

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Макогон Светлана Ивановна



Персонализированный подход в лечении
пациентов пожилого и старческого возраста с первичной
открытоугольной глаукомой

14.01.07 – Глазные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты
доктор медицинских наук,
профессор А.Л. Онищенко

Барнаул-2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых сокращений.....	5
Введение.....	6
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	19
1.1. Глаукома как мультифакториальное и возраст-зависимое заболевание.....	19
1.2. Отдельные направления сосудистой теории развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы.....	24
1.3. Изучение приверженности и качества жизни больных пожилого и старческого возраста с ПОУГ.....	38
1.4. Фармакогенетические исследования при глаукоме.....	45
1.5. Тактика ведения больных с первичной открытоугольной глаукомой.....	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
2.1. Дизайн и методология исследования.....	55
2.2. Характеристика региона.....	64
2.3. Методы исследования.....	66
2.3.1. Исследование гериатрических синдромов.....	66
2.3.2. Оценка приверженности терапии пациентов с глаукомой.....	69
2.3.3. Изучение типа отношения к болезни.....	70
2.3.4. Изучение уровня мотивации больных к лечению.....	70
2.3.5. Оценка стиля поведения при лечении (опросник Кранца).....	71
2.3.6. Модели терапевтического обучения для пациентов с ПОУГ различных возрастных групп.....	71
2.3.7. Оценка качества жизни пациентов с ПОУГ.....	72
2.3.8. Офтальмологические методы исследования.....	73
2.4.9. Лабораторные методы исследования.....	74
2.3.10. Изучение полиморфизмов генов.....	75
2.3.11. Применение дозированной пневматической вазокомпрессии	76

(ДПВК).....	
2.4. Методы статистического анализа.....	77
ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОУГ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП.....	79
3.1. Исследование коморбидности у пациентов первичной открытоугольной глаукомой разных возрастных групп	79
3.2. Комплексная гериатрическая оценка состояния здоровья пациентов с глаукомой разных возрастных групп.....	87
3.3. Изучение типа отношения пациентов с ПОУГ разных возрастных групп к болезни и лечению.....	97
3.4 Изучение уровня мотивации пациентов с ПОУГ разных возрастных групп.....	103
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ. МОНИТОРИНГ ВГД НА СТАРТЕ ЛЕЧЕНИЯ И ПРИ ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ.....	106
4.1. «Стартовая» гипотензивная терапия у пациентов с ПОУГ	106
4.2. Динамика изменений уровня офтальмotonуса на фоне различного гипотензивного режима у пациентов с ПОУГ	109
4.3. «Стартовая» комбинированная гипотензивная терапия у пациентов с ПОУГ	
4.4. Коррекция сердечно-сосудистой патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с первичной открытоугольной глаукомой.....	123
4.5. Изучение офтальмогипотензивного эффекта при назначении системных β-адреноблокаторов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.....	125
ГЛАВА 5. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ.....	130
5.1. Персонализированный подход к лечению тимололом первичной открытоугольной глаукомы.....	129

5.2. Изучение влияния дозированной пневматической вазокомпрессии на функциональные показатели органа зрения у пациентов первичной открытоугольной глаукомы в составе комплексной терапии.....	136
5.2.1. Влияние вариабельности профибринолитического ответа стенки кровеносных сосудов на эффективность лечения первичной открытоугольной глаукомы.....	146
ГЛАВА 6. ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ – МЕТОД ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ МОТИВАЦИИ, ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПОУГ	153
6.1 Формирование медицинской информированности пациентов с глаукомой пожилого и старческого возраста с ПОУГ	153
6.2. Влияние различных методик терапевтического обучения на уровень мотивации к лечению среди пациентов разных возрастных групп.....	158
6.3. Влияние различных методик терапевтического обучения пациентов с ПОУГ на изменение стиля поведения к лечению.....	165
6.4. Влияние различных методик терапевтического обучения пациентов с ПОУГ на приверженность к лечению.....	170
6.5. Влияние различных моделей терапевтического обучения пациентов разного возраста с ПОУГ на качество жизни.....	178
Заключение.....	189
Выводы.....	211
Практическая рекомендации.....	214
Список литературы.....	216
Приложения.....	263

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АК - антагонисты кальция

АПГ – аналоги простагландинов

БАБ - β -адреноблокаторы

БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II

ВГД – внутриглазное давление

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДПВК – дозированная пневматическая вазокомпрессия

и-АПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

КЖ – качество жизни

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

ППК – перемежающая пневматическая компрессия

ТД - тиазидовые диуретики

ADRB1 – ген, кодирующий β 1 адренергический receptor

GSTP1 – р глутатион s-трансфераза

MMP12 –матриксная металлопротеиназа 12

NAT2 – Нацетилтрансфераза 2

PAI-1 – антагонист тканевого активатора плазминогена первого типа

TIMP1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1

t-PA - тканевой активатор плазминогена

ВВЕДЕНИЕ

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является актуальной проблемой современной офтальмологии и здравоохранения, поскольку является одной из причин необратимой потери зрительных функций у лиц пожилого и старческого возраста [Гришина Л.П., Чумаева Е.А., 2004; Нестеров, А.П., 2008; Либман Е.С. с соавт., 2012; Егоров Е.А.2013; Лебедев О.И. с соавт., 2014; Аветисов С.Э. с соавт., 2019]. По данным ВОЗ к 2040 году число больных с глаукомой во всем мире увеличится до 111,8 миллиона (в 2013 году количество больных (в возрасте 40-80 лет) с глаукомой во всем мире оценивалось в 64,3 миллиона, в 2020 году - 76,0 миллионов) [Tham Y.C. et al., 2014].

В настоящее время в Российской Федерации и в мире наблюдается рост численности и увеличение доли лиц пожилого возраста [Сафарова Г.Л., 2009; Оганов Р.Г.с соавт., 2017]. Согласно официальным прогнозам, доля лиц пенсионного возраста увеличится до 27,4% в 2025 г. и 29,0% в 2035 г. от общей численности населения [Российский статистический ежегодник 2013]. Увеличение продолжительности жизни населения предопределит увеличение числа возраст ассоциированных заболеваний, и глаукомы, в том числе [Шабалин В.Н., 2009].

Серьезными проблемами при лечении больных глаукомой являются поздняя выявляемость заболевания, неадекватность лечения глаукомы, а также несовершенство диспансеризации больных глаукомой. Эти проблемы приобретают особую остроту в связи с распространенностью глаукомы среди лиц пожилого и старческого возраста, для которых характерны наличие определенных особенностей в функционировании органов и систем, проявляющиеся так называемыми гериатрическими синдромами, а также наличие коморбидности [Верткин А.Л.с соавт., 2011; Арьев А.Л. с соавт., 2015], которая патогенетически взаимосвязана и с первичной открытоугольной глаукомой.

Наиболее распространенными хроническими заболеваниями среди лиц пожилого и старческого возраста являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет и другие заболевания, которые ряд авторов рассматривают как системные факторы риска в патогенезе глаукомы [Егоров Е.А. с соавт., 2018]. Взаимовлияние заболеваний изменяет их классическую клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз заболеваний [Авдеев Р.В. с соавт., 2014; Онищенко А.Л. с соавт., 2014]. Кроме этого, сочетание нескольких заболеваний, имеющих хронический характер, требует назначения большого количества лекарственных препаратов – полипрагмазии, которая клинически проявляется снижением эффективности фармакотерапии и развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций [Сычев Д.А. с соавт., 2016]. Одновременное лечение нескольких заболеваний требует избирательного персонифицированного подхода для детального анализа сочетаемости назначенных препаратов и тщательного соблюдения правил рациональной фармакотерапии. Для выбора оптимальной стратегии и тактики лечения конкретного больного первичной глаукомой врачу офтальмологу необходимо выбрать гипотензивный препарат, учитывая наличие системных заболеваний и их терапию, ожидаемую продолжительность жизни, использовать в некоторых случаях «агрессивную» стартовую гипотензивную терапию, предложить для уменьшения полипрагмазии дополнительные немедикаментозные методы лечения.

По современным представлениям клиническая эффективность лекарственных препаратов, в том числе, офтальмогипотензивных капель, генетически детерминирована [Сычев Д.А. с соавт., 2019]. Различные наследуемые изменения (мутации) в генах могут отражаться на процессах фармакокинетики и (или) фармакодинамики лекарственных средств, в результате чего изменяется и фармакологический ответ. Такие мутации,

передаваясь из поколения в поколение, распространяются в популяции [Кукес В.Г., 2015]. В литературе, посвященной фармакогенетике, значительное место отводится существованию различий в чувствительности к терапии β -адреноблокаторами (тимололом), которое проявляется не только уровнем снижения внутриглазного давления (ВГД), но и частотой нежелательных побочных эффектов, таких как брадикардия и бронхоспазм, угрожающих жизни пациента [Yang, Y. et al., 2009]. Эта группа лекарственных средств часто назначается при лечении глаукомы [Курышева Н.И., 2006; Киселева О.А. с соавт, 2013;], а также для коррекции артериального давления (АД) в кардиологической практике [Шумков В.А. с соавт., 2014; Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т., 2018], поэтому требует более тщательного изучения вопрос об эффективности и целесообразности назначения их при ПОУГ у пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

В последние годы опубликованы работы, в которых установлено, что пусковым механизмом ПОУГ является раннее развитие функциональных нарушений сосудистого эндотелия, которые могут приводить к вазоспазму, усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов к эндотелию [Курышева Н.И., Царегородцева М.А., 2011; Малишевская Т.Н., Астахов С.Ю., 2016; Resch H. et al., 2009]. Для оценки состояния эндотелия у пациентов с глаукомой проводилось исследование лишь некоторых его факторов: интегрального маркера эндотелиальной дисфункции – фактора Виллебранда [Курышева Н.И. с соавт., 2015], изучалась роль оксида азота [Малишевская Т.Н., Астахов Ю.С., 2016], и отмечена их роль в развитии глаукомы. Недостаточное внимание уделялось изучению тканевого активатора плазминогена (t-PA) и его антагонисту по механизму и направленности действия, препятствующий активации плазминогена в плазмин - PAI-1. t-PA, подобно фактору Виллебранда, секretируется постоянно, но экспрессия его эндотелиоцитами резко увеличивается при физической нагрузке, венозном полнокровии и др. Имеются исследования, в

которых при ПОУГ выявлено повышение уровня фибриногена, D-димера (протромбогенные изменения) [O'Brien C. et al., 1997], так и работы, свидетельствующие об отсутствии этих нарушений [Carter C.J. et al., 1990]. Кроме того, были исследования, посвященные фармакологической коррекции фибринолитической активности крови [Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., 2014; Gilligan D.M. et al., 1994; Rodriguez J.A. et al., 2002; Bogaty P. et al., 2003; Chen H.Y. et al., 2015;]. К стандартизованным нефармакологическим методам воздействия на дисфункцию эндотелия можно отнести перемежающуюся пневматическую компрессию (ППК), которая широко используется для интра- и послеоперационной профилактики венозных тромбоэмбolicеских осложнений в хирургии и неврологии [Момот, А.П. с соавт., 2019; Salzman E.W. et al., 1987, 381. Rifkind J.M. et al., 2014]. Нефармакологическая стимуляция фибринолитических реакций в результате применения перемежающейся пневматической компрессии может стать профилактикой полипрагмазии у больных ПОУГ пожилого и старческого возраста.

Наличие возрастных особенностей влияет на отношение пациентов к имеющимся заболеваниям, снижает мотивацию и приверженность к лечению [Харьковский, А.О., 2012; Чернорай А.В., 2012]. В совокупности эти факторы могут приводить к прогрессированию заболевания и снижению зрительных функций. Немаловажная роль в течении и прогнозе глаукомы принадлежит психологическому фактору, который рассматривается в контексте психосоматического отношения к болезни [Козина Е.В., 2002; Бабайлова О.М., Перевозникова Е.С., 2014]. Повышение информированности больных ПОУГ о заболевании и их приверженности лечению возможно путем использования различных образовательных программ терапевтического обучения [Долгова, И.Г. с соавт., 2009; Абдуллина, В.Р., 2015]. Проблеме профилактического консультирования в системе медицинской профилактики придается важное значение, так как технологии консультирования включены в качестве обязательных компонентов в новые

Порядки проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения. Однако влияние образовательных программ на эффективность лечения пациентов пожилого и старческого возраста с ПОУГ остается неизученным, а проведение обучения данной категории пациентов требует адаптации этих программ с учетом возрастных и психологических особенностей пациентов.

Указанные особенности течения глаукомного процесса у больных пожилого и старческого возраста диктуют необходимость использования индивидуального, персонализированного подхода в ведении каждого больного ПОУГ, который позволит нивелировать недостатки стандартизированного подхода к лечению пациентов. Это определило необходимость изучения геронтологических особенностей и коморбидности в условиях полипрагмазии, мотивационной сферы пациентов пожилого и старческого возраста с глаукомой, проведении генотипирования, оценке эффективность немедикаментозных способов лечения, в частности, физической реабилитации и терапевтического обучения, что в свою очередь, может способствовать улучшению результатов лечения ПОУГ.

Цель и задачи исследования

Цель: разработка персонализированного подхода для повышения эффективности лечения больных пожилого и старческого возраста с первичной открытоугольной глаукомой.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить гериатрические синдромы у больных пожилого и старческого возраста с ПОУГ.
2. Определить структуру коморбидной патологии у больных пожилого и старческого возраста с ПОУГ.

3. Оценить эффективность и сроки достижения «целевого» уровня ВГД при различных гипотензивных режимах у больных пожилого и старческого возраста с впервые выявленной глаукомой.
4. Оценить офтальмогипотензивный эффект системного применения β -адреноблокаторов у больных первичной открытоугольной глаукомой, страдающих артериальной гипертензией.
5. Изучить полиморфизмы генов, влияющих на гипотензивную эффективность инстилляций тимолола малеата у больных ПОУГ.
6. Изучить эффективность влияния дозированной пневматической вазокомпрессии на функциональные показатели органа зрения у больных ПОУГ в составе комплексной терапии и определить показания для ее проведения.
7. Оценить эффективность и влияние терапевтического обучения на уровень мотивации, стиль поведения к лечению, приверженность лечению, течение глаукомного процесса и качество жизни у больных пожилого и старческого возраста с ПОУГ и разработать персонализированный подход к применению образовательных программ для пациентов.

Научная новизна исследования

1. Установлена структура коморбидной соматической и офтальмологической патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с ПОУГ. Выявлены наиболее частые сопутствующие ПОУГ соматические заболевания - артериальная гипертензия (53,9% и 54,7% соответственно возрасту), ишемическая болезнь сердца (28,0% и 32,1%), хроническая обструктивная болезнь легких (21,1% и 24,5%), дисциркуляторная энцефалопатия (17,3% и 25,9%) и офтальмологическая патология – заболевания конъюнктивы (15,9% и 21,1%), синдром «сухого глаза» (28,7% и 48,0%), катаракта (48,0% и 62,9%), возрастная макулярная дегенерация (7,7% и 9,2%).

2. Впервые получены данные о частоте гериатрических синдромов у больных ПОУГ. Выявлено, что с повышением возраста больных ПОУГ увеличивается выраженность нарушений когнитивных способностей от легких до умеренных; частота нарушений передвижения и баланса, недостаточность питания, ухудшение морального статуса, что приводит к снижению уровня независимости в повседневной жизни ($p<0,05$). Впервые изучена внутренняя картина болезни у пациентов пожилого и старческого возраста с ПОУГ: установлено снижение гармоничного типа отношения к болезни по сравнению с больными среднего возраста ($p<0,05$). Пациентам пожилого возраста свойственна большая выраженность ипохондрических и неврастенических тенденций, у больных ПОУГ старческого возраста установлена выраженность анозогнозических и сенситивных (для мужчин) и ипохондрических, неврастенических тенденций и апатических тенденций (для мужчин и женщин) ($p<0,05$).

3. Эффективность «стартового» режима гипотензивных препаратов у больных пожилого и старческого возраста зависит от стадии ПОУГ: в начальной стадии монотерапия инстилляций β -адреноблокаторов эффективна в 50% случаев, монотерапия инстилляций аналогов простагландинов - в 100% случаев, в развитой стадии наиболее эффективной была терапия комбинации препаратов β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов (в 96% случаев) и их фиксированная комбинация (в 93% случаев); в далекозашедшей стадии ни одна из представленных фармакологических групп и их комбинаций не была эффективной. Начало лечения с инстилляции комбинации β -адреноблокатора и аналога простагландина у больных с ПОУГ II-III стадии в-с позволило в 64% случаях достигнуть «целевой» уровень ВГД за $1,5\pm0,6$ визита к офтальмологу на «худших» глазах и в 81% случаях - за $1,2\pm0,4$ визита на «лучших» глазах. При «ступенчатом» подборе гипотензивной терапии в 59% случаях «целевой» уровень ВГД на «худших» глазах был достигнут за $2,5\pm0,7$ визита к врачу и в 76% случаях за $2,2\pm0,5$ визита на «лучших» глазах ($p<0,05$).

4. Впервые изучен офтальмогипотензивный эффект системного применения β -адреноблокаторов у больных ПОУГ, страдающих артериальной гипертензией: назначение внутрь селективного β -адреноблокатора для лечения сопутствующей АГ позволяет дополнительно снизить ВГД при ПОУГ на 22,4% от исходного уровня ($p<0,05$).

5. Впервые изучен полиморфизм генов, влияющих на гипотензивную эффективность инстилляций тимолола малеата при ПОУГ. Установлена связь между офтальмогипотензивным эффектом инстилляций тимолола малеата и наличием у больных ПОУГ полиморфизма GSTP1^{Ile105Ile}. Фармакозависимое снижение уровня ВГД на 26% от исходного уровня отмечено у 47% носителей нормального гомозиготного варианта GSTP1^{Ile105Ile}.

6. Впервые установлена эффективность дозированной пневматической вазокомпресии у больных ПОУГ при комплексной терапии, что сопровождалось активацией фибринолиза - увеличением соотношения тканевого активатора плазминогена (t-PA) к его антагонисту, препятствующему активации плазминогена в плазмин (PAI-1) в 4,7 раза и улучшением показателей гидродинамики и светочувствительности сетчатки ($p<0,05$).

7. Впервые разработанный персонализированный подход к применению образовательных программ в виде индивидуального углубленного консультирования позволил повысить уровень мотивации, приверженность лечению и качество жизни больных с ПОУГ ($p<0,05$).

8. Персонализированный подход с применением образовательных программ, генотипирования, дозированной пневматической вазокомпресии и комплексного лечения сопутствующей артериальной гипертензии позволил профилактировать прогрессирование первичной глаукомы. Двухлетнее диспансерное наблюдение за больными установило снижение степени прогрессирования глаукомы в группе больных с персонализированным терапевтическим подходом (критерий Кохрена $Q=37,2$; $P<0,001$).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. С увеличением возраста у больных ПОУГ повышается индекс коморбидности со стороны соматической и офтальмологической патологии, определяется высокая частота гериатрических синдромов, среди которых преобладают когнитивные нарушения от легких до умеренных нарушения передвижения и баланса недостаточности питания, ухудшение морального статуса, что приводит к снижению уровня независимости в повседневной жизни. Это приводит к особенностям отношения к болезни пациентов пожилого и старческого возраста с ПОУГ по сравнению с пациентами среднего возраста.
2. Эффективность «стартового» режима гипотензивных препаратов зависит от стадии ПОУГ. Начало лечения с комбинации двух препаратов у больных с ПОУГ II-III стадии в-с позволило в более короткий период достигнуть «целевого» уровня ВГД.
3. Применение системных β -адреноблокаторов у гипертоников, страдающих ПОУГ, позволяет дополнительно снизить ВГД на 22,4% от исходного уровня.
4. Прогностическим маркером эффективного офтальмогипотензивного лечения тимололом малеата является носительство нормального гомозиготного варианта GSTP1^{Ile105Ile} у больных ПОУГ, подтвержденное снижением уровня ВГД до 26% от исходного уровня у 47% его носителей (патент RU 2694744 C1, 17.07.2019).
5. Применение дозированной пневматической вазокомпресии у больных ПОУГ в составе комплексной терапии позволило улучшить показатели гидродинамики и светочувствительности сетчатки ($p<0,05$) (патент RU 2705040 C1 от 01.11.2019г.). Применение данного метода лечения сопровождалось эндогенной активацией фибринолиза, подтвержденное увеличением соотношения t-PA к PAI-1 в 4,7 раза.
6. Персонализированный подход с применением образовательных программ, генотипирования, дозированной пневматической вазокомпресии

и комплексного лечения сопутствующей артериальной гипертензии позволил профилактировать прогрессирование первичной глаукомы. Двухлетнее диспансерное наблюдение за больными установило снижение степени прогрессирования глаукомы в группе больных с персонализированным терапевтическим подходом (критерий Кохрена Q=37,2; P<0,001).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные по распространенности и структуре коморбидной патологии, гериатрических синдромов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой необходимо учитывать в мониторинге глаукомного процесса, их наличие приводит к полипрагмазии, увеличивает количество возможных осложнений, снижает приверженность и качество жизни.

Проведенные исследования по мониторингу уровня ВГД позволяют рекомендовать определенные группы препаратов гипотензивного действия для пациентов с первичной глаукомой в зависимости от исходного уровня офтальмotonуса, стадии заболевания, коморбидной патологии и ее коррекции.

Необходимо тесное взаимодействие интернистов (терапевтов, кардиологов) и офтальмологов для назначения β -адреноблокаторов системно больным с первичной глаукомой и сопутствующей артериальной гипертензией для достижения целевых уровней ВГД и АД и уменьшения побочных эффектов лекарственных средств в некоторых клинических ситуациях.

Определение полиморфизма генов, определяющих офтальмогипотензивную эффективность инстилляций тимолола, является прогностическим маркером эффективного офтальмогипотензивного лечения тимололом пациентов с ПОУГ.

Применение метода дозированной пневматической вазокомпресии в виде дополнения к традиционной терапии обеспечивает эффективность

лечения и уменьшение полипрагмазии, определены показания для проведения этой методики (акт внедрения №144 от 20.11.2019г.).

Проведенные исследования позволяют рекомендовать изучение типа отношения к болезни, поскольку после получения информации о заболевании у пациента происходит формирование отношения к заболеванию и предлагаемому лечению. Наряду с гипотензивным лечением целесообразно формирование правильного гармоничного отношения пациента к своему заболеванию и мотивации на длительное лечение.

Предложенные модели терапевтического обучения (информирование-обучение-мотивирование) позволяют сформировать у пациента мотивацию к лечению, повысить приверженность к выполнению врачебных рекомендаций и качество жизни, а также профилактировать прогрессирование заболевания (акт внедрения №137 от .21.04.2019.).

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне ретроспективного и проспективного сравнительного исследования с использованием клинических, аналитических и статистических методов.

Степень достоверности и апробация работы.

Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным клиническим материалом с использованием современных методов исследования и адекватных способов статистической обработки результатов исследования.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на краевых научно-практических конференциях (Барнаул, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018,2019,2020); Международной научно-практической конференции по офтальмологии «Восток – Запад» (Уфа, 2017, 2019), межрегиональной научно-практической конференции «Офтальмология Урала и Сибири: мосты из прошлого в будущее» (Красноярск, 2017), XV Юбилейном конгрессе Российского глаукомного общества (Москва, 2017), XVI Ежегодном

конгрессе Российского глаукомного общества «Глаукома:теории, тенденции, технологии» (2018), заседании круглого стола, посвященное Дню российской науки (АГМУ, Барнаул, 2019), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Сибирские горизонты» (Белокуриха, 2019), межрегиональной научно-практической конференции «Сибирские чтения» (Новокузнецк, 2019), XXIV международной научно-практической конференции «Пожилой человек. Качество жизни» (Москва, 2019), XVII Ежегодном конгрессе Российского глаукомного общества «Глаукома: теории, тенденции, технологии» (2019).

Публикации

По теме диссертации опубликована 63 научных работы в журналах и сборниках научных трудов, из них 32 работы в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, получено 2 патента РФ на изобретение по исследуемой теме (№ 2694744 С1 от 17.07.2019г. №2705040 от 01.11.2019г.);

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором работы лично проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемым вопросам, самостоятельно сформированы клинические группы, проведено анкетирование, обследование и наблюдение пациентов. Автором лично проведен анализ и интерпретация клинических и лабораторных данных, их систематизация и статистическая обработка, подготовка публикаций и докладов, оформление диссертационной работы.

Внедрение результатов исследования в практику

Теоретические и практические положения, представленные в диссертационном исследовании, внедрены в научно-практическую практику и педагогическую деятельность курса офтальмологии Алтайского государственного медицинского университета. Основные положения диссертационной работы включены в учебный процесс на курсе «офтальмология» для студентов (акт внедрения №216 от 01.12.2019), в

учебный план цикла профессиональной переподготовки и повышения квалификации по специальности «Офтальмология» (акты внедрения №217, 218 от 01.12.2019), в практическую работу ФГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница» (акты внедрения №137 от 21.04.2019, №144 от 20.11.2019);, разработан и внедрен цикл повышения квалификации «Глаукома: клинические особенности и лечение различных ее форм», 36 час для врачей офтальмологов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 268 страницах машинописного текста, состоит введения, 6 глав, из которых глава 1 - обзор литературы, глава 2 – материал и методы исследования, главы 3-6 собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 44 таблицами, 19 рисунками. Указатель литературы включает 440 источников, в том числе 241 отечественных и 199 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Глаукома как мультифакториальное и возраст-зависимое заболевание

Глаукома – одно из наиболее тяжелых глазных возраст-зависимых заболеваний, занимающее ведущее место среди причин слепоты и слабовидения [55, 133, 135, 167, 169, 170, 172, 299].

Увеличение продолжительности жизни и постарение населения в современном обществе ставит приоритетной задачей проблему профилактики возрастной патологии и состояния здоровья пожилого населения [59, 121, 212, 214]. В частности, продолжительность жизни в России в 2015 году составляла 71,39 года, а к 2030 году, согласно прогнозам, увеличится до 75,1 года [178]. В последнее десятилетие XX века и в начале XXI века наблюдается тенденция демографического старения населения почти во всех регионах мира [206, 235, 237]. Для России также характерна тенденция увеличения удельного веса лиц старше трудоспособного возраста. Согласно официальным прогнозам, доля лиц пенсионного возраста увеличится до 24% в 2015 году, до 27,4% в 2025 году, до 29,0% в 2035 году от общей численности населения [178].

Эта категория пациентов отличается, с одной стороны, полиморбидностью патологических состояний со специфическими проявлениями каждого из них, преимущественно хроническим течением имеющихся заболеваний, а с другой стороны, сложностью диагностики и подбора лекарственной терапии. Это касается и пациентов с глаукомой.

По данным некоторых авторов, если в возрасте 40-45 лет и 50-60 лет глаукомой страдает 0,1% и 1,5-2,0% населения соответственно, то в возрасте 75 лет и старше – около 10% [178]. Ежегодно вновь заболевает 1 человек из 1000, число больных с возрастом увеличивается, и достигает в группе старше 80 лет 14%. По данным зарубежных исследователей в старшей возрастной группе распространенность ПОУГ в 4-10 раз выше по сравнению с лицами в

в возрасте 40-50 лет [246, 282, 320, 324, 334]. В 2013 году количество людей (в возрасте 40-80 лет) во всем мире с глаукомой насчитывало 64,3 млн. По данным анализа метарегрессии в 2040 году число больных глаукомой во всем мире увеличится до 111,8 млн. человек [410].

Изменения, происходящие в стареющем организме человека, создают определенные трудности в постановке диагноза, лечении возникшего заболевания, отрицательно влияют на качество жизни [46, 132].

По данным эпидемиологических исследований, для людей пожилого возраста характерно сочетание нескольких болезней, имеющих хронический характер, которые плохо поддаются медикаментозному лечению [19, 54, 147]. Понятие коморбидность подразумевает под собой одно или более дополнительных заболеваний среди пациентов с определенной нозологией, которая может повлиять на лечение и прогноз основного заболевания [54]. Несмотря на то, что ежегодно изучаются новые факторы риска развития глаукомы, распространенность соматической патологии и ее коррекция среди пациентов пожилого и старческого возраста с ПОУГ недостаточно изучена.

Кроме этого, в настоящее время неотъемлемой частью оказания медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста, является диагностика гериатрических синдромов. Все это необходимо учитывать для выбора оптимальной тактики лечения и персонализированного подхода к конкретному пациенту с ПОУГ, кроме особенностей клинической картины заболевания и стадии заболевания [82], поскольку взаимовлияние заболеваний может изменять их классическую клиническую картину, характер течения, увеличивать количество осложнений и их тяжесть, ухудшать прогноз всех имеющихся заболеваний [40, 66, 388]. Требуется и учет взаимовлияния лекарственных средств при лечении нескольких заболеваний [41]. Кроме того, авторы рассматривают общие патогенетические механизмы развитии глаукомы и некоторых соматических заболеваний, например они были обнаружены в эпителии ресничного и

почечного канальцев и этим объясняют совпадение глаукомы и системной гипертонии [330].

В настоящее время большинство исследователей признают глаукому как гетерогенное мультифакториальное заболевание [86, 173]. Факторы риска можно разделить на две большие группы: системные и локальные, и включают пожилой возраст, генетическую предрасположенность, индивидуальные особенности анатомии различных структур глазного яблока, наличие ряда соматической патологии: артериальной гипотензии, сахарного диабета, гипотиреоза, дисциркулярной энцефалопатии и др. [6, 13, 20, 82, 88, 208, 328, 339, 370]

J. Flammer в своих работах указывал на важную роль комплексной оценки не только состояния органа зрения, а здоровья человека в целом [288]. По мнению А.П. Нестерова увеличена выявляемость больных с глаукомой среди контингента лиц, страдающих гипертонической болезнью [172].

В настоящее время остается спорным вопрос о влиянии повышенного артериального давления (АД) на состояние зрительного нерва. По данным зарубежных исследований, артериальная гипертензия увеличивает риск развития ПОУГ, и наиболее сильная взаимосвязь между АД и ПОУГ выявлена у пожилых пациентов [267, 370]. С другой стороны, есть указания и на благоприятное влияние повышенного АД на глазную перфузию [323, 411].

В зарубежной литературе рассматриваются колебания уровня артериального давления, которые могут оказывать влияние на течение глаукомного процесса. Так, есть данные о замедлении глаукомной оптической нейропатии на фоне некомпенсированной гипертонической болезни по сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением [252, 426]. В то же время системная гипотония рассматривается как одна из причин прогрессирования нейропатии, в частности, при нормотензивной глаукоме [91, 174]. Ряд исследователей отмечали данную корреляцию, отводя ведущую роль ночной артериальной гипотонии с существенным снижением

артериального давления, связывая это с нарушением перфузии в области диска зрительного нерва на фоне снижения системного кровотока. Кроме этого, при низком артериальном давлении, даже на фоне условно компенсированного офтальмotonуса, сосудистая сеть, питающая сетчатку и зрительный нерв, может подвергаться большей компрессии с дальнейшим потенцированием ишемизации тканей [300, 301]. М.С. Leske с соавтор. показали, что пониженное систолическое и диастолическое давление ассоциировано с ПОУГ [333].

На необходимость изучения типа суточного профиля артериального давления у больных развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ и артериальной гипертонией (суточного мониторирования) указывает в своей работе и А.Л. Онищенко с соавт. [184]. Н.А. Баранова с соавт. предлагают пациентам с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией проводить осмотр кардиологом и суточное мониторирование АД с целью возможной коррекции негативного влияния антигипертензивной терапии на колебания глазного перфузионного давления [33].

Исследование, которое проводили в Дании с 1996 по 2012гг и охватывало более 2,6 млн человек, показало, что артериальная гипертензия положительно коррелирует с глаукомой, но само антигипертензивное лечение может оказывать профилактическое воздействие на развитие глаукомы [312].

А.Л. Онищенко с соавт. обнаружили, что первичная глаукома статистически значимо связана со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта мозга, ишемической болезни сердца). Например, риск умереть от инфаркта мозга у больного мужского пола с глаукомой по сравнению с мужчиной в возрасте от 59 до 78 лет, который не имеет глаукомы, выше в 1,6 раза. У женщины в возрасте от 60 до 79 лет, больной глаукомой, по сравнению с женщиной того же возраста без глаукомы, риск умереть от инфаркта мозга выше в 1,7 раза [181]. Авторами установлена

связь, свидетельствующая о том, что первичная глаукома является предиктором развития сосудистых катастроф – инсульта головного мозга или инфаркта миокарда.

Одна из групп препаратов, которые применяются в клинической практике врачей кардиологов и терапевтов – блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция) Рядом авторов они рассматриваются как потенциальные нейропротекторы, вазоактивные вещества и средства, способные снижать офтальмotonус [38, 195, 272, 350, 403]. Плацебо-контролируемое 3-х летнее наблюдение за пациентами с глаукомой, которые получали блокаторы кальциевых каналов, показало замедление прогрессирования изменений поля зрения и улучшение кровоснабжения в зоне зрительного нерва [327]. Другие исследователи обнаружили, что блокаторы кальциевых каналов сильно ассоциируются с повышенным риском ПОУГ (OR, 1.26; 95% CI, 1.18-1.35; P = 1.8 × 10-11); особенно значимым лекарственным средством в этом классе был амлодипин (OR, 1.27; 95% CI, 1.18-1.37; P = 5.9 × 10-10) [438].

В настоящее время ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (и-АПФ) считаются «золотым» стандартом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и т.д., поскольку в патогенезе этих состояний важную роль играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [119, 189].

Имеются экспериментальные данные, доказывающие, что локальная ренин-ангиотензин-альдостероновой система представлена также в тканях глаза, в частности в сетчатке и ретинальных сосудах [314]. Способность генерировать ангиотензин-I была обнаружена в стекловидном теле, сетчатке, комплексе «пигментный эпителий-хориоидия», переднем увеальном тракте [273, 390, 425].

Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора в лечении сочетания гипертонии и сахарного диабета. В литературе описано помимо

гипотензивного действия этих препаратов, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и улучшение функции эндотелия [76, 106]. М.В. Рябина и Т.Д. Охочимская изучали применение и-АПФ у пациентов с диабетической ретинопатией [204]. Авторы установили положительное влияние этой группы препаратов на зрительные функции, микроциркуляцию сетчатки, состояние внутреннего гематоретинального барьера, на «электрогенез» сетчатки, что выражалось в повышении функциональной активности сетчатки у 63% пациентов. В другом исследовании прослеживается более высокий средний уровень ВГД, связанный с использованием и-АПФ, а также статинами и блокаторами рецепторов ангиотензина 2 [311].

В публикациях, посвященных изучению системного применения β -адреноблокаторов показано, что эта группа препаратов ассоциировалась с уменьшением уровня ВГД [262, 311].

Таким образом, несмотря на исследования, посвященных некоторым аспектам патогенеза первичной глаукомы и артериальной гипертензии, остается еще много неизученных вопросов. К ним относятся и особенности терапии при сочетании ПОУГ и АГ в геронтологическом возрасте.

1.2 Отдельные направления сосудистой теории развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы

Несмотря на успехи, достигнутые в нормализации ВГД медикаментозными, лазерными или микрохирургическими методами, у 22-60% больных продолжается прогрессирование глаукомной оптической нейропатии и дальнейшее ухудшение зрительных функций [171].

Сосудистая концепция развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы объединяет несколько направлений. Рассмотрим некоторые из них. На течение первичной открытоугольной глаукомы могут оказывать существенное влияние нарушение гемодинамики, включая все уровни: центральный, региональный и органотканевой или

микроциркуляторный. Так, значимые изменения в состоянии церебральных и внечерепных каротидных артерий, диагностированы уже при I-II стадии глаукомы [51, 138, 201, 420]. Л.Н. Марченко с соавт. изучали брахиоцефальную гемодинамику у больных ПОУГ и отметили выраженные изменения скоростных показателей кровотока в бассейне базилярной и внутренней сонной артерий, т. е. в магистральных сосудах, принимающих участие в кровоснабжении зрительного анализатора [154]. Е.Э. Луцевич с соавт. при изучении венозного краниального и брахиоцефального кровотока у пациентов с глаукомой выявили нарушение венозного кровотока у 67% пациентов на разных анатомических уровнях: орбитальном, краниальном, брахиоцефальном [143].

Используя неинвазивные методы исследования (дуплексное сканирование) выявлено, что гемодинамические изменения при первичной открытоугольной глаукоме происходят в первую очередь на уровне задних коротких цилиарных артерий, затем распространяются на глазничную артерию и в меньшей мере затрагивают центральную артерию сетчатки. Для первичной открытоугольной глаукомы характерным является возрастание скорости кровотока по ЗКЦА, ЦАС, ГА, а затем рост периферического сопротивления и снижение скорости кровотока по сосудам [50, 258]. В.Н. Алексеев с соавт. отметили дефицит кровоснабжения в артериолярно-капиллярной сети внутренних оболочек глаза у больных глаукомой [12]. И более значимые изменения фиксируются в сосудах со стороны глаз с большей стадией глаукомы [154]. Однако существующие методы ультразвуковой допплерографии или лазерной допплеровской флюметрии обладают рядом недостатков. Допплерография может измерять скорость кровотока, но не фактический приток крови. Измерение фактического кровотока с ультразвуковой визуализацией проблематично, поскольку диаметр исследуемого сосуда не может быть надежно оценен [185]. V. Promelle с соавт предложили использовать метод фазово-контрастного МРТ для количественной оценки перфузии, который позволяет проводить

динамическое абсолютное измерение кровотока в глубоких орбитальных и внутричерепных структурах и циркуляции ликвора в оболочках зрительного нерва, в том числе на фоне внутричерепной гипертензии и церебрального венозного тромбоза. Нарушение баланса между объемом артериального и венозного мозгового кровотока и пульсации церебрального ликвора в течение сердечного цикла способствует развитию и прогрессированию глаукомы [376].

Любые нарушения центральной или региональной гемодинамики реализуются через опосредованные изменения, происходящие на микроциркуляторном уровне [86]. По мнению авторов, суть их заключается в сужении приводящих артерий, развитии капиллярного стаза на фоне измененных реологических свойств крови и возникновении гипоксии, ведущей к гибели ганглиозных клеток сетчатки [78, 128, 245, 348, 416].

Сосудистая концепция считает центральным звеном патогенеза глаукомы нарушение кровообращения в цилиарных сосудах, артерии ophthalmica, магистральных сосудах головы и шеи [48, 50, 111, 174]. Новый неинвазивный метод исследования ретинального кровотока – ОКТ-ангиография (ОКТ-А) дает возможность определить снижение гемоперфузии перипапиллярной сетчатки уже в начальной стадии глаукомы. Полученные данные позволяют рассматривать ОКТ-А как важный метод раннего выявления глаукомы [130, 207].

Согласно современным представлениям, в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии важная роль принадлежит изменениям в сосудистом кровотоке, а именно дисфункция эндотелия, в результате чего нарушается универсальный механизм регулирования сосудистого тонуса [261, 302, 310].

«Благополучие» артерий в наибольшей степени зависит от состояния эндотелия [63, 158, 217, 304]. Пока эндотелий не поврежден, он обладает высоким антитромботическим потенциалом. В нем синтезируются ряд биологически активных субстанций, участвующих в гемостатических

реакциях, которые можно разделить на две группы - протромбогенные и атромбогенные [192]. Сосудистый эндотелий является барьером между сосудистой стенкой и плазмой крови и представляет собой высокоспециализированный, метаболически активный монослой клеток, выстилающий сосуды. Эндотелий сосудов выполняет множество функций: служит антикоагулянтным звеном между сосудистой стенкой и кровотоком, выполняет транспортную функцию, регулируя движение веществ из кровотока в ткани и обратно, контролирует сосудистый тонус, влияя на процессы вазоконстрикции и вазодилатации, участвует в тканевом ремоделировании и ангиогенезе [27, 35, 188, 302, 343].

Прогрессирующий атеросклеротический процесс способен приводить к систематической альтерации сосудистого эндотелия, что является важнейшей причиной микроциркуляторных нарушений и в дальнейшем способствует полной облитерации сосудов [10]. В ряде работ отмечено, что дисфункция эндотелия может способствовать развитию ангиоспазма и тромбоза [192, 268].

При повреждении эндотелия его антитромботические свойства трансформируются в мощный протромботический потенциал, определяющийся следующими механизмами: секрецией мощного активатора адгезии тромбоцитов к субэндотелию (коллагену) – фактора Виллебранда; продукцией стимулятора агрегации тромбоцитов циклического простаглантина – тромбоксана А2; продукцией и высвобождением тканевого тромбопластина или тканевого фактора – главного активатора основного механизма свертывания крови; продукцией ингибиторов активатора плазминогена [52, 74, 351]. Это приводит к дисбалансу между вазоконстрикторами (эндотелины) и вазодилататорами (оксид азота). Кроме того, происходит высвобождение биологически активных веществ с местным нейротоксическим действием. В подтверждение данной теории авторы зафиксировали высокую концентрацию эндотелина-1 у пациентов с прогрессирующей глаукомой [283, 431]. Известно, что эндотелин-1 и

чувствительные к нему рецепторы обнаружены в тканях глаза, и возможно, принимают участие в местной регуляции кровообращения. Эндотелин-1 присутствует в водянистой влаге и в стекловидном теле, и концентрация его возрастает у пациентов с глаукомой. Особый интерес представляют изменение содержания эндотелина-1 в водянистой влаге, взаимодействие его с оксидом азота, его роль в возникновении ишемии и влияние на гибель ганглиозных клеток сетчатки. Учитывая воздействие эндотелина-1 на зрительный нерв, предполагается возможное участие данного пептида в патогенезе глаукомы [435].

Во многих исследованиях оценивали уровень эндотелина-1 плазмы при нормотензивной глаукоме и гипертензивной глаукоме, но связь между уровнем эндотелином-1 и глаукомой оставалась спорной. В некоторых исследованиях показано, что уровень эндотелина-1 в плазме значительно повышен в группах нормотензивной [263, 332, 337, 404] и гипертензивной глаукомы [261, 263], чем в контрольной группе, в то время как другие авторы продемонстрировали, что между этими тремя группами не наблюдалось существенной разницы в показателях уровня эндотелина-1 [310, 329, 360].

По мнению авторов, дисфункция эндотелия может являться причиной глаукомы нормального давления, особенно на фоне мигрени и синдрома Рейно [22, 305].

Кроме того, у пожилых пациентов, страдающих глаукомой, эндотелиальная дисфункция более выражена и встречается чаще, чем у физиологически стареющих людей такого же возраста без глаукомы. Усиление вазоконстрикторной активности сосудистого эндотелия у пациентов с ПОУГ, вызванной дисбалансом уровня медиаторов тонуса сосудов и изменением чувствительности воспринимающих структур эндотелия к этим медиаторам может быть причиной нарастания ишемического повреждения структур глаза и, как следствие — прогрессирования глаукомно оптической нейропатии [151].

Одним из информативных методов диагностики эндотелиальной дисфункции является исследование ее интегрального маркера – фактора Виллебранда, способствующий адгезии и агрегации тромбоцитов [192]. Н.И. Курышева с соавт. исследовали уровень фактора Виллебранда и агрегации тромбоцитов при первичной открытоугольной глаукоме, и выявили повышение уровня фактора Виллебранда и повышение агрегации тромбоцитов при глаукоме повышенного давления. Кроме этого у пациентов с ПОУГ обнаружены значимые изменения системы тромбоцитарного гемостаза (повышение спонтанной агрегации тромбоцитов и индуцированной агрегации на адреналин и ристоцетин) [129].

При старении, наряду с изменениями сосудистой стенки нарушается баланс между про- и антикоагулянтами, компонентами фибринолитической системы, что, с учетом хронических заболеваний и гиподинамии, онкологических заболеваний, обусловило повышенную склонность к ишемическим сосудистым катастрофам [161, 343].

В клинической медицине существует мнение о том, что уровень тканевой гемодинамики и перфузии в значительной степени формируется состоянием реологических свойств крови и характером взаимодействия её форменных элементов с эндотелием, выстилающим кровеносные сосуды [34, 44]. Другим направлением в сосудистой концепции можно рассматривать состояние реологических свойств крови. К реологическим свойствам относятся вязкость и стабильность суспензии. Они определяют легкость ее движения – текучесть. В условиях патологии снижение текучести крови может стать первоосновой нарушений в микроциркуляторном и венозном руслах. Выраженность этих нарушений нередко определяет тяжесть состояния больного, а иногда и прогноз исхода заболевания [247].

Можно предположить, что в патогенез глаукомных изменений могут быть вовлечены различные факторы, в частности реологические свойства крови. Микрореологические свойства крови определяются: концентрацией эритроцитов в крови, которая в микрососудах значительно снижена;

деформируемостью эритроцитов, т.е. их способностью вытягиваться в длину при прохождении через капилляр; агрегацией эритроцитов, т.е. слипанием их в «монетные столбики», образующие конгломераты и неизбежно нарушающие нормальную структуру кровотока в микрососудах [30, 395].

P. Garcia-Salinas и соавт. изучали показатели вязкости крови у пациентов с глаукомой и выявили значимое повышение вязкости крови. Авторы предположили, что это может способствовать повреждению зрительного нерва при глаукоме. В то же время снижение гематокрита у больных с офтальмогипертензией, возможно, является нейропротекторным фактором, поскольку может приводить к снижению вязкости крови [291].

По данным некоторых авторов, нарушения гемореологии и фибринолиза при глаукоме нормального давления включают повышение вязкости плазмы и крови и склонность к гиперкоагуляции (в частности, гиперадгезивность тромбоцитов и увеличение времени эзуглобулинового лизиса) [279]. А повреждение тромбоцитарных клеток в процессе их склеивания (вязкий метаморфоз) вызывает высвобождение тромбоцитарных факторов свертывания, в частности тканевого тромбопластина. В свою очередь тканевой тромбопластин является причиной активации кининовой системы, оказывая тем самым дополнительное повреждающее действие на сосудистую стенку [36, 92].

B.B. Егоров с соавт. изучали изменение эритроцитарно-тромбоцитарного звена гемореологии при различном клиническом течении ПОУГ с нормализованным ВГД и выявили наличие и степень патогенетической взаимосвязи между нарушениями реологических свойств крови, состоянием регионарной гемодинамики и микроциркуляции глаза при нестабилизированной ПОУГ с нормализованным ВГД [79].

В.Н. Алексеев с соавт. изучали тромбоцитарную формулу у больных ПОУГ. Наиболее существенные микроциркуляторные расстройства отмечены при нестабилизированной ПОУГ, что проявлялось повышенной агрегационной способность и адгезивностью тромбоцитов (увеличение

содержания старых форм, форм раздражения и вакуолизированных тромбоцитов в тромбоцитарной формуле) [11].

Yi M. с соавт. обнаружили связь между изменением формы тромбоцитов и тяжестью ПОУГ, что указывает на возможность участия активации тромбоцитов в патомеханизмах ПОУГ [433].

Тем не менее, в других исследованиях не было обнаружено статистически достоверных показателей изменения коагуляционных свойств крови и гемореологии [20, 174].

В рамках сосудистой теории развития и прогрессирования глаукомы можно рассматривать изменения в системе гемостаза, поскольку в ряде случаев причиной изменений внутрисосудистой микроциркуляции является нарушение функционирования системы гемостаза, в частности, патологии сосудисто-тромбоцитарной реакции, или «первичного гемостаза» [92, 241].

В соответствии с определением основателя гематологической школы – профессора З.С. Баркагана, система гемостаза представляет собой сформировавшуюся биологическую систему, обеспечивающую, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой – предупреждение и остановку кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и быстрого тромбирования последних при повреждениях [35].

Функционирование системы гемостаза определяется состоянием трех тесно взаимодействующих между собой компонентов: стенками кровеносных сосудов (в первую очередь эндотелием и субэндотелиальными структурами); клеточными элементами крови (в первую очередь тромбоцитами); плазменными протеолитическими системами: свертывающей, противосвертывающей (в том числе фибринолитической) [34].

В физиологических условиях факторы вазодилатации и вазоконстрикции, анти- и прокоагулянтные медиаторы находятся в состоянии динамического равновесия, что определяет тромборезистентность сосудов и способствует поддержанию гемостаза [192, 344, 378]. Однако

баланс указанных веществ нарушается, когда наступает эндотелиальная дисфункция. Проводились исследования по изучению эндотелиальной дисфункции при некоторых формах офтальмопатологии: при диабетической ретинопатии, ангиопатии ретинальных сосудов сетчатки на фоне гипертонической болезни [37, 56, 165].

В исследованиях последних лет выделяется особая роль дисфункции эндотелия в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы – артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца и др., которые могут являться факторами риска сосудистой патологии глаза [18, 141, 218, 275, 307, 356].

Авторы подчеркивают, что в глазу сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов сетчатки, зрительного нерва и хориоидей, подтверждая это в экспериментальных и клинических исследованиях [305, 346, 357, 393, 407].

В зарубежной литературе есть указания о состоянии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, но они достаточно противоречивы. Так, O'Brien с соавт. исследовали особенности коагуляционного каскада и фибринолиза у пациентов с глаукомой: было выявлено повышение уровня фибриногена, фрагментов протромбина и D-димера у пациентов с ПОУГ по сравнению с группами ГНД и контроля. Но надо отметить, что в группах глаукомы было значимо больше системных сосудистых заболеваний, чем в контрольной группе, и было более высокое системное артериальное давление. Исследование показало относительную активацию коагуляционного каскада и фибринолиза у пациентов с ПОУГ и ГНД по сравнению с группой контроля, причем более выраженные изменения наблюдались в группе ПОУГ [365].

В исследованиях S.M. Drance было установлено, что у пациентов с глаукомой псевдо нормального давления отмечаются повышенная фибринолитическая активность крови и адгезия клеточных элементов [279]. Другими авторами сообщалось о положительной корреляции между

спонтанной агрегацией тромбоцитов и глаукомой псевдонормального давления. Противоположные результаты были получены С.Д. Carter с соавтор., которые проводили исследование коагуляционных тестов, уровней холестерина и липидных фракций, реологических свойств крови у пациентов с глаукомой ПНД, ПОУГ и в контрольной группе. При этом ни по одному из показателей не было выявлено значительных различий между группами [259].

Таким образом, существование противоречивых данных о роли различных направлений сосудистой концепции в развитии и прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы (например, роли нарушений тромбоцитарного гемостаза в патогенезе глаукомы) требует дальнейшего исследования и поиска возможных вариантов их коррекции для сохранения зрительных функций у пациентов с глаукомой.

В настоящее время продолжается изучение роли эндотелия в патогенезе различных заболеваний. И предлагаются методики фармакологического и немедикаментозного воздействия на функциональное состояние эндотелия, т.к. представляют значительный теоретический и практический интерес.

Наше внимание привлекли тканевой активатор плазминогена (t-PA) и его антагонист по механизму и направленности действия, препятствующий активации плазминогена в плазмин - PAI-1. t-PA, подобно фактору Виллебранда и PAI-1, секретируется постоянно, но экспрессия его эндотелиоцитами резко увеличивается при физической нагрузке, катехоламинемии, венозном полнокровии и в ряде других ситуаций [27].

Установлено, что t-PA содержится во всех структурах глазного яблока, причем основными источниками t-PA являются трабекулярная сеть, цилиарное тело и пигментный эпителий сетчатки [372]. Тем не менее, всего лишь около 10% t-PA, присутствующего в камерной влаге, находится в активном состоянии, способном трансформировать плазминоген в плазмин, остальные 90% связаны в неактивном комплексе с PAI-1 [412].

Ухудшение микроциркуляции диска зрительного нерва, связанное с тромбированием микрососудов относится к одной из причин формирования глаукомной оптической нейропатии [79]. В частности, вследствие нарастающей ишемии формируются структурные изменения тканей зрительного нерва, сопровождающиеся прогибанием решетчатой пластинки и повреждением аксонов зрительного нерва, характерных для глаукомной оптической нейропатии [172]. Предположено, что стимуляция фибринолитической активности крови может препятствовать нарушению микроциркуляции диска зрительного нерва и явиться перспективным подходом в комплексной терапии первичной открытоугольной глаукомы.

Существуют различные подходы для терапевтической коррекции фибринолитической активности крови. Анализируются возможности и эффективность стимуляции фибринолиза с использованием лекарственных препаратов - стрептокиназы, проурокиназы или рекомбинантных препаратов, созданных по подобию природного t-PA [155].

Так, рассматривается положительное влияние на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп. Их действие можно объяснить следующими механизмами: прямое воздействие на рецепторы сосудистого эндотелия; влияние на активность эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS); восполнение дефицита эндотелиальных факторов; предотвращение действия медиаторов, вызывающих дисфункцию эндотелия; опосредованный эффект через влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [58].

Авторами установлена важная роль рыбьего жира в профилактике прогрессирования атеросклероза и улучшения функции эндотелия [265]. Действие его обусловлено антиоксидантной активностью витамина А (ретинола), в большом количестве содержащегося в рыбьем жире, а также в нормализации липидного спектра крови вследствие повышения содержания липопротеидов высокой плотности и снижения липопротеидов низкой плотности.

Флавоноиды, содержащиеся как в чёрном, так и зелёном чае, обладающие антиоксидантным действием, способны улучшать эндотелиальную дисфункцию за счёт снижения явлений оксидативного стресса. Так, N. Nagaya et al. показали, что употребление курильщиками зелёного чая приводит к восстановлению нарушенной эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, а M.E. Widlansky et al. проиллюстрировали положительное влияние чёрного чая на функциональное состояния эндотелия у больных ишемической болезнью легких [359, 424].

Отмечен положительный эффект умеренной физической нагрузки на состояние вазорегулирующей функции эндотелия, объясняемый увеличением фракции липопротеидов высокой плотности, обладающей антиатерогенным действием [421]. В результате было предложено рекомендовать больным выполнение динамических физических нагрузок в качестве обязательного компонента лечебных мероприятий.

Данные по влиянию на функцию эндотелия препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, достаточно противоречивы. Так, одни авторы предлагают использовать Витамин С для уменьшения оксидативного стресса за счёт торможения процессов перекисного окисления липопротеидов низкой плотности и повышения экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота должен улучшать показатели функции эндотелия [383]. По мнению других авторов применение в течение месяца относительно высоких доз витаминов С, Е и L-каротина привело к снижению уровня окисленных липопротеидов низкой плотности, но показатели эндотелий-зависимой вазодилатации не улучшились [296].

Мнение ученых разошлись во мнении и на влияние статинов на состояние эндотелия. В ряде работ продемонстрировано их благоприятное влияние на систему гемостаза, снижение показателей агрегации тромбоцитов, а также активация системы фибринолиза [315], обладание антипролиферативным эффектом на гладкомышечные элементы сосудистой стенки, противовоспалительным и иммунодепрессивными эффектами и

способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки [250, 413]. Но ряд авторов рассматривает прием статинов, как фактор риска в развитии глаукомы. При этом риск развития ПОУГ зависит от дозы и длительности приема статинов – при увеличении дозы (более 120 условных суточных доз в год) значительно увеличивается заболеваемость ПОУГ [264].

Т.Н. Малишевская с соавт. предлагают использовать Танакан на фоне комплексного лечения пациентов с глаукомой с сопутствующей кардиологической и неврологической патологией. В результате авторы отметили улучшение показателей регионального и магистрального кровотока, реактивности сосудистого эндотелия и уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции. [152].

Из нефармакологических методов воздействия на дисфункцию эндотелия можно отнести перемежающуюся пневматическую компрессию (ППК), первые упоминания которой относятся к 1835 году, которую использовали при лечении холеры [269]. Пневмокомпрессию используют как метод профилактики венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии [381, 387]. Показано, что данный метод воздействия приводит к усилению секреции эндотелием кровеносных сосудов t-PA и, следовательно, к активации фибринолитических реакций в крови [253]. Стандартизованным вариантом такого воздействия рассматривается перемежающаяся пневматическая компрессия (ППК), которая широко используется для интра- и послеоперационной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в хирургии и неврологии [303, 389].

ППК представляет собой аппаратный метод механического воздействия, основанный на перемещении крови, лимфы и межклеточной жидкости под действием внешнего сдавливания мягких тканей какой-либо части тела [156]. Показано, что в результате такого воздействия увеличивается скорость и объём кровотока, уменьшается лимфостаз, предотвращается дилатация вен, снижается риск возникновения сосудистых «микротрещин» и обнажения субэндотелиального коллагена, уменьшается

агрегации тромбоцитов и лейкоцитов и, наконец, усиливается фибринолитическая активность крови [347].

С учетом современных представлений в литературе описаны несколько эффектов применения ППК [162]. Одним из эффектов является гемодинамический эффект, который проявляется в виде вазодилатации и антиагрегантного действия: при ППК наблюдается увеличение уровня оксида азота (NO) в кровотоке в результате активации эндотелиальной синтазы NO [236, 274]. Увеличение в кровотоке NO связывают также с регуляцией микроциркуляторного звена системы гемостаза [17, 257].

Профибринолитические эффекты при ППК связаны с изменением уровня и соотношения тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибиторами активатора плазминогена (PAI-I), которые являются важной составляющей в регуляции баланса между коагуляцией и фибринолизом [161, 162].

Лимфодренажный эффект связан с механическим воздействием: последовательное сдавление тканей от периферии к центру вытесняет застойную лимфу из межтканевого пространства и микроциркуляторного русла назад — в лимфатические сосуды, увеличивая лимфоток по сохраненным путям, и удаляет отечную жидкость из мягких тканей [436]. Систематический обзор, включающий 2306 пациентов с лимфедемой, подтвердил эффективность применения ППК в 86,6% случаев [285].

Нефармакологическая стимуляция фибринолитических реакций в результате применения перемежающейся пневматической компрессии может иметь значение при поиске средств терапевтического воздействия для коррекции патологических состояний, сопровождающихся гипофибринолизом [161].

1.3 Изучение приверженности и качества жизни больных пожилого и старческого возраста с ПОУГ

Эффективность проводимой лекарственной терапии во многом определяется тем, в какой степени пациент следует предписанным рекомендациям, или иными словами приверженностью пациента лечению. Участники совещания ВОЗ, посвященного проблеме приверженности, приняли определение приверженности к длительной терапии как степень, в которой поведение человека – прием препарата, соблюдение диеты и (или) изменение стиля жизни – соответствует рекомендациям медицинского специалиста, согласованного с пациентом [428]

Проблема недостаточной приверженности терапии является одной из актуальных проблем современной медицины [77, 83, 193, 260, 276, 369]. По данным ВОЗ более 50% больных с хроническими заболеваниями не выполняют рекомендации врача [428].

Очевидно, что несоблюдение предписанного лечения влечет за собой прогрессирование заболевания, вплоть до инвалидизации, и значительное снижение качества жизни. Недооценка врачами этого фактора приводит к тому, что неверно интерпретируются причины ухудшения состояния пациента, проводится частая смена препаратов в поисках более «эффективного», что в свою очередь, может вызвать у больного недоверие к компетентности врача и утрату веры в успех лечения [115].

По результатам российских исследований установлено, что 65,2% пациентов, страдающих первичной открытоугольной глаукомой, используют назначенные препараты нерегулярно [9, 150]. По данным зарубежных исследований от 34% до 47% пациентов с глаукомой признались, что они не соблюдают назначения врачей, а по некоторым данным до 80% [249, 366]. С другой стороны, 90% врачей уверены, что их пациенты выполняют все, как положено [394, 402].

В литературе отражены различные факторы недостаточной приверженности: забывчивость, занятость и халатность; недостаток информации о заболевании, низкий уровень образования, доходов и старческий возраст [101, 148, 183, 232, 364, 400]; факторы, связанные с

проводимой терапией: сложный режим приема препаратов, их количество [249, 373, 382, 408], длительность лечения, количество инстилляций [139, 150, 373], скорость достижения эффекта, побочные эффекты препарата [249, 375].

Приверженность к лечению является динамическим показателем, и в процессе лечения, особенно начиная с 6—8-го месяцев, приверженность даже самых дисциплинированных пациентов нередко ухудшается, что главным образом связано с развитием побочных эффектов [256, 373].

И зарубежные, и российские авторы указывают, что от 10,7% до 36% пациентов отмечают физические трудности при закапывании: трудно поднять руку вверх, запрокинуть голову, сжать флакон так, чтобы выдавить каплю, они не видят пипетку, не видят, тот ли это флакон или другой, и так далее [67], а 7,6% пациентов признались, что никогда не закапывают глазные капли самостоятельно [8]. На наличие психологических особенностей у больных ПОУГ и их отрицательное влияние на течение заболевания указывают многие авторы [47, 112, 213, 227, 230, 233]. Кроме того, параллельное употребление более чем одного препарата со сходными побочными эффектами может увеличить опасность развития или тяжесть побочных эффектов [385].

Ряд исследователей отмечают проблемы в профессиональном портрете врача-офтальмолога поликлинического звена (возрастной диапазон работающих, перегрузки на приеме, низкая оплата труда, отсутствие стимулов для профессионального роста) [150]. С.Ю. Казанова и В.В. Страхов рассматривают проблему комплайнса с другой стороны – комплаенс врача, т.е. соблюдение лечащим врачом стандартов диспансерного наблюдения, качество выполнения этих стандартов, грамотность и компетентность в вопросах глаукомы подчеркивая, что низкое качество диспансерного наблюдения, даже при хорошем комплаенсе со стороны больного, может привести в течение нескольких лет к слепоте, инвалидности по зрению, потере трудоспособности и возможности самообслуживания [101].

А.Л. Онищенко с соавт. представили в своем исследовании проблему врачебной инертности в практике офтальмолога. Это может быть причиной отсутствия мотивации врача к совершению каких-либо действий при очередном визите пациента, направленных на интенсификацию лечения. Та, почти 54% врачей ответили, что они опасаются назначать несколько препаратов, что ограничивает их желание усилить терапию. Экономический барьер для врачей стал существенным фактором, так как 35% офтальмологов считают стоимость терапии в 300–500 рублей в месяц достаточно большой, чтобы считать необходимым согласовывать ее с пациентом. Вероятно, это может приводить к тому, что второй и третий препараты будут назначаться врачами менее охотно в связи с повышением стоимости лечения [182].

Синдром профессионального выгорания у врачей проявляется в снижении заинтересованности в работе, большей затрате времени на постановку диагноза. Профессионально усталые врачи могут ставить неправильный диагноз, назначать неправильные методы лечения [110, 210, 397].

Кроме того, 17% больных ПОУГ отметили, что у врача имелось формальное отношение к пациенту [183]. По мнению В.В. Подыниногина с соавт. с одной стороны, врач недостаточно четко и полно объясняет пациенту важность наблюдения и лечения хронического заболевания – глаукома, с другой — пациент сам проявляет халатность по отношению к своему здоровью [194].

Отдельно заслуживают внимания факторы, связанные с пациентом: знания пациента о заболевании [7, 84, 94, 286], мотивация к лечению, ожидания пациента от лечения, забывчивость, непонимание инструкций врача, страх побочных эффектов, привыкания к терапии, недооценка необходимости лечения [8, 68], предыдущий опыт лечения.

Пациенты с глаукомой часто недооценивают свое состояние до тех пор, пока не становится слишком поздно [239].

Факт установления диагноза глаукомы предполагает пожизненное диспансерное наблюдение и лечение пациентов [169]. На этом этапе взаимоотношения между врачом и пациентом должны стать партнерством, которое использует возможности обоих участников [89]. Характер приверженности к лечению является индивидуальным качеством каждого конкретного пациента. Поэтому важно знать основные сведения о пациенте, с которым предстоит общаться в процессе оказания ему лечебно-профилактических мероприятий, его «портрет», который можно сформировать в ходе медико-социологического исследования. Это поможет врачу выработать правильную тактику общения с пациентом в ходе лечения, и сформировать у пациента приверженность к лечению. Знания пациента о своем заболевании, полученные от врача, мотивация к лечению, уверенность в себе и в своих силах, готовность принять на себя часть ответственности в борьбе с заболеванием также оказывают комплексное воздействие на приверженность к лечению.

В связи с этим возникает важнейшая задача – обучение больных методам контроля за заболеванием и привлечение их к участию в терапевтическом процессе [145, 168, 225]. Учитывая тот факт, что глаукома является на сегодняшний день хроническим неизлечимым заболеванием, то смело можно говорить о необходимости пожизненного обучения пациентов.

Можно отметить несколько международных исследований на примере сахарного диабета, которые убедительно продемонстрировали, что обучение больных основным принципам управления своим заболеванием улучшает компенсацию углеводного обмена [277, 280, 309, 427], психологическое состояние пациентов [297, 388], повышает качество их жизни [321], уровень знаний и представлений о сахарном диабете [287, 325, 352, 417] и экономическую эффективность лечения [70].

Многие авторы одним из критериев эффективности терапевтического обучения пациентов считают наличие позитивной динамики в эмоциональном статусе больных [60, 103, 159, 186].

Терапевтическое обучение – это комплекс мер, направленных на подготовку людей пожилого и старческого возраста в области сохранения и укрепления собственного здоровья. Известно, что в пожилом возрасте имеется ряд отличий, по сравнению с предшествующими возрастными периодами, течения заболеваний, медикаментозного лечения, профилактики обострения патологии и прочее [405]. В этой связи очень важно для обеспечения адекватной курации человека пожилого и старческого возраста информировать его обо всех этих особенностях. При этом надо понимать, что по причине наличия у пожилых людей когнитивных нарушений, возрастного снижения скорости мыслительных процессов, трудности запоминания новой информации, подобного рода программы терапевтического обучения должны иметь принципиальные отличия от таковых в среднем возрасте [415].

Наиболее широко распространенным является терапевтическое обучение путем распространения среди пациентов санитарно-просветительной литературы, буклетов, журналов и т.д. [71]. Необходимость такого рода деятельности не вызывает сомнений, встречает хороший отклик среди практикующих врачей и среди пациентов. Все более широкое развитие в стране получает такая форма терапевтического обучения как школы здоровья для больных [14, 228]. Ряд исследователей полагает, что обучение пациентов повышает информированность больных, но не ведет к реализации полученных знаний на практике [114, 191, 281]. Другая точка зрения свидетельствует о том, что обучение пациентов способствует осознанному выполнению врачебных рекомендаций [422].

Таким образом, терапевтическое обучение больных сегодня – это важный и обязательный элемент профилактики, безопасного и эффективного лечения многих хронических заболеваний, в том числе глаукомы, который должен быть интегрирован в алгоритмы ведения пациентов с различными состояниями с целью улучшения клинических показателей и психолого-эмоционального состояния, а также повышения качества их жизни.

Эффективное лечения с точки зрения больных — это улучшение самочувствия, уменьшение симптомов заболевания и повышение качества жизни. Но если у пациентов бессимптомное течение заболевания и их самочувствие лучше без лекарств, то они могут отказаться от приема препаратов [364].

В клинической практике врач отвечает за ведение пациента и эффективность предложенного для пациента лечения. Однако оценка показателей качества жизни (КЖ) с позиций врача и пациента может различаться. Так, по мнению врачей, гипотензивная терапия при АГ приводит к 100% улучшению самочувствия больных. Опрос же пациентов свидетельствует, что улучшение наблюдают лишь 10% из них, а около 50% отмечает ухудшение самочувствия. Реальность, основанная на оценке КЖ, говорит о том, что улучшение происходит лишь у 23% больных, в остальных случаях наблюдается ухудшение самочувствия [97, 316].

Изучение КЖ — важная сторона лечебного процесса. Улучшение КЖ мотивирует больных к приему лекарственных средств.

В контексте вышесказанного термин «качество жизни» приобретает особую актуальность и используется в формировании гуманистической социальной политики и решении её проблем в связи с необходимостью адаптации человека к изменившимся условиям существования при старении, появлении и прогрессировании заболеваний, свойственных старости [69, 199].

Качество жизни и здоровье человека имеют тесную и прямую связь, поэтому изучение параметров качества жизни позволит определить эффективность и качество оказываемой медицинской помощи [175].

Важно понимать, что измерение качества жизни не дает данных о тяжести заболевания, а информирует врача о том, как пациент его переносит. Так, при некоторых длительно существующих хронических заболеваниях пациенты вследствие адаптации к ним перестают их замечать [14, 66]; иногда субъективная оценка своего состояния бывает более значимой для человека,

чем само здоровье [14, 142]; нередко, когда пациенты, впервые столкнувшись с болезнью, могут кардинально изменить свои привычки и интересы, несмотря на то, что болезнь не связана напрямую с введением большого числа ограничений [49]. Поэтому качество жизни следует оценивать в динамике [439]. Именно по изменениям показателей качества жизни, изученным в различные временные периоды, можно судить об успехе и эффективности проведенной терапии [440].

В настоящее время в практической офтальмологии представлено несколько специфических опросников, предназначенных для оценки качества жизни с различной офтальмологической патологией [97, 134, 439].

В середине 90-х годов учеными Национального Института Глаза (National Eye Institute, США) был разработан опросник NEI-VFQ, состоящий из 51 вопроса, который оценивает состояние по 13 различным показателям: общее здоровье, общий показатель состояния зрительных функций, глазная боль, зрение вдали и зрение вблизи, периферическое зрение, цветовое зрение, вождение автомобиля, участие в общественной жизни, психическое здоровье в связи с изменением зрения, ожидаемые изменения в состоянии зрительных функций, ограничения в привычной деятельности и степень зависимости от окружающих в связи с состоянием зрительных функций. Впоследствии были представлены его сокращенные варианты (в виде 25 и 39 вопросов). Данный опросник использовали для изучения качества жизни пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, пролиферативной диабетической ретинопатией, ретинитами различной этиологии, глаукомой, катарактой, синдрома сухого глаза и т.д. [90, 316, 331, 440].

Опросник «VF-14» («Visual Function») состоит из вопросов, касающихся 14 видов повседневной деятельности: чтения мелкого шрифта, чтения шрифта обычной величины, чтения газеты или книги, узнавания других людей, дорожных знаков и указателей, шитья, заполнения квитанции, возможности играть в настольные игры, заниматься спортом, самостоятельно готовить пищу, а также просмотра телевизионных передач, вождения

автомобиля в условиях нормальной и сниженной освещенности. Этот опросник активно используется у пациентов с катарактой, глаукомой, патологией сетчатки и роговицы [244, 251, 322].

Разработанный оригинальный опросник AS-20 для изучения качества жизни при косоглазии состоит из двух частей: «психосоциальной» и «функциональной», может улавливать эмоциональные изменения пациентов, которые со временем меняются [419].

Для исследования качества жизни до и после оперативного лечения катаракты у пожилых пациентов с диабетической ретинопатией была разработана анкета CLVQOL (Low Vision Quality of Life). Это проспективное исследование показало, что можно ожидать улучшения остроты зрения у большинства пациентов, а также увеличить уровень психологической адаптации еще больше [440]

Таким образом, результаты исследования качества жизни у лиц пожилого и старческого возраста представляет существенный интерес, поскольку позволяет оценить субъективное восприятие определенной ситуации и помогает обнаружить возможные механизмы ее повышения.

1.4 Фармакогенетические исследования при глаукоме

ПОУГ относится к группе заболеваний с наследственной предрасположенностью, развитие которых определяется взаимодействием определенных наследственных и средовых факторов [45]. По данным различных авторов доля случаев первичной открытоугольной глаукомы генетически обусловлена и составляет от 21 до 50% [24, 43, 255, 391, 398].

На сегодняшний день достаточно хорошо изучены молекулярно-генетические основы развития ПОУГ. В настоящее время найдено около 25 генов, вызывающих заболевание или связанных с ним [21, 215, 290].

Описаны мутации в гене MYOC/TIGR (GLC1A, 1q24.3-q25.2), определяющего синтез белка миоцилина [423, 437]; OPTN (GLC1 E, 10 p14-p15), детерминирующего образование оптиневрина [200, 379, 430], WDR36

(GLC1G, 5q22.1) и NTF4 (GLC1O, 19q13.33), кодирующий белок нейротрофин 4 [289, 308]. Наличие мутантных аллелей по этим генам определяет риск развития ПОУГ, равный 60-100%.

Но спектр мутаций в генах, связанных с развитием глаукомы, является этнически и популяционно специфичным, что делает невозможным в целях диагностики опираться на данные, полученные в других странах и регионах [20, 219, 248, 355].

В клинической практике врач сталкивается с разными осложнениями лекарственной терапии. Это может быть: повышенная чувствительность индивида к лекарству, как это бывает в случаях передозировки лекарства, хотя больному назначается доза, соответствующая его возрасту и полу; полная толерантность больного к лекарству, даже несмотря на увеличение дозы, а также парадоксальные реакции на лекарство, включающими совсем другие типы осложнений, чем это следовало бы ожидать, исходя из механизмов действия лекарства [109]. При введении стандартной дозы лекарства его концентрация в крови у некоторых лиц через определённый промежуток времени оказывается ниже оптимальной, а у других пациентов может достигать токсического уровня [221]. Именно генетические особенности зачастую являются причиной нежелательных лекарственных реакций организма человека на лекарственное средство [120].

По данным авторов от 50% до 90% неблагоприятных фармакологических ответов определяется генетическими особенностями пациентов [32, 144].

В клинической медицине существует стандартизованный подход на основе доказательной медицины (протоколы, стандарты, клинические рекомендации), но в реальной жизни эффективность и переносимость одних и тех же лекарственных средств у различных больных неодинаковы. Фармакокинетические и фармакодинамические процессы находятся под генетическим контролем.

Фармакогенетическое тестирование – это выявление полиморфизмов в генах, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Фармакогенетика позволила выяснить причину неэффективности лекарственной терапии для отдельных групп людей, не отвечающих на лечение или проявляющих неадекватный ответ на стандартную дозировку лекарственного средства [209, 223].

Таким образом, цель фармакогенетики состоит в том, чтобы предсказать генетическую реакцию пациента на конкретное лекарственное средство, как средство обеспечения наилучшего возможного медицинского лечения. Прогнозируя лекарственную реакцию индивидуума, можно будет увеличить успех терапии и снизить частоту неблагоприятных побочных эффектов [104, 221, 401].

Индивидуальный фармакологический ответ на лекарство зависит от многих факторов: в 50% случаев – это генетические особенности пациента, а в 50% случаев - это совокупность факторов, которые включают возраст, сопутствующие заболевания, особенно печени и почек, тяжесть течения основного заболевания, совместно применяемые лекарственные средства и биологически активные добавки, особенности питания, вредные привычки [57].

Лекарственные средства - химические соединения, поступающие в организм, подвергаются метаболизму посредством ферментных систем биотрансформации. Наследственно обусловленная активность этих ферментов предопределяет характер протекания процесса обезвреживания токсичных соединений и их метаболитов [117]. Различают две фазы биотрансформации лекарственных средств. В первой фазе при участии специальных ферментов происходит процесс гидроксилирования, окисления, восстановления или гидролиза. Многие липофильные соединения подвергаются окислению в печени под влиянием микросомальной системы ферментов. Основными компонентами этой системы являются цитохромы P450, которые катализируют монооксигеназную реакцию [105, 160]. Во

второй фазе биотрансформации лекарственные средства или их метаболиты соединяются с одной, растворимой в воде, молекулой (глутатионом, сульфатом, глюкуронидами), и утрачивают биологическую активность. В результате образуются растворимые в воде конъюгаты, которые выводятся почками или с желчью [160].

В результате полиморфизма индивидуум может обладать как повышенной, так и пониженной способностью к биотрансформации, в связи с чем, носитель аллельного гена может нестандартно реагировать на терапевтические дозы лекарственного средства. При этом возможно развитие побочных эффектов, обусловленных как низкой действующей концентрацией лекарства (быстрый тип метаболизма, отсутствие желаемого эффекта), так и его передозировкой (медленный тип метаболизма). Кроме того, биотрансформация лекарственных средств в организме находится в зависимости от возраста, пола, окружающей среды, характера питания, заболеваний [32, 221, 254].

Ферменты семейства цитохрома P450 осуществляют окислительную биотрансформацию лекарственных препаратов и ряда других эндогенных биоорганических веществ и, таким образом, выполняющих дезинтоксикационную функцию. Все изоформы цитохрома P-450 объединены в семейства CYP1, CYP2, CYP3. Внутри семейств выделены подсемейства А, В, С, Д, Е. В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером. Например, CYP2C19 — наименование 19-го по порядку цитохрома подсемейства «С», семейства «2». Всего существует около 250 различных видов цитохрома P-450, из них примерно 50 — в организме человека и только шесть из них (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) имеют отношение к метаболизму лекарств [109, 306, 368].

На активность цитохромов P-450 оказывает влияние множество факторов — курение, алкоголь, возраст, генетика, питание, болезни. Эти факторы отвечают за формирование индивидуальных особенностей работы

ферментов Р-450 и определяют эффекты лекарственного взаимодействия у конкретного пациента [429].

Изучен вклад различных изоферментов цитохрома Р-450 в метаболизм лекарственных средств: CYP3A4; CYP2D6 (β -адреноблокаторов, антидепрессантов) [118, 205, 240, 362, 392], CYP2C9 (НПВС, антагонисты витамина К, антагонисты ангиотензиновых рецепторов (лозартан)) [72, 163], CYP 2C19 (антиагреганты (клопидогрел), ингибиторы протонной помпы) [157].

В настоящее время изучается влияние фармакогенетических факторов на эффективность и безопасность применения β -адреноблокаторов в практической медицине, которые активно используются в офтальмологической и кардиологической практике [16, 140, 240, 266, 345]. Известно, что на фармакокинетику β -адреноблокаторов влияют полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры данных лекарственных средств, тогда как на фармакодинамику β -адреноблокаторов могут влиять изменения в генах, отвечающих за синтез молекул-мишеней для этой группы лекарственных средств – β -адренорецепторов [240, 358].

Скорость биотрансформации β -адреноблокаторов генетически детерминирована, и это связано с полиморфизмом гена CYP2D6 [406]. Ферментативная активность данного фермента зависит от полиморфизма этого гена. Согласно ферментативной активности людей можно разделить на четыре группы (фенотипа): «медленные», «средние», «быстрые» и «ультрабыстрые» метаболизаторы. По данным R.H. Levy у «медленных» метаболизаторов замедлен метаболизм метопролола [335].

В исследованиях отмечено, что пациенты, у которых на фоне приема метапролола отмечены побочные эффекты, распространенность генотипа, ассоциированного с медленной скоростью метаболизма, почти в 5 раз выше по сравнению с группой без побочных эффектов, концентрация препарата в плазме крови – в 3 раза выше по отношению к промежуточной скорости

метаболизма, а самый быстрый метаболизм сочетается с минимальным уровнем метопролола [377, 429].

Т.е. для лиц со сниженной активностью CYP2D6 требуется подбор индивидуальных, более низких доз препаратов, так как применение стандартной дозировки может приводить к избыточному накоплению препарата в организме и развитию побочных явлений [119].

При изучении системной биодоступности офтальмологический тимолол сравнили с его внутривенным введением из-за отсутствия эффекта первого прохождения через печень. Системная биодоступность глазной капли составляла 78,0%, при оральном применении биодоступность была равна 60% [222, 326].

Таким образом, фармакогенетическое тестирование требует дальнейшего изучения для обеспечения персонализированного подхода к терапии пациентов с ПОУГ.

1.5 Тактика ведения больных с первичной открытоугольной глаукомой

В настоящее время основным направлением в лечении глаукомы является нормализация офтальмотонуса, и уже на фоне нормализованного ВГД проводится коррекция метаболических и гемодинамических расстройств, способствующих развитию и прогрессированию глаукомной оптической нейропатии [169, 409].

Для снижения ВГД в арсенале врача офтальмолога имеется целый ряд лекарственных средств [169, 342]. Выбор препарата определяется, главным образом, его способностью эффективно снижать офтальмотонус. При этом уровень его снижения – это индивидуальный показатель, который находится в диапазоне от 20% до 40% от исходного ВГД в зависимости от стадии глаукомного процесса, наличия и степени выраженности факторов риска, возраста пациента [169, 313]. Учитывая хронический характер глаукомы и пожилой возраст пациентов, имеющих сопутствующие заболевания, особую

роль приобретают вопросы безопасности при подборе медикаментозного режима и своевременной коррекции проводимой терапии в случае выявления признаков недостаточной компенсации офтальмotonуса или отрицательной динамики функциональных показателей.

Доступность местных инстилляций для системной абсорбции, минуя прохождение лекарственного средства через печеночный барьер, может приводить к возникновению неблагоприятных системных побочных эффектов [361, 371, 386, 418]. Описаны респираторные токсические эффекты многих антиглаукомных препаратов в результате воздействия на симпатическую и парасимпатическую нервную систему пациента [278, 295, 298].

При этом побочные эффекты гипотензивных средств могут возникнуть не только после их непосредственного использования, но и позже, в течение месяца. Поэтому пациенты могут не обратить внимание на ухудшение своего состояния, не связать это с применением глазных капель.

Наиболее распространенными препаратами для снижения ВГД остаются β -адреноблокаторы [42, 93]. Это объясняется доступностью этой группы препаратов для больных глаукомой и сравнимой с другими группами гипотензивной эффективностью [61]. Основной причиной выбора этой группы лекарственных средств врачи называют их стоимость по сравнению с препаратами других групп [108] .

Но при назначении β -адреноблокаторы не всегда удается достигнуть «целевого» уровня офтальмotonуса. Так, по данным Дж.Н.Ловпаче с соавт. гипотензивный эффект тимолола 0,5% составлял 25,1% от исходного уровня через 1 мес и сохранялся с некоторой тенденцией к снижению эффективности до 21,9% через 6 мес применения препарата, но в 28% случаев в связи с недостаточной эффективностью предложенного лечения возникла необходимость усиления гипотензивного режима [137]. По результатам исследования группы «Научный авангард» было установлено, что гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов при использовании их в

монотерапии у больных с начальной стадией глаукомы ($n=47$) сохраняется на протяжении лишь $1,68\pm0,17$ года [125, 166]. Для повышения эффективности предлагаются различные системы доставки препарата тимолол [242]. Недостаточная эффективность β -адреноблокаторов может привести к необоснованному назначению дополнительных гипотензивных препаратов, которые приведут к росту полипрагмазии на фоне имеющейся коррекции соматического состояния. В условиях кадрового дефицита зачастую нет возможности регулярно контролировать уровень офтальмотонуса и функциональные показатели органа зрения у больных глаукомой пожилого и старческого возраста [15, 96].

Неоднократно в литературе поднимался вопрос о влиянии на уровень ВГД системных β -адреноблокаторов, которые зачастую назначаются интернистами для коррекции артериальной гипертензии. Одни авторы считают, что системные β -адреноблокаторы могут вызвать ночное снижение уровня артериальной перфузии крови из-за снижения АД, что ухудшает метаболизм зрительного нерва и способствует прогрессированию его глаукоматозной атрофии [229]. Другие авторы отмечают, что назначение больным с ПОУГ с сопутствующей артериальной гипертензией внутрь β -адреноблокаторов, обеспечило дополнительное снижение ВГД в сроки наблюдения до 1 года [180].

В.А. Приставка с соавт. изучали влияние препаратов, применяемые для снижения системного артериального давления, на состояние зрительных функций, гидро- и гемодинамические показатели у больных первичной глаукомой с гипертонической болезнью. При системном применении β -адреноблокатора (атенолола) у больных гипертонической болезнью было обнаружено с одной стороны, усиление систолической и диастолической скорости кровотока, снижение индекса сопротивления и систоло-диастолического коэффициента при допплерографии внутренних сонных артерий, что свидетельствовало об улучшении кровотока. С другой стороны, установлено достоверное угнетение секреции внутриглазной жидкости на

50% через 1 час после приема внутрь 25 мг атенолола [198]. Кроме β-адреноблокатора, изучалось действие и-АПФ (капотен). В.А. Приставка с соавт. рекомендуют включать в комплекс лечения больных глаукомой с гипертонической болезнью препараты и-АПФ, которые способствовали расширению границ поля зрения, уменьшению слепого пятна, улучшению гидродинамики, местной и общей гемодинамики и сохранению зрительных функций [197].

Группа препаратов β-адреноблокаторов – это единственная группа противоглаукомных препаратов, которая изучалась на предмет влияния на сердечно-сосудистую смертность у пациентов с глаукомой. В проведенном крупномасштабном исследовании не было отмечено ассоциации между применением офтальмологических β-адреноблокаторов (вне зависимости от длительности применения) и сердечно-сосудистой смертностью [270].

В.П. Еричев обозначил три причины, которые делают β-адреноблокаторы уязвимыми: нефизиологичность препаратов (снижение офтальмотонуса достигается за счет угнетения продукции внутриглазной жидкости, а отток ее практически не изменяется), тахифилаксия и возможность развития осложнений общего характера даже в тех случаях, когда препарат назначается с учетом известных противопоказаний, что крайне нежелательно для больных пожилого и старческого возраста [87].

В литературе описаны системные побочные эффекты на фоне местно назначаемых β-адреноблокаторов, особенно у пациентов старшей возрастной группы с другими сопутствующими заболеваниями, вплоть до угрожающих жизни ситуаций и требующих госпитализации [298]. Описаны нейропсихические побочные эффекты: 44% пациентов сообщили о депрессии, психозе, спутанности сознания после местного применения тимолола, отмена препарата приводила к исчезновению этих эффектов через 1-7 дней [399]. Для уменьшения системных побочных эффектов необходимо обратить внимание на офтальмогипотензивный эффект системного применения β-адреноблокаторов.

В последние годы в качестве препарата первого выбора ведущие глаукоматологи РФ предлагают использовать препараты из группы аналогов простагландинов [23, 81, 124, 136]. К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база, подтверждающая эффективность местных аналогов простагландинов как в отношении снижения ВГД, так и в отношении замедления прогрессирования потери зрительных функций у пациентов с глаукомой [95, 292, 310, 367]. Авторы подчёркивают, что при выборе препарата для конкретного пациента следует учитывать все факторы, включая возможные побочные эффекты, предпочтения пациента и стоимость препарата [243, 338]. Решение о назначении препарата обязательно должно обсуждаться с больным. Только пациент имеет право сделать окончательный выбор, а задача врача – донести объективную информацию о заболевании, современных методах лечения прогнозе. Результат беседы (возможный отказ пациента от лечения) необходимо зафиксировать в амбулаторной карте [100]. Особенno тщательно изучалась безопасность аналогов простагландинов и латанопроста, в частности. Было доказано, что латанопрост не имеет значимых системных побочных эффектов, но, как и другие препараты своей группы, может вызвать нежелательные явления со стороны глаз [23, 85].

У значительной части пациентов для достижения «целевого» уровня давления одного препарата бывает недостаточно, и режим лечения включает в себя 2 или более местных гипотензивных лекарственных средства разных классов [2, 124, 126, 179, 284]. В ряде исследований продемонстрировано, что после 5 лет использования местной гипотензивной терапии около 40% пациентов для снижения ВГД на 20% от исходного уровня нуждаются в 2-х, а еще 9% больных – в 3-х или более препаратах [123, 124].

Таким образом, необходим персонализированный подход к каждому пациенту с ПОУГ, с учетом всех факторов риска, лекарственного взаимодействия, стадии глаукомного процесса и предпочтений пациента для повышения комплаентности и качества жизни пациента, стабилизации и сохранения зрительных функций.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и методология исследования

В диссертационном исследовании использовали комбинированный дизайн, основываясь на материалах ретроспективного и проспективного когортного исследования пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, обратившихся за специализированной медицинской помощью на клиническую базу ФГБОУ ВО «Алтайский Государственный медицинский университет» Минздрава России – Алтайскую краевую офтальмологическую больницу в период с 2013 по 2018 годы (1098 человек), результатах рандомизированного контролируемого клинического исследования, проводимого в период 2018-2019 годы (70 человек). Проведение исследования одобрено Локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол №3 от 20.03.2018г.). В соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра у всех пациентов до момента включения в исследование было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Настоящее исследование по разработанной программе включало в себя 3 последовательных этапа. Дизайн исследования представлен на рис.1.

Первый этап (период 2013-2018гг.) включал четыре части:

1. Проведена комплексная оценка состояния здоровья пациентов ПОУГ разных возрастных групп: анализ коморбидной офтальмологической и соматической патологии, индекса коморбидности, распространенность гериатрических синдромов. Для изучения коморбидной патологии в исследование включены данные обследования 1098 человек, которые получали курс консервативной терапии в глаукомном отделении АКОБ. Пациенты были разделены на возрастные группы согласно рекомендациям

ВОЗ: 1 группа – 312 больных среднего возраста (45-59 лет): 42,3% (132) мужчины и 57,7% (180) – женщин; 2-я группа – 492 человека пожилого возраста (60-74 лет): 40,2% (198) мужчин и 59,8% (294) женщин; 3-я группа – 294 пациентов старческого возраста (75 лет и старше): 36,7% (108) мужчин и 63,3% (186) женщин.

Для исследования гериатрических синдромов в исследование включены данные 366 пациентов. Были сформированы 3 группы: 1 группа – 104 пациента среднего возраста (45-59 лет), из них 42,3% (44) мужчин и 57,7% (60) женщин, 2-я группа – 164 человека пожилого возраста (60-74 лет) из них – 40,2% (66) мужчин и 59,8% (98) женщин, 3-я группа – 98 пациентов старческого возраста (75 лет и старше) – 36,7% (36) мужчин и 63,3% (62) женщин. Дополнительно для анализа гериатрических синдромов в зависимости от стадии ПОУГ пациенты были разделены на две группы: первая группа имела I и II стадии и их сочетание (253 человека), вторая группа – если хотя бы на одном глазу установлена III или IV стадии, или их сочетание (113 человек).

2. Проведен анализ факторов, влияющих на формирование мотивации и приверженности к длительному лечению пациентов с ПОУГ разных возрастных групп. В анкетировании приняло участие 366 пациентов, разделенных на возрастные группы, представленные выше (см. п.1).

3. Изучена внутренняя картина болезни у геронтологических пациентов: тип отношения к болезни и основные факторы, влияющие на приверженность к лечению. На данном этапе в исследовании приняли участие 312 пациентов с ПОУГ I - IV стадий. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – 104 больных среднего возраста (45-59 лет), из них 44 мужчины (42,3%) и 60 женщин (57,7%), 2-я группа – 110 человек пожилого возраста (60-74 лет) из них – 46 мужчин (41,8%) и 64 женщины (58,2%), 3-я группа – 98 пациентов старческого возраста (75 лет и старше) – 36 мужчин (36,7%) и 62 женщины (63,3%).

4. Предложены различные модели терапевтического обучения пациентов с ПОУГ и проведена оценка их влияния на уровень мотивации, приверженность лечению и качество жизни. В исследовании участвовали 366 пациентов, разделенных на возрастные группы, представленные выше (см. п.1). В зависимости от предложенной методики каждая группа была подразделена на три подгруппы: А, В и С. Подгруппе А предложена специальная литература – памятка больным глаукомой. Подгруппе В во время пребывания в стационаре предложен структурированный лекционный курс, включающий общее понятие о глаукоме, факторах риска, принципах лечения, образе жизни и т.д. Подгруппе С предложено углубленное индивидуальное профилактическое консультирование, которое наряду с образовательным характером предусматривало активное участие пациента. Указанные модели терапевтического обучения проводились 1 раз в полгода. И через 1 и 2 года проведен анализ течения глаукомного процесса в этих подгруппах.

Второй этап, проведенный в период 2016-2018 гг. включал 4 части:

1. Проведение анализа «стартовой» терапии при впервые выявленной ПОУГ I - III стадии, оценки ее эффективности и уровня снижения офтальмотонуса. В исследование включены данные 314 человек (628 глаз). Средний возраст всех пациентов составил 63 (58;74) (здесь и далее Me; Q25; Q75) года. Среди них мужчин было 97 человек (30,9%), женщин – 217 (69,1%). Протокол исследования объединил следующие показатели: возраст, анамнез (сопутствующая соматическая патология, ее коррекция), стадии заболевания, уровень офтальмотонуса исходный, 1 месяц, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после начала гипотензивной терапии, гипотензивный медикаментозный режим и его смена.

2. Изучение эффективности и сроков достижения «целевого» уровня ВГД при комбинированной терапии на «старте» лечения больных ПОУГ. В исследование включено 111 больных (161 глаз) ПОУГ II-III в-с стадий. Средний возраст составил 68 (63;75) лет. Среди них было 49 мужчин и 62

женщины. *Отбор пациентов в исследование.* Критерии включения в исследование: больные с впервые установленным диагнозом ПОУГ II-III в-с стадий и не получавшие инстилляций гипотензивных препаратов; пациенты европеоидной расы старше 45 лет; клиническая рефракция: сфера в пределах от +6,0 до -6,0, астигматизм в пределах от +3,0 до -3,0; письменное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие офтальмопатологии, способной влиять на уровень ВГД; любое из противопоказаний к назначению применяемых в исследовании лекарственных средств, в том числе бронхоспазм, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, синусовая брадикардия, II и III степени АВ-блокады, сердечная недостаточность; пациенты, принимающие препараты, которые могут повлиять на уровень ВГД; выраженные помутнения оптических сред, делающие невозможными осмотр диска зрительного нерва (ДЗН) и выполнение оптической когерентной томографии (ОКТ). Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования.

С помощью генератора случайных чисел больные были разделены на 2 группы – основную и контрольную. В основную группу включено 52 пациента (73 глаза), в контрольную – 59 пациентов (88 глаз). Средний возраст больных в основной группе составил 65 (63,25;78) лет, в группе контроля – 67 (64;78) лет ($p>0,05$). В основной группе было 28 (53,8%) женщин и 24 (46,2%) мужчины, в контрольной — 34 (57,6%) женщины и 25 (42,4%) мужчин ($p>0,05$).

Терапию основной группы (52 пациента – 73 глаза) начинали с фиксированной комбинации аналога простагландин (АПГ) (латанопроста) и несективного β -адреноблокатора (тимолола). Следующий визит назначали еще через 2 нед. для контроля комплайенса. При обследовании через 4 нед пациентам, у которых значения ВГД не достигали «целевого» уровня, добавляли препарат из группы ингибиторов карбоангидразы (ИКА)

(инстилляции). При достижении целевого уровня ВГД пациентам назначали осмотр через 3 мес. Больным с недостижением целевого уровня ВГД рекомендовали хирургическое лечение.

У пациентов группы контроля терапию ПОУГ начинали с назначения АПГ (латанопроста). Повторный осмотр проводили через 2 нед. (для контроля комплайенса). При обследовании через 4 нед пациентам в случаях не достижения «целевого» уровня ВГД (ориентировались на уровень «целевого» давления согласно рекомендаций Национального руководства о допустимых значениях границ ВГД на разных стадиях глаукомного процесса) к лечению добавляли второй препарат — инстилляции 0,5% раствора тимолола малеата 2 раза в день. При последующих осмотрах больным, у которых значения ВГД не достигали «целевого» уровня, добавляли препарат из группы ИКА (инстилляции). При не достижении «целевого» ВГД на трех препаратах больным рекомендовали хирургическое лечение глаукомы. Контроль ВГД осуществляли через 3, 6, 9 и 12 мес после начала терапии в обеих группах. В исследовании «худшими» обозначали глаза с более продвинутой стадией глаукомы и более высоким уровнем ВГД исходно. «Лучшими» считали глаза с ПОУГ, имеющие более низкий уровень ВГД в сравнении с таковыми на парном глазу пациента. В основной группе «лучших» глаз было 21, «худших» — 52, в группе контроля «лучших» — 29, «худших» — 59 глаз.

3. Проведение анализа соматической патологии и ее коррекции у пациентов пожилого и старческого возраста с глаукомой. В исследование были включены 256 пациентов (516 глаза) с впервые выявленной ПОУГ I - III стадии, мужчин было 78 человек (30,5%), женщин – 178(69,5%). Средний возраст всех пациентов составил 64 (63;71,75) года; у мужчин – 65(63;72), у женщин – 64 (62;71) года. *Отбор пациентов в исследование.* Критерии включения: пациенты с впервые выявленной ПОУГ I, II и III стадии заболевания, диагноз верифицирован в соответствии с Национальным руководством по глаукоме [169]. Возраст пациентов от 45 до 89 лет (средний,

пожилой и старческий возраст по классификации Всемирной организации здравоохранения от 2012г.), клиническая рефракция в пределах $\pm 3,0\text{Д}$ и астигматизм до $\pm 1,5\text{Д}$, режим местной гипотензивной терапии – любой. Критерии исключения: пациенты с любой другой формой и стадией первичной и вторичной глаукомы, указанной выше; протоколы исследования включали неполный набор результатов, оперативное офтальмологическое лечение в анамнезе, травмы и заболевания органа зрения, затрудняющие проведение тонометрии по Маклакову, а также общие заболевания, которые могли бы повлиять на интерпретацию данных тонометрии.

4. Изучение офтальмогипотензивного эффекта при назначении системных β -адреноблокаторов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. В отдельную группу были отобраны 38 пациентов первичной открытоугольной глаукомой II-III стадий ($n=31$ и $n=45$ - количество глаз соответственно стадиям), которые в зависимости от стадии получали инстилляции препаратов группы аналогов простагландинов и/или ингибиторы карбоангидразы. Среди них были 29 женщин и 9 мужчин. Средний возраст пациентов: мужчин – 71 (69,5;72,5) год, женщин 71 (64;77) год. ($p>0,05$). Для коррекции артериальной гипертензии они получали препараты из группы селективных β -адреноблокаторов (метопролол, бисопролол или небивалол) или эти препараты рекомендовали применять в качестве дополнительного препарата к исходной терапии (ИАПФ, ТД, АРА). После начала приема внутрь селективных β -адреноблокаторов (метопролол, бисопролол или небивалол) проводилось повторное офтальмологическое обследование больных и осмотр терапевта в сроки через 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, через 12 месяцев.

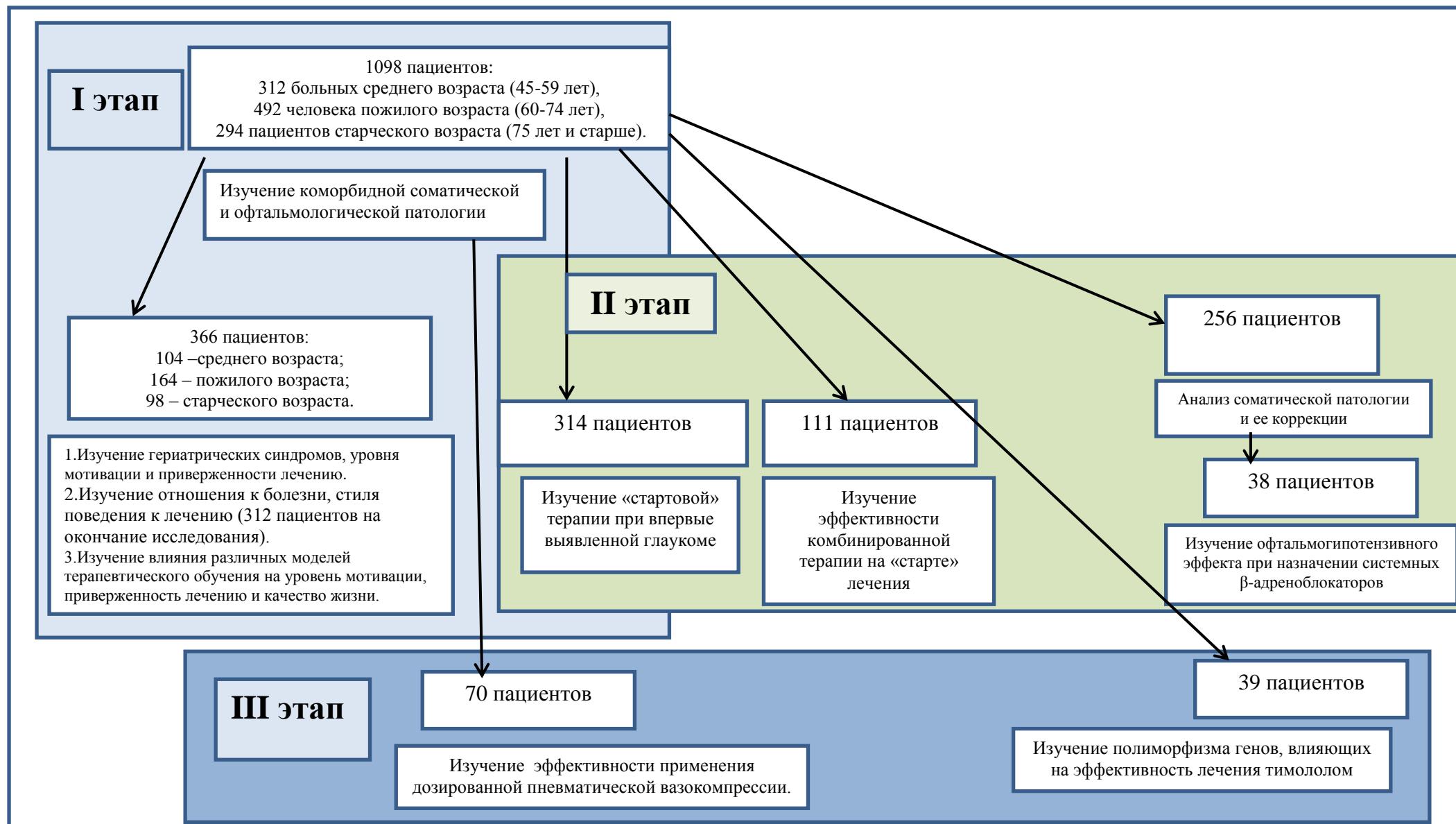


Рис. 1. Дизайн исследования.

Третий этап (период 2018-2019гг.) включал:

1. Изучение полиморфизмов генов, влияющих на эффективность лечения тимололом малеата пациентов с ПОУГ. В исследование включены 39 пациентов (29 женщин и 10 мужчин). средний возраст 71(64;76,25): женщин – 72 (64;76,5) года и мужчин – 68 (62,5;75,5) лет ($p>0,05$), с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома» (ПОУГ), верифицированным в соответствии с Национальным руководством по глаукоме [169].

Критерии включения: пациенты с начальной, развитой или далеко зашедшей стадией ПОУГ; возраст от 45 до 89 лет (средний, пожилой, старческий); клиническая рефракция $\pm 6,0$ диоптрий и астигматизм $\pm 3,0$ диоптрий; наличие хрусталика или артифакция, информированное согласие пациентов на проведение обследования. Критерии исключения: пациенты с любой другой формой ПОУГ (ПЭС, пигментная глаукома и др.); клиническая рефракция $>6,0$ диоптрий; астигматизм $>3,0$ диоптрий; пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения, проведение тонометрии у которых могло показать результаты; онкологические заболевания; генетические заболевания; использование нестероидных противовоспалительных и стероидных препаратов в течение последнего месяца до начала исследования; декомпенсация соматических заболеваний, а также какие-либо офтальмологические операции в анамнезе (кроме ФЭК). Выполняли визометрию, рефракцию субъективным и объективным методами, исследовали цветовое зрение, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию. Уровень внутриглазного давления (ВГД) измеряли тонометром Маклакова 10 гр по стандартной методике. Назначали инстилляции 0,5% раствора тимолола 2 раза в день. Уровень ВГД измеряли до «старта» терапии (Д1) и на фоне лечения через 2 недели (для контроля комплайенса) и через 4 нед. после начала лечения (Д2). Вычисляли коэффициент снижения ВГД в процентах от исходного уровня ($\Delta\Delta$) на обоих глазах глазах – «лучшем» и «худшем» – по формуле:

$$\Delta D = \frac{D_1 - D_2}{D_1} \times 100 \%$$

«Лучшим» считали глаз пациента, на котором выявляли I или II стадию заболевания с относительно невысоким уровнем ВГД. «Худшим» считали парный глаз пациента, на котором выявляли III или IV стадию процесса с более высоким уровнем ВГД. Предположено, что «ответ» на назначение офтальмогипотензивных капель в виде снижения ВГД более информативен и генетически предопределен в ранних стадиях глаукомы («лучшие» глаза), чем в более развитых стадиях болезни («худшие» глаза), при которых наряду с генетическими факторами нарастают местные дисметаболические прессорные механизмы на уровне корнеосклеральной трабекулы, шлеммова канала, склеральных выпускников и др.

Для оценки влияния генотипа на эффективность лечения тимололом ПОУГ пациентов разделили на группы: 1 группа (неэффективное лечение) – $\Delta D < 10\%$, 2 группа (среднее по эффективности лечение) – $10\% \leq \Delta D < 20\%$, 3 группа (эффективное лечение) – $\Delta D \geq 20\%$.

2. проведение рандомизированного контролируемого клинического исследования, направленного на изучение эффективности применения дозированной пневматической вазокомпресии у пациентов с ПОУГ. В исследование были включены 70 пациентов с ПОУГ развитой стадии, которые были разделены на 2 группы: основную – 40 человек и контрольную группу - 30 человек. Средний возраст пациентов 70 (66;75) лет. Все пациенты на фоне местной гипотензивной терапии получали комплекс медикаментозной терапии, включающий эмоксипин 1%-1,0 внутримышечно; кортексин 1,0 внутримышечно; чередование тиамина 5% и пиридоксина 5% по 1,0 внутримышечно. Пациенты основной группы дополнительно получали курс дозированной пневматической вазокомпресии (ДПВК) 2 раза в неделю (всего 4 процедуры за курс). *Критерии включения:* пациенты с ПОУГ II стадии заболевания, документально подтвержденные специальными методами исследования, клиническая рефракция в пределах $\pm 3,0\text{D}$ и

астигматизм до $\pm 1,5\text{Д}$, режим местной гипотензивной терапии – любой.

Критерии исключения: пациенты с любой другой формой и стадией первичной и вторичной глаукомы, кроме указанной выше; пациенты, у которых имелись следующие состояния: перенесённый недавно тромбоз или тромбозы вен нижних конечностей в анамнезе; сердечная недостаточность; геморрагические диатезы, злокачественные опухоли, доброкачественные опухоли, склонные к росту; острый период инфекционных заболеваний; протоколы исследования включали неполный набор результатов, травмы и заболевания органа зрения, затрудняющие проведение тонометрии по Маклакову, а также общие заболевания, которые могли бы повлиять на интерпретацию данных тонометрии.

При планировании исследования выделено два направления работы:

- определить влияние дозированной пневматической вазокомпрессии на такие показатели фибринолитического потенциала как t-PA/PAI 1, а также показатели системы гемостаза;
- определить клиническую эффективность дозированной пневматической вазокомпрессии на функциональные показатели органа зрения (уровень ВГД, тонографические показатели, изменение количества скотом 1 и 2 порядка и абсолютных скотом, морфометрические показатели по ОСТ).

Всем пациентам проводился стандартный комплекс офтальмологического обследования, включающий визометрию, биомикроскопию, тонометрию по Маклакову, прямую и обратную офтальмоскопию, тонографию (Глаутест-60, Россия) (оценивали истинное ВГД (P_0), коэффициент легкости оттока (C), скорость образования внутриглазной жидкости (F), соотношение P_0/C (коэффициент Беккера)), компьютерную периметрию (периграф «Периком», Россия), оптическую когерентную томографию (RTVue-100 ОСТ (Optovue, Inc., Fremont, CA)) по стандартным протоколам для оценки толщины слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки (RNFL) по секторам и толщину ганглиозного

комплекса сетчатки (GCC) и его характеристики: объем глобальных потерь (GLV), объем фокальных потерь (FLV). Офтальмологическое исследование обеих групп проводилось при поступлении в дневной стационар и перед выпиской по окончанию программы лечения. В динамике оценивали уровень ВГД, тонографические показатели, изменение количества скотом 1 и 2 порядка и абсолютных скотом, морфометрические показатели по ОСТ.

Одновременно проводилось исследование системы гемостаза: в основной группе проводилось трижды - до первого сеанса пневматической вазокомпрессии (при поступлении в стационар), через 1 час и через 24 часа после ДПВК, а в контрольной группе дважды - до начала консервативной терапии (при поступлении в стационар) и через 24 часа. Оно включало в себя определение концентрации фибриногена (по Клауссу), активированного парциального/частичного тромбопластинового времени (АПТВ/АЧТВ) и оценку содержания D-димера с использованием наборов реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Кроме того, измеряли уровни t-PA и PAI-1 с применением тест-систем фирмы «Technoclone GmbH» (Австрия). Все исследования выполнялись на обедненной тромбоцитами плазме цитратной крови, полученной в соответствии с имеющимися рекомендациями [38].

С целью вазокомпрессионного воздействия использовали прибор «Пневмомассажер ПМ» (Россия).

2.2Характеристика региона

Алтайский край – крупный агропромышленный регион, входящий в Сибирский федеральный округ (СФО). Край расположен на юго-востоке Западной Сибири, на границе континентальной Азии, в 3419 км от Москвы. Территория края составляет 168 тыс. кв. м., по площади занимает 22-е ранговое место в Российской Федерации и 8-е место в СФО (3,31% территории СФО, 1,0% территории РФ). На севере край граничит с Новосибирской областью, на востоке – с Кемеровской областью, юго-восточная граница проходит с Республикой Алтай, на юго-западе и западе –

государственная граница с Республикой Казахстан, протяженность которой 843,6 км.

Численность населения края по данным Росстата (2012 г.) составляет 2 млн. 350 тысяч 361 человек (21-е ранговое место в РФ, 5-е ранговое место среди субъектов СФО, 12,6% населения округа, 1,7% населения России). Плотность населения – 14,3 чел./км², удельный вес городского населения – 56,4%, сельского – 43,6% (2018г.). Численность женского населения (54%) превышает численность мужского (46%).

По состоянию на 01.01.2017 г. доля лиц старше трудоспособного возраста в возрастной структуре населения края была выше, чем в среднем по РФ (на 3,3%) и СФО на (14,1%), а доля лиц трудоспособного возраста ниже, чем в среднем по РФ (на 3,9%) и СФО (на 3,4%) [216].

Особенностями региона являются: большое количество сельских районов (60 из 71 муниципального образования), значительная их удаленность от краевого центра, большая разветвленность сети первичной медико-санитарной помощи. На здоровье населения края негативное влияние оказывает ряд факторов, в том числе и специфических для нашего региона. Специфичным для края фактором, негативно влияющим на здоровье населения, является радиоактивное загрязнение окружающей среды, обусловленное серией мощных ядерных взрывов, произведенных на Семипалатинском полигоне в 50-е годы прошлого столетия. В настоящее время концентрация долгоживущих изотопов в воде не превышает допустимого уровня, но влияние этого фактора по-прежнему высоко из-за развития не столько соматических нарушений, сколько из-за «генетического эффекта», проявляющегося в последующих поколениях [146]. Так же специфическим для края, является комплекс факторов, вызывающих неблагоприятное воздействие на здоровье населения края и окружающую среду, обусловленных падением фрагментов вторых ступеней ракет-носителей, запускаемых с космодрома «Байконур». Административный центр края – город Барнаул, с численностью населения 691 тыс. человек.

Чрезвычайно разветвленное административно-территориальное деление, высокая доля сельских жителей в общей численности населения, значительное количество сел с небольшой численностью населения и низкой плотностью расселения в сельской местности диктуют необходимость содержания широкой сети медицинских организаций, оказывающих преимущественно первичную медико-санитарную помощь, и обуславливают существенные сложности в обеспечении равнодоступности специализированной медицинской помощи сельским жителям, а также организации скорой медицинской помощи на селе.

Существенное влияние на формирование демографических показателей в крае оказывает возрастная структура населения, в которой отмечается рост удельного веса старших возрастов.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Исследование гериатрических синдромов

Для исследования гериатрических синдромов была использована методика специализированного гериатрического осмотра, которая включает в себя несколько частей [99]

Первая часть – выявление степени способности к передвижению. Для выявления степени способности к передвижению мы применяли шкалу «Оценка двигательной активности у пожилых» - Functional mobility assessment in elderly patients, состоящую из 2 частей: определение общей устойчивости и параметров ходьбы. Определение двигательной активности больного очень важно, т.к. от этого показателя во многом зависит способность человека к самообслуживанию, осуществлению ухода за собой, выполнению различных действий, необходимых для нормальной жизнедеятельности, а также для независимости в повседневной жизни. Состояние общей устойчивости по данной шкале оценивается по следующим позициям: сидя, при попытке встать, устойчивость сразу после вставания в течение 5 секунд, длительность стояния в течение 1 минуты, вставание из

положения лежа, устойчивость при толчке в грудь, стояние с закрытыми глазами, поворот на 360 градусов (переступания, устойчивость), стояние на одной ноге в течение 5 секунд (правой, левой), наклоны назад, дотягивания вверх, наклон вниз, присаживания на стул. Каждой позиции соответствует от 0 до 2 баллов, при этом 0 балл свидетельствовал о грубом нарушении, 1 - умеренном, 2 балла - норма; степень нарушения устойчивости определялась по сумме баллов. Диапазон от 0 до 10 баллов соответствует о значительной степени нарушений, от 11 до 21 балла – умеренной, от 21 до 22 – легкой и 23 – 24 балла – нормальной устойчивости. Состояние походки оценивалось следующим образом: начало движения, симметричность шага, непрерывность ходьбы, длина шага (левая нога, правая нога), отклонение от линии движения, устойчивость при ходьбе, степень покачивания туловища, повороты, произвольное увеличение скорости ходьбы, высота шага (правая нога, левая нога). Каждой позиции соответствовало от 0 до 2 баллов, при этом 0 балл свидетельствовал о грубом нарушении, 1 - умеренном, 2 балла - норма; степень нарушения устойчивости определялась по сумме баллов. Степень нарушения походки оценивалась: 0 – 10 баллов – значительная степень, 11 – 13 баллов – умеренная, 14 – 15 баллов – легкая, 16 баллов – норма. По окончании опроса суммировались баллы, полученные по двум субшкалам, при этом общий суммарный балл может быть в диапазоне от 0 до 40, где 0 – 20 баллов – значительная степень нарушения общей двигательной активности, 21 – 33 балла – умеренная, 34 – 38 баллов – легкая, 39 – 40 баллов – норма.

Вторая часть специализированного гериатрического осмотра – выявление степени нарушения питания (синдрома мальнутриции). При выявлении степени нарушения питания мы применяли опросник «*Mini nutritional assessment*» (MNA), состоящий из двух частей. Первая часть позволила получить информацию о физикальных данных, изменяющихся при синдроме мальнутриции или ему сопутствующим заболеваниям: чувство аппетита на протяжении последних трех месяцев; снижение массы тела на

протяжении месяца, предшествующего опросу, состояние мобильности, наличие психологических стрессов на протяжении последних трех месяцев, наличие нейропсихических проблем (деменции), индекс массы тела (ИМТ). Вторая часть позволила дать оценку регулярности и качеству питания, факторам, которые могут влиять на пищевое поведение: условия проживания, употребление медикаментов и их количество, количество ежедневно употребляемых блюд, ориентировочное количество белковой пищи в рационе, употребление овощей, зелени, жидкости, степень самостоятельности при приеме пищи, объем живота и бедер. Оценка результатов опроса и осмотра пациентов по двум частям опросника: максимальное количество баллов – 30, норма – 24 балла и больше, наличие риска развития синдрома мальнутриции – 17 – 23,5 балла, наличие синдрома мальнутриции – меньше 17 баллов.

Третья часть специализированного гериатрического осмотра – оценка когнитивных способностей. Когнитивные способности исследуемых были оценены при помощи опросника «Мини-исследование умственного состояния» (тест мини-ментал или Mini-mental state examination), который является широко распространенной методикой для скрининга и оценки тяжести деменции. Данный опросник включает в себя оценку следующих показателей: ориентация (требуется назвать дату, местонахождение), восприятие (запоминание трех слов и их воспроизведение); внимание и счет (вычесть из 100 число 7, затем из остатка вычесть 7 и так пять раз); память (припомнить три слова из задания № 2); речь, чтение и письмо (назвать два предмета, повторить и при этом – «никаких если, но или нет», выполнение трехэтапной моторной команды); прочесть и выполнить написанное на бумаге задание «закройте глаза»; написать предложение и срисовать рисунок. Оценка результатов: максимальное количество баллов – 33, норма – 25 балла и больше, легкие нарушения когнитивной сферы – 21-24 балла, умеренные - 10-20, тяжелые - 9 и менее.

Четвертая часть специализированного гериатрического осмотра – оценка морального состояния пациента. Оценка морального статуса проводилась по опроснику «Philadelphia geriatric morale scale», позволяющего определить наличие у исследуемых удовлетворения собой, чувства, что они достигли чего-то в этой жизни, что они нужны, а также субъективного соответствия между личными потребностями и их удовлетворением со стороны внешнего мира, внутреннего примирения с неизбежным, как, например, с тем фактом, что они состарились. Оценка позиций опросника осуществлялась по пятибалльной системе, при этом более высокий балл соответствовал более плохому моральному состоянию испытуемого. Оценка результатов: максимальное количество баллов – 85, хорошее моральное состояние - менее 50 баллов, удовлетворительное – 51-67, плохое – 68 и более.

Пятая часть специализированного гериатрического осмотра – оценка степени независимости в повседневной жизни. Для оценки степени независимости больного от посторонней помощи в повседневной жизни применяли шкалу Бартела для оценки уровня бытовой активности. Шкалой удобно пользоваться как для определения изначального уровня активности пациента, так и для поведения мониторинга в целях определения эффективности реабилитации при адаптации пациента в социуме, оценки его качества жизни, необходимости ухода. Анализ уровня независимости в повседневной жизни включает себя подробный перечень вопросов, отражающих основные функции жизнеобеспечения и самоухода. Все тесты содержали простые вопросы, не вызывающие затруднений у здорового человека. Степень выполняемости больным ежедневных функций самоухода оценивается в баллах и колеблется от 0 до 20. Суммарная оценка варьирует от 0 до 100 баллов. Суммарный балл от 0 до 20 соответствует полной зависимости больного, от 21 до 60 - выраженной зависимости, от 61 до 90 - умеренной зависимости, от 91 до 99 - легкой зависимости, 100 баллов - полной независимости в повседневной деятельности.

2.3.2 Оценка приверженности терапии пациентов с глаукомой.

включающий 4 вопроса:

1. Забывали ли вы когда-либо принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, допускаете ли Вы пропуск препарата в следующий прием?

Приверженными к лечению согласно данному тесту являются больные, набравшие 4 балла, не приверженными - менее 3 баллов. Для более детальной оценки приверженности к местной гипотензивной терапии больному ПОУГ задавались уточняющие вопросы:

1. Принимаете ли Вы рекомендованный препарат?

Варианты ответов: «постоянно», «периодически», «не принимаю». При этом выяснялись причины невыполнения рекомендаций врача.

2.3.3 Изучение типа отношения к болезни

Изучение типа отношения к болезни проводилось по тестовой методике «ТОБОЛ», которая предназначена для психологической диагностики типов отношения к болезни, была разработана в Научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.И. Бехтерева [53]. Опросник состоит из следующих разделов: «самочувствие», «настроение», «сон и пробуждение ото сна», «аппетит и отношение к еде», «отношение к болезни», «отношение к лечению», «отношение к врачам и медицинскому персоналу», «отношение к родным и близким», «отношение к работе/учебе», «отношение к окружающим», «отношение к одиночеству», «отношение к будущему». Согласно опроснику выделяют следующие типы отношения к болезни: гармоничный, эргопатический, анозогнозический, тревожный,

ипохондрический, неврастенический, меланхолический, апатический, сенситивный, эгоцентрический, паранойяльный и дисфорический.

2.3.4 Изучение уровня мотивации к лечению

Для изучения уровня мотивации использовали анкету, которая содержала 16 вопросов и предусматривала оценку положительных ответов на вопросы в 0 баллов, а отрицательные - в 1 балл. Далее баллы суммировались в итоговую оценку. В ходе анализа полученных результатов все пациенты были распределены в зависимости от уровня мотивации: пациенты, которые набрали менее 4 баллов, были отнесены в группу с уровнем мотивации «выше среднего», от 5-8 баллов – в группу со «средним» уровнем, от 9 до 12 баллов – в группу с уровнем мотивации «ниже среднего», от 13 до 16 – с «низким» уровнем мотивации к лечению (см. Приложение 1).

2.3.5 Оценка стиля поведения при лечении (опросник Кранца)

В опроснике представлены различные утверждения, на которые необходимо дать ответ верно/неверно. Оценка производится в баллах: 0-3 балла – полное доверие к медицине, медицинскому персоналу, недостаточная забота о своем здоровье, пассивность в процессе лечения; 4-8 баллов – средняя степень доверия к медицине, необходимая активность в процессе лечения, разумная самостоятельность; 9-12 баллов – недоверие к медицине, повышенная критичность, противодействие сотрудничеству с медицинским персоналом (см. Приложение 2).

2.3.6 Модели терапевтического обучения для пациентов с ПОУГ различных возрастных групп

Пациентам были предложены следующие модели терапевтического обучения: специальная литература в виде памяток больным глаукомой, лекционный курс и углубленное индивидуальное профилактическое консультирование во время пребывания пациентов в стационаре. В

исследование на этом этапе было включено 366 пациентов, проходящих лечение в Алтайской краевой офтальмологической больнице. Были сформированы 3 группы: 1 группа – 104 больных среднего возраста (45-59 лет), 2-я группа – 164 человека пожилого возраста (60-74 лет), 3-я группа – 98 пациентов старческого возраста (75 лет и старше). В зависимости от предложенной методики каждая группа была подразделена на три подгруппы: А, В и С. Подгруппе А предложена специальная литература – памятка больным глаукомой. Подгруппе В во время пребывания в стационаре предложен структурированный лекционный курс, включающий общее понятие о глаукоме, факторах риска, принципах лечения, образе жизни и т.д. Подгруппе С предложено углубленное индивидуальное профилактическое консультирование, которое наряду с образовательным характером предусматривало активное участие пациента. Проведен анализ влияния различных методик обучения на изменение приверженности лечению глаукомы и качество жизни.

2.3.7 Оценка качества жизни пациентов с ПОУГ

Для оценки качества жизни пациентов с глаукомой разных возрастных групп была использована методика «Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey» (опросник SF-36). В настоящее время SF-36 считается «золотым стандартом» общих методик качества жизни, достоверность которой доказана многочисленными работами [134, 187]. Уровень качества жизни оценивался до проведения терапевтического обучения, сразу после обучения, а также через 1 и 6 месяцев после обучения.

Опросник SF-36. Результаты опроса представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Шкалы опросника:

- физическое функционирование (Physical Functioning – PF);
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP);

- интенсивность боли (Body pain – BP);
- общее состояние здоровья (General Health – GH);
- жизненная активность (Vitality – VT);
- социальное функционирование (Social Functioning – SF);
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE);
- психическое здоровье (Mental Health – MH).

Каждая шкала дает оценку одному или нескольким критериям КЖ. Шкала физического функционирования характеризует физическую активность пациента в повседневной жизни (например, переносимость физических нагрузок: поднятие тяжестей, ходьба на длительные расстояния). Шкала ролевого физического функционирования позволяет оценить степень физической активности (качественные физические возможности – затруднения при занятиях спортом, трудности с водными и гигиеническими процедурами). Шкала боли дает характеристику выраженности болевых ощущений (степень, сила боли). Шкала общего здоровья – оценка самим пациентом своего общего состояния (например, трудности при смене взгляда (вдаль, вблизи), при выполнении работы, требующей усиленного напряжения зрения). Шкала ролевого эмоционального функционирования дает характеристику психологического состояния обследованного (влияние эмоционального состояния пациента на выполнение работы). Шкала жизненной активности оценивает эмоциональное состояние пациента («жизненный тонус»). Шкала социального функционирования – влияние болезни на взаимоотношения с окружающими, с обществом (это, с одной стороны, беседы и общения, а с другой, необходимость материальных расходов при смене очков или линз). Шкала психического здоровья позволяет оценить психологическое состояние пациента.

2.3.8 Офтальмологические методы исследования

Всем больным проводился стандартный комплекс исследований, который включал: определение остроты зрения, рафракции; проводили биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию, тонометрию по Маклакову (10г) по стандартной методике (анестезия раствором проксиметакаина 0,5%), тонографию (анализатор гидро- и гемодинамики ГлауТест-60 (№ФСР2011/12686 от 22.12.2011)), компьютерную периметрию (периграф «Периком» по ТУ 9442-002-14204812-2006), оптическую когерентную томографию (ОКТ RTVue-100 (Optovue, Inc., Fremont, CA). В протоколе исследования параметров головки зрительного нерва (ONH) изучали толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) по секторам, а также измеряли толщину ганглиозного комплекса сетчатки (GCC) и его характеристики: объем глобальных потерь (GLV), объем фокальных потерь(FLV). Для оценки наличия или отсутствия синдрома «сухого» глаза определяли время разрыва слезной пленки (проба Норна), величину суммарной слезопродукции (тест Ширмера), индекс патологии поверхности глаза (OSDI – Ocular Surface Disease Index).

2.3.9 Лабораторные методы исследования

2.3.9.1 Исследование системы гемостаза

Исследование системы гемостаза в основной группе проводилось трижды - до первого сеанса пневматической вазокомпрессии (при поступлении в стационар), через 1 час и 24 часа после его завершения, а в контрольной группе дважды - до начала консервативной терапии (при поступлении в стационар) и через 24 часа. Исследования проводили с использованием наборов реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) и с применением тест-систем фирмы «Technoclone GmbH» (Австрия). Все исследования выполнялись на обедненной тромбоцитами плазме цитратной крови, полученной в соответствии с имеющимися рекомендациями [36].

2.3.9.1.1 Исследование фибриногена.

Для количественного определения концентрации фибриногена в условиях клинико-диагностических лабораторий наиболее применим метод Клаусса, в основе которого лежит логарифмическая зависимость концентрации фибриногена в разведенной исследуемой плазме от \lg времени образования сгустка после добавления к плазме тромбина высокой активности.

2.3.9.1.2 Исследование Д-димера.

Для количественного определения Д-димера использовали тест для экспресс-анализатора для иммунохроматографических тестов «Easy Reader». У здоровых людей концентрация Д-димера менее 400 нг/мл ФЭЕ (фибрин-эквивалентных единиц).

2.3.9.1.3 Исследование фибринолитической активности плазмы крови (ХПа-зависимый фибринолиз).

Для определения фибринолитической активности плазмы крови человека (ХПа-зависимый фибринолиз) использовали набор реагентов. Нормальный диапазон полного лизиса эзуглобулиновой фракции, полученный при определении ХПа-зависимого фибринолиза составляет 5 - 12 мин.

2.3.9.1.4 Исследование активированного частичного тромбопластинового времени

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) определяли с применением специального набора реагентов для определения АЧТВ. Нормальный диапазон составляет 21,1 - 36,5 сек.

2.3.9.1.5 Исследование активности антигена тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1)

проводили: в основной группе – до лечения, через 1 час после ППК и через сутки; в контрольной группе – до лечения и через сутки после лечения.

Определение активности тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) осуществлялось методом иммуноферментного анализа с наборами реагентов «t-PA Combi Actibind

ELISA Kit» и «Actibind PAI-1 ELISA» («Technoclone», Австрия). По соотношению концентраций данных регуляторов фибринолитических реакций (t-PA/PAI-1) проследили возможности эндогенной стимуляции фибринолиза.

2.3.10 Изучение полиморфизмов генов

Изучение полиморфизмов генов проводили в научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии Новокузнецкого ГИУВ (филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ) (зав. лабораторией д.б.н. Мальцева Н.В.). Геномную ДНК обследуемых пациентов выделяли с помощью коммерческого комплекта реагентов для экспресс-выделения ДНК из буккальных соскобов (НПФ «Литех», Москва). Генотипирование осуществляли по полиморфным локусам генов матриксной металлопротеиназы 1 *MMP1*^{-160insG} rs1799750, матриксной металлопротеиназы 12 *MMP12* ^{A-82G} rs2276109, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 *TIMP1*^{C536T} rs4898, адренорецептора-бета1 *ADRB1*^{Arg389Gly} rs18001253 и *ADRB1*^{Ser49Gly} rs1801352, N-ацетилтрансферазы 2 *NAT2*^{Lys268Arg} rs1208, глутатион-S-трансферазы Пи 1 *GSTP1*^{Ile105Val} rs1695 с использованием соответствующих комплектов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ Литех, Москва) с помощью метода аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР).

2.3.11 Применение дозированной пневматической вазокомпрессии (ДПВК)

Использовался прибор «Пневмомассажер ПМ» (Россия), (Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07266 от 31.03.2010, срок действия не ограничен) с наложением семикамерной компрессионной шины на область плеча в режиме «бегущей волны с запоминанием давления», при этом камеры манжеты заполняются воздухом последовательно в режиме свободного перетекания при заданном давлении, которое сбрасывается в заданное время; со следующими характеристиками: время поддержания давления в камерах манжеты от 5 до 90с, давление сжатого воздуха,

подаваемого в камеры с 60 мм рт. ст., 10 циклов на протяжении 30мин. Компрессия выполнялась в виде курса из 4 сеансов (два раза в неделю) с попеременным наложением манжеты аппарата на левую или правую руку. Специфических противопоказаний использование прибора «Пневмомассажер ПМ-01» не имеет. За исключением нарушения целостности кожных покровов в зоне наложения манжет (несвежие раны кожи в виде неглубоких ссадин без мокнутия и мацерации не являются противопоказанием к применению пневмокомпрессионного массажа). Ограничения к применению или отказ от использования определяется исходя из общих противопоказаний к проведению физиотерапии: злокачественные новообразования, системные заболевания крови, резкое общее истощение, гипертоническая болезнь III стадии, резко выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, о заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, кровотечения или наклонность к ним, лихорадочное состояние (температура тела выше 38°C), активный легочный туберкулез, эпилепсия с частыми припадками, истерия с тяжелыми судорожными припадками, психозы с явлениями психомоторного возбуждения, общее тяжелое состояние больного.

2.4 Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета статистических программ InStatII, Microsoft Excel, SPSS22 с использованием стандартных методов описательной статистики.

Расчеты проводились с применением параметрических и непараметрических методов статистической обработки. В случаях нормального распределения параметры представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. В случаях отличного от нормального распределения параметры представлены в виде Me ($Q25\%$; $Q75\%$), где Me – медиана, а $Q25\%$ и $Q75\%$ — квартили, и доверительный интервал 95%. При оценке значимости различий внутри

группы и между группами при нормальном распределении использовали критерий Стьюдента, при неравномерном распределении – критерий Вилкоксона, Манна-Уитни и Краскела—Уоллиса. Для проверки значимости различия двух и более воздействий на группы использовали χ^2 , Q-критерий Кохрена. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($p<0,05$). Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (Х-В) определяли стандартно при помощи программы <http://www.oegc.org/software/hwe-mr-calc.html>. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами обследованных лиц оценивали двусторонним точным критерием Фишера. Для анализа возможной взаимосвязи между показателями использовали корреляционный анализ Спирмена, относительный риск (вероятность) заболевания по искуому аллелю/генотипу вычисляли как соотношение шансов (*OR-odds ratio*).. Для оценки корреляционной связи использовали общую классификацию корреляционных связей: сильная – при коэффициенте корреляции $r>0,70$; средняя (при $0,50<r<0,69$); умеренная (при $0,30<r<0,49$); слабая (при $0,20<r<0,29$) и очень слабая (при $r<0,19$). Значимыми считали различия между показателями со степенью доверительной вероятности 95% и выше ($p<0,05$).

ГЛАВА 3

КОМПЛЕКСНАЯ ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОУГ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

3.1 Исследование коморбидности у пациентов первичной открытоугольной глаукомой разных возрастных групп

При анализе имеющихся стадий глаукомы среди 1098 пациентов, которые получали лечение в Алтайской краевой офтальмологической больнице, установлено: начальная стадия выявлена в 6,2% (135 глаз), развитая – в 62,4% (1362 глаза), далекозашедшая – в 18,7% (408 глаз) и терминальная – в 12,2% (267 глаз). У 24 пациентов (1,1%) при имеющейся развитой стадии на одном глазу, на другом глазу глаукомы не наблюдалось. Пациенты находились на медикаментозной терапии, оперативное лечение в анамнезе имели 8,4% пациентов.

Сочетание терминальной и начальной стадии глаукомы на разных глазах пациентов имело место в 17,4% (у мужчин), терминальной и развитой – в 47,8% (в 68% у мужчин и 32% у женщин), терминальной и далекозашедшей стадии – в 34,8% (в 68% у мужчин и 32% у женщин). Сочетание далекозашедшей и начальной стадии на разных глазах пациентов было выявлено в 13,2% (66% мужчин и 34% женщин), далекозашедшей и развитой – 52,9% (55% мужчин и 45% женщин), далекозашедшая стадия на обоих глазах – в 33,9% (43% мужчин и 57% женщин). Сочетание развитой и начальной стадии на разных глазах у одного и того же пациента наблюдалось в 11,5% (42% мужчин и 58% женщин), развитая стадия на оба глаза – в 59,5% (47% мужчин и 53% женщин).

Проведен анализ сопутствующей (офтальмологической и соматической) патологии и выявлены существенные различия у пациентов ПОУГ разных возрастных групп. Сравнительная характеристика встречаемости сопутствующей офтальмологической патологии у больных ПОУГ в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика встречаемости сопутствующей офтальмологической патологии у больных ПОУГ исследуемых групп (абс,%)

Сопутствующая офтальмологическая патология	Пациенты среднего возраста n=312	Пациенты пожилого возраста n=492	Пациенты старческого возраста n=294
только ПОУГ	58 (18,6)	0	0
+ 1 сопутствующая патология	135 (43,3)	186 (37,8)	62 (21,1)
+ 2 сопутствующей патологии	93 (29,8)	202 (41,1)	90 (30,6)
+ 3 сопутствующей патологии	18 (5,8)	74 (15,0)	98 (33,3)
+ 4 и более сопутствующей патологии	8 (2,6)	30 (6,1)	44 (15,0)
Индекс коморбидности	1,5±0,16	1,9±0,13*	2,4±0,16* **

*p<0,05 по сравнению с пациентами среднего возраста;

** p<0,05 по сравнению с пациентами пожилого возраста.

При проведении анализа полученных результатов отмечено достоверное увеличение количества сопутствующей офтальмологической патологии с увеличением возраста. Так, только у пациентов среднего возраста (в 18,6% случаев) отсутствовала сопутствующая патология; у всех пациентов пожилого и старческого возраста имелась сопутствующая патология в разной степени выраженности.

Одна сопутствующая патология выявлена у 43,3% пациентов в среднем возрасте, в 37,8% - в пожилом возрасте и в 21,1% - у пациентов старческого возраста ($p<0,05$).

Встречаемость двух сопутствующих патологий увеличилась до 41,1% у пациентов пожилого возраста и до 30,6% у пациентов старческого возраста.

С увеличением возраста больных достоверно увеличилась встречаемость трех (с 5,8% у лиц среднего возраста до 15,0% пожилого и до 33,3% старческого возраста) и четырех сопутствующих офтальмологических

заболеваний (с 2,6% в среднем возрасте до 6,1% в пожилом и до 15,0% в старческом возрасте) ($p<0,05$).

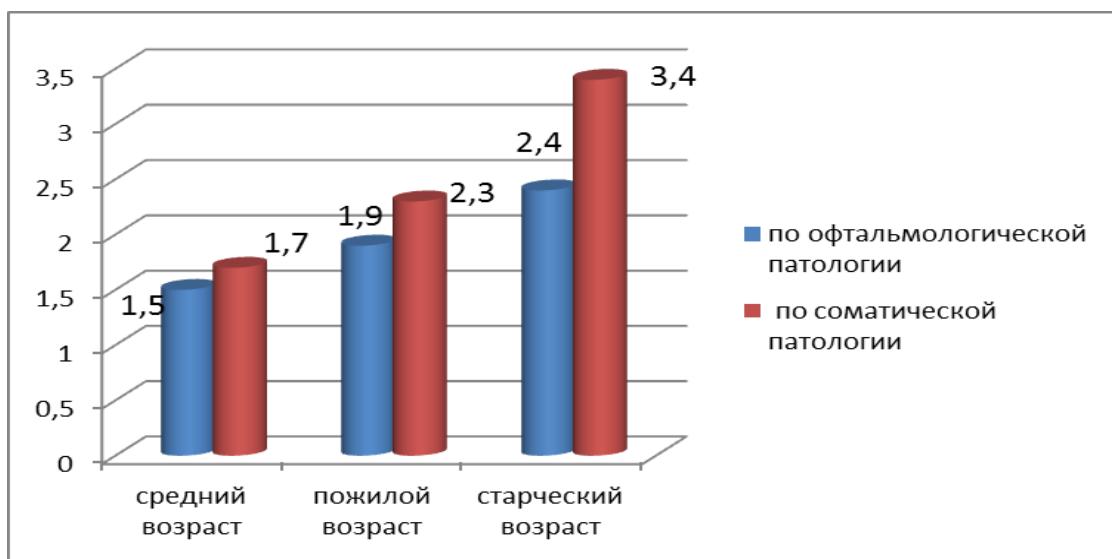


Рис.2. Изменение индекса коморбидности по офтальмологической и соматической патологии в зависимости от возраста

Индекс коморбидности значительно увеличивался с увеличением возраста (табл.1, рис.2) ($p<0,05$).

Структура наиболее часто встречающейся офтальмологической патологии у пациентов с ПОУГ среднего, пожилого и старческого возраста представлена в таблице 2.

При анализе сопутствующей офтальмологической патологии по нозологиям было отмечено возраст-зависимое увеличение встречаемости заболеваний конъюнктивы (с 8,7% в среднем возрасте, до 15,9% в пожилом и 21,1% в старческом возрасте) и век (с 4,5% среди лиц среднего возраста и $3,7\pm0,21\%$ пожилого до 7,1% пациентов старческого возраста); синдрома «сухого глаза» (с 18,0% у пациентов среднего возраста до 28,7% в пожилом возрасте и 48,0% в старческом возрасте). Частота катаракты составила у пациентов среднего возраста 37,5%, пожилого возраста - 48,0% и 62,9% старческого возраста. Увеличилась также и частота артифакции (с 10,3% в среднем возрасте до 26,8% в пожилом и 36,7% в старческом возрасте ($p<0,05$). Наблюдалось увеличение и возрастной макулярной дегенерации

5,1% среди пациентов среднего возраста до 7,7% и 9,2% соответственно пожилого и старческого возраста ($p<0,05$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика сопутствующей офтальмологической патологии у больных ПОУГ исследуемых групп; (абс (%))

Офтальмологическая патология	Пациенты среднего возраста n=312	Пациенты пожилого возраста n=492	Пациенты старческого возраста n=294
Хронические заболевания конъюнктивы	27 (8,7)	78 (15,9)	62 (21,1)
Заболевания век	14 (4,5)	18 (3,7)	21 (7,1)
Синдром "сухого глаза"	56 (18,0)	141 (28,7)	141 (48,0)
Заболевания роговицы	24 (7,7)	40 (8,1)	32 (10,9)
Катаракта	76 (24,4)	236 (48,0)	185 (62,9)
Артифакия	32 (10,3)	132 (26,8)	108 (36,7)
ВМД	16 (5,1)	38 (7,7)	27 (9,2)
Другие	15 (4,8)	27 (5,5)	16 (5,4)

* $p<0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста;

** $p<0,05$ по сравнению с пациентами пожилого возраста;

Различий рефракции между группами не выявлено ($p>0,05$). Во всех возрастных группах преобладала гиперметропическая рефракция (табл.3).

Таблица 3

Распространённость нарушений рефракции у больных ПОУГ исследуемых групп (абс (%))

Рефракция	Группы пациентов		
	Пациенты среднего возраста n=312	Пациенты пожилого возраста n=492	Пациенты старческого возраста n=294
Эмметропия	38 (12,2)	30 (6,1)	10 (3,4)
Миопия	88 (28,2)	124 (25,2)	83 (28,2)
Гиперметропия	186 (59,6)	338 (68,7)	201 (68,4)

В таблице 4 представлена сравнительная характеристика частоты сопутствующей соматической патологии у больных ПОУГ в разных возрастных группах. В ходе исследования отмечено достоверное увеличение количества сопутствующей соматической патологии с увеличением возраста пациента. Так, для группы пациентов среднего возраста характерна встречаемость одной (49,4%) и двух (33,7%) нозологий. Три соматические патологии наблюдались преимущественно в группе пациентов пожилого возраста (39,6%) и старческого возраста (28,9%), в отличие от группы пациентов среднего возраста (11,5%) ($p<0,05$). Наличие четырех и более сопутствующих соматических патологий было отмечено в группе пациентов старческого возраста (32,3% и 16,7% соответственно) ($p<0,05$). Индекс коморбидности значимо увеличивался с увеличением возраста (с $1,7\pm0,16$ в группе пациентов среднего возраста до $2,3\pm0,12$ в группе пациентов пожилого возраста и до $3,4\pm0,15$ в группе пациентов старческого возраста (рис. 2) ($p<0,05$).

Таблица 4

Частота сопутствующей соматической патологии
у больных ПОУГ исследуемых групп (абс, (%))

Сопутствующая соматическая патология	Группы пациентов		
	Пациенты среднего возраста $n=312$	Пациенты пожилого возраста $n=492$	Пациенты старческого возраста $n=294$
1 сопутствующая патология	154 (49,4)	131 (26,6)	0
2 сопутствующей патологии	105 (33,7)	123 (25,0)	65 (22,1)
3 сопутствующей патологии	36 (11,5)	195 (39,6)	85 (28,9)
4 сопутствующей патологии	13 (4,2)	31 (6,3)	95 (32,3)
5 и более сопутствующих патологий	4 (1,3)	12 (2,4)	49 (16,7)

Индекс коморбидности	1,7±0,16	2,3±0,12*	3,4±0,15* **
----------------------	----------	-----------	--------------

* p<0,05 сравнению с пациентами среднего возраста;
** p<0,05 сравнению с пациентами пожилого возраста.

В таблице 5 представлена характеристика соматической патологии по наиболее часто встречаемым нозологиям у пациентов с ПОУГ среднего, пожилого и старческого возраста. С увеличением возраста пациентов отмечено достоверное увеличение встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемической болезни сердца с 14,1% у пациентов среднего возраста до 28,0% и 32,1% у пациентов пожилого и старческого возраста соответственно; артериальной гипертензии с 36,9% у пациентов среднего возраста до 53,9% у пациентов пожилого возраста и 54,7% старческого возраста), заболеваний дыхательной системы (с 12,2% у пациентов среднего до 21,1% пожилого и 25,9% старческого возраста), заболеваний нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия с 8,3±% у пациентов среднего до 17,3% и 25,9% у пациентов пожилого и старческого возраста соответственно). Достоверно уменьшилась встречаемость следующих заболеваний: обмена веществ (ожирение – с 9,0% у пациентов среднем возрасте до 4,1% и 4,1% у пациентов пожилого и старческого возраста), заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки с 14,1% у пациентов среднего и 14,6% пожилого возраста до 4,4% у пациентов старческого возраста), заболеваний щитовидной железы (с 16,3% и 13,8% у пациентов среднего и пожилого возраста до 7,8% у пациентов старческого возраста).

В ходе исследования установлено различие в частоте сопутствующей соматической патологии между пациентами разных возрастных групп. С одной стороны, достоверно увеличивается частота ишемической болезни сердца (от среднего до пожилого и старческого возраста), артериальной гипертензии (от среднего до пожилого и старческого возраста), ХОБЛ, дисциркуляторной энцефалопатии (от среднего до пожилого и старческого

возраста). С другой стороны, в старческом возрасте установлено снижение частоты ожирения, заболеваний желудочно-кишечного тракта, заболеваний щитовидной железы и артериальной гипотензии.

На основе анализа сопутствующей патологии составлен условный «портрет» больного с ПОУГ. Так, пациент среднего возраста имеет индекс коморбидности 1,5 по офтальмологической патологии и в 37,5% катаракту, в 18,0% синдром «сухого» глаза и в 8,7% хронические заболевания конъюнктины; индекс коморбидности по соматической патологии составил 1,7 и в 36,9% случаев у пациента имела место артериальная гипертензия, в 16,3% - заболевания щитовидной железы, в 14,1% заболеваний пищеварительной системы.

Пациент пожилого возраста с индексом коморбидности 1,9 по глазным заболеваниям и 2,3 по соматической патологии имел в 48,0% катаракту, 28,7% синдром «сухого глаза», 26,8% прооперированы по поводу катаракты и в 15,9% хронические заболевания конъюнктины; среди соматической патологии: у 53,9% артериальная гипертензия, 28,0% ишемическая болезнь сердца, 21,1% заболевания дыхательной системы, 17,3% дисциркуляторная энцефалопатия.

Пациент старческого возраста с индексом коморбидности 2,4 и 3,4 по офтальмологической и соматической патологии соответственно, среди сопутствующей патологии имеет в 62,9% катаракту, 48,0% синдром «сухого глаза», 36,7% артифакту и в 21,1% хронические заболевания конъюнктины. Среди соматической патологии преобладала артериальная гипертензия (54,7%), ишемическая болезнь сердца (32,0%), ХОБЛ (24,5%) и дисциркуляторная энцефалопатия (25,9%).

Таким образом, с возрастом значимо увеличивается индекс коморбидности со стороны и офтальмологической, и соматической патологии. Кроме этого, существуют отличия в частоте сопутствующей патологии между пациентами среднего и пожилого возраста, и между пациентами пожилого и старческого возраста. Значимо увеличивается

Таблица 5

Сравнительная характеристика частоты сопутствующей
соматической патологии у больных ПОУГ в исследуемых группах (абс (%))

Сопутствующая соматическая патология	Группы пациентов		
	I группа (пациенты среднего возраста) n=312	II группа (пациенты пожилого возраста) n=492	III группа (пациенты старческого возраста) n=294
Ишемическая болезнь сердца	44 (14,1)	138 (28,0)	94 (32,0)
Артериальная гипертензия	115 (36,9)	265 (53,9)	161 (54,7)
Артериальная гипотензия	55 (17,6)	64 (13,0)	34 (11,6)
Хроническая обструктивная болезнь легких	38 (12,2)	104 (21,1)	72 (24,5)
Дисциркуляторная энцефалопатия	26 (8,3)	85 (17,3)	76 (25,9)
Ожирение	28 (9,0)	20 (4,1)	12 (4,1)
Сахарный диабет II тип	29 (9,3)	56 (11,4)	27 (9,2)
Хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	44 (14,1)	72 (14,6)	13 (4,4)
Заболевания щитовидной железы	51 (16,3)	68 (13,8)	23 (7,8)
Остеоартроз суставов нижних конечностей	23 (7,4)	30 (6,0)	26 (8,8)
Другая патология	16 (5,1)	21 (4,3)	19 (6,5)

* p<0,05 сравнению с пациентами среднего возраста;

** p<0,05 сравнению с пациентами пожилого возраста;

встречаемость заболеваний хрусталика, синдрома «сухого глаза», сердечно-сосудистой системы, дыхательной и нервной системы. С другой стороны, к старческому возрасту уменьшается встречаемость заболеваний обмена веществ (ожирения) и заболеваний желудочно-кишечного тракта. При этом, катаракта, синдром «сухого глаза», артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, дисциркуляторная энцефалопатия могут рассматриваться как синдромные для первичной открытоугольной глаукомы.

Таким образом, сравнительный анализ коморбидности у пациентов разных возрастных групп с ПОУГ выявил достоверное увеличение с возрастом индекса коморбидности и частоты сопутствующей соматической и офтальмопатологии. Сопутствующая офтальмологическая и соматическая патологии влияют на своевременность постановки диагноза глаукома, тактику медикаментозного и хирургического лечения ПОУГ, на мониторинг и достижение целевых показателей офтальмотонуса.

3.2 Комплексная гериатрическая оценка состояния здоровья пациентов с глаукомой разных возрастных групп.

Комплексная гериатрическая оценка, в отличие от стандартного медицинского обследования, включает в себя комплексную, междисциплинарную оценку состояния человека и подход его к лечению [62, 271, 340]. Подобная оценка проводится с целью увеличения благополучия человека пожилого и старческого возраста [363].

В таблице 6 представлена частота гериатрических синдромов у пациентов с ПОУГ по возрастным группам. Как видно из данных таблицы 6, с увеличением возраста наблюдалось увеличение степени нарушений параметров устойчивости: легкой степени с 16,3% у пациентов среднего возраста до 23,2% в пожилом и 75,5% в старческом возрасте ($p<0,05$); умеренной степени с 3,8% в среднем возрасте до 12,8% в пожилом и 32,7% в старческом возрасте ($p<0,05$); появление значительных нарушений параметров устойчивости в пожилом (9,8%) и старческом возрасте (16,3%)

($p<0,05$). Аналогичные изменения имелись и в параметрах нарушения ходьбы (табл. 6). Таким образом, легкая степень нарушения общей двигательной активности имелась у 26,9% пациентов среднего возраста, 34,1% пациентов пожилого возраста и 64,3% пациентов старческого возраста. Умеренная степень нарушения общей двигательной активности наблюдалась у 5,8% пациентов среднего возраста, 23,8% пациентов пожилого возраста и 50,0% пациентов старческого возраста ($p<0,05$). Значительная степень нарушений общей двигательной активности выявлена у пациентов пожилого (II группы) и старческого возраста (III группы) (14,6% и 23,5% соответственно) ($p<0,05$); (табл.6, рис. 3).

Определение двигательной активности пациента является важным параметром, от него зависит способность человека к самообслуживанию, осуществлению ухода за собой. Кроме того он непосредственно связан с другим синдромом – с уровнем независимости в повседневной жизни.

На рисунке 4 представлена характеристика общей двигательной активности в группах в зависимости от стадии заболевания. В 1 группе пациентов (с начальной и развитой стадиями заболевания и/или их сочетания) преобладала легкая степень нарушения общей двигательной активности (53,4%) ($p<0,05$). Во 2 группе (наличие продвинутых стадий заболевания и/или их сочетание) преобладала умеренная и значительная степень нарушений общей двигательной активности (47,8% и 41,6% соответственно) ($p<0,05$).



Рис. 3. Степень нарушения двигательной активности у больных глаукомой по возрастным группам (%).



Рис. 4. Степень нарушения двигательной активности у больных глаукомой в зависимости от стадии заболевания (%).

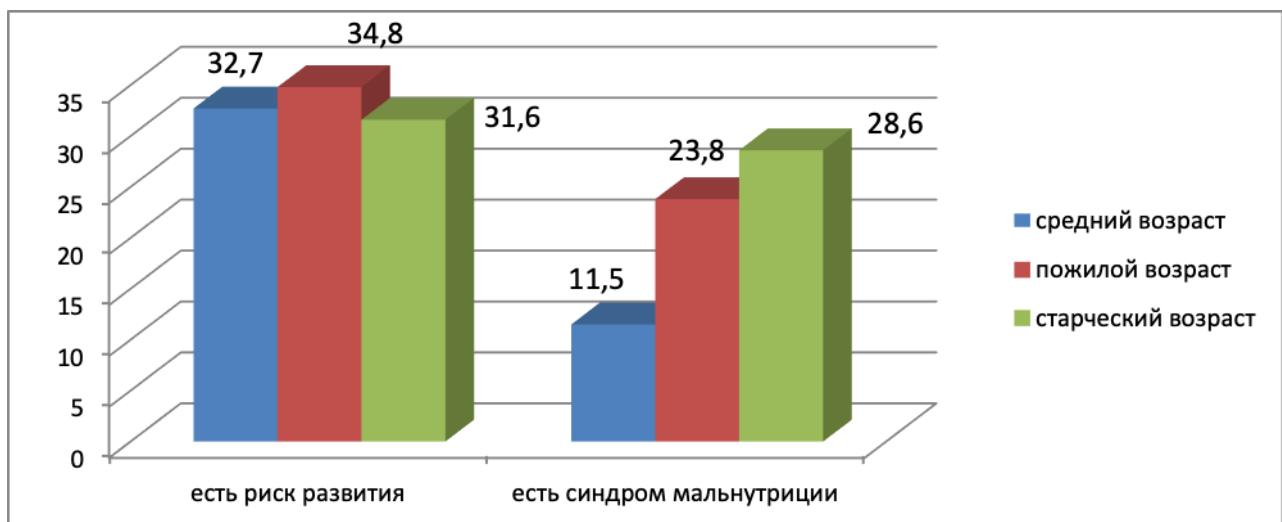


Рис.5. Риск развития синдрома мальнутриции у больных глаукомой по возрастным группам (%).

При оценке риска развития синдрома мальнутриции у пациентов с глаукомой значимой разницы между возрастными группами обнаружено не было, каждый третий пациент в исследуемых возрастных группах имел риск развития синдрома мальнутриции (рис.5). Достоверное увеличение распространенности синдрома мальнутриции было отмечено у пациентов пожилого и старческого возраста (23,8% и 28,6% соответственно) и у пациентов 2 группы с продвинутыми стадиями заболевания (37,2%) ($p<0,05$) (табл.6, рис.5, рис.6).

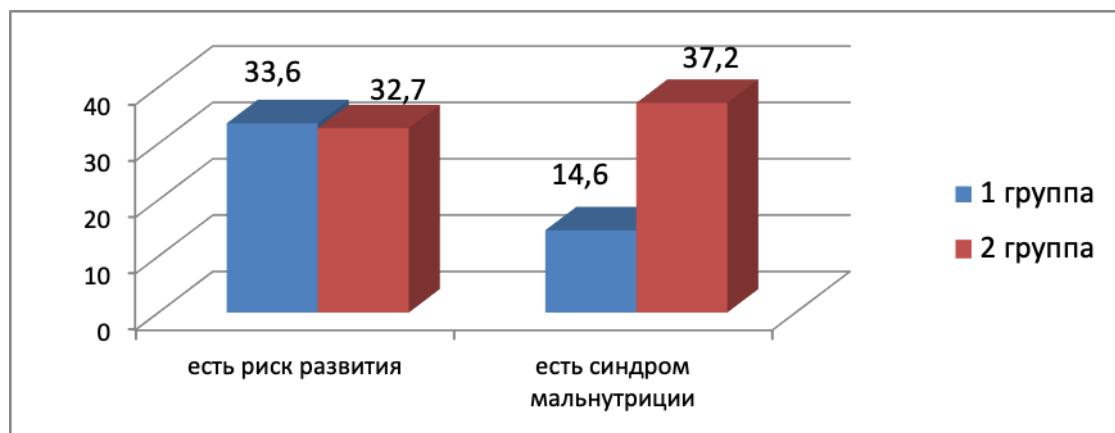


Рис.6. Риск развития синдрома мальнутриции у больных глаукомой зависимости от стадии заболевания (%).

При оценке когнитивных нарушений у пациентов различных возрастных групп отмечено достоверное уменьшение пациентов с отсутствием когнитивных нарушений с увеличением возраста. Легкие когнитивные расстройства выявлены у 13,5% пациентов среднего возраста, у 40,9% пожилого и 62,2% старческого возраста ($p<0,05$). Умеренные когнитивные нарушения – у 1,9%, 8,5% и 18,4% соответственно ($p<0,05$), тяжелые нарушения не были обнаружены (в связи с наличием противопоказаний к госпитализации) (табл.6, рис.7). Кроме того, когнитивные способности у пациентов старческого возраста значимо отличались от когнитивных способностей пациентов среднего и пожилого возраста ($p<0,05$).

При определении степени когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста выявлены нарушения памяти, восприятия, внимания и перерисовки рисунка. Так, у 31,7% пациентов пожилого и 42,9% старческого возраста испытали затруднения при ответе на вопросы, касающиеся счета, 37,5% пациентов пожилого и 57,1% старческого возраста не смогли вспомнить заданные слова, допустили ошибки при перерисовке рисунка 15,4% пациентов среднего возраста, 41,5% пожилого и 69,4% старческого возраста. С развитием когнитивных расстройств у пациентов.

Таблица 6

Распространенность гериатрических синдромов у пациентов
с ПОУГ по возрастным группам (абс., %)

Параметры		Пациенты среднего возраста(n=104)		Пациенты пожилого возраста (n=164)		Пациенты старческого возраста(n=98)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Характеристика параметров устойчивости	Легкое нарушение	17	16,3	43	26,2	38	38,8
	умеренное нарушение	4	3,8	21	12,8	32	32,7
	значительное нарушение	-	-	16	9,8	21	21,4
Характеристика параметров ходьбы	Легкое нарушение	12	11,5	47	28,7	63	64,3
	умеренное нарушение	3	2,9	17	10,4	11	11,2
	значительное нарушение	-	-	6	3,7	9	9,2
Общая двигательная активность	Легкое нарушение	28	26,9	56	34,1	63	64,3
	умеренное нарушение	6	5,8	39	23,8	49	50,0
	значительное нарушение	-	-	24	14,6	23	23,5
Оценка риска развития синдрома мальнутриции	Есть риск развития	34	32,7	57	34,8	31	31,6
	Есть синдром мальнутриции	12	11,5	39	23,8	28	28,6

Продолжение Таблицы 6

Параметры		Пациенты среднего возраста		Пациенты пожилого возраста		Пациенты старческого возраста	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Оценка когнитивных способностей	Норма	88	84,6	86	52,4	19	19,4
	Легкие нарушения	14	13,5	67	40,9	61	62,2
	Умеренные нарушения	2	1,9	14	8,5	18	18,4
	Тяжелые нарушения	-	-	-	-	-	-
Оценка морального состояния	Хорошее	83	79,8	108	65,9	50	51,0
	Удовлетворительное	21	20,2	44	26,8	40	40,8
	Плохое	-	-	4	2,4	2	2,0
	Затруднились ответить	-	-	8	4,9	6	6,1
Анализ уровня независимости в повседневной жизни	Легкая зависимость	2	1,9	26	15,9	25	25,5
	Умеренная зависимость	-	-	56	34,1	37	37,8
	Выраженная зависимость	-	-	15	9,1	12	12,2
	Полная зависимость	-	-	4	2,4	4	4,1
Всего		104	100	164	100	98	100

старших возрастных групп связано решение ряда вопросов, касающихся самообслуживания и необходимости посторонней помощи. Это обуславливает необходимость участия других людей в процессе оказания медицинской помощи, в частности необходимо обучение родственников пациентов навыкам оптимального ухода с формированием адекватного понимания ситуации. Пациенты с когнитивными нарушениями не способны в полной мере выполнять рекомендации врача по лечению, что может привести к прогрессированию заболевания. Во всех случаях существенно снижается качество жизни не только самих пациентов, но и их ближайших родственников. Эти обстоятельства находят подтверждения в зарубежной и отечественной литературе [68, 168, 191, 340].

При анализе когнитивных нарушений у пациентов с глаукомой в зависимости от стадии заболевания выявлено, что достоверных различий между группами (среди легких и умеренных нарушений) не было ($p<0,05$) (рис. 8). У большинства пациентов 1 группы (73,1%) наблюдалось отсутствие когнитивных нарушений. Когнитивные нарушения легкой степени наблюдались у каждого второго пациента из 1, и 2 групп (43,1% и 56,8%).

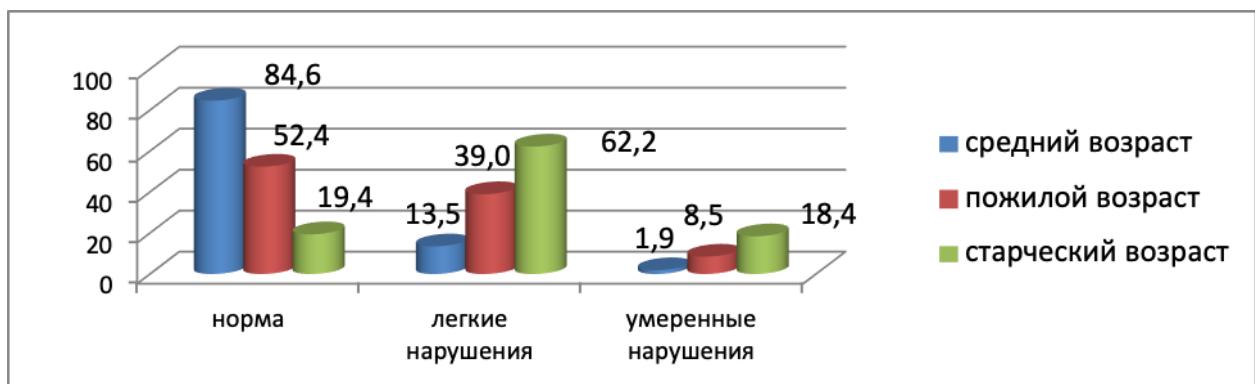


Рис 7. Степень развития когнитивных нарушений у пациентов с глаукомой по возрастным группам (%).

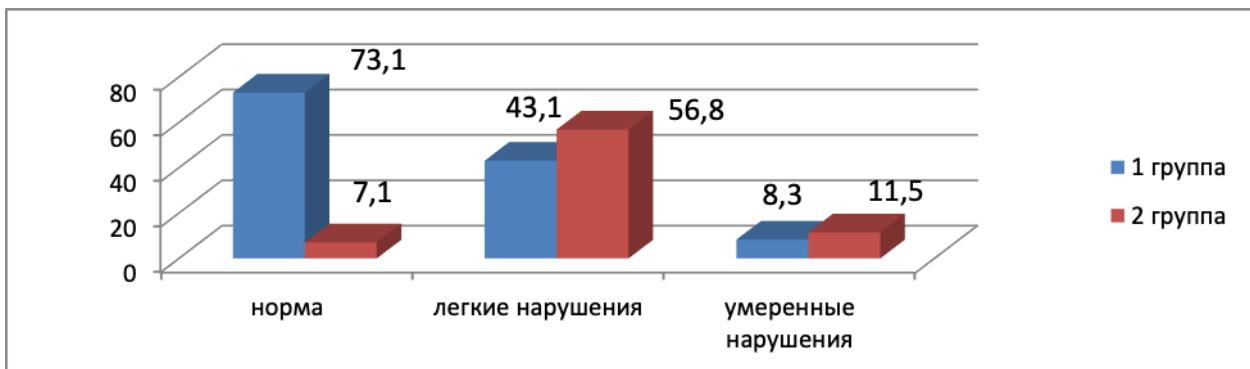


Рис 8. Степень развития когнитивных нарушений у пациентов с глаукомой в зависимости от стадии заболевания (%).

При изучении морального состояния пациентов, которое отражает общие подходы человека к жизни, получены следующие результаты (табл.6, рис.9): удовлетворенность жизнью у пациентов старческого возраста (51,0%) была значимо ниже по сравнению с пациентами среднего и пожилого возраста 79,8% и 65,9% соответственно ($p<0,05$).

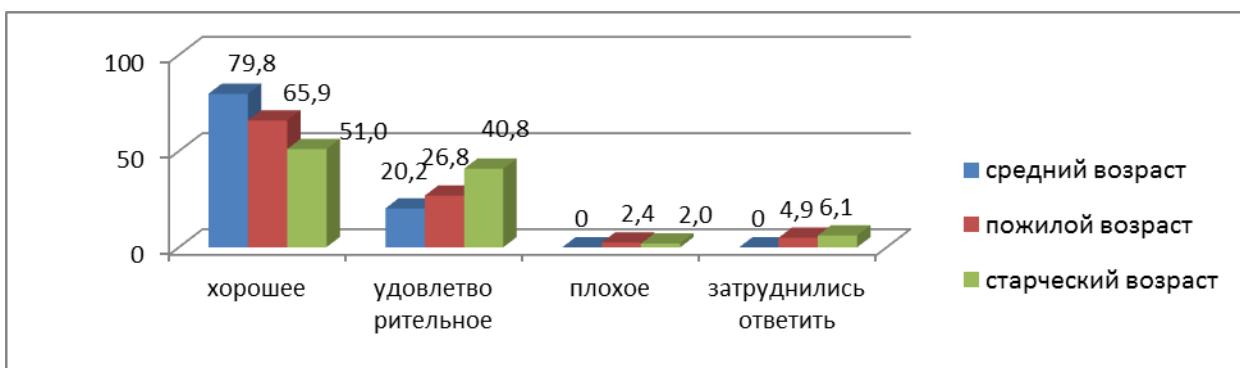


Рис 9. Оценка морального состояния пациентов с глаукомой по возрастным группам (%).

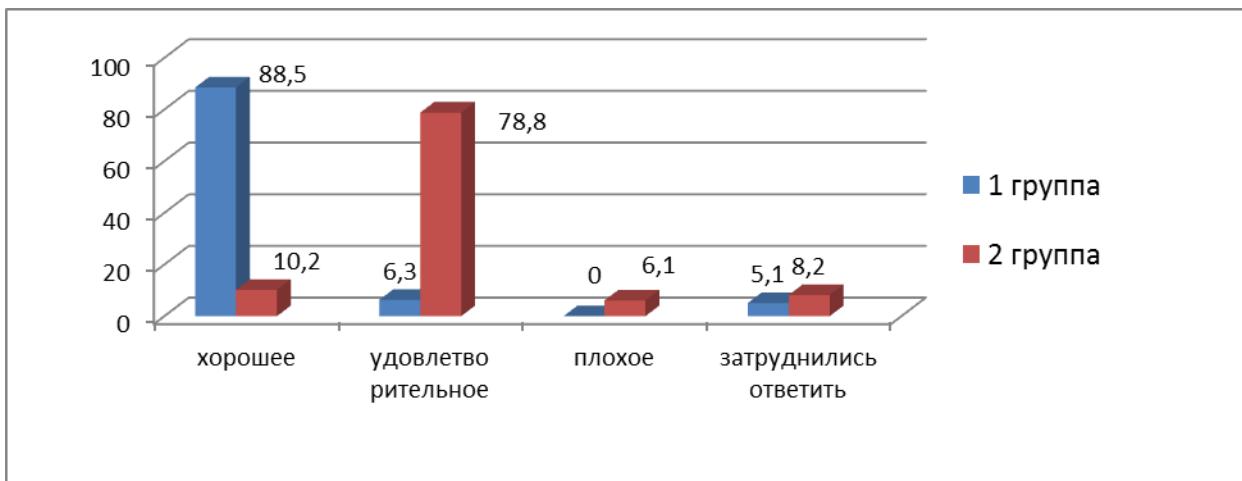


Рис. 10. Оценка морального состояния пациентов с глаукомой в зависимости от стадии глаукомы (%).

Неудовлетворенность жизнью была отмечена только у пациентов пожилого и старческого возраста (2,4% и 2,0% соответственно). У остальных пациентов при оценке морального состояния (20,2%, 26,8% и 40,8% соответственно среднего, пожилого и старческого возраста) были получены удовлетворительные результаты, при этом результаты у пациентов старческого возраста значимо отличались от пациентов других возрастов ($p<0,05$).

При анализе морального состояния пациентов с глаукомой в зависимости от стадии получены следующие результаты: пациенты 1 группы в 88,5% случаев отмечали хорошее состояние и в 6,3% удовлетворительное, значительная часть пациентов 2 группы отметили удовлетворительное состояние (78,8%). Плохое моральное состояние отметили преимущественно пациенты 2 группы (6,1%). Затруднились ответить 5,1% пациентов первой группы и 8,2% второй группы (рис.10)

При оценке уровня независимости в повседневной жизни было отмечено, что у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов 2 группы различные степени зависимости были значимо выше, по сравнению с пациентами среднего возраста и 1 группы ($p<0,05$) (рис. 11, 12).



Рис. 11. Анализ уровня независимости в повседневной жизни у пациентов с глаукомой по возрастным группам (%).

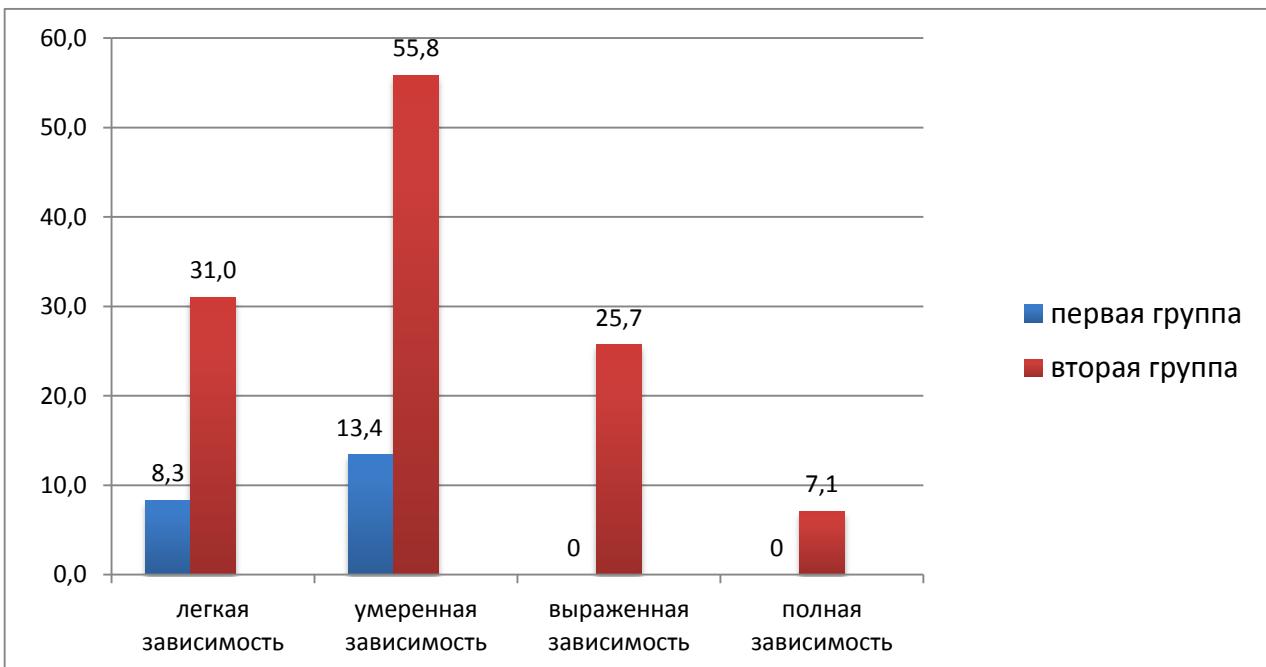


Рис. 12. Анализ уровня независимости в повседневной жизни у пациентов с глаукомой в зависимости от стадии глаукомы (%).

Установлена средняя степень обратной корреляции между возрастом и общей двигательной активностью, между возрастом и моральным состоянием; средняя степень прямой корреляции между возрастом и

когнитивными нарушениями, между возрастом и уровнем независимости в повседневной жизни. (табл.7).

Таблица 7
Корреляция возраста и образования с гериатрическими синдромами у больных глаукомой (r , p)

Параметры	Общая двигательная активность	Синдром мальнутриции	Когнитивные нарушения	Моральное состояние	Уровень независимости в повседневной жизни
Возраст	-0,473 (0,001)	0,236 (0,34)	0,633 (0,0002)	-0,544 (0,001)	0,674 (0,002)

Таким образом, с увеличением возраста значимо увеличивается индекс коморбидности со стороны и офтальмологической, и соматической патологии. Существуют отличия в распространенности сопутствующей патологии между пациентами среднего и пожилого возраста, и между пациентами пожилого и старческого возраста. Значимо увеличивается частота заболеваний конъюнктивы, век, хрусталика, синдрома «сухого глаза», заболеваний сердечно-сосудистой системы, дыхательной и нервной системы. С другой стороны, к старческому возрасту уменьшается частота заболеваний обмена веществ (ожирения) и заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Наличие гериатрических синдромов диктует необходимость особого, комплексного, индивидуального подхода к тактике ведения и лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, установление активного взаимодействия не только с пациентом, но и ближайшими родственниками. Установление сотрудничества и взаимопонимания между врачом и пациентом (с привлечением клиницистов для адекватной коррекции соматической патологии) позволит подобрать оптимальный комплекс медико-социальной реабилитации.

3.3 Изучение типа отношения пациентов разных возрастных групп к болезни и лечению

Проведен анализ типа отношения к болезни у пациентов с ПОУГ разных возрастных групп. Данные представлены в таблице 8.

Для пациентов среднего возраста характерен гармоничный и эргопатический типы отношения к болезни, как среди мужчин, так и среди женщин. Это указывает на то, что психическая и социальная адаптация у пациентов этой возрастной группы не была нарушена, сохраняется стремление активно содействовать врачу в процессе лечения. Но вместе с этим, имеет место избирательное отношение к обследованию и лечению, обусловленное стремлением, во что бы то ни стало сохранить профессиональный статус и возможность продолжения активной трудовой деятельности (средние показатели по шкале эргопатии $20,14\pm0,95$ и $22,17\pm0,74$ для мужчин и женщин соответственно). В тоже время присутствовало беспокойство в отношении неблагоприятного течения болезни, осложнений, неэффективности и даже опасности лечения (средние показатели по шкале тревожности $14,68\pm1,37$ и $15,17\pm1,1$). Такие пациенты предпочитают слушать мнения других, советоваться с разными людьми по поводу своего здоровья. Поэтому этим пациентам необходимо уделять больше времени для предоставления им квалифицированной информации в отношении их заболевания.

Часть пациентов проявляли озабоченность возможным неприятным впечатлением, которое может произвести известие об их болезни на окружающих (средние показатели по шкале сенситивности $11,23\pm0,80$ и $11,67\pm0,70$). Такие пациенты опасаются, что окружающие станут относиться к ним пренебрежительно, считать неполноценными, они «боятся стать обузой» для близких людей и родственников. Это требует от врача привлечение на терапевтические беседы родственников или близких пациентов.

Среди пациентов пожилого возраста отмечается значимое снижение показателей типа отношения к болезни гармоничного типа, по сравнению с пациентами среднего возраста (средние показатели по шкале гармоничность $21,95\pm0,69$ против $12,65\pm0,66$; $p\leq0,05$). И мужчинам, и женщинам пожилого возраста свойственна большая выраженность ипохондрических и сенситивных тенденций; для женщин – с неврастеническими тенденциями. При сравнении с пациентами средней возрастной группы можно отметить наличие более выраженного негативного эмоционального реагирования разной степени (тревога, угнетенность настроения, раздражение). При этом основное различие в отношении к болезни между мужчинами и женщинами заключалось в большей склонности недооценивать тяжесть заболевания (надежда на то, что «само все обойдется») и отрицать его возможные последствия, выраженное у мужчин (средние показатели по шкале анозогнозии $14,35\pm1,18$ против $9,56\pm0,83$; $p<0,05$).

При анализе средних значений показателей типа отношения к болезни среди пациентов старческого возраста установлено снижение гармоничного типа отношения к болезни, выраженность ипохондрических и неврастенических тенденций при сравнении с пациентами среднего возраста. Надо отметить, что мужчинам старческого возраста свойственна большая выраженность апатического и сенситивного типа отношения к болезни по сравнению с женщинами (средние показатели по шкале апатии: $16,33\pm1,48$ у мужчин против $10,45\pm0,72$ у женщин; и сенситивности: $17,72\pm1,49$ у мужчин против $11,58\pm0,63$ у женщин; $p\leq0,05$). У мужчин старческого возраста отмечено более пассивное подчинение при проведении процедур и лечения, утрата интереса к жизни. Мужчины более ранимы, уязвимы, озабочены неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведений об их болезни.

В таблице 9 представлено распределение пациентов с ПОУГ различных возрастных групп в зависимости от стиля поведения при лечении (по опроснику Кранца). Надо подчеркнуть, что более 50% пациентов из всех

возрастных групп имеют среднюю степень доверия к медицине, проявляют разумную самостоятельность и определенную необходимую активность в процессе лечения. Но имеются и определенные возрастные особенности. Так, полное доверие к медицине отмечено в 25,0% и 38,3% (мужчины и женщины соответственно) пациентов среднего возраста, в группе пациентов пожилого и старческого возраста прослеживается тенденция уменьшения доверия к медицине: 19,6% и 18,8% (мужчины и женщины соответственно) пациентов пожилого возраста и 11,1% и 14,5% (мужчины и женщины соответственно) пациентов старческого возраста.

Количество пациентов с недоверием к медицинскому персоналу и повышенной критичностью, поиском немедицинского лечения увеличилось более чем в 2 раза с повышением возраста пациентов: с 13,6% и 10,0% (мужчины и женщины соответственно) среднего возраста до 26,1% и 23,4% (мужчины и женщины соответственно) пациентов пожилого и до 25,0% и 29,0% (мужчины и женщины соответственно) пациентов старческого возраста.

Тип отношения к болезни зависит от стадии и длительности заболевания, от уровня информированности о заболевании. Надо отметить, что для пациентов всех возрастных групп характерна низкая информированность о заболевании. Так, до установления диагноза глаукома 77,6% пациентов не знали об этом заболевании, 22,4% слышали, но не знали проявлений глаукомы. Но даже установленный диагноз не способствовал постоянному лечению заболевания: до 46% пациентов позволяли себе «отдохнуть от капель».

Таблица 8

Сравнительная характеристика показателей типа отношения к болезни у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой различных возрастных групп ($M\pm m$)

Тип отношения к болезни	Пациенты среднего возраста (n=104)		Пациенты пожилого возраста (n=110)		Пациенты старческого возраста (n=98)	
	Мужчины (n = 44)	Женщины (n=60)	Мужчины (n=46)	Женщины (n=64)	Мужчины (n=36)	Женщины (n=62)
Гармоничный	21,95±0,69	21,80±0,61	12,65±0,66*	13,25±0,52*	12,33±0,75*	10,13±0,39*
Эргопатический	20,14±0,95	22,17±0,74	7,87±0,59*	7,16±0,61*	2,94±0,45	2,61±0,33
Анозогнозический	7,27±0,73	7,47±0,57	14,35±1,18	9,56±0,83*	12,50±0,98*	8,55±0,53*
Тревожный	14,68±1,37	15,17±1,12	13,43±0,79	15,13±1,05	13,17±0,99	14,68±1,04
Ипохондрический	6,00±0,78	5,77±0,59	15,17±0,97*	14,22±0,97*	17,06±1,28*	15,45±1,29*
Неврастенический	4,32±0,75	4,57±0,65	5,35±0,73	13,22±1,02*	15,50±1,64*	17,71±1,26*
Меланхолический	4,05±0,92	4,30±0,80	4,70±0,55	3,84±0,66	7,50±0,72	8,87±0,78
Апатический	2,95±0,63	3,30±0,54	4,74±0,60	4,84±0,55	16,33±1,48*	10,45±0,72*
Сенситивный	11,23±0,80	11,67±0,70	12,04±0,68	11,44±0,67	17,72±1,49*	11,58±0,63*
Эгоцентрический	4,36±0,48	4,70±0,40	4,17±0,48	4,72±0,37	4,33±0,54	3,23±0,38
Паранойяльный	1,59±0,40	1,83±0,37	1,52±0,39	1,84±0,35	2,50±0,45	2,10±0,36
Дисфорический	1,18±0,54	1,47±0,52	1,65±0,53	1,50±0,49	2,78±0,65	1,71±0,50

* - статистическая значимость различий при сравнении показателей типа отношения к болезни среди пациентов определенного возраста по полу ($p\leq 0,05$)

●- статистическая значимость различий показателей типа отношения к болезни при сравнении пациентов пожилого и старческого возраста с пациентами среднего возраста ($p\leq 0,05$)

Для пациентов в начальной и развитой стадии ПОУГ (при отсутствии симптомов заболевания) характерна склонность к преуменьшению значения заболевания, критичность к своему состоянию снижена, вплоть до отрицания болезни. При продвинутых стадиях (при появлении симптомов) для пациентов среднего возраста сначала характерно избирательное и настойчивое отношение к обследованию и лечению. По мере осознания и согласия с имеющимся заболеванием, при прогрессировании заболевания появляются беспокойство, тревожность в отношении возможных осложнений, поиска новых методов лечения, вплоть до смены лечащего врача, возникают воображаемые опасности. В результате защитой от тревоги могут становиться приметы и ритуалы, поиск немедикаментозных методов лечения. Для части пациентов среднего возраста (25% мужчин и 38% женщин) характерно с одной стороны полное доверие к медицине и медицинскому персоналу, а с другой стороны отрицательным аспектом является недостаточная забота о своем здоровье и пассивность в процессе лечения.

Для пациентов пожилого и старческого возраста после непродолжительной стадии отрицания болезни наступает сосредоточение на субъективных ощущениях, стремление постоянно о них рассказывать окружающим, иногда преувеличение неприятных ощущений в связи с диагностическими процедурами и побочными действиями лекарственных веществ. Возможны колебания настроения, связанные с отношениями с близкими, и боязнью стать обузой для них. Нередко имеет место сочетание готовности к лечению и сомнения в успехе лечения даже при благоприятных субъективных и объективных данных. В дальнейшем развивается пассивное подчинение процедурам и лечению, утрата интереса к жизни, вялость и апатия в поведении.

Таблица 9

Распределение пациентов различных возрастных групп с ПОУГ в зависимости
от стиля поведения при лечении (по опроснику Кранца)

Коли- чес- тво балл- ов	Пациенты среднего возраста (104 чел.)						Пациенты пожилого возраста (104 чел.)						Пациенты старческого возраста (98 чел)					
	Мужчины (n = 44)			Женщины (n=60)			Мужчины (n=46)			Женщины (n=64)			Мужчины (n=36)			Женщины (n=62)		
	Аб- с.	%	Сред- ний бал	Абс-	%	Сред- ний бал	Аб-	%	Сред- ний бал	Аб- с.	%	Сред- ний бал	Аб-	%	Сред- ний бал	Аб- с.	%	Сред- ний бал
0-3	11	25,0	1,36	23	38,3	1,26	9	19,6	2,33*	12	18,8	2,25*	4	11,1	2,50*	9	14,5	2,78*
4-8	27	61,4	5,56	31	51,7	5,55	25	54,4	6,92	37	57,8	6,35	23	63,9	7,35	35	56,5	7,11
9-12	6	13,6	9,00	6	10,0	9,00	12	26,1*	9,83	15	23,4*	9,93	9	25,0*	10,22	18	29,0*	10,06
Всего	44	100	4,98	60	100	4,25	46	100	6,78	64	100	6,94	36	100	7,52	62	100	7,33

* - статистическая значимость различий показателей среди пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами среднего возраста ($p \leq 0,05$)

* - статистическая значимость различий при сравнении показателей среди пациентов старческого возраста по сравнению с пациентами среднего возраста ($p \leq 0,05$)

Таким образом, важным аспектом в диспансеризации глаукомы является взаимодействие лечащего врача с пациентом, независимо от возраста, стадии и длительности заболевания, налаживание активного сотрудничества с двух сторон (и со стороны врача, и со стороны пациента), и как следствие, формирование у пациентов мотивации к длительному лечению. Так как адекватная мотивация у больных, владеющих информацией и понимающих конкретную медицинскую ситуацию, является залогом успешного лечения.

3.4 Изучение уровня мотивации у пациентов ПОУГ разных возрастных групп.

С психологической точки зрения основу приверженности к лечению составляют особенности мотивации пациентов, формирующие детерминанту такой приверженности либо неприверженности [98]. В клинике приверженность к лечению проявляется, в частности, активной мотивированной деятельностью пациента в тех ситуациях, которые имеют отношение к его здоровью. Важным аспектом мотивированного поведения при хронических соматических заболеваниях является убежденность больных в том, что в их собственных интересах придерживаться назначенного лечения.

В процессе лечения отношение к болезни определяет мотивацию на лечение и приверженность ему. В таблице 10 представлен уровень мотивации у пациентов с ПОУГ разных возрастных групп.

Среди пациентов среднего возраста установлен уровень мотивации «средний» и «ниже среднего» (и среди мужчин, и среди женщин). Уровень мотивации у пациентов пожилого возраста отличался в зависимости от пола пациентов. Так, у мужчин пожилого возраста отмечен «средний» уровень мотивации, в отличие от женщин, у которых зафиксирован уровень мотивации «ниже среднего». Для пациентов старческого возраста получены следующие данные: у мужчин превалировал «ниже среднего» и «низкий» уровень мотивации, у женщин – «средний» уровень мотивации.

Таблица 10

Распределению пациентов разных возрастных групп и пола с ПОУГ в зависимости от уровню мотивации (абс., %)

Уровень мотивации	Пациенты среднего возраста (104 чел.)		Пациенты пожилого возраста (164чел.)		Пациенты старческого возраста (98 чел)	
	Мужчины (n = 44)	Женщины (n=60)	Мужчины (n=66)	Женщины (n=98)	Мужчины (n=36)	Женщины (n=62)
	Абс/%	Абс/%	Абс/%	Абс/%	Абс/%	Абс/%
Выше среднего (менее 4 бал)	9 (20,5)	5 (8,3)	12(18,2)	9(9,2)	0(0)	4 (6,5)
Средний (5-8 бал)	12 (27,3)	18 (30,0)	21(31,8)	24(24,5)	9 (25,0)	26(41,9)
Ниже среднего (9-12 бал)	14(31,8)	21(35,0)	14(21,2)	51(52,0)	16 (44,4)	15 (24,2)
Низкий (13-16 бал)	9(20,4)	16(26,7)	19(28,8)	14(14,3)	11(30,6)	17(27,4)

Недостаточный уровень мотивации у пациентов разных возрастных групп требуют от врача дополнительного внимания и обсуждения, как самого заболевания, так и тактики его лечения. Сотрудничество врача и пациента является залогом хорошего результата лечения, так как только понимание всех аспектов заболевания может повысить мотивацию к выполнению рекомендаций и приверженность пациентов к лечению. Выбирая гипотензивную терапию, врач должен учитывать эффективность, безопасность и удобство предлагаемого лечения пациенту. Пациент должен быть активным участником процесса лечения. Выявление факторов, ассоциированных с приверженностью, позволит обосновать выполнение мероприятий для повышения эффективности лечения пациентов с глаукомой.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ. МОНИТОРИНГ ВГД НА «СТАРТЕ» ЛЕЧЕНИЯ И ПРИ ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ

4.1 «Стартовая» гипотензивная терапия у пациентов с ПОУГ.

Проведен сравнительный анализ эффективности и уровня снижения ВГД на «старте» лечения пациентам с впервые выявленной ПОУГ I-III стадиях.

В исследование включены 314 (628 глаз) пациентов с впервые выявленной ПОУГ I - III стадии, мужчин было 97 человек (30,9%), женщин – 217 (69,1%). Средний возраст всех пациентов составил 63 (58;74) (здесь и далее Me; Q25; Q75) года.

У большинства пациентов установлена развитая стадия заболевания (356 глаз; 58,3%). Начальная стадия глаукомы выявлена на 156 глазах (25,6%) и далеко зашедшая стадия на 98 глазах (16,1%). Таким образом, мониторинг уровня ВГД (тонометрия по Маклакову) осуществлялся на 610 глазах.

В таблице 11 представлена информация о выборе медикаментозного гипотензивного режима при впервые выявленной глаукоме в зависимости от стадии заболевания.

В исследовании сделан ориентир на рекомендуемый уровень ВГД (10 гр, по Маклакову) в зависимости от стадии заболевания: при начальной стадии глаукомы уровень ВГД должен находиться в пределах 22–24 мм рт. ст., при развитой — в диапазоне 19–21 мм рт. ст., а при далеко зашедшей стадии — от 16 до 18 мм рт. ст. [169].

Таблица 11

Выбор медикаментозного гипотензивного режима в зависимости от стадии
заболевания (абс., %)

Препараторы	Стадии заболевания			Всего
	Начальная стадия	Развитая стадия	Далеко зашедшая стадия	
β-адреноблокаторы	102 (49,3)	105 (50,7)	-	207 (33,9)
Аналоги простагландинов	38 (23,9)	93(58,5)	28 (17,6)	159 (26,1)
Комбинация аналогов простагландинов и β-адреноблокаторов	16(11,8)	74 (54,4)	46 (33,8)	136 (22,3)
Фиксированная комбинация аналогов простагландинов и β-адреноблокаторов	-	84 (77,8)	24 (22,2)	108 (17,7)
Итого	156 (25,6)	356 (58,3)	98 (16,1)	610 (100)

В таблице 12 представлены значения уровня офтальмотонуса на момент назначения гипотензивного режима.

Таблица 12
Уровень офтальмотонуса на начало исследования в зависимости от стадии ПОУГ (Ме (Q25%; Q75%), 95% ДИ)

Период наблюдения	Медиана, (Q25%; Q75%)	95% ДИ	Число глаз
Начальная стадия	28,0 (27;29)	28,8-29,4	156
Развитая стадия	29,0* (28;31)	29,5-30,0	356
Далеко зашедшая стадия	31,0* ** (29;34)	31,1-32,2	98

* - статистическая значимость различий при сравнении исходного уровня ВГД в начальной стадии ($p \leq 0,01$);

** статистическая значимость различий при сравнении исходного уровня ВГД в развитой стадии ($p \leq 0,01$);

При анализе значений исходного уровня офтальмотонуса у пациентов с разными стадиями глаукомы обнаружено значимые различия.

4.2 Динамика изменений уровня офтальмотонуса на фоне различного гипотензивного режима у пациентов с ПОУГ

Изучена эффективность назначаемых гипотензивных режимов в динамике у пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии заболевания. Для этого проведено исследование уровня офтальмотонуса: исходный, через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после начала гипотензивной терапии, а также гипотензивный медикаментозный режим и его смену.

В таблице 13 представлена динамика уровня ВГД у пациентов с начальной стадией ПОУГ на фоне лечения различными группами препаратов. При анализе исходного уровня ВГД значимых различий не обнаружено. При назначении монотерапии β -адреноблокаторов у пациентов с начальной стадией глаукомы через 1 месяц терапии наблюдалось снижение уровня офтальмотонуса на 16,1% - 24,1% от исходного уровня. При этом в 23,5% случаев уровень ВГД превышал рекомендуемый диапазон от начала лечения. Через 3 месяца от начала лечения уровень ВГД превышал рекомендуемый диапазон в 26,5% случаев, проведена коррекция гипотензивного режима. Через 6 месяцев и 12 месяцев значения ВГД находились на верхней границе рекомендуемой нормы (в 17,6% и 5,9% случаев соответственно). Эти пациенты были переведены на монотерапию аналогами простагландинов или получали препараты этой группы в качестве дополнительного лекарственного средства. В контрольные сроки через 18 и 24 месяца гипотензивный режим β -адреноблокаторами сохранялся на 51 глазу.

Известно, что аналоги простагландинов способны поддерживать низкий уровень ВГД с небольшими колебаниями его в течение суток, длительно сохранять гипотензивную активность и обеспечить удобный и простой режим дозирования [4, 73, 166, 367]. Назначение АПГ в начальной стадии позволило достаточно снизить уровень ВГД (на 29,3%-34,5% от исходного уровня) и стабилизировать течение заболевания у всех пациентов. Гипотензивный режим в виде монотерапии АПГ с начальной стадией не

подвергался коррекции, поскольку процент снижения уровня ВГД был достаточным, и уровень ВГД в контрольные сроки соответствовал рекомендуемому уровню для начальной стадии заболевания. Кроме этого, пациенты, которые получали препараты АПГ, были более привержены лечению, поскольку это однократное закапывание, никто из пациентов не выразил желания замены препарата, что важно для пациентов пожилого и старческого возраста. Проведенное исследование подтверждает данные и других исследователей, которые отметили увеличение приверженности лечению, что связано со снижением количества инстилляций, отсутствием побочных эффектов после закапывания, хорошим самочувствием пациентов во время лечения, удобством закапывания [23, 31, 73, 153].

Комбинированная гипотензивная терапия при лечении глаукомы направлена на быстрое и значительное снижение уровня офтальмотонуса [122]. Как правило, предпочтение отдают «старту» терапии с максимальным медикаментозным режимом и дальнейшим переходом к хирургическим методам лечения при отсутствии компенсации ВГД [3, 166]. В ряде исследований подчеркнуто, что при использовании комбинированного лечения (неселективных β -адреноблокаторов с препаратами простагландинового ряда) прогрессирование ПОУГ наблюдалось в 2 раза реже [28]. Учитывая высокий исходный уровень офтальмотонуса, пациентам с начальной стадией заболевания на 16 глазах была назначена комбинация препаратов: аналоги простагландинов и β -адреноблокаторы. В результате имело место снижение ВГД от 34,5% до 37,9%, что обеспечило достаточное снижение уровня ВГД и стабилизацию процесса на всем протяжении исследования.

Таким образом, в начальной стадии ПОУГ препараты из группы β -адреноблокаторов в виде монотерапии в 50,0% случаев снизили уровень офтальмотонуса до «целевых» значений; препараты группы аналоги простагландинов и комбинация препаратов β -адреноблокаторов и аналогов

Таблица 13

Динамика уровня ВГД пациентов с ПОУГ с начальной стадией заболевания на фоне лечения различными группами препаратов (Ме, (Q25%; Q75%); 95% ДИ, % снижения уровня ВГД от исходного уровня)

Период наблюдения	β-адреноблокаторы	Число глаз	АПГ	Число глаз	неФК β-адреноблокаторы и АПГ	Число глаз
Исходный уровень тонометрического ВГД	27,5 (27;29) (27,4-28,1)	102	29,0 (28;29,25) (28,6-29,8)	38	29,0 (29;31) (29,0-30,9)	16
Уровень ВГД через 1 месяц терапии	22,5* (21;23) (21,7-22,8) (18,2%)	102	20,5* (19; 22) (19,9-21,1) (29,3%)	38	19,0* (18,25;21) (18,7-20,5) (34,5%)	16
Уровень ВГД через 3 мес. терапии	22,0* (21; 23) (21,6-22,5) (20,0%)	102	20,0* (19; 21) (19,5-20,5) (31,0%)	38	19,0* (18,25;20,75) (18,7-20,1) (34,5%)	16
Уровень ВГД через 6 мес. терапии	21,0* (20;22) (20,5-21,5) (23,6%)	75	20,0* (19; 21) (19,4-20,4) (31,0%)	38	19,0* (18;20) (18,6-20,0) (34,5%)	16
Уровень ВГД через 12 мес. терапии	21,0* (21;22) (20,9-22,2) (23,6%)	57	20,0* (19; 21) (19,2-20,1) (31,0%)	38	18,0* (17; 19) (17,9-19,3) (37,9%)	16
Уровень ВГД через 18 мес. терапии	21,0* (21;22) (20,6-21,9) (23,6%)	51	19,0* (19; 21) (19,12-20,0) (34,5%)	38	18,0* (17; 19) (17,8-19,1) (37,9%)	16
Уровень ВГД через 24 мес. терапии	21,0* (20;21) (20,3-21,1) (23,6%)	51	19,0* (18; 20) (19,0-19,8) (34,5%)	38	18,0* (17; 19) (17,9-19,4) (37,9%)	16

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с исходным уровнем офтальмotonуса

простагландинов в 100% случаев обеспечили целевой уровень офтальмотонуса и стабилизацию глаукомного процесса.

В таблице 14 представлена динамика уровня ВГД пациентов с ПОУГ с развитой стадией заболевания на фоне лечения различными группами препаратов. При анализе исходного уровня ВГД значимых различий не обнаружено.

У пациентов на монотерапии β -адреноблокаторами уровень офтальмотонуса снизился на 24,1% (в первый контрольный срок наблюдения) и на 25,9% (через 3 и 6 месяцев после начала исследования) от исходного уровня. Как видно из представленных в таблице данных коррекция гипотензивного режима наблюдалась, начиная с контрольного срока в «3 месяца»: были добавлены препараты группы аналогов простагландинов или переведены на фиксированные комбинации β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов. Несмотря на значительное снижение уровня ВГД, в 54,3% случаев уровень офтальмотонуса превышал рекомендуемый уровень (медиана 21,5 мм рт.ст.), но, учитывая стабильные зрительные функции, гипотензивный режим не был изменен. В контрольные сроки «18 мес.» и «24 мес.» у пациентов с сохраненным режимом медиана офтальмотонуса находилась на верхней границе рекомендуемого диапазона (медиана 21,0 мм рт.ст.); в 11,4% и 86% случаев соответственно контрольным срокам гипотензивный режим был изменен.

У пациентов, которые получали гипотензивную терапию препаратами группы аналоги простагландинов, в 90,3% случаев удалось добиться снижения уровня ВГД до рекомендуемого уровня. Наблюдалось снижение офтальмотонуса на 27,6% - 34,5% от исходных значений. Тем не менее, уровень ВГД в 9,7% случаев находился на верхней границе рекомендуемой нормы, был назначен дополнительный гипотензивный препарат.

При назначении комбинации аналогов простагландинов и β -адреноблокаторов в большинстве случаев (97,3%) отмечено необходимое

снижение уровня ВГД (на 31,0% - 34,5%). В 2,7% случаев (на 2 глазах) уровень ВГД был нестабильным, и пациентам было предложено и получено согласие на оперативное лечение.

Фиксированная комбинация β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов позволила снизить уровень ВГД у пациентов с развитой стадией (снижение на 35,0% - 38,3%) и обеспечила рекомендуемый уровень ВГД (медиана 18,5). В 7,1% случаев (6 глаз) уровень офтальмотонуса находился на верхней границе рекомендуемого диапазона и было предложено хирургическое лечение. Достигнутый уровень офтальмотонуса соотносится с данными других исследователей при применении фиксированных комбинаций. Так, в исследовании О.А. Киселевой и А.М. Бессмертного гипотензивная эффективность при терапии больных ПОУГ, используя фиксированную комбинацию β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов составила 30–35% [107]. По данным других авторов при переводе больных на фиксированную комбинацию удалось добиться снижения ВГД в среднем на 9,7 мм рт. ст. (35,4 %) [29].

У пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы препараты из группы аналогов простагландинов не смогли достаточно снизить уровень ВГД – и в первый контрольный срок исследования он в 1,4 раза превышал рекомендуемый уровень (табл. 15). Проведена коррекция гипотензивного режима: пациенты переведены на максимальный режим, в 71,4% случаев получено согласие на хирургическое лечение. При назначении комбинации β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов пациентам с далеко зашедшей стадией глаукомы наблюдалось снижение уровня офтальмотонуса на 32,3%, но и этого оказалось недостаточно для получения «целевого»

Таблица 14

Период наблюдения	β-адreno-блокаторы	Число глаз	АПГ	Число глаз	НеФК β-адreno-блокаторы и АПГ	Число глаз	ФК β-адreno-блокаторы и АПГ	Число глаз
Исходный уровень ВГД	29,0 (28;30) (28,6-29,8)	105	29,0 (29;31) (29,00-30,50)	93	29,0 (28;31) (28,9-30,4)	74	30,0 (29;32) (29,8-31,4)	84
Уровень ВГД через 1 месяц терапии	22,0* (21;22) (22,4-23,0) (24,1%)	105	21,0* (19;22) (19,9-21,5) (27,6%)	93	20,0* (19;21) (19,3-20,1) (31,0%)	74	19,5* (18;20,75) (18,9-20,0) (35,0%)	84
Уровень ВГД через 3 мес. терапии	21,5* (21;22) (21,1-22,1) (25,9%)	105	20,0* (19;21) (19,6-20,7) (31,0%)	93	20,0* (19;21) (19,2-20,1) (31,0%)	74	18,5* (18;19) (18,0-18,8) (38,3%)	84
Уровень ВГД через 6 мес. терапии	21,5* (21;22) (20,9-22,0) (25,9%)	84	20,0* (19;21) (19,2-20,2) (31,0%)	93	19,0* (19;20) (18,9-19,8) (34,5%)	72	18,5* (18;19) (18,0-18,8) (38,3%)	84
Уровень ВГД через 12 мес. терапии	21,5 (21;22) (20,7-21,7) (25,9%)	72	19,0* (19;20,75) (19,0-20,0) (34,5%)	84	19,0* (19;20) (19,0-19,8) (34,5%)	71	18,5* (18;19) (17,9-18,8) (38,3%)	78
Уровень ВГД через 18 мес. терапии	21,0* (20;21) (20,6-21,6) (27,6%)	60	19,0* (19;20,75) (19,0-20,0) (34,5%)	84	19,0* (19;20) (19,0-19,8) (34,5%)	71	18,5* (18;19) (17,8-18,6) (38,3%)	78
Уровень ВГД через 24 мес. терапии	21,0* (21;22) (20,9-21,7) (27,6%)	51	19,0* (19;20) (18,9-19,7) (34,5%)	84	19,0* (18;20) (18,8-19,5) (34,5%)	71	18,5* (18;19) (18,0-18,9) (38,3%)	78

*p<0,05 – достоверность различий по сравнению с исходным уровнем офтальмотонуса

Таблица 15

Динамика уровня ВГД пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ на фоне лечения различными группами препаратов
(Ме, (Q25%; Q75%); 95% ДИ, % снижения уровня ВГД от исходного уровня)

Период наблюдения	АПГ	Число глаз	Комбинация БАБ и АПГ	Число глаз	ФК БАБ и АПГ	Число глаз
Исходный уровень ВГД	31,0 (31;34) (31,0-33,4)	28	31,0 (29;33) (29,9-32,2)	46	31,0 (29;34) (30,2-32,7)	24
Уровень ВГД через 1 месяц терапии	23,0* (22;25) (20,7-22,1) (29,0%)	28	22,0* (22;23) (20,1-21,1) (32,3%)	46	21,0* (20;20) (20,2-21,2) (32,3%)	24
Уровень ВГД через 3 мес. терапии	-		-		-	
Уровень ВГД через 6 мес. терапии	-		-		-	
Уровень ВГД через 12 мес. терапии	-		-		-	
Уровень ВГД через 18 мес. терапии	-		-		-	
Уровень ВГД через 24 мес. терапии	-		-		-	

*p<0,05 – достоверность различий по сравнению с исходным уровнем офтальмotonуса

уровня ВГД. Пациенты переведены на максимальный гипотензивный режим и предложено хирургическое лечение. Несмотря на значительное снижение уровня офтальмотонуса (до 32,3%) у пациентов на фиксированной комбинации β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов рекомендуемых значений не удалось достигнуть. Коррекция гипотензивного режима была проведена через 3 месяца, но значения офтальмотонуса (медиана 21,0) не достигли рекомендуемого уровня.

Таким образом, проведение мониторинга уровня офтальмотонуса пациентов с ПОУГ в течение 24 месяцев, находящихся на различном гипотензивном режиме, позволило установить:

- при начальной стадии аналоги простагландинов и комбинация β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов в 100% случаев смогли обеспечить целевой уровень ВГД, монотерапия β -адреноблокаторов была эффективна только в 50% случаев;
- при развитой стадии наиболее эффективной была терапия комбинации препаратов β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов (в 96% случаев) и их фиксированная комбинация (в 93% случаев) ;
- при далеко зашедшей стадии ни одна из представленных фармакологических групп и их комбинаций не была достаточно эффективной. Для достижения «целевого» уровня офтальмотонуса потребовалось назначение максимального гипотензивного режима и подготовка к хирургическому лечению при отсутствии противопоказаний со стороны соматического статуса.

3.3 «Стартовая» комбинированная гипотензивная терапия у пациентов с ПОУГ

Согласно рекомендациям национального и европейского руководств по глаукоме, консервативное лечение первичной глаукомы следует начинать с монотерапии [169, 284]. Однако в ряде случаев, необходимо начинать гипотензивную терапию с комбинированной терапии (речь идет о выявлении

глаукомы в продвинутых стадиях, с высоким уровнем офтальмотонуса и др.). В литературе встречаются публикации о начале терапии больных ПОУГ с комбинации препаратов [3]. Одной из целей работы стало изучение эффективности и безопасности «старта» терапии у больных ПОУГ с комбинированного лечения.

На этом этапе в исследование были включены 111 больных (161 глаз) ПОУГ II—III b-c стадий Средний возраст составил 68(63;75) лет. Среди них было 49 мужчин и 62 женщины.

Терапию основной группы (52 пациента – 73 глаза) начинали с фиксированной комбинации аналога простагландина (АПГ) (латарапроста) и несективного β -адреноблокатора (тимолола). Следующий визит назначали еще через 2 нед для контроля комплайенса, затем – через 1 мес. от начала лечения Пациентам, у которых значения ВГД не достигали «целевого» уровня, добавляли препарат из группы ингибиторов карбоангидразы (ИКА) (инстилляции). При достижении целевого уровня ВГД пациентам назначали осмотр через 3 мес. Больным с недостижением «целевого» уровня ВГД рекомендовали хирургическое лечение.

У пациентов группы контроля (59 пациентов – 88 глаз) терапию ПОУГ начинали с назначения АПГ (латарапроста). Повторный осмотр проводили через 2 нед., оценивали комплайенс. Контрольный осмотр проводили через 1 месяц от начала лечения. В случаях недостижения «целевого» уровня ВГД к лечению добавляли второй препарат — инстилляции 0,5% раствора тимолола малеата 2 раза в день. При последующих осмотрах больным, у которых значения ВГД не достигали «целевого» уровня, добавляли препарат из группы ИКА (инстилляции). При недостижении «целевого» уровня ВГД больным рекомендовали хирургическое лечение глаукомы. Контроль ВГД осуществляли через 3, 6, 9 и 12 мес после начала терапии в обеих группах. В исследовании «худшими» обозначали глаза с более продвинутой стадией глаукомы и более высоким уровнем ВГД исходно. «Лучшими» считали глаза с ПОУГ, имеющие более низкий уровень ВГД в сравнении с таковыми на

парном глазу пациента. В основной группе «лучших» глаз было 21, «худших» — 52, в группе контроля «лучших» — 29, «худших» — 59 глаз.

Изучена динамика уровня ВГД при «старте» с комбинированной терапии (латанопрост и тимолол) у больных ПОУГ основной группы табл.16, рис.13). Исходные значения ВГД больных ПОУГ основной группы до начала терапии составили 29(28;30) (здесь и далее по Me (Q25%; Q75%)) мм рт.ст. на «лучших» глазах и 33 (31;34) мм рт.ст. на «худших». При осмотре через 2 недели все пациенты соблюдали назначенный гипотензивный режим. Через 1 мес. после начала терапии показатели ВГД на «лучших» глазах составили 21 (21;22) мм рт.ст. ($p<0,05$). На «худших» глазах значение ВГД снизилось в среднем до 24 (22;26) мм рт.ст.

Таблица 16

Изменение уровня ВГД в основной группе пациентов, которые исходно получали фиксированную комбинацию (латанопрост+тимолол)
(Me, (Q25%; Q75%); 95% ДИ)

Изменение ВГД	Уровень ВГД	
	«Лучший» глаз (n=21)	«Худший» глаз (n=52)
Исходный уровень ВГД	29 (28;30) (28,3-29,5)	33 (31;34) (31,9-33,2)
Уровень ВГД через 1 мес.	21* (21;22) (20,9-21,6)	24* (22;26) (23,5-24,5)
Достижение целевого уровня ВГД (%)	57	38,5
Уровень ВГД через 3 мес.	20* (19;20) (19,5-20,3)	21* (21;22) (21,0-21,7)
Достижение целевого уровня ВГД (%)	81	64
Уровень ВГД через 6 мес.	19* (19;21) (18,9-20,0)	20* (19;21) (19,6-20,4)
Уровень ВГД через 9 мес.	19* (19;20) (19,0-19,9)	19* (18;20) (18,8-19,5)
Уровень ВГД через 12 мес.	19* (19;20)	19* (18;20)

	(18,9-19,7)	(18,8-19,4)
Градиент снижения ВГД относительно исходного уровня, мм рт.ст.	9,6±0,36	13,5±0,34

*- p<0,05 по сравнению с исходным уровнем ВГД;

«Целевой» уровень ВГД, по данным Национального руководства по глаукоме [169], для развитой стадии болезни рекомендуется не выше 21 мм рт.ст., для далеко зашедшей стадии - 18 мм рт.ст. Такие целевые показатели были достигнуты на 12 (57%) «лучших» глазах, и на 20 (39%) «худших» глазах. На 9 (43%) глазах не было достигнуто «целевого» уровня ВГД, и были назначены дополнительно инстилляции ИКА. «Целевые» значения ВГД были достигнуты на 20 (38,5%) «худших» глазах. На 32 (61,5%) глазах показатели ВГД не снизились до «целевых», в связи с чем были назначены дополнительно инстилляции ИКА.

Через 3 мес. после начала терапии на «лучших» глазах отмечено снижение уровня ВГД до 20 (19;20) мм рт.ст. (p<0,05). Эта терапия позволила достичь «целевых» значений ВГД на 17 (81,0%) глазах. У 4 больных (4 глаза, 19,0%) данное лечение не привело к уменьшению показателей ВГД до «целевого» уровня. Этим пациентам рекомендовано хирургическое лечение глаукомы. На «худших» глазах при осмотре через 3 мес после начала терапии было отмечено снижение уровня ВГД до 21(21;22) мм рт.ст. Терапия достигла «целевых» значений ВГД на 35 (64%) глазах.

При осмотре через 6 мес после начала терапии на «лучших» глазах средний уровень ВГД составил 19 (19;21) мм рт.ст. (p<0,05). Проведенное лечение позволило достичь «целевых» значений ВГД на 12 (71%) глазах; 2 больным (2 глаза, 12%) было рекомендовано хирургическое лечение, так как не было достигнуто компенсации ВГД на трех гипотензивных препаратах. На 3 (18%) глазах терапия была усиlena назначением ИКА. На «худших» глазах через 3 мес. после начала лечения уровень ВГД составил 20 (19;21) мм рт.ст. С помощью терапии достигнуты «целевые» значения ВГД на 24 (67%) глазах. У 7 больных (7 глаз, 21%) с некомпенсированным ВГД при

использовании препаратов латанопрост и тимолол терапия была усиlena инстилляциями ИКА. У 4 пациентов (4 глаза, 12%) не было достигнуто компенсации ВГД и было рекомендовано хирургическое лечение.

Через 9 мес после «старта» терапии значение ВГД на «лучших» глазах снизилось до 19 (19;20) мм рт.ст. На 13 (88%) глазах достигнут «целевой» уровень ВГД. В связи с недостижением «целевых» значений ВГД двух пациентов (2 глаза, 12%) направили на хирургическое лечение. На «худших» глазах больных ПОУГ основной группы через 9 мес значение ВГД составило 19 (18;20) мм рт.ст. На 25 (90%) глазах терапия была высокоэффективной. В связи с недостаточной эффективностью терапии 3 больных (3 глаза, 10%) направлены на хирургическое лечение.

Через 12 мес после «старта» терапии при контрольном осмотре на «лучших» глазах уровень ВГД снизился до 19 (19;20) мм рт.ст. Терапия была эффективной на 11 (93%) глазах. Из-за отсутствия стабилизации ВГД одному больному (1 глаз, 7%) было рекомендовано хирургическое лечение.

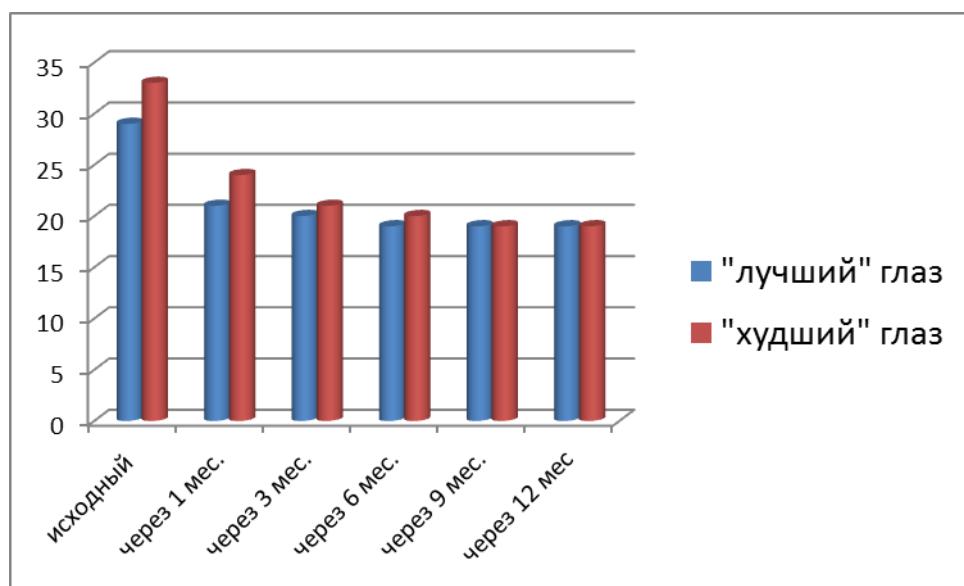


Рис.13. Изменение уровня ВГД в основной группе пациентов с ФК (латанопрост+тимолол малаеат).

На «худших» глазах через 12 мес. после «старта» терапии уровень ВГД снизился до 19 (18;20) мм рт.ст. В 23 (93%) случаях терапия была

эффективна. На 2 (7%) глазах «целевые» значения ВГД не были достигнуты, и пациенты были направлены на хирургическое лечение.

Через 12 мес после начала лечения на «лучших» глазах градиент снижения составил $9,6 \pm 0,36$ мм рт.ст., на «худших» глазах – $13,5 \pm 0,34$ мм рт.ст.

Изучена динамика ВГД на фоне «ступенчатого» подбора гипотензивных препаратов в контрольной группе. В группе больных ПОУГ, получавших исходно монотерапию, значение ВГД на «лучших» глазах составило 28 (28;29) мм рт.ст., на «худших» - 31 (30;32) мм рт.ст. (табл.17, рис.14). При осмотре через 2 нед все пациенты соблюдали назначенный режим гипотензивной терапии. При осмотре через 1 месяц выявлено снижение уровня ВГД на «лучших» глазах до 23 (22;23) мм рт.ст., на «худших» — до 24 (23;25) мм рт.ст. «Целевой» уровень ВГД на монотерапии был достигнут на 12 «лучших» (41,4%) и 12 (20,3%) «худших» глазах у больных ПОУГ. Пациентам, у которых не удалось компенсировать уровень ВГД до «целевых» значений, добавлены инстилляции 0,5% тимолола малеата 2 раза в день. Доля больных с компенсированным уровнем ВГД на монотерапии была достоверно ниже, чем при «старте» с фиксированной комбинации гипотензивной препаратов ($p < 0,05$).

При осмотре через 3 мес. значение ВГД на «лучших» глазах составило 20 (19;21) мм рт.ст., на «худших» - 21 (21;22) мм рт.ст. «Целевой» уровень ВГД достигнут в 21 (72,4%) наблюдении на «лучших» глазах и в 31 (52,5%) - на «худших» глазах. В случаях отсутствия компенсации ВГД назначены дополнительно инстилляции ИКА.

При осмотре через 6 мес после «старта» терапии значения ВГД на «лучших» глазах на режиме ПГ+ББ+ИКА составили 20 (19;20) мм рт.ст., на «худших» - 21 (20;22) мм рт.ст. «Целевого» уровня ВГД удалось достичь в 22 (76%) случаях на «лучших» глазах и в 35 (59%) - на «худших».

Таблица 17

Изменение уровня ВГД в контрольной группе пациентов, которые исходно получали монотерапию АПГ при «ступенчатом» подборе гипотензивной терапии (Мe, (Q25%; Q75%); 95% ДИ)

Изменение ВГД	Уровень ВГД	
	«Лучший» глаз (n=29)	«Худший» глаз (n=59)
Исходный уровень	28 (28;29) (28,0-28,9)	31 (30;32) (30,7-31,8)
Уровень ВГД через 1 мес.	23 (22;23) (22,4-23,3)	24* (23;25) (23,7-24,6)
Достижение целевого уровня ВГД (%)	41	21
Уровень ВГД через 3 мес.	20* (19;21) (19,6-20,2)	21* (21;22) (21,0-21,8)
Достижение целевого уровня ВГД (%)	72	52
Уровень ВГД через 6 мес.	20* (19;20) (19,4-20,0)	21* (20;22) (20,7-21,2)
Достижение целевого уровня ВГД (%)	76	59
Уровень ВГД через 9 мес.	19* (19-21) (18,9-19,8)	20* (19;21) (19,7-20,4)
Уровень ВГД через 12 мес.	19* (19-20) (19,0-19,9)	19* (18;20) (19,0-19,6)
Градиент снижения ВГД относительно исходного уровня, мм рт.ст.	9,2±0,32	11,9±0,30

*- p<0,05 по сравнению с исходным уровнем ВГД;

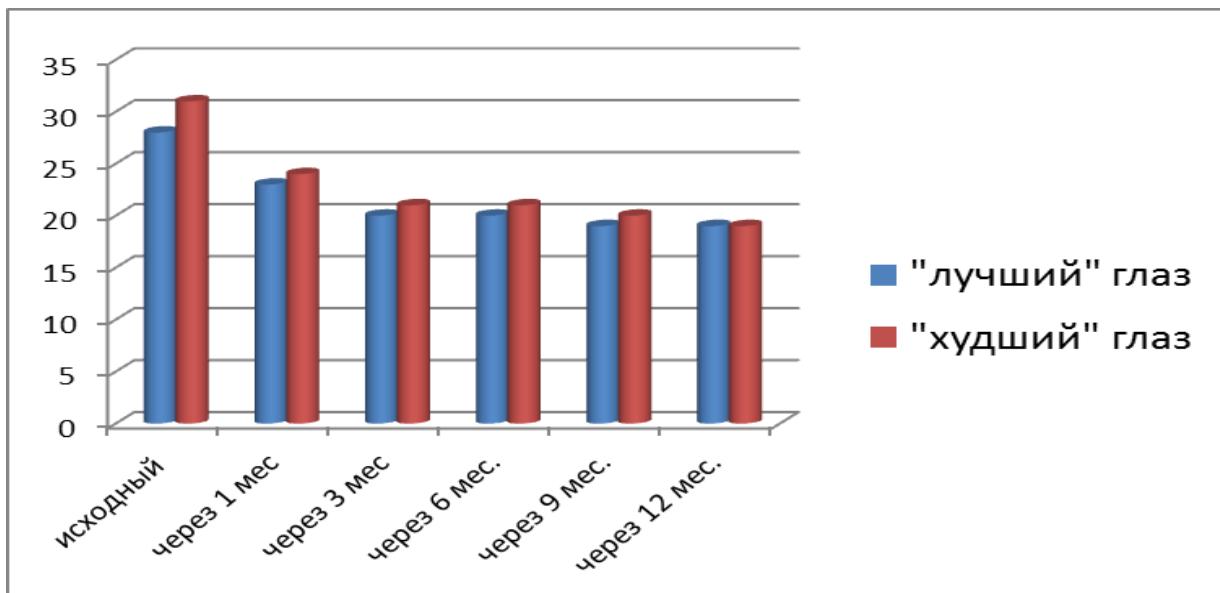


Рис.14 Изменение уровня ВГД у пациентов при «ступенчатом» подборе гипотензивной терапии

Через 9 мес уровень ВГД на «лучших» глазах составил 19 (19;21) мм рт.ст., на «худших» - 20(19;21) мм рт.ст. Через 12 мес значение ВГД составило на «лучших» глазах 19 (19;20) мм рт.ст., на «худших» - 19(18;20) мм рт.ст.мм рт.ст. ($p<0,05$).

В основной группе больных, лечение которых началось с комбинации БАБ+АПГ, целевые значения ВГД в 64% случаях (на 35 глазах) были достигнуты за $1,5\pm0,6$ визита на «худших» глазах и в 81% случаях (на 17 глазах) за $1,2\pm0,4$ визита на «лучших» глазах. В группе контроля при «ступенчатом» подборе гипотензивной терапии в 59% случаях (на 35 глазах) целевой уровень ВГД на «худших» глазах был достигнут за $2,5\pm0,7$ визита к врачу и в 22 (76%) случаях за $2,2\pm0,5$ визита на «лучших» глазах ($p<0,05$).

Ни в одном случае не было отмены препаратов из-за их побочного действия в обеих группах. Больные отмечали гиперемию конъюнктивы в 5% (4 глаза) и 7% (6 глаз) случаев в основной группе и группе контроля соответственно ($p>0,05$). Гиперемия значительно уменьшилась через 2 нед применения латанопроста или фиксированной комбинации и не стала причиной отмены препарата.

Таким образом, изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии на старте лечения больных ПОУГ позволило установить:

- в основной группе больных, лечение которых началось с фиксированной комбинации аналога простагландинов и неселективного β -адреноблокатора, «целевое» ВГД в 64% случаях (на 35 глазах) было достигнуто за $1,5 \pm 0,6$ визита на «худших» глазах и в 81% случаях (на 17 глазах) - за $1,2 \pm 0,4$ визита на «лучших» глазах. В контрольной группе больных при «ступенчатом» подборе гипотензивной терапии в 59% случаях (на 35 глазах) «целевое» ВГД на «худших» глазах было достигнуто за $2,5 \pm 0,7$ визита к врачу и в 76% случаях (на 22 глазах) за $2,2 \pm 0,5$ визита на «лучших» глазах.

- в ранние сроки наблюдения (через 4 недели) в основной группе: в 43% случаев (9 глаз) на «лучших» глазах и в 61,5% случаев на «худших» глазах (20 глаз) проведена коррекция лечения - был назначен дополнительный гипотензивный препарат (ИКА); через 3 месяца больным с недостигнутым уровнем целевого давления (4 (19%) глаза из группы «лучшие» и 19 глаз (36%) из группы «худшие» глаза) было рекомендовано хирургическое лечение. В контрольной группе в результате «ступенчатого» подхода в контрольные сроки исследования через 1 и 3 месяца корректировали лечение назначением дополнительного препарата, в результате хирургическое лечение было рекомендовано через 6 месяцев на глазах, где не было достижения «целевого» уровня ВГД - на 7 (24%) «лучших» глазах и 24 (40,6%) «худших» глазах.

4.4 Коррекция соматической сердечно-сосудистой патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с первичной открытоугольной глаукомой.

Известно, что даже при стойкой нормализации офтальмotonуса не у всех пациентов с ПОУГ наблюдается стабилизация глаукомного процесса. В

связи с этим, большое внимание уделяется коморбидной патологии, в частности сердечно-сосудистым заболеваниям [396]. Наиболее распространенной патологией в пожилом и старческом возрасте является артериальная гипертензия (АГ). По данным анализа национальной репрезентативной выборки, в России распространенность АГ после 60 лет превышает 60%, а после 80 лет приближается к 80% [178].

На этом этапе в исследование были включены 256 (516 глаза) пациентов с впервые выявленной ПОУГ I - III стадии, мужчин было 78 человек (30,5%), женщин – 178(69,5%). Средний возраст всех пациентов составил 64 (63;71,75) года; у мужчин – 65 (63;72) лет, у женщин – 64 (62; 71) года ($p>0,05$).

Больные ПОУГ в 93,8% случаев имели сопутствующие соматические заболевания. Патология со стороны сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ишемическая болезнь сердца, различные нарушения ритма) зарегистрирована у 232 пациентов (90,6%). Заболевания дыхательной системы в виде хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы диагностированы у 38 пациентов (14,8%). Заболевания нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия, состояния после нарушения мозгового кровообращения, остеохондроз различных отделов позвоночника) зафиксированы у 32 (12,5%) пациентов. Сахарный диабет 2 типа - у 12 пациентов (4,7%). Заболевания пищеварительной системы (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка в анамнезе, колит) установлены у 16 пациентов (6,3%). Заболевания щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз, эутиреоидный зоб, тиреоидит) отмечены у 15 пациента (5,9%). Заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартрозы суставов, полиартриты) - у 13 пациентов (5,1%).

При этом одна сопутствующая соматическая патология зафиксирована в 10,5% случаев (27 пациентов), две – в 20,3% случаев (52 человек), три – в

28,9% (74 пациентов), четыре – в 27,7% (71 пациент), пять и более – в 12,5% случаев (32 пациента).

Не менее важным и спорным остается вопрос о влиянии системных антигипертензивных препаратов на колебания уровня офтальмotonуса и прогрессирование ПОУГ. При их назначении следует учитывать наличие взаимного потенцирования фармакологического эффекта с формированием явлений брадикардии, аритмии, критическим снижением уровня АД [33, 176].

Учитывая эти факты, рассмотрена частота назначения этих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с первичной открытоугольной глаукомой.

В таблице 18 представлено распределение гипотензивных препаратов для коррекции соматической патологии у пациентов с ПОУГ. Для коррекции соматической сердечно-сосудистой патологии пациенты системно получали следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА, или сартаны), тиазидовые диуретики (ТД), β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), антиагреганты и др.

Большинство пациентов получали комбинированную терапию (188 человек, 72,9%), остальные пациенты получали монотерапию (70 человек, 27,1%), которая преимущественно была представлена и-АПФ и БРА (41,4% и 32,9% соответственно из всей монотерапии).

Таблица 18
Распределение гипотензивных препаратов для коррекции соматической патологии у пациентов с ПОУГ (абс.,%)

Препараты	Стадия заболевания			Всего Абс.(%)
	начальная стадия на обоих глазах	начальная и развитая стадии	начальная и далеко- зашедшая стадии	
ингибиторы ангиотензинпревращающего	6 (33,3)	11 (7,1)	12 (14,3)	29(11,2)

фермента (и-АПФ)				
блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА)	4 (22,2)	13 (8,3)	6 (7,1)	23(8,9)
антагонисты кальция (АК)	-	7 (4,5)	3 (3,6)	10(3,9)
β-адреноблокаторы (БАБ)	-	5 (3,2)	3 (3,6)	8(3,1)
тиазидовые диуретики (ТД)+БАБ	-	12 (7,7)	7 (8,3)	19(7,4)
и-АПФ+БАБ	3 (16,7)	8 (5,1)	6 (7,1)	17(6,6)
и-АПФ+ТД	2 (11,1)	19 (12,2)	12 (14,3)	33(12,8)
БРА+БАБ	2 (11.1)	3 (5,4)	2 (2,4)	7(2,7)
БАБ+АК	-	19 (12,2)	9 (10,7)	28(10,9)
и-АПФ+АК	-	23 (14,7)	13 (15,5)	36(14,0)
БРА + ТД	1 (5,6)	9 (5,8)	7 (8,3)	17(6,6)
и-АПФ+АК+ТД +БАБ	-	10 (6,4)	2 (2,4)	12(4,7)
БРА+ТД +БАБ	-	9 (5,8)	2 (24)	11(4,3)
БРА + ТД + АК	-	6 (3,9)	-	6(3,1)
Итого	18	154	84	256(100)

4.4 Изучение офтальмогипотензивного эффекта при назначении системных β-адреноблокаторов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Впервые β-адреноблокаторы при лечении глаукомы применили C.Phillips, G.Howitt и D.Rowlands (1967), которые зафиксировали офтальмогипотензивный эффект при внутривенном использовании пропранолола [374]. В тоже время эта группа препаратов активно применяется в кардиологической практике: при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, при кардиомиопатиях [113, 211].

Для изучения офтальмогипотензивного эффекта системных бета-адреноблокаторов в отдельную группу были отобраны 38 пациентов первичной открытоугольной глаукомой II-III стадий ($n=31$ и $n=45$ - количество глаз соответственно стадиям), которые в зависимости от стадии получали инстилляции препаратов группы аналогов простагландинов и/или ингибиторы карбоангидразы. Среди них были 29 женщин и 9 мужчин. Средний возраст пациентов составил: у мужчин 71 (69,5;72,5) и женщин 71

(64;77). Для коррекции артериальной гипертензии они получали препараты из группы селективных β -адреноблокаторов (метопролол, бисопролол или небивалол) или эти препараты рекомендовали применять в качестве дополнительного препарата к исходной терапии (и-АПФ, ТД, БРА). В таблице 19 представлена динамика уровня ВГД в разные сроки исследования.

Таблица 19

Динамика уровня ВГД на разных стадиях заболевания
(Ме, (Q25%; Q75%); 95% ДИ, % снижения уровня ВГД от исходного уровня)

Период наблюдения	Развитая стадия n=45	Далеко зашедшая стадия n=31
Исходный уровень ВГД	21,0 (21;22) (21,1-21,7)	24,5 (23,25;28) (24,2-26,5)
Уровень ВГД через 1 месяц терапии	19,0* (19;21) (19,0-20,1) 9,5%	22,0* (22;23) (22,0-22,8) 10,2%
Уровень ВГД через 3 мес. терапии	18,0 * (18;19) (18,0-18,8) 14,3%	21,0 * (20;22) (20,2-21,8) 14,3%
Уровень ВГД через 6 мес. терапии	17,0 * (17;18) (17,0-17,5) 19,0%	20,0* (20;21,75) (20,0-21,0) 18,4%
Уровень ВГД через 12 мес. терапии	16,5 * (16;17) (16,3-16,8) 21,4%	19,0* (18,25;20) (18,7-19,5) 22,4%

* - p<0,01 – по сравнению с исходным уровнем ВГД (по Манну-Уитни)

Во второй контрольный срок исследования выявлено значимое снижение уровня офтальмотонуса (по критерию Манна-Уитни) у пациентов и развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы. Применение этого критерия позволило проследить изменение уровня офтальмотонуса и в другие контрольные сроки наблюдения: через 3, 6 и 12 месяцев. Значимое

снижение ВГД при приеме внутрь селективных β -адреноблокаторов выявлено на глазах с развитой стадией в первый контрольный срок - «через 1 месяц» – на 9,5% ($p<0,01$), и у пациентов с далеко зашедшей стадией – на 10,2% ($p<0,01$).

У пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями заболевания через три месяца комбинированного лечения глаукомы (β -адреноблокаторы внутрь и антигипертензивные глазные капли) уровень ВГД снизился на 14,3%. и оставался стабильным в контрольные сроки исследования «6 месяцев» и «12 месяцев» ($p<0,01$).

В следующий контрольный срок - через 6 месяцев - зафиксировано снижение уровня ВГД на 19,0% и 18,4%, и через 12 мес.- на 21,4% и 22,4% соответственно развитой и далеко зашедшей стадиям заболевания ($p<0,01$).

Назначение системных β -адреноблокаторов позволило снизить уровень офтальмotonуса у пациентов с глаукомой развитой и далеко зашедшей стадиями, и избежать возможных побочных эффектов от местного их применения, создать оптимальный режим для подготовки больного на хирургическое лечение. Безопасность и хорошая переносимость гипотензивных лекарственных средств имеют важное значение для соблюдения пациентами рекомендаций врача, режима применения данных препаратов и как следствие — поддержания зрительных функций больных глаукомой [122, 190].

Результаты исследования по изучению офтальмotonуса у больных ПОУГ, страдающих АГ, на фоне приема системных β -адреноблокаторов является одним из решений проблемы профилактики полипрагмазии и развитии нежелательных побочных эффектов лекарственной терапии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Проведенное исследование позволило предоставить дополнительные возможности для врачей офтальмологов при лечении глаукомы у пациентов, имеющим в анамнезе артериальную гипертензию. При недостаточном уровне офтальмotonуса на фоне инстилляций гипотензивных глазных капель этим

пациентам необходима консультация терапевта или кардиолога для решения вопроса о возможности назначения гипотензивного препарата из группы селективных β -адреноблокаторов внутрь (бисопролол, метопролол или небивалол) или эти препараты рекомендовать дополнительно в качестве комбинированной терапии при не достижении целевого АД на исходной терапии. Такая комбинированная терапия позволила у большинства больных добиться оптимальных значений ВГД и АД, сократив общее количество принимаемых лекарственных средств, а также подготовить к хирургическому лечению, минимизируя возможные постоперационные осложнения.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что в качестве «стартовой» терапии наиболее распространенными являются препараты группы β -адреноблокаторов. Но они не всегда могли обеспечить «целевой» уровень офтальмotonуса. Безопасный уровень офтальмotonуса наблюдался у 50,0% пациентов в начальной стадии, в 48,6% случаев при развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы.

Монотерапия аналогами простагландинов занимала второе место в терапии глаукомы. Она обеспечила стабильное течение заболевания у всех пациентов в начальной стадии, у 90,3% пациентов в развитой стадии, а у пациентов в далеко зашедшей стадии, несмотря на снижение офтальмotonуса на 29,0%, целевого уровня не удалось достигнуть.

Назначение комбинации препаратов аналогов простагландинов и β -адреноблокаторов позволило добиться рекомендуемого уровня офтальмotonуса у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ. Для пациентов с далеко зашедшей стадией этого гипотензивного режима было недостаточно, уровень ВГД превышал рекомендуемый, и это привело к переводу этих пациентов на максимальный гипотензивный режим и подготовку к оперативному лечению.

При назначении фиксированной комбинации препаратов β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов пациентам с развитой стадией

заболевания установлено снижение ВГД до рекомендуемого уровня во все контрольные сроки исследования. При далеко зашедшей стадии эта схема гипотензивной терапии оказалась недостаточной для стабилизации глаукомного процесса, и потребовалось усиление режима и хирургическое сопровождение этих пациентов.

Соблюдение рекомендованного уровня офтальмotonуса для каждой стадии с учетом дополнительных факторов риска (наличие соматической патологии) является эффективным механизмом стабилизации заболевания.

Следует помнить, что и глаукома, и артериальная гипертензия – это хронические заболевания и требуют длительного лечения. Поэтому вопрос взаимодействия лекарственных препаратов, применяемых для лечения глаукомы и других заболеваний, является актуальным в течение всей жизни пациента в контексте стабилизации хронического процесса, исключения или уменьшения их побочных действий и повышения приверженности к назначеннной терапии [87].

Установлено, что дополнительное назначение внутрь системного β -адреноблокатора в комплексное лечение глаукомы позволило дополнительно снизить ВГД на 21,4%, достигнуть целевого уровня и стабилизации процесса на глазах с развитой стадией. У пациентов с далеко зашедшей стадией заболевания наблюдалось снижение уровня офтальмotonуса на 22,4%.

ГЛАВА 5

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

5.1 Персонализированный подход к лечению тимололом первичной открытоугольной глаукомы

По современным представлениям, клиническая эффективность лекарственных препаратов, в том числе, офтальмогипотензивных капель, генетически детерминирована [222].

Выявление генетических особенностей будет способствовать прогнозированию индивидуального фармакологического ответа (развитие неблагоприятной побочной реакции и/или резистентность к лечению), что возможно путем проведения у пациента фармакогенетического тестирования [117, 164, 319, 354].

Проведено изучение полиморфизмов генов, влияющих на гипотензивную эффективность инстилляций тимолола при первичной открытоугольной глаукоме.

«Лучшим» считали глаз пациента, на котором выявляли I или II стадию заболевания с относительно невысоким уровнем ВГД. «Худшим» считали парный глаз пациента, на котором выявляли III или IV стадию процесса с более высоким уровнем ВГД. Предположено, что «ответ» на назначение офтальмогипотензивных капель в виде снижения уровня ВГД более информативен и генетически предопределен в ранних стадиях глаукомы («лучшие» глаза), чем в более развитых стадиях болезни («худшие» глаза), при которых наряду с генетическими факторами нарастают местные дисметаболические прессорные механизмы на уровне корнеосклеральной трабекулы, шлеммова канала, склеральных выпускников и др.

Для оценки влияния генотипа на эффективность лечения тимололом ПОУГ пациенты были разделены на группы: 1 группа (неэффективное

лечение) – $\Delta D < 10\%$, 2 группа (среднее по эффективности лечение) – $10\% \leq \Delta D < 20\%$, 3 группа (эффективное лечение) – $\Delta D \geq 20\%$. Результаты представлены в таблицах 20 и 21.

Распределение частот генотипов $MMP1^{-160insG}$ и $ADRB1^{Ser49Gly}$ у пациентов с обследованными «лучшими» глазами и $MMP1^{-160insG}$, $TIMP1^{C536T}$, $ADRB1^{Arg389Gly}$, $ADRB1^{Ser49Gly}$ у пациентов с обследованными «худшими» глазами не подчинялось равновесию Харди-Вайнберга и были исключены из расчетов.

Не установлено влияние $MMP12^{A-82G}$, $TIMP1^{C536T}$, $ADRB1^{Arg389Gly}$, $NAT2^{Lys268Arg}$ на эффективность снижения ВГД под действием тимолола малеата в «лучших» глазах. Получены достоверные результаты о связи полиморфизма $GSTP1^{Ile105Ile}$ с офтальмогипотензивным эффектом препарата. Так, в обследованной выборке носителями гомозиготного варианта $GSTP1^{Ile105Ile}$ оказались 17 человек из 39 пациентов (44%), гетерозиготного варианта $GSTP1^{Ile105Val}$ – 21 человек (54%), и 1 человек был гомозиготой по мутантному аллелю $GSTP1^{Val105Val}$ (2%), т.е. распределение частот генотипов полиморфизма $GSTP1^{Ile105Val}$ подчинялось равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=3,39$; $p>0,05$). Высокоэффективное лечение тимололом малеата, т.е. фармакозависимое снижение ВГД на 20-26% (в среднем $21,7 \pm 0,8\%$) от исходного уровня, наблюдалось почти у половины носителей (47%) нормального гомозиготного варианта $GSTP1^{Ile105Ile}$. Вероятность получения высокоэффективного офтальмогипотензивного эффекта ($\Delta D \geq 20\%$, группа 3) в сравнении с получением неэффективного ответа $\Delta D < 10\%$ (группа 1) оказалась высокой у нормальных гомозигот ($OR=18,67$; $P_{3/1}=0,0198$). Напротив, вероятность недостаточного ответа на инстилляции тимолола таких пациентов ($\Delta D < 10\%$) оказалась мала ($OR=0,05$; $P_{1/3}=0,0198$). Среднеэффективный офтальмогипотензивный ответ на лечение тимололом ($10\% \leq \Delta D < 20\%$, группа 2) выявлен у 8 пациентов-носителей данного генотипа. Только у 1 человека с носительством варианта $GSTP1^{Ile105Ile}$ ВГД снизилось всего на 4,3%, т.е. было $< 10\%$ (группа 1). Расчет показал, что при

носительстве гомозиготного варианта $GSTP1^{Ile105Ile}$ вероятность достижения офтальмогипотензивного ответа $\Delta D \geq 20\%$ (группа 3) при лечении тимололом в 5,6 раз выше в сравнении с $\Delta D < 20\%$ (группы 1+группа 2) – $P_{3/1+2}=0,0329$.

У гетерозигот $GSTP1^{Ile105Val}$ высокоэффективное лечение тимололом ($\Delta D \geq 20\%$) наблюдалось только у 2 человек, т.е. у десятой части гетерозиготных носителей (2 из 21 человека), среднеэффективное ($10\% \leq \Delta D < 20\%$) – у 12 человек (половина гетерозигот) и малоэффективное ($\Delta D < 10\%$) – у 7 человек (треть гетерозигот). При проведении статистического анализа выявлено, что при гетерозиготном носительстве тестируемого локуса вероятность получения слабого офтальмогипотензивного ответа пациентов ($\Delta D < 10\%$, группа 1) более чем 30-кратна в сравнении с $\Delta D \geq 20\%$ (группа 3) – $OR=31,50$; $P_{1/3}=0,0055$. Вероятность получения среднеэффективного офтальмогипотензивного ответа ($10\% \leq \Delta D < 20\%$, группа 2) оказалась более чем 6-кратна в сравнении с высокоэффективным ответом $\Delta D \geq 20\%$ (группа 3) – $OR=6,75$; $P_{2/3}=0,0570$, а вероятность получить эффект $\Delta D \geq 10\%$ у гетерозигот (группа 2+группа 3) в сравнении с $\Delta D < 10\%$ (группа 1) очень мала – $OR=0,12$; $P_{2+3/1}=0,0489$. Возможность получения максимального офтальмогипотензивного эффекта тимолола ($\Delta D \geq 20\%$, группа 3) также мала в сравнении с $\Delta D < 20\%$ (группа 1+группа 2) у гетерозигот ($OR=0,11$; $P_{3/1+2}=0,0107$) и, наоборот, вероятность получения $\Delta D < 20\%$ очень высока ($OR=9,50$; $P_{1+2/3}=0,0107$). Таким образом, гетерозиготный генотип $GSTP1^{Ile105Val}$ предрасполагает к получению худшего результата лечения тимололом ПОУГ в сравнении с гомозиготным генотипом $GSTP1^{Ile105Ile}$.

В исследованной выборке носителем мутантного гомозиготного варианта $GSTP1^{Val105Val}$ явился всего один пациент, включенный в группу 3 ($\Delta D=26\%$), и связи такого носительства с эффективностью лечения не обнаружено ($p>0,05$).

Подтверждением ассоциации тестируемого полиморфизма $GSTP1^{Ile105Val}$ с эффективностью лечения тимололом ПОУГ являются и

выявленные корреляционные связи. Во всей исследованной выборке носительство гомозиготного генотипа $GSTP1^{Ile105Ile}$ положительно коррелировало с ΔD ($r=0,415$; $p=0,009$; $n=39$), а гетерозиготного генотипа $GSTP1^{Ile105Val}$ – отрицательно ($r= - 0,493$, $p=0,001$, $n=39$). Носительство нормального аллеля $GSTP1^{Ile105}$ положительно коррелировало с ΔD ($r=0,353$; $p=0,027$; $n=39$), а носительство мутантного аллеля $GSTP1^{105Val}$ – отрицательно ($r= - 0,353$, $p=0,027$, $n=39$). Таким образом, гомозиготное носительство аллеля $GSTP1^{Ile105}$ (генотип $GSTP1^{Ile105Ile}$) детерминирует получение лучшего терапевтического эффекта тимолола. Следовательно, гомозиготный вариант $GSTP1^{Ile105Ile}$ может быть прогностическим маркером высокоэффективного офтальмогипотензивного лечения тимололом пациентов с ПОУГ.

Таблица 20

Распределение частот генотипов/аллелей полиморфизмов $MMP12^{A-82G}$, $TIMP1^{C536T}$, $ADRB1^{Arg389Gly}$, $NAT2^{Lys268Arg}$, $GSTP1^{Ile105Val}$ у обследованных больных ПОУГ с разными коэффициентами снижения ВГД ($\Delta D < 10\%$, $10\% \leq \Delta D < 20\%$, $\Delta D \geq 20\%$) при лечении тимололом

Генотипы/аллели Коэффициент снижения ВГД	$\Delta D < 10\%$	$10\% \leq \Delta D < 20\%$	$\Delta D \geq 20\%$
	1	2	3
«Лучший» глаз			
$MMP12^{A-82G}$			
A-82A A-82G G-82G	6(67%) 3(33%) 0(0%)	19(76%) 5(20%) 1(4%)	8(47%) 8(47%) 1(6%)
82A82G	15(83%) 3(17%)	43(86%) 7(14%)	24(71%) 10(29%)
Соответствие X-B	$x^2=0,001 P=0,972$		
$TIMP1^{C536T}$			
C536C C536T T536T	9(100%) 0(0%) 0(0%)	21(95%) 1(5%) 0(0%)	16(100%) 0(0%) 0(0%)
536C 536T	18 (100%) 0(0%)	43(98%) 1(2%)	32(100%) 0(0%)
Соответствие X-B	$x^2=0,005 P=0,941$		
$ADRB1^{Arg389Gly}$			
Arg389Arg	2(29%)	11(46%)	4(27%)
Arg389Gly	5(71%)	11(46%)	11(73%)
Gly389Gly	0(8%)	2(8%)	0(0%)
389Arg 389Gly	9(64%) 5(36%)	33(69%) 15(31%)	19(63%) 11(37%)
Соответствие X-B	$x^2=0,001 P=0,972$		
$NAT2^{Lys268Arg}$			
Lys268Lys	4(45%)	8(31%)	6(40%)
Lys268Arg	2(22%)	12(46%)	5(33%)
Arg268Arg	3(33%)	6(23%)	4(27%)
268Lys 268Arg	10(56%) 8(44%)	28(54%) 24(46%)	17(57%) 13(43%)
Соответствие X-B	$x^2=2,699 P=0,100$		
$GSTP1^{Ile105Ile}$			

<i>GSTP1</i> ^{Ile105Ile}	1*(12%) P _{1/3} =0,0198 OR=0,05[0,00- 0,64]	8(40%)	8(73%) P _{3/1} =0,0198 OR=18,67 [1,56-223,06]			
	P _{1+2/3} =0,0329 OR=0,18 [0,04-0,83]		P _{3/1+2} =0,0329 OR=5,63 [1,20-26,42]			
<i>GSTP1</i> ^{Ile105Val}	7(88%) P _{1/3} =0,0055 OR=31,50 [2,35-422,57]	12(60%) P _{2/3} =0,0570 OR=6,75[1,14-39,81]	2(18%) P _{3/1} =0,0055 OR=0,03 [0,00-0,43] P _{3/2} =0,0570 OR=0,15 [0,03-0,87]			
	P _{1+2/3} =0,0107 OR=9,50 [1,69-53,36]		P _{3/1+2} =0,0107 OR=0,11 [0,02-0,59]			
<i>GSTP1</i> ^{Val105Val}	0(0%)	0(0%)	1(9%)			
<i>GSTP1</i> ^{Ile105Ile} <i>GSTP1</i> ^{105Val}	9(56%) 7(44%)	28(70%) 12(30%)	18(82%) 4(18%)			
Соответствие X-B	x²=0,001 P=0,972					
«Худший» глаз						
MMP12^{A-82G}						
A- ⁸² A A- ⁸² G G- ⁸² G	6(50%) 6(50%) 0(0%)	24(67%) 10(28%) 2(5%)	27(68%) 11(28%) 2(4%)			
⁸² A ⁸² G	18(75%) 6(25%)	58(81%) 14(19%)	65(81%) 15(19%)			
Соответствие X-B	x²=0,121 P=0,728					
NAT2^{Lys268Arg}						
Lys ²⁶⁸ Lys	2(15%)	15(43%)	10(26%)			
Lys ²⁶⁸ Arg	8(62%)	16(46%)	17(45%)			
Arg ²⁶⁸ Arg	3(23%)	4(11%)	11(29%)			
²⁶⁸ Lys	12(46%)	46(66%) P ₃ =0,0454 OR=2,020 [1,04-3,94]	37(49%) P ₂ =0,0454 OR=0,4950 [0,25-0,97]			
²⁶⁸ Arg	14(54%)	24(34%) P ₃ =0,0454 OR=0,4950 [0,25-0,97]	39(51%) P ₂ =0,0454 OR=2,020 [1,04-3,94]			
Соответствие X-B	x²=0,111 P=0,739					
GSTP1^{Ile105Ile}						
Ile ¹⁰⁵ Ile	6(46%)	18(60%)	14(44%)			
Ile ¹⁰⁵ Val	7(54%)	12(40%)	16(50%)			
Val ¹⁰⁵ Val	0(0%)	0(0%)	2(6%)			
¹⁰⁵ Ile ¹⁰⁵ Val	19(73%) 7(27%)	48(80%) 12(20%)	44(69%) 20(31%)			
Соответствие X-B	x²=3,395 P=0,065					

Примечание: * – число вариантов генотипов/аллелей в абсолютном значении и в круглых скобках в процентах – частота встречаемости; OR – соотношение шансов (риск развития или вероятность); подстрочно указывается сравниваемый столбец/столбцы; в квадратных скобках – 95%-доверительный интервал; (P) – показатель статистической достоверности разницы частот генотипов/аллелей.

В «худших» глазах не выявлено связи генотипов *MMP12^{A-82G}*, *GSTP1^{Ile105Ile}*, *NAT2^{Lys268Arg}* с эффективностью офтальмогипотензивного действия тимолола (табл. 20), но аллель *NAT2^{268Arg}* встречался чаще в два раза

у пациентов группы 3 ($\Delta D \geq 20\%$). Поэтому был проведен анализ распределения частот сочетаний генотипов $GSTP1^{Ile105Val} \times NAT2^{Lys268Arg}$ у обследованных больных ПОУГ с разными интервалами снижения ВГД в обоих глазах ($\Delta D < 10\%$, $10\% \leq \Delta D < 20\%$, $\Delta D \geq 20\%$) при лечении тимололом. Сочетание носительства гетерозиготного генотипа $GSTP1^{Ile105Val}$ и гомозиготного мутантного генотипа $NAT2^{Arg268Arg}$ встречалось более чем у трети пациентов, слабо ответивших на тимолол ($\Delta D < 10\%$ в «лучших» глазах), причем вероятность слабого ответа была более чем в 15 раз выше, чем достижение у таких носителей $\Delta D \geq 20\%$. В «худших» глазах выявлена связь носительства сочетания диких генотипов $GSTP1^{Ile105Ile} \times NAT2^{Lys268Lys}$ с лучшим ответом пациентов на тимолол. Достижение $10 \leq \Delta D < 20\%$ у таких носителей было более чем в 11 раз вероятней, чем достижение $\Delta D < 10\%$. Таким образом, сочетание диких вариантов генотипов $GSTP1^{Ile105Ile} \times NAT2^{Lys268Lys}$ может способствовать лучшему терапевтическому эффекту тимолола, а мутантных аллелей в обоих полиморфизмах – препятствовать таковому.

Таблица 21

Распределение частот сочетаний генотипов $GSTP1^{Ile105Val} \times NAT2^{Lys268Arg}$ у обследованных больных ПОУГ с разными коэффициентами снижения ВГД в лучших и худших глазах ($\Delta D < 10\%$, $10\% \leq \Delta D < 20\%$, $\Delta D \geq 20\%$) при лечении ТИМОЛОЛОМ

Сочетание генотипов $GSTP1^{Ile105Val} \times NAT2^{Lys268Arg}$	$\Delta D < 10\%$	$10 \leq \Delta D < 20\%$	$\Delta D \geq 20\%$
	1	2	3
«Лучший» глаз			
	n=8	n=20	n=12
$Ile^{105}Ile \times Lys^{268}Lys$	0(0%)	4 (20%)	4 (36%)
$Ile^{105}Ile \times Lys^{268}Arg$	1(12%)	2 (10%)	1 (9%)
$Ile^{105}Ile \times Arg^{268}Arg$	0(0%)	2(10%)	3 (10%)
$Ile^{105}Val \times Lys^{268}Lys$	3(38%)	3 (15%)	1(16%)
$Ile^{105}Val \times Lys^{268}Arg$	1(12%)	5 (25%)	1(16%)
$Ile^{105}Val \times Arg^{268}Arg$ r= -0,371 P=0,020 (n=39)	3(38%) P_{1,3}=0,0491 OR=15,909 (0,70-363,57)	4 (20%)	0 (16%) P_{1,3}=0,0491 OR=0,063 (0,00-1,44)
$Val^{105}Val \times Lys^{268}Lys$	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
$Val^{105}Val \times Lys^{268}Arg$	0 (0%)	0 (0%)	1(3%)

Val¹⁰⁵Val × Arg²⁶⁸Arg	0 (0%)	0 (0%)	1(3%)
«Худший» глаз			
	n=13	n=30	n=31
Ile¹⁰⁵Ile × Lys²⁶⁸Lys	0(0%) P₂=0,0391 OR=0,083 (0,00-1,56)	9 (30%) P₁=0,0391 OR=11,930 (0,64-222,28)	4 (13%)
Ile¹⁰⁵Ile × Lys²⁶⁸Arg	6(47%)	7 (23%)	7 (23%)
Ile¹⁰⁵Ile × Arg²⁶⁸Arg	0(0%)	2(7%)	3 (10%)
Ile¹⁰⁵Val × Lys²⁶⁸Lys	2(15%)	4 (13%)	5(16%)
Ile¹⁰⁵Val × Lys²⁶⁸Arg	2(15%)	6 (20%)	5(16%)
Ile¹⁰⁵Val × Arg²⁶⁸Arg	3(23%)	2 (7%)	5 (16%)
Val¹⁰⁵Val × Lys²⁶⁸Lys	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Val¹⁰⁵Val × Lys²⁶⁸Arg	0 (0%)	0 (0%)	1(3%)
Val¹⁰⁵Val × Arg²⁶⁸Arg	0 (0%)	0 (0%)	1(3%)

Таким образом, гомозиготное носительство аллеля $GSTPI^{Ile105}$ (генотип $GSTPI^{Ile105Ile}$) детерминирует получение максимального офтальмогипотензивного эффекта и может быть прогностическим маркером эффективного офтальмогипотензивного лечения тимололом пациентов с ПОУГ. Сочетание диких генотипов $GSTPI^{Ile105Ile} \times NAT2^{Lys268Lys}$ может способствовать лучшему терапевтическому эффекту тимолола, а мутантных – препятствовать таковому.

5.2 Изучение влияния дозированной пневматической вазокомпрессии на функциональные показатели органа зрения у пациентов первичной открытоугольной глаукомы в составе комплексной терапии

Проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, направленное на изучение влияния дозированной пневматической вазокомпрессии (ДПВК) на функциональные показатели органа зрения у пациентов первичной открытоугольной глаукомы в составе комплексной терапии.

В основной группе, содержащей 40 пациентов (80 глаз) и контрольной группе (30 пациентов (60 глаз)) по результатам обследования установлен диагноз ПОУГ в развитой стадии.

Распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту изображено на рис.15. Значительная часть пациентов (95,0% основной и 93,4% контрольной группы), которые приняли участие в исследовании, находилась в возрасте 60 лет и старше.

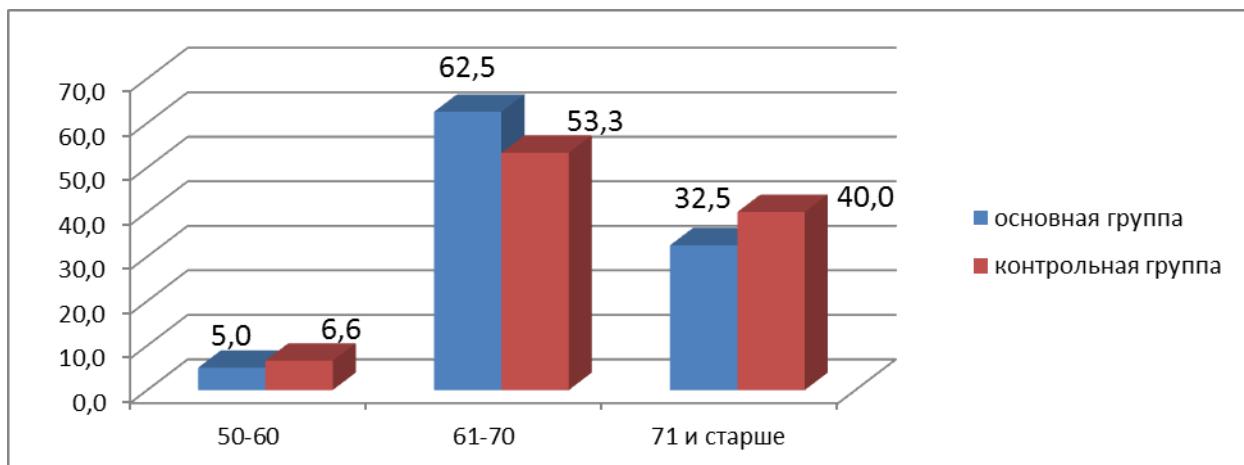


Рис. 15. Распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту (%).

Средний возраст пациентов составил в основной группе 68,5 лет, в контрольной группе – 69,7 лет, что не имело значимых различий.

На рис. 16. представлено распределение пациентов по гендерному признаку. Среди пациентов, принятых в исследование, преобладали женщины в равной степени, как в основной, так и в контрольной группах.

Вне зависимости от группы наблюдаемых больных, внутриглазное давление во всех глазах было компенсировано: хирургическим путем на 7 глазах в основной и на 5 глазах в контрольной группах, медикаментозным путем – по 30 глаз в основной и контрольной группах.

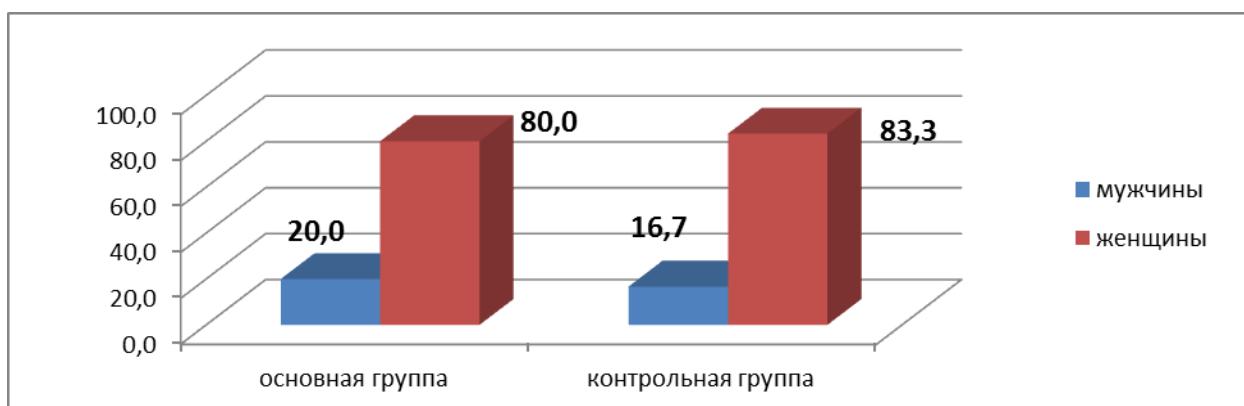


Рис. 16. Распределение пациентов основной и контрольной групп по полу (%).

В таблице 22 представлен гипотензивный медикаментозный режим у пациентов обеих групп.

Таблица 22

Гипотензивный режим у пациентов основной и контрольной групп (%)

Гипотензивный режим	Основная группа	Контрольная группа
Монотерапия	32,5	33,3
2 препарата	53,7	53,3
3 препарата	13,8	13,4

По сопутствующей соматической и глазной патологии исследуемые группы также были сопоставимы (рис. 17). В частности, у пациентов основной и контрольной групп преобладала гипертоническая болезнь (55% и 63,2% соответственно), в сочетании с атеросклерозом (в 21,2% и 18,8%).

В основной группе из глазной патологии преобладала катаракта (60 глаз -78,4%). Артифакия зафиксирована в 20 глазах (29,7%), возрастная макулярная дегенерация (ВМД) (сухая форма) - в 15 глазах (35,1%). В контрольной группе катаракта диагностирована на 42 глазах (68,6%), в 18 глазах (31,4%) – артифакия, в 40% случаев выявлена сухая форма ВМД.

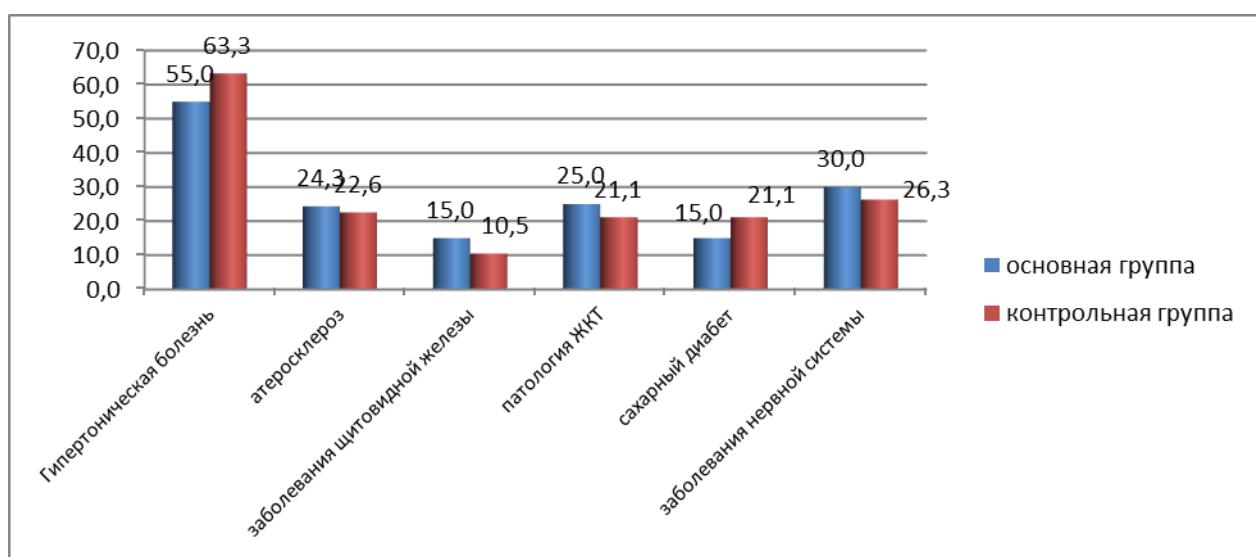


Рис. 17. Соматическая патология у пациентов с глаукомой исследуемых групп (%).

При изучении влияния ДПВК на фибринолитические и гемостатические параметры установлено, что данное механическое воздействие в основной группе больных через 1 час после окончания компрессии приводит к увеличению (от исходного) значения уровня t-PA (по медиане – в 1,5 раза) при одновременном снижении содержания PAI-1 (по медиане – в 2,0 раза) (таблица 23). Более четко эта тенденция, иллюстрирующая эндогенную активацию фибринолиза, прослеживается при анализе соотношения концентраций данных регуляторов фибринолитических реакций. Определено, что через 1 час после окончания пневмокомпрессии фибринолитический потенциал (по соотношению) увеличился по медиане в 3,25 раза. Интересно, что найденные сдвиги нивелировались спустя 24 часа после сеанса пневматической вазокомпрессии. Исследования уровней t-PA и PAI-1, а также их соотношения, в контрольной группе больных не выявили какой-либо динамики этих показателей (до начала консервативной терапии и через 1 сутки от ее начала).

Другие исследованные показатели, отражающие особенности течения гемостатических реакций (АПТВ/АЧТВ, концентрация фибриногена) не изменялись вне зависимости от группы наблюдений или сроков обследования. Имелась лишь тенденция к увеличению уровня D-димера через 24 часа после ДПВК (на 12,4%; $p=0,07$), значения которого были в пределах нормы (до 300 нг/мл).

Функциональная оценка показателей гидродинамики и светочувствительности глаза проводилась дважды - до начала (при поступлении в стационар) и после окончания курса лечения (перед выпиской).

Результаты показателей тонографии представлены в таблице 24. Изменение показателей гидродинамики глаза отмечено в обеих группах пациентов: зафиксированы значимое снижение уровня истинного ВГД (Ро)

Таблица 23

Динамика показателей системы гемостаза и фибринолиза в сравниваемых группах (Ме, 95% ДИ)

Показател ь	Основная группа (n=40)			Контрольная группа (n=30)		Достоверность различий				
	до ППК (1)	через 1 ч (2)	через 24 ч (3)	до ППК (4)	через 24 ч (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₄₋₅	P ₁₋₄
t-PA, нг/мл	4,0 (3,3 – 5,3)	6,0 (5,8 – 9,2)	4,4 (4,3 – 6,7)	4,0 (3,7 – 6,3)	4,0 (3,9 – 7,2)	<0,03	>0,12	<0,04	>0,344	>0,432
PAI -1, ед/мл	9,0 (9,0 – 16,4)	4,5 (4,1 – 9,0)	8,0 (8,0 – 17,3)	7,0 (6,8 – 18,2)	6,0 (5,9 – 18,0)	<0,01	>0,234	<0,01	>0,122	>0,224
t-PA/ PAI- 1	0,48 (0,35 – 1,1)	1,56 (1,51 – 3,6)	0,57 (0,56 – 1,62)	0,67 (0,65 – 1,8)	0,75 (0,70 – 1,75)	<0,005	>0,166	<0,008	>0,232	>0,09
Фибриног ен, г/л	3,3 (3,2-3,6)	-	3,3 (3,2-3,6)	3,2 (3,1-3,6)	3,3 (3,2-3,6)	-	>0,09	-	>0,236	>0,266
D-димер, нг/мл	200,0 (192,0- 336,8)	-	214,5 (204-338,6)	192,0 (183,8- 259,7)	193,0 (192,5- 280,3)	-	>0,09	-	>0,243	>0,412
XIIa-зави- симый фиб- ринолиз, мин	8,0 (7,5-92)	-	8,0 (8,0-9,6)	8,5 (8,5-11,5)	8,0 (8,0-11,6)	-	>0,126	-	>0,344	>0,146
AЧТВ, с	32,1 (31,0-32,9)	-	31,8 (30,9-33,0)	32,6 (30,4-40,9)	32,3 (29,5-40,1)	-	>0,146	-	>0,232	>0,346

Таблица 24

Динамика изменений гидродинамики глаз пациентов основной и контрольной группы
до и после лечения (Ме, 95% ДИ)

Показатели	Основная группа (n=40)				Контрольная группа (n=30)			
	ОД		ОС		ОД		ОС	
	до лечения (1)	после лечения (2)	до лечения (3)	после лечения (4)	до лечения (5)	после лечения (6)	до лечения (7)	после лечения (8)
Показатели гидродинамики глаз								
Po	16,0 (15,14- 17,16)	15,0 (13,84- 15,11) $p_{1-2}=0,01$	16,0 (15,28- 17,41)	15,0 (14,02-15,62) $p_{3-4}=0,03$	16,0 (15,33- 16,88)	15,0 (14,09-15,71) $p_{5-6}=0,03$	16,0 (15,42-16,51)	15,0 (14,95-16,01) $p_{7-8}=0,03$
C	0,195 (0,18-0,21)	0,23 (0,21-0,24) $p_{1-2}=0,03$	0,18 (0,17-0,19)	0,23 (0,20-0,24) $p_{3-4}=0,001$	0,19 (0,18-0,22)	0,21 (0,20-0,22) $p_{5-6}=0,232$	0,20 (0,18-0,21)	0,22 (0,20-0,23) $p_{7-8}=0,124$
F	1,20 (1,05-1,27)	1,20 (1,03-1,27) $p_{1-2}=0,07$	1,1 (1,01-1,23)	1,2 (1,00-1,24) $p_{3-4}=0,08$	1,2 (1,12-1,36)	1,3 (1,03-1,31) $p_{5-6}=0,08$	1,3 (1,03-1,32)	1,2 (1,05-1,27) $p_{7-8}=0,122$
KБ	79,5 (79,12- 101,22)	63,5 (62,72- 74,27) $p_{1-2}=0,0001$	75,7 (75,3- 118,25)	66,0 (65,17-91,52) $p_{3-4}=0,03$	81,8 (76,6-98,16)	75,0 (71,22-87,88) $p_{5-6}=0,07$	80,0 (77,92-94,32)	77,3 (71,31-84,57) $p_{7-8}=0,07$

$p_{1-2}, p_{3-4}, p_{5-6}, p_{7-8}, p_{4-8}$ – достоверность различий

Таблица 25

Динамика изменений светочувствительности сетчатки глаз пациентов основной и контрольной группы
до и после лечения (Ме, 95% ДИ)

Показатели	Основная группа (n=20)				Контрольная группа (n=19)			
	ОД		ОС		ОД		ОС	
	до лечения (1)	после лечения (2)	до лечения (3)	после лечения (4)	до лечения (5)	после лечения (6)	до лечения (7)	после лечения (8)
Показатели светочувствительности сетчатки								
Скотома 1 типа	5,5 (5,29-9,30)	3,0 (2,80-6,52) $p_{1-2}=0,04$	7,0 (5,81-8,70)	3,0 (2,82-5,33) $P_{3-4}=0,001$	7,0 (6,38-11,13)	6,0 (4,69-7,38) $P_{5-6}=0,055$	6,0 (5,72-8,97)	5,0 (4,46-7,06) $P_{7-8}=0,07$
Скотома 2 типа	5,0 (3,57-6,27)	2,0 (1,86-3,43) $p_{1-2}=0,001$	4,0 (3,35-5,99)	3,0 (1,81-3,36) $P_{3-4}=0,09$	6,0 (4,33-7,33)	4,0 (3,28-4,92) $P_{5-6}=0,001$ $P_{2-6}<0,01$	5,0 (3,84-7,13)	4,0 (2,37-4,39) $P_{7-8}=0,001$ $P_{4-8}<0,05$
Абсолютные скотомы	13,0 (10,22- 16,13)	10,5 (9,56-18,24) $p_{1-2}=0,154$	10,0 (8,72-14,57)	8,0 (6,28-11,25) $P_{3-4}=0,05$	14,0 (11,03- 17,45)	14,0 (10,74-17,06) $P_{5-6}=0,242$	17,0 (12,17-19,00)	15,0 (11,10-17,94) $P_{7-8}=0,168$
Норма	71,0 (67,90- 77,34)	81,0 (78,12- 86,27) $p_{1-2}=0,001$	74,5 (71,65- 80,75)	84,0 (81,68- 88,22) $P_{3-4}=0,001$	71,0 (65,5-76,8)	74,0 (71,8-80,1) $P_{5-6}=0,168$	70,0 (66,5-76,7)	75,0 (72,1-80,6) $P_{7-8}=0,04$ $P_{4-8}<0,05$

Примечание: $p_{1-2}, p_{3-4}, p_{5-6}, p_{7-8}, p_{4-8}$ – достоверность различий

на 6,3% в основной и контрольной группе больных. Это указывает на положительное влияние комплексной медикаментозной и базовой гипотензивной терапии. Особо хочется отметить значимое улучшение коэффициента легкости оттока, которое наблюдалось только у пациентов основной группы: на 18% в OD и 27,8% в OS, что указывает на положительный терапевтический эффект пневматической вазокомпрессии.

Как известно, наиболее заметную тенденцию к улучшению гидродинамики глаза иллюстрирует коэффициент Беккера (КБ), который отражает соотношение показателей - Ро/с [172]. В основной группе данный показатель снижался на 20,1% на правом глазу и на 12,8% на левом глазу от исходного уровня. В отличие от этого в контрольной группе наблюдалось улучшение этого показателя лишь на 8,3% (OD) и 3,4% (OS).

Таким образом, установлено влияние ДПВК на гидродинамические показатели, в частности, улучшение оттока внутриглазной жидкости и снижение коэффициента Беккера.

При изучении светочувствительности сетчатки, показатели которой представлены в таблице 25, выявлено, что включение в комплексную терапию дозированной пневматической вазокомпрессии (основная группа) привело к улучшению функционального состояния полей зрения: уменьшению скотом 1 типа в 1,8 раза в правом глазу и в 2,3 раза в левом глазу, уменьшение скотом 2 типа в 2,5 раза в правом глазу ($p<0,05$). Установлено, что применение ДПВК в составе комплексной терапии способно приводить к динамическому увеличению зон нормальной светочувствительности сетчатки (в 1,14 раза в правом глазу и 1,13 раза в левом глазу ($p<0,001$)).

При изучении морфометрических показателей диска зрительного нерва и центральной зоны сетчатой оболочки значимой разницы в основной и контрольной группах обнаружено не было (табл.26). Тем не менее, в основной группе пациентов наметилась тенденция к увеличению средней толщины слоя нервных волокон в различных секторах на 11,4%, увеличение средней толщины

комплекса ганглиозных клеток сетчатки на 9,2%; уменьшение объема фокальных – на 11,6% и глобальных потерь на 9,7%.

Таблица 26
Изменение параметров комплекса ганглионарных клеток и слоя нервных волокон сетчатки у пациентов основной и контрольной групп до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	OD/ OS	Основная группа		Контрольная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
RNFL Avq.	OD	83,86±4,61	87,62±5,06	82,10±3,39	82,11±3,75
	OS	88,82±3,94	90,94±4,17	88,92±3,21	89,08±3,54
Rim area	OD	1,15±0,11	1,12±0,13	1,27±0,09	1,28±0,11
	OS	1,20±0,10	1,17±0,12	1,19±0,08	1,22±0,09
Disk area,	OD	2,06±0,11	2,09±0,11	2,10±0,07	2,12±0,06
	OS	2,07±0,20	1,98±0,21	1,92±0,08	1,90±0,08
Cup volume (объем Э)	OD	0,12±0,03	0,11±0,03	0,16±0,04	0,16±0,04
	OS	0,08±0,04	0,09±0,06	0,13±0,03	0,11±0,03
Cup/Disk Area Ratio (Э:Д)	OD	0,44±0,04	0,44±0,05	0,37±0,04	0,36±0,03
	OS	0,43±0,05	0,43±0,05	0,41±0,03	0,39±0,03
GCC avg. thikness	OD	85,5±3,37	90,37±4,25	86,4±2,34	87,27±3,28
	OS	89,86±4,22	94,96±4,35	86,46±3,12	86,74±3,14
FLV, %	OD	5,78±0,98	5,37±0,71	5,12±0,67	5,17±0,66
	OS	4,51±1,45	3,88±0,59	4,64±1,15	4,68±0,98
GLV, %	OD	11,03±2,22	8,93±2,25	9,13±1,72	9,08±1,75
	OS	10,04±2,53	7,80±2,02	9,14±1,42	8,80±1,54

Примечание: RNFL - средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (CHBC), rim area - площадь нейроретинального пояска; disk area - площадь ДЗН, Cup volume – объем экскавации, cup/disk area ratio — соотношение размеров экскавации и площади ДЗН; GCC

avg. Thickness - средняя толщина комплекса ГКС, FLV - объём фокальных потерь, характеризует количественные изменения объёма ГКС, GLV - объём глобальных потерь, показатель диффузной потери ГКС, отражающий среднюю потерю объёма комплекса ганглиозных клеток.

По результатам проведенного исследования отмечена положительная динамика функциональных показателей органа зрения в обеих группах больных с ПОУГ, где использовалась стандартная консервативная терапия. Однако в основной группе данные изменялись более динамично по характеристикам гидродинамики (улучшение коэффициента легкости оттока, снижение коэффициента Беккера) и периметрическим показателям (увеличение участков нормальной светочувствительности сетчатки за счет перераспределения скотом 1 и 2 типа). Эти результаты связаны с дополнительным лечебным эффектом ДПВК, которая способствовала усилению фибринолитических реакций, документированных в настоящей работе, увеличением соотношения t-PA к PAI-1. Активация фибринолиза может способствовать улучшению оттока внутриглазной жидкости, возможно, через структурные элементы лимфатического (uveolимфатического) пути оттока внутриглазной (тканевой) жидкости, направленного на утилизацию и выведение продуктов метаболизма и клеточной деструкции, о значимости которых отмечается в одной из недавних исследований, посвященных изучению лимфатической структуры глаза [177, 294, 380, 434].

Тем не менее, необходимо учесть, что в ходе работы зафиксирована различная степень реактивности сосудистой стенки после вазокомпрессии у тех или иных пациентов. В частности, прирост соотношения t-PA/PAI-1 после ДПВК варьировал в диапазоне от 0,0 до 0,93 у 18 человек и у 22 пациентов - в диапазоне от 1,0 до 11,7, что не могло не сказаться на результатах лечения.

Проведение ДПВК не сопровождалось нежелательными явлениями, что важно в комплексном лечении глаукомы для пациентов пожилого и

старческого возраста, и улучшало эффективность терапии больных пожилого возраста без дополнительного применения лекарственных средств (полипрагмазии).

Полученные предварительные результаты исследования свидетельствуют о перспективности дополнения консервативной терапии у больных ПОУГ нефармакологической стимуляцией фибринолиза, достигаемой с помощью курса дозированной пневматической вазокомпрессии.

Однако, учитывая вариабельность ответа сосудистой стенки на компрессионное воздействие, целесообразно провести дополнительный анализ клинической эффективности лечения с учетом индивидуальной чувствительности к профибринолитическому ответу.

5.2.1 Влияние вариабельности профибринолитического ответа стенки кровеносных сосудов на эффективность лечения первичной открытоугольной глаукомы

По итогам оценки выраженности профибринолитического ответа на ДПВК пациенты были условно разделены на две группы: 1-ая группа – с высоким ответом на внешнее механическое воздействие, документированное приростом (Δ) отношения t-PA/PAI $1 \geq 1,00$; 22 пациента, и 2-ая группа – с низким ответом с Δ t-PA/PAI $1 < 1,00$ - 18 пациентов. В этих группах проведен сравнительный анализ показателей системы гемостаза и фибринолиза, а также функциональных показателей органа зрения - гидродинамики и светочувствительности сетчатки.

В таблице 27 представлена динамика показателей системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с высоким и низким профибринолитическим ответом сосудистой стенки на ДПВК. Выявлено, что у больных с высоким ответом уже через 1 час после механического воздействия имеется увеличение уровня t-PA в 2,05 раза (по медиане) и через 24 часа показатель возвращался до исходного уровня. В отличие от этого у пациентов с низким

ответом имелась лишь тенденция к увеличению искомого показателя через 1 час (в 1,33 раза).

Далее, что не менее важно, у пациентов с высоким ответом наблюдалось значительное снижение содержания PAI 1 (по медиане, в 3,5 раза от исходного уровня) и возвращение к исходным значениям через 24 часа после окончания сеанса ДПВК, в отличие от пациентов с низким ответом, где имелась лишь тенденция к изменению (в 1,21 раза), где значимых изменений в динамике не наблюдалось.

Сопоставив эти два показателя в виде соотношения t-PA/PAI 1 (в сравнении результатов до и через 1 час после сеанса ДПВК) тенденция к стимуляции фибринолиза у больных с высоким ответом стала еще более отчетливой, а при низком ответе – слабее. Так, у пациентов с высоким ответом сосудистой стенки на пневмокомпрессию значение отношения t-PA/PAI 1 через 1 час после окончания воздействия увеличилось (по медиане) в 4,67 раза, в то время, как у больных с низким ответом это отношение увеличилось (по медиане) лишь в 1,41раза ($p<0,01$).

В отличие от представленных выше данных, касающихся фибринолитической системы, другие исследованные показатели крови (АПТВ/АЧТВ, концентрация фибриногена, уровень D-димера) не выявили каких-либо межгрупповых закономерностей.

При проведении анализа изменений функциональных показателей органа зрения выявлены достоверные различия между группами пациентов (табл.28). Так, у пациентов с высоким ответом после окончания комплексной терапии отмечено увеличение коэффициента легкости оттока на 26,3% в OD и на 29,4% в OS, в отличие от группы пациентов с низким ответом, где наблюдалось улучшение этого показателя только на 10,0% в OD и 9,5% в OS (при сравнении I и II групп – $p_{I-II}<0,05$). Кроме этого, наблюдалось улучшение ещё одного показателя гидродинамики – коэффициента Беккера (КБ): в группе пациентов с высоким ответом на пневматическую

Таблица 27

Динамика показателей системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с высоким и низким ответом сосудистой стенки на пневмокомпрессионное воздействие (показатель $\Delta t\text{-PA/PAI } 1 \geq 1,00$ и $<1,0$) (Ме, 95% ДИ)

Показатель	Пациенты с высоким ответом на пневмокомпрессию (n=22)			Пациенты с низким ответом на пневмокомпрессию (n=18)			Достоверность различий				
	до ДПВК (1)	через 1 ч (2)	через 24 ч (3)	до ДПВК (4)	через 1 ч (5)	через 24 ч (6)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₄₋₅	P ₁₋₄
t-PA, нг/мл	4,0 (3,4 – 6,1)	8,2 (6,7 – 12,1)	4,9 (4,5 – 10,3)	3,3 (2,36 – 5,23)	4,4 (3,70 – 6,60)	3,8 (3,24-5,31)	<0.04	<0.09	>0,05	>0,05	>0,05
PAI -1, ед/мл	7,0 (6,4 – 16,6)	2,0 (1,9 – 6,3)	5,5 (5,4 – 14,8)	8,5 (8,32– 19,14)	7,0 (5,22-13,94)	8,5 (8,19 – 17,3)	<0.005	>0,05	<0,04	>0,05	>0,05
t-PA/ PAI-1	0,52 (0,34 – 1,57)	2,43 (2,37 – 5,64)	0,81 (0,79 – 2,30)	0,48 (0,31 – 0,57)	0,68 (0,57 – 0,94)	0,39 (0,18-1,13)	<0,005	<0,03	<0,05	>0,05	>0,05
АПТВ/АЧТВ, с	32,7 (31,2-33,7)	-	31,6 (30,7-33,5)	31,3 (28,9-32,4)	-	30,9 (29,2-32,8)	-	>0,05	-	>0,05	>0,05
Фибриноген г/л	3,5 (3,23-3,74)	-	3,5 (3,22-3,73)	2,95 (2,85-3,16)	-	2,9 (2,9-3,2)	-	>0,05	-	>0,05	>0,05
D-димер, нг/мл	185,0 (177,8-437,2)	-	213,0 (197,6-435,7)	222,0 (175,6-268,4)	-	216,0 (175,6-267,9)	-	>0,05	-	>0,05	>0,05

Таблица 28

Динамика изменений гидродинамики глаз у пациентов с высоким и низким ответом сосудистой стенки на пневмокомпрессионное воздействие (показатель $\Delta t\text{-PA/PAI}$ $1 \geq i < 1,00$) (Ме, 95% ДИ)

Показатели	Пациенты с высоким ответом на пневмокомпрессию (n=22)				Пациенты с низким ответом на пневмокомпрессию (n=18)			
	ОД		ОС		ОД		ОС	
	до лечения(1)	после лечения(2)	до лечения(3)	после лечения(4)	до лечения(5)	после лечения(6)	до лечения(7)	после лечения(8)
Показатели гидродинамики глаз								
Po	15,0 (14,5-16,8)	14,0 (13,4-15,0) $p_{1-2} < 0,03$	16,0 (15,0-18,0)	15,0 (13,7-15,5) $p_{3-4} < 0,02$	16,0 (15,0-18,5)	15,0 (13,8-15,9) $p_{5-6} > 0,05$	15,5 (14,6-17,7)	15,0 (13,7-16,5) $p_{7-8} > 0,05$
C	0,19 (0,18-0,22)	0,24 (0,21-0,24) $p_{1-2} < 0,03$	0,17 (0,15-0,18)	0,22 (0,19-0,23) $p_{3-4} < 0,01$	0,20 (0,17-0,21)	0,22 (0,19-0,23) $p_{5-6} > 0,05$	0,21 (0,19-0,24)	0,23 (0,20-0,24) $p_{7-8} > 0,01$
F	1,15 (0,99-1,27)	1,20 (1,00-1,26) $p_{1-2} > 0,05$	1,15 (0,98-1,27)	1,0 (0,94-1,22) $p_{3-4} > 0,05$	1,20 (0,99-1,36)	1,25 (0,96-1,38) $p_{5-6} > 0,05$	1,20 (0,95-1,31)	1,25 (0,97-1,37) $p_{7-8} > 0,05$
KБ	76,0 (72,2-99,3)	56,0 (47,7-66,1) $p_{1-2} < 0,01$	93,5 (72,9- 106,6)	66,5 (64,6-85,3) $p_{3-4} < 0,01$	81,0 (77,3-113,8)	67,5 (63,2-83,5) $p_{5-6} > 0,05$	77,5 (71,8-90,5)	69,5 (55,2-93,8) $p_{7-8} > 0,05$

Таблица 29

Динамика изменений светочувствительности сетчатки у пациентов с высоким и низким ответом сосудистой стенки на пневмокомпрессионное воздействие (показатель $\Delta t\text{-PA/PAI}$ $1 \geq i < 1,00$) (Ме, 95% ДИ)

Показатели	Пациенты с высоким ответом на пневмокомпрессию (n=22)				Пациенты с низким ответом на пневмокомпрессию (n=18)			
	ОД		ОС		ОД		ОС	
	до лечения (1)	после лечения (2)	до лечения (3)	после лечения (4)	до лечения (5)	после лечения (6)	До лечения (7)	после лечения (8)
Показатели светочувствительности сетчатки								
Скотома 1 типа	5,5 (3,7-9,2)	2,0 (1,7-6,8) $p_{1-2} > 0,05$	6,5 (5,5-9,3)	3,0 (2,1-5,9) $P_{3-4} < 0,001$	6,5 (5,5-11,2)	5,5 (3,6-7,6) $P_{5-6} > 0,05$	7,0 (4,8-9,3)	4,0 (2,7-5,7) $P_{7-8} < 0,04$
Скотомы 2 типа	5,0 (3,4-7,0)	2,0 (1,5-3,8) $p_{1-2} < 0,03$	4,0 (3,0-6,8)	2,5 (1,3-3,7) $P_{3-4} < 0,03$	3,0 (2,4-6,6)	2,0 (1,6-3,7) $P_{5-6} > 0,05$	4,5 (2,5-6,2)	3,0 (1,7-3,7) $P_{7-8} > 0,05$
Абсолютные скотомы	6,0 (5,0-13,1)	4,5 (3,6-10,9) $p_{1-2} > 0,05$	10,0 (7,2-14,3)	8,5 (5,2-11,5) $P_{3-4} > 0,05$	13,0 (11,2-19,6)	11,5 (7,6-15,4) $P_{5-6} > 0,05$	9,5 (7,8-17,6)	8,0 (5,3-13,4) $P_{7-8} > 0,05$
Норма	73,5 (67,8-80,1)	87,0 (77,9-89,7) $p_{1-2} < 0,03$	72,5,0 (70,2-82,5)	83,0 (80,4-89,9) $P_{3-4} < 0,02$	70,0 (63,6-78,5)	78,5 (74,6-85,8) $P_{5-6} > 0,05$	73,0 (69,3-83,2)	82,0 (80,2-89,2) $P_{7-8} < 0,04$

вазокомпрессию на 35,7% в правом глазу и 40,6% в левом глазу ($p<0,05$), а в группе пациентов с низким ответом – только на 20,0% в правом и на 11,5% ($p>0,05$) в левом глазу.

При изучении светочувствительности сетчатки, показатели которой также представлены в таблице 29, установлено, что в группе пациентов с высоким ответом на пневматическую вазокомпрессию имело место более значимое улучшение функционального состояния полей зрения. В частности, было отмечено уменьшение количества скотом 1 типа на обоих глазах: в 2,80 раза на правом и в 2,17 раза на левом глазу. Зафиксировано также снижение скотом 2 типа в 2,5 (OD) и 1,6 раза (OS). В связи с этим определено увеличение участков с нормальной светочувствительностью сетчатки на 18,4% на правом и на 14,5% на левом глазу ($p<0,05$).

Необходимо отметить, что в группе пациентов с низким ответом на пневмокомпрессию эти показатели были менее выражены: количество скотом 1 типа уменьшилось на правом глазу лишь в 1,18 раза ($p_{I-II}>0,05$) и в 1,75 раза на левом глазу ($p_{I-II}<0,05$). Количество скотом 2 типа уменьшилось на обоих глазах в 1,5 раза ($p_{I-II}>0,05$). Увеличение количества участков нормальной светочувствительности зафиксировано в левом глазу на 12,1% ($p_{I-II}>0,05$) и в левом глазу на 12,3% ($p_{I-II}>0,05$).

Таким образом, применение дозированной пневматической вазокомпрессии имело клинический эффект преимущественно в группе больных с высоким фибринолитическим ответом, что документировалось более значимой положительной динамикой функциональных показателей глаза.

В научной литературе обсуждаются различные подходы к коррекции эндотелиальной дисфункции кровеносных сосудов. Так, в работе Н.И. Курышевой с соавт. показано, что у больных, которые получали лечение, направленное на коррекцию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (кардиомагнил в сочетании с актовегином), было отмечено улучшение показателей периферического зрения [131]. Т.Н. Малишевская и И.Г.

Долгова в своей статье проследили положительную роль препарата Танакан (действующее вещество - Гинкго билоба) у больных с первичной открытоугольной глаукомой в отношении влияния на функцию сосудистого эндотелия и оксидативный стресс [152].

Найденная в работе вариабельность профибринолитического ответа объяснима и соответствует современным представлениям о морфофункциональных изменениях, снижении резистентности сосудистой стенки, с увеличением возраста [52, 64, 161]. Большинство обследованных пациентов относились к пожилому возрасту (14 из 20 человек) и старческому возрасту (5 из 20) и страдали сопутствующими заболеваниями, связанными с метаболическим синдромом, атеросклеротическими и атеротромботическими процессами.

Очевидно также, что проанализированный в работе прирост (Δ) отношения t-PA/PAI-1 (через 1 час после сеанса ДПВК в сравнении с исходными данными) может использоваться как индикатор функциональной состоятельности и тромборезистентности сосудистой стенки, способствующей улучшению реологических свойств крови в общем кровотоке. Заметное усиление фибринолитического потенциала в системном кровотоке оказалось ассоциированным с лучшей положительной динамикой функциональных показателей органа зрения после проведения комплексной консервативной терапии ПОУГ.

ГЛАВА 6

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ, КАК МЕТОД ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ МОТИВАЦИИ, ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПОУГ

6.1 Формирование медицинской информированности пациентов с глаукомой пожилого и старческого возраста с ПОУГ

В анкетировании приняли участие 366 пациентов с глаукомой I, II, III и IV стадий, которые получали лечение в Алтайской краевой офтальмологической больнице. Анализ результатов проведенного социологического исследования показал, что до установления диагноза глаукома 77,6% пациентов не знали об этом заболевании, 22,4% слышали, но не знали проявлений глаукомы.

В таблице 30 представлены источники получения медицинской информации больными глаукомой. После установления диагноза большинство пациентов получали информацию о заболевании от медицинских работников (68%) ($p \leq 0,05$). Доля этого источника информации среди мужчин составила: от 59,1% (группа пациентов среднего возраста) и 66,7% (группа пациентов пожилого возраста) до 72,2% (группа пациентов старческого возраста). У женщин также высока доля получения информации от медицинских работников: от 60% в группе среднего возраста до 70,4% в группе пожилого возраста и 77,4% в группе старческого возраста.

Среди пациентов с глаукомой также популярен такой источник получения медицинской информации, как периодическая печать, радио и телевидение. Этот вид источника получения информации отметили 20,5% и 18,3% лиц среднего возраста (мужчин и женщин соответственно), 21,2% и 22,4% лиц среднего возраста. Особенno популярен этот источник

информации для группы старческого возраста (38,9% и 42,0% мужчины и женщины соответственно) ($p \leq 0,05$).

Через Интернет медицинскую информацию получают в основном пациенты среднего возраста (22,7% и 26,7% мужчины и женщины соответственно) и женщины пожилого возраста (20,4%), что достоверно выше по сравнению с пациентами мужского пола пожилого возраста (7,6%) ($p \leq 0,05$). Пациенты старческого возраста не используют этот источник информации. На это есть объективные причины – отсутствие персонального компьютера, неумение им пользоваться и т.д.

Пациенты всех исследуемых групп отметили появление в последнее время информационных пособий по глаукоме в поликлинике (памятки для больных глаукомой, стенды и т.д.). Этот источник информации был популярен среди женщин пожилого возраста (12,2%), что статистически значимо, по сравнению с женщинами старческого возраста (3,2%) ($p \leq 0,05$).

Такой вид канала получения медицинской информации, как знакомые и родственники, отметили пациенты с глаукомой всех групп: 5,8% пациентов среднего возраста, 7,3% пациентов пожилого возраста и 11,2% старческого возраста. Межгрупповых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Следует отметить, что только 3,0% мужчин и 2,0% женщин пожилого возраста и 3,2% женщин старческого возраста не получают информации из какого-либо источника.

При анализе объема информации по глаукоме, получаемой от медицинских работников, выяснилось, что 57,6% мужчин пожилого и 52,8% старческого возраста, а также 42,9% женщин пожилого и 36,1% старческого возраста оценили полученную информацию, как новую, полезную и вполне достаточную. 52,1% мужчин и 46,7% женщин среднего возраста хотели бы получить дополнительную информацию о методах лечения глаукомы и последствиях заболевания.

Таблица 30

Источники получения медицинской информации (%)

Источник информации	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста			Группа пациентов старческого возраста		
	М (n=44)	Ж (n=60)	Всего (n=104)	М (n=66)	Ж (n=98)	Всего (n=164)	М (n=36)	Ж (n=62)	Всего (n=98)
Медицинские работники (врачи)	59,1±7,4	60±6,3	59,6±4,8*	66,7±6,1	70,4±5,5	68,9±3,6*	72,2±8,8	77,4±6,0	75,5±4,3*
Знакомые и родственники	6,8±0,7	5,0±0,6	5,8±0,5	7,6±0,5	7,1±0,5	7,3±0,3	8,3±0,6	12,9±4,3	11,2±3,2
Информационные источники в поликлинике	6,8±0,7	6,7±0,6	6,7±0,5	9,1±0,4	12,2±3,3	11,0±2,4**	5,5±0,8	3,2±0,6	4,1±0,5
Периодические издания, радио, ТВ	20,5±6,1	18,3±5,0	19,2±3,9*	21,2±5,0	22,4±4,2	22,0±3,2*	38,9±8,1	42,0±6,3	40,8±5,0*
Через Интернет	22,7±6,3	26,7±5,7	25,0±4,3* **	7,6±0,5	20,4±4,1	12,8±2,6* **	0	0	0
Не получаю	0	0	0	3,0±0,6	2,0±0,4	2,4±0,3	-	3,2±0,5	2,0±0,4

* – различие статистически достоверно ($p \leq 0,05$) в сравнении с другими источниками информации;

** – достоверность различий между группами ($p \leq 0,05$)

Пациенты отмечают разную степень доверия к своему врачу: полное взаимопонимание и доверие – так считают 42,9% женщин пожилого возраста и 57,6% мужчин этой же возрастной группы; частичное доверие и взаимопонимание является самой популярной оценкой среди женщин среднего возраста – 63,3%, среди группы пациентов старческого возраста оценка частичного взаимодействия составляла 22,1% у мужчин и 30,6% женщин соответственно. Мужчины среднего возраста (27,3%) с сомнением относятся к получаемой информации от врача, что говорит об установлении недостаточно доверительных и содержательных бесед между врачом и пациентом.

Наиболее ценными качествами врача для пациента по данным результатов опроса являются его профессиональные знания и умения – 47,3%. На втором месте, по мнению пациентов, необходимые качества врача – «умение сочувствовать и переживать» состоянию больного – 24,8%. Третье место по популярности заняли ответы: ответственность (18,6%) и уверенность врача (14,2%).

В процессе формирования взаимного сотрудничества и комплаентного поведения пациентов важную роль играют не только высокие профессиональные качества, но и его личностные характеристики: дипломатичность (указали 84% пациентов), организованность (72%), общительность (71,3%), творческий подход в своей работе (64%), «умение сочувствовать и переживать» состоянию больного (56%). Пациентов не привлекают такие качества, как практичность (48%), прямолинейность (27%).

При анализе объема информации по глаукоме, получаемой от медицинских работников, выяснилось, что 57,6% мужчин пожилого и 52,8% старческого возраста, а также 42,9% женщин пожилого и 36,1% старческого возраста оценили полученную информацию, как новую, полезную и вполне достаточную. Но часть пациентов (25% пожилых женщин и 39,8% мужчин старческого возраста) отмечают, что объяснения медицинских работников о заболевании частично понятны. Непонятными объяснения врача остаются

для 3,1% пациентов старческого и 3,2% пациентов пожилого возраста. Пациенты среднего возраста (52,1% мужчин и 46,7% женщин) хотели бы получить дополнительную информацию о методах лечения глаукомы и последствиях заболевания. До 30% пациентов интересуются о возможности замены назначенного врачом лечения нетрадиционными методами терапии (БАДы, препараты на основе меда, прополиса), что можно трактовать как недоверие к официальной медицине и, соответственно, будет способствовать снижению мотивации.

При получении медицинской информации пациенты сталкиваются с определенными трудностями в ее понимании. Основными причинами, с которыми сталкиваются пациенты с глаукомой, были указаны следующие: врачи не объясняют все полностью, быстро говорят и пишут неразборчиво – так считают 19,7% мужчин старческого возраста и 42,9% женщин пожилого возраста. Кроме этого часть больных считают, что при объяснении врачи часто используют специальную терминологию, которая не всегда понятна пациентам. На это указали 27,7% женщин старческого возраста и 38,2% мужчин пожилого и старческого возраста. При этом часть больных считают, что при получении новой информации им необходимо время, чтобы усвоить и понять ее, задать вопросы: так считают 13,9% мужчин и 19,0% женщин старческого возраста. Это можно объяснить двумя причинами: с одной стороны, у каждого пациента имеются индивидуальные особенности мышления, внимания и памяти. С другой стороны, когнитивные функции в этом возрасте снижены и для лучшего восприятия новой информации необходимо повторное объяснение [149].

В то же время 53% пациентов отметили, что хотели бы иметь более продолжительную беседу с врачом по вопросам лечения глаукомы, 33,9% пациентов отметили трудности при записи к врачу-офтальмологу по месту жительства, 17% больных отметили формальное отношение врача к пациенту. Бессимптомность заболевания и не всегда понятная пациенту польза от гипотензивных препаратов, не способствует формированию

мотивации к лечению, приводит к непостоянному закапыванию гипотензивных препаратов, на это указали 37,7% пациентов.

Пациентам были предложены различные виды профилактического консультирования и проанализировано влияние разных методик на уровень мотивации, стиль поведения при лечении, приверженность и качество жизни.

6.2 Влияние различных методик терапевтического обучения на уровень мотивации к лечению среди пациентов разных возрастных групп.

Пациенты (366 человек) были разделены на 3 группы: 1 группа – 104 больных среднего возраста (45-59 лет), 2-я группа – 164 человека пожилого возраста (60-74 лет), 3-я группа – 98 пациентов старческого возраста (75 лет и старше). Каждая группа была подразделена на три подгруппы: А, В и С, в зависимости от предложенной методики терапевтического обучения. Подгруппе А предложена специальная литература – памятка больным глаукомой, буклеты о глаукоме. Подгруппе В во время пребывания в стационаре предложен структурированный лекционный курс, включающий общее понятие о глаукоме, факторах риска, принципах лечения, образе жизни и т.д. Подгруппе С предложено углубленное индивидуальное профилактическое консультирование, которое наряду с образовательным характером предусматривало активное участие пациента. Углубленное индивидуальное профилактическое консультирование позволило перейти от модели пассивного подчинения и простого выполнения пациентом врачебных инструкций к модели сотрудничества и партнерства врача и пациента, с привлечением пациента к принятию медицинского решения.

В таблицах 31, 32 и 33 представлено влияние различных методик терапевтического обучения на уровень мотивации к лечению среди пациентов разных возрастных групп.

Анализ данных уровня мотивации показал, что во всех возрастных группах более 50% пациентов имели «низкий» и «ниже среднего» уровень мотивации.

Через 1 месяц после проведения предложенных моделей терапевтического обучения уровень мотивации повысился. Так, в группе пациентов *среднего возраста* уровень мотивации повысился во всех подгруппах: в подгруппе А количество пациентов с уровнем мотивации «выше среднего» увеличилось в 3 раза и в 4 раза уменьшилось количество пациентов с «низким» уровнем мотивации, в подгруппе В увеличилось количество пациентов со «средним» и уровнем мотивации «выше среднего» (в 2 раза); при этом наблюдалось отсутствие пациентов с «низким» уровнем мотивации. В подгруппе С наблюдалась значимая положительная динамика: в 2,4 раза увеличилось количество пациентов с уровнем мотивации «выше среднего», в 2 раза - со «средним» уровнем; в 4 раза уменьшилось количество пациентов с уровнем мотивации «ниже среднего» и не зафиксировано пациентов с «низким» уровнем мотивации.

В группе пациентов *пожилого возраста* подгруппы А (самостоятельное изучение памяток) в 1,3 раза уменьшилось количество пациентов с «низким» уровнем мотивации и с уровнем «ниже среднего», уровень мотивации «средний» и «выше среднего» изменился незначительно.

В подгруппе В, где проводились школы пациентов с глаукомой, отмечено значительное уменьшение пациентов с «низким» уровнем мотивации (в 2,3 раза), уровнем мотивации «ниже среднего» (в 1,2 раза) и увеличение количества пациентов со «средним» уровнем мотивации (в 1,7 раза). В подгруппе С (пациенты с индивидуальным консультированием) наблюдалось увеличение пациентов со «средним» уровнем мотивации (в 1,7 раза) и «выше среднего» (в 2,1 раза).

Таблица 31

Влияние разных методик терапевтического обучения на уровень мотивации к лечению среди пациентов разных возрастных групп (%). Подгруппа А

Уровень мотивации		Пациенты среднего возраста 34 чел.(%)	Пациенты пожилого возраста 54чел.(%)	Пациенты старческого возраста 32чел.(%)
До обучения	Выше среднего (менее 4 бал)	4 (11,8)	6(11,1)	0
	Средний (5-8 бал)	12(35,3)	18(33,3)	13(40,6)
	Ниже среднего (9-12 бал)	10 (29,4)	22(40,7)	10 (31,3)
	Низкий (13-16 бал)	8 (23,5)	8 (14,8)	9(28,1)
Через 1 мес. после обучения	Выше среднего (менее 4 бал)	12(35,3)*	8 (14,8)	0
	Средний (5-8 бал)	14(41,2)	22 (40,7)	14 (43,8)
	Ниже среднего (9-12 бал)	6(17,6)	18(33,3)	11(34,4)
	Низкий (13-16 бал)	2(5,9)	6 (11,1)	7(21,9)
Через 6 мес. после обучения	Выше среднего (менее 4 бал)	6(17,6)	4(7,4)	0
	Средний (5-8 бал)	10(29,4)	16 (29,6)	11(34,4)
	Ниже среднего (9-12 бал)	14(41,2)	25 (46,3)	11 (34,4)
	Низкий (13-16 бал)	4 (11,8)	9(16,7)	10 (31,3)

Таблица 32

Влияние разных методик терапевтического обучения на уровень мотивации к лечению среди пациентов разных возрастных групп (%). Подгруппа В.

Уровень мотивации		Пациенты среднего возраста 35 чел. (%)	Пациенты пожилого возраста 55чел. (%)	Пациенты старческого возраста 33чел. (%)
До обучения	Выше среднего (менее 4 бал)	5 (14,3%)	7 (12,7)	2(6,1)
	Средний (5-8 бал)	8 (22,9%)	13 (23,6)	9 (27,3)
	Ниже среднего (9-12 бал)	13(37,1)	21(38,2)	11 (33,3)
	Низкий (13-16 бал)	9 (25,7)	14(25,5)	11 (33,3)
Через 1 мес. после обучения	Выше среднего (менее 4 бал)	10(28,6)	8(14,5)	4(12,1)
	Средний (5-8 бал)	16(45,7)	22(40)	9(27,3)
	Ниже среднего (9-12 бал)	9(25,7)	18(32,7)	13(39,4)
	Низкий (13-16 бал)	0	6(10,9)	7(21,1)
Через 6 мес. после обучения	Выше среднего (менее 4 бал)	8(22,9)	6(10,9)	2(6,1)
	Средний (5-8 бал)	12 (34,3)	20(36,3)	5(15,2)
	Ниже среднего (9-12 бал)	10(28,6)	20(36,3)	19(57,6)
	Низкий (13-16 бал)	5 (14,3)	9(16,4)	7(21,2)

Среди пациентов *старческого возраста* – в подгруппе А и В – значимых изменений зафиксировано не было; в подгруппе С наблюдалось уменьшение количества пациентов с уровнем мотивации «ниже среднего» (в 1,8 раза), а пациентов с «низким» уровнем мотивации не было. Одновременно отмечено увеличение количества пациентов со «средним» уровнем мотивации (в 1,7 раза) и «выше среднего» (в 2,1 раза).

Через 6 месяцев после проведения предложенных моделей терапевтического обучения уровень мотивации в подгруппах изменился различно. Так, в группе пациентов среднего возраста в подгруппе А наблюдалось увеличение количества пациентов с уровнем мотивации «ниже среднего» (в 2,3 раза), в подгруппе В отмечено увеличение количества пациентов с «низким» уровнем мотивации (в 5 раз). В подгруппе С значимой отрицательной динамики не зафиксировано.

В группе пациентов пожилого возраста подгруппы А и В наблюдался сдвиг уровня мотивации от «выше среднего» и «среднего» в сторону «низкого» уровня мотивации и «ниже среднего». В подгруппе С значимых изменений не зафиксировано.

Среди пациентов старческого возраста в подгруппе А наблюдался сдвиг уровня мотивации в сторону «низкого» (в 1,4 раза). В подгруппе В выявлено уменьшение количества пациентов со «средним» уровнем мотивации (в 1,8 раза) и увеличение количества пациентов с уровнем мотивации «ниже среднего» (в 1,5 раза). В подгруппе С значимой отрицательной динамики не наблюдалось.

Таблица 33

Влияние разных методик терапевтического обучения на уровень мотивации к лечению среди пациентов разных возрастных групп (%). Подгруппа С

Уровень мотивации		Пациенты среднего возраста 35 чел. (%)	Пациенты пожилого возраста 55чел. (%)	Пациенты старческого возраста 33чел. (%)
До обучения	Выше среднего (менее 4 бал)	5 (14,3)	8 (14,5)	2(6,1)
	Средний (5-8 бал)	10 (28,6)	14(25,5)	13(39,4)
	Ниже среднего (9-12 бал)	12 (34,3)	22(40,0)	10(30,3)
	Низкий (13-16 бал)	8(22,9)	11 (20,0)	8(24,2)
Через 1 мес. после обучения	Выше среднего (менее 4 бал)	12(34,3)	17(30,9)	11(33,3)
	Средний (5-8 бал)	20(57,1)	24(43,6)	19(57,6)
	Ниже среднего (9-12 бал)	3(8,6)	12 (21,8)	3(9,1)
	Низкий (13-16 бал)	0	2(3,6)	0
Через 6 мес. после обучения	Выше среднего (менее 4 бал)	11(31,4)	16(29,1)	9(27,3)
	Средний (5-8 бал)	19(54,3)	24(43,6)	17(51,5)
	Ниже среднего (9-12 бал)	5(14,3)	12(21,8)	5(15,2)
	Низкий (13-16 бал)	0	3(5,6)	2(6,1)

Полученные результаты продемонстрировали различное влияние терапевтического обучения больных глаукомой на уровень их мотивации к лечению. Эффективность такого метода терапевтического обучения как самостоятельное изучение литературы оказалась ниже, чем при обучении посредством лекционного курса и индивидуального консультирования. Уровень знаний пациента оказался недостаточным, чтобы самостоятельно разобраться в предлагаемой информации. Особенно это касается пациентов пожилого и старческого возраста. После самостоятельного изучения предложенной литературы повышение уровня мотивации пациентов к лечению достоверно повысился только у пациентов среднего возраста и сразу после проведения, в другие контрольные сроки исследования у пациентов пожилого и старческого возраста достоверных положительных изменений зафиксировано не было. Таким образом, терапевтическое обучение с использованием специальной литературы пациентами не обеспечивает достаточного количества знаний и имеет низкую клиническую эффективность. Отсутствие положительной динамики уровня мотивации к лечению у лиц пожилого и старческого возраста говорит о том, что эта группа пациентов нуждается в особых подходах и периодическому обучению в отдельных группах или индивидуально.

Эффективность такого метода терапевтического обучения, как лекционный курс, оказалась выше по сравнению с самостоятельным изучением литературы. Так, доля больных с уровнем мотивации «выше среднего» и «средний» достоверно увеличилась и при этом достоверно уменьшилась доля пациентов с «низким» уровнем мотивации.

Достижение достоверных стойких (до 6 месяцев) положительных изменений уровня мотивации отмечено при углубленном индивидуальном консультировании на основе активного вовлечения пациента в терапевтический аспект, особенно в группах пожилого и старческого возраста. Пациент становился активным участником процесса лечения и смог осознать, что для стабилизации заболевания необходимо и постоянное

лечение. При этом пациенту предлагается ощутить меру ответственности за собственное здоровье, а так же понять, что его здоровье находится в «его руках». Углубленное профилактическое консультирование относится к индивидуальному консультированию, более развернуто и детализировано, способствует открытому сотрудничеству врача и пациента, свободному обсуждению всех возможных аспектов лечения (не только медикаментозного), особенностей и затруднений, возникающих в ходе лечения. Результатом этого является понимание пациентом своей болезни и ее последствий, принятие угрозы зрительным функциям, понимание выгоды лечения, наличие мотивации к лечению, что способствуют длительному и регулярному лечению.

6.3 Влияние различных методик терапевтического обучения пациентов с ПОУГ на изменение стиля поведения к лечению.

В таблицах 34, 35 и 36 представлена динамика изменений стиля поведения при лечении (по опроснику Кранца). Различий по среднему баллу у пациентов всех возрастных групп до проведения терапевтического обучения не зафиксировано. Отмечена средняя степень доверия к медицине, когда от пациента требуется активность и сотрудничество в процессе лечения, а имеющаяся определенная самостоятельность должна быть направлена в правильное русло.

Через 1 месяц после проведения терапевтического обучения в подгруппе А среди пациентов среднего возраста в 2 раза увеличилось количество пациентов доверяющим медицине, в группе пациентов пожилого и старческого возраста значимых изменений отмечено не было.

В подгруппе В число пациентов среднего возраста с заботой о своем здоровье увеличилось в 2,5 раза, пациентов пожилого возраста – в 4 раза и пациентов старческого возраста – в 5 раз. Кроме этого, уменьшилось число пациентов с недоверием к медицине, с противодействием сотрудничеству с медицинским персоналом: в 2,8 раза среди пациентов среднего возраста, в 2,2

раза – пациентов пожилого возраста и в 2 раза – пациентов старческого возраста.

В подгруппе С со стороны пациентов всех возрастных групп отмечен позитивный отклик на проведение индивидуальных занятий: в 3 раза увеличилось число пациентов среднего возраста с заботой о своем здоровье, в 5 раз – пациентов пожилого возраста старческого возраста, а так же уменьшилось количество пациентов с недоверием к медицинскому персоналу среди лиц среднего возраста (в 4,3 раза), пациентов пожилого возраста (в 2,2 раза) и старческого возраста (в 4,7 раза). Т.е. пациенты пожилого и старческого возраста активней отзываются на лечение и выполнение рекомендаций при заинтересованности со стороны медицинского персонала (табл. 36).

Через 6 месяцев для сохранения положительной динамики требуется проведение повторного курса терапевтического обучения в виде индивидуального консультирования.

Исследование стиля поведения к лечению имеет теоретическое и практическое значение в деятельности врача офтальмолога. Простая скрининговая шкала поможет в оценке отношения пациента к своему здоровью, степени доверия к медицине, сотрудничеству и активности в процессе лечения. Анализ этих факторов позволит формировать у пациентов разного возраста адекватную мотивацию, взаимодействие и сотрудничество с врачом на проводимое длительное лечение, несмотря на бессимптомное течение заболевания.

Таблица 34

Влияние разных методик терапевтического обучения на стиль поведения при лечении среди пациентов разных возрастных групп. Подгруппа А

Период наблюдения	Баллы	Пациенты среднего возраста 34 чел. (%/средний балл)	Пациенты пожилого возраста 36чел. (%/средний балл)	Пациенты старческого возраста 32чел. (%/средний балл)
До обучения	0-3	5,9	6,82±0,80	0
	4-8	67,7		69,4
	9-12	26,4		30,6
Через 1 мес. после обучения	0-3	11,8	6,00±0,84	0
	4-8	67,6		72,2
	9-12	20,6		27,8
Через 6 мес. после обучения	0-3	8,8	6,14±0,83	0
	4-8	67,6		66,7
	9-12	23,5		33,3

* - статистическая значимость различий в разные временные промежутки ($p\leq 0,05$)

Таблица 35

Влияние разных методик терапевтического обучения на стиль поведения при лечении среди пациентов разных возрастных групп. Подгруппа В

Период наблюдения	Баллы	Пациенты среднего возраста 35 чел. (%/средний балл)	Пациенты пожилого возраста 38чел. (%/средний балл)	Пациенты старческого возраста 33чел. (%/средний балл)
До обучения	0-3	5,7	7,03±0,77	2,6
	4-8	62,9		68,4
	9-12	31,4		28,9
Через 1 мес. после обучения	0-3	14,3	5,97±0,83	13,2
	4-8	74,3		73,7
	9-12	11,4		13,2
Через 6 мес. после обучения	0-3	11,4	6,14±0,82	10,5
	4-8	80,0		71,1
	9-12	6,14		18,4

* - статистическая значимость различий в разные временные промежутки ($p\leq 0,05$)

Таблица 36

Влияние разных методик терапевтического обучения на стиль поведения при лечении среди пациентов разных возрастных групп. Подгруппа С

Период наблюдения	Баллы	Пациенты среднего возраста 35 чел. (%/средний балл)	Пациенты пожилого возраста 36чел. (%/средний балл)	Пациенты старческого возраста 33чел. (%/средний балл)
До обучения	0-3	5,7	7,37±0,74	2,8
	4-8	57,1		66,7
	9-12	37,1		30,6
Через 1 мес. после обучения	0-3	17,1	5,03±0,85*	13,9
	4-8	74,3		72,2
	9-12	8,6		13,9
Через 6 мес. после обучения	0-3	14,3	5,65±0,84	11,1
	4-8	77,1		75,0
	9-12	8,6		13,9

* - статистическая значимость различий в разные временные промежутки ($p\leq 0,05$)

6.4 Влияние различных методик терапевтического обучения пациентов с ПОУГ на приверженность к лечению.

Проведен анализ влияния различных методик терапевтического обучения на изменение приверженности лечению глаукомы. Для оценки приверженности использовался тест Мориски-Грина по регулярности приема гипотензивных препаратов.

Уровень приверженности с использованием теста Морики-Грина оценивался до обучения, сразу после обучения, а также через 1 и 6 месяцев.

Исходно до проведения терапевтического обучения число пациентов с высокой степенью приверженности было равно от 14,5% до 22,9%.

После проведения терапевтического обучения в подгруппе А только у пациентов среднего возраста было отмечено достоверное увеличение высокой степени приверженности (с 17,6 до 29,4%) и уменьшение пациентов с низкой степенью приверженности (с 35,3% до 23,5%) ($p<0,05$). У пациентов других возрастных групп статистически значимых изменений не зафиксировано.

В третий контрольный срок достоверного улучшения приверженности не наблюдалось. В четвертый контрольный срок – через 6 месяцев средние значения приверженности приблизились к исходным значениям (табл. 37, 38, 39).

В подгруппе В была достигнута лучшая приверженность выполнению врачебных мероприятий. Так, среди пациентов среднего возраста наблюдалось достоверное увеличение пациентов с высокой степенью приверженности (с 22,9% до 40,0%) и уменьшение пациентов с низкой степенью приверженности во все контрольные сроки (с 34,2% до 17,1%, 20,0% и 17,1% соответственно срокам исследования) ($p<0,05$) (табл.33). Среди пациентов пожилого возраста отмечено достоверное увеличение пациентов с высокой степенью приверженности сразу после проведения терапевтического обучения (с 21,8% до 32,7%), и достоверное уменьшение пациентов с низкой степенью приверженности во все контрольные сроки (с

Таблица 37

Влияние разных методик терапевтического обучения на приверженность лечению глаукомы среди пациентов среднего возраста (%)

Степени приверженности		Подгруппа А (34 чел.)	Подгруппа В (35 чел.)	Подгруппа С (35 чел.)
До обучения	высокая	17,6±3,74	22,9±4,12	20,0±3,92
	средняя	47,1±4,89	42,9±4,85	42,9±4,85
	низкая	35,3±4,68	34,2±4,65	37,1±4,73
Сразу после обучения	высокая	29,4±4,46*	40,0±4,80 *	48,6±4,90*▼
	средняя	47,1±4,89	42,9±4,85	42,9±4,85
	низкая	23,5±4,16*	17,1±3,69*	8,5±2,73*▼•
Через 1 мес. после обучения	высокая	23,5±4,16	37,1±4,73*	51,4±4,90*▼•
	средняя	47,1±4,89	42,9±4,85	42,9±4,85
	низкая	29,4±4,46	20,0±3,92*	5,7±0,48*▼•
Через 6 мес. после обучения	высокая	14,7±3,47	28,6±4,43	45,7±4,88*▼•
	средняя	50,0±4,90	54,3±4,88	42,9±4,85
	низкая	35,3±4,68	17,1±3,69*	11,4±3,12*▼

* - p<0,05 по сравнению с пациентами внутри каждой подгруппы в сравнении до терапевтического обучения;

▼ - p<0,05 по сравнению с пациентами между подгруппой А и С;

• - p<0,05 по сравнению с пациентами между подгруппой В и С;

30,9% до 14,5%, 16,3% и 20,0% соответственно срокам исследования) ($p<0,05$) (табл.34). Среди пациентов старческого возраста отмечено достоверное уменьшение пациентов с низкой степенью приверженности сразу после терапевтического обучения и через 1 месяц после обучения (21,2% и 27,3% соответственно) ($p<0,05$) (табл.37).

У пациентов в подгруппе С, которым была реализована индивидуальная модель консультирования, была достигнута значительно лучшая приверженность выполнению врачебных назначений. Так, среди пациентов среднего и пожилого возраста достоверно увеличилось число пациентов с высокой степенью во все контрольные сроки (48,6%, 51,4% и 45,7% соответственно срокам среди пациентов среднего возраста и 38,2%, 36,4% и 34,5% пожилого возраста) и достоверно уменьшилось число пациентов с низкой степенью приверженности также во все контрольные сроки ($p<0,05$) (табл.33, 34). Среди пациентов старческого возраста отмечено достоверное увеличение пациентов с высокой степенью приверженности сразу после терапевтического обучения и через 1 месяц после обучения (29,7% и 29,7%), и достоверное уменьшение пациентов с низкой степенью приверженности во все контрольные сроки исследования (15,2%, 18,2% и 24,3% соответственно) ($p<0,05$) (табл.35).

При проведении анализа влияния различных видов терапевтического обучения между подгруппами выявлено достоверное увеличение пациентов с высокой степенью приверженности среди пациентов среднего и пожилого возраста между всеми подгруппами и достоверное уменьшение пациентов с низкой степенью приверженности между подгруппами А и С.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о положительном влиянии терапевтического обучения больных глаукомой на их приверженность лечению. Эффективность такого метода терапевтического обучения как самостоятельное изучение литературы оказалась ниже, чем при обучении посредством лекционного курса и индивидуального консультирования. Уровень знаний пациента оказался недостаточным, чтобы

самостоятельно разобраться в предлагаемой информации. Особенno это касается пациентов пожилого и старческого возраста. Пациенты испытывали трудности в понятии «давление цели», считая, что это достижение уровня ВГД, при котором не ухудшается общее самочувствие. Часто возникали вопросы по правилам закапывания лекарственных средств. Кроме того, отсутствие клинических проявлений, медленное и незаметное течение глаукомы особенно на начальных стадиях глаукомы ставили под сомнение сам факт наличия заболевания и соответственно его лечение. Ряд пациентов отмечали нехватку личной беседы и обсуждения возникших вопросов.

После самостоятельного изучения предложенной литературы приверженность пациентов к выполнению рекомендаций врача по медикаментозному лечению достоверно повысилась только у пациентов среднего возраста сразу после проведения обучения (29,4% по сравнению с 17,6% до обучения), в другие контрольные сроки исследования и у пациентов пожилого и старческого возраста достоверных положительных изменений зафиксировано не было. Таким образом, терапевтическое обучение с использованием специальной литературы пациентами не обеспечивает достаточного количества знаний и имеет низкую клиническую эффективность. Отсутствие положительной динамики приверженности к лечению у лиц пожилого и старческого возраста говорит о том, что эта группа пациентов нуждается в особых подходах и периодическому обучению в отдельных группах.

Эффективность такого метода терапевтического обучения, как лекционный курс, оказалась выше по сравнению с самостоятельным изучением литературы. Так, доля больных с высокой степенью приверженности достоверно увеличилась с 22,9% до обучения до 40,0% после обучения у лиц среднего возраста, с 21,8% до обучения до 32,7% после обучения у лиц пожилого возраста и с 15,2% до 24,2% после обучения у лиц старческого возраста. И при этом достоверно уменьшилась доля пациентов с низкой степенью приверженности.

Таблица 38

Влияние разных методик терапевтического обучения на приверженность лечению глаукомы среди пациентов пожилого возраста (%)

Степени приверженности		Подгруппа А (54 чел.)	Подгруппа В (55 чел.)	Подгруппа С (55чел.)
До обучения	высокая	18,5±3,03	21,8±3,22	14,5±2,75
	средняя	51,9±3,90	47,3±3,90	52,7±3,90
	низкая	29,6±3,56	30,9±3,61	32,7±3,68
Сразу после обучения	высокая	25,9±3,42	32,7±3,68*	38,2±3,81*
	средняя	51,9±3,90	52,7±3,90	50,9±3,90
	низкая	22,2±3,24	14,5±2,75*	10,9±2,43*▼
Через 1 мес. после обучения	высокая	18,5±3,03	25,5±3,42	36,4±3,75*▼
	средняя	48,1±3,90	58,2±3,85	54,5±3,88
	низкая	33,4±3,68	16,3±2,91*	9,1±0,22*▼•
Через 6 мес. после обучения	высокая	16,7±2,91	25,5±3,42	34,5±3,71*▼
	средняя	44,4±3,88	54,5±3,88	54,5±3,88
	низкая	38,9±3,81	20,0±3,12*	10,9±2,43*▼•

* - p<0,05 по сравнению с пациентами внутри каждой подгруппы в сравнении до терапевтического обучения;

▼ - p<0,05 по сравнению с пациентами подгруппы А;

• - p<0,05 по сравнению с пациентами между подгруппой В;

Таблица 39

Влияние разных методик терапевтического обучения на приверженность лечению глаукомы среди пациентов старческого возраста (%)

Степени приверженности		Подгруппа А (32 чел.)	Подгруппа В (33 чел.)	Подгруппа С (33чел.)
До обучения	высокая	18,8±3,95	15,2±3,67	15,2±3,67
	средняя	43,8±5,01	42,4±4,99	39,4±4,94
	низкая	37,5±4,89	42,4±4,99	45,4±5,02
Сразу после обучения	высокая	21,8±4,17	24,2±4,32	29,7±4,64*
	средняя	46,9±5,04	54,5±5,03	57,6±4,99
	низкая	31,5±4,69	21,2±4,88*	15,2±3,67*▼
Через 1 мес. после обучения	высокая	15,6±3,67	24,2±4,32	29,7±4,64*▼
	средняя	43,8±5,01	48,5±5,05	54,5±5,03
	низкая	40,6±4,96	27,3±4,50*	18,2±3,95*▼
Через 6 мес. после обучения	высокая	9,6±0,20	21,2±4,88	24,2±4,32*▼
	средняя	43,8±5,01	48,5±5,05	51,5±5,05
	низкая	46,8±5,04	30,3±4,64	24,3±4,32*▼

* - p<0,05 по сравнению с пациентами внутри каждой подгруппы в сравнении до терапевтического обучения;

▼ - p<0,05 по сравнению с пациентами подгруппы А;

Достижение достоверных стойких положительных изменений приверженности отмечено при углубленном индивидуальном консультировании на основе активного не директивного врачебного консультирования, особенно в группах пожилого и старческого возраста. Это способствует повышению приверженности, так как пациент становится активным участником процесса лечения и может осознавать, что для стабилизации заболевания необходимо и постоянное лечение. При этом пациент должен понимать меру ответственности за собственное здоровье, а так же понимать, что его здоровье находится в «его руках». В этом случае он начнет внимательно слушать врача и действовать совместно с врачом, выполняя предписанные им рекомендации и назначения. Углубленное профилактическое консультирование относится к индивидуальному консультированию, способствует открытому сотрудничеству врача и пациента, свободному обсуждению всех возможных аспектов лечения (не только медикаментозного), анализу особенностей и затруднений, возникающих в ходе лечения. Результатом этого является понимание пациентом своей болезни и ее последствий, принятие угрозы зрительным функциям, понимание выгоды лечения, наличие мотивации к лечению, что способствуют длительному и регулярному лечению. В тоже время непонимание предоставляемой информации от врача, как о заболевании, так и возможностях и способах его лечения отрицательно сказываются на процессе лечения, что и отражают результаты нашего исследования.

Только дополнительное консультирование приводит к осознанию пациентом, особенно с начальными стадиями, почему врач советует регулярно принимать лекарственные средства при хорошем самочувствии. В литературе есть сведения, что далеко не все пациенты действительно хотят проявлять активность и брать на себя ответственность за принятие решения [293, 318, 336, 353]. Это подчеркивает необходимость

индивидуального подхода к каждому пациенту через углубленное индивидуальное консультирование.

Таким образом, высокая эффективность позволяет рекомендовать метод углубленного индивидуального консультирования как метод выбора терапевтического обучения больных глаукомой. Самостоятельное изучение литературы менее эффективно и может быть рекомендовано при отказе от посещения лекционного курса и индивидуального консультирования. Обучение пациентов пожилого и старческого возраста целесообразно проводить в виде индивидуальных занятий или в отдельных группах, с использованием активного амбулаторного мониторинга в виде телефонного контроля с привлечением к обучению родственников пациента. Это будет способствовать и повышению качества жизни пациентов.

После проведения терапевтического обучения больных ПОУГ проанализировано прогрессирование глаукомного процесса за два года наблюдения в группах в зависимости от модели обучения. Прогрессирование глаукомы оценивали путем перехода в более продвинутую стадию заболевания (критерий Кохрена). В таблице 40 приведены результаты терапевтического обучения больных ПОУГ по различным моделям (χ^2). На начало исследования группы больных ПОУГ были сопоставимы по стадиям заболевания. Через два года наблюдения во всех группах выявлена отрицательная динамика глаукомного процесса. В *группе A* отмечен переход из I стадии в 60% случаев во II стадию, в 17,5% в III стадию, из II стадии – в 16,2% - в III и в 5,4% - в IV стадии, из III стадии в 32,4% - в IV стадию ПОУГ; в *группе B* выявлен переход из I стадии в 52,4% случаев во II стадию, из II стадии в III стадию в 7,9% случаев, в 15,4% случаев прогрессирование из III стадии в IV стадию глаукомы; в *группе C* прогрессирование глаукомы в 38,5% случаев из I стадии во II стадию, из II стадии – в 2,8% в III стадию, 7,4% случаев из III.

Таблица 40

Частота перехода одной стадии в другую в разных возрастных группах
в зависимости от моделей терапевтического обучения (%)

	Стадия заболевания на момент начала исследования				Стадия заболевания через 2 года от начала исследования			
	1 стадия (1)	2 стадия (2)	3 стадия (3)	4 стадия (4)	1 стадия (5)	2 стадия (6)	3 стадия (7)	4 стадия (8)
Группа А	19,8	63,4	16,8	0,0	7,9 Q=24,0 $p_{1-5}=0,001$	57,9 Q=2,7 $p_{2-6}=0,101$	25,2 Q=7,4 $p_{3-7}=0,006$	8,9 Q=18,0 $p_{4-8}=0,000$
Группа В	20,2 $p_{a-b}=1,0$	67,3 $p_{a-b}=0,845$	12,5 $p_{a-b}=0,612$	0,0	9,6 Q=22,0 $p_{1-5}=0,000$ $p_{a-b}=0,963$	72,6 Q=3,7 $p_{2-6}=0,056$ $p_{a-b}=0,008$	15,9 Q=3,3 $p_{3-7}=0,071$ $p_{a-b}=0,075$	1,9 Q=4,0 $p_{4-8}=0,046$ $p_{a-b}=0,010$
Группа С	18,8 $p_{b-c}=0,993$ $p_{a-c}=0,998$	68,3 $p_{b-c}=0,999$ $p_{a-c}=0,720$	13,0 $p_{b-c}=1,000$ $p_{a-c}=0,711$	0,0	11,5 Q=15,0 $p_{1-5}=0,000$ $p_{b-c}=0,999$ $p_{a-c}=0,004$	73,6 Q=6,4 $p_{2-6}=0,012$ $p_{b-c}=0,967$ $p_{a-c}=0,017$	13,9 Q=0,7 $p_{3-7}=0,414$ $p_{b-c}=0,967$ $p_{a-c}=0,017$	1,0 Q=2,0 $p_{4-8}=0,157$ $p_{b-c}=0,968$ $p_{a-c}=0,001$

$p_{1-5}, p_{2-6}, p_{3-7}, p_{4-8}$ – достоверность различий перехода стадий (по критерию Кохрена, Q)

$p_{a-b}, p_{b-c}, p_{a-c}$ – достоверность различий по группам А, В, С (по χ^2)

стадии в IV стадию глаукомы. Степень прогрессирования ПОУГ в группах больных зависела от того, какая образовательная программа использовалась при терапевтическом обучении.

Cochran Q Test (Ухудшение ABC)			
Variable	Number of valid cases: 202		
	Sum	Percent 0's	Percent 1's
Группа А	63	68,8	31,2
Группа В	37	81,7	18,3
Группа С	19	90,6	9,4

Рис.18 Влияние методов терапевтического обучения на течение глаукомы (по Кохрену)

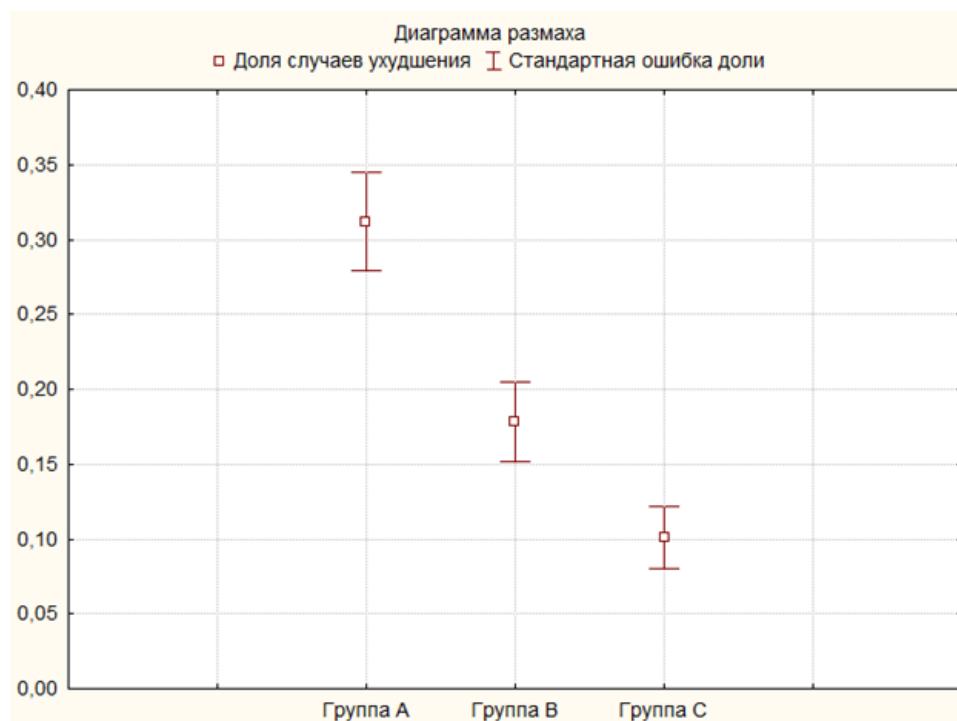


Рис. 19. Диаграмма размаха изменений между группами А, В и С.

Зафиксирована существенная разница между группами с углубленным индивидуальным обучением (группа С) и получением печатной продукции для самостоятельного изучения (группа А) ($p<0,01$), а

также между группами С и В (лекционный курс) при динамике второй и четвертой стадии глаукомного процесса ($p<0,01$).

Прогрессирование заболевания статистически значимо зависело от вида терапевтического обучения ($Q=37,2$; $P<0,001$. критерий Кохрена). Доля случаев ухудшения в группах А, В и С составляла 31,2%, 18,3% и 9,4% соответственно (рис.18, 19). Из диаграммы так же видно данное различие между группами: максимальная доля ухудшений наблюдалась в группе А, минимальная — в группе С. Группа В занимала промежуточное положение.

Повышение информированности о заболевании и активное вовлечение в лечебный процесс позволило уменьшить частоту перехода из одной стадии в другую ($p<0,01$).

6.5 Влияние различных моделей терапевтического обучения пациентов разного возраста с ПОУГ на качество жизни.

В связи с необходимостью адаптации человека к изменившимся условиям существования при старении, появлении и прогрессировании заболеваний, свойственных старости, понятие «качество жизни» становится особенно актуальным [39, 69, 116].

По мнению В.Н. Шабалина, изучение роли качества жизни пожилых людей в формировании здоровья относится к числу приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований [203].

В пожилом и старческом возрасте при имеющихся возраст-зависимых соматических заболеваниях в сочетании с глаукомой, которая может привести к слепоте, исследование качества жизни является особенно актуальным, поскольку полученные результаты могут быть использованы при планировании и оптимизации медико-социальной

помощи, а также для предупреждения развития слепоты и обусловленной ею инвалидизации вследствие глаукомы.

Для оценки качества жизни, определяемого состоянием здоровья, наиболее часто применяемой в медицинской практике, в том числе в офтальмологии, является опросник «Medical Outcomes Study 36–Item Short Form Health Survey» (SF–36).

Уровень качества жизни оценивался до проведения обучения, после обучения, а также через 1 и 6 месяцев после различных моделей терапевтического обучения.

Проведенное исследование показателей качества жизни у пациентов с глаукомой разных возрастных групп на момент начала исследования выявило снижение показателей по всем шкалам опросника SF-36. Обращает на себя внимание различия показателей КЖ у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами среднего возраста ($p<0,05$) (табл.41).

При оценке КЖ исходно зафиксированы низкие показатели у лиц пожилого возраста по шкалам общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием и психического здоровья (менее 60%).

У лиц старческого возраста показатели КЖ не превышали 50% по шкалам общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования. Показатели КЖ в диапазоне 50%-60% выявлены по шкалам ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием и психического здоровья, физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием. При этом сниженные показатели КЖ – физическое функционирование и ролевое функционирование, обусловленного физическим состоянием, а

также показатель интенсивность боли – коррелировали с наличием у пациентов коморбидной патологии.

Таблица 41

Сравнительная характеристика показателей качества жизни у пациентов с глаукомой разных возрастных групп до проведения профилактического консультирования ($\% \pm m$)

Шкалы опросника SF-36	Пациенты среднего возраста (n=104)	Пациенты пожилого возраста (n=164)	Пациенты старческого возраста (n=98)
PF (физическое функционирование)	$77,2 \pm 4,11$	$69,2 \pm 3,61$	$58,5 \pm 4,98^*$
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	$78,9 \pm 4,00$	$60,8 \pm 3,81^*$	$53,3 \pm 5,04^*$
VR (интенсивность боли)	$82,1 \pm 3,76$	$68,6 \pm 3,63^*$	$64,0 \pm 4,85^*$
GH Общее состояние здоровья)	$75,9 \pm 4,19$	$53,7 \pm 3,89^*$	$49,7 \pm 5,05^*$
VT (жизненная активность)	$69,0 \pm 4,53$	$55,8 \pm 3,88^*$	$44,2 \pm 5,02^*$
SF (социальное функционирование)	$77,8 \pm 4,08$	$54,5 \pm 3,89^*$	$46,1 \pm 5,03^*$
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	$75,3 \pm 4,23$	$58,3 \pm 3,85^*$	$54,7 \pm 5,03^*$
MH (психическое здоровье)	$85,8 \pm 3,43$	$59,5 \pm 3,83^*$	$56,3 \pm 5,01^*$

* статистическая значимость различий при сравнении показателей качества жизни между группами пациентов пожилого и старческого возраста с пациентами среднего возраста ($p<0,05$).

В таблице 42 представлена динамика показателей качества жизни пациентов в подгруппе А, которым было предложено краткое профилактическое консультирование в виде самостоятельного изучения специальной литературы по глаукоме (памятки больным глаукомой). Положительная динамика наблюдалась по многим шкалам, но значимых изменений не было зафиксировано.

Уровень знаний пациента оказался недостаточным, чтобы самостоятельно разобраться в предлагаемой информации. Особенно это касается пациентов пожилого и старческого возраста. Пациенты испытывали трудности в понятии «давление цели», возникали вопросы по правилам закапывания лекарственных средств. Бессимптомное течение заболевания - отсутствие клинических проявлений и медленное и незаметное течение глаукомы особенно на начальных стадиях глаукомы ставили под сомнение сам факт наличия заболевания и соответственно его лечение, отмечали нехватку личной беседы и обсуждения возникших вопросов.

Таблица 42

Динамика показателей качества жизни у пациентов с глаукомой разных возрастных групп. Подгруппа А, (% \pm m)

Шкалы опросника SF-36	Периоды наблюдения	Подгруппа А		
		Пациенты среднего возраста (n=34)	Пациенты пожилого возраста (n=54)	Пациенты старческого возраста (n=33)
PF (физическое функционирование)	до обучения	76,6 \pm 7,26	68,7 \pm 6,31	58,4 \pm 8,71
	после обучения	76,9 \pm 7,22	69,1 \pm 6,29	59,4 \pm 8,68
	через 1 мес. обучения	76,5 \pm 7,27	71,5 \pm 6,09	58,7 \pm 8,70

	через 6 мес. обучения	$74,4 \pm 7,48$	$72,0 \pm 6,11$	$58,1 \pm 8,72$
RP (ролевое функцио- нирование, обусловленное физическими состояниями)	до обучения	$78,7 \pm 7,02$	$61,1 \pm 6,63^*$	$54,7 \pm 8,80^*$
	после обучения	$82,4 \pm 6,54$	$62,0 \pm 6,60$	$55,5 \pm 8,79$
	через 1 мес. обучения	$81,6 \pm 6,64$	$61,6 \pm 6,62$	$56,3 \pm 8,77$
	через 6 мес. обучения	$80,9 \pm 6,74$	$61,6 \pm 6,62$	$56,3 \pm 8,77$
BP (интенсив- ность боли)	до обучения	$81,2 \pm 6,70$	$67,1 \pm 6,39$	$63,6 \pm 8,50^*$
	после обучения	$82,5 \pm 6,51$	$66,4 \pm 6,43$	$66,3 \pm 8,36$
	через 1 мес. обучения	$82,4 \pm 6,54$	$66,8 \pm 6,41$	$65,1 \pm 8,56$
	через 6 мес. обучения	$82,4 \pm 6,53$	$68,0 \pm 6,35$	$63,0 \pm 8,17$
GH Общее состояние здоровья)	до обучения	$68,8 \pm 7,94$	$53,8 \pm 6,78$	$49,9 \pm 8,84^*$
	после обучения	$83,8 \pm 6,32$	$66,7 \pm 6,41$	$51,4 \pm 8,84$
	через 1 мес. обучения	$81,2 \pm 6,70$	$63,0 \pm 6,57$	$52,3 \pm 8,83$
	через 6 мес. обучения	$80,9 \pm 6,74$	$62,8 \pm 6,58$	$52,4 \pm 8,83$
VT (жизненная активность)	до обучения	$81,2 \pm 6,70$	$55,9 \pm 6,76$	$44,7 \pm 8,79$
	после обучения	$81,5 \pm 6,66$	$65,6 \pm 6,47$	$43,8 \pm 8,77$
	через 1 мес. обучения	$81,2 \pm 6,70$	$65,4 \pm 6,47$	$44,1 \pm 8,78$
	через 6 мес. обучения	$80,9 \pm 6,74$	$63,3 \pm 6,56$	$45,0 \pm 8,79$
SF (социальное функциониро- вание)	до обучения	$77,9 \pm 7,11$	$54,4 \pm 6,78$	$46,9 \pm 8,82^*$
	после обучения	$78,7 \pm 7,02$	$61,3 \pm 6,63$	$47,7 \pm 8,83$
	через 1 мес. обучения	$78,6 \pm 6,94$	$56,3 \pm 6,75$	$46,9 \pm 8,82$
	через 6 мес. обучения	$78,6 \pm 6,94$	$52,8 \pm 6,79$	$46,1 \pm 8,81$
RE (ролевое функциониро- вание,	до обучения	$75,5 \pm 7,38$	$59,2 \pm 6,69$	$56,2 \pm 8,77$
	после обучения	$79,4 \pm 6,94$	$72,8 \pm 6,06$	$61,6 \pm 8,60$

обусловленное эмоциональным состоянием)	через 1 мес. обучения	$77,4 \pm 7,17$	$70,3 \pm 6,22$	$59,3 \pm 8,68$
	через 6 мес. обучения	$76,4 \pm 7,28$	$66,6 \pm 6,42$	$58,3 \pm 8,72$
МН (психическое здоровье)	до обучения	$85,3 \pm 6,07$	$59,2 \pm 6,69^*$	$56,5 \pm 8,76^*$
	после обучения	$89,4 \pm 5,28$	$72,8 \pm 6,06$	$62,1 \pm 8,58$
	через 1 мес. обучения	$88,8 \pm 5,40$	$70,3 \pm 6,22$	$60,9 \pm 8,63$
	через 6 мес. обучения	$85,9 \pm 5,97$	$66,6 \pm 6,42$	$57,8 \pm 8,73$

*статистическая значимость различий при сравнении показателей качества жизни между группами пациентов пожилого и старческого возраста с пациентами среднего возраста ($p<0,05$).

В подгруппе В, в которой пациентам был предложен структурированный лекционный курс, значимые изменения показателей качества жизни отмечены у лиц пожилого и старческого возраста(табл. 43). У пациентов пожилого возраста сразу после проведения занятий отмечена положительная тенденция изменения показателей КЖ со стороны ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования и психического здоровья. Через 1 месяц после проведения занятий сохранялись показатели КЖ по шкалам ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и общего состояния здоровья. Через 6 месяцев все показатели снизились и были на уровне начала исследования.

Среди лиц старческого возраста значимые изменения показателей качества жизни сразу после занятий отмечены по следующим шкалам опросника: общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Спустя 1 месяц после занятий положительная динамика сохранилась только по шкалам общего

состояния здоровья и психического здоровья. При оценке качества жизни через 6 месяцев после занятий выявлена отрицательная динамика по всем шкалам опросника. Вопрос о необходимости внедрения «Школы больных глаукомой» в комплекс реабилитационных мер офтальмологических отделений рассматривался в ряде работ [1, 183, 196, 231], которые подчеркивали, что «Школы больных глаукомой» являются успешной реализацией информационной противоглаукомной работы с населением, улучшает выявляемость глаукомы среди групп риска, экономит время на приеме врача-офтальмолога. Но при этом необходимы неоднократно проводимые беседы и лекции, чтобы сформировать модель сотрудничества и партнерства врача и пациента

Таблица 43

Динамика показателей качества жизни пациентов с ПОУГ разных возрастных групп. Подгруппа В ($\% \pm m$)

Шкалы опросника SF-36	Периоды наблюдения	Подгруппа В		
		Пациенты среднего возраста (n=35)	Пациенты пожилого возраста (n=55)	Пациенты старческого возраста (n=33)
PF (физическое функционирование)	до обучения	77,6 \pm 7,05	69,2 \pm 6,23	58,3 \pm 8,72
	после обучения	77,5 \pm 7,05	69,7 \pm 6,20	58,7 \pm 8,70
	через 1 мес. обучения	78,5 \pm 6,95	71,0 \pm 6,12	59,0 \pm 8,70
	через 6 мес. обучения	78,2 \pm 6,98	71,2 \pm 6,11	58,7 \pm 8,71
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	до обучения	79,3 \pm 6,85	60,9 \pm 6,58	52,3 \pm 8,83 [•]
	после обучения	88,57 \pm 5,38	79,1 \pm 5,48 [•]	65,9 \pm 8,38
	через 1 мес. обучения	88,57 \pm 5,38	74,09 \pm 5,91	62,1 \pm 8,58
	через 6 мес. обучения	87,86 \pm 5,52	72,73 \pm 6,01	61,4 \pm 8,61
BP	до обучения	82,1 \pm 6,48	68,6 \pm 6,26	64,3 \pm 8,34 [•]

(интенсивность боли)	после обучения	$82,0 \pm 6,49$	$69,0 \pm 6,23$	$63,6 \pm 8,38$
	через 1 мес. обучения	$82,1 \pm 6,78$	$70,1 \pm 6,12$	$63,6 \pm 8,37$
	через 6 мес. обучения	$81,9 \pm 6,41$	$68,6 \pm 6,26$	$63,0 \pm 8,40$
GH Общее состояние здоровья)	до обучения	$75,1 \pm 7,31$	$53,6 \pm 6,72^*$	$49,8 \pm 8,84^*$
	после обучения	$87,0 \pm 5,68$	$74,6 \pm 5,87^*$	$75,2 \pm 7,64^*$
	через 1 мес. обучения	$86,9 \pm 5,71$	$73,3 \pm 5,96^*$	$74,8 \pm 7,68^*$
	через 6 мес. обучения	$86,6 \pm 5,76$	$66,3 \pm 6,37$	$70,9 \pm 8,03$
VT (жизненная активность)	до обучения	$68,9 \pm 7,83$	$55,8 \pm 6,70$	$44,6 \pm 8,79$
	после обучения	$81,3 \pm 6,25$	$80,7 \pm 5,37^*$	$67,9 \pm 8,25^*$
	через 1 мес. обучения	$81,1 \pm 6,61$	$72,4 \pm 6,10$	$63,0 \pm 8,53$
	через 6 мес. обучения	$80,9 \pm 6,65$	$67,14 \pm 6,28$	$61,2 \pm 8,61$
SF (социальное функционирование)	до обучения	$77,89 \pm 7,02$	$54,3 \pm 6,78$	$46,2 \pm 8,81^*$
	после обучения	$78,6 \pm 6,94$	$74,8 \pm 5,91^*$	$70,8 \pm 8,04^*$
	через 1 мес. обучения	$78,0 \pm 7,11$	$71,4 \pm 6,15$	$69,3 \pm 8,15$
	через 6 мес. обучения	$78,0 \pm 7,11$	$71,4 \pm 6,17$	$68,6 \pm 8,21$
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	до обучения	$74,3 \pm 7,39$	$58,1 \pm 6,72$	$53,48 \pm 8,82^*$
	после обучения	$78,1 \pm 6,99$	$77,5 \pm 5,68^*$	$77,4 \pm 7,39^*$
	через 1 мес. обучения	$77,1 \pm 7,10$	$76,3 \pm 5,79^*$	$74,7 \pm 7,69$
	через 6 мес. обучения	$76,2 \pm 7,20$	$74,5 \pm 5,93$	$54,1 \pm 8,81$
MH (психическое здоровье)	до обучения	$84,4 \pm 6,04$	$60,4 \pm 6,66$	$56,0 \pm 8,77^*$
	после обучения	$89,4 \pm 5,28$	$81,9 \pm 5,33^*$	$84,3 \pm 6,44^*$
	через 1 мес. обучения	$88,8 \pm 5,40$	$75,6 \pm 5,84$	$79,5 \pm 7,14$
	через 6 мес. обучения	$87,1 \pm 5,76$	$72,00 \pm 6,11$	$65,6 \pm 8,40$

*статистическая значимость различий при сравнении показателей качества жизни между группами пациентов пожилого и старческого возраста с пациентами среднего возраста ($p<0,05$).

- статистическая значимость различий при сравнении показателей качества жизни среди пациентов разных возрастных групп в различные периоды после проведения лекционного курса ($p<0,05$).

В таблице 44 представлена динамика показателей качества жизни пациентов в подгруппе С, которым было предложено углубленное индивидуальное профилактическое консультирование. У пациентов среднего возраста наблюдалась положительная динамика. У пациентов пожилого и старческого возраста сразу после проведения занятий отмечена положительная тенденция изменений показателей КЖ со стороны общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования и психического здоровья, ролевого функционирования, обусловленного и физическим и эмоциональным состоянием. Значимые изменения сохранялись через 1 месяц и 6 месяцев после проведения углубленного индивидуального консультирования.

Таблица 44

Динамика показателей качества жизни пациентов с глаукомой разных возрастных групп. Подгруппа С (% \pm m)

Шкалы опросника SF-36	Периоды наблюдения	Подгруппа С		
		Пациенты среднего возраста (n=35)	Пациенты пожилого возраста (n=55)	Пациенты старческого возраста (n=33)
PF (физическое функционирование)	до обучения	77,5 \pm 7,06	69,7 \pm 6,20	58,9 \pm 8,70
	после обучения	78,4 \pm 6,96	70,7 \pm 6,14	59,6 \pm 8,68
	через 1 мес. обучения	78,2 \pm 6,98	72,9 \pm 5,99	58,7 \pm 8,70
	через 6 мес. обучения	78,1 \pm 6,99	73,0 \pm 5,99	58,9 \pm 8,70
RP	до обучения	78,6 \pm 6,94	60,5 \pm 6,59	46,2 \pm 8,81

(ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	после обучения	$91,4 \pm 4,73$	$78,6 \pm 5,53^*$	$71,2 \pm 8,00^*$
	через 1 мес. обучения	$90,0 \pm 5,07$	$73,2 \pm 5,97$	$64,4 \pm 8,46$
	через 6 мес. обучения	$89,3 \pm 5,23$	$72,7 \pm 6,01$	$60,6 \pm 8,64$
BP (интенсивность боли)	до обучения	$82,9 \pm 6,37$	$69,8 \pm 6,79$	$64,2 \pm 8,34$
	после обучения	$82,9 \pm 6,36$	$69,1 \pm 6,23$	$64,9 \pm 8,31$
	через 1 мес. обучения	$82,9 \pm 6,19$	$69,4 \pm 6,21$	$64,9 \pm 8,31$
	через 6 мес. обучения	$82,9 \pm 6,36$	$70,2 \pm 6,17$	$63,6 \pm 8,38$
GH Общее состояние здоровья)	до обучения	$76,1 \pm 7,20$	$53,6 \pm 6,72$	$49,3 \pm 8,84$
	после обучения	$90,7 \pm 4,91$	$79,6 \pm 5,43^*$	$83,3 \pm 6,60^*$
	через 1 мес. обучения	$87,7 \pm 5,55$	$78,6 \pm 5,53^*$	$83,6 \pm 6,55^*$
	через 6 мес. обучения	$86,7 \pm 5,74$	$76,5 \pm 5,72^*$	$82,3 \pm 6,75^*$
VT (жизненная активность)	до обучения	$69,4 \pm 7,79$	$55,6 \pm 6,70$	$43,3 \pm 8,76$
	после обучения	$82,6 \pm 6,41$	$82,0 \pm 5,18^*$	$76,4 \pm 7,51^*$
	через 1 мес. обучения	$82,9 \pm 6,37$	$81,8 \pm 5,20^*$	$76,1 \pm 7,54^*$
	через 6 мес. обучения	$81,1 \pm 6,61$	$81,6 \pm 5,22^*$	$75,1 \pm 7,64^*$
SF (социальное функционирование)	до обучения	$77,5 \pm 7,06$	$53,8 \pm 6,78$	$45,1 \pm 8,80$
	после обучения	$80,4 \pm 6,72$	$79,6 \pm 5,49^*$	$77,7 \pm 7,36^*$
	через 1 мес. обучения	$80,7 \pm 6,67$	$78,6 \pm 5,58^*$	$75,8 \pm 7,58^*$
	через 6 мес. обучения	$79,6 \pm 6,81$	$73,9 \pm 5,98^*$	$75,4 \pm 7,62^*$
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным)	до обучения	$76,2 \pm 7,20$	$57,5 \pm 6,73$	$54,5 \pm 8,80$
	после обучения	$83,8 \pm 6,23$	$81,2 \pm 5,32^*$	$80,8 \pm 6,97^*$
	через 1 мес. обучения	$82,8 \pm 6,38$	$80,6 \pm 5,38^*$	$79,8 \pm 7,10^*$
	через 6 мес.	$81,9 \pm 6,51$	$79,4 \pm 5,51^*$	$79,8 \pm 7,10^*$

состоянием)	обучения			
МН (психическое здоровье)	до обучения	$85,1 \pm 6,01$	$58,9 \pm 6,70$	$56,6 \pm 8,76$
	после обучения	$92,0 \pm 4,59$	$79,3 \pm 5,52^*$	$83,6 \pm 6,54^*$
	через 1 мес. обучения	$90,9 \pm 4,87$	$78,2 \pm 5,62^*$	$83,0 \pm 6,64^*$
	через 6 мес. обучения	$89,7 \pm 5,13$	$77,5 \pm 5,69^*$	$81,8 \pm 6,82^*$

*статистическая значимость различий при сравнении показателей качества жизни среди пациентов разных возрастных групп в различные периоды после проведения углубленного индивидуального профилактического консультирования ($p<0,05$).

Достижение достоверных стойких положительных изменений КЖ отмечено при углубленном индивидуальном консультировании на основе активного врачебного консультирования, особенно в группах пожилого и старческого возраста. Это способствовало повышению и приверженности, и КЖ, так как пациент становился активным участником процесса лечения и может осознать, что для стабилизации заболевания необходимо постоянное лечение. В тоже время непонимание предоставляемой информации от врача, как о заболевании, так и возможностях и способах его лечения отрицательно сказываются на показателях КЖ, что и отражают результаты нашего исследования.

Таким образом, анализ полученных результатов показал необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту. Углубленное индивидуальное профилактическое консультирование пациентов с глаукомой пожилого и старческого возраста способствовало улучшению различных аспектов качества жизни, которые были исходно низкими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная глаукома является одним из возраст-зависимых офтальмологических заболеваний и занимает лидирующие позиции по заболеваемости и инвалидности по зрению среди пациентов пожилого и старческого возраста. Это обосновывает необходимость проведения комплексных мероприятий, среди которых важным является индивидуальный персонализированный подход к каждому пациенту, и особенно это касается пациентов пожилого и старческого возраста.

Проведенный анализ коморбидной патологии позволил выявить, что с увеличением возраста значимо увеличивается индекс коморбидности по офтальмологической (1,9 и 2,4 соответственно пожилому и старческому возрасту) и соматической патологии (2,3 и 3,4 соответственно указанному возрасту). Существуют отличия в частоте сопутствующей патологии между пациентами среднего и пожилого возраста, и между пациентами пожилого и старческого возраста ($p<0,05$). Так, установлено значимое увеличение встречаемости заболеваний хрусталика (48,0% у лиц пожилого и 62,9% у пациентов старческого возраста против 24,5% среднего возраста), синдрома «сухого глаза» (28,7% и 48,0% против 18,0% соответствующего возраста), заболеваний сердечно-сосудистой системы (от 68% среди пациентов среднего возраста до 95% - пожилого и 97% - старческого возраста, дыхательной (от 12,2% среди пациентов среднего возраста до 21% и 24,5% среди пациентов пожилого и старческого возраста) и нервной системы (от 8,3% до 17,3% и 25,9% соответствующего возраста). С другой стороны, у больных в старческом возрасте уменьшается частота заболеваний обмена веществ (ожирения) и заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Использование методов специализированного гериатрического осмотра позволило выявить, что, несмотря на сопоставимость офтальмологических изменений при глаукоме разных возрастных групп, общее состояние пациентов пожилого и старческого возраста характеризовалось

специфическими признаками, которые могут оказывать негативное влияние на многие аспекты заболевания и лечения, снижая качество жизни пациентов. При изучении частоты гериатрических синдромов у больных с глаукомой в пожилом и старческом возрасте выявлены нарушения параметров устойчивости умеренной (12,8% и 32,7% соответственно указанному возрасту) и значительной степени (9,8% и 21,4%). При наличии продвинутых стадий заболевания преобладала умеренная (47,8%) и значительная степень нарушений общей двигательной активности (41,6%). Установлено увеличение частоты развития синдрома мальнутриции у пациентов пожилого и старческого возраста (23,8% и 28,6% соответственно) и у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания (37,2%). Удовлетворенность жизнью у больных старческого возраста была ниже по сравнению с пациентами среднего и пожилого возраста. Когнитивные способности у пациентов старческого возраста значимо отличались от когнитивных способностей пациентов среднего и пожилого возраста. Наличие когнитивных расстройств у пациентов старших возрастных групп – от легких (в 40,9% в пожилом и 62,2% в старческом возрасте) до умеренных (8,5% и 18,4% соответственно возрасту) связано с проблемами по самообслуживанию и необходимости посторонней помощи. Это обуславливает необходимость обучения родственников пациентов навыкам оптимального ухода с формированием адекватного понимания ситуации. Кроме этого, пациенты с когнитивными нарушениями не способны в полной мере выполнять рекомендации врача по лечению, что может привести к прогрессированию заболевания. При оценке уровня независимости в повседневной жизни установлено, что возрастные пациенты в большей степени нуждались в посторонней помощи: 34,1% пожилого и 37,8% старческого возраста имели умеренную зависимость, 9,1% пожилого и 12,2% старческого возраста имели выраженную зависимость и 2,4% пожилого и 4,1% старческого возраста имели полную зависимость от посторонней помощи, в то время как пациенты среднего возраста в 1,9% случаев имели легкую

зависимость ($p<0,05$). Больные с продвинутыми стадиями отмечали в 55,8% случаев умеренную зависимость, в 25,7% случаев – выраженную и в 7,1% полную зависимость от посторонней помощи. Установлена средняя степень обратной корреляции между возрастом и общей двигательной активностью, между возрастом и моральным состоянием; средняя степень прямой корреляции между возрастом и когнитивными нарушениями, между возрастом и уровнем зависимости в повседневной жизни.

Надо отметить, что не только особенности функционирования органов и систем организма оказывают влияние на имеющиеся заболевания, но и заболевание существенно влияет на все социальные аспекты развития человека [25]. В этой связи необходимо всестороннее изучение отношения к болезни в широком контексте целостной психологической структуры личности пациентов, с учетом их отношения к тем сферам функционирования личности, на которые может влиять как сам факт заболевания, так и отношение к нему индивида [53, 234].

При возникновении болезни у человека складывается собственное мнение о своем состоянии. Находясь на приеме у врача, пациент подвергает анализу услышанное от врача и на основании собственных ощущений и умозаключений у него происходит формирование отношения к предлагаемому лечению. Поэтому необходимо исследовать и собственно отношение к болезни, и самооценку больными значимости влияния заболевания на их социальный статус, и состояния эмоциональной сферы больных, её изменений в процессе заболевания. Такие данные необходимы для психологического сопровождения лечебного процесса, для расширения возможностей обсуждения с пациентами их стратегии приспособления к новым жизненным условиям и психологической коррекции [175, 226].

Анализируя типы отношения к болезни разных возрастных групп, установлено, что среди пациентов пожилого возраста отмечается значимое снижение показателей типа отношения к болезни гармоничного типа, по

сравнению с пациентами среднего возраста (средние показатели по шкале гармоничность 21,95 против 12,65; $p \leq 0,05$). И мужчинам, и женщинам пожилого возраста свойственна выраженность тревожных (13,43 и 15,13), ипохондрических (15,17 и 14,22), сенситивных тенденций (12,04 и 11,44), с умеренно выраженным неврастеническими (13,22) преимущественно у женщин пожилого возраста. При сравнении с пациентами средней возрастной группы можно отметить наличие более выраженного негативного эмоционального реагирования разной степени (тревога, угнетенность настроения, раздражение). При этом основное различие в отношении к болезни между мужчинами и женщинами заключалось в большей склонности недооценивать тяжесть заболевания (надежда на то, что «само все обойдется») и отрицать его возможные последствия, выраженное у мужчин (средние показатели по шкале анозогнозии 14,35 против 9,56 у женщин) ($p < 0,05$).

При анализе средних значений показателей типа отношения к болезни среди пациентов старческого возраста установлено снижение гармоничного типа отношения к болезни (12,33 и 10,13), выраженность ипохондрических (17,06 и 15,45) и неврастенических тенденций (15,50 и 17,71) при сравнении с пациентами среднего возраста ($p < 0,05$). Надо отметить, что мужчинам старческого возраста свойственна большая выраженность апатического и сенситивного типа отношения к болезни по сравнению с женщинами (средние показатели по шкале апатии: 16,33 у мужчин против 10,45 у женщин, ($p < 0,05$); и сенситивности: 17,72 у мужчин против 11,58 у женщин; $p \leq 0,05$). У мужчин старческого возраста отмечено более пассивное подчинение при проведении процедур и лечения, утрата интереса к жизни. Мужчины более ранимы, уязвимы, озабочены неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведений об их болезни.

Эти особенности отражаются и на стиле поведения при лечении. Установлено, что более 50% пациентов из всех возрастных групп имеют среднюю степень доверия к медицине, проявляют разумную

самостоятельность и определенную необходимую активность в процессе лечения. Но имеются и определенные возрастные особенности. Так, полное доверие к медицине отмечено в 25,0% и 38,3% (мужчины и женщины соответственно) пациентов среднего возраста, в группе пациентов пожилого и старческого возраста прослеживается тенденция уменьшения доверия к медицине: 19,6% и 18,8% (мужчины и женщины соответственно) среди пациентов пожилого возраста и 11,1% и 14,5% (мужчины и женщины соответственно) среди пациентов старческого возраста.

Установлено, что количество пациентов с недоверием к медицинскому персоналу и повышенной критичностью, поиском немедицинского лечения с повышением возраста увеличивается более чем в 2 раза: с 13,6% и 10,0% (мужчины и женщины соответственно) среднего возраста до 26,1% и 23,4% (мужчины и женщины соответственно) пациентов пожилого и до 25,0% и 29,0% (мужчины и женщины соответственно) пациентов старческого возраста.

Для пациентов в начальной и развитой стадии ПОУГ (при отсутствии симптомов заболевания) характерна склонность к преуменьшению значения заболевания, критичность к своему состоянию снижена, вплоть до отрицания болезни. При продвинутых стадиях (при появлении симптомов) для пациентов среднего возраста сначала характерно избирательное и настойчивое отношение к обследованию и лечению. По мере осознания и согласия с имеющимся заболеванием, при прогрессировании заболевания появляются беспокойство, тревожность в отношении возможных осложнений, поиска новых методов лечения, вплоть до смены лечащего врача, возникают воображаемые опасности. В результате защей от тревоги могут становиться поиск немедикаментозных методов лечения. Для части пациентов среднего возраста (25% мужчин и 38% женщин) характерно с одной стороны полное доверие к медицине и медицинскому персоналу, а с другой стороны отрицательным аспектом является недостаточная забота о своем здоровье и пассивность в процессе лечения.

Для пациентов пожилого и старческого возраста после непродолжительной стадии отрицания болезни наступает сосредоточение на субъективных ощущениях, стремление постоянно о них рассказывать окружающим, иногда преувеличение неприятных ощущений в связи с диагностическими процедурами и побочными действиями лекарственных веществ. Возможны колебания настроения, связанные с отношениями с близкими, и боязнью стать обузой для них. Нередко имеет место сочетание готовности к лечению и сомнения в успехе лечения даже при благоприятных субъективных и объективных данных. В дальнейшем развивается пассивное подчинение процедурам и лечению, утрата интереса к жизни, вялость и апатия в поведении.

Таким образом, важным аспектом в диспансеризации глаукомы является взаимодействие лечащего врача с пациентом, независимо от возраста, стадии и длительности заболевания, налаживание активного сотрудничества с двух сторон (и со стороны врача, и со стороны пациента), и как следствие, формирование у пациентов мотивации к длительному лечению [89, 102, 171, 238]. Так как адекватная мотивация у больных, владеющих информацией и понимающих конкретную медицинскую ситуацию, является залогом успешного лечения.

В зарубежных публикациях подчеркивается взаимосвязь мотивации с вопросами приверженности к лечению, которое рассматривают как одно из актуальных направлений развития доказательной медицины [317, 414]. В клинике приверженность к лечению проявляется, в частности, активной мотивированной деятельностью пациента в тех ситуациях, которые имеют отношение к его здоровью. Важным аспектом мотивированного поведения при хронических соматических заболеваниях является убежденность больных в том, что в их собственных интересах придерживаться назначенного лечения [98].

На начало исследования во всех возрастных группах более 50% пациентов имели «низкий» и «ниже среднего» уровень мотивации. Среди пациентов среднего возраста гендерных особенностей не зафиксировано. Уровень мотивации у пациентов пожилого возраста отличался в зависимости от пола пациентов. Так, у мужчин пожилого возраста (31,8%) отмечен «средний» уровень мотивации, в отличие от женщин, у которых зафиксирован уровень мотивации «ниже среднего» (52%). Для пациентов старческого возраста получены следующие данные: у мужчин превалировал «ниже среднего» (44,4%) и «низкий» (30,6%) уровень мотивации, у женщин – «средний» (41,9%) уровень мотивации.

Наличие гериатрических синдромов и коморбидной патологии предполагает междисциплинарный подход, связанный с функциональными изменениями органов и тканей, полиморбидности и диктует необходимость особого, комплексного, индивидуального подхода к тактике ведения пациентов с первичной открытогольной глаукомой. Кроме этого, наличие коморбидной патологии, характерной для пациентов пожилого и старческого возраста, предъявляет определенные требования к медикаментозной терапии. Принципы лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с коморбидностью и гериатрическими синдромами отличаются от стандартных подходов, и эти отличия подразумевают не только особенности дозирования лекарственных средств, связанные с возрастом, функцией почек и печени [86]. Целью лекарственной терапии у таких пациентов является улучшение качества жизни за счет уменьшения выраженности симптомов и контроль заболевания в краткосрочной перспективе [224].

Сочетанная патология может создавать новую клиническую ситуацию, которая будет требовать учета возникающих особенностей при выборе лекарственных средств. Надо помнить, что препарат, эффективный при одном заболевании, может привести к существенному ухудшению сопутствующей

патологии, или, наоборот, будет хорошо помогать при обоих заболеваниях [86].

Ряд антиглаукомных лекарственных средств из-за особенностей адсорбции могут оказывать побочные эффекты на сердечно-сосудистую и нервную системы, которые не всегда распознаются врачами своевременно. Это приводит к назначению дополнительных лекарственных препаратов. Поэтому проблема ведения пациентов с коморбидными состояниями актуальна и с позиции необходимости дополнительной консультации еще одного или нескольких специалистов для подбора адекватной терапии с учетом переносимости и безопасности лекарственных препаратов, даже в пределах одного класса, исходя из доказательной медицины и наличия дополнительных фармакологических эффектов, с исключением полипрограммации. Это позволит предотвратить прогрессирование и улучшить прогноз имеющихся заболеваний.

Проведенное исследование позволило установить, что в качестве «стартовой» терапии наиболее распространеными являются препараты группы β -адреноблокаторов. Но они не всегда могли обеспечить «целевой» уровень офтальмотонуса. Безопасный уровень офтальмотонуса наблюдался у 50,0% пациентов в начальной стадии, в 48,6% случаев в развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы.

Возникшие вопросы по этому поводу привели к решению рассмотреть эту проблему с двух сторон. С одной стороны, изучить назначение этой группы препаратов врачами кардиологами и оценить степень снижения уровня ВГД при пероральном применении β -адреноблокаторов. С другой стороны, рассмотреть генетическую детерминированность эффективности данных лекарственных препаратов.

Для изучения офтальмогипотензивного эффекта системных β -адреноблокаторов в отдельную группу (38 человек) были отобраны пациенты пожилого и старческого возраста, которые в зависимости от стадии получали

инстилляции препаратов группы аналогов простагландинов и/или ингибиторы карбоангидразы, а для коррекции артериальной гипертензии получали препараты из группы селективных β -адреноблокаторов (метопролол, бисопролол или небивалол) или эти препараты рекомендовали применять в качестве дополнительного препарата к исходной терапии (и-АПФ, ТД, АРА). Назначение системных β -адреноблокаторов позволило снизить уровень офтальмотонуса у пациентов с глаукомой в разные контрольные сроки исследования до 21,4% в развитой стадии глаукомы и на 22,4% в далеко зашедшей стадии заболевания, и избежать возможных побочных эффектов от местного их применения. Безопасность и хорошая переносимость гипотензивных лекарственных средств имеют особое значение для соблюдения пациентами рекомендаций врача, режима применения данных препаратов и как следствие — поддержания зрительных функций больных глаукомой. Результаты исследования по изучению офтальмотонуса у больных ПОУГ, страдающих АГ, на фоне приема системных β -адреноблокаторов позволило предложить их в качестве одного из решений проблемы профилактики полипрагмазии и развития нежелательных побочных эффектов лекарственной терапии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

По современным представлениям, клиническая эффективность лекарственных препаратов, в том числе, офтальмогипотензивных капель, генетически детерминирована [222]. Проведено изучение полиморфизмов генов, влияющих на гипотензивную эффективность инстилляций тимолола при первичной открытоугольной глаукоме. Получены достоверные результаты о связи полиморфизма $GSTP1^{Ile105Ile}$ с офтальмогипотензивным эффектом препарата. Так, в обследованной выборке носителями гомозиготного варианта $GSTP1^{Ile105Ile}$ оказались 17 человек из 39 пациентов (44%), гетерозиготного варианта $GSTP1^{Ile105Val}$ – 21 человек (54%), и 1 человек был гомозиготой по мутантному аллелю $GSTP1^{Val105Val}$ (2%), т.е. распределение частот генотипов

полиморфизма $GSTP1^{Ile105Val}$ подчинялось равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=3,39$; $p>0,05$). Высокоэффективное лечение тимололом, т.е. фармакозависимое снижение ВГД на 26% от исходного уровня, наблюдалось почти у половины носителей (47%) нормального гомозиготного варианта $GSTP1^{Ile105Ile}$. Напротив, вероятность недостаточного ответа на инстилляции тимолола таких пациентов ($\Delta D<10\%$) оказалась мала ($OR=0,05$; $P_{1/3}=0,0198$). У гетерозигот $GSTP1^{Ile105Val}$ высокоэффективное лечение тимололом ($\Delta D \geq 20\%$) наблюдалось только у 2 человек, т.е. у десятой части гетерозиготных носителей (2 из 21 человека), среднеэффективное ($10\% \leq \Delta D < 20\%$) – у 12 человек (половина гетерозигот) и малоэффективное ($\Delta D < 10\%$) – у 7 человек (треть гетерозигот). Статистический анализ позволил выявить, что при гетерозиготном носительстве тестируемого локуса вероятность получения слабого офтальмогипотензивного ответа пациентов ($\Delta D < 10\%$, группа 1) более чем 30-кратна в сравнении с $\Delta D \geq 20\%$ (группа 3) – $OR=31,50$; $P_{1/3}=0,0055$. Возможность получения максимального офтальмогипотензивного эффекта тимолола ($\Delta D \geq 20\%$, группа 3) также мала в сравнении с $\Delta D < 20\%$ (группа 1+группа 2) у гетерозигот ($OR=0,11$; $P_{3/1+2}=0,0107$) и, наоборот, вероятность получения $\Delta D < 20\%$ очень высока ($OR=9,50$; $P_{1+2/3}=0,0107$). Таким образом, гетерозиготный генотип $GSTP1^{Ile105Val}$ предрасполагает к получению худшего результата лечения тимололом ПОУГ в сравнении с гомозиготным генотипом $GSTP1^{Ile105Ile}$. Таким образом, гомозиготное носительство аллеля $GSTP1^{Ile105}$ (генотип $GSTP1^{Ile105Ile}$) детерминирует получение лучшего терапевтического эффекта тимолола. Следовательно, гомозиготный вариант $GSTP1^{Ile105Ile}$ может быть прогностическим маркером высокоэффективного офтальмогипотензивного лечения тимололом пациентов с ПОУГ.

Больным с развитой и далеко зашедшей стадией ПОУГ и с высоким уровнем ВГД целесообразно назначение фиксированной комбинации препаратов, поскольку именно комбинация назначенных препаратов (латанопрост+тимолола малеата) позволила достигнуть «целевых» значений

ВГД в 64% случаях за $1,5 \pm 0,6$ визита на «худших» глазах и в 81% случаев за $1,2 \pm 0,4$ визита на «лучших» глазах. В отличие от группы контроля, где был назначен «ступенчатый» подбор гипотензивной терапии (сначала назначался аналог простагландина, и только в результате не достижения давления цели добавляли неселективный β -адреноблокатор, и в дальнейшем препарат из группы ИКА), когда «целевой» уровень ВГД на «худших» глазах был достигнут в 59% случаев за $2,5 \pm 0,7$ визита к врачу и в 76% случаев за $2,2 \pm 0,5$ визита на «лучших» глазах ($p < 0,05$). Таким образом, начало лечения больных ПОУГ с комбинации препаратов позволило за меньшее количество визитов добиться достижения «целевого» уровня ВГД, а также в ранние сроки выявить резистентных к терапии пациентов и рекомендовать им хирургическое лечение. Это особенно актуально в повседневной практике, когда имеется значительный дефицит специалистов, частое выявление глаукомы в продвинутых стадиях, отсутствие возможности полноценного диспансерного наблюдения больных из-за значительной удаленности медицинских учреждений от места жительства пациента, невысокая ожидаемая продолжительность жизни больных глаукомой и другие факторы, которые могут оказывать влияние на выбор тактики консервативного лечения.

Согласно современным представлениям, в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии важная роль принадлежит изменениям в сосудистом кровотоке, а именно дисфункция эндотелия, в результате чего нарушается универсальный механизм регулирования сосудистого тонуса [261, 302, 310]. В физиологических условиях факторы вазодилатации и вазоконстрикции, анти- и прокоагулянтные медиаторы находятся в состоянии динамического равновесия, что определяет тромборезистентность сосудов и способствует поддержанию гемостаза [192, 344, 378]. Однако баланс указанных веществ нарушается, когда наступает эндотелиальная дисфункция. В этом направлении был изучен фактор Виллебранда, способствующий адгезии и агрегации тромбоцитов [192], обнаружены значимые изменения

системы тромбоцитарного гемостаза (повышение спонтанной агрегации тромбоцитов и индуцированной агрегации на адреналин и ристоцетин) [131]. Наше внимание привлекли тканевой активатор плазминогена (t-PA) и его антагонист по механизму и направленности действия, препятствующий активации плазминогена в плазмин - PAI-1. t-PA, подобно фактору Виллебранда и PAI-1, секретируется постоянно, но экспрессия его эндотелиоцитами резко увеличивается при физической нагрузке, катехоламинемии, венозном полнокровии и в ряде других ситуаций [27]. Предположено, что стимуляция фибринолитической активности крови может препятствовать нарушению микроциркуляции диска зрительного нерва и явиться перспективным подходом в комплексной терапии первичной открытоугольной глаукомы.

Существуют различные подходы для терапевтической коррекции фибринолитической активности крови. Анализируются возможности и эффективность стимуляции фибринолиза с использованием лекарственных препаратов - стрептокиназы, проурокиназы или рекомбинантных препаратов, созданных по подобию природного t-PA [155].

Результаты исследований подтверждают, что нефармакологическая стимуляция фибринолиза с помощью пневмокомпрессии, которая начала внедряться в клиническую практику в 30-х годах прошлого века [341], приводит к усилинию секреции эндотелием кровеносных сосудов t-PA и, следовательно, к активации фибринолитических реакций в крови. Стандартизованным вариантом такого воздействия рассматривается перемежающая пневматическая компрессия (ППК), которая широко используется для интра- и послеоперационной профилактики венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО) в хирургии и неврологии [303, 389]. Показано, что в результате такого воздействия увеличивается скорость и объём кровотока, уменьшается лимфостаз, предотвращается дилатация вен, снижается риск возникновения сосудистых «микротрещин» и обнажения

субэндотелиального коллагена, уменьшается агрегация тромбоцитов и лейкоцитов и, наконец, усиливается фибринолитическая активность крови [347].

Предложенный метод дозированной пневматической вазокомпресии в комплексном лечении пациентов ПОУГ пожилого и старческого возраста позволил установить увеличение (от исходного) значения уровня t-PA (по медиане – в 1,5 раза) при одновременном снижении содержания PAI-1 (по медиане – в 2,0 раза). Более четко эта тенденция, иллюстрирующая эндогенную активацию фибринолиза, прослеживалась при анализе соотношения концентраций данных регуляторов фибринолитических реакций. Определено, что через 1 час после окончания пневмокомпресии фибринолитический потенциал (по соотношению) увеличился по медиане в 3,25 раза. Интересно, что найденные сдвиги нивелировались спустя 24 часа после сеанса пневматической вазокомпресии. Исследования уровней t-PA и PAI-1, а также их соотношения, в контрольной группе больных не выявили какой-либо динамики этих показателей (до начала консервативной терапии и через 1 сутки от ее начала).

Изменение показателей гидродинамики глаза отмечено в обеих группах пациентов: зафиксированы значимое снижение уровня истинного ВГД (Ро) на 6,3% в основной и контрольной группе больных. Это указывает на положительное влияние комплексной медикаментозной и базовой гипотензивной терапии. Особо хочется отметить значимое улучшение коэффициента легкости оттока, которое наблюдалось только у пациентов основной группы: на 18% в OD и 27,8% в OS, что указывает на положительный терапевтический эффект пневматической вазокомпресии.

Однако в ходе работы зафиксирована различная степень реактивности сосудистой стенки после вазокомпресии у пациентов. В частности, прирост соотношения t-PA/PAI-1 после ДПВК варьировал в диапазоне от 0,0 до 11,7, что не могло не сказаться на результатах лечения. Выявлено, что у больных с

высоким ответом (22 пациентов - в диапазоне от 1,0 до 11,7) уже через 1 час после механического воздействия отмечено увеличение уровня t-PA в 2,05 раза (по медиане) и через 24 часа показатель возвращался до исходного уровня. В отличие от этого у пациентов с низким ответом (18 человек – диапазон от 0,0 до 0,93) у отмечена лишь тенденция к увеличению искомого показателя через 1 час (в 1,33 раза). Далее, что не менее важно, у пациентов с высоким ответом наблюдалось значительное снижение содержания PAI-1 (по медиане, в 3,5 раза от исходного уровня) и возвращение к исходным значениям через 24 часа после окончания сеанса ДПВК, в отличие от пациентов с низким ответом, где имелась лишь тенденция к изменению (в 1,21 раза), где значимых изменений в динамике не наблюдалось.

Сопоставив эти два показателя в виде соотношения t-PA/PAI-1 (в сравнении результатов до и через 1 час после сеанса ДПВК) тенденция к стимуляции фибринолиза у больных с высоким ответом стала еще более отчетливой, а при низком ответе – слабее. Так, у пациентов с высоким ответом сосудистой стенки на пневмокомпрессию значение отношения t-PA/PAI-1 через 1 час после окончания воздействия увеличилось (по медиане) в 4,67 раза, в то время, как у больных с низким ответом это отношение увеличилось (по медиане) лишь в 1,41 раза ($p<0,01$). В отличие от представленных выше данных, касающихся фибринолитической системы, другие исследованные показатели крови (АПТВ/АЧТВ, концентрация фибриногена, уровень D-димера) не выявили каких-либо межгрупповых закономерностей.

При проведении анализа изменений функциональных показателей органа зрения выявлены достоверные различия между группами пациентов. Так, у пациентов с высоким ответом после окончания комплексной терапии отмечено увеличение коэффициента легкости оттока на 26,3% в OD и на 29,4% в OS, в отличие от группы пациентов с низким ответом, где наблюдалось улучшение этого показателя только на 10,0% в OD и 9,5% в OS (при сравнении I и II групп – $p_{I-II}<0,05$). Кроме этого, наблюдалось улучшение

ещё одного показателя гидродинамики – коэффициента Беккера (КБ): в группе пациентов с высоким ответом на пневматическую вазокомпрессию на 35,7% в правом глазу и 40,6% в левом глазу ($p<0,05$), а в группе пациентов с низким ответом – только на 20,0% в правом и на 11,5% ($p >0,05$) в левом глазу.

При изучении светочувствительности сетчатки установлено, что в группе пациентов с высоким ответом на пневматическую вазокомпрессию имело место более значимое улучшение функционального состояния полей зрения. В частности, было отмечено уменьшение количества скотом 1 типа на обоих глазах: в 2,80 раза на правом и в 2,17 раза на левом глазу. Зафиксировано также снижение скотом 2 типа в 2,5 (OD) и 1,6 раза (OS). В связи с этим установлено увеличение участков с нормальной светочувствительностью сетчатки на 18,4% на правом и на 14,5% на левом глазу ($p<0,05$).

Необходимо отметить, что в группе пациентов с низким ответом на пневмокомпрессию эти показатели были менее выражены: количество скотом 1 типа уменьшилось на обоих глазах лишь в 1,2 раза ($p_{I-II}>0,05$). Количество скотом 2 типа уменьшилось на обоих глазах в 1,5 раза ($p_{I-II}>0,05$). Увеличение количества участков нормальной светочувствительности зафиксировано в левом глазу на 12,1% ($p_{I-II}>0,05$) и в левом глазу на 12,3% ($p_{I-II}>0,05$).

Таким образом, применение дозированной пневматической вазокомпресии имело клинический эффект преимущественно в группе больных с высоким фибринолитическим ответом, что документировалось более значимой положительной динамикой функциональных показателей глаза. Очевидно также, что проанализированный в работе прирост (Δ) отношения t-PA/PAI-1 (через 1 час после сеанса ДПВК в сравнении с исходными данными) может использоваться как индикатор функциональной состоятельности и тромборезистентности сосудистой стенки, способствующей улучшению реологических свойств крови в общем кровотоке. Заметное усиление фибринолитического потенциала в системном кровотоке оказалось

ассоциированным с лучшей положительной динамикой функциональных показателей органа зрения после проведения комплексной консервативной терапии ПОУГ.

Одним из вариантов дополнительного внимания к пациенту для обеспечения мотивации и приверженности лечению при различных нозологиях можно рассматривать проведение терапевтического обучения, которое в широком смысле может быть определено как профилактическое консультирование [102]. В зарубежных публикациях отмечают, что информированность пациента можно рассматривать в качестве отправной точки для улучшения комплаентности [366], а обучение пациентов стало одним из основных методов улучшения борьбы с хроническими заболеваниями, которое достоверно улучшают эффективность терапии [349].

Пациентам были предложены различные виды профилактического консультирования и проанализировано влияние разных методик на уровень мотивации, стиль поведения при лечении, приверженность и качество жизни. А также была изучена динамика прогрессирования глаукомного процесса.

Всем возрастным группам были предложены различные модели профилактического консультирования: печатная продукция (памятка больным глаукомой), структурированный лекционный курс и индивидуальное профилактическое консультирование.

После самостоятельного изучения предложенной литературы повышение уровня мотивации пациентов к лечению достоверно повысился только у пациентов среднего возраста и только сразу после проведения обучения, в другие контрольные сроки исследования, а также у пациентов пожилого и старческого возраста достоверных положительных изменений зафиксировано не было.

В группе пациентов пожилого возраста, которым проводились «Школы пациентов с глаукомой», отмечено значительное уменьшение пациентов с «низким» уровнем мотивации (в 2,3 раза), уровнем мотивации «ниже

среднего» (в 1,2 раза) и увеличение количества пациентов со «средним» уровнем мотивации (в 1,7 раза). В группе пациентов пожилого возраста с индивидуальным консультированием наблюдалось увеличение пациентов со «средним» уровнем мотивации (в 1,7 раза) и «выше среднего» (в 2,1 раза).

В группе пациентов старческого возраста, которым проводились занятия в «Школе пациентов с глаукомой», значимых изменений не зафиксировано. В группе с индивидуальным консультированием наблюдалось уменьшение количества пациентов с уровнем мотивации «ниже среднего» (в 1,8 раза), а пациентов с «низким» уровнем мотивации не было. Одновременно отмечено увеличение количества пациентов со «средним» уровнем мотивации (в 1,7 раза) и «выше среднего» (в 2,1 раза).

Таким образом, достижение достоверных стойких (до 6 месяцев) положительных изменений уровня мотивации отмечено при углубленном индивидуальном консультировании на основе активного вовлечения пациента в терапевтический аспект, особенно в группах пожилого и старческого возраста. Пациент становился активным участником процесса лечения и смог осознать, что для стабилизации заболевания необходимо и постоянное лечение. При этом пациенту предлагалось ощутить меру ответственности за собственное здоровье, а так же понять, что его здоровье находится в «его руках». Углубленное профилактическое консультирование относится к индивидуальному консультированию, более развернуто и детализировано, способствует открытому сотрудничеству врача и пациента, свободному обсуждению всех возможных аспектов лечения (не только медикаментозного), особенностей и затруднений, возникающих в ходе лечения. Результатом этого является понимание пациентом своей болезни и ее последствий, принятие угрозы зрительным функциям, понимание выгоды лечения, наличие мотивации к лечению, что способствуют длительному и регулярному лечению.

При анализе стиля поведения при лечении в результате проведения разных методик терапевтического обучения среди пациентов ПОУГ разных возрастных групп был получен позитивный отклик на проведение индивидуальных занятий: в 3 раза увеличилось число пациентов среднего возраста с заботой о своем здоровье, в 5 раз – пациентов пожилого и старческого возраста, а так же уменьшилось количество пациентов с недоверием к медицинскому персоналу среди пациентов пожилого возраста (в 2,2 раза) и старческого возраста (в 4,7 раза). Т.е. пациенты пожилого и старческого возраста активней отзываются на лечение и выполнение рекомендаций при заинтересованности со стороны медицинского персонала.

Проведенный анализ влияния различных методик терапевтического обучения на изменение приверженности лечению глаукомы показал, что у пациентов, которым была реализована индивидуальная модель консультирования, была достигнута значительно лучшая приверженность выполнению врачебных назначений. Среди пациентов пожилого возраста отмечено достоверное увеличение пациентов с высокой степенью приверженности сразу после проведения терапевтического обучения (в 1,5 раза), и достоверное уменьшение пациентов с низкой степенью приверженности во все контрольные сроки (в 2,13 раза). Среди пациентов старческого возраста отмечено уменьшение пациентов с низкой степенью приверженности сразу после терапевтического обучения и через 1 месяц после обучения (в 2 раза) ($p<0,05$).

Это еще раз подчеркивает о необходимости привлечения пациента стать активным участником процесса лечения. В этом случае он начнет внимательно слушать врача и действовать совместно с врачом, выполняя предписанные им рекомендации и назначения. Только дополнительное консультирование приводит к осознанию пациентом, особенно с начальными стадиями, почему врач советует регулярно принимать лекарственные средства при хорошем самочувствии.

После проведения терапевтического обучения больных ПОУГ проанализировано прогрессирование глаукомного процесса за два года наблюдения в группах в зависимости от модели обучения. Прогрессирование глаукомы оценивали на основании перехода в более продвинутую стадию заболевания (критерий Кохрена). Через два года наблюдения во всех группах выявлена отрицательная динамика глаукомного процесса. Но степень прогрессирования ПОУГ в группах больных зависела от того, какая образовательная программа использовалась при терапевтическом обучении. Зафиксирована существенная разница между группой с углубленным индивидуальным обучением и группой с получением печатной продукции для самостоятельного изучения (группа А) ($p<0,01$), а также между группой с углубленным индивидуальным обучением и группой, где проводили лекционный курс (χ^2) ($p<0,01$). Прогрессирование заболевания статистически значимо зависило от вида терапевтического обучения, что подтверждено критерием Кохрена ($Q=37,2$; $P<0,001$). Повышение информированности о заболевании и активное вовлечение в лечебный процесс позволило уменьшить частоту перехода из одной стадии в другую ($p<0,01$).

В связи с необходимостью адаптации человека к изменившимся условиям существования при старении, появлении и прогрессировании заболеваний, свойственных старости, понятие «качество жизни» становится особенно актуальным [39, 69]. Проведенное исследование показателей качества жизни у пациентов с глаукомой разных возрастных групп на момент начала исследования выявило снижение показателей по всем шкалам опросника SF-36. Обращает на себя внимание различия показателей КЖ у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами среднего возраста ($p<0,05$).

При оценке КЖ исходно зафиксированы низкие показатели у лиц пожилого возраста по шкалам общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования,

обусловленного эмоциональным состоянием и психического здоровья (менее 60%). У лиц старческого возраста показатели КЖ не превышали 50% по шкалам общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования. Показатели КЖ в диапазоне 50%-60% выявлены по шкалам ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием и психического здоровья, физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием. При этом сниженные показатели КЖ – физическое функционирование и ролевое функционирование, обусловленного физическим состоянием, а также показатель интенсивность боли – коррелировали с наличием у пациентов коморбидной патологии.

У пациентов с предложенным терапевтическим обучением в виде самостоятельного изучения специальной литературы по глаукоме (памятки больным глаукомой) наблюдалась положительная динамика по многим шкалам, но значимых изменений не было зафиксировано.

В группе пациентов пожилого и старческого возраста, которым был предложен структурированный лекционный курс, установлены значимые изменения показателей качества жизни. У пациентов пожилого возраста сразу после проведения занятий отмечены изменения показателей КЖ со стороны ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (на 29,9%), общего состояния здоровья (на 39,1%), жизненной активности (на 44,6%), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (на 33,4%) социального функционирования (на 37,8%) и психического здоровья (на 35,6%). Через 1 месяц после проведения занятий сохранялись показатели КЖ по шкалам ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и общего состояния здоровья.

Среди лиц старческого возраста значимые изменения показателей качества жизни сразу после занятий отмечены по следующим шкалам опросника: общего состояния здоровья (на 51,0%), жизненной активности

(44,6%), социального функционирования (на 37,8%), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (на 33,4%). Спустя 1 месяц после занятий положительная динамика сохранилась только по шкалам общего состояния здоровья и психического здоровья.

В группе пациентов пожилого и старческого возраста с углубленным индивидуальным профилактическим консультированием зафиксированы изменения показателей КЖ со стороны общего состояния здоровья (на 48,5 и 68% соответственно возрасту), жизненной активности (47% и 76%), социального функционирования (на 48% и 72,3%) и психического здоровья (34,6% и 47,7%), ролевого функционирования, обусловленного и физическим (на 29,9% и 54,1%) и эмоциональным состоянием (на 41,2% и 48,3%). Значимые изменения сохранялись через 1 месяц и 6 месяцев после проведения углубленного индивидуального консультирования. Таким образом, углубленное индивидуальное профилактическое консультирование пациентов с глаукомой, особенно пожилого и старческого возраста, способствовало улучшению различных аспектов качества жизни, которые были исходно низкими.

Для повышения приверженности лечению необходимо предоставление доступной для пациента информации о заболевании, возможных осложнениях, основных способах лечения для создания мотивации на регулярное выполнение всех профилактических и лечебных рекомендаций. Периодическое проведение оценки качества жизни при мониторинге больных глаукомой позволит получить субъективную оценку проводимых мероприятий и обеспечить индивидуальный подход к пациенту.

Подводя итог проведенной работе можно отметить следующие моменты. Увеличение распространенности ПОУГ среди пациентов пожилого и старческого возраста, которым присуще различные сочетания гериатрических синдромов и коморбидной патологии, длительная фармакотерапия с использованием лекарственных препаратов, которые могут оказывать

негативное действие на сердечно-сосудистую и дыхательную систему с одной стороны и на глаукомный процесс с другой стороны, требует от врача офтальмолога индивидуального подхода к каждому больному. При начальном глаукомном процессе (при отсутствии противопоказаний) и невысоком уровне ВГД на старте терапии можно рассматривать группу неселективных β -адреноблокаторов. Проведение генетического тестирования и выявление гомозиготного носительства аллеля $GSTP1^{Ile105}$ (генотип $GSTP1^{Ile105/Ile}$) обеспечит получение максимального офтальмогипотензивного эффекта тимолола малеата у пациентов с ПОУГ. Больным с продвинутыми стадиями и высоким уровнем офтальмотонуса целесообразно стартовать с фиксированных комбинаций аналогов простагландинов и неселективных β -адреноблокаторов, которые обеспечат максимальное снижение уровня ВГД за меньшее количество визитов к врачу, что немаловажно в условиях значительного дефицита специалистов и отсутствия возможности полноценного диспансерного наблюдения больных из-за значительной удаленности медицинских учреждений от места жительства пациента. Для уменьшения полипрагмазии целесообразно включить в курсы консервативного лечения дозированную пневматическую вазокомпрессию, которая способствует улучшению показателей гидродинамики и светочувствительности сетчатки. Внедрение образовательных программ в виде индивидуального углубленного консультирования результате достаточной информированности пациентов о заболевании и активному вовлечению их в лечебный процесс позволило изменить стиль поведения к лечению, повысить уровень мотивации и качество жизни, стабилизировать течение глаукомного процесса.

Таким образом, комплексный и персонализированный подход с применением образовательных программ, генотипирования, лечения сопутствующей соматической патологии позволил профилактировать переход первичной глаукомы в развитую и далекозашедшую стадии заболевания. Двухлетнее диспансерное наблюдение за больными установило снижение

степени прогрессирования глаукомы в группе больных с персонализированным терапевтическим подходом.

ВЫВОДЫ

1. Для больных ПОУГ с увеличением возраста характерен рост индекса коморбидности по офтальмологической (1,9 и 2,4 соответственно для пациентов пожилого и старческого возраста) и соматической патологии (2,3 и 3,4, согласно указанного возраста). Коморбидная соматическая патология представлена в виде артериальной гипертензии (53,9% и 54,7% соответственно для больных пожилого и старческого возраста), ишемической болезни сердца (28,0% и 32,1%), хронической обструктивной болезни легких (21,1% и 24,5%), дисциркуляторной энцефалопатии (17,3% и 25,9%). Офтальмологическая патология – заболевания конъюнктивы (15,9% и 21,1%), синдром «сухого глаза» (28,7% и 48,0%), катаракта (48,0% и 62,9%), возрастная макулярная дегенерация (7,7% и 9,2%).
2. С повышением возраста у больных ПОУГ увеличивается частота гериатрических синдромов: увеличивается выраженность нарушений когнитивных способностей от легких до умеренных (соответственно 40,9% и 8,5% у больных пожилого возраста и 62,2% и 18,4% старческого возраста); нарушения передвижения и баланса (47,5% и 77,6%); недостаточность питания (23,8% и 28,6%); ухудшается моральный статус больных (29,2% и 42,8%), что приводит к снижению уровня независимости в повседневной жизни (в 61,5% в 79,6% случаев соответственно возрасту).
3. При изучении внутренней картины болезни у больных пожилого и старческого возраста с ПОУГ установлено снижение гармоничного типа отношения к болезни по сравнению с больными среднего возраста ($p<0,05$). У больных с ПОУГ пожилого возраста выявлена большая выраженность ипохондрических и неврастенических тенденций. У больных ПОУГ старческого возраста установлена выраженность анозогнозических и сенситивных (для мужчин) и ипохондрических, неврастенических тенденций, апатических и сенситивных тенденций (для мужчин и женщин) ($p<0,05$).
4. Эффективность «стартового» режима гипотензивных препаратов у больных пожилого и старческого возраста зависит от стадии ПОУГ: в

начальной стадии монотерапия β -адреноблокаторами эффективна в 50% случаев, монотерапия аналогами простагландинов - в 100% случаев, в развитой стадии наиболее эффективной была терапия комбинацией препаратов - β -адреноблокатором и аналогом простагландинов (в 96% случаев) и их фиксированной комбинацией (в 93% случаев); в далеко зашедшей стадии ни одна из представленных фармакологических групп и их комбинаций не была эффективной. Начало лечения с комбинации двух препаратов у больных с ПОУГ II-III в-с стадий позволило в 64% случаях достичнуть «целевого» уровня ВГД за $1,5 \pm 0,6$ визита к офтальмологу на «худших» глазах и в 81% случаях - за $1,2 \pm 0,4$ визита на «лучших» глазах. При «ступенчатом» подборе гипотензивной терапии в 59% случаях «целевой» уровень ВГД на «худших» глазах был достигнут за $2,5 \pm 0,7$ визита к врачу и в 76% случаях за $2,2 \pm 0,5$ визита на «лучших» глазах ($p < 0,05$).

5. Установлено, что назначение внутрь селективного β -адреноблокатора для лечения сопутствующей АГ позволяет дополнительно снизить ВГД при ПОУГ на 22,4% от исходного уровня ($p < 0,05$).

6. Гомозиготное носительство аллеля $GSTP1^{Ile105}$ (генотип $GSTP1^{Ile105/Ile}$) детерминирует получение максимального офтальмогипотензивного эффекта. У 47% носителей гомозиготного варианта $GSTP1^{Ile105/Ile}$ наблюдалось фармакозависимое снижение ВГД на 26% от исходного уровня.

7. Впервые установлена эффективность дозированной пневматической вазокомпрессии у пациентов с ПОУГ при комплексной терапии, что сопровождалось активацией фибринолиза - увеличением соотношения тканевого активатора плазминогена (t-PA) к его антагонисту, препятствующему активации плазминогена в плазмин (PAI-1) в 4,7 раза.

8. Разработанный персонализированный подход к применение образовательных программ в виде индивидуального углубленного консультирования, по сравнению с другими методиками, оказал положительное влияние на стиль поведения к лечению, повысил уровень

мотивации, приверженность лечению и качество жизни пациентов с ПОУГ ($p<0,05$).

9. Персонализированный подход с применением образовательных программ, генотипирования, дозированной пневматической вазокомпрессии и лечения сопутствующей артериальной гипертензии позволил профилактировать прогрессирование первичной глаукомы. Двухлетнее диспансерное наблюдение за больными установило снижение степени прогрессирования глаукомы в группе больных с персонализированным терапевтическим подходом (критерий Кохрена $Q=37,2$; $P<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведенные исследования позволяют рекомендовать исследование коморбидной патологии и гериатрических синдромов в качестве дополнительных критериев для персонализированной терапии ПОУГ и повышения приверженности лечению.
2. На «старте» лечения впервые выявленной глаукомы предпочтение имеют (в зависимости от исходного уровня офтальмотонуса и стадии заболевания) монотерапия аналогов простагландинов и комбинация групп препаратов: неселективных β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов, которые обеспечат «целевой» уровень ВГД за минимальное количество визитов.
3. Пациентам пожилого и старческого возраста с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ в сочетании с артериальной гипертензией рекомендовать консультацию кардиолога для рассмотрения вопроса о возможности назначения системного β -адреноблокатора для коррекции артериальной гипертензии.
4. По возможности проведение генетического тестирования для прогнозирования эффективности офтальмогипотензивного лечения тимололом малеата пациентов с ПОУГ.
5. Предлагаемый «Способ профилактики прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы» в виде дополнения к консервативной терапии нефармакологической стимуляцией фибринолиза, достигаемой с помощью курса дозированной пневматической вазокомпресии с учетом вариабельности ответа сосудистой стенки на компрессионное воздействие, обеспечивает эффективность терапии и уменьшение полипрагмазии для пациентов пожилого и старческого возраста.
6. Определены показания для проведения дозированной пневматической вазокомпресии у пациентов пожилого и старческого возраста с первичной открытоугольной глаукомы в составе комплексной терапии: рекомендовано

проведение пациентам с высоким профибринолитическим ответом сосудистой стенки на ДПВК (по соотношению t-PA к PAI $1 \geq 1,00$)

7. При диспансерном наблюдении больных ПОУГ терапевтическое обучение для пациентов пожилого и старческого возраста проводить в виде индивидуального углубленного консультирования для обеспечения активного сотрудничества между врачом и пациентом, повышения уровня мотивации, приверженности лечению, замедлению прогрессирования глаукомного процесса и улучшение качества жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллина В.Р. Эффективность проведения школы глаукомного больного. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015; 3: 358-364.
2. Абышева Л.Д. Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмotonуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. Офтальмологические ведомости. 2015; 1: 43–60.
3. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев А.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2016; 15(2): 19-35.
4. Авдеев Р.В. Александров А.С., Н.А. Бакунина и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2014; 13(2): 60-69.
5. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Яременко Т.В. Обоснование нейропротекции при глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2019;18(1): 85-94.
6. Алексеев В.Н. Лысенко О.И. Особенности состояния нервной системы больных глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2017; 16(3):103-112.
7. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. О качестве диспансерного наблюдения при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2003; 4 (3): 113–115.
8. Алексеев В.Н. Малеванная О.А., Надер Самих Ел Хаж. Причины низкой приверженности к лечению больных первичной открытоугольной глаукомой. Офтальмологические ведомости. 2010; 3(4): 37-39.
9. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Тубаджи Ессам и др. Прогрессирующая глаукома - неизбежность или недоработка? Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. 2012; 3: 26–31.

10. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Николаева Е.Б. Изучение липидного спектра сыворотки крови у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Офтальмологические ведомости. 2012; 5(1): 4-6.
11. Алексеев В.Н., Николаева Е.Б., Тубаджи Ессам, Газизова И.Р. Клеточные факторы микроциркуляции при первичной открытоугольной глаукоме. Офтальмологические ведомости. 2011; 4(4): 22-24.
12. Алексеев В.Н. Страхов В.В., Корчагин Н.В. Плетизмографические и патоморфологические параллели снижения объемного внутриглазного кровотока при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2010; 4:120-123.
13. Алексеев И.Б. Иомдина Е.Н., Аливердиева М.А. и др. Заболевания щитовидной железы и первичная открытоугольная глаукома: есть ли связь? Национальный журнал глаукома. 2017; 16(2): 63-68.
14. Аметов А.С., Валитов Б.И., Черникова Н.А. Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее. Сахарный диабет. 2012; 1: 71–77.
15. Анализ современного состояния офтальмологической службы Российской Федерации. Доклад главного внештатного специалиста-офтальмолога Минздрава РФ, директора МНИИ ГБ им. Гельмгольца В.В. Нороева. 2013г.
16. Андреев Д.А., Кукас В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология бета-адреноблокаторов. Русский медицинский журнал. 2005; 14: 932.
17. Андronov E.V. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Mamontova N.B. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза (обзор литературы). Саратовский научно-медицинский журнал. 2007; 3(3): 39-44.
18. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза - от теории к практике. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; 1: 4-19.
19. Арьев А.Л. Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т. и др. Полиморбидность в гериатрии. Практическая онкология. 2015; 3: 63-90.

20. Астахов Ю.С. Акопов Е.Л., Нефедова Д.М. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008; 2: 68-71.
21. Астахов Ю.С., Васильев В.Б., Рахманов В.В. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина оптиневрина: значение для ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая Офтальмология. 2005; 2: 48.
22. Астахов Ю.С., Нефедова Д.М., Бируля И.В., Кадинская М.И. Исследование содержания эндотелина-1 у больных с мигренями. Офтальмологические ведомости. 2010; 3(1): 11–15.
23. Астахов Ю.С. Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. Офтальмологические ведомости. 2017; 10(1): 40-52.
24. Астахов Ю.С., Рахманов В.В. Наследственность и глаукома. Офтальмологические ведомости. 2012; 5(4): 51-57.
25. Ахмедова О.С., Щелкова О.Ю. Психологическая диагностика в соматической клинике: особенности адаптации личности к заболеваниям с различной динамикой течения. Вестник СПбГУ. Серия 12. Психология. Социология. Педагогика. 2008; 3: 502-510.
26. Бабайлова О.М., Перевозникова Е.С. Исследование типа личности пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Вестник ОГУ. 2014; 12: 20-23.
27. Бабичев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза. Педиатр. 2013; 1(4): 122-127.
28. Бабушкин А.Э., Гумерова Е.И., Оренбуркина О.И. и др. Первый опыт применения дуотрава в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Восток-Запад. 2011; 161.
29. Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Матюхина Е.Н. Мониторинг прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы на фоне моно- и комбинированной гипотензивной терапии. Вестник Оренбургского государственного университета. 2015; 187(12): 10-12.

30. Байбеков И.М. Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Эрстекис А.Г., Москвин С.В. Эритроциты в норме, патологии и при лазерных воздействиях. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008: 256.
31. Балалин С.В., Фокин В.П. Применение травопроста в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Вестник Оренбургского государственного университета. 2015; 187(12): 13-19.
32. Баранов В.С. Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Санкт-Петербург: Интермедиа, 2000: 272.
33. Баранова Н.А. Овчинников Ю.В., Куроедов А.В. Вариабельность циркадных ритмов артериального давления и офтальмотонуса как предикторы прогрессирования глаукоматозного процесса. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015; 51(3): 199-202.
34. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988: 528.
35. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М.: Ньюдиамед-АО, 1998: 325.
36. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд. 2-е, доп. М.:Ньюдиамед, 2001: 296.
37. Бахтияров Р.З., Забиров М.Р. Гипертоническая болезнь и эндотелиальная дисфункция. Вестник ОГУ. 2004; 1: 114-118.
38. Белозерцев Ф.Ю., Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А. Анализ нейропротекторного действия антогонисов кальция. Дальневосточный медицинский журнал. 2006; 1: 90-92 .
39. Белоконь О.В. Оценка медико-социального благополучия пожилых в России. Успехи геронтологии. 2006; 19: 129-146.
40. Беляева Ю.Н., Карпов Ю.В. Подходы к тактике ведения пациентов с коморбидными состояниями. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2016; 6(6): 1298-1300.

41. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клиническая медицина. 2009; 12: 69-71.
42. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Мурова Л.Х., Матюхина Е.Н. Результаты диспансерного наблюдения и поликлинического этапа лечения больных первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома. 2012; 4: 31-35.
43. Бойко Э.В., Чурашов С.В., Камилова Т.А. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза глаукомы. Вестник офтальмологии. 2013; 129(4): 76-82.
44. Бокарев И.Н. Геморрагический синдром. М.: Практическая медицина, 2006: 128.
45. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Геотар-мед., 2004: 480.
46. Брискин Б.С. Полиморбидность пожилых и хирургические проблемы. Клиническая геронтология. 2007; 5: 3 -7.
47. Брындина И.Г., Жаров В.В., Глазачев О.С., Гиззатуллина Е.А. Индивидуальная резистентность к психологическому стрессу больных первичной открытоугольной глаукомой. Офтальмологические ведомости. 2013; 6(3): 22-25.
48. Бунин А.Я., Муха А.Н., Коломейцева Е.М. Перфузионное давление в сосудах глаз у больных открытоугольной глаукомой. Вестник офтальмологии. 1995; 1(3): 28-38.
49. Варако Н.А., Шилко Р.С., Ковязина М.С. и др. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) и культурно-деятельностный подход Л.С. Выготского-А.Н. Леонтьева-А.Р. Лурии. Клиническая и специальная психология. 2019; 8(3): 143–159.
50. Васильев А.Ю., Маренкова М.И., Пальчикова Е.М. Оценка состояния сосудов глаза по данным ультразвукового исследования при открытоугольной глаукоме. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006; 2(5): 16-20.
51. Васильева А.Е., Козлова И.В., Макашова Н.В. и др. Особенности венозного кровотока глаза и головного мозга у больных первичной

- открытоугольной глаукомой (предварительное сообщение). XII Всероссийская школа офтальмолога: сборник научных трудов. Москва, 2013: 56-58.
52. Васина Л. В. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 61(1): 4-12.
53. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б. Психологическая диагностика отношения к болезни [Текст]: Пособие для врачей. СПб.: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005: 32.
54. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Архив внутренней медицины. 2011; 2: 20-24.
55. Волков, В. В. Глаукома открытоугольная. М.,2008: 348.
56. Воробьева И.В. Гигинеишвили Д.Н. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. (Обзор). Офтальмология. 2012; 9(3): 9-13.
57. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии [Текст]. - 2-е изд., испр. и доп. – М.: Медицина, 1965: 491.
58. Галенко А.С., Шуленин С.Н. Способы немедикаментозной и фармакологическо коррекции эндотелиальной дисфункции. ФАРМиндекс-Практик. 2006;10: 2-10.
59. Геронтология и гериатрия в общей врачебной практике: учеб. пособие для врачей /под ред. проф. Н. К. Горшуновой. Курск. 2009:199с.
60. Голубев А.Д. Зиньковская Т.М., Завражных Л.А. Обучение больных пожилого и старческого возраста, как основной фактор коррекции сердечно сосудистых и обменных нарушений. Актуальные вопросы внутренней патологии. Нижний Новгород, 2001: 101-103.
61. Голубев С.Ю. Куроедов А.В. Длительный прием бета-блокаторов при глаукоме - выбор и стоимость лечения осложнений. Глаукома. 2002; 1: 30-42.
62. Горелик С. Г. Синдром старческой астении и гериатрические синдромы у возрастных пациентов хирургического профиля. Современные проблемы науки

- и образования. 2015; 2. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: URL: www.science-education.ru/122-17283 (дата обращения: 09.02.2015).
63. Горшунова Н.К., Мауэр С.С. Взаимодействие вазотонических биоэфекторов в патогенезе эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии на фоне старения. Успехи геронтологии. 2012; 25(3): 461-467.
64. Горшунова Н.К., Коробанов Ю.Ю. Инволютивные изменения жесткости сосудов артериального русла в разных периодах онтогенеза. Клиническая геронтология. 2016; 9-10: 15-16.
65. Гришина Л.П., Чумаева Е.А. Динамика основных показателей первичной инвалидности вследствие патологии органа зрения в Российской Федерации за 1992-2001гг. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2004; 2: 16-18.
66. Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23986> (дата обращения: 09.11.2019).
67. Гущин А.В., Петраевский А.В. Качество жизни как оценочный критерий в медицине (на примере офтальмологии). Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2013: 241.
68. Дамулин И.В. Патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты сосудистых когнитивных нарушений. Consilium medicum. 2006; 8: 80-85.
69. Дворецкий Л.И. Качество жизни пожилого человека // Руководство по геронтологии и гериатрии: В IV т. / Под ред. акад. РАМН, проф. В.Н. Ярыгина, проф. А.С. Мелентьева. Т.II. Введение в клиническую гериатрию. Часть I. Глава 11. М., 2005: 154-160.
70. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. Сахарный диабет. 1998; 1: 7-8.

71. Дедов, И.И. Анциферов М.Б., Галстян Г.Г. Обучение больных сахарным диабетом. М.:Берег, 1999: 304.
72. Денисенко Н.П. Сычев Д.А., Сизова Ж.М. Высокая распространенность быстрых метаболизаторов по CYP 2C19 среди российских пациентов с язвенной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 118(6): 11-15.
73. Джуматаева З.А. Аналоги простагландинов в лечении глаукомы. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (4): 62-67.
74. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Триада, 2005: 227.
75. Долгова И.Г., Малишевская Т.Н., Лазарева А.С. Комплаенс и "школа пациента": решение общей задачи. Национальный журнал Глаукома. 2009; 3: 35-41.
76. Дудникова Л.К., Зайцева Н.С., Смирнова Н.Б. Критерий прогноза диабетической ретинопатии. Офтальмохирургия. 1994; 2: 25-28.
77. Домбровский В.С., Омельяновский В.В. Вопросы изучения приверженности лечению: критерии оценки и терминология. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 2: 16-23.
78. Егоров В.В., Бачалдин И.Л., Сорокин Е.Л. Значение реологических нарушений крови в прогрессировании глаукоматозного процесса у больных со стойко нормализованным внутриглазным давлением. Вестник офтальмологии. 1999; 1: 5-7.
79. Егоров В.В., Бачалдин И.Л., Сорокин Е.Л. Особенности морфофункционального состояния эритроцитов у больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением. Вестник офтальмологии. 2001; 2: С. 5.
80. Егоров Е.А., Егоров А.Е. Бета-блокаторы в лечении глаукомы. Назад в будущее (литературный обзор). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2013; 3: 92.

81. Егоров Е.А. Егорова Т.Е., Оганезова Ж.Г. Российский клинический опыт по изучению эффективности и безопасности 0,004% раствора травопроста (Траватан) в лечении открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2005; 3: 118–123.
82. Егоров Е.А., Еричев В.П., Петров С.Ю. и др. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018; 3: 140-146.
83. Егоров Е.А., Ловпаче Дж.Н., Харьковский А.О. Compliance. Что стоит за этим термином? РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008; 3: 84.
84. Едемский А.Г., Филимоненко И.В. Информированность пациента – инструмент управления спросом на медицинские услуги в коммерческом секторе здравоохранения. Материалы конференции «Экономика и менеджмент в современном мире». М.,2012: 64-68.
85. Еричев В.П., Зинина В.С. Латанопрост в гипотензивной терапии глаукомы. Вестник офтальмологии. 2018. 134(4): 91-99.
86. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Д. Цзинь. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. Национальный журнал глаукома. 2013; 12 (3): 20-23.
87. Еричев В.П., Макарова А.С. Совместимость системных препаратов и местной гипотензивной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (аналитический обзор). Офтальмология. 2018; 15(4): 366-373.
88. Еричев В.П., Онищенко А.Л., Куроедов А.В. и др. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019; 2: 81–86.
89. Ефименко С.А. Социальные аспекты взаимоотношений врача и пациента. Социология медицины. 2006; 6: 9-14.

90. Журавлева Л.В. Оценка качества жизни больных поздней стадии ВМД (по результатам опросника NEI VFQ-25) . IX съезд офтальмологов России: тезисы докл. Москва, 2010: 263.
91. Жучкова, А.О. Изучение влияния уровня артериального давления на прогрессирование глаукомной оптической нейропатии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Где же золотая середина? РМЖ. Клиническая Офтальмология. 2013; 4: 158.
92. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза (практическое руководство). М.: Практическая медицина, 2007: 193.
93. Загидуллина А.Ш. Гумерова Е.И., Игбаев Р.К. и др. Тенденции стартовой местной гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9(2): С. 52-55.
94. Зелионко, А.В. Медицинская информированность как ключевая компетенция при формировании здорового образа жизни у городских жителей. Международный научно-исследовательский журнал. 2014; 21(2-3): 71-73.
95. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Лебедев О.И., Столяров Г.М. Медикаментозная активацияuveосклерального оттока внутриглазной жидкости при глаукоме: патогенетические аспекты. Вестник офтальмологии. 2013; 129(4): 83–87.
96. Иванова М.А. Соколовская Т.А., Бантьева М.Н. Кадровая проблема специализированной офтальмологической помощи. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017; 25(6): 363.
97. Илларионова А.Р. Исследование качества жизни у больных глаукомой. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2003; 3: 134-137.
98. Ильин Е.П. Мотивация и мотивы. СПб.: Питер, 2011: 512.
99. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. Специализированный гериатрический осмотр. Геронтологический журнал им. В.Ф.Купревича. 2012; 4-5: 66-84.

100. Казанова С.Ю. Страхов В.В. Анализ темпов прогрессирования глаукомного процесса при различных вариантах несоблюдения комплаенса лечения. Национальный журнал глаукома. 2016; 15(2): 74-83.
101. Казанова, С.Ю., Страхов В.В. Комплайнс. Взгляд на проблему с другой стороны. Глаукома. 2012; 3: 58-60.
102. Калинина А.М., Бойцов С.А. Эффективное профилактическое консультирование пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска: основные принципы. Часть 1. Профилактическая медицина. 2013; 16(4): 8-12.
103. Калинина А.М. Концевая А.В. Школы здоровья для пациентов с хроническими заболеваниями и факторами риска. Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. 2007; 5: 23-30.
104. Кантемирова Б.И. Состояние фармакогенетических исследований в Российской Федерации и за рубежом. Астраханский медицинский журнал. 2012; 7(4): 134-138.
105. Кантемирова Б.И., Тимофеева Н.В., Григанов В.И., Шилова А.А. Изоферменты цитохрома Р450. Астраханский медицинский журнал. 2011. 6 (3): 15-18.
106. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Влияние ингибиторов АПФ на состояние органов-мишеней при артериальной гипертонии. Русский медицинский журнал. 2003; 181(9): 522-525.
107. Киселева О.А., Бессмертный А.М. Отечественный опыт применения фиксированной комбинации латанопроста и тимолола малеата при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая Офтальмология. 2015; 3: 149-150.
108. Киселева О.А. Якубова Л.В., Бессмертный АМ. Бета-блокаторы в современной терапии глаукомы. Офтальмология. 2013; 10(2): 20-23.
109. Клиническая фармакогенетика / под общ. ред. В.Г. Кукаса, Н.П. Бочкива. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 248.

110. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С. и др. Эмоциональное выгорание у врачей и медицинские ошибки. Есть ли связь? Социальные аспекты здоровья населения». Электронный научный журнал. (дата обращения 15.03.2016).
111. Козлова М.И., Должич Г.И. Влияние некоторых сосудистых факторов на прогрессирование глаукоматозной оптической нейропатии у больных гипертонической болезнью. Вестник офтальмологии. 2008; 124(4): 3-5.
112. Козина Е.В. Психологическая характеристика больных первичной открытоугольной глаукомой. Вестник офтальмологии. 2002; 118(3): 38-40.
113. Комиссаренко И.А., Лазебник Л.Б., Преображенская И.Н. Бетаадреноблокаторы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в гериатрической практике. Клиническая геронтология. 2006; 12(10): 84-92.
114. Конради А.О. Собалева А.В., Максимова П.А. и др. Обучение больных гипертонической болезнью – бессмысленная трата времени или реальный инструмент повышения качества контроля заболевания. Артериальная гипертензия. 2002; 8(6): 217-220.
115. Королева И.А., Оганезова Ж.Г. Терапия хронических заболеваний в офтальмологии: вопросы комплаентности. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016; 1: 59-63.
116. Кувшинова, Н.Ю. Оценка качества жизни больных ишемической болезнью сердца во взаимосвязи с эмоционально-личностными характеристиками. Известия Самарского научного центра РАН. 2010; 2(3): 397-401.
117. Кукес В.Г. Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. М. : Гэотар-Медиа, 2008: 304.
118. Кукес, В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А., Птарева Н.А. Фармакогенетика системы цитохрома Р-450 и безопасность терапии антидепрессантами. Биомедицина. 2014; 1: 67-80.
119. Кукес, В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология. М.: Гэотар - Медиа; 2015.

120. Кукес В.Г. Сычев Д.А., Ших Е.В. Изучение биотрансформации лекарственных средств - путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. Врач. 2007; 1: 23–27.
121. Кудрин А., Гурвич Е. Старение населения и угроза бюджетного кризиса. Вопросы экономики. 2012; 3: С.52-79.
122. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2007; 4: 176-180.
123. Куроедов А.В. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. Уровни внутриглазного давления при различном местном гипотензивном лечении при первичной открытоугольной глаукоме (многоцентровое исследование). Офтальмология. Восточная Европа. 2016; 6(1): 27-42.
124. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016; 4: 214–219.
125. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Дж.Н. и др. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов при лечении больных с разными стадиями глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018; 4:25-54.
126. Куроедов А.В., Нагорнова З.М., Тибиева З.У. и др. Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы: принципы и практика. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11(2): 71-81.
127. Курышева Н.И. Бетаксолол в лечении глаукомы. Глаукома. 2006; 2: 73-76.
128. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.:МЕДпресс-информ, 2006: 136.
129. Курышева Н.И., Иртегова Е.Ю., Ясаманова А.Н., Киселева Т.Н. Эндотелиальная дисфункция и тромбоцитарный гемостаз при первичной открытоугольной глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2015; 14(1): 27-36.

130. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В. ОКТ-ангиография и цветовое допплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. *Офтальмология*. 2016; 13(2): 102-110.
131. Курышева Н.И., Царегородцева М.А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы. *Глаукома*. 2011; 1: 58-63.
132. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. *Consilium Medicum*. 2007; 12: 29-34.
133. Лебедев О.И., Запарий С.П., Опанасенко Е.Л. Закономерности формирования контингента инвалидов вследствие глаукомы в Омской области. *Омский научный вестник*. 2014; 128(1): 57-59.
134. Либман Е.С., Гальперин М.Р., Гришина Е.Е., Сенкевич Н.Ю. Подходы к оценке качества жизни офтальмологических больных. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2002; 3(3): 119-121.
135. Либман Е.С. Калеева Э.В., Рязанов Д.П. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмологии в Российской Федерации. *Российская офтальмология онлайн*. 2012; 5: 24-26.
136. Ловпаче Дж.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А. Опыт применения аналога простагландина препарата глаупрост 0,005% при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 1: 42–45.
137. Ловпаче Дж.Н. Аракелян М.А., Рамазанова К.А. Гипотензивная эффективность, переносимость и безопасность препаратов Тимолола 0,5%, Дорзопта 2%, комбинации Тимолола 0,5% и Дорзопта 2% в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 4(1): 40–43.
138. Лоскутов И.А., Петрухин А.Н. Исследование скорости кровотока в орбитальных сосудах при глаукоме. *SonoAce International*. 1999; 5: 60-63.

139. Лоскутов И.А. К вопросу о точности и постоянстве соблюдения пациентами предписанного режима гипотензивной терапии. Глаукома. 2005; 4: 47-49.
140. Лупанов, В.П. Роль бета-адреноблокаторов в лечении и прогнозе жизни больных хронической ишемической болезнью сердца. Российский медицинский журнал. 2002; 10(10): 450-457.
141. Лупинская, З.А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока. Вестн. КРСУ. 2003; 7: 23-24.
142. Лурия А.Р. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания 4-е изд. М.:Медицина, 1977: 37-52.
143. Луцевич, Е.Э. А.Е. Васильева, Н.В. Макашова и др. Состояние венозного краниального и брахиоцефального кровотока у больных ПОУГ. Глаукома. 2013; 4: 30-42.
144. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гуткина Н.И. Гены и ферменты системы метаболизма ксенобиотиков в онкобиологии. Вопросы медицинской химии. 1997; 5: 330-338.
145. Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Двойнишникова О.М. и др. Терапевтическое обучение в России: результаты 15-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2005; 3: 52-58.
146. Макогон А.С., Колядо В.Б., Захаренков В.В., Колбаско А.В. Заболеваемость населения болезнями глаза и его придаточного аппарата на территориях, подвергшихся радиационному воздействию вследствие выпадения радиоактивных осадков при проведении ядерных испытаний. Барнаул-Новокузнецк 2011: 120.
147. Макогон С.И., Макогон А.С. Исследование коморбидности у пациентов первичной открытоугольной глаукомой разных возрастных групп. Национальный журнал глаукома. 2017; 16(1): 7-15.

148. Макогон С.И., Макогон А.С. Оценка значимости источников получения медицинской информации при формировании комплаентности у пациентов с глаукомой. Вестник современной клинической медицины. 2015; 6(6): 58-62.
149. Макогон А.С., Макогон С.И. Частота гериатрических синдромов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2017; 16(2): 8-17.
150. Малеванная О.А., Алексеев В.Н., Суркова В.С. и др. Изучение приверженности к лечению у больных первичной открытоугольной глаукомой. Конференция «Глаукома: теория и практика»: сборник научных трудов. Спб.: «Человек и его здоровье», 2013: 83-92.
151. Малишевская Т.Н., Астахов С.Ю. Реактивность сосудистого эндотелия у пожилых пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и физиологически стареющих людей в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2016; 60(4): 59-67.
152. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции оксидативного стресса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Вестник офтальмологии. 2014; 130(5): 67-73.
153. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. Дифференциальный подход к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2017; 16(3): 12-17.
154. Марченко Л.Н., Федулов С., Рожко Ю.И. и др. Брахиоцефальная гемодинамика при открытоугольной глаукоме. Кубанский научный медицинский вестник. 2011; 124(1): 18-21.
155. Медведев И.Н., Даниленко О.А. Комплексная коррекция сосудистого гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза. Российский кардиологический журнал. 2010; 84(4): 15-19.

156. Медведева Е.А. Пневматическая компрессия в клинической практике: возможности лечебного воздействия на периферическое сосудистое русло. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017; 12(1): 111-115.
157. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Генетические основы резистентности к клопидогрелю: современное состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2015; 126(10): 92-98.
158. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015; 96(4): 659-663.
159. Михайлова Н.В., Калинина А.М., Олейников В.Г. Школа здоровья для пациентов – важнейший фактор качества медицинской помощи. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.medcom.spb.ru/publ/info/889> (дата обращения: 30.04.2015)
160. Михеева О.М. Печень и лекарственный метаболизм. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 1: 121-124.
161. Момот А.П., Баркаган З.С. Исследование системы гемостаза у лиц пожилого возраста: основные цели и методы. Клиническая геронтология. 2007; 4: 44-49.
162. Момот А.П., Лебедева Е.И., Николаева М.Г.и др. Клинические эффекты применения дозированной перемежающейся вазокомпресии. Проблемы репродукции. 2019; 25(4): 35-42.
163. Морозова Т.Е., Сычев Д.А., Ших Н.В. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности амлодипина у больных артериальной гипертензией. Лечащий врач. 2016; 3: 77-82.
164. Мотущук А.Е., Комарова Т.Ю., Грудинина Н.А. и др. Генетические варианты CYP1B1 и WDR36 у больных первичной врожденной и первичной открытоугольной глаукомой из больных Санкт-Петербурга. Генетика. 2009; 45(12): 1659-1667.

165. Мошетова Л.К., Воробьева И.В., Гигинеишвили Д.Н. и др. Результаты коррекции эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете 2 типа у больных с диабетической ретинопатией и сопутствующей гипертонической болезнью. Офтальмология. 2013; 10(3): 13-20.
166. Нагорнова З.М., Селезнев А.В., Куроедов А.В. и др. Систематизация подходов к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с учетом реальной клинической практики. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(3): 3-19.
167. Назарян, М.Г. Основные тенденции общей инвалидности вследствие болезней глаз в Российской Федерации в динамике за 8 лет (2006-2013). Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2015; 18(2): 19-21.
168. Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Выполнение больными врачебных назначений: эффективны ли вмешательства, направленные на улучшение этого показателя? Международный журнал медицинской практики. 2006; 1: 48.
169. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. – 4-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019: 384.
170. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Результаты мультицентровых исследований эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6(3): 4-7.
171. Нестеров А.П. Взаимоотношение врач-больной глаукомой как ключевая составляющая комплайнса. Глаукома. 2009; 1 (Приложение): 4-5.
172. Нестеров, А.П. Глаукома. – М., Медицина, 2008: 357.
173. Нестеров А.П. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы: какая концепция более правомерна? Офтальмологические ведомости. 2008; 1(4): 63-67.
174. Нестеров А.П., Алябьева Ж.Ю. Нормотензивная глаукома: современный взгляд на патогенез, диагностику, клинику и лечение. Часть I. Глаукома. 2005; 3: 66–74.

175. Новик, А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине. - СПб.: Элби, 1999: 140.
176. Новикова В.В. Уткин С.И., Маршева Н.А. и др. Оценка статуса пожилых пациентов до проведения офтальмохирургических операций. Геронтология и гериатрия: альманах. 2001; 1: 276-278.
177. Ноговицина С.Р., Бгатова Н.П., Еремина А.В. и др. Ультраструктурная организация лимфатических капилляров конъюнктивы и лимфатических каналов хориоидей. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39(3): 21-27.
178. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.Т. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56.
179. Онищенко А.Л., Исаков И.Н., Колбаско А.В., Макогон С.И. «Стартовая» комбинированная терапия первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2019; 135(2): 32-38.
180. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Захарова А.В. и др. Офтальмогипотензивный эффект системного применения бета-блокаторов при первичной глаукоме и артериальной гипертензии. Вестник офтальмологии. 2017; 133(2): 46-51.
181. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Жилина Н.М. Ожидаемая продолжительность жизни у больных первичной глаукомой, проживающих в крупном промышленном городе Сибири. Вестник офтальмологии. 2014; 130(2): 32-36.
182. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Полунина Е.Г., Захарова А.В. Проблема врачебной инертности в практике офтальмолога. Офтальмология. 2015; 12(3): 83-87.
183. Онищенко А.Л., Лихачева И.Г., Ткачев В.А., Пластинина С.Л. Изучение факторов недостаточной приверженности к лечению больных первичной глаукомой. Глаукома. 2009; 3: 32-34.

184. Онищенко А.Л., Пластинина С.Л., Онищенко Е.Г. Прогностическое значение циркадных ритмов артериального давления в хирургии глаукомы. юллтень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2009; 4: 51–55.
185. Онуфрийчук О.Н. Глаукома на «стыке» наук. Новости глаукомы. 2017; 3: 9-11.
186. Организация Школ здоровья для пациентов с артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения: организационно- методическое письмо / Р.Г. Оганов, А.М. Калинина, Ю.М. Позднякова. – Москва, 2002. – 20с.
187. Орлов В.А., Гиляревский С.Р. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине. Москва.1992: 110.
188. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Старение и дисфункция эндотелия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 4: 83- 89.
189. Отроумова О.Д., Максимов М.Л., Дралова О.В., Ермолаева АС. Выбор ингибитора АПФ в клинической практике. Медицинский совет. 2014; 12: 86-91.
190. Офтальмология. Национальное руководство. Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчили Х.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 752.
191. Переверзева Е.В. Мороз Н.В., Разводовский Ю.Е и др. Нарушения когнитивного статуса у пациенток кардиологического профиля в пожилом и старческом возрасте. Здравоохранение. 2015; 2: 14-17.
192. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.:Изд-во: СПбГМУ, 2003: 184.
193. Петров С.Ю., Ловпаче Дж.Н., Брежнев А.Ю. Принципы приверженности лечению среди пациентов с глаукомой согласно IV изданию Европейского глаукомного руководства (аналитический комментарий). РМЖ. Клиническая Офтальмология. 2015; 3: 152-154.

194. Подыниногина В.В., Багаев В.И., Чупров А.Д. Две стороны одной проблемы(результаты анкетирования пациентов с глаукомой). Офтальмологические ведомости. 2015; 4(8): 76-80
195. Позняк Н.И., Ковшель Н.М., Григорович И.Л. и др. Блокаторы кальциевых каналов в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 1998; 114(3): 5-6.
196. Покровский А.С. Организация школы глаукомного пациента на базе районного глаукомного центра Санкт-Петербурга. Офтальмологические ведомости. 2013; 6(4): 60-64.
197. Приставка В.А., Захарова И.А., Махмутов В.Ю. Клиническая оценка эффективности сочетанного применения местных и общих гипотензивных средств у больных первичной глаукомой с гипертонической болезнью. Вестник офтальмологии. 2001; 6: 26-28.
198. Приставка В.А., Захарова И.А., Махмутов В.Ю. Особенности лечения больных первичной глаукомой с гипертонической болезнью: пособие для врачей. Самара, 2001.
199. Прощаев К.И., Горелик С.Г., Притчина А.И. Качество жизни пациентов старческого возраста. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. - №1. file:///C:/Users/User/Downloads/kachestvo-jizni-patsientov-starcheskogo-vozrasta.pdf (дата обращения 13.02.2020)
200. Рахманов В.В., Никитина Н.Я., Захарова Ф.М. и др. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина и оптиневрина как генетические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Генетика. 2005; 41(11): 1295-1301.
201. Рожко Ю.И. Связь обменных и гемодинамических нарушений с морфофункциональным офтальмостатусом у больных первичной глаукомой. РМЖ. Клиническая Офтальмология. 2009; 4: 117-122.
202. Российский статистический ежегодник 2013;
http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm (дата обращения 20 января 2015).

203. Руководство по геронтологии / Под ред. академика РАМН В.Н. Шабалина. – М., 2005: 800.
204. Рябина М.В., Охочимская Т.Д. Современный взгляд на роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе диабетической ретинопатии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2012; 2: 52-59.
205. Савельева М.И., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Кукас В.Г. Влияние аллельных вариантов изофермента CYP2D6 на фармакокинетику амитриптилина. Фармация. 2009; 1: 47-50.
206. Сафарова Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований. Успехи геронтологии. 2009; 22(1): 49-59.
207. Семенова Н.С., Гурова Е.В., Соколова Е.Н., Акопян В.С. Оптическая когерентная томография – ангиография для оценки сосудистой плотности при глаукоме. Современные технологии в офтальмологии. 2017; 4: 174-179.
208. Сеннова, Л.Г. Ретроспективный взгляд на роль соединительной ткани в патогенезе глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018;17(1): 113-116.
209. Середенин С.Б., Вальдман Е.А. Фармакология и генетика. Новые перспективы и возможности. Вестник РГМУ. 2003;30(4): 75-77.
210. Сирота Н.А., Ялтонский В.М., Ялтонская А.В., Московченко Д.В. Эмоциональное выгорание врачей. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017; 4: 19-25.
211. Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Алгоритм подбора антигипертензивной терапии, место бета-блокаторов пролонгированного действия. РМЖ. Кардиология. 2018; 11: 42-46.
212. Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями // Под ред. Г.Ш. Бахметовой, Л.В. Иванковой. - М.: МАКС Пресс; 2004.
213. Соколов В.А., Чернобавская М.Н. Псиохосоматический компонент в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Глаукома. 2013; 3: 132-138.

214. Старение населения создает проблемы для здравоохранения. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2012, Выпуск 90, номер 2. // Текст: электронный. Режим доступа URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/ru/> (дата обращения 20.01.2015)
215. Старикова Д.И., Чурносов М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая Офтальмология. 2017; 1: 49-52.
216. Статистический сборник: состояние здоровья населения и деятельность здравоохранения Алтайского края в 2016 году. Часть 2. Барнаул, 201;413.
217. Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(4): 93-100.
218. Сторожаков Г.И., Федотова Н.М., Верещагина Г.С., Червякова Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии. Лечебное дело. 2005; 4: 58-64.
219. Суркова В.К., Калентьева А.З., Джемилева Л.У. Значение молекулярно-генетического анализа в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Точка зрения. Восток - Запад. 2018; 3: 88-91.
220. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2016; 88(12): 94-102.
221. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. и др. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. /Под ред. академика РАМН В.Г. Кукса и академика РАМН Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 248.
222. Сычёв Д.А., Рожков А.В., Алексеев И.Б. Фармакогенетика при лечении глаукомы: настоящее и будущее. Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2019; 1: 13-17.
223. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. Consilium Medicum. 2017; 19(1): 61–68.

224. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(1): 8-21.
225. Терапевтическое обучение больных. Отчет рабочей группы ВОЗ. М., 2001.
226. Тхостов А.Ш., Арина Г.А. Теоретические проблемы исследования внутренней картины болезни. Л., 1990: 32-38.
227. Ушаков С.А. Медико-социальная реабилитация пациентов офтальмологической практики: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Волгоград, 2008: 24.
228. Ушакова С.Е., Концевая А.В., Княжевская О.В. и др.. Эффект терапевтического обучения пациентов с артериальной гипертонией на приверженность лечению. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4(1): 32-35.
229. Филимонова Е.Э., Есина М.А., Коган М.П. Частота и структура сопутствующей соматической патологии, особенности её лечения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Современные технологии в офтальмологии. 2017; 2: 140-143.
230. Французова Л.В., Галеева Ф.С., Габдрахманов Л.М., Карлова Е.В. Особенности психоэмоционального состояния пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Вестник Оренбургского государственного университета. 2015; 12: 266-269.
231. Фролов М.А., Морозова Н.С., Фролов А.М. Оценка эффективности школы больных первичной открытоугольной глаукомой. Восток-Запад. 2011: 51.
232. Харьковский, А.О. Как заставить пациента лечиться : практическое пособие для офтальмологов. Прага : Linksolutions Prague s.r.o., 2012: 73.
233. Чернобавская М.Н., Соколов В.А. Роль психотерапии в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы. Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. 2012; 20(1): 143-149.

234. Чернорай А.В. Отношение к болезни и лечению пациентов с обострением сердечно-сосудистого заболевания на этапе реабилитации. Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2012; 153(1): 237-242.
235. Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации. Успехи геронтологии. 2009; 22(1): 186-195.
236. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Сучков И.А. Влияние перемежающейся пневмокомпрессии на выработку оксида азота как основного маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Новости хирургии. 2011; 19(3): 77-81.
237. Шляфер С.И. Современная демографическая ситуация по старению населения России. Главврач. 2013; 1: 39-46.
238. Штрахова А.В., Арсланбекова Э.В. Мотивационный компонент внутренней картины болезни как фактор приверженности у больных соматическим заболеванием с витальной угрозой. Вестник ЮУрГУ. 2011.-246(29): 82-89.
239. Шубников С.И. Оценка приверженности лечению пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии заболевания. Ремедиум Приволжье. 2016; 144(4): 22.
240. Шумков В.А., Загородникова К.А., Болдуева С.А. Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику бета-блокаторов у больных в раннем постинфарктном периоде. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014; 45(1): 233-236.
241. Ясаманова А.Н., Мартынов М.Ю., Козаева А.Х. Тромбоцитарный гемостаз при хронической сосудистой мозговой недостаточности. Тромбоз, гемостаз, реология. 2003; 4: 50-55.

242. Abhishek K. Sah., Preeti K. Suresh. Medical Management of Glaucoma: Focus on Ophthalmologic Drug Delivery Systems of Timolol Maleate. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2017; 45 (3): 448-459.
243. Alm A, Grierson I, Shields M.B. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53(1): 93-105.
244. Alonso J. International applicability of the VF-14. An index of visual function in patients with cataracts. *Ophthalmology.* 1997; 104(5): 799-807.
245. Aref A.A. What happens to glaucoma patients during sleep? // *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24(2): 162–166.
246. Anton A., Andrada M.T., Mujica V. et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma.* 2004; 13(5): 371-376.
247. Banerjee R., Nageshwari K., Puniyani R.R. The diagnostic relevance of red cell rigidity. *Clin. Hemorheol Microcirc.* 1998; 19(1): 21-24.
248. Bejjani B.A., Lewis R.A., Tomey K.F. et al. Mutations in CYP1B1, the gene for cytochrome P4501B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 325-333.
249. Bloch S., Rosenthal A.R., Friedman L., Caldarella P. Patient compliance in glaucoma, *British Journal of Ophthalmology* 1977; 61: 531-534.
250. Bogaty P., Dagenais G.R., Poirier P., et al. Effect of atorvastatin on exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2003; 92(10): 1192 -1195.
251. Boisjoly H. et al. The VF-14 index of functional visual impairment in candidates for a corneal graft. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(1): P.38-44.
252. Bonomi L., Marchini G., Marraffa M., et al. Vascular riskfactorsfor primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology.* 2000; 107 (7): 1287-1293.
253. Browse N.L. Gary L. ,Jarrett R.E. Morland M. Blood and vein-wall fibrinolytic activity in health and vascular disease. *Br Med J.* 1977; 1: 478-481.

254. Buck M.L. The cytochrome P450 enzyme system and its effect on drug metabolism // *Pediatr Pharmacother.* 1997; 3(5): 211-216.
255. Budde W.M. Heredity in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000; 11(2): 101-106.
256. Burnier M., Santschi V., Favrat B. et al. Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. *J Hypertens Suppl.* 2003; 21(2): 37-42
257. Calver A., Collier J., Vallance P. Nitric oxide and cardiovascular control. *Experimental Physiology.* 1993;78(3):303-326.
258. Caprioli J., Coleman A.L. Blood Flow in Glaucoma D. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *American journal of ophthalmology.* 2010; 149(5): 704-712.
259. Carter C.J., Brooks D.E., Doyle D.L., Drance S.M. Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma. *Ophthalmology.* 1990; 97: 49–55.
260. Carter S. Taylor D., Levenson R. A question of choice – compliance in medicine taking, a preliminary review. London: University of London School of pharmacy, 2001. Electronic resource: www.medicinespartnership.org (access date 04.12.2012.)
261. Cellini M., Possati G. L., Profazio V. et al. Color Doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scandinavica. Supplement.* 1997;224(75):11-13.
262. Chauhan J.K., Mishra Y.C., Khilnani K.A. Clinical study of effect of oral atenolol on normal intraocular pressure and systemic blood pressure. *Indian J Ophthalmol.* 1989;37(4):179-181.
263. Chen H.-Y., Chang Y.-C., Chen W.-C.,Lane H.-Y. Association between plasma endothelin-1 and severity of different types of glaucoma. *Journal of Glaucoma.* 2013; 22(2): 117-122.
264. Chen H.-Y., Hsu S.Y., Chang Y.C. Association between statin use and open-angle glaucoma in hyperlipidemia patients: a Taiwanese population-based case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(45): e2018.

265. Chin J.P., Dart A.M. Therapeutic restoration of endothelial function in hypercholesterolaemic subjects: effect of fish oils. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994; 21(10): 749 - 755.
266. Christ M., Wehling M. β -blocking agents in patients with coronary artery disease and myocardial infarction. *Hypertension to heart failure*. 1998: 91-126.
267. Chung, H.J. Hwang H.B., Lee N.Y. The Association between Primary Open-Angle Glaucoma and Blood Pressure: Two Aspects of Hypertension and Hypotension [Электронный ресурс]. *Biomed Res Int*. 2015. URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/827516/> (дата обращения 04.12.2018.)
268. Cines, D.B. Pollak E.S., Buck C.A. et al. Endothelial cells in phisiology and pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998; 91(10): 3527-3561.
269. Clanny WR. Apparatus for removing the pressure of the atmosphere. Dr. Clanny's mode of removing atmospheric pressure from the body. *Sunderland*; 1835: 804-805.
270. Claude Pinnock, Jennifer L. Yip et al. Topical Beta-Blockers and Cardiovascular Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis with Data from the EPIC-Norfolk Cohort Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2016; 23(5): 277–284.
271. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials / G. Ellis, M.A. Whitehead, D. O'Neill et al. *BMJ*. 2011; 343 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.bmjjournals.org/content/343/bmj.d6553> (access date: 05.06.2016).
272. Crish S.D., Calkins D.J. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience*. 2011; 176:1-11.
273. Danser A.H., Derkx F.H., Admiraal P.J. et al. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35: 1008-1018.
274. De Haro J, Acin F, Florez A, et al. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication. *Journal of Vascular Surgery*. 2010;51(4):857-862.

275. Delles, C. Michelson G., Harazny J., et al. Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients. *Stroke*. 2004;35:1289-1293.
276. Department of Health. The expert patient: a new approach to chronic disease management for the 21st century / London: DoH, 2001: 120.
277. D'Eramo-Melkus GA, Wylie-Rosett J, Hagan JA. Metabolic impact of education in NIDDM. *Diabetes Care*. 1992;15(7): 864-869.
278. Detry-Morel M. Side effects of glaucoma medications. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2006; 299: 27-40.
279. Drance S.M. Some factors in the production of low tension glaucoma. *Br. J. Ophthalmol*. 1972; 56: 229-242.
280. de Weerdt I., Visser A.P., Kok G.J., et al. Randomized controlled multicentre evaluation of an education programme for insulin-treated diabetic patients: effects on metabolic control, quality of life, and costs of therapy. *Diabet Med*. 1991; 8(4): 338-345.
281. Ehlebraht-Kohig I., Bonish A. Basic principles in rheumatoid patient education. Theoretical principles and didactic aspects. *Z Rheamat*. 2002; 61(1): 39-47.
282. Ellong A. Prevalence of glaucomas in a Black Cameroonian population. *Sante*. 2006; 2 (16): 83-88.
283. Emre M.,Orgul S.,Haufschild T.,Shaw S.G.,Flammer J. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89 (1): 60–63.
284. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma (4th Edition). Savona: PubliComm, 2014: 196p.
285. Feldman J.L., Stout N.L., Wanchai A., et al. Intermittent pneumatic compression therapy: a systematic review. *Lymphology*. 2012; 45(1): 13-25.
286. Fernando D.J. Knowledge about diabetes and metabolic control in diabetic patients. *Ceylon Med J*. 1999; 38(1):18-21.

287. Fingert J.H., Alward W.L., Wang K., et al. Assessment of SNPs associated with the human glucocorticoid receptor in primary open-angle glaucoma and steroid responders. *Mol Vis.* 2010; 16: 596-601.
288. Flammer J. *Glaucoma*. Verlag Hans Huber, 2001: 416.
289. Frezzotti P., Pescucci C., Papa F.T. et al. Association between primary open-angle glaucoma (POAG) and WDR36 sequence variance in Italian families affected by POAG. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95(5): 624-626.
290. Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J Exp Med.* 2010; 221(1): 1-10.
291. Garcia-Salinas P., Trope G.E., Glynn M. Blood viscosity in ocular hypertension. *Can J Ophthalmol.* 1988;23(7): 305–307.
292. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9975):1295-1304.
293. Gascon J., Sanchez-Ortuno M., Llor B. et al. Why hypertensive patients do not comply with the treatment. Results from a qualitative study. *Family Practice.* 2004; 21(2): 125-130.
294. Grüntzig, J., Hollmann F. Lymphatic vessels of the eye – old questions – new insights. *Ann Anat.* 2019; 221: 1–16.
295. Gerber S.L., Cantor L.B. Systemic side effects & interactions of glaucoma medications. *Clinical Guide to Glaucoma Management* Eds E.J. Higginbotham, D.A. Lee. – London, 2004: 123-145.
296. Gilligan D.M., Sack M.N., Guetta V. et al. Effect of antioxidant vitamins on low density lipoprotein oxidation and impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with hypercholesterolemia // *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24(7): 1611-1617.
297. Glasgow R.E., Toobert D.J., Hampson S.E. et al. Improving self-care among older patients with type II diabetes: the “Sixty Something...” study. *Patient Educ Couns.* 1992;19(1): 61-74.

298. Goldberg I., Moloney G., McCluskey P. Topical ophthalmic medications: what potential for systemic side effects and interactions with other medications. *Med J Aust.* 2008;189(7): 406-407.
299. Goldberg I. Glaucoma in the 21-th century . London: Mosby Int., 2000:148.
300. Graham S.L., Drance S.M. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Survey of ophthalmology.* 1999; 43(1): 10-16.
301. Graham S.L., Drance S.M., Wijsman K. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology.* 1995; 102(1): 61-69.
302. Grieshaber M.C., Mozaffarieh M., Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 2007; 52(2): 144-154.
303. Greenall R, Davis RE. Intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention: a systematic review on factors affecting adherence. *BMJ.* 2020;10(9): e037036.
304. Haefliger I.O., Flammer J., Beny J.L., Luscher T.F. Endothelium dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Prog Retin Eye Res.* 2001; 20: 209-225.
305. Haefliger I.O., Meyer P., Flammer J., Luscher T.F. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? *Surv Ophthalmol.* 1994; 39(2):123-132.
306. Hannemann F., Bichet A., Ewen K.M., Bernhardt R. Cytochrome P450 systems – biological variations of electron transport chains. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1770(3): 330-344.
307. Hayakawa H.R., Raij L. Relationship between hypercholesterolemia, endothelial dysfunction and hypertension. *J Hypertens.* 1999; 17(5): 611-619.
308. Hauser M.A., Allingham R.R., Linkroum K. et al. Distribution of WDR36 DNA sequence variants in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmol.* 2006; 47: 2542-2546.
309. Heller S.R., Clarke P., Daly H. et al. Group education for obese patients with type 2 diabetes: greater success at less cost. *Diabet Med.* 1988; 5(6): 552-556.

310. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268-1279
311. Ho H., Shi Y., Chua J. et al. Association of Systemic Medication Use With Intraocular Pressure in a Multiethnic Asian Population: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(3): 196-202.
312. Horwitz A., Klemp M., Jeppesen J. et al. Antihypertensive Medication Postpones the Onset of Glaucoma: Evidence From a Nationwide Study. *Hypertension.* 2017; 69(2): 202-210.
313. ICO Guidelines for Glaucoma eye care/ International Council of ophthalmology.2015: 22.
314. Ikemoto F., Yamamoto K. Renin-angiotensin system in the aqueous of rabbits, dogs and monkeys. *Exp Eye Res.* 1978; 27: 723-725.
315. Ito M.K. The effects of converting from simvastatin to atorvastatin on plasminogen activator inhibitor type-1. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41(7): 779-782.
316. Jachuck S.J., Brierley H., Jachuck S. et al. The effect of hypotensive drugs on the quality of life. *J R Coll Gen Pract.* 1982; 32: 103–105.
317. Jochems E.C., Mulder C.L., van Dam A. et al. Motivation and treatment engagement intervention trial (MotivaTe-IT): the effects of motivation feedback to clinicians on treatment engagement in patients with severe mental illness. *BMC Psychiatry.* 2012; 12: 209.
318. Joffe S., Manocchia M., Weeks J., Cleary P. What do patients value in their hospital care? An empirical perspective on autonomy centred bioethics. *J Med Ethics.* 2003; 29: 103–108.
319. Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev.* 2013; 65 (3): 987-1009.
320. Jonasson F., Damji K.F., Arnarsson A. et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: Reykjavik Eye Study. *Eye.* 2003; 6 (17): 747-753.

321. Kaplan RM, Hartwell SL, Wilson DK, Wallace JP. Effects of diet and exercise interventions on control and quality of life in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Gen Intern Med.* 1987; 2(4): 220-228.
322. Kishimoto F. Comparison of VF-14 scores among different ophthalmic surgical interventions /F. Kishimoto, H.Ohtsuki. *Acta Med Okayama.* 2012; 66(2):101-110.
323. Klein B.E., Klein R., Knudtson M.D. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(3): 284-287.
324. Klein B.E. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992; 99 (10): 499-1504.
325. Korhonen T., Huttunen J.K., Aro A. et al. A controlled trial on the effects of patient education in the treatment of insulin-independent diabetes. *Diabetes Care.* 1983; 6(3): 256-261.
326. Korte J.M., Kaila T., Saari K.M. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002; 240(6):430-435.
327. Koseki N., Araie M., Tomidokoro A. et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology.* 2008 Nov;115(11):2049-2057.
328. Kim S.W., Kang G.W. Diabetes mellitus as a risk factor for glaucoma outcome in Korea. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(7): e662-e664.
329. Kunimatsu S., Mayama C., Tomidokoro A., Araie M. Plasma endothelin-1 level in Japanese normal tension glaucoma patients. *Current Eye Research.* 2006; 9(31): 727-731.
330. Langman, M. J. S. (). Systemic hypertension and glaucoma: mechanisms in common and co-occurrence. *British Journal of Ophthalmology,* 2005; 89(8): 960-963.
331. Le Q., Zhou X., Ge L. et al. Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life in a Non-Clinic-Based General Population. *BMC Ophthalmol.* 2012; 12: 22.

332. Lee N.Y., Park H.-Y.L., Park C.K., Ahn M.D. Analysis of systemic endothelin-1, matrix metalloproteinase-9, macrophage chemoattractant protein-1, and high-sensitivity C-reactive protein in normal-tension glaucoma. *Current Eye Research*. 2012;12(37):1121–1126.
333. Leske M. C. Wu S.Y., Nemesure B., Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Archives of Ophthalmology*. 2002; 120(7): 954-959.
334. Leske M.C., Connell A.M.S., Schachat A.P. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma // *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112(6): 821-829.
335. Levy R.H. Metabolic drug interactions. Philadelphia . Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 793.
336. Lewis D., Robinson J., Wilkinson E. Factors involved in deciding to start preventive treatment: qualitative study of clinicians'and lay people attitudes. *BMJ*. 2003; 327: 841.
337. Li S., Zhang A., Cao W., Sun X. Elevated Plasma Endothelin-1 Levels in Normal Tension Glaucoma and Primary Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis . *Journal of Ophthalmology*. 2016; Article ID 2678017, 6p.
338. Li T., Lindsley K., Rouse B. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123(1):129-140.
339. Lin H.C., Kang J.H., Jiang Y.D., Ho J.D. Hypothyroidism and the risk of developing open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2010; 117(10):1960-1966.
340. Lindesay J. Recognition of cognitive impairment in elderly medical in-patients. *J R Soc Med*. 1995;88(4):183-184.
341. Louis G. Herrmann, Mont R. Reid. Treatment of peripheral obliterative arterial diseases by rhythmic alteration of environmental pressure. *Archives of Surgery*, 1934; 29 (5): 697-704.
342. Lu V.H. Goldberg I., Lu C.Y. Use of glaucoma medication:state of the science and directions for observational research. *Am.J.Ophthalmol*. 2010; 150 (4):569-574.

343. Luscher T.F., Noll G. The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. The endothelium in cardiovascular disease: pathophysiology, clinical presentation, and pharmacotherapy. Berlin, 1995: 1-24.
344. Luscher T., Tanner F. Endothelial regulation of vascular tone and growth. Am J Hypertension 1993; 6(2): 283-293.
345. Mancia G., Guy De Backer G.D., Dominiczak A., Cifkova R. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology. Eur heart j. 2007; 28: 1462-1536.
346. Manicam C., Julia Staubitz J, Brochhausen C. et al. The gatekeepers in the mouse ophthalmic artery: endothelium-dependent mechanisms of cholinergic Vasodilation. Sci Rep. 2016; 6: 20322
347. Martin J.S. Borges A.R., Beck D.T. Peripheral conduit and resistance artery function are improved following a single, 1-bout of peristaltic pulse external pneumatic compression. Eur J Appl Physiol. 2015; 115 (9): 2019-2029.
348. Mary A., Serre J. Erythrocyte deformability measurements in patients with glaucoma. Glaucoma. 1993; 2: 155-157.
349. Mashida K. Efficacy of pulmonary rehabilitation. Nippon Rinsho 1999; 7(9): 2069-2073. McDonald HP, Gard AX, Haynes RB. Intervention to enhance patient adherence to medication prescription. JAMA. 2001; 288:2868-2879.
350. Mayama C. Calcium channels and their blockers in intraocular pressure and glaucoma. . Eur J Pharmacol. 2014;739: 96-105.
351. McCance K. L., Huether S. E. Pathophysiology the Biologic Basis for Disease in Adults and Children. Fifthedition. Philadelphia: Mosby Elsevier Inc., 2006. 1780 p.
352. McCulloch D., Mitchell R., Ambler J., Tattersall R. Influence of imaginative teaching of diet on compliance and metabolic control in insulin-dependent diabetes. Br Med J (Clin Res Ed). 1983;287(6408): 1858-1861.
353. McKinstry B. Do patients wish to be involved in decision making in the consultation? A cross sectional survey with video vignettes. BMJ. 2000; 321: 867-871.

354. McLaren N. C., Moroi S E. Clinical implications of pharmacogenetics for glaucoma therapeutics. *The Pharmacogenomics Journal*. 2003; 3: 197-201.
355. Melki R., Colomb E., Lefort N. et al. CYP1B1 mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *J Med Genet*. 2004; 41: 647-651.
356. Michelson G., Warntges S., Harazny J., Oehmer S. et al. Effect of NOS inhibition on retinal arterial and capillary circulation in early arterial hypertension. *Retina*. 2006;26:437-444.
357. Mori A., Saito A., Sakamoto K. et al. Stimulation of prostanoid IP and EP(2) receptors dilates retinal arterioles and increases retinal and choroidal blood flow in rats. *Eur J Pharmacol*. 2007; 570: 135-141.
358. Moore J.D., Mason D.A., Green S.A. et al. Racial differences in the frequencies of cardiac beta 1 - adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145A>G and c1165G>C. *Hum Mutat* 1999; 14(3): 271.
359. Nagaya N., Yamamoto H., Uematsu M., et al. Green tea reverses endothelial dysfunction in healthy smokers. *Heart*. 2004; 90(12): 1485-1486.
360. Nicolela M.T., Ferrier S.N., Morrison C.A. Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*.2003;6(44):2565-2572.
361. Nieminen T., Lehtim ki T., M enp J., Ropo A., Uusitalo H.,K h nen M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67(2):237-245.
362. Nieminen T., Uusitalo H., Mäenpää J., Turjanmaa V., Rane A., Lundgren S., Ropo A., Rontu R., Lehtimäki T., Kähönen M.. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1 and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur. J Clin Pharmacol*. 2005;61(11):811-819.
363. Nishinaga M. Comprehensive Geriatric Assessment and Team Intervention. *JMAJ*. – 2007; 50(6): 461-466.
364. Nordstrom B.L., Friedman D.S., Mozaffari E., et al. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol* 2005;140: 598-606.

365. O'Brien C., Butt Z., Ludlam C., Detkova P. Activation of the coagulation cascade in untreated primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1997; 104(4): 725-729.
366. Olthoff C.M., Schouten J.S., van de Borne B.W., Webers C.A. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension. An evidence-based review. *Ophthalmology*. 2005; 112: 953-961.
367. Orme M., Collins S., Dakin H., et al. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26: 511-528.
368. Ortiz de Montellano P.R. Substrate oxidation by cytochrome P450 enzymes /Cytochrome P450. Structure, mechanism, and biochemistry. / edited by Ortiz deMontellano P.R. 4th edition. University of California, San Francisco, San Francisco California USA, 2015. Part I. Ch. 4: 111-176.
369. Osterberg, L. Blaschke T. Adherence to medication. *NEMJ*. 2005; 353: 487-497.
370. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Survey of ophthalmology*. 2006; 51(3): 179-212.
371. Rana M.A. , Mady A.F., Rehman B. A. et al. From eye drops to ICU, a Case report of three side effects of ophthalmic timolol maleate in the same patient. *Medicine. Case Reports in Critical Care*. 2015; article ID 714919.
372. Park J.K., Tripathi R.C., Tripathi B.J. Barlow G.H. Tissue plasminogen activator in the trabecular endothelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987; 28:1341-1345.
373. Patel S., Spaeth G., MD Compliance in Patients Prescribed Eye drops for Glaucoma. *Ohthalmic Surgery*. 1995; 26(3): 234-236.
374. Phillips C.I., Howitt G., Rowlands D. Propranolol as ocular hypotensive agent. *Br J Ophthalmol*. 1967; 51: 222-226.
375. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86(4): 418-423.

376. Promelle V., Daouk J., Bouzerar R. Ocular blood flow and cerebrospinal fluid pressure in glaucoma. *Acta radiologica open*. 2016; 5(2): 2058460115624275.
377. Rau T., Heide R, Bergmann K. et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. *Pharmacogenetics*. 2002; 12 (6): 465-472.
378. Resch H., Garhofer G., Fuchsja ger-Mayrl G. et al. Endothelial dysfunction in glaucoma. *Acta Ophthalmologica*. 2009; 87(1): 4-12.
379. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-onset primary open angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*. 2002; 295(5557): 1077-1079.
380. Ramos R.F. Hoyng J.B., Witte M.H., Stamer W.D. Schlemm's canal endothelia, lymphatic, or blood vasculature? *J Glaucoma*. 2007; 4(16): 391-405.
381. Rifkind J.M. Nagababu E., Dobrosielski D.A. et al. The effect of intermittent pneumatic compression of legs on the levels of nitric oxide related species in blood and on arterial function in the arm. *Nitric Oxide*. 2014; 40: 117-122.
382. Robin A.L., Novack G.D., Covert D.W. et al. Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(4):533-540.
383. Rodriguez J.A., Grau A., Eguinoa E., et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro. *Atherosclerosis*. 2002; 165(1): 33-40.
384. Roughead E.E., Kalisch L.M., Pratt N.L., Killer G., Barnard A., Gilbert A.L. Managing glaucoma in those with co-morbidity: not as easy as it seems. *Ophthalmic Epidemiol*. 2012; 19(2): 74-82.
385. Ruscin J.M., Sunny A. Linnebur Drug-Related Problems in Older Adults. Электронный ресурс: <https://www.merckmanuals.com/professional/geriatrics/drug-therapy-in-older-adults/drug-related-problems-in-older-adults> (дата обращения 12.03.2020)

386. Pratt N.L., Ramsay E.N., Ellett L.M.K. et al. Association between ophthalmic timolol and hospitalisation for bradycardia. *Journal of Ophthalmology*. 2015; article ID 567387.
387. Sabri S., Roberts V.C., Cotton L.T. Prevention of early postoperative deep vein thrombosis by intermittent compression of the leg during surgery. *British Medical Journal*. 1971; 4(5784): 394-396.
388. Salisbury C., Johnson L., Purdy S. et al. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *The British Journal of General Practice*. 2011; 61(582): e12-21.
389. Salzman E.W., McManama G.P., Shapiro A.H. et al. Effect of optimization of hemodynamics on fibrinolytic activity and antithrombotic efficacy of external pneumatic calf compression. *Ann Surg*. 1987; 206(5): 636–641.
390. Sarlos S., Wilkinson-Berka J.L.. The renin-angiotensin system and the developing retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):1069-1077.
391. Schwartz S.G., Higashide T., Brantley M.A.. Pharmacogenomics in Ophthalmology. Chapter from book. *Omics for Personalized Medicine*. 2013:761-772.
392. Schwartz S.G., Puckett B.J., Allen R.C. et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and clinical efficacy of betaxolol hydrochloride in normal volunteers. *Ophthalmology*. 2005; 112(12):2131-2136.
393. Schmetterer L., Polak K. Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2001; 20(6): 823-847.
394. Schwartz G.F. Compliance and persistency in glaucoma follow-up treatment. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2005; 16(2): 114-121.
395. Sekeroglu M.A., Irkec M., Mocan M.C. et al. The association of ocular blood flow with haemorheological parameters in primary open-angle and exfoliative glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2011; 89(5): 429-434.
396. Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L. et al. The association between diurnal variation of optic nerve head topography and intraocular pressure and ocular perfusion pressure in untreated primary open-angle glaucoma. *J. Glaucoma*. 2011;1(20):44–50.

397. Shanafelt T.D, Balch C.M, Bechamps G.J. et al. Burnout and career satisfaction among American surgeons. *Ann Surg.* 2009;250(3):463-471.
398. Sheffield V.C., Stone E.M., Alward W. L. M. et al. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21–31. *Nat Genet.* 1993; 4(1): 47-50.
399. Shore J.H., Fraunfelder F.T., Meyer S.M., Marta B.S. Psychiatric side effects from topical ocular timolol, a beta-adrenergic blocker,” *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 1987; 7(4): 264-267.
400. Sleath B., Robin A.L., Covert D. et al. Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications. *Ophthalmology* 2006;113:431-436.
401. Spear B.B., Chiozzi M.H., Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med.* 2001; 7(5): 201-204.
402. Stewart W.C., Konstas A.G.P., Pfeiffer N. Patient and ophthalmologist attitudes concerning compliance and dosing in glaucoma treatment. *Ocul Pharmacol Ther.* 2004; 20(6): 461-469.
403. Stout A.K., Raphael H.M., Kanterewicz B.I. et al. Glutamate-induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake. *Nat Neurosci.* 1998; 1(5):366-373.
404. Sugiyama T., Moriya S., Oku H., Azuma I. Association of endothelin-1 with normal tension glaucoma: clinical and fundamental studies. *Survey of Ophthalmology.* 1995; 39(1):49-56.
405. Sutherland H.J. Measuring satisfaction with health care. *Soc Sci Med.* 2009; 28(1): 55-58.
406. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: Role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther.* 1998; 23(6): 403-416.
407. Tare M., Parkington H.C., Coleman H.A. EDHF, NO and a prostanoid: hyperpolarization-dependent and -independent relaxation in guinea-pig arteries. *Br J Pharmacol.* 2000; 130(3): 605-618.
408. Taylor S.A., Galbraith S.M., Mills R.P. Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002; 18(5): 401-409.

409. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed. European Glaucoma Society. Savona: PubliComm; 2014:195.
410. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11): 2081-2090.
411. Tobe L.A., Harris A., Hussain R.M. et al. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. *Br J Ophthalmol*. 2014; 305780.
412. Tripathi R.C., Park J.K., Tripathi B.J., Millard C.B. Tissue plasminogen activator in human aqueous humor and its possible therapeutic significance. *Am J Ophthalmol*. 1988;106: 719–722.
413. Tousoulis D., Antoniades C., Bosinakou E., et al. Effects of atorvastatin on reactive hyperemia and inflammatory process in patients with congestive heart failure. *Atherosclerosis*. 2005; 178(2): 359-363.
414. van Dulmen, S., Sluijs, E., van Dijk, L. et al. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*. 2007; 7: 55.
415. Vaupel J.W. Biodemography of human ageing. *Nature*. 2010. 464(7288): 536-542.
416. Vetrugno M., Cicco G., Gigante G., et al. Haemorrheological factors and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2000; 232:33-34.
417. Vinicor F., Cohen S., Mazzuca S. et al. DIABEDS: a randomized trial of the effects of physician and/or patient education on diabetes patient outcomes. *J Chronic Dis*. 1987;40(4):345-356.
418. Volotinen M., Hakkola J., Pelkonen O., et al. Metabolism of Ophthalmic Timolol: New Aspects of an Old Drug. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011; 108(5): 297-303.
419. Wang, Z., Bian, W., Ren, H. et al. Development and application of the Chinese version of the adult strabismus quality of life questionnaire (AS-20): a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 11: 180.

420. Wainreb R, Harris A. Ocular blood flow in glaucoma: the 6th consensus report of the world glaucoma association. Amsterdam, the Netherlands: Kugler Publications, 2009: P.1-159.
421. Watts K., Beye P., Siataricas A. et al. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(10): 1823-1827.
422. Weingarten S.R, Henning J.M, Banamgarav E. et al. Intervention used in disease management programmes for patients with chronic illness – which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ*. 2002; 325: 925-928.
423. Wentz-Hunter K., Ueda J., Yue B. Y. et al. Myocilin is associated with mitochondria in human trabecular meshwork cells. *J Cell Physiol*. 2002; 190(1): 46-53.
424. Widlansky M.E., Duffy S.J., Hamburg N.M., et al. Effects of black tea consumption on plasma catechins and markers of oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease. *Free Radic Biol Med*. 2005; 38(4): 499-506.
425. Wilkinson-Berka J.L., Campbell D.J. (Pro)renin receptor: a treatment target for diabetic retinopathy? *Diabetes*. 2009; 58(7):1485-1487.
426. Wilson M. R., Hertzmark E., Walker A. M. et al. A case-control study of risk factors in open angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 1987; 105(8): 1066-1071.
427. Wise P, Dowlatshahi D, Farrant S, et al. Effect of computer-based learning on diabetes knowledge and control. *Diabetes Care*. 1986; 9(5): 504-508.
428. World Health Organisation: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva:WHO, 2003:230.
429. Wuttke H1, Rau T, Heide R, Bergmann K, Böhm M, Weil J, Werner D, Eschenhagen T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin pharmacol ther*. 2002; 72 (4): 429–437.

430. Xiao Z., Meng Q., Tsai J.C., et al. A novel optineurin genetic mutation associated with open-angle glaucoma in a Chinese family. *Mol Vis.* 2009; 15:1649-1654.
431. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988;6163(332): 411–415.
432. Yang, Y., Wu, K., Yuan, H., and Yu, M. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009; 25(2): 163-171.
433. Yi M., Jianping Han, Shengjie Li, et al. Association between Platelet Parameters and Glaucoma Severity in Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ophthalmol.* 2019;article: 3425023.
434. Yucel, Y., Gupta N. Lymphatic drainage from the eye: A new target for therapy. *Prog Brain Res.* 2015;220:185198.
435. Yorio T., Krishnamoorthy R., Prasanna G. Endothelin: is it a contributor to glaucoma pathophysiology? *Journal of Glaucoma.* 2002; 11(3):259–270.
436. Zaleska MT, Olszewski WL. The effectiveness of intermittent pneumatic compression in therapy of lymphedema of lower limbs: methods of evaluation and results. *Lymphatic Research and Biology.* 2019;17(1): 60-69.
437. Zhao X., Yang C., Tong Y., et al. Identification a novel MYOC gene mutation in a Chinese family with juvenile-onset open angle glaucoma. *Mol Vis.* 2010; 16: 1728-1735.
438. Zheng, W., Dryja, T. P., Wei, Z. et al. Systemic Medication Associations with Presumed Advanced or Uncontrolled Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology,* 2018;125(7): 984-993.
439. Zhu, M., Yu, J., Zhang, J. et al. Evaluating vision-related quality of life in preoperative age-related cataract patients and analyzing its influencing factors in China: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15: 160.

440. Zhu B., Ma Y., Lin S., Zou H. Vision-related quality of life and visual outcomes from cataract surgery in patients with vision-threatening diabetic retinopathy: a prospective observational study. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15(1):175.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Анкета

№п/п	Вопросы	Варианты ответов	
1	Посещаете ли Вы офтальмолога в назначенные даты?	да	нет
2	Является ли офтальмолог основным источником получения информации о заболевании?	да	нет
3	Все вопросы по заболеванию Вы можете задать своему офтальмологу.	да	нет
4	Достаточную ли информацию по заболеванию Вы получаете от своего офтальмолога?	да	нет
5	Считаете ли Вы, что врач прилагает все усилия для лечения Вашего заболевания?	да	нет
6	Ощущаете ли Вы сопереживание со стороны Вашего врача?	да	нет
7	Знаете ли Вы название препарата, который Вы закапываете?	да	нет
8	Закапываете ли Вы гипотензивные капли в день посещения офтальмолога?	да	нет
9	Пропускаете ли Вы закапывание гипотензивного препарата?	да	нет
10	Можете ли Вы самостоятельно или по рекомендации работника аптеки заменить назначенный Вам врачом препарат (нет в наличии, чувство дискомфорта, по совету других пациентов)?	да	нет
10	Считаете ли Вы, что наличие побочных эффектов у препарата не является причиной его отмены?	да	нет
11	Считаете ли Вы снижение зрения/слепоту «угрозой» для Вашего здоровья и жизни?	да	нет
12	Вы активно принимаете участия в обсуждении с врачом Вашего лечения?	да	нет
13	Наличие неприятных ощущений, покраснения глазного яблока после закапывания заставляет Вас отменить закапывание препарата.	да	нет
14	Можете ли Вы по совету близких поменять назначенный Вам препарат?	да	нет
15	Ваши близкие поддерживают Вас в лечении глаукомы?	да	нет
16	Использовали ли Вы самостоятельно другие методы лечения глаукомы?	да	нет

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ОПРОСНИК КРАНЦА

Опросник Кранца - скрининговая шкала, позволяющая оценить стиль поведения пациента при лечении (время заполнения – 1-2 минуты)

Инструкция:

«Согласны Вы или нет с этими утверждениями? Обведите кружочком выбранный ответ»

1. Обычно во время обследования я не задаю врачу или медсестре вопросов о том, что они делают (Верно / Неверно)
2. Лучше самому заботиться о своем здоровье, чем обращаться к врачу, за исключением серьезных заболеваний (Верно / Неверно)
3. Предпочитаю, чтобы врач мне четко говорил, что делать, а не предлагал бы несколько вариантов лечения (Верно / Неверно)
4. Вряд ли нужно заботиться о своем здоровье самому, если для этого есть медицина (Верно / Неверно)
5. Некоторые заболевания нужно уметь лечить самому (Верно / Неверно)
6. Обычно я интересуюсь у врача или медсестры для чего проводятся те или иные процедуры (Верно / Неверно)
7. Почти всегда лучше обращаться к врачу, чем лечиться самому (Верно / Неверно)
8. Когда я болею, то стараюсь побольше думать о своей болезни и ее лечении (Верно / Неверно)
9. Обучение самолечению несет больше вреда, чем пользы (Верно / Неверно)
10. Лучше лечиться у специалиста (Верно / Неверно)
11. В том, что касается здоровья, лучше поменьше полагаться на врачей и побольше на собственные знания (Верно / Неверно)
12. Лучше, если врач мне самому дает выбирать что важно для моего здоровья, а не принимает за меня решения (Верно / Неверно)

Опросник Кранца (стиль поведения при лечении), ключ

Вопросы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Верно	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1
Неверно	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0

0-3 балла – полное доверие к медицине, медицинскому персоналу; недостаточная забота о своем здоровье, пассивность в процессе лечения

4-8 баллов – средняя степень доверия к медицине, необходимая активность в процессе лечения, разумная самостоятельность

9-12 баллов – недоверие к медицине, повышенная критичность, противодействие сотрудничеству с медицинским персоналом