

на правах рукописи

Амбарцумян Карине Грачиковна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ГЛАУКОМЫ**

14.01.07 - глазные болезни

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2017

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно–исследовательский институт глазных болезней».

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат медицинских наук

Еричев Валерий Петрович
Федоров Анатолий Александрович

Официальные оппоненты:

Алексеев Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры офтальмологии

Эскина Эрика Наумовна, доктор медицинских наук, ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры офтальмологии

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ

Защита диссертации состоится 20 марта 2017г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней», по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, кор. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Глаукома – хроническое прогрессирующее заболевание, являющееся одной из основных причин слепоты и слабовидения (Е.С. Либман с соавт., 1998–2004; P.R. Lichter et al., 2001).

Антиглаукомные средства должны быть максимально эффективны, снижая внутриглазное давление до индивидуальной нормы, и безопасны, минимизируя нежелательные явления, влияющие на качество жизни, приверженность лечению и, в конечном итоге, на эффективность предпринимаемых усилий (P. Pisella et al., 2002). Одним из заболеваний, в 45,7–80,1 % случаев сопровождающих первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ) при длительной терапии, является синдром «сухого» глаза (ССГ) (В.В. Бржеский и соавт., 2003; F.W. Fraunfelder, 2006; C. Erb et al., 2008; E.W. Leung et al., 2008; Е.А. Егоров и соавт., 2009). Недостаточно изученными остаются функциональные изменения глазной поверхности (ГП) на момент постановки диагноза глаукомы (Э.В. Бойко и соавт., 2015). Наличие в большинстве глазных гипотензивных капель консерванта бензалкония хлорид (БХ), несмотря на неоспоримые преимущества, вызывает негативные влияния, приводящие к ССГ: усиление испарения и нестабильность слезной пленки (Т. Ishibashi et al., 2003; M.B. Horsley et al., 2009); снижение плотности бокаловидных клеток (БК) конъюнктивы, деструкцию добавочных слезных желез, изменения роговицы с десквамацией, истончением эпителия и имбибицией эозинофилами (С.В. Янченко и соавт., 2008; Т.Н. Сафонова и соавт., 2015; M.K. Arici et al., 2000; J.M. Albietz et al., 2001); иммуно-воспалительный ответ конъюнктивы и роговицы (R. Le Feuvre et al., 2002; P. Pisella et al., 2004; Y. Okada, 2007; A. Pauly et al., 2007; C. Baudouin et al., 2008; M. Dutot et al., 2008).

Существующие на сегодняшний день принятые методы исследования ССГ обладают разной степенью информативности и доступности, что приводит к

вариабельности результатов, не в полном объеме обеспечивающих эффективную оценку морфофункционального состояния ГП. Наиболее объективным методом изучения состояния ГП является морфологическое исследование. В ряде научных работ по воздействию глазных гипотензивных капель, содержащих в качестве консерванта БХ, получены противоречивые результаты о наличии или отсутствии признаков воспалительной инфильтрации конъюнктивы, играющей ключевую роль в развитии послеоперационного воспаления и избыточного рубцевания вновь созданных путей оттока и, как следствие, снижении гипотензивного успеха антиглаукомной операции (M.B. Sherwood et al., 1989; D.E. Williams et al., 1992; D.C. Broadway et al., 1994; O. Baun et al., 1995; F. Vecquet et al., 1998; A. Nenciu et al., 2004; C. Voimer et al., 2013). Неизученной остается морфологическая характеристика конъюнктивы на фоне лечения фиксированной глазной формой аналога простагландинов без консерванта.

В связи с противоречивостью литературных данных относительно отрицательного действия БХ актуальным представляется изучение динамического состояния ГП на фоне гипотензивного лечения, выявление закономерностей данных изменений, обоснование тактики ведения пациентов с глаукомой при появлении или усугублении признаков вторичного ССГ.

Цель настоящей работы — изучение морфофункциональных признаков влияния длительных инстилляций антиглаукомных препаратов на глазную поверхность.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить клинические особенности состояния глазной поверхности у пациентов с впервые выявленной глаукомой и пациентов, не страдающих глаукомой, динамику оцениваемых критериев и морфологическую картину бульбарной конъюнктивы на фоне гипотензивного лечения пациентов с глаукомой.
2. Провести сравнительное изучение частоты синдрома «сухого» глаза у пациентов с впервые выявленной глаукомой и особенности его клинического

течения на фоне терапии препаратами одной фармакологической группы (аналогов простагландинов), отличающихся наличием консерванта БХ.

3. Определить диагностическую значимость офтальмологических методов обследования ССГ у пациентов с впервые выявленной глаукомой и наиболее информативные признаки динамики состояния глазной поверхности под влиянием местной гипотензивной терапии:

3.1. Изучить влияние тафлупроста без консерванта и других препаратов аналогичной фармакологической группы с консервантом на частоту и характер субъективных симптомов при длительной монотерапии больных ПОУГ;

3.2. Изучить динамику клинико-функциональных критериев состояния глазной поверхности при длительной монотерапии препаратами, содержащими и не содержащими консервант, у пациентов с глаукомой.

4. Провести сравнительное морфологическое исследование биоптатов конъюнктивы групп больных глаукомой, получавших длительные инстилляционные аналоги простагландинов, содержавших и не содержавших консерванты, и пациентов без глаукомы с наличием или отсутствием ССГ, сопоставимых по возрасту и соматическому состоянию.

5. С учетом полученных данных сформулировать наиболее рациональный подход, касающийся длительности и безопасности местной гипотензивной терапии глаукомы.

Научная новизна

1. По результатам морфологического исследования установлено влияние местной гипотензивной терапии на бульбарную конъюнктиву. Дана сравнительная характеристика изменений конъюнктивы при ее морфологическом исследовании у пациентов с глаукомой, получавших монотерапию препаратами, отличающихся наличием консерванта, и здоровой по глаукоме популяции.

2. Установлена взаимосвязь между клинической симптоматикой в динамике и морфологическими изменениями конъюнктивы на фоне длительного применения антиглаукомных препаратов.
3. Обоснован дифференцированный подход к тактике безопасного и эффективного ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при различных стадиях синдрома сухого глаза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведена комплексная динамическая оценка состояния глазной поверхности у пациентов с глаукомой с наличием и отсутствием ССГ. Изучены клинико-морфологические особенности изменений бульбарной конъюнктивы на фоне длительного применения антиглаукомных препаратов.

Установлены наиболее информативные клинические признаки ухудшения состояния глазной поверхности под влиянием местного гипотензивного лечения, важные в том числе для прогностической оценки послеоперационного состояния вновь созданных путей оттока.

Разработан алгоритм дифференцированного подхода к гипотензивному лечению в зависимости от субъективного и объективного статуса глазной поверхности, обеспечивающий терапевтический эффект и максимальную безопасность.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой диссертации является применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне открытого проспективного рандомизированного сравнительного контролируемого исследования с использованием клинических, гистологических и аналитических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Бесконсервантный антиглаукомный препарат создает условия для сохранения относительно бóльшего количества бокаловидных клеток по сравнению с контролем.

2. Длительное применение не содержащего консервант препарата не вызывает значимых изменений оцениваемых параметров глазной поверхности, не вызывает появления или усиление признаков синдрома сухого глаза.
3. Монотерапия глаукомы содержащим консервант препаратом приводит к значительным негативным изменениям морфологического состояния бульбарной конъюнктивы по сравнению с контролем.
4. Снижение базальной секреции является наиболее чувствительным критерием оценки состояния глазной поверхности для выработки алгоритма дальнейшего лечения.

Внедрение результатов работы

Комплексное обследование глазной поверхности пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой на наличие синдрома сухого глаза, тактика ведения пациентов с сочетанной патологией (ПОУГ и ССГ) и прогностическая оценка динамического состояния глазной поверхности на фоне гипотензивного лечения внедрены в практику глаукомного отделения глазной клиники «Канакер–Зейтун» (г. Ереван, Республика Армения) и в учебный процесс на кафедре офтальмологии ЕрГМУ им. М. Гераци (г. Ереван, Республика Армения).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, 3 из них — в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании общества офтальмологов Армении (Ереван, Республика Армения, 2011), на Международной офтальмологической конференции «ТЮС–2012» (Тбилиси, Грузия, 2012); на офтальмологической конференции «Невские горизонты» (Санкт-Петербург, 2014); на конференции, посвященной Всемирному Дню борьбы с глаукомой (Краснодар, 2015); на VIII Российском общенациональном

офтальмологическом форуме (Москва, 2015); на VII Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии (Екатеринбург, 2015).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в подготовке и проведении всех исследований, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы. Вся обработка и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 63 рисунками и 8 таблицами. Библиографический указатель содержит 170 источников (26 отечественных и 144 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клиническая часть исследования основана на анализе данных 99 пациентов (99 глаз), разделенных на 3 группы. Пациентам I (34 больных 34 глаз) и II (35 больных, 35 глаз) с впервые выявленной ПОУГ в возрасте от 35 до 86 лет (в среднем 63,1 лет) впервые назначена монотерапия одним из препаратов фармакологической группы аналогов простагландинов. Выбор терапии зависел от того, в какую группу исследования (I или II) был включен больной (путем рандомизации). Пациентам I группы были назначены инстилляциии препарата тафлупрост 0,0015 % в одноразовых тубиках-капельницах по 0,3 мл, 1 раз вечером. Пациенты II группы получали инстилляциии одного из препаратов той же фармакологической группы, содержащих в своем составе консервант (0,005 % раствор латанопроста с 0,02 % бензалкония хлорида или 0,004 % раствор травопроста с 0,015 % бензалкония хлорида). В ходе исследования пациенты I и II групп не получали каких-либо других инстилляций (в том числе

слезозаменителей). Длительность наблюдения составила в среднем 135 дней, минимальная — 90 дней, максимальная — 244 дня. Для сравнительной оценки полученных показателей проведено исследование состояния ГП пациентов контрольной (III) группы, сформированной из 30 пациентов (30 глаз) с возрастной катарактой, не получавших ранее инстилляционных препаратов. Средний возраст обследуемых составил 67,3 лет (от 48 до 89 лет).

Во второй части работы с целью изучения морфологических изменений конъюнктивальной ткани глаукомных глаз в ответ на терапию консервант-содержащими и бесконсервантными антиглаукомными препаратами проведен анализ биоптатов конъюнктивы, взятых во время планового хирургического вмешательства по поводу катаракты или глаукомы в первых двух группах (13 и 10 пациентов I и II групп, соответственно), а также сравнение полученных данных с биоптатами конъюнктивы больных без глаукомы, оперированных по поводу возрастной катаракты (7 пациентов).

Критериями исключения из исследования (для всех групп пациентов) являлись: острые воспалительные заболевания конъюнктивы в течение последних 3-х месяцев; выраженный хронический блефароконъюнктивит; дистрофические заболевания роговицы; наличие в анамнезе острых и хронических кератитов и увеитов любой этиологии; офтальмологические хирургические вмешательства (в том числе лазерные), травма глаза в течение последних 6-и месяцев; длительные инстилляции каких-либо глазных капель.

Всем пациентам проведен диагностический комплекс офтальмологических обследований, включавший в себя стандартные (визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, статическая или кинетическая периметрия, тонометрия по Маклакову, гониоскопия, оптическая когерентная томография) и специальные (определение ВРСП, степени выраженности LIPCOF, интенсивности витального окрашивания ГП бенгальским розовым, теста Ширмера 1 с анестезией, степени гиперемии по шкале Эфрона, субъективной оценки жалоб при ССГ по опроснику OSDI) методы. На основании результатов тестов состояния ГП

определялась клиническая стадия ССГ по классификации Н. Brewitt et al. (1997). Статистическую обработку данных проводили с применением методов параметрической и непараметрической статистики с использованием программного пакета Statistica 6.0, StatSoft, Inc. В большинстве случаев за основной метод обработки данных была взята описательная статистика. Получение собственных данных по возрастной изменчивости ГП не входило в задачи исследования. Однако из-за необходимости увеличения надежности сравнения измеряемых параметров мы использовали статистические данные крупных репрезентативных исследований ГП лиц здоровой по глаукоме популяции. Для того чтобы убедиться в сходности результатов этих работ, они были заверены собственными измерениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты клинических исследований

Анализ полученных результатов показал, что у больных с впервые выявленной и ранее не леченой глаукомой ССГ встречался чаще, чем в группе пациентов, не страдавших глаукомой (72,5 и 43,3 %, соответственно). Детальное изучение данных обнаружило, что частота встречаемости выраженных стадий ССГ (2А и 2В) у пациентов с глаукомой возросла более чем в два раза по сравнению с контролем (52,2 против 23,3 %), достигнув максимальной разницы у лиц моложе 70 лет (75,0 против 0,0 %). При сравнении собственных данных с репрезентативными исследованиями здоровой популяции, сопоставимой по возрасту и полу, максимальные различия в результатах также были получены в возрасте до 70 лет. Это можно объяснить вероятным влиянием глаукомного процесса на ткани ГП или возможной общностью некоторых патогенетических звеньев возникновения ПОУГ и ССГ.

У пациентов с впервые выявленной глаукомой при оценке субъективной картины ГП нами установлена диссоциация значений показателя OSDI и объективных параметров: в начале исследования результаты индекса были выше возрастной нормы (в среднем 22,45 и 10,43 баллов, соответственно), а у 60 %

опрошенных превышали имеющуюся клиническую стадию ксероза (рис. 1). Кроме того, независимо от наличия ССГ, в конце исследования на фоне гипотензивной терапии OSDI снизился статистически значимо в обеих группах без межгрупповой разницы ($p=0,696$; критерий Манна-Уитни): в I и II группах

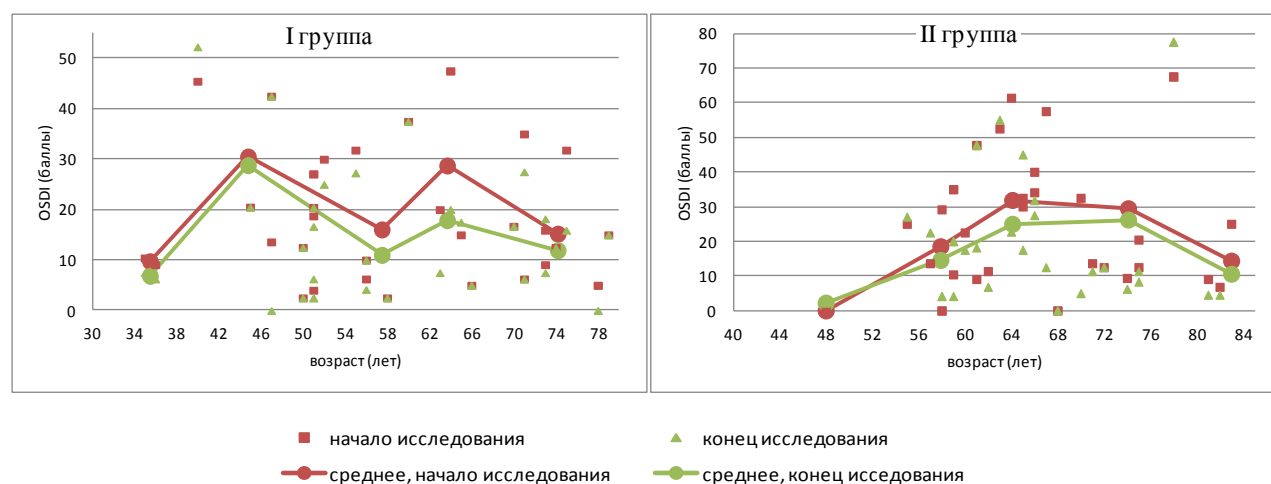


Рис. 1. Динамика субъективных признаков ССГ по OSDI (в баллах) у пациентов с глаукомой на фоне гипотензивного лечения

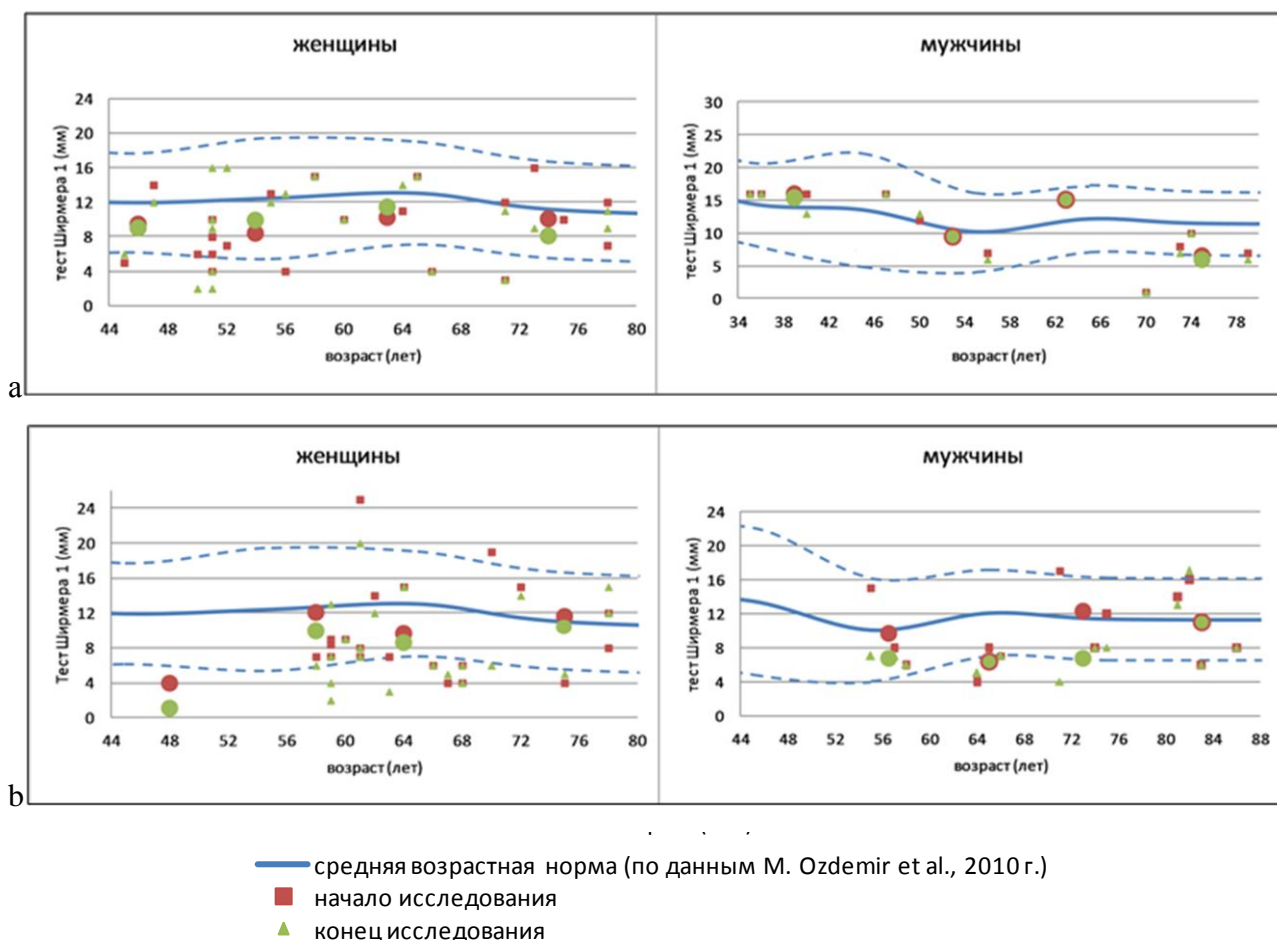
— на 25,9 % ($p=0,002$; критерий Вилкоксона) и 18,8 % ($p=0,046$; критерий Вилкоксона), соответственно. Вследствие этого итоговые данные приблизились к нормальному распределению OSDI в здоровой популяции. Однако во II группе получен пограничный уровень значимости, что можно расценивать как результат субъективно худшей переносимости пациентами консервант-содержащих препаратов. В целом, полученные данные свидетельствуют о неспецифичном изменении показателя OSDI на фоне гипотензивного лечения, что дает основание считать OSDI достаточно субъективным критерием, на который влияет психо-эмоциональный фон пациента в конкретный момент времени и слабо отражает специфические изменения и объективную картину состояния ГП пациентов, страдающих глаукомой.

В ходе нашего исследования мы не обнаружили статистически значимых различий в ВРСРП между лицами контрольной группы и больными глаукомой

($p=0,73$; критерий Манна-Уитни), как и динамического ухудшения данного показателя у пациентов с глаукомой, получавших различную местную терапию ($p=0,16$; критерий Манна-Уитни). Однако во II группе выявлены более частые случаи сочетанных изменений этого и других оцениваемых критериев, ставшие причиной прогрессирования ССГ в 5,7 %. Сравнение динамики ВРСП по отклонению от возрастной нормы (по дельте ВРСП), проведенное с целью нивелирования влияния возраста и пола и исключения усреднения результатов, обнаружило, что разброс полученных нами данных входил в 95 %-й доверительный интервал. Это позволило предположить минимальную отрицательную ответную реакцию данного параметра на проводимое лечение, а в целом — о близком, сравнимом воздействии на ВРСП монотерапии препаратами, содержащими и не содержащими консервант.

Интенсивность LIPCOF и окрашивания ГП бенгальским розовым у пациентов с впервые выявленной глаукомой не отличалась специфичностью и коррелировала с другими параметрами ГП и стадией ССГ. Однако найдена несколько бóльшая отрицательная динамика на фоне лечения содержащими консервант препаратами, несмотря на отсутствие статистически значимой межгрупповой разницы. Так, во II группе все 14,3 % случаев увеличения количества складок конъюнктивы на 1 степень сочетались с ухудшением двух и более других параметров, а в 60 % случаев из них — с появлением бульбарной гиперемии. Поэтому изменение степени LIPCOF и интенсивности окрашивания ГП на фоне лечения, независимо от исходных значений, может служить косвенным признаком отрицательного токсического воздействия проводимой терапии и указывать на необходимость ее корректировки.

Наибольшее внимания заслуживает динамика показателей теста Ширмера 1 (рис. 2). Нами были отмечены более низкие величины слезопродукции у пациентов с впервые выявленной глаукомой, не получавших ранее местного медикаментозного лечения, по сравнению с лицами здоровой по глаукоме популяции (в среднем 9,8 и 12,7 мм, соответственно, $p<0,05$; критерий



Примечание: кружками отмечены средние значения в каждом возрастном сегменте

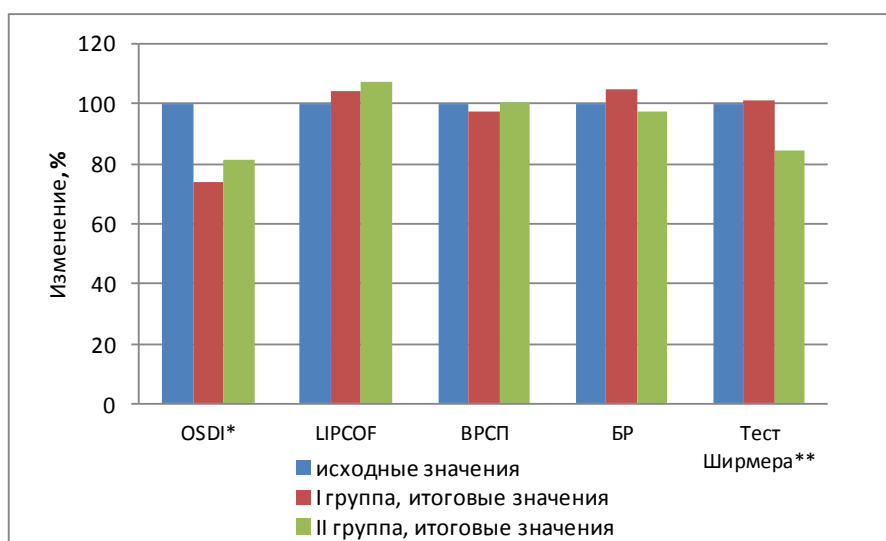
Рис. 2. Динамика показателей теста Ширмера 1 на фоне лечения по сравнению со средней возрастной нормой в I группе (а) и во II группе (б)

Манна-Уитни). Дальнейшее статистически значимое снижение данного показателя в ходе проведенного исследования наблюдалось в группе пациентов, применявших содержавшие консервант препараты ($p=0,03$; критерий Вилкоксона). Для уточнения полученных значений нами было проведено изучение динамики дельты теста Ширмера 1, показавшее бóльшую отрицательную динамику у пациентов до 60 лет.

Следует отметить, что в нашем исследовании были выявлены статистически сопоставимые уровни конъюнктивальной гиперемии средней и значительной степени (3 и 4 балла по шкале Эфрона) в обеих группах пациентов с глаукомой: в I и II группах — в 5,9 и 17,1 % случаев, соответственно ($p=0,42$; критерий

Манна-Уитни). В 12,5 % всех зафиксированных случаев гиперемия оказалась изолированным признаком, а в 50,0 % случаев сочеталась с парадоксальным уменьшением жалоб по опроснику OSDI. Это обстоятельство, а также отсутствие связи с усилением интенсивности окрашивания ГП (выявленного лишь в 1 случае гиперемии) может указывать на то, что гиперемия не является результатом прямого поверхностного раздражающего влияния препаратов. Данный вывод подкрепляется тем, что гиперемия больше ассоциировалась со снижением теста Ширмера 1 (в 62,5 %) и с увеличением конъюнктивальных складок (в 37,5 %).

В целом нами не выявлено быстрой реакции ГП на такие внешние раздражающие факторы, как воздействие глазных капель (рис. 3). По нашему



Примечание:

* – внутригрупповая разница в обеих группах статистически значима, $p < 0,05$

** – внутригрупповая разница во II группе статистически значима, $p < 0,05$

Рис. 3. Итоговая динамика клинических критериев состояния тканей глазной поверхности в обеих группах пациентов, страдавших глаукомой

мнению, данный ответ растянут во времени и не может быть адекватно оценен в рамках непродолжительного исследования. Но полученные нами данные позволяют предположить многостороннее, комплексное негативное влияние на

конъюнктиву содержащих консервант препаратов, что, усугубляясь, со временем может привести к более выраженным изменениям, поддающимся клиническим методам оценки. В случае с бесконсервантной монотерапией имелось клинически менее выраженное отрицательное и, следовательно, более безопасное воздействие в отношении ксероза глазной поверхности.

Результаты морфологических исследований

С целью подтверждения прогностической значимости полученных данных и поиска зависимости клинико-функционального и морфологического состояния конъюнктивы и ГП в целом было проведено гистологическое исследование биоптатов конъюнктивы пациентов, выявившее значительные межгрупповые различия. Инволюционная динамика конъюнктивальных изменений у пациентов контрольной (III) группы (*рис. 4*) без сопутствующей патологии ГП проявлялась прогрессирующим уменьшением

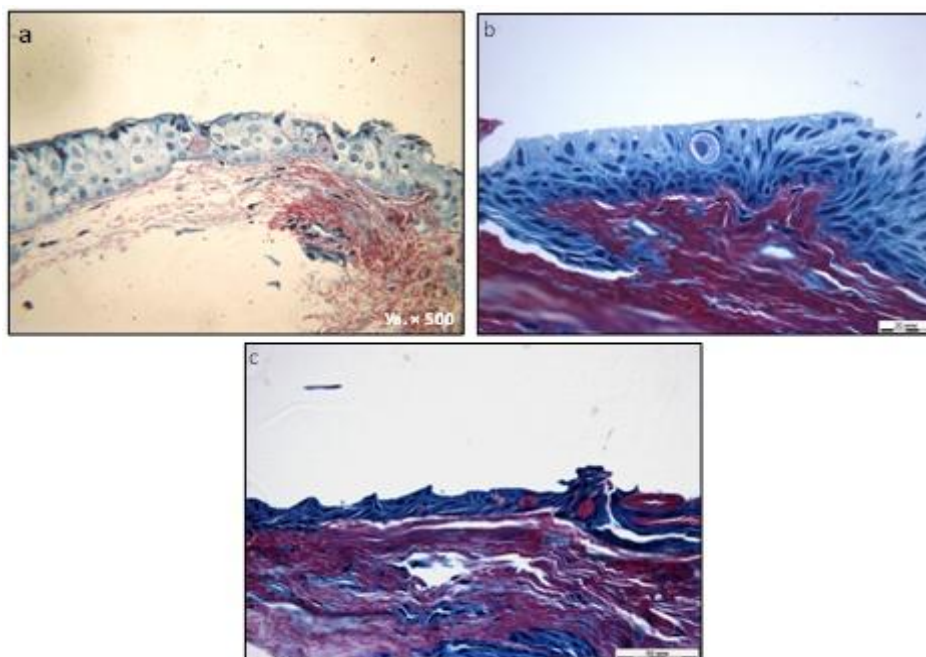


Рис. 4. Морфологическая картина конъюнктивы в группе контроля без признаков ССГ (а), с ССГ 2А (b) и с ССГ 2В (с)

количества БК и/или изменением их внутриклеточной структуры, различной степенью истончения и десквамации эпителия, появлением признаков апоптоза, уплотнением и фиброзированием собственно конъюнктивы, уменьшением и частичным тромбированием капилляров стромы и др. Подобные морфологические изменения становились более выраженными при усилении признаков ССГ.

Нами впервые была описана гистологическая картина конъюнктивальных изменений под воздействием длительных инстилляций тафлупроста без консерванта (у пациентов I группы). В доступной литературе мы не нашли аналогичных исследований. Морфологические характеристики представленных препаратов значительно отличались как от возрастной нормы вне патологического фона (без признаков заболевания ГП), так при наличии ССГ, и эти различия были существенными (рис. 5). Изменения в основном касались

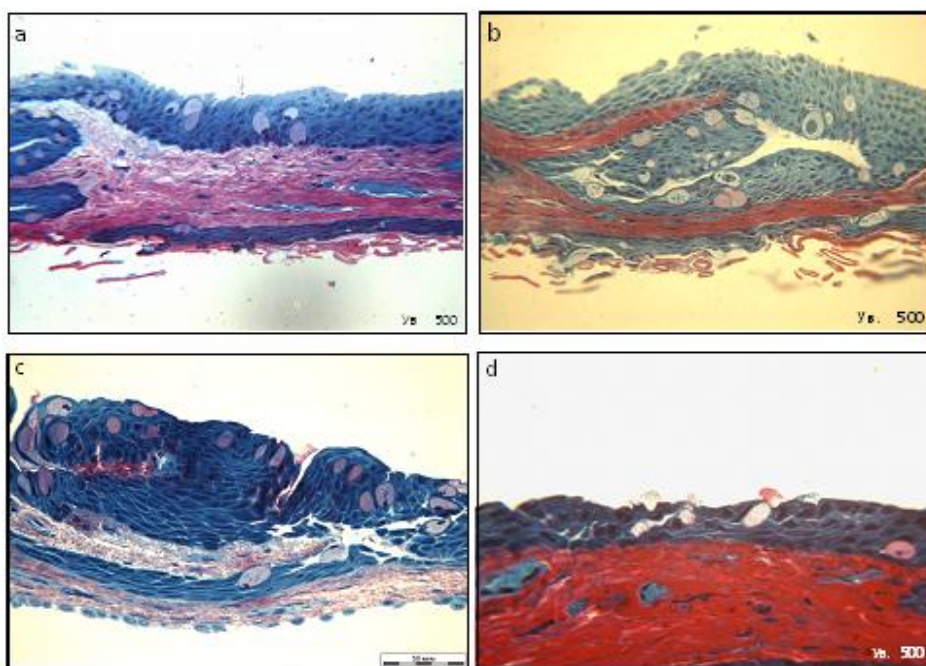


Рис. 5. Морфологическая картина конъюнктивы в группе больных глаукомой, получавших не содержащий консервант препарат, без признаков ССГ (а), с ССГ 1 (b), с ССГ 2А (c) и с ССГ 2В (d)

эпителиального слоя, что проявлялось значительно бóльшим количеством БК, наличием различной степени их дифференцировки, образованием внутриэпителиальных кистовидных образований (как результат слияния нескольких БК), неравномерной гиперплазией эпителиальных клеток с формированием крипт. Возможно, с одной стороны, отсутствие консерванта способствовало поддержанию стабильных межклеточных связей, с другой стороны, бóльшая плотность БК (т.е. более эффективная lubricация) замедляло процессы кератинизации и десквамации. При этом признаков воспаления с клеточной реакцией ни в одном из препаратов выявлено не было.

Гистологический материал, полученный от пациентов II группы под воздействием содержащих консервант гипотензивных препаратов, значительно отличался от вышеописанных наличием признаков дисплазии (*рис. 6*). По нашим данным, длительные инстилляциии препаратов, содержащих БХ, приводят к нарушению дифференцировки и рядности эпителиоцитов, их полиморфизму, увеличению ядерно-цитоплазматического соотношения, снижению регенераторных процессов, включая формирование БК, очаговой десквамации. В большинстве препаратов нами было выявлено чередование участков гипотрофии конъюнктивального эпителия и областей его гипертрофии (иногда на значительной площади) с увеличением количества клеточных слоев (заместительная гиперплазия) и неравномерным распределением БК. Нередко наблюдались признаки плоскоклеточной трансформации и выраженная десквамация эпителиальных клеток за счет ослабленных межклеточных связей. Бокаловидные клетки местами на значительном протяжении отсутствовали. Часто эпителиальным изменениям сопутствовали уплотнение стромы, сужение капилляров и расширение магистральных артериальных сосудов среднего калибра, реже — единичные периваскулярно расположенные тучные клетки. Хотя описанные признаки частично согласовались с полученными функциональными данными, в целом они были более выраженными как

относительно возрастной нормы, так и в сравнении с клиническим состоянием ГП в каждом конкретном случае, превосходя и опережая стадию ССГ. Выявленные признаки дисплазии и хронического воспалительного процесса были расценены нами как замедленное токсическое воздействие проводимой местной гипотензивной терапии с консервантами на ГП, в частности, на конъюнктивальную ткань. Это может оказаться одним из решающих факторов в развитии послеоперационного воспаления и дальнейшего рубцевания вновь созданных путей оттока и, как следствие, отрицательного исхода оперативного вмешательства.

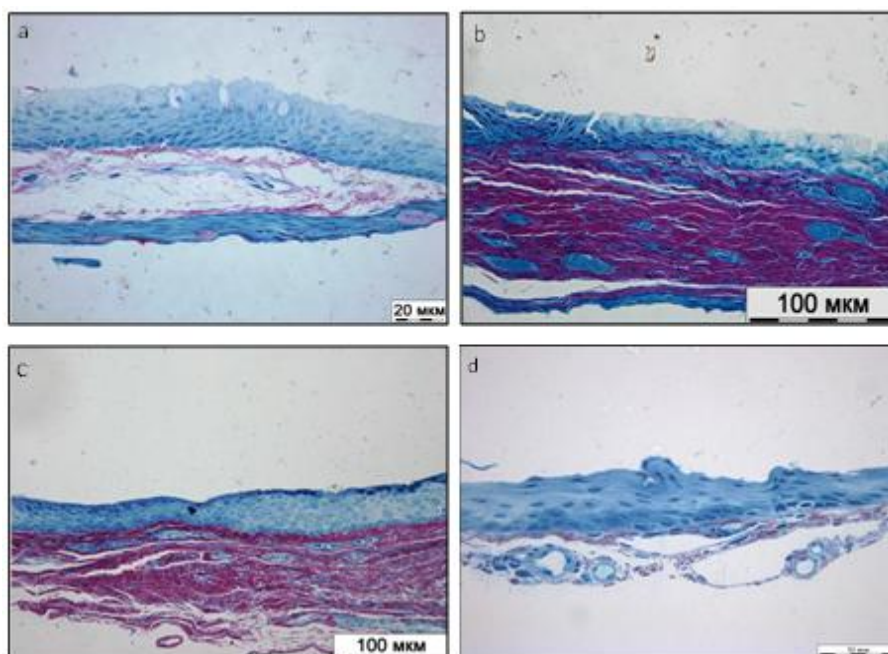


Рис. 6. Морфологическая картина конъюнктивы в группе больных глаукомой, получавших содержащий консервант препарат, без признаков ССГ (а), с ССГ 1 (b), с ССГ 2А (с и d)

ВЫВОДЫ

1. Проведено комплексное обследование 99 пациентов с глаукомой и группы контроля. С целью выявления морфофункциональных признаков влияния инстилляционной терапии изучены: клинические особенности состояния

глазной поверхности у пациентов с впервые выявленной глаукомой и не страдающих глаукомой; динамика оцениваемых критериев и морфологическая картина бульбарной конъюнктивы на фоне гипотензивного лечения.

2. Найдена бóльшая встречаемость выраженных стадий ССГ (2А и 2В) у пациентов с впервые выявленной глаукомой по сравнению с контролем (52,2 и 23,3 %, соответственно), что может быть связано с вероятным влиянием самого глаукомного процесса и необходимостью терапии или возможной общностью некоторых патогенетических звеньев.
3. Определена диагностическая значимость специальных офтальмологических методов обследования ССГ, использованных для выявления влияния гипотензивного лечения препаратами одной фармакологической группы (аналогов простагландинов), отличающихся наличием консерванта БХ, у пациентов с глаукомой. Обнаружены наиболее информативные признаки ухудшения состояния глазной поверхности под влиянием местного гипотензивного лечения.

3.1. Установлена диссоциация субъективной оценки состояния ГП (по опроснику OSDI) и объективных критериев ССГ у пациентов с глаукомой. Значительное снижение субъективных признаков ССГ (в I группе — на 25,89 %, $p < 0,01$; во II группе — на 18,79 %, $p < 0,05$) при отсутствии клинического улучшения свидетельствует о неспецифичности изменений показателя OSDI на фоне гипотензивного лечения.

3.2. Обнаружено относительное увеличение таких показателей, как LIPCOF (на 1 степень у 5,9 и 14,3 % пациентов I и II групп, соответственно, $p > 0,05$) и интенсивность окрашивания ГП витальными красителями (в среднем на 1,7 баллов у 17,6 и 14,3 % пациентов I и II групп, соответственно, $p > 0,05$). Их отрицательная динамика свидетельствует о дальнейшем усугублении

состояния ГП в случае продолжения лечения содержащими консервант препаратами.

3.3. Подтверждена диагностическая информативность количественного показателя базальной секреции для оценки безопасности лечебных мероприятий. Отмечена четкая тенденция к снижению показателей слезопродукции на фоне терапии консервант-содержащим препаратом по сравнению с бесконсервантным лечением (снижение на 15,46 % ($p < 0,05$) против повышения на 1,0 % ($p > 0,05$)).

4. Дана сравнительная морфологическая характеристика состояния конъюнктивы в 3-х сопоставимых по возрасту и соматическому состоянию группах: у больных ПОУГ, получавших бесконсервантную или консервант-содержавшую монотерапию (I и II группы), и у пациентов без глаукомы с наличием или отсутствием ССГ (III группа).

4.1. Отмечены особенности морфологических изменений конъюнктивы инволюционного характера на фоне ССГ и ПОУГ различных стадий и длительности инстилляций гипотензивных препаратов, содержащих и не содержащих консерванты.

4.2. Достоверно доказано влияние препаратов, не содержащих консервант, на эпителий конъюнктивы: неравномерная по протяжению его гиперплазия с образованием крипт, бóльшая плотность БК на разной стадии их дифференцировки. Появление и локальная гиперплазия БК отражают процессы восстановления и дифференцировки эпителия конъюнктивы, стабилизации межклеточных связей, уменьшая такие проявления ССГ, как кератинизация и десквамация. Воспалительная реакция при этом, как правило, отсутствовала.

4.3. Подтверждено цитотоксическое влияние консерванта, входящего в состав глазных капель, на бульбарную конъюнктиву. Морфологически оно заключалось в индуцировании различных проявлений дисплазии эпителия:

полиморфизме и нарушении рядности эпителиоцитов, значительном снижении количества БК, чередовании участков гипотрофии и гиперплазии эпителия, явлениях кератинизации и повышенной десквамации клеток поверхностного слоя в результате ослабления межклеточных связей. Морфологическая картина обычно опережала клинические проявления состояния глазной поверхности.

5. На основании комплексного клинико-морфологического исследования обоснован дифференцированный подход к выбору безопасного и эффективного лекарственного средства для гипотензивной терапии пациентов первичной открытоугольной глаукомой в сочетании с синдромом «сухого» глаза. В случаях клинически значимого проявления последнего предпочтительной является бесконсервантная терапия или хирургическое лечение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенного нами комплексного клинико-морфологического анализа особенностей ГП у пациентов с глаукомой на фоне длительного воздействия гипотензивных препаратов можно сформулировать следующие рекомендации практикующим врачам:

1. Пациентам с глаукомой следует проводить комплексное офтальмологическое обследование. Для выявления признаков ССГ помимо стандартных методик оно должно включать в себя объективную оценку состояния ГП, такие как ВРСР, LIPCOF, окрашивание ГП витальными красителями, тест Ширмера 1.
2. При наличии выраженных стадий ксероза (ССГ 2А и 2Б), определяемых клиническими методами, у пациентов с впервые выявленной глаукомой предпочтение следует отдавать стартовой монотерапии не содержащим консервант препаратом группы аналогов простагландинов, обладающим достаточным гипотензивным эффектом, но лишенным отрицательных побочных влияний на ГП.

3. Появление бульбарной гиперемии, значительное снижение слезопродукции или усиление конъюнктивальных складок на фоне консервант-содержащего гипотензивного лечения могут указывать на усугубление ксеротических изменений, уменьшить которые возможно благодаря коррекции терапии и переводу на инстилляцию бесконсервантного препарата.
4. У пациентов с наличием ССГ и большой вероятностью дальнейшего хирургического антиглаукомного лечения (далекозашедшая стадия глаукомы, нестабилизированные зрительные функции и т.д.) с целью снижения воспалительной реакции и рубцовых процессов целесообразно назначение препарата, не содержащего в своем составе консервант.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г. Консерванты и вторичный синдром сухого глаза при длительной местной медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы // **Глаукома**. – 2011. – № 2. – С. 59–66.
2. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г. Особенности гипотензивной терапии больных глаукомой препаратами, не содержащими консервантов // **Практическая медицина**. – 2012. – № 4 (59). – Т. 1. – С. 194–196.
3. Амбарцумян К.Г. Переносимость препарата тафлупрост без консерванта больными с ранее не леченой глаукомой // Сборник научных трудов Международной офтальмологической конференции ТЮС 2012. – Тбилиси, 2012. – С. 23.
4. Амбарцумян К.Г. Сравнительная эффективность простагландинов в монотерапии первичной открытоугольной глаукомы // Сборник научных трудов XIII Всероссийской школы офтальмолога. – Москва, 2014. – С. 13–16.
5. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г., Федоров А.А. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме // **Национальный журнал Глаукома**. – 2014. – № 4. – Т. 13. – С. 13–22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БК – бокаловидная клетка	ДЗН – диск зрительного нерва
БР – бенгальский розовый	ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома
БХ – бензалкония хлорид	ССГ – синдром сухого глаза
ВГД – внутриглазное давление	LIPCOF – lid-parallel conjunctival folds
ВРСП – время разрыва слезной пленки	OSDI – ocular surface disease index
ГП – глазная поверхность	