / N. Gharagozloo, R. Baker, R. Brubaker // *Am. J. Ophrhalmol.* - 1992. - Vol. 114. - P. 473-478
121. Gracner T. Intraocular pressure response of the capsular glaucoma and primary open-angle glaucoma to selective Nd:YAG laser trabeculoplasty: a prospective, comparative clinical trial / T. Gracner // *Europ. J. of Ophthalmology.* -2002. — Vol.12. -P.287- 292.
122. Gracner T., Naji M., Hudovernik M., Gracner B., Pahor D. Predictive factors of successful selective laser trabeculoplasty in open-angleglaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2007;224:922–926.

123. Grodum K. Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without Pseudoexfoliation / K. Grodum, A. Heiji // *Ophthalmology*. - 2005. - Vol. 112. - P.386 - 390.
124. Gruber D. Guidelines for Pseudoexfoliation glaucoma / D. Gruber, G. Kretz // *J. Français d'Ophthalmologie*. - 2000. - Vol. 23. - P.285 - 288.
125. Guo S. Characterizing Pseudoexfoliation syndrome through the use of ultrasound biomicroscopy / S. Guo, R. Thaker, M. Reed // *J. of Cataract and Ref. Surg.* - 2006. - Vol.32. - P.614 - 617.
126. Gottanka J., Kuhlmann A., Scholz M. et al. Pathophysiologic changes in the optic nerves of eyes with primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*. — 2005. — Vol. 46, N. 11. — P. 4170–4181
127. Galassi F., Giambene B., Menchini U. Ocular perfusion pressure and retrobulbar haemodynamics in pseudoexfoliative glaucoma // *Graefes Arch.Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 246, N 3. — P. 411–416
128. Goldenfeld M., Geyer O., Segev E., Kaplan-Messas A., Melamed S. Selective laser trabeculoplasty in uncontrolled pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42(5):390–3.
129. Guzey M., Vural H., Satici A. Increase of free oxygen radicals in aqueous humour induced by selective ND:YAG laser trabeculoplasty in the rabbit *European Journal of Ophthalmology* 2001;11:47–52.
130. Hiller R., Sperduto R.D., Krueger D.E. Pseudoexfoliation, intraocular pressure, and senile lens changes in a populationbased survey // *Arch. Ophthalmol.*— 1982.— Vol. 100.— No. 9.— P. 1080-1082.
131. Hollo G., Konstas A. Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. *EGS*, 2009.
132. Holló G., Bozkurt B., Irkec M Brinzolamide/timolol fixed combination:a new ocular suspension forthe treatment of open-angle glaucoma andocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Aug;10(12):2015-24

133. Hirooka K., Fujiwara A., Shiragami C., Baba T., Shiraga F. Relationship between progression of visual field damage and choroidal thickness in eyes with normal-tension glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 40 (6): 576 – 582.
134. Huang J., Konduru R., Zhang X., Tan O. et al. Relationship among Visual Field, Blood Flow and Neural Structure Measurements in Glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*; 2012, 53 (6): 3020-3026.
135. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. // *Cephalalgia.* –1988. – Vol. 8. – No 1. – P. 96.
136. Hartleben C., Ayala M., Chaves–Ayala R et al. Morning vs evening use of Xalacom for primary open glaucoma // *Book of abstracts World Glaucoma Congress.– Vienna.– 2005.– p. 159*
137. Hyman L., Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Yang Z. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of intraocular pressure in the early manifest glaucoma trial: A 6-year follow-up. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(5):601
138. Heijl A. A comparison of dorzolamide and timolol in patients with Pseudoexfoliation and glaucoma or ocular hypertension / A. Heijl, E. Strahlman, T. Sverrisson // *Ophthalmology.* - 1997. - Vol. 104. - P. 137-142.
139. Harju M. Intraocular pressure and progression in exfoliative eyes with ocular hypertension or glaucoma / M. Harju // *Acta Ophthalmol. Scand.* -2000. - Vol.78. -P.699 - 702.
140. Harju M. Blood flow of the optic nerve and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension / M. Harju, E. Vesti // *Graefes Arch. Clin. Ophthalmol.* -2001. - Vol. 239. - P. 271-277.
141. Helbig H. Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in Pseudoexfoliation syndrome / H. Helbig, U. Schlotzer - Schrehardt, W. Noske // *Ger. J. Ophthalmol.*-1994.-Vol.3.-P. 148 -153.

142. Henry J. Long-term follow-up Pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure / J. Henry, T. Krupin, M. Schmitt // *Ophthalmology*. - 1987. - Vol. 94. -P. 545-552.
143. Hietanen J. Exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery/ J. Hietanen, T. Kivela, E. Vesti // *Acta Ophthalmol. (Copenh)*.-1992.-Vol. 70.-P.440 -P.446.
144. Higginbotham E. Response of exfoliation glaucoma to laser trabeculoplasty/ E. Higginbotham, T. Richardson // *Br. J. Ophthalmol.* -1986. - Vol. 70. - P. 837-839.
145. Ho S. Elevated aqueous humor tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and connective tissue growth factor in Pseudoexfoliation syndrome / S. Ho, G. Dogar, J. Wang // *Br. J. of Ophthalmol.* - 2005. - Vol. 89. - P. 169 - 173.
146. Hodge W.G., Damji K.F., Rock W., Buhrmann R., Bovell A.M., Pan Y. Baseline IOP predicts selective laser trabeculoplasty success at 1 year post-treatment: results from a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1157–1160.
147. Issa A., Pacheco J., Mahmood U., Nolan J., Beatty S. A novel index for predicting intraocular pressure reduction following cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 2005;5:543–546.
148. Inoue K., Okugawa K., Oshika T. et al Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome // *Jpn. J. Ophthalmol.*-2003.-Vol.47.-No.3.-P. 235-239.
149. Inazumi K. Ultrasound biomicroscopic classification of zonules in exfoliation syndrome / K. Inazumi, D. Takahashi // *Lap. J. of Ophthalmol.* - 2002. - Vol. 46.-P. 502-509.
150. Iester M., Altieri M., Michelson G., Vittone P., Traverso C.E., Calabria G. Retinal peripapillary blood flow before and after topical brinzolamide. *Ophthalmologica* 2004; 218(6): 390-396.

151. Janciauskiene S., Krakau T. Alzheimer's peptide and serine proteinase inhibitors in glaucoma and exfoliation syndrome // *Doc. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 106. – No. 3. – P. 215–223.

152. Jeng S.M., Karger R.A., Hodge D.O., et al. The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome // *J. Glaucoma.* – 2007. – Vol. 16. – No. 1. – P. 117-121.

153. Jehan F. Spontaneous late dislocation of intraocular lens within the capsular bag in Pseudoexfoliation syndrome / F. Jehan, N. Mamalis // *Ophthalmology.* - 2001. -Vol. 108.-P. 1727- 1731.

154. Jerndal J. The initial stage of the exfoliation syndrome / J. Jerndal // *Acta Ophthalmol. (Copenh).*- 1985.- Vol. 173. -P. 65-66.

155. Jonas J. Optic disk appearance in Pseudoexfoliation syndrome / J. Jonas // *Am. J. Ophthalmol.* - 1997.-Vol. 123.-P. 174-180.

156. Kaljurand K., Puska P. Exfoliation syndrome in Estonian patients scheduled for cataract surgery // *Acta Ophthalmol. Scand.*– 2004.– Vol. 82.– No. 2.– P. 259–263.

157. Kaback M., Scoper S.V., Arzeno G. et al. Intraocular pressure–lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0,5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5% // *Ophthalmology.* 2008. Vol. 115. P. 1728–1734.

158. Kaup M., Plange N., Niegel M., Remky A., Arend O. Effects of brinzolamide on ocular haemodynamics in healthy volunteers *Br J Ophthalmol.* 2004 Feb;88(2):257-62

159. Konstas A.G., Boboridis K., Tzetzis D., Kallinderis K., Jenkins J.N., Stewart W.C. Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jul;123(7):898-902.

160. Konstas A., Hollo G., Akopov E., Teus M., Astakhov Y. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma // *Arch. Ophthalmol.* – 2004. – Vol.122, №1. – P.29 – 33.

161. Konstas A., Mylopoulos N. Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0,005% compared to timolol maleate 0,5% as monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma //Eye. – 2004. – Vol.18, № 9.– P.893 – 899.
162. Konstas A., Koliakos G., Kanhardt as C, Liakos P., Schlotzer-Schrehaedt U., Ritch R. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humor of patients with exfoliative glaucoma //Exp. Eye Res. – 2006. – Konstas, A.G.,.82, № 2. – P.319 – 322.
163. Konstas A., Kozobolis V. Efficacy and safety of latanoprost versus travaprost in exfoliative glaucoma patients //Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, № 4. – P.653 – 657
164. Konstas A.G.P., Tsironi S., Ritch R. Current Concepts in the Pathogenesis and Management of Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma // Comp. Ophthalmol. Update.– 2006.– Vol. 7.– No. 3.– P. 131-141.
165. Konstas A. G., Mantziris D. A., Cate E. A. et al. Effect of timolol on the diurnal intraocular pressure in exfoliation and primary open-angle glaucoma// Arch. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 115, N 8. — P. 975–979
166. Konstas A. G., Stewart W. C., Stroman G. A. Clinical presentation and initial treatment patterns in patients with exfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma // Ophthalmic Surg. Lasers.— 1997. — Vol. 28, N 2. — P. 111–117.
167. Konstas A. G., Mantziris D. A., Stewart W. C. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma // Arch.Ophthalmol. — 1997. — Vol. 115, N 2. — P. 182–185.
168. Konstas A. Twenty-four hour control of intraocular pressure with dorzolamide and timolol maleate in exfoliation and primary open-angle glaucoma / A. Konstas, A. Maltezos, T. Bufidis // Eye. - 2000. - Vol. 14. - P. 73-77.
169. Konstas A. Twenty-four hour intraocular pressure reduction with latanoprost compared with pilocarpine as third-line therapy in exfoliation glaucoma / A. Konstas, S. Lake, A. Maltezos // Eye. -2001. -Vol. 15.-P. 59-62.

170. Konstas A. The efficacy and safety of the timolol/dorzolamide fixed combination vs latanoprost in exfoliation glaucoma / A. Konstas, V. Kozobolis, I. Tersis//Eye.-2003.-Vol. 17.-P. 41-46.
171. Kaiser H., Flammer J., Hendrickson P. Ocular Blood Flow. Karger Basel. 1997;120-127.
172. Kottler U., Junemann A., Aigner T. Comparative effects TGF β 1 and on extracellular matrix production, proliferation, migration and collagen contraction of human Tenon`s capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma//Exp. Eye Res. – 2005.- Vol.80. – P.121-134
173. Kuchle M., Viestenz A., Martus P., Handel A., Junemann A., Naumann G.O.H. Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome // Am. J. Ophthalmol. - 2000. -Vol. 129. -P. 281-285
174. Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome and secondary cataract / M. Kuchle, A. Arnberg, P. Martus // Br. J. Ophthalmol.- 1997.-Vol. 81.-P.862 -866.
175. Klementti A. Intraocular pressure in exfoliation syndrome // Acta Ophthalmol. – 1988. – Vol. 184. – P. 54–58.
176. Koliakos G.G., Konstas A.G., Schlotzer-Schrehardt U. et al. 8-Isoprostaglandin F 2α and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – No. 3. – P. 353–356.
177. Koliakos G.G., Konstas A.G., Schlotzer-Schrehardt U. et al. Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome // Br. J. Ophthalmol. – 2004. –Vol. 88. – No. 4. – P. 523–527.
178. Koliakos G. Transforming and insulin-like growth factors in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome / G. Koliakos, U. Schlotzer- Schrehardt, A. Konstas // Graefe's Arch, for Clin, and Exp. Ophthalmol. -2001. -Vol.239. -P.482-487.

179. Kunishi Y., Kunishi M., Yoshino H. et al. Gonioscopic features of pseudoexfoliation // *Jpn. J. Clin. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 52. – P. 1683–1689.
180. Kimura T. The aging changes of the peripheral iris-light and electron microscopic study / T. Kimura, S. Okisak, S. Hiwatari // *Folia Ophthalmol. Jpn.*- 1981.- Vol. 32.-P. 2325-2333.
181. Kozari D. Intraocular pressure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome / D. Kozari, M. Yanoft // *Ophthalmology.* - 1982. -Vol. 89.-P. 214-218.
182. Krause U. Pseudoexfoliation of the lens capsule and liberation of iris pigment / U. Krause, J. Helve, H. Forsius // *Acta Ophthalmol.* -1973. - Vol. 51. -P. 3946.
183. Krause U. Cataract and Pseudoexfoliation / U. Krause, A. Tarkkanen // *Acta Ophthalmol.*-1978. -Vol. 56. -P.329-334.
184. Kim S., Sung K.R., Lee J.R., Lee K.S. Evaluation of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome using spectral-domain optical coherence tomography enhanced depth imaging//*Ophthalmology.* 2013 Sep;120(9):1798-803. doi: 10.1016/j.optha.2013.02.015. Epub 2013 Apr. 25.
185. Katz L., Steimann W., Kabir A. Selective Laser Trabeculoplasty Versus Medical Therapy as Initial Treatment of Glaucoma: A Prospective, Randomized Trial *J Glaucoma* 2012;21:460–468
186. Koucheiki B., Hashemi H. Selective laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma *J Glaucoma.* 2012;21(1):65–70.
187. Lutjen-Drecoll E. Choroidal innervation in primate eyes. *Exp Eye Res* 2006, 82: 357–361
188. Larsson L.I., Diestelhorst M. A 12–week, randomized, double–masked multicenter study of the fixed–combination Latanoprost and Timolol in the evening vs. the individual components // *Book of abstracts World Glaucoma Congress.– Vienna.– 2005.– p. 162*

189. Liu Y., Schmidt S., Qin X., Gibson J.R., Hutchins K., Santiago-Turla C., Wiggs J.L., Budens D.L. et al. Lack of association between LOXL1 variants and primary open-angle glaucoma in three different populations // *Investing. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49. – P. 3465–3468.
190. Laganovska G., Martinsons A., Pitrans B. et al. Kynurenine and neopterin in the aqueous humor of the anterior chamber of the eye and in serum of cataract patients // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2003. – Vol. 527. – P. 367–374.
191. Linberg J.G. Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris in cases of senile cataract and in normal eyes in elderly persons // *Acta Ophthalmol Scand.* – 1989. – Vol. 67 (Suppl. 190). –P. 1–96.
192. Lindberg J. Clinical studies of depigmentation of the pupillary margin and transillumination of the iris in cases of senile cataract and also in normal eyes of the aged / J. Lindberg // Helsingfors, 1917, Thesis.
193. Latina M. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions / M. Latina, C. Park // *Exp. Eye Res.* - 1995. -Vol. 60.-P. 359-372.
194. Lanzl I., Raber T. Efficacy and tolerability of fixed combination brinzolamide 1% timolol 0,5% in daily practice.*Clin. Ophthalmol.*2011;5:291-298
195. Leung K. The detection and management of the acute rise in intraocular pressure following laser trabeculoplasty / K. Leung, W. Gillies // *Aust NZ J. Ophthalmol.* -1986. - Vol. 14. -P. 259-262.
196. Lippe I. Pseudoexfoliation syndrome as a risk factor for acute ciliary block angle closure glaucoma /1. Lippe, M. Kuchle, G. Naumann // *Acta Ophthalmol. (Copenh).* -1993. -Vol. 71. - P. 277 - 279.
197. Logan P. Laser trabeculoplasty in the Pseudoexfoliation syndrome / P. Logan, E. Burke, P. Joyce // *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* -1983. - Vol. 103. - P. 586587.

198. Lorenzo J. Collor doppler imaging (CDI) study of retrobulbar circulation in Pseudoexfoliation syndrome (PSX) / J. Lorenzo // XIII th International Congress of Ophthalmology.- Stochgholm. - 1999.- P. 167.
199. Leske M., Heijl A., Hyman L. EMGT Predictors of longterm progression in the early manifest glaucoma trial // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114. – No. 21. – P. 1965-1972.
200. Leske M. Cristina Ocular perfusion pressure and glaucoma:clinical trial and epidemiologic findings // Curr.Opin. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 20. – No. 1. – P. 73-78.)
201. Lindsey J., Kashiwagi K., Boyle D., Weinreb R. Prostaglandins increase proMMP-1 and proMMP-3 secretion by human ciliary smooth muscle cells //Curr. Eye Res. – 1996. – Vol.15. № 8. – P.869 – 875
202. McIlraith L., Strasfeld M., Cloev G. et al. SLT as initial and adjunctive therapy for open angle glaucoma. J Glaucoma. 2006;15:124–130. 203.142.
203. Maul E.A., Friedman D.S., Chang D.S. et al. Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors affecting thickness in glaucoma patients. Ophthalmology 2011; 118 (8):1571 – 1579.
204. Mwanza J.C., Sayyad F.E., Budenz D.L. Choroidal thickness in unilateral advanced glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012; 53(10): 6695 – 6701.
205. Marangoni D., Falsini B., Colotto A., Salgarello T., Anselmi G., Fadda A., Di Renzo A., Campos E.C., Riva C.E. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in early glaucoma. Acta Ophthalmol. 2012; 90 (4): 288– 294.
206. Mwanza J.C., Hochberg J.T., Banitt M.R. et al. Lack of association between glaucoma and macular choroidal thickness measured with enhanced depth-imaging optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52 (6):3430 – 3435.

207. Mishima H.K. et al. A comparison of Latanoprost and Timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch. Ophthalmology* 1996; 114 929-32.
208. Martinez A., Sanchez M. Ocular haemodynamics in pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma // *Eye*. — 2008. — Vol. 22.- N 4. — P. 515–520.)
209. Martinez A. Sanchez-Salorio M. A comparison of the long-term effects of dorzolamide 2% and brinzolamide 1%, each added to timolol 0,5%, on retrobulbar haemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009;25:239-48
210. Moreno-Montanes J. et al. Intraocular pressure asymmetry and related factors in pseudoexfoliative syndrome // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* – 2002. – Vol. 77. – № 6. – P. 309–313.
211. Manni G., Denis P., Chew P. et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1% timolol 0,5% fixed combination versus dorzolamide 2% timolol 0,5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension // *J Glaucoma*. 2009. Vol. 18. P. 293–300
212. Melamed S., Ben Simon G.J., Levkovitch-Verbin H. Selective laser trabeculoplasty as primary treatment for open-angle glaucoma: a prospective, nonrandomized pilot study. *Arch. Ophthalmol.* 2003;121:957–960.
213. Nicoleta M.T. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma // *Can. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 43. – No. 3. – P. 337-341.
214. Nauman G.O.H. Exfoliation syndrome as a risk factor for vitreous loss in extracapsular cataract surgery // *Acta Ophthalmol. Scand.* -1988. -Vol. 66. Suppl. 184.- P. 129-131
215. Naumann G. Corneal endotheliopathy of pseudoexfoliation syndrome / G. Naumann, U. Schlotzer - Schrehardt // *Arch. Ophthalmol.*-1994.-Vol. 112. - P. 297-298.
216. Netland P.A., Ye H., Streeten B.W. et al. Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma // *Ophthalmology*. – 1995. – Vol. 102. – No. 6. – P. 878–886

217. Orzalesi N., Rossetti L., Bottoli A., Fogagnolo P. Comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2006;113:239-46.
218. On A. Exfoliation syndrome: clinical and genetic features / A. Orr, J. Robitaille, P. Price // *Ophthalmic Genetics*. -2001. -Vol. 22. -P. 171 - 185.
219. Østern A.E., Saethre M., Sandvik G., Råen M., Drolsum L. Posterior capsular opacification in patients with pseudoexfoliation syndrome: a long-term perspective//*Acta Ophthalmol*. 2013 May;91(3):231-5. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02380.x. Epub 2012 Mar 9.)
220. Ozkurt Y.B., Kurna S., Sengor T., Evciman T. Administration of the fixed combination of Latanoprost 0,005% and Timolol 0,5% in patients with over 30 mm Hg IOP // *Book of abstracts 6th Glaucoma symposium*.– Athens.– 2007.– p. 128.
221. Paunescu L.A., Schuman J.S., Price L.L. et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004. Vol. 45. P. 1716–1724
222. Pizzamiglio-Martin C., Cuzman-Blazques J., Teus-Guezala M.A. Biometric and pachymetric characteristics in pseudoexfoliative glaucoma// 6-th International Glaucoma Symposium Abstract book.- Athens, Greece,2007.-p. 95
223. Prince A. Preclinical diagnosis of Pseudoexfoliation syndrome / A. Prince, B. Streeten, R. Ritch // *Arch. Ophthalmol*. -1987. - Vol. 105.-P. 1076-1082.
224. Pohjanpelto P. Influence of exfoliation syndrome on prognosis in ocular hypertension greater than or equal to 25 mm. A long-term follow-up / P. Pohjanpelto // *Acta Ophthalmol*. -1986. - Vol. 64. - P. 39-44.
225. Puska P. Optic disk changes in normotensive persons with unilateral exfoliation syndrome: a 3-year follow-up study / P. Puska, E. Vesti, G. Tomita // *Graefes Arch, for Clin, and Exp. Ophthalmol*. -1999. -Vol. 237. - P. 457 - 462.

226. Puska P. Corneal thickness and corneal endothelium in normotensive subjects with unilateral exfoliation syndrome / P. Puska, K. Vasara, M. Harju // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* -2000. - Vol. 238. - P. 659-663.
227. Ringvold A. Exfoliation syndrome immunological aspects // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 1988. – Vol. 66. – P. 35–43.
228. Ringvold A., Husby G. Pseudoexfoliation material an amyloid-like substance // *Exp. Eye Res.* – 1973. – Vol. 17. – P. 289–299.
229. Ritch R., Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome // *Surv. Ophthalmol.*–2001.– Vol. 45.– No. 2.– P. 265-315.
230. Ritch R., Konstas A., Schlotzer-Schrehardt U., Exsfoliation syndrom and exfoliation glaucoma // *World Glaucoma Symposium. Abstract book. Viena, 2005.*- P. - 114.
231. Ritch R., Schlotzer-Schrehardt U., Konstas A.G. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2003. – Vol. 22. – No. 3.– P. 253–275.
232. Ritch R. Laser trabeculoplasty in exfoliation syndrome / R. Ritch, S. Podos // *Bull. NY Acad. Med.* - 1983. - Vol.59. - P.339 - 344.
233. Rhew J.Y., Kim Y.T., Choi K.R. Measurement of subfoveal choroidal thickness in normal-tension glaucoma in Korean patients. *J. Glaucoma* 2012. [Epub ahead of print].
234. Rekonen P., Kannisto T., Puustjavi T. et al. Deep sclerectomy for the treatment of exfoliation and primary open-angle glaucoma // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2006. – Vol. 84. – P. 507–511.
235. Robin A. Argon laser trabeculoplasty in secondary forms of open-angle glaucoma / A. Robin, I. Pollack // *Arch. Ophthalmol.* -1983. - Vol. 101. - P. 382-384.

236. Russo V, Barone A., Cosma A., Stella A., Delle Noci N. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with uncontrolled open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:429–434.
237. Schlotzer-Schrehardt U. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma – New insights from LOXL1 gene associations *Exp. Eye Res.* 88 (2009) 776–78
238. Schlotzer-Schrehardt U., Zenkel M., Kuchle M. Role of transforming growth factor- β 1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome // *Exp. Eye res.* – 2001. – Vol. 73. – P. 765–780.
239. Schlotzer-Schrehardt U., Lommatzsch J., Kuchle M. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44. – No. 3. – P. 1117–1125.
240. Schumacher S., Schlotzer-Schrehardt U., Martus P. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet* 2001; 357: 359 – 360.
241. Schmidl D., Boltz A., Kaya S., Werkmeister R., Dragostinoff N., Lasta M., Polska E., Garhofer G., Schmetterer L. Comparison of choroidal and optic nerve head blood flow regulation during changes in ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 4337–4346.
242. Schlotzer-Schrehardt U., Naumann O.H. Ocular and Systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am. J. Ophthalm.* 141: 921-937, 2006
243. Schlotzer - Schrehardt U. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in Pseudoexfoliation syndrome / U. Schlotzer - Schrehardt // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sei* 1997.-Vol. 38-P.970 - 984.
244. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma: a morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:1750– 1764.

245. Saimsek T. Efficacy of argon laser trabeculoplasty in primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 33. –P. 216–220.
246. Shingleton B.J., Richter C.U., Dharma S.K. et al. Long-term efficacy of argon laser trabeculoplasty: a 10 year follow-up study. *Ophthalmology*. 1993;100:1324–1329.
247. Streeten B.W., Li Z., Wallace R.N. et al. Pseudoexfoliative fibrilloglycopathia of visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome // *Arch. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 110. – P. 1757–1762.
248. Shingleton B.J., Heltzer J.O., Donoghue M.W. Outcomes of phacoemulsification in patients with and without Pseudoexfoliation syndrome // *J. Cataract. Refract. Surg* - 2003. Vol. 29.- P. 1080-1086
249. Synek S., Pac L. Ultrastructure of the lens capsule in pseudoexfoliation syndrome // *Cesk. Slov. Oftalmol.* – 2000. – Vol. 56. – No. 2. – P. 93–97.
250. Saatsi O. Pseudoexfoliation and glaucoma in eyes with retinal vein occlusion / O. Saatci, S. Ferlier // *Intern. Ophthalmology*. - 1999. -Vol. 23. - P.75 - 78.
251. Seland J. Cataracts in the exfoliation syndrome (fibrilloglycopathia epitheliocapsularis) / J. Seland, L. Chylack // *Trans. Ophthalmol. Soc. UK* - 1982.-Vol. 102.-P.375 -379.
252. Sherwood M. Argon laser trabeculoplasty in exfoliation syndrome / M. Sherwood, B. Svedbergh // *Br. J. Ophthalmol.* - 1985. - Vol. 69. - P. 886-890.
253. Shrum K. Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with ocular pseudoexfoliation / K. Shrum, M. Hattenhauer, G. Hodge // *American J. of Ophthalmology*. - 2000. - Vol. 129. - P.83 - 86.
254. Stewart W. Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0,005% compared to timolol maleate 0,5% as monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma / W. Stewart, N. Mylopoulos, C. Karabatsas // *Eye*. - 2004. - Vol.18. -P.893 - 899.

255. Svedbergh B. Argon laser trabeculoplasty in capsular glaucoma / B. Svedbergh //Acta Ophthalmol.-1988.-Vol. 184.-P. 141-147.
256. Sugar H. Onset of the exfoliation syndrome after intracapsular lens extraction //Am. J. Ophthalmol. -1980. - Vol. 89. - P. 601-602.
257. Siesky B., Harris A., Cantor L.B., Kagemann L., Weitzman Y., McCranor L., Marques C., Werne A., Stefansson E. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. Br J Ophthalmol. 2008 Apr;92(4):500-4. doi: 10.1136/bjo.2007.125187
258. Scoper S.V. et al. The safety and intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1% / timolol 0.5% fixedcombination as compared to brinzolamide 1% and timolol 0,5% // 8-th Congress of the EGS: Abstracts. – Berlin, 2008. – P. 116
259. Shazly T. A., Smith J., Latina, M. 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 // Clin. Ophthalmol. — 2011. — Vol. 5, N 1. — P. 5–10.)
260. Steven L. Mansberger., Mae O., Gordon, Henry Jampel, Anjali Bhorade, James D. Brandt, Brad Wilson, Michael A. Kass for the Ocular Hypertension Treatment Study Group. Reduction in Intraocular Pressure after Cataract Extraction: The Ocular Hypertension Treatment Study. Ophthalmology Volume 119, Number 9, September 2012 P 1826-1831.)
261. Sicáková S., Výborný P. Selective laser trabeculoplasty in glaucoma treatment—results during three years follow-up Cesk Slov Oftalmol. 2010;66(5):204–8.
262. Sampaolesi J., Tosi J., Darchuk V., Ucha R.A., Marengo J., Sampaolesi R. Antiglaucomatous drugs effects on optic nerve head flow: design, baseline and preliminary report. Int Ophthalmol. 2001; 23 (4-6): 359-367.

263. Tanaka T., Inoue H., Kudo S., Ogawa T. Relationship between postoperative intraocular pressure elevation and residual sodium hyaluronate following phacoemulsification and aspiration. *J Cataract Refract Surg.* 1997;23:284–288.

264. Teshome T., Regassa K. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Ephiopian patients scheduled for cataract surgery // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2004. – Vol. 82. – No. 3. – Pt. 1. – P. 254–258.

265. Taner P. The effects of cyclopentolate on intraocular pressure and retrobulabar hemodynamics in patients with pseudoexfoliation syndrome and Pseudoexfoliation glaucoma / P. Taner, B. Unal, E. Demirbas // *Eur. J. of Ophthalmology.* -2004. - Vol.14. - P.394 - 400.

266. Tarkkanen A. Treatment of chronic open-angle glaucoma associated with Pseudoexfoliation / A. Tarkkanen // *Acta Ophthalmol.*- 1965. -Vol.43. -P. 514523.

267. Tezel G. The comparative analysis of optic disc damage in exfoliative glaucoma / G. Tezel, T. Tezel // *Acta Ophthalmol.* - 1993. -Vol. 71. - P. 744750.

268. Thorburn W. The outcome of visual function in capsular glaucoma / W. Thorburn // *Acta Ophthalmol.* - 1988. -Vol. 66. - P.132-138.

269. Threlkeld A. Comparative study of the efficacy of argon laser trabeculoplasty for exfoliation and primary open-angle glaucoma / A. Threlkeld, E. Hertzmark, R. Sturm // *J. of Glaucoma.* - 1996. -Vol.5. -P.311 -316.

270. Thatsnarong D., Ngamchittimpai C., Phoksunthorn T. One year results of selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open angle glaucoma. *J Med Assoc Thai.* 2010;93:211–214.

271. Tomita. G. Interocular differences in optic disc configuration in the unilateral exfoliation syndrome / G. Tomita, P. Puska, G. Raitta // *Acta Ophthalmol.* - 1994.-Vol. 72.-P. 162-167.

272. Tuulonen A. Laser trabeculoplasty in simple and capsular glaucoma / A. Tuulonen, P. Airaksinen // *Acta Ophthalmol.* -1983. - Vol. 61. - P. 10091015.

273. Tomaž Gračner, Nenad Špička, Mojca Hudovernik, Bojan Gračner. Dušica Pahor. Intraocular pressure after phacoemulsification in eyes with exfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma (woc 2010)
274. Usui S., Ikuno Y., Miki A., Matsushita K., Yasuno Y., Nishida K. Evaluation of the choroidal thickness using high-penetration optical coherence tomography with long wavelength in highly myopic normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153 (1): 10– 16.
275. Vance S.K., Khan S., Klancnik J.M., Freund K.B. Characteristic spectral–domian optical coherence tomography findings // *Retina.* 2011. Vol. 31. № 4. P. 717–723.
276. Wheat J., Rangaswamy N., Harwerth R. Correlating RNFL Thickness by OCT With Perimetric Sensitivity in Glaucoma Patients. *J Glaucoma* 2012; 21 (1): 95 – 101.
277. Yin Z.Q., Vaegan, Millar T.J., et al. Widespread choroidal insufficiency in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997; 6 (1): 23 – 32.
278. Yagei R., Eksioğlu U., Midillioglu L. et al. Central corneal thickness in primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, ocular hypertension and normal population // *Eur. J. Ophthalmology.* – 2005. – Vol.15, №3. – P.324-328
279. Yimaz A. Serum oxidant/antioxidant balance in exfoliation syndrome / A. Yimaz, L. Tamer, O. Yildirim // *Clin, and Exp. Ophthalmol.* - 2005. - Vol.33. -P.63-6
280. Zenkel M., Kruse F., Naumann G., Schlotzer-Schrebarth U. Impaired cellular stress response in eyes with pseudoexfoliation syndrome/ glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. – Vol. 48. – P. 5558–5566.
281. Zenkel M., Djordjević-Jocić J., Lewczuk P. Matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the aqueous humor of glaucoma patients: effect of antiglaucoma drugs // *WOS-2010, Berlin, Abstract Book.* – P-SU-098.

282. Zagorski Z. Effect of low oxygen tension on the growth of bovine corneal endothelial cells in vitro / Z. Zagorski, B. Gossler, G. Naumann // *Ophthalmic. Res.*-1989.-Vol.21.-P.440 -442.

283. Zagórski Z., Gossler B., Rummelt C., Grunwald W., Naumann G.O. Low oxygen prevents epithelial overgrowth of corneas in long-term organ culture. *Doc Ophthalmol.* 1989 Nov;73(3):285-9.

284. Zetterstrom C. Exfoliation syndrome and extracapsular cataract extraction with implantation of posterior chamber lens / C. Zetterstrom, G. Oliverstedt // *Acta Ophthalmol.* - 1992. - Vol. 70. - P. 85-90.

285. Zaninetti M., Ravinet E. Two-year outcomes of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma and ocular hypertension [article in French]. *J Fr Ophthalmol.* 2008;31:981–986.