

В.Ю. ОГОРОДНИКОВА, Е.А. ЕГОРОВ, А.Е. ЕГОРОВ, А.В. КУРОЕДОВ, И.А. РОМАНЕНКО

УДК 617.7-007.681

МУНКЦ им. П.В. Мандрыка МО РФ

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, г. Москва

Изменение переднего отрезка глаза у пациентов с продолжительным анамнезом первичной открытоугольной глаукомы

Огородникова Виктория Юрьевна

врач-офтальмолог офтальмологического отделения МУНКЦ им. П.В. Мандрыка МО РФ

107014, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8а, тел. 8-926-263-16-36, e-mail: viktoriya_ogo@mail.ru

В статье приведены данные изучения изменений структур глазной поверхности пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) под влиянием местной гипотензивной терапии с помощью конфокальной микроскопии роговицы (HRT III-RCM, Heidelberg Engineering, Германия).

Ключевые слова: глаукома, местная гипотензивная терапия, плотность эндотелиоцитов.

V.YU. OGORODNIKOVA, E.A. EGOROV, A.E. EGOROV, A.V. KUROEYDOV, I.A. ROMANENKO

Medical Training Research Center named after P.V.Mandryka

Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow

City Clinical Hospital № 15, Moscow named after O.M. Filatov

Anterior segment changes of eyes in primary open-angle glaucoma patients

In the article presents data examining changes patterns of ocular surface of patients with primary open-angle glaucoma (POAG) under the influence of local hypotensive therapy using confocal microscopy of the cornea (HRT III-RCM, Heidelberg Engineering, Germany).

Keywords: glaucoma, topical hypotensive drugs, endothelial cells density.

ЦВЕТНЫЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ НА СТР. 338

В процессе естественного старения происходят необратимые изменения роговицы, которые проявляются ее истончением и уплощением, разрыхлением эндотелия и напылением пигмента на задней поверхности [1]. Было установлено, что с прогрессированием глаукомы также происходит разрежение эндотелиального слоя роговицы [2, 3]. Между тем сравнительный анализ данных состояния тканей переднего отдела глаза указывает на разную степень нарушений, выявленных при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), на их количественные отличия и некоторые качественные особенности [4]. Установлено, что антиглаукомная гипотензивная терапия может отягощать неблагоприятные изменения роговой оболочки, приводя к более интенсивным

преобразованиям ее структуры. При анализе состояния эндотелия в зависимости от характера проводимого лечения обнаружено, что инстилляцией антиглаукомных препаратов привели к уменьшению его среднего уровня до $2347,5 \pm 22,86$ при $2407,53 \pm 26,93$ кл/мм² в контроле ($p=0,031$), а проведение ранее проникающей хирургии до $2149,47 \pm 62,24$ кл/мм² ($p=0,007$).

Неоднозначные результаты получены исследователями при изучении влияния отдельных групп гипотензивных препаратов на величину толщины роговицы (ЦТР). С. Stefan et al. (2007) обнаружили уменьшение толщины роговицы после инстилляций травопроста 0,004% и латанопроста 0,005% в течение 3 месяцев [5]. В работе М. Bafa et al. (2011) опубликованы результаты 2-летнего исследования влияния аналогов простагланди-



Таблица 1.

Средние значения основных показателей в исследуемых группах, n=60, M±σ

Основные показатели	Группа 1			Группа 2
	I	II	III	
возраст (лет)	61,0±11,6	72,5±8,0 ¹	71,3±5,0 ²	71,5±7,5
анамнез (лет)	3,2±2,7 ³	6,9±4,9 ⁴	15,4±11,8 ⁵	—
количество препаратов, абс.	1,5±0,5	1,4±0,5	1,8±0,3	—
уровень ВГД (мм рт. ст.)	16,5±3,5	15,1±1,5	14,7±2,6	15,4±2,0

¹p=0,004 в сравнении с ПОУГ I; ²p=0,008 в сравнении с ПОУГ I; ³p=0,01 в сравнении с ПОУГ II;⁴p=0,02 в сравнении с ПОУГ III; ⁵p=0,0006 в сравнении с ПОУГ I

Таблица 2.

Показатели исследования слезопродукции и состояния роговицы, n=60, M±σ

Основные показатели	Группа 1			Группа 2
	I	II	III	
тест Ширмера (мм)	19,0±11,9 ¹	8,3±4,1	11,0±3,4	8,3±4,3
ЦТР (мкм)	508,0±32,0	537,9±43,1 ²	536,0±28,5 ³	534,0±37,8
строма (мкм)	443,2±35,2	455,5±54,2	450,6±42,1	480,3±36,8
строма (%)	87,2 ⁴	84,7 ⁴	84,0 ⁴	89,9
клетки эндотелия (кл/мм ²)	2693,7±471,1 ⁵	2428,6±476,5 ⁶	2124,7±448,7 ⁷	2798±267,6

¹p=0,003 в сравнении с ПОУГ III; ²p=0,04 в сравнении с ПОУГ I; ³p=0,02 в сравнении с ПОУГ I; ⁴p=0,05;⁵p=0,02 в сравнении с ПОУГ II; ⁶p=0,03 в сравнении с ПОУГ III; ⁷p=0,003 в сравнении с ПОУГ I

нов на ЦТР у пациентов с впервые выявленной глаукомой [6]. В соответствии с полученными данными увеличение толщины роговицы после 2-летнего применения биматопроста 0,03% достигало 8,83 мкм ($p < 0,001$), тогда как травопрост 0,004% и бета-блокаторы не оказали статистически значимого влияния. Также обнаружено, что дорзоламид, усиливая насосную функцию роговичного эндотелия, вызывает отек стромы и увеличение толщины роговицы только в первый день применения [9]. В работе М.А. Kass et al. (2002) не обнаружено отклонений величины ЦТР и плотности эндотелиоцитов после использования 2% азопта в течение 1 года [8]. Колебания показателя ЦТР в процессе лечения на фоне антиглаукомной терапии могут приводить к искажению результатов тонометрии и, как следствие, влиять на стратегию лечения.

Немногочисленные отечественные работы по изучению состояния эндотелия, а также противоречивые данные пахиметрии на фоне лечения позволили определить **цель** настоящего исследования — изучить закономерности изменений структур глазной поверхности пациентов с ПОУГ под влиянием местной гипотензивной терапии.

Материал и методы

Исследование проводилось на базах офтальмологического отделения ФГУ «2-й ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова и городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова в период с марта 2010 года по май 2011 года. В работу было включено 60 пациентов (120 глаз), разделенных на 2 основные группы: 1-я группа — 40 больных с ПОУГ (80 глаз, средний возраст — 68,1±10,1 года), длительно получавших местную гипотензивную терапию (бета-адреноблокаторы, аналоги простагландинов и ингибиторы карбоангидразы), диагноз которых был верифицирован в соответствии с системой

дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами. Контрольную группу (2-я группа) составили 20 пациентов (40 глаз, средний возраст 71,5±7,5 года) с начальной катарактой и макулодистрофией. Для детализации результатов исследования пациенты с ПОУГ были дополнительно разделены на подгруппы, в соответствии со стадией заболевания. В таблице 1 представлены средние результаты, включающие следующие показатели: возраст, анамнез заболевания, количество препаратов, уровень внутриглазного давления (ВГД).

Пациенты с продвинутыми стадиями ПОУГ были достоверно старше исследуемых с начальной глаукомой ($p=0,004$ и $p=0,008$ соответственно), а разница между показателем возраста пациентов контрольной группы и больных глаукомой с продвинутыми стадиями была статистически недостоверна ($p>0,05$). Длительность анамнеза глаукомы у пациентов со II и III стадиями достоверно отличалась от такового у больных с начальной глаукомой ($p=0,01$ и $p=0,0006$). Полученные нами показатели продолжительности заболевания совпадают с результатами опубликованного мультицентрового исследования [9]. Из представленных данных видно, что максимальное число препаратов получала группа пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ (1,8±0,3 против 1,5±0,5 и 1,4±0,5). Такая тенденция объясняется необходимостью более агрессивной терапии на такой стадии заболевания для поддержания оптимального уровня офтальмотонуса в соответствии с рекомендациями Российского глаукомного общества [10]. Минимальную по количеству терапии получали пациенты с развитой стадией, что связано с проведенным недавно хирургическим лечением и отсутствием необходимости медикаментозной поддержки на данном этапе. Вместе с тем статистически значимой разницы при анализе этого показателя обнаружено не было ($p>0,05$). Более низкий уровень офтальмотонуса соответствовал про-

двинутым стадиям глаукомы (III ст. — $16,5 \pm 3,5$ мм рт. ст.; II ст. — $15,1 \pm 1,5$ мм рт. ст.; I ст. — $14,7 \pm 2,6$ мм рт. ст.), однако такие его характеристики были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

В исследование не включались пациенты с терминальной стадией глаукомы, аномалиями рефракции высоких степеней, наличием офтальмологических операций в анамнезе (за исключением антиглаукомных) и заболеваний переднего отрезка глаза, препятствующих проведению диагностических процедур. Помимо общепринятого офтальмологического обследования пациентам были выполнены проба Ширмера с использованием тест-полосок и конфокальная микроскопия роговицы (HRT III-RCM, Heidelberg Engineering, Германия). На рисунке 1 представлен пример автоматического подсчета клеток эндотелиального слоя роговицы, с применением интегрированной программы ретинотографа. Данные тонометрии по Маклакову (грузом 10 гр.) оценивались с помощью переводной линейки А.Н. Нестерова и Е.А. Егорова на уровень истинного ВГД. Результаты обрабатывались при помощи встроенных программных комплексных решений, поставляемых совместно с диагностической техникой, и вносились в память персонального компьютера с последующим статистическим анализом (программа Statistica, версия 6.0, StatSoft, Inc., Австралия — США), с использованием лицензионного программного обеспечения.

Результаты и обсуждение

Для проведения статистического анализа были использованы следующие характеристики: тест Ширмера, толщина роговицы в оптической зоне, толщина стромы, количество клеток эндотелия, представленные в таблице 2.

План исследования включал определение статистической достоверности рассчитанных параметров. Были обнаружены достоверные отличия показателей теста Ширмера у пациентов с начальной и далеко зашедшей стадиями: угнетение слезопродукции на III стадии было более выражено ($p = 0,003$). ЦТР пациентов с начальной глаукомой была тонкой и достоверно отличалась от таковой у больных с продвинутыми стадиями ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно). Получив противоречивые с литературными данными значения ЦТР у больных с I и III стадиями глаукомы, мы решили изучить другие ее характеристики, а именно процентное отношение толщины стромы ко всей толщине. Эта величина уменьшалась и была достоверно выше в группе контроля и начальной стадии ПОУГ в сравнении с развитой и далеко зашедшей стадиями заболевания, что согласуется с общепринятым мнением. Значит, от стадии к стадии может меняться не только толщина, но и соотношение ее слоев. Установлено, что проникновение препарата в переднюю камеру глаза зависит от гидролиза действующего вещества в строме. Полученные нами данные сопоставимы с ранее опубликованными данными, в которых установлено, что у пациентов с более «толстыми» роговицами гипотензивный эффект медикаментозных средств простагландинового ряда снижен и сопоставим с бета-адреноблокаторами [11]. Таким образом, чем тоньше строма, тем быстрее и эффективнее действует препарат. Изменения количества эндотелиоцитов имели статистически значимые отличия между I и развитыми стадиями ($p = 0,02$ и $p = 0,003$ соответственно), а также внутри продвинутых стадий глаукомы ($p = 0,03$). Тенденция к разрежению эндотелия соответствует результатам, полученным Л.Н. Марченко и соавт. (2009), которые обнаружили уменьшение количества эндотелиальных клеток роговицы с прогрессированием глаукомного процесса [2].

При проведении линейного корреляционного анализа в группе пациентов с ПОУГ была выявлена умеренная и сильная отрицательная корреляция между такими показателями как

возраст пациентов и тест Ширмера ($r = -0,5$; $p < 0,05$), количество клеток эндотелия — анамнез заболевания ($r = -0,67$; $p < 0,05$) и стадия заболевания ($r = -0,5$; $p < 0,05$). С увеличением числа препаратов, получаемых пациентами, было отмечено снижение показателей слезопродукции ($r = -0,4$; $p < 0,05$) и количества эндотелиоцитов ($r = -0,38$; $p < 0,05$). Толщина роговицы сильно коррелировала с возрастом пациентов ($r = 0,7$; $p < 0,05$). Подобные результаты свидетельствуют об ухудшении показателей слезопродукции у пациентов ПОУГ с возрастом, а также с прогрессированием заболевания и на фоне длительного применения гипотензивных препаратов. Истощение эндотелиального слоя роговицы также происходит с развитием заболевания и при усилении режима инстилляций.

Рисунок 1.

Автоматический подсчет клеток эндотелия роговицы с помощью HRT III RCM

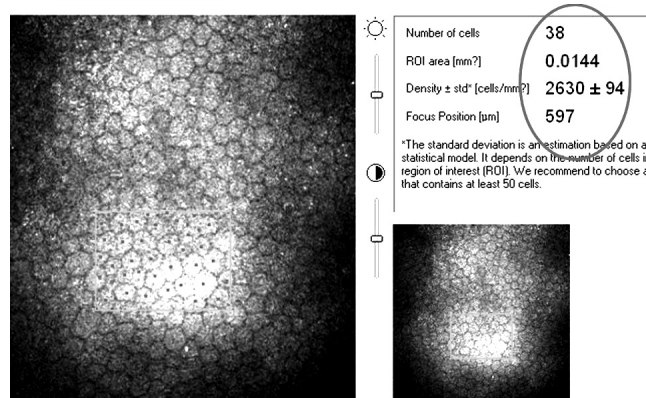
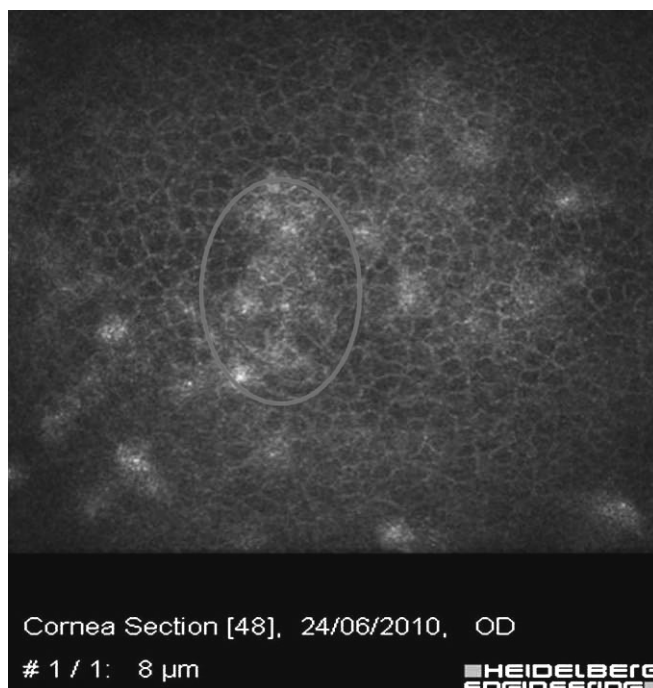


Рисунок 2.

Десквamationированные клетки эндотелия роговицы



Пациентам начальной стадии заболевания присуща сильная положительная взаимосвязь показателей возраста и толщины



роговицы ($r=0,7$; $p<0,05$), а также снижение показателей теста Ширмера с усилением гипотензивной терапии ($r=-0,6$; $p<0,05$). На развитой стадии ПОУГ обнаружена сильная корреляция показателей возраста и ЦТР ($r=0,76$; $p<0,05$), а также длительности анамнеза с количеством эндотелиальных клеток ($r=-0,79$; $p<0,05$). Далеко зашедшая стадия характеризуется умеренной отрицательной взаимосвязью между количеством клеток эндотелия и числом используемых препаратов ($r=-0,62$; $p<0,05$). В начальных стадиях усиление режима инстилляций приводит к снижению слезопродукции, чего однако не наблюдается при развитой и далеко зашедшей стадиях. Отсутствие такой взаимосвязи, возможно, объясняется возрастными изменениями слезопродукции для пациентов с далеко зашедшей стадией. Разрежение эндотелиального слоя роговицы происходит на развитой стадии при увеличении длительности анамнеза заболевания, тогда как на далеко зашедших стадиях подобные преобразования характерны для пациентов при усилении гипотензивного режима.

В группе контроля обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем офтальмотонуса и показателями пахиметрии ($r=0,81$; $p<0,05$), т.е. для пациентов с высокими значениями ЦТР характерны высокие показатели тонометрии.

Для дифференциальной диагностики изменений глазной поверхности параметры пациентов были разделены в зависимости от характера инстилляционных назначений — комбинированная терапия с препаратами простагландинового ряда и другие комбинации гипотензивных средств. В этих группах были обнаружены статистически значимые отличия средних значений теста Ширмера (соответственно $9,0\pm 2,8$ мм и $14,6\pm 8,1$ мм, $p=0,003$) и ЦТР ($514,8\pm 27,7$ мкм и $537,1\pm 35,7$ мкм соответственно, $p=0,04$). Такие результаты могут свидетельствовать о снижении слезопродукции, а также об истончении роговицы под влиянием аналогов простагландинов. Кроме того, пациентам, в режим инстилляций которых включены аналоги простагландинов, присущи морфологические изменения роговичного эпителия в виде нарушения прозрачности, десквамации, ступенчатости границ клеток (рис. 2). К сожалению, в настоящее время объективные методики количественного определения десквамированных клеток эпителия по-прежнему находятся в разработке, поэтому оценка изменений может производиться лишь визуально.

Заключение

По мере прогрессирования заболевания наблюдается тенденция к усилению режима инстилляций для достижения безопасного уровня офтальмотонуса [10]. Как правило, пациенты с развитой стадией глаукомы получают сопоставимое с начальной стадией количество препаратов, что связано со своевременным проведенным хирургическим лечением. Большинство пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы получают комбинированную терапию, которая способна обеспечить адекватное понижение уровня офтальмотонуса. Однако более агрессивное лечение имеет ряд побочных эффектов, связанных с изменением состояния структур переднего отрезка глаза. Значительное снижение показателей слезопродукции, прогрессивное разрежение эндотелиального слоя вы-

являются у большинства пациентов с длительным анамнезом и тяжелыми стадиями заболевания. Такие изменения присущи пациентам, в режим инстилляций которых включены препараты простагландинового ряда. Учитывая тот факт, что аналоги простагландинов относятся к средствам первого выбора в лечении ПОУГ, возможно вполне уместными будут назначения таким пациентам в комплексной терапии увлажняющих препаратов с целью облегчения симптомов «сухого глаза».

К числу прогностических факторов, принимаемых во внимание при выборе гипотензивной терапии, может относиться не только показатель ЦТР, но и соотношение слоев роговой оболочки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцева О.А., Спивак И.А. Изменение морфологической структуры роговицы человека с возрастом // *Клин. офтальмол.* — 2004. — № 4. — С. 158-161.
2. Марченко Л.Н., Рожко Ю.И., Далидович А.А. и др. Изменения плотности и морфологии клеток эндотелия роговицы при различных стадиях глаукомы // *Офтальмология в Белоруссии.* — 2009. — № 1. — С. 17-23.
3. Рожко Ю.И. Эндотелий роговицы в зависимости от проводимого лечения и его связь с морфофункциональным статусом зрительного анализатора при первичной открытоугольной глаукоме // *Глаукома: теории, тенденции, технологии: сб. науч. ст.* — М., 2009. — С. 508-513.
4. Пучковская Н.А. Офтальмогериятрия. — М.: Медицина, 1982. — 304 с.
5. Stefan C., Dumitrica D.M., Tebeanu E. Prostaglandin analogues and central corneal thickness // *Oftalmologia.* — 2007. — Vol. 51. — № 4. — P. 95-99.
6. Bafa M., Georgopoulos G., Mihai C. et al. The effect of prostaglandin analogues on central corneal thickness of patients with chronic open-angle glaucoma: a 2-year study on 129 eyes // *Act. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 89. — № 5. — P. 448-451.
7. Kaminski S., Hommer A., Koyuncu D. Influence of dorzolamide on corneal thickness, endothelial cell count and corneal sensibility // *Acta. Ophthalmol. Scand.* — 1998. — Vol. 76. — № 1. — P. 78-79.
8. Kaas M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma // *Arch. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 120. — № 6. — P. 701-713.
9. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) // *Клин. офтальмол.* — 2012. — № 1. — С. 19-22.
10. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 280 с.
11. Brandt J.D., Beiser J.A., Gordon M.O. et al. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study // *Am. J. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 138. — № 5. — P. 717-722.