

на правах рукописи

Цзинь Дань

**Морфо-функциональные критерии в оценке эффективности
нейропротекторной терапии при глаукомной оптической нейропатии**

14.01.07 - глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

М о с к в а – 2016

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Еричев Валерий Петрович

Официальные оппоненты:

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», заведующий офтальмологическим отделением.

Ловпаче Джамиля Нурийдinovна, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, старший научный сотрудник отделения глаукомы.

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

Защита состоится «15» февраля 2016 г. 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, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 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 разослан « _____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень её разработанности

В связи с большой распространенностью глаукомы в мире вопросы патогенеза этого заболевания и механизмов, приводящих к нарушению зрительных функций и развитию глаукомной атрофии зрительного нерва, продолжают оставаться актуальными и составляют основу для многочисленных исследований. Теория мультифакторности первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на сегодняшний день является ведущей при изучении ее патогенеза (Naught S.S., 1986; Волков В.В., 2001; Нестеров А.П., 2010).

Оптическая нейропатия – понятие собирательное, объединяющее несколько заболеваний, при которых страдают волокна зрительного нерва от сетчатки до головного мозга (Kritzinger E.E., 1987). С учетом этиологических моментов механизм ее развития различен.

Этиологическая классификация оптической нейропатии может быть представлена следующим образом: компрессионная; ишемическая; глаукомная; воспалительная; гипербарическая; травматическая; радиационная; метаболическая; врожденная.

В основе развития патологического процесса оптической нейропатии любого типа лежат ишемия и гипоксия нервных волокон с ослаблением антиоксидантной активности, которым могут предшествовать нарушение кровообращения, компрессия нервных волокон зрительного нерва, блокада аксонального транспорта, интоксикация, активизация перекисных процессов и нейротоксических реакций. Однако степень интенсивности этих механизмов, место их приложения и последовательность появления различны в зависимости от основного патологического процесса. При первичной глаукоме главными пусковыми факторами развития оптической нейропатии служат повышение офтальмотонуса и/или снижение ликворного давления в ретробульбарном отделе зрительного нерва. Это приводит к деформации опорных структур (особенно решетчатой пластинки склеры) с последующим ущемлением пучков нервных волокон в деформированных канальцах решетчатой пластинки склеры и/или гипоксия головки зрительного нерва.

Офтальмологам хорошо известно, что даже при достижении стойкой компенсации ВГД медикаментозным или хирургическим путем у каждого

пятого пациента продолжается ухудшение зрительных функций (Chen T., 1997). И немалую в этом роль играют такие факторы риска, как артериальная гипотензия, низкое перфузионное давление, вазоспастический синдром, сахарный диабет, миопия (Flammer J., 2002, 2003). Все это заставляет серьезно отнестись к необходимости проведения нейропротекторной терапии с целью стабилизации глаукомного процесса и создания условий для сохранения зрительных функций.

Между тем хорошо известны и трудности, с которыми сталкиваются офтальмологи, принимая решение о проведении нейропротекторной терапии (Osborn N., 2004). Во-первых, необходимо воздействовать на пораженные, но еще сохранившие свое нормальное морфологическое и, отчасти, функциональное состояние структуры. Адресная доставка очень важна так же, как и ее своевременность. Во-вторых, заимствованные из неврологической практики и применяемые в офтальмологии препараты нередко обладают большим числом нежелательных явлений. А с учетом пожилого возраста глаукомных пациентов, как правило, обремененных сопутствующей системной патологией, это приобретает особое значение. В-третьих, глутаматные NMDA рецепторы широко представлены в центральной нервной системе, и непродуманное применение соответствующих препаратов повышает вероятность угнетения физиологических функций мозга. И, наконец, в-четвертых, оценка эффективности проводимой нейропротекторной терапии представляет собой, зачастую, непростую задачу, в силу отсутствия абсолютно достоверных критериев по ряду структурно-функциональных показателей.

Внедрение в офтальмологическую практику усовершенствованных высокотехнологичных приборов, позволяющих выявить на самых ранних стадиях имеющиеся структурные и функциональные нарушения в зрительном нерве, а также рациональный научный подход в интерпретации и сопоставлении полученных данных создают уникальные возможности не только в диагностике оптической нейропатии, мониторинговании основных ее проявлений, но и позволяют достоверно оценивать эффективность проводимого пациентам лечения. В связи с этим остается актуальным вопрос о разработке новых методических подходов и выработке четких диагностических сопоставимых друг с другом критериев для оценки морфо-функциональных изменений в зрительном нерве при глаукоме на современном техническом уровне. Это,

безусловно, важно для определения тактики лечения и мониторингования пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Цель исследования: с помощью клинической модели нейропротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии на фоне биомеханической компенсации ВГД выявить дополнительные морфологические и функциональные критерии стабилизации глаукомы и оценить их диагностическую значимость.

Задачи исследования:

1. Разработать диагностические критерии компенсации ВГД на основании исследования с помощью двунаправленной пневмоапланации роговицы.

2. Провести клиническое исследование у пациентов с ПОУГ с целью выявления взаимоотношения морфологических и функциональных признаков оптической нейропатии на основании результатов статической периметрии, конфокальной лазерной офтальмоскопии, ЗВКП, ультразвукового дуплексного сканирования экстраокулярных сосудов.

3. Оценить изменения периметрических индексов и ЗВКП на фоне терапии ноотропными средствами.

4. Изучить стереопараметры ДЗН, светочувствительность сетчатки и динамические характеристики экстраокулярного кровотока до и после применения холиномиметиков центрального действия в комплексном лечении пациентов с ГОН.

5. Выявить взаимосвязь в изменении структурных и функциональных показателей на фоне нейропротекторного лечения по данным основных и дополнительных методов исследования.

Научная новизна

1. На основании исследования биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза с помощью двунаправленной пневмоапланации роговицы предложен коэффициент, характеризующий компенсацию внутриглазного давления.

2. Проведено исследование нейропротекторной эффективности препаратов с контролем нормализации офтальмотонуса по результатам измерения роговично-компенсированного ВГД и коэффициента «биомеханической» компенсации.

3. Исследовано состояние периферической части зрительного анализатора до и после нейропротекторной терапии с помощью современных методов контроля, направленных на оценку структуры и функции.

4. Выявлены дополнительные объективные критерии оценки стабилизации глаукомной оптической нейропатии в сравнении с широко распространенными методами, которые могут быть полезны при выраженном снижении зрительных функций и непрозрачности оптических сред глаза.

5. Оценена нейропротекторная эффективность современных препаратов в адекватных дозировках с соблюдением продолжительности курса лечения при глаукомной оптической нейропатии.

Теоретическая и практическая значимость

1. Предложенный коэффициент «биомеханической» компенсации ВГД является новым методом прогноза прогрессирования глаукомной оптической нейропатии.

2. Применение метода зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП) и исследования динамических характеристик экстраокулярного кровотока позволяет повысить качество мониторинга глаукомы и расширить контингент обследуемых пациентов.

3. Выявлено, что препараты ноопепт и глиатилин в адекватных дозировках с соблюдением продолжительности курса лечения являются эффективными в профилактике прогрессирования глаукомной оптической нейропатии.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Диссертация выполнена в соответствии с принципами научного исследования. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза является специфичным критерием компенсации внутриглазного давления у пациентов с глаукомой.

2. Нейропротекторная терапия препаратами ноопепт и глиатилин в адекватной дозировке обеспечивает стабилизацию глаукомной оптической нейропатии при нормализованном роговично-компенсированном ВГД.

3. Изменение результатов исследования ЗВКП у пациентов с глаукомой на фоне нейропротекторной терапии ноопептом соответствует динамике периметрических данных.

4. Динамические характеристики экстраокулярного кровотока при лечении глиатилином улучшаются вместе со светочувствительностью сетчатки и стереопараметрами ДЗН.

5. На фоне нейропротекторной терапии ГОН структурные и функциональные изменения в ганглиозных клетках сетчатки и зрительном нерве происходят согласованно.

Степень достоверности работы

Достоверность проведенных исследований и их результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом материала. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое и общеклиническое оборудование. Исследования проведены в стандартизированных условиях. Анализ материала и статистическая обработка полученных результатов выполнены с применением современных методов.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены, доложены и обсуждены на XII Всероссийской Школе офтальмологов (Московская область, 2013 г.) и заседании проблемной комиссии ФГБНУ «НИИГБ» (Москва, 2015 г.).

Личный вклад автора в проведенные исследования

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в подготовке и проведении большинства исследований, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме диссертационной работы. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

Внедрение результатов работы

Разработанный коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза для оценки нормализации внутриглазного давления внедрен в клиническую практику ФГБНУ «НИИ ГБ».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, 5 из них – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Подана заявка на патент РФ 2015146895 «Способ прогнозирования риска развития и прогрессирования глаукомы» от 02.11.2015.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 103 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 12 таблицами. Список литературы содержит 181 источника (60 отечественных и 121 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Общее количество обследованных пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы – 90 (158 глаз). Средний возраст $70,1 \pm 6,8$ лет. Контрольная группа для определения нормальных значений коэффициента биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза – 200 пациентов (400 глаз) без существенной офтальмопатологии.

Клинические исследования состояли из двух частей.

В первой части в рамках клинического открытого проспективного несравнительного исследования была изучена терапевтическая эффективность таблетированной формы препарата ноопепт 10 мг у больных с глаукомной оптической нейропатией, протекающей на фоне сосудистой мозговой недостаточности.

В исследование было включено 30 больных (57 глаз) в возрасте от 50 до 80 лет (средний возраст – 73,2 года) преимущественно с развитой и далекозашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы, верифицированной глаукомной оптической нейропатией (ГОН), протекающей на фоне дисциркуляторной энцефалопатии различной степени выраженности. По стадиям ПОУГ пациенты (количество глаз) распределились следующим образом (см. рис. 1).

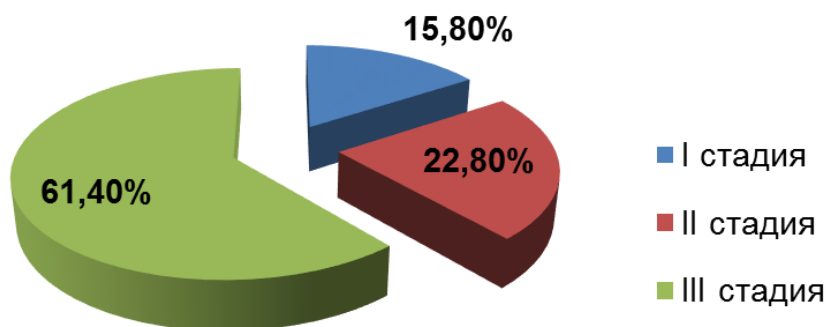


Рис.1. Распределение пациентов (количество глаз) по стадиям ОУГ в первом клиническом исследовании.

Стойкая нормализация внутриглазного давления у всех пациентов в группе была достигнута либо медикаментозно, либо проведенными ранее хирургическими вмешательствами. Пациенты прошли скрининговый отбор согласно протоколу исследования.

В период проведения исследования пациенты принимали постоянно используемые ими медикаментозные средства (гипотензивные, антиагрегантные, кардиологические и т.д.), назначенные им в связи с сопутствующими соматическими заболеваниями. Из препаратов ноотропного ряда использовали только ноопепт в суточной дозе 20 мг, разделенной на 2 приема (утром и днем). Курс лечения составил 56 дней, курсовая доза 1120 мг, 112 таблеток.

Вторая часть клинических исследований была посвящена изучению влияния монотерапии препаратом глиатилин на стереометрические параметры ДЗН, светочувствительность сетчатки и динамические характеристики экстраокулярного кровотока у пациентов с ГОН.

В рамках проспективного когортного исследования были обследованы 60 пациентов (101 глаз) в возрасте от 52 до 79 лет (средний возраст 68,9) с развитой и далекозашедшей стадиями открытоугольной глаукомы, верифицированной глаукомной оптической нейропатией, протекающей на фоне дисциркуляторной энцефалопатии различной степени выраженности, нормализованным хирургически и/или медикаментозно ВГД до назначения им глиатилина и через 2 месяца на фоне его применения. Распределение пациентов (количество глаз) по стадиям ПОУГ представлено на рис. 2.

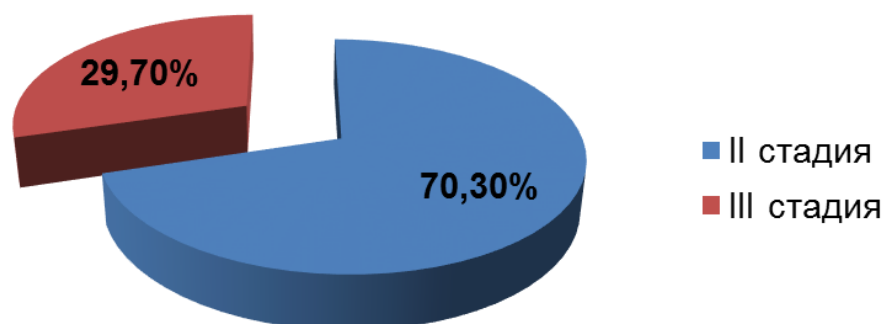


Рис. 2. Распределение пациентов (количество глаз) во втором клиническом исследовании.

Всем пациентам в течение первых 10 дней курсового лечения проводили внутривенные капельные вливания глатилина в суточной дозе 1000 мг, разведенного в 100 мл физиологического раствора. Затем пациентов переводили на пероральное использование препарата в суточной дозе 1200 мг, разделенных на 3 приема. Курс лечения составил 60 дней.

Пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию, гониоскопию и офтальмоскопию. Остроту зрения определяли стандартным методом с помощью таблиц Сивцева-Головина и большого набора корригирующих линз. Визометрию проводили по общепринятой методике: монокулярно в стандартных условиях освещенности с максимальной коррекцией аметропии.

Статическую периметрию проводили на анализаторе полей зрения Humphrey Visual Field Analyzer II (HFA II) 750i (Германия). В зависимости от исходного состояния зрительных функций применяли скрининговую и/или пороговую программы исследования. При оценке центрального поля зрения всем пациентам осуществляли коррекцию остроты зрения вблизи. Скрининг проводили по программе FF-120 Screening, используя трехзонную стратегию. Пороговая программа исследования поля зрения включала применение тестов Central 30-2 при изучении центрального поля зрения (в пределах 30° от точки фиксации взгляда) и Peripheral 60-2 при оценке периферического поля зрения (от 30° до 60°). При этом анализировали сумму децибел (dB) пороговых значений в каждом квадранте, по всему полю зрения, показатели среднего отклонения (mean deviation – MD) и среднеквадратичного отклонения (pattern standart deviation – PSD), рассчитываемые прибором автоматически с учетом собственной базы данных.

Биомикроскопию проводили на щелевой лампе XCEL 250 SL «Reichert» (Германия) по методике Шульпиной Н.Б., используя фокальное освещение и проходящий свет.

Исследование дренажной зоны и угла передней камеры (УПК) проводили с использованием четырехзеркального гониоскопа Ван-Бойнингена. Оценивали степень открытия УПК, выраженность и характер пигментации структур дренажной зоны, наличие или отсутствие других патологических изменений.

При обратной офтальмоскопии на щелевой лампе с помощью фундус-линзы Small Pupil 132 D «Ocular», предназначенной для осмотра глазного дна с узким зрачком, оценивали состояние диска зрительного нерва, его размер и форму; локализацию, форму и глубину экскавации, соотношение ее размера к диаметру ДЗН; положение сосудистого пучка, а также наличие и степень выраженности перипапиллярной хориоретинальной атрофии.

Определение уровня внутриглазного давления выполняли с помощью динамической двунаправленной апланации роговицы на приборе Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichert, США). С помощью программного обеспечения в приборе рассчитываются следующие показатели: IOPg – показатель ВГД, аналогичный результату тонометрии по Гольдману, среднее между P_1 и P_2 ; CH – корнеальный гистерезис, разность между P_1 и P_2 ; IOPcc – роговично-компенсированное ВГД, то есть показатель офтальмотонуса, не зависящий от биомеханических свойств роговицы; CRF – фактор резистентности роговицы, характеризующий ее упругие свойства.

На каждом глазу проводили не менее трех измерений, что связано с зависимостью результатов от кровенаполнения сосудистой оболочки в течение сердечного цикла. Качество проведения исследования оценивали по форме корнеограммы и автоматическому критерию Waveform Score (WS). Для анализа использовали измерения с показателем качества кривой более 7.

При трактовке результатов исследования с помощью двунаправленной пневмоапланации роговицы применяли условную шкалу «нормы», предложенную С.Э. Аветисовым с соавт.

Ретинотомографическое исследование проводили методом конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии на приборе Heidelberg Retina Tomograph III фирмы Heidelberg Engineering (Германия).

Из ретинотомографических параметров анализировали:

- площадь ДЗН (disc area) – полная площадь внутри контурной линии (для стандартизации результатов);
- площадь НРП (rim area) – площадь внутри контурной линии, расположенная выше плоскости отсчета;
- объем НРП (rim volume) – объем, ограниченный контурной линией и расположенный выше плоскости отсчета;
- объемный профиль экскавации (cup shape measure) – трехмерная

оценка;

- высота поверхности сетчатки (height variation contour) – разница между самой высокой и самой низкой точками контурной линии;
- средняя толщина слоя нервных волокон (mean RNFL thickness) – слой нервных волокон, ограниченный контурной линией и плоскостью отсчета.

Перечисленные показатели наиболее чувствительны к глаукомному поражению зрительного нерва и их изменение достоверно коррелирует со стадией ГОН.

Исследование зрительных вызванных корковых потенциалов на вспышку света (ЗВКП) проводили с помощью прибора EP – 1000 Multifocal Tomey (Германия). В зависимости от исходной остроты зрения и степени нарушения зрительных функций регистрировали ЗВКП на паттерн $1,0^\circ$ и $0,3^\circ$ или вспышку. Оценивали показатели латентности и амплитуды основного пика ЗВКП P100.

Сканирование орбиты, глазного яблока, зрительного нерва и экстраокулярных сосудов выполняли на многофункциональной ультразвуковой диагностической системе высокого класса с возможностями объемного сканирования Voluson 730 PRO («Kretz» Austria) в стандартном горизонтальном положении пациента лежа на спине, через сомкнутые веки, избегая чрезмерного давления на глазное яблоко. В качестве контактной среды применяли контактный гель для УЗ-исследования (Aquasonic фирмы «Parker», USA). Использовали линейные широкополосные датчики диапазона SP 10-16 МГц и объемный датчик RSP 5-12 МГц.

Анатомическими объектами исследования служили: глазное яблоко, ретробульбарное пространство, зрительный нерв, а также глазная артерия (ГА), центральные артерия и вена сетчатки (ЦАС и ЦВС) и задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА).

Сосуды, участвующие в кровоснабжении глазного яблока и зрительного нерва, изучали, используя комбинацию В-режима серой шкалы, цветового и/или энергетического доплеровского картирования. Для регистрации спектра доплеровского сдвига частот (СДСЧ) потоков крови и оценки динамических характеристик кровотока в изучаемых сосудах применяли импульсно-волновой режим.

Для описания спектра доплеровского сдвига частот кровотока в различных артериях использовали следующие наиболее значимые гемодинамические характеристики:

- пиковая систолическая скорость – V_{syst} (см/с);
- конечная диастолическая скорость – V_{diast} (см/с);
- средняя скорость за сердечный цикл – V_{med} (см/с), определяемая путем вычисления отношения площади под огибающей кривой максимальных мгновенных скоростей ко времени сердечного цикла;
- индекс резистентности – R_i , отношение разности пиковой систолической скорости и конечной диастолической к пиковой систолической скорости;
- пульсаторный индекс – P_i , отношение разности пиковой систолической скорости и конечной диастолической скорости к средней скорости за сердечный цикл.

При регистрации гемодинамических характеристик учитывали и анализировали медианные результаты трех последовательных измерений доплеровских характеристик кровотока.

Статистический анализ и оценка достоверности получаемых результатов проведены с помощью программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10. Для всех рядов данных выявляли минимум и максимум. При нормальном распределении показателей с достаточным количеством наблюдений использовали параметрическую статистику. Описательная часть состояла из определения среднего значения и стандартного отклонения. Достоверность при сравнении оценивали с помощью коэффициента Стьюдента, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. В группах, где распределение значений не соответствовало гауссовому, применяли методы непараметрической статистики. Для выявления центральной тенденции распределения рассчитывали медиану, границы доверительного диапазона определяли с помощью вычисления 1-го и 3-го квартилей (25% и 75%, соответственно). Статистический анализ результатов проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе исследована динамика морфологических и функциональных показателей периферической части зрительного анализатора у пациентов с глаукомной оптической нейропатией на фоне применения комбинированной нейропротекторной терапии, включающей препараты ноопепт и глиатилин. Для оценки эффективности лечения, наряду с общепринятыми методами выявления динамики зрительных функций, применяли нестандартные для данной патологии, но перспективные для применения специальные офтальмологические исследования.

Коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза

Сложности в определении компенсации офтальмотонуса стали причиной для создания коэффициента биомеханического напряжения, который должен характеризовать изменения фиброзной оболочки глаза под влиянием внутриглазного давления и служить критерием нормализации. Для расчета использованы только стандартные показатели, которые отражены в протоколе исследования с помощью двунаправленной пневмоаппланации роговицы. Биомеханическое напряжение пропорционально ВГД и обратно пропорционально вязко-эластическим свойствам. В качестве интегральной характеристики биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза использовали сумму роговичного гистерезиса и фактора резистентности. В качестве показателя офтальмотонуса выбрано ВГД, аналогичное тонометрии по Гольдману, которое является более «стандартным» параметром, для которого доказана роль в развитии глаукомы и его измерение прибором выполняется по более простому алгоритму. Таким образом получена формула коэффициента биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза (K_{bs}):

$$K_{bs} = \frac{IOP_g}{CH + CRF}.$$

Коэффициент представляет собой безразмерную величину. Его значения в здоровой популяции определили в контрольной группе из 200 пациентов (400 глаз). Коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза в данной группе в среднем составил $0,80 \pm 0,10$ с диапазоном значений от 0,60 до 1,01. На основании полученных результатов мы установили, что пограничным значением ($p < 0,05$) является 1,0 (среднее значение $+2\sigma$). Превышение верхнего

предела на 1σ является пограничным диапазоном (в котором будут сочетаться норма и патология), то есть значения 1,1 и более являются патологическими.

С помощью коэффициента биомеханического напряжения фиброзной оболочки была оценена компенсация внутриглазного давления у всех пациентов групп исследования.

Результаты первого клинического исследования

В рамках проведенного открытого клинического проспективного исследования было изучено влияние ноотропного и нейропротективного препарата ноопепт на динамику зрительных вызванных корковых потенциалов и периметрических индексов у пациентов с глаукомной оптической нейропатией, протекающей на фоне дисциркуляторной энцефалопатии различной степени выраженности.

В ходе лечения ноопептом у части больных (преимущественно с развитой стадией ПОУГ) было зарегистрировано статистически незначимое ($p > 0,05$) улучшение остроты зрения (табл. 1). Нейропротекторная терапия, как правило, не влияет на этот показатель, тем не менее, упоминание о нем важно как косвенное свидетельство динамики процесса.

Таблица 1

Динамика показателей остроты зрения у пациентов в группе исследования (n=57)

Сроки	Медиана	Q 25%	Q 75%
Начало исследования	0,5	0,2	0,7
Через 2 месяца	0,6	0,3	0,7

$p > 0,05$ – по сравнению с исходными данными

Внутриглазное давление (IOPсс, по данным ORA) у всех пациентов в группе исследования было стабильно нормализованным в течение всего периода наблюдения и находилось в диапазоне от 12,8 до 17,4 мм рт. ст., при этом медианное значение коэффициента биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза составило 0,73 (доверительный интервал $0,67 \div 0,78$). Значения показателей ВГД и биомеханических свойств, измеренные с помощью Oculus Response Analyzer, представлены в таблице 2. Поскольку изменения значений офтальмотонуса в период лечения не происходило, представлены суммарные данные за все время наблюдения.

Показатели компьютерной статической периметрии на фоне применения ноопепта, в целом по группе, были стабильны. Тем не менее, следует отметить статистически незначимое ($p > 0,05$) повышение суммарной светочувствительности центрального и периферического полей зрения, повышение фовеолярной светочувствительности и снижение показателя MD у большинства пациентов с начальной и развитой стадией ПОУГ.

Таблица 2

Значения показателей ВГД и биомеханических свойств фиброзной оболочки у пациентов в группе терапии ноопептом* (n=57)

	IOPg	IOPcc	СН	CRF
Медиана	15,1	15,7	10,4	10,5
Квартиль 25%	13,7	14,5	9,2	9,5
Квартиль 75%	16,4	16,6	11,4	11,4

*- все значения даны в мм рт.ст.

Наибольшего внимания заслуживает динамика показателей зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП), выявленная в ходе исследования (рис. 3).

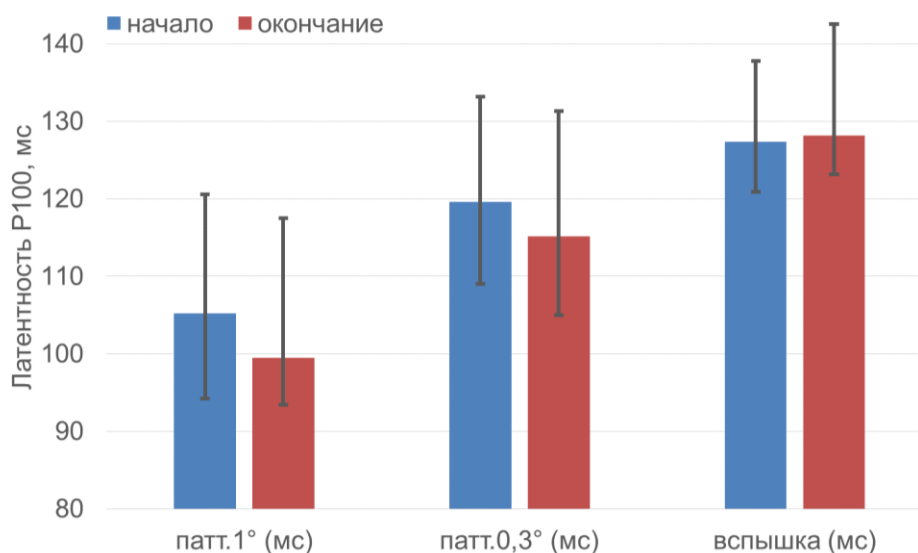


Рис. 3. Динамика латентности компонента P100 у пациентов в группе исследования на фоне лечения ноопептом

Было отмечено умеренное, но статистически значимое снижение латентности основного компонента P100 и увеличение амплитуды ответа на паттерн 1,0° и 0,3° (рис. 4). При этом в большей степени улучшились показатели ответа на паттерн 1,0°, что свидетельствует об ускорении проведения нервного импульса преимущественно по парацентральному волокну зрительного пути.

Наиболее выраженное улучшение ретино-кортикальной проводимости наблюдали у пациентов с развитой стадией глаукомы, что коррелирует с данными статической периметрии у этой группы пациентов.

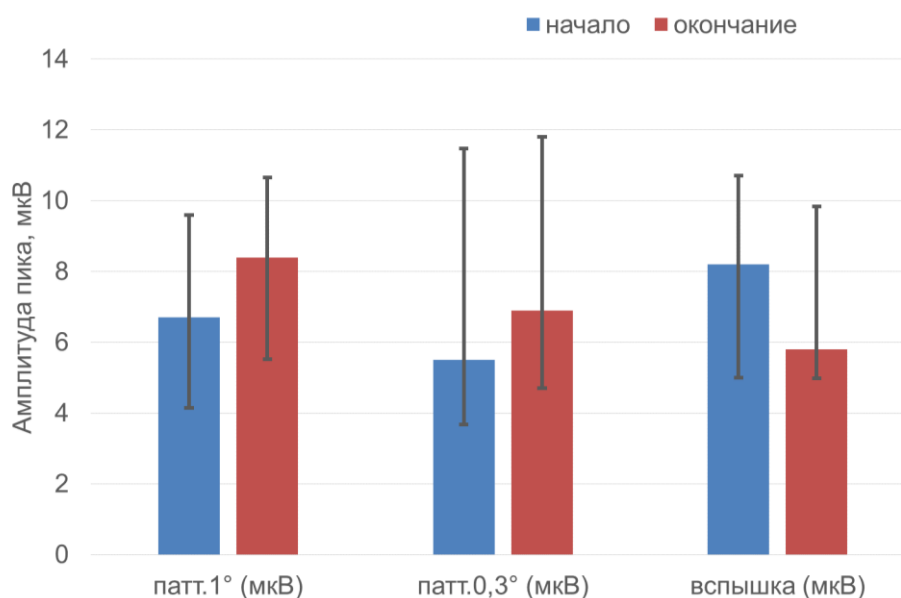


Рис. 4. Динамика амплитуды ответа у пациентов в группе исследования на фоне лечения ноопептом

Таким образом, в результате проведенного исследования по оценке эффективности ноопепта у больных с глаукомной оптической нейропатией и сосудистой мозговой недостаточностью выявлена положительная динамика зрительных функций. Этот вывод подтвержден результатами статической периметрии. В ходе лечения ноопептом отмечено улучшение остроты зрения и не зафиксировано влияния ноопепта на показатели внутриглазного давления. Исследование зрительных вызванных корковых потенциалов хорошо согласуется с данными исследования полей зрения. Выявленные на фоне лечения снижение латентности основного компонента P100 и увеличение амплитуды ответа на паттерн 1,0° и 0,3° соответствуют повышению суммарной светочувствительности и изменению периметрических индексов MD и PSD. Учитывая большую объективность результатов исследования зрительных вызванных корковых потенциалов, данный метод может быть рекомендован для оценки динамики зрительных функций при глаукоме.

Результаты второго клинического исследования

В рамках проспективного когортного клинического исследования изучено влияние монотерапии препаратом глиатилин на стереометрические параметры ДЗН, светочувствительность сетчатки и динамические характеристики экстраокулярного кровотока у пациентов с ГОН, протекающей на фоне дисциркуляторной энцефалопатии различной степени выраженности.

Некоторые пациенты на фоне лечения отмечали качественное улучшение зрения, несмотря на то, что центральная острота зрения, в среднем по группе, оставалась стабильной.

Регулярно выполняемая с помощью двунаправленной пневмоаппланации офтальмотонометрия демонстрировала стойкую нормализацию роговично-компенсированного ВГД в диапазоне от 11,3 до 16,9 мм рт. ст. у всех пациентов в группе. Исследование биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза в данной группе выявило общее снижение показателей в сравнении с нормативными значениями, приведенными выше. При среднем уровне ИОРсс $14,9 \pm 1,4$ мм рт. ст. и ИОРg $13,6 \pm 1,8$ мм рт. ст. значение фактора резистентности роговицы составило $9,4 \pm 1,3$ мм рт. ст., а роговичного гистерезиса $9,8 \pm 1,1$ мм рт. ст. Следует отметить, что коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза в данной группе соответствовал нормальному уровню со значениями в диапазоне от 0,54 до 0,89 и средним $0,70 \pm 0,08$. Обращает внимание сохранение нормального распределения K_{bs} в группах с глаукомой и примерно равная дисперсия значений, которая, по-видимому, в большей степени обеспечивается индивидуальными вариациями биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза. Увеличение коэффициента в зависимости от роговично-компенсированного ВГД происходит практически линейно с тенденцией к увеличению вариабельности (рис. 5).

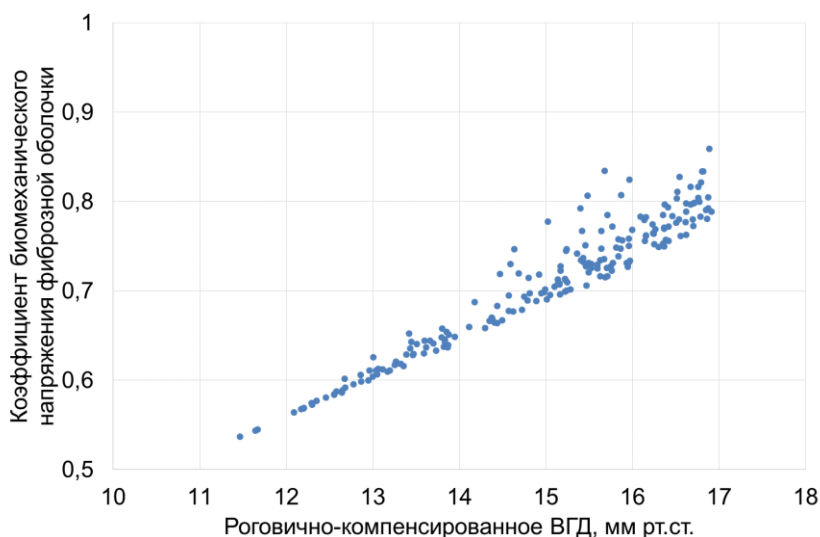


Рис. 5. Зависимость K_{bs} от роговично-компенсированного ВГД в группе лечения глиатилином

Компьютерную статическую периметрию пациентам проводили дважды: на старте исследования – при скрининговом отборе и через два месяца – на фоне

терапии глиатилином. Средние значения суммарной светочувствительности центрального и периферического полей зрения у пациентов с развитой стадией ПОУГ увеличились на 214 дБ (с 2735 дБ до 2949 дБ), что составляет 7,8% от исходных данных ($p>0,05$). Динамика этого показателя у пациентов с далекозашедшей глаукомой составила 5,2%, что не может считаться значимым, поскольку такой прирост входит в понятие индивидуальной флюктуации. Однако увеличение суммарной светочувствительности сетчатки можно расценить как свидетельство стабилизации и отсутствие прогрессии ГОН у пациентов на фоне терапии глиатилином.

Морфометрический анализ диска зрительного нерва, проведенный с помощью ретинотомографии, продемонстрировал следующие результаты (табл. 3).

Таблица 3

Динамика морфометрических параметров ДЗН у пациентов ПОУГ на фоне терапии глиатилином

Ретинотомографические параметры	Стадия глаукомы	Этапы наблюдения	
		Исходные данные	Через 2 мес. лечения
Disc area, мм ² / площадь диска	II	2,22±0,41	2,22±0,41
	III	2,17±0,40	2,17±0,40
Rim area, мм ² / площадь НРП	II	1,31±0,36	1,34±0,38
	III	0,97±0,32	0,95±0,30
Rim volume, мм ³ / объем НРП	II	0,28±0,15	0,29±0,17
	III	0,18±0,10	0,17±0,13
Cup shape measurement / объемный профиль экскавации	II	-0,13±0,08	-0,14±0,09
	III	-0,06±0,07	-0,06±0,09
Height variation contour, мм / высота поверхности сетчатки	II	0,30±0,14	0,32±0,15
	III	0,27±0,12	0,26±0,14
Mean RNFL thickness, мм / средняя толщина СНВС	II	0,19±0,10	0,20±0,09
	III	0,14±0,08	0,14±0,09

Следует отметить отсутствие статистически значимой динамики всех показателей при использовании стандартных параметров сканирования. Выявленная стабилизация морфометрических критериев оценки диска зрительного нерва согласуется с результатами статической периметрии и

подчеркивает эффективность нейропротекторной терапии на фоне биомеханической компенсации ВГД.

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата, глиатилин не только стимулирует синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина, но и улучшает церебральное кровообращение, увеличивая линейные скорости тока крови в сосудах головного мозга.

Для оценки влияния глиатилина на состояние кровообращения в зрительном нерве всем пациентам в группе исследования было проведено дуплексное ультразвуковое сканирование экстраокулярных сосудов: центральных артерии и вены сетчатки, задних коротких цилиарных артерий и глазной артерии. На протяжении всего срока наблюдения исследование выполняли дважды: до назначения глиатилина и через два месяца на фоне его применения. Результаты представлены в *табл. 4, 5, 6*. Применение непараметрической статистики связано с отсутствием нормального распределения показателей кровотока у пациентов в группе исследования.

Улучшение показателей кровотока через два месяца на фоне назначения глиатилина отмечено во всех исследуемых сосудах. Изменение было статистически недостоверным, что отчасти связано со значительной вариабельностью показателей в группе исследования.

Таблица 4

Динамика показателей кровотока в ЦАС у пациентов с ПОУГ на фоне лечения глиатилином

Сроки	Статист. показат.	показатели кровотока				
		Vs, см/сек	Vd, см/сек	Vm, см/сек	RI	PI
До лечения	Q 25%	7,86	0,28	3,58	0,71	1,32
	Медиана	10,47	1,66	4,79	0,85	2,35
	Q 75%	12,13	2,58	5,39	0,98	1,83
Через 2 мес.	Q 25%	10,06	2,21	4,99	0,68	1,22
	Медиана	11,58	3,14	6,01	0,73	1,40
	Q 75%	13,89	3,86	7,23	0,8	1,69

Таблица 5

Динамика показателей кровотока в ЗКЦА у пациентов с ПОУГ на фоне
лечения глиатилином

Сроки	Статист. показат.	показатели кровотока				
		Vs, см/сек	Vd, см/сек	Vm, см/сек	RI	PI
До лечения	Q 25%	7,61	1,10	4,0	0,7	1,3
	Медиана	9,65	2,0	4,91	0,79	1,55
	Q 75%	11,58	2,76	5,77	0,9	1,84
Через 2 мес.	Q 25%	8,94	2,21	4,99	0,68	1,22
	Медиана	10,47	3,14	5,19	0,70	1,41
	Q 75%	12,40	3,86	7,23	0,73	1,69

Таблица 6

Динамика показателей кровотока в ГА у пациентов с ПОУГ на фоне
лечения глиатилином

Сроки	Статист. показат.	показатели кровотока				
		Vs, см/сек	Vd, см/сек	Vm, см/сек	RI	PI
До лечения	Q 25%	27,43	4,63	12,06	0,76	1,45
	Медиана	30,76	5,96	14,55	0,79	1,65
	Q 75%	33,08	7,58	16,71	0,82	1,90
Через 2 мес.	Q 25%	27,14	6,12	13,46	0,7	1,27
	Медиана	31,7	8,13	14,87	0,74	1,58
	Q 75%	35,84	9,92	19,2	0,8	1,67

Улучшение систолической и диастолической скорости, уменьшение индекса резистентности и пульсаторного соответствует динамике периметрических данных и результатов конфокальной офтальмоскопии. Помимо этого, дуплексное ультразвуковое сканирование глазной артерии отчасти характеризует изменения кровоснабжения в бассейне внутренней сонной артерии, что важно в оценке нейропротекторного лечения.

Таким образом, в результате клинического исследования влияния монотерапии препаратом глиатилин в адекватной дозировке установлена его эффективность при глаукомной оптической нейропатии в условиях

биомеханической компенсации ВГД. Выявлена стабилизация глаукомного процесса на основании как функциональных, так и морфологических данных. Определено, что дуплексное ультразвуковое сканирование экстраокулярных сосудов является достоверным диагностическим методом при ГОН, результаты которого коррелируют с данными статической периметрии и НРТ. Он позволяет косвенно оценить течение глаукомы по изменениям в ЦАС и ЗКЦА, кроме того оценка кровотока в ГА дает возможность судить об ишемии в бассейне внутренней сонной артерии.

В Ы В О Д Ы

1. В клиническом исследовании на 90 пациентах (158 глаз) с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы на основании обобщенного анализа результатов обследования с помощью современных диагностических методов выявлены связанные однонаправленные изменения морфологических и функциональных параметров зрительного нерва и ганглиозных клеток сетчатки на фоне проводимой нейропротекторной терапии

2. Апробирован диагностический критерий компенсации ВГД – коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза (K_{bs}), определяемый с помощью двунаправленной пневмоапланации роговицы, значение которого в норме не превышает 1,0, и уровень более 1,1 указывает на некомпенсацию внутриглазного давления. С помощью данного критерия оценивали состояние офтальмотонуса у пациентов в группах исследования.

3. В результате проведенного открытого клинического проспективного исследования по оценке эффективности препарата ноопепт у больных с глаукомной оптической нейропатией и сосудистой мозговой недостаточностью выявлена положительная динамика зрительных функций. Этот вывод подтвержден данными статической периметрии. Исследование зрительных вызванных корковых потенциалов хорошо согласуется с результатами исследования полей зрения: снижение латентности основного компонента P100 и увеличение амплитуды ответа на паттерн $1,0^\circ$ и $0,3^\circ$ на фоне терапии соответствуют повышению суммарной светочувствительности и изменению периметрических индексов MD и PSD.

4. Установлена эффективность препарата глиатилин в адекватной дозировке при глаукомной оптической нейропатии в условиях «биомеханической» компенсации ВГД на основании проспективного когортного клинического

исследования с изучением стереометрических параметров ДЗН, светочувствительности сетчатки и динамических характеристик экстраокулярного кровотока. Выявлена стабилизация глаукомы на фоне терапии на основании как функциональных, так и морфологических данных. Определено, что дуплексное ультразвуковое сканирование экстраокулярных сосудов является достоверным диагностическим методом при ГОН, результаты которого коррелируют с данными статической периметрии и НРТ.

5. Изучена взаимосвязь в изменении структурных и функциональных показателей на фоне нейропротекторного лечения глаукомы по данным основных и дополнительных методов диагностики. Определено, что исследование зрительных вызванных корковых потенциалов и ультразвуковое дуплексное сканирование экстраокулярных сосудов являются информативными в оценке состояния периферической части зрительного анализатора при глаукоме.

Практические рекомендации

Коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза наряду с исследованием ЗВКП и дуплексным сканированием экстраокулярных сосудов могут быть включены в протокол обследования пациентов с глаукомой и использоваться для оценки компенсации внутриглазного давления и морфо-функционального состояния зрительного анализатора, то есть с целью мониторинга.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Козлова И.В., Рещикова В.С., Смирнова Т.В., Цзинь Д. Терапевтическая эффективность препарата ноопепт у пациентов с сосудистой мозговой недостаточностью и глаукомной оптической нейропатией // Поле Зрения. Газета для офтальмологов. 2012. №5(13). С.27.

2. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цзинь Д. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением // **Национальный журнал глаукома. 2013. № 3-1. С. 20-23.**

3. Цзинь Д. Морфо-функциональные критерии в оценке эффективности нейропротекторной терапии при глаукомной оптической нейропатии // **Офтальмология. 2015. №1. С. 16-23.**

4. Еричев В.П., Козлова И.В., Цзинь Д., Рещикова В.С., Макарова А.С. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола малеата в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // **Национальный журнал глаукома. 2015. Т. 14. № 1. С. 37-43.**

5. Еричев В.П., Козлова И.В., Акопян А.И., Макарова А.С., Решикова В.С., Цзинь Д. Селективные симпатомиметики в моно- и комбинированной терапии глаукомы // **Национальный журнал глаукома. 2015. Т. 14. № 1. С. 44-51.**

6. Макарова А.С., Козлова И.В., Цзинь Д. Влияние суточных колебаний артериального давления и офтальмотонуса на течение глаукомной оптической нейропатии // X Съезд офтальмологов России. Москва. С. 91.

7. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Цзинь Д. Неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов в стабилизации глаукомной оптической нейропатии // **Национальный журнал глаукома. 2013. Т. 12. №3. С.32-36.**