

На правах рукописи

Нагорнова Зоя Михайловна

**ФОРМИРОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НАЗНАЧЕНИЙ
В ПАРАДИГМЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У
ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ**

14.01.07 – Глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена на кафедре оториноларингологии и офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Куроедов Александр Владимирович

Официальные оппоненты:

Еричев Валерий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела глаукомы, заместитель директора по инновационной деятельности. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», г. Москва.

Рябцева Алла Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель офтальмологического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», г. Москва.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.144.01 при ФГБУ ФНКЦ ФМБА России по адресу 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91 и на сайте диссертационного совета <http://medprofedu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность степень разработанности темы

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире (Fingert J.H. et al., 2007, Verdeaux G. et al., 2011). Согласно результатам популяционных исследований число пациентов с диагнозом глаукома с каждым годом растет. Так, по данным на 2017 год, в России глаукомой страдает около 1330597 человек в возрасте от 40 до 80 лет (Федеральная служба государственной статистики, 2018). Потеря зрительных функций при глаукоме необратима, поэтому ранняя диагностика и адекватное лечение необходимы для сохранения зрения и обеспечения приемлемого качества жизни пациентов (Greco A. et al., 2016).

Снижение уровня внутриглазного давления (ВГД) является единственным подтвержденным способом стабилизации глаукомного процесса, требует длительного, и, вероятнее всего, пожизненного местного гипотензивного лечения (Абышева Л.Д. с соавт., 2016). Большинство пациентов с глаукомой в период от 6 месяцев до 2,5 лет от начала лечения получают три и более препаратов (Sharifipour F. et al., 2019). Применение местных гипотензивных средств приводит к появлению симптомов воспаления, аллергическим реакциям, нарушению стабильности прероговичной слезной пленки и другим клиническим проявлениями роговично-конъюнктивального ксероза (РКК) (Бржеский В.В. с соавт., 2016), что, в свою очередь, негативно влияет на качество жизни пациентов, снижает работоспособность и приверженность пациентов к лечению, приводя к прогрессированию заболевания (Tabbara K.F. et al., 2009, Wang Y. et al., 2008). Наряду с этим, большое число режимов с неоптимальным сочетанием препаратов и их нерациональная смена приводит к затягиванию сроков до операции, что сопровождается изменениями глазной поверхности (ГП), которые являются факторами риска снижения клинической эффективности антиглаукомной хирургии (Skalicky S.E. et al., 2012, Бржеский В.В. с соавт., 2014). Таким образом, распространенность глаукомы, необходимость длительной терапии с использованием различных лекарственных форм определяет актуальность

изучения взаимосвязи между частотой развития РКК и длительностью местного гипотензивного лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), а также разработки эффективных схем лечения (Бойко Э.В. с соавт., 2015, Волкова Н.В. с соавт., 2019).

Цель работы: разработка и оценка клинической эффективности научно-обоснованной системы выбора и применения режимов назначений у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Основные задачи работы:

1. Изучить (на примере различных групп пациентов) основные клинико-эпидемиологические характеристики ПОУГ, включая ее прогрессирование.
2. Оценить порядок выбора режимов лечения ПОУГ, их гипотензивную эффективность и продолжительность использования в условиях реальной клинической практики.
3. Проанализировать влияние длительности болезненности ПОУГ на проявления и выраженность роговично-конъюнктивального ксероза.
4. Проанализировать закономерности развития и прогрессирования роговично-конъюнктивального ксероза у пациентов с ПОУГ, получающих местную гипотензивную терапию.
5. Разработать алгоритм рационального подхода к лечению пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии, уровня ВГД и состояния глазной поверхности.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Разработаны (на основе унификации и стандартизации применения препаратов различных фармакологических групп) алгоритмы дифференцированного подхода к лечению пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии заболевания, исходного уровня ВГД и состояния глазной поверхности, клиническая эффективность которых доказана сохранностью зрительных функций и улучшением прогноза дальнейшей антиглаукомной хирургии.
2. Продолжительность и лекарственные основы топической антиглаукомной терапии определяют особенности развития и прогрессирования роговично-

конъюнктивального ксероза, сопровождающегося усилением жалоб пациентов и характерными негативными изменениями показателей состояния глазной поверхности.

Научная новизна исследования

1. Впервые проанализированы подходы, характеризующие эффективность различных схем лечения и закономерности смены лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики.
2. Определено влияние продолжительности течения ПОУГ на проявления и выраженность роговично-конъюнктивального ксероза.
3. Разработаны рациональные подходы к лечению пациентов с ПОУГ, включающие дифференцированные схемы назначений с использованием разных классов топических гипотензивных антиглаукомных лекарственных препаратов.

Теоретическая значимость работы заключается в анализе режимов назначений, их эффективности и влияния местных гипотензивных препаратов на глазную поверхность. Представленные материалы дополняют и уточняют сведения о применяемых схемах лечения и влиянии гипотензивных препаратов на систему глазной поверхности.

Практическую значимость представляют данные о рациональных схемах лечения, позволяющих сохранить зрительные функции и улучшить прогноз дальнейшей антиглаукомной хирургии. Полученные результаты позволяют разработать практические рекомендации для врачей по порядку назначения схем лечения у пациентов с разными стадиями глаукомы с целью обеспечения максимально эффективного гипотензивного воздействия и рациональных сроков использования отдельных режимов.

Методология и методы исследования

Основой диссертации является применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне открытого комбинированного сравнительного исследования с использованием клинических и аналитических методов.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом клинического материала (2223 пациентов, 2900 глаз), постановкой корректной цели и задачи исследования, использованием современного сертифицированного офтальмологического оборудования и статистического программного обеспечения для обработки результатов исследования.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы включены в курс лекций и практических занятий, сертификационный цикл кафедры оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, внедрены в клиническую практику офтальмологического отделения и консультативно-диагностической поликлиники ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница».

Апробация и публикация материалов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVI, XVII ежегодных конгрессах «Глаукома: теории, тенденции, технологии» (2018, 2019, Москва, Россия), конференции с международным участием «Невские горизонты - 2019» (Санкт-Петербург, Россия), на заседании для врачей города Москвы «Актуальные вопросы офтальмологии 2019», конгрессе «Новые технологии диагностики и лечения глаукомы: перспективы и практика» (2019, Москва, Россия), V заседании экспертов-офтальмологов Экспертного совета по патологии глазной поверхности и глаукоме (2019, Амстердам, Нидерланды), конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (2019, Иваново, Россия), XII Российской глаукомной школе (2019, Санкт-Петербург, Россия), ежегодных заседаниях группы молодых ученых «Научный авангард» (2017-2020, Москва, Россия), расширенном заседании Экспертного совета Российского глаукомного общества (2020, Москва, Россия).

Апробация диссертации состоялась 24.12.2020 г. на расширенном заседании кафедры оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ РФ

(протокол №5). Материалы диссертации представлены в 20 научных работах, в том числе 18 статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части (глав «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», 4-х глав результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Диссертация содержит 28 таблиц и иллюстрирована 9 рисунками. Список литературы включает в себя 219 источников, из них 45 отечественных и 174 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа была выполнена в период с 2016 по 2020 гг. на базе кафедры оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и офтальмологического отделения ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница».

Предметом исследования явилась проблема возникновения РКК на фоне местной гипотензивной терапии и создание рациональной системы назначений у пациентов с ПОУГ.

Объект исследования. Диссертантом были выделены основная и контрольная группы наблюдения, составившие 530 человек (866 глаз; женщин - 330, 62,3%; мужчин - 200, 37,3%). Помимо этого, был проведен анализ группы массива материала исследования, который составили результаты наблюдения за 2223 пациентами (2900 глаз; 810 мужчин - 36,4% и 1413 женщин - 63,6%), выполненного в соавторстве на 31 научно-клинической базе 4 (четырёх) стран (Россия, Беларусь, Казахстан, Узбекистан). Целесообразность верификации данных и анализа результатов группы массива были обусловлены возможностью личного участия во

всех этапах работы и необходимостью изучения конкретных клинико-эпидемиологических показателей в большой когорте пациентов для дальнейшего анализа полученных данных с собственными результатами.

Методы клинического исследования

С целью уточнения диагноза и оценки состояния зрительных функций всем больным проводился комплекс стандартных исследований, включавший сбор жалоб и анамнеза, определение остроты зрения с коррекцией и без, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию, гониоскопию, тонометрию по методу Маклакова грузом 10,0 гр., статическую периметрию, оптическую когерентную томографию диска зрительного нерва, а пациентам основной группы выполнялись специальные пробы и тесты для оценки наличия и степени выраженности РКК, которые включали определение времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и определение величины суммарной слезопродукции (тест Ширмера), окраску витальным красителем лиссаминовым зеленым (с оценкой по шкале Oxford), определение индекса патологии глазной поверхности ИПГП (Ocular Surface Disease Index, OSDI). Инвазивные исследования ГП производились в течение одного исследования, с интервалами от 15 минут и более.

Методы статистической обработки и представления данных

Обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США). Параметры представлены в формате Me (Q25%; Q75%), где Me - медиана, а Q25% и Q75% - квартили. При сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок - U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался меньшим 0,05. Проводимое исследование не противоречило принципам этического отношения к проведению исследований, разработанными Всемирной медицинской ассоциацией (World Medical Association, WMA), подтвержденных локальным этическим комитетом.

Результаты работы и их обсуждение

Средний возраст пациентов из группы массива на момент диагностирования глаукомы (все стадии, без деления на гендерные подгруппы) составил 64,4 (58,9; 69,9) года. Статистически значимых различий в показателях возраста среди женщин и мужчин установлено не было ($p>0,05$).

Стадия глаукомы на момент диагностики не зависит от возраста пациента: начальная стадия глаукомы была диагностирована в возрасте 63,5 (57,5;69) лет, развитая в 58,7 (53,8; 64,2) лет, далекозашедшая в 66,3 (61,8;71,1) лет. Наибольшую группу составили пациенты с глаукомой, диагностированной на начальной стадии болезни ($n=1685$, 58,1%), далее - пациенты с развитой ($n=946$, 32,6%), и, затем - пациенты с далекозашедшей ($n=269$, 9,3%) стадиями глаукомы.

Среднее значение уровня офтальмотонуса для начальной стадии глаукомы составило 26 (24,0;28,0) мм рт.ст., 29 (27,0;32,0) мм рт.ст. для развитой и 31 (28,0;34,0) мм рт.ст. - для далекозашедшей. Уровень ВГД (Pt) на момент диагностики ПОУГ определяет стадию болезни, подтверждает уровень ретенции оттока, служит прогностическим признаком течения заболевания, и является определяющим фактором выбора режима лечения.

Показатель средней светочувствительности сетчатки составил -1,88 (3,19;0,70) дБ для начальной стадии, -7,65 (-7,98; -5,11) дБ для развитой стадии и -15,34 (-18,61; -12,29) дБ для далекозашедшей стадии ПОУГ, что соответствует общепринятым стандартам диагностики по стадиям.

При анализе режимов терапии из большого количества вариаций для дальнейшего подробного анализа нами было выбрано 5 наиболее распространенных, составивших 90% назначений (БАБ - 27%, ПГ – 24%, БАБ+ПГ – 18%, БАБ+ИКА – 11%, БАБ+ПГ+ИКА –10%) (Рисунок 1).

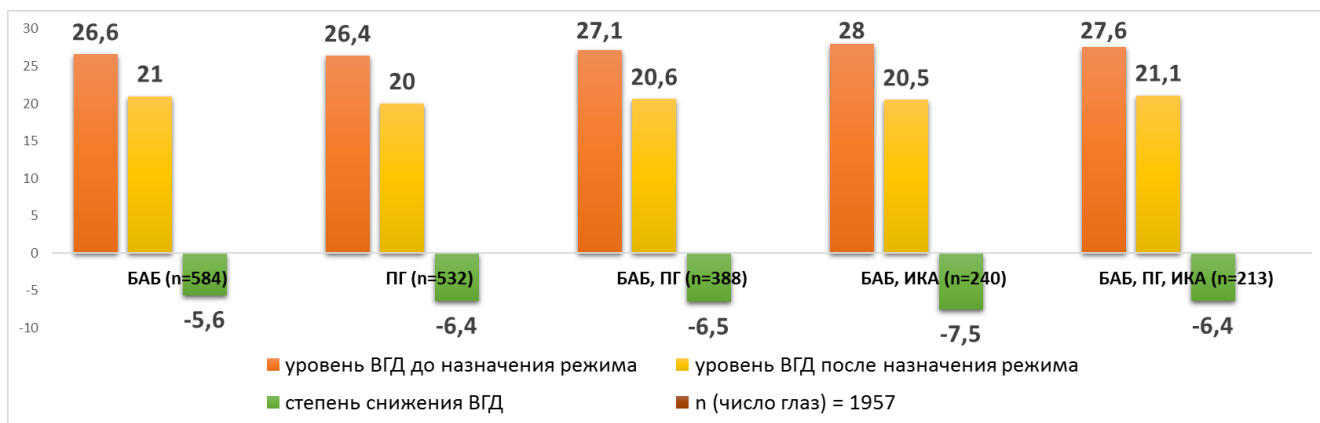


Рисунок 1 – Гипотензивная эффективность режимов терапии, мм рт.ст. (n=1957)

Доля пациентов, получавших монотерапию, составила 51% (БАБ - 27%, ПГ – 24%).

Лазерное лечение применялось как компонент максимального гипотензивного режима лишь в 3% случаев (ЛТПП+БАБ+ПГ – 1,2%, ЛТПП+БАБ+ИКА – 1,1%, ЛТПП+БАБ+ПГ+ИКА – 0,7%) при развитой стадии заболевания.

Хирургическое лечение использовали в 4,1% (СТЭ – 3,1%, НГСЭ – 1,0%).

Максимальная гипотензивная эффективность наблюдалась у хирургического лечения, минимальная у монотерапии с применением БАБ.

Монотерапия с применением ПГ эффективнее снижает уровень офтальмотонуса, а гипотензивная эффективность комбинированной терапии БАБ+ПГ эквивалентна монотерапии ПГ, что, возможно, связано с тем, что старт лечения был с БАБ, а ПГ применяли как дополнительный компонент.

Комбинированное лечение назначали при более высоких значениях ВГД 27,1-28,0 мм рт.ст. и развитой стадии заболевания, хирургию - в диапазоне 29,7-29,8 мм рт.ст. и далекозашедшей стадии заболевания, а монотерапию - при более низких 26,4-26,6 мм рт.ст. и начальной стадии ПОУГ.

Чем выше был исходный уровень ВГД, тем более «агрессивной» была тактика лечения и тем на больший % (процент) от исходного уровня его удалось снизить.

Несмотря на проводимое лечение и снижение уровня ВГД, компенсация офтальмотонуса, была достигнута в 95,9% случаев для начальной стадии, в 74,1%

для развитой и лишь в 35,9% для далекозашедшей стадии ПОУГ (согласно рекомендациям Российского глаукомного общества от 2019 г. по «целевым» уровням ВГД для разных стадий болезни).

Для определения характеристики прогрессирования глаукомы с учетом анализа режимов лечения у пациентов с ПОУГ (n=247), мы исследовали тенденции изменения функциональных параметров MD (mean deviation) и PSD (pattern standard deviation) в течение периода наблюдения 2,5 года (Таблица 1).

Таблица 1 – Тенденции изменения показателей MD/PSD за 2,5 года наблюдений, в зависимости от основных режимов назначений, n=247, Me (Q25%; Q75%), дБ.

Режим	MD на момент начала исследования	Тенденция изменения MD за 2,5 года	PSD на момент начала исследования	Тенденция изменения PSD за 2,5 года
ПГ	-1,55 (-4,33; -0,55) n=51	-0,07 (-0,33; 0,24) n=51	2,57 (1,69; 3,87) n=51	0,11 (-0,16; 0,35) n=51
БАБ	-2,69 (-4,29; -1,45) n=25	-0,4 (-0,76; 0,1) n=25	2,24 (1,84; 4,0) n=25	0 (-0,1; 0,46) n=25
БАБ + ПГ	-2,19 (-5,5; -0,83) n=57	-0,14 (-0,43; 0,03) n=57	2,77 (1,7; 4,19) n=57	0,07 (-0,1; 0,34) n=57
БАБ + ИКА	-4,07 (-13,45; -2,08) n=19	-0,14 (-0,81; 0,23) n=19	3,78 (2,12; 7,56) n=19	0,04 (-0,1; 0,41) n=19
БАБ + ПГ + ИКА	-6,42 (-9; -1,78) n=27	-0,28 (-0,77; -0,11) n=27	4,28 (2,68; 6) n=27	0,11 (-0,28; 0,46) n=27

Проведенный анализ показал, что наименьшая отрицательная тенденция показателя MD характерна для монотерапии с применением ПГ, составив -0,07 (-0,33; 0,24) дБ, в то время как при использовании БАБ отрицательная тенденция была наибольшей, составив -0,4 (-0,76; 0,1) дБ.

Несмотря на отчетливую тенденцию снижения уровня ВГД, в ходе проводимой терапии, было установлено ухудшение показателя средней светочувствительности сетчатки (MD) (Таблица 2).

Таблица 2 - Тенденции изменения показателей уровня ВГД, MD/PSD за 2,5 года наблюдений, в зависимости от количества смен режимов назначений (инстилляций/лазер/хирургия), n=247, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст., дБ.

Стадия на момент начала исследования	Начальная стадия на момент начала исследования	Развитая стадия на момент начала исследования	Далеко-зашедшая стадия на момент начала исследования	Средние данные
Тенденция изменения показателя «ВГД»	-0,1 (-0,6; 0,3) n=164	-0,3 (-0,8; 0,3) n=48	-0,3 (-0,9; 0,4) n=35	-0,2 (-0,7; 0,3) n=247
Тенденция изменения показателя «MD»	-0,14 (-0,43; 0,03) n=164	-0,26 (-0,85; 0,39) n=48	-0,46 (-0,86; -0,15) n=35	-0,19 (-0,64; 0,03) n=247
Тенденция показателя «PSD»	0,08 (-0,07; 0,36) n=164	0,06 (-0,31; 0,31) n=48	0,12 (-0,23; 0,4) n=35	0,08 (-0,1; 0,35) n=247

При анализе сроков назначения и гипотензивной эффективности установлено, что максимальная продолжительность использования была отмечена у режима ЛТП+БАБ+ПГ - 3,04 (2,04; 3,5) года. Монотерапия с применением ПГ была эффективнее, чем монотерапия с использованием БАБ (2,19 (1,1; 2,9) года и 1,5 (0,7; 2,2) года соответственно). Наименьшая продолжительность эффективности была отмечена у режима ЛТП+БАБ+ПГ+ИКА, составившая 0,7 (0,7; 0,7) года. Продолжительность использования одного режима не превышает 2 (двух) лет, а зачастую ограничена и более короткими сроками.

Минимальный возраст на момент назначения лечения для пациентов, получавших монотерапию с использованием БАБ составил 62,7 года, а для пациентов, получавших ПГ - 64,9 года, что также свидетельствует о более позднем назначении класса ПГ. Далее следовал режим с выбором оперативного лечения - СТЭ 64,9 (61,3; 69,9). Позднее всего выбор был остановлен на НГСЭ (71,4 года) и комбинацию (ЛТП+БАБ+ПГ, 71,4 года). Максимальные режимы (БАБ+ПГ+ИКА) назначают в 65,7 лет, ЛТП+БАБ+ПГ+ИКА - 67,2 лет, ЛТП+БАБ+ИКА - 68,6 лет. Чем выше был уровень ВГД при использовании первого режима назначений, тем больше смен режимов терапии было отмечено.

Для оценки предполагаемого влияния глаукомы и местного гипотензивного лечения на выраженность РКК нами был проведен анализ данных 530 человек, 398 (75,1%) - пациентов больных ПОУГ и 132 (24,9%) - человек без признаков глаукомного процесса (основная и контрольная группы). Сравнительный анализ проводился в соответствующих возрастных подгруппах 50-60 (младшая), 61-70 (средняя), 71-80 (старшая) лет, сформированных по декадам жизни, что позволило избежать возможных проблем, связанных с различиями у лиц основной и контрольной групп среднего возраста (Рисунки 2 а-г).

С учетом предполагаемого влияния длительности инстилляций на выраженность РКК все пациенты с ПОУГ были разделены на две подгруппы: со сроком течения болезни от полугода до двух лет и от двух до четырех лет.

В подгруппу с анамнезом от полугода до двух лет были включены 282 глаза (среди них - 109 глаз основной группы и 173 глаза контрольной группы), в подгруппу с анамнезом от двух до четырех лет - 275 глаз (в том числе 102 глаза основной группы и 173 глаза контрольной группы), которые получали на момент финального обследования один из перечисленных режимов: монотерапия с использованием БАБ или ПГ, фиксированные (ФК) или свободные комбинации - БАБ+ПГ, БАБ + ИКА, БАБ+ПГ+ИКА. В обеих подгруппах контролем служили 132 пациента (173 глаза), с учетом отсутствия у них какого-либо анамнеза местной гипотензивной терапии (Таблица 3).

При длительности болезненности от полугода до двух лет и от двух до четырех лет во всех возрастных подгруппах наибольшее угнетение суммарной слезопродукции и нарушение времени разрыва слезной пленки (ВРСП) отмечается при максимальном медикаментозном режиме БАБ+ПГ+ИКА ($p < 0,001$ и $p = 0,007$ соответственно (0,5-2 года), $p = 0,029$ и $p = 0,004$ соответственно (2-4 года)). Степень окрашивания более 2 баллов по шкале Oxford значимо чаще выявлена у пациентов, получающих лечение, содержащее ПГ: монотерапию ПГ ($p = 0,005$) и комбинацию БАБ+ПГ+ИКА ($p = 0,046$).

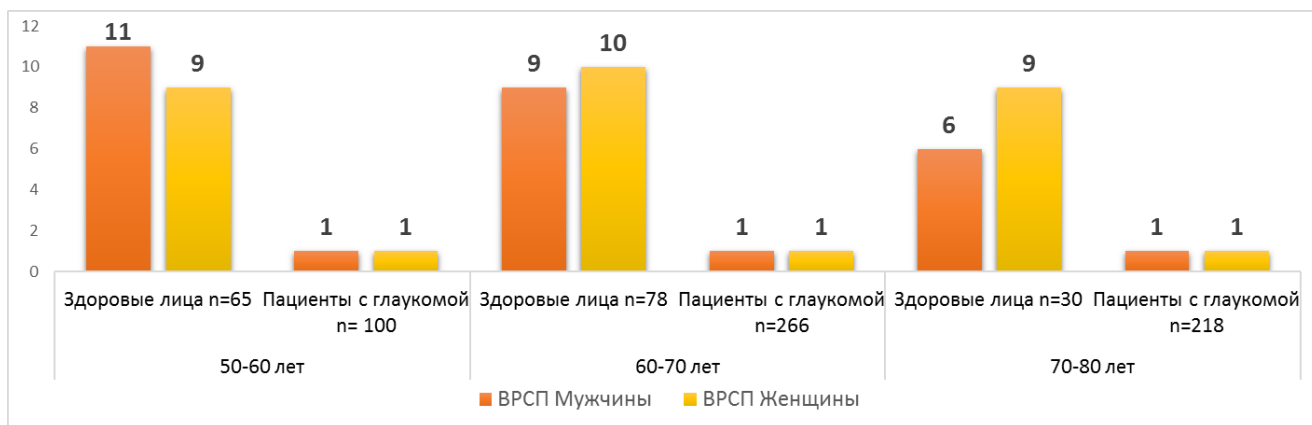


Рисунок 2а.

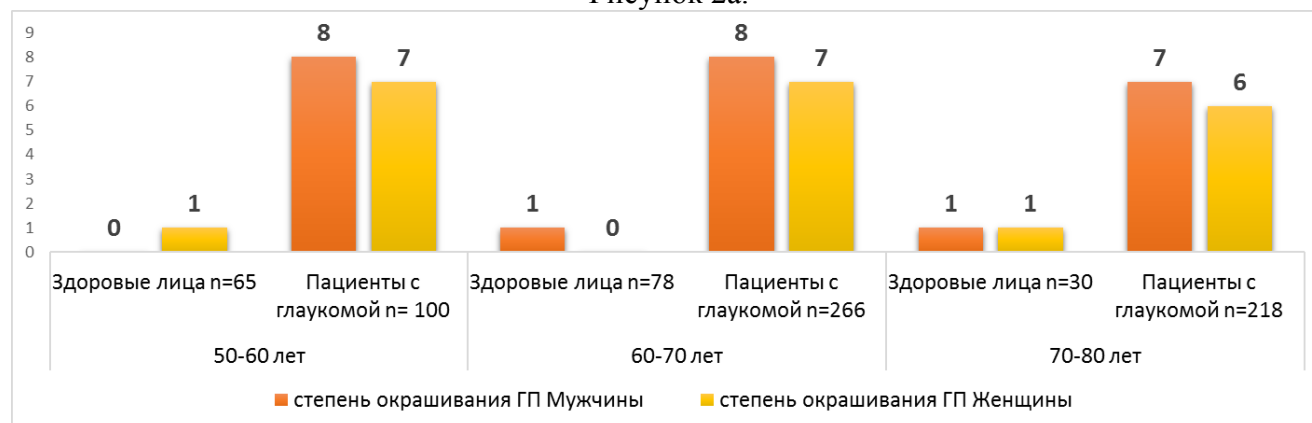


Рисунок 2б.

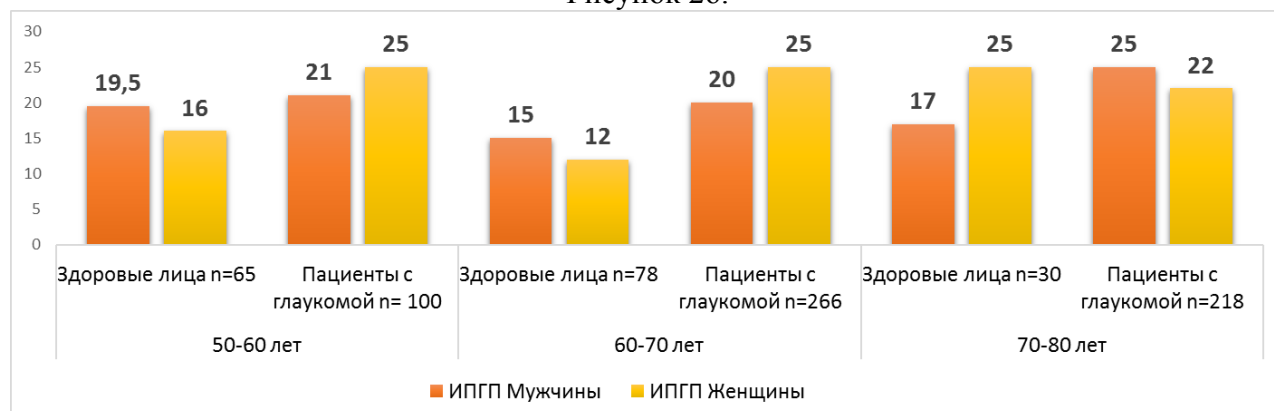


Рисунок 2в.

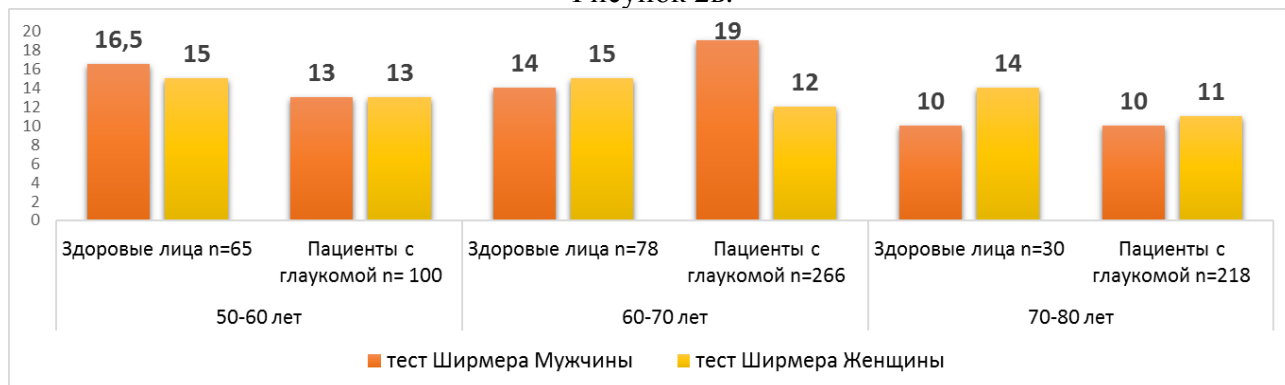


Рисунок 2г.

Рисунок 2 (а-г) - Показатели состояния глазной поверхности у пациентов разных возрастных и гендерных подгрупп в основной и контрольной группах, n (число глаз) = 757, Ме, отн.ед.

Таблица 3 - Степень выраженности РКК у лиц основной группы и лиц контроля, в зависимости от срока терапии, n=557.

Возраст	Режимы	БАБ		ПГ		БАБ, ПГ		БАБ, ИКА		БАБ, ПГ, ИКА		Группа контроля
		0,5-2	2-4	0,5-2	2-4	0,5-2	2-4	0,5-2	2-4	0,5-2	2-4	
50-60 лет	Ширмер I, мм	13,5	3	9,5	10	12	13	24	20,5	5	7	16
	ВРСП, сек	6	9,5	9,5	9	10	8	10	4	5	7	10
	ИПГП, баллы	25	10	34,5	39	25	13	11	56	27,5	26	19
	степень окрашивания ГП, %	66,7	100	0	28,6	14,3	33,3	0	100	50	33,3	13,9
61-70 лет	Ширмер I, мм	8	16	13	16,5	10,5	14,5	9	11,5	10	11,5	15
	ВРСП, сек	6	15	7	10	8	7	9	6,5	7	6,5	10
	ИПГП, баллы	15	23,5	30	39	25	29,5	8	14	20	14	13,5
	степень окрашивания ГП, %	28,5	66,7	43,8	0	41,7	33,3	66,7	50	33,3	6,3	11,5
71-80 лет	Ширмер I, мм	8,5	10	6	7	10,5	8	17	25	9	17,5	13
	ВРСП, сек	8,5	5	3	8	7	5	4	6	7	3	9
	ИПГП, баллы	12,5	41	64	39	21,5	21	31	42	22	20	21
	степень окрашивания ГП, %	100	67	71,4	60	60	47	50	0	60	25	33,3

При длительности болезненности от полугода до двух лет и от двух до четырех лет во всех возрастных подгруппах наибольшее угнетение суммарной слезопродукции и нарушение времени разрыва слезной пленки (ВРСП) отмечается при максимальном медикаментозном режиме БАБ+ПГ+ИКА ($p < 0,001$ и $p = 0,007$ соответственно (0,5-2 года), $p = 0,029$ и $p = 0,004$ соответственно (2-4 года)). Степень окрашивания более 2 баллов по шкале Oxford значимо чаще отмечали у пациентов, получающих лечение, содержащее ПГ: монотерапию ПГ ($p = 0,005$) и комбинацию БАБ+ПГ+ИКА ($p = 0,046$). Была проанализирована зависимость проявлений РКК от количества инстилляций гипотензивных препаратов (Таблица 4).

Таблица 4 - Значения ИПГП у пациентов основной и контрольной групп, в зависимости от количества инстилляций и стадии глаукомы, Me (Q25%; Q75%), n=866

Подгруппы пациентов/ исследуемый показатель	Контрольная группа, n=225	Начальная стадия глаукомы, n=314	Развитая стадия глаукомы, n=174	Далекозашедшая стадия глаукомы, n=153	Значимость отличий, p/U
ИПГП	15,00 (9,00; 25,00)	20,00 (13,00; 21,00)	25,00 (20,00; 35,00)	28,00 (15,00; 38,00)	$p_{1,2} < 0,001$; $U = -4,522$ $p_{1,3} < 0,001$; $U = -3,389$ $p_{2,3} = 0,585$; $U = 0,547$ $p_{K,1} < 0,001$; $U = -4,289$ $p_{K,2} < 0,001$; $U = -7,688$ $p_{K,3} < 0,001$; $U = -6,384$
Количество инстилляций, абс.	не применялись	2,00 (1,00; 3,00)	3,00 (1,00; 3,00)	3,00 (1,00; 4,00)	$p_{1,2} < 0,001$; $U = -3,968$ $p_{1,3} < 0,001$; $U = -4,282$ $p_{2,3} = 0,568$; $U = 0,571$

Примечания: ¹ - начальная стадия глаукомы, ² - развитая стадия глаукомы, ³ - далекозашедшая стадия глаукомы, ^K - здоровые лица

Показатель ИПГП был статистически значимо выше в продвинутых стадиях заболевания в сравнении с начальной глаукомой. В свою очередь, разница в субъективной симптоматике РКК между развитой и далекозашедшей стадиями не достигала статистической значимости. С увеличением стадии субъективная симптоматика РКК и выраженность изменений ГП возрастают. Интенсивность жалоб на этапе финального обследования прямо пропорциональна длительности медикаментозной терапии глаукомы.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости учитывать возможные перспективы развития и прогрессирования РКК при планировании стратегии медикаментозного лечения глаукомы. Это позволит минимизировать степень дискомфорта, улучшить качество жизни и приверженность к лечению данной категории больных и, в конечном итоге, обеспечить более качественную и эффективную терапию основного заболевания.

В заключение следует отметить, что использование у больных с глаукомой в начале лечения одинаковых подходов, подразумевающих выбор монотерапии и ее коррекцию в зависимости от уровня компенсации офтальмотонуса, не в полной мере соответствует современной стратегии лечения. Степень необходимого понижения уровня ВГД для каждой стадии и каждого конкретного пациента с учетом определенного набора факторов риска сугубо индивидуальна. Именно поэтому, указанный выше подход не вполне оправдан и требует коррекции вследствие недостаточной эффективности монотерапии и невозможности достижения «целевых» показателей уровня ВГД, которые изменяются в зависимости от стадии болезни, диагностированной в начале лечения и в динамике наблюдения, а также прогнозируемых сроков нарушения толерантности к действующему веществу. В этом смысле дифференцированные («ступенчатые») подходы, включающие разные схемы лечения, в том числе изучение состояния ГП, плановые смены классов лекарственных средств и своевременное применение лазерных и хирургических технологий представляется как рациональный вариант использования ограниченного количества ресурсов, при помощи которых возможно достижение оптимального результата.

ВЫВОДЫ

1. Основными клинико-эпидемиологическими характеристиками ПОУГ (на основе анализа историй болезней 2223 пациентов, 2900 глаз) являются: гендерные особенности (женщины - 62%, мужчины - 38%); средняя длительность прогрессирования (от начальной до далекозашедшей стадии), составляющая 7,6 лет (в диапазоне от 5,8 до 11,2 лет), а также величина офтальмотонуса (27,0; 29,0 и 30,0 мм рт.ст.), определяющая характеристики I, II и III стадии ПОУГ и подтверждающая уровень ретенции оттока, что позволяет рассматривать установленные показатели с позиций прогностических критериев течения заболевания и выбора тактики лечения.

2. Результаты анализа (с позиций эффективности и продолжительности) режимов лечения ПОУГ в условиях реальной клинической практики

свидетельствуют о существенных недостатках, связанных с различными (до 5, в 90% случаев) вариантами и многократной (до 8 за период, в среднем 4,8 года) сменой режимов назначений лекарственных препаратов, применением (вне зависимости от стадии заболевания) на начальном этапе (в среднем, до 1,5 лет) монотерапии с применением БАБ, характеризующейся минимальной гипотензивной эффективностью, недостаточным распространением назначений ПГ, несвоевременным выбором комбинированных схем лечения, а также поздним (в среднем, через 2,8 года) проведением лазерного и хирургического лечения, обладающих максимальной гипотензивной эффективностью.

3. Выраженность РКК у пациентов с ПОУГ во всех (50-60 лет, 61-70, лет и 71-80 лет) возрастных группах не зависит от продолжительности заболевания (в пределах от 0,5 года до 4-х лет) и сопровождается выраженным угнетением суммарной слезопродукции и нарушением ВРСП.

4. Возникновение и прогрессирование РКК у пациентов с ПОУГ (по сравнению с контрольной группой, не получавших местную гипотензивную терапию), отмечается в значительно большем объеме (до 20%, 30% и 41,3% по тестам Ширмера, Норна и изменения ИПГП соответственно) в патогномоничной для заболевания возрастной группе 61-70 лет и определяется (по результатам корреляционного анализа с суммарной слезопродукцией и нарушением ВРСП) следующими факторами риска: режимом инстилляций (более 3-х закапываний в сутки, $p < 0,001$), а также количеством групп применяемых препаратов (с наиболее выраженным воздействием комбинации 3-х препаратов - БАБ+ПГ+ИКА, $p < 0,001$).

5. Разработана система дифференцированных («ступенчатых») подходов к лечению пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии заболевания, исходного уровня ВГД и состояния глазной поверхности, предусматривающая использование фиксированных комбинаций лекарственных средств на «старте» лечения у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы, применением бесконсервантной терапии и ранним переходом к хирургическому этапу лечению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Схемой выбора лечения офтальмогипертензии (ОГ) и начальной стадии ПОУГ является монотерапия с использованием ПГ, при развитой глаукоме - ФК, а при далекозашедшей стадии заболевания рекомендуется начинать лечение с использования максимальной медикаментозной терапии, и последующим переходом к хирургическому лечению.

1.1. При ОГ без дополнительных факторов риска и уровне ВГД (Pt) ≤ 28 мм рт.ст. возможно наблюдение, а при наличии факторов риска и/или уровне ВГД > 28 мм рт.ст. необходимо назначение монотерапии с использованием ПГ.

1.2. При начальной стадии заболевания с уровнем ВГД (Pt) ≤ 28 мм рт.ст. целесообразно начинать лечение с использованием монотерапии ПГ.

1.3. При ОГ и начальной стадии ПОУГ с уровнем ВГД (Pt) ≤ 28 мм рт.ст. возможно выполнение селективной лазерной трабекулопластики в качестве альтернативы монотерапии с использованием ПГ (например, при медикаментозной непереносимости или недостаточной гипотензивной эффективности, проявляющейся документально подтвержденными эпизодами колебаний уровня ВГД).

1.4. При начальной стадии ПОУГ с уровнем ВГД (Pt) > 28 мм рт.ст. лечение следует начинать на основе применения ФК (ПГ и БАБ) или свободной комбинации ПГ и ИКА при непереносимости или противопоказаниях назначений группы БАБ.

1.5. При развитой стадии ПОУГ целесообразно начинать лечение с использования комбинированных схем лечения (предпочтение - ФК).

1.6. При далекозашедшей стадии ПОУГ, независимо от уровня ВГД, возможно использование антиглаукомных топических комбинаций с применением 3-х препаратов в течение непродолжительного временного периода и с последующим переходом к хирургическому лечению.

2. Ранний переход к хирургическому этапу лечения является необходимым условием продолжительной эффективности вновь созданных путей оттока.

3. Пациентам с глаукомой для выявления признаков РКК целесообразно дополнить стандартное офтальмологическое обследование методами объективной

оценки состояния ГП (ВРСП, окрашивание ГП витальными красителями, тест Ширмера 1, ИПГП).

4. У пациентов с впервые выявленной ПОУГ предпочтение следует отдавать терапии с использованием бесконсервантных форм топических препаратов, включающих в своем составе класс ПГ.

6. Во избежание снижения реакции на повторяющееся введение лекарственных средств (нарушения толерантности) необходима плановая смена режимов топической антиглаукомной терапии даже при достижении «целевых» уровней ВГД.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Сравнительная характеристика методов органосохраняющего лечения терминальной болящей глаукомы / А.В. Селезнев, **З.М. Нагорнова** // **Вестник Ивановской медицинской академии.** - 2015. - Т. 20. № 1. - С. 49-50.
2. Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, **З.М. Нагорнова** [и др.] // **Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.** – 2017. – Т. 17, №1. – С. 105-117.
3. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза» / Л.Д. Абышева, Р.В. Авдеев, **З.М. Нагорнова** [и др.] // **РМЖ. Клиническая офтальмология.** – 2017. – № 2. – С. 74-82.
4. Влияние различных инстилляционных гипотензивных режимов на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза» / А.В. Куроедов, **З.М. Нагорнова**, А.В. Селезнев [и др.] // **Национальный журнал глаукома.** – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 71-80.
5. Подозрение и начальная стадия глаукомы: дифференциально-диагностические критерии / Р.В. Авдеев, А.Ю. Брежнев, **З.М. Нагорнова** [и др.] // **Российский офтальмологический журнал.** – 2017. – Т.10, № 4. – С. 5-15.
6. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса / Р.В. Авдеев, А.Ю. Брежнев, **З.М. Нагорнова** [и др.] // **Национальный журнал глаукома.** – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 14-28.
7. Анализ вариантов гипотензивного лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой по результатам много центрального исследования в клиниках шести стран / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, **З.М. Нагорнова** [и др.] // **Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.** –2018. – Т. 19, № 1. – С. 95-111.

8. Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы: принципы и практика. Российский офтальмологический журнал / А.В. Куроедов, **З.М. Нагорнова**, З.У. Тибиева [и др.] // **Российский офтальмологический журнал**. – 2018. – Т.11, № 2. – С. 71-81.
9. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 2. Эффективность инициальных режимов гипотензивного лечения / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, **З.М. Нагорнова** [и др.] // **Национальный журнал глаукома**. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 65-83.
10. Закономерности выбора режимов гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы в условиях реальной клинической практики / **З.М. Нагорнова**, А.В. Селезнев, П.Ч. Завадский, А.В. Куроедов // **РМЖ. Клиническая офтальмология**. – 2018. – № 3. – С. 116-123.
11. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов при лечении больных с разными стадиями глаукомы / А.В. Куроедов, А.Ю. Брежнев, **З.М. Нагорнова** [и др.] // **Национальный журнал глаукома**. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 25-54.
12. Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы: принципы и практика / А.В. Куроедов, **З.М. Нагорнова**, Е.А. Криницына, В.М. Сергеева // **Национальный журнал глаукома**. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 32-41.
13. Сравнительный анализ эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций и их отдельных компонентов в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / **З.М. Нагорнова**, А.В. Куроедов, А.В. Селезнев // **РМЖ. Клиническая офтальмология**. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 13–19.
14. Систематизация подходов к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с учетом реальной клинической практики / **З.М. Нагорнова**, А.В. Селезнев, А.В. Куроедов [и др.] // **Национальный журнал глаукома**. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 3-19.
15. Гипотензивные режимы, обеспечивающие целевой уровень офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (результаты многоцентрового аналитического исследования) / Н.В. Волкова, П.Ч. Завадский, **З.М. Нагорнова** [и др.] // **Национальный журнал глаукома**. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 44-59.
16. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / **З.М. Нагорнова**, А.В. Куроедов, С.Ю. Петров [и др.] // **Национальный журнал глаукома**. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 96-107.
17. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 2) / А.В. Куроедов, В.В. Бржеский, **З.М. Нагорнова** // **Российский офтальмологический журнал**. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 83-91.
18. COMPLAINTNESS AND PERSISTENCE IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA FROM THE POINT OF VIEW OF AN OPHTHALMOLOGIST / Дж.Н. Ловпаче, П.Ч.

Завадский, **З.М. Нагорнова** [и др.] // **Национальный журнал глаукома.** – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 11-21.

19. Приверженность гипотензивной терапии при глаукоме: мнение пациентов о ключевых факторах низкой степени комплаенса. Результаты многоцентрового интерактивного научно-аналитического исследования / А.В. Корнеева, А.В. Куроедов, **З.М. Нагорнова** [и др.] // **Национальный журнал глаукома.** – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 12-21.

20. Изменения глазной поверхности после различных видов антиглаукомных операций / **З.М. Нагорнова**, А.В. Селезнев, А.В. Куроедов [и др.] // **Национальный журнал глаукома.** – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 89-96.

Список сокращений

БАБ - β-адреноблокатор

ВГД - внутриглазное давление

ВРСП - время разрыва слезной пленки

ГП - глазная поверхность

ИКА - местные ингибиторы карбоангидразы

ИПГП - индекс патологии глазной поверхности (англ. Ocular Surface Disease Index, OSDI)

ЛТП - лазерная трабекулопластика

НГСЭ - непроникающая глубокая склерэктомия

ОГ - офтальмогипертензия

ПГ - аналог простагландина

ПОУГ - первичная открытоугольная глаукома

РКК - роговично-конъюнктивальный ксероз

СТЭ - синустрабекулэктомия (трабекулэктомия)

ФК - фиксированные комбинации