

ВЛИЯНИЕ НЕФИКСИРОВАННОЙ И ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ 0,5 % ТИМОЛОЛА И 0,005 % ЛАТАНОПРОСТА НА МЕСТНУЮ И СИСТЕМНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОУГ

© Ю. С. Астахов, С. Д. Гозиев, Д. Р. Шихалиев

Кафедра офтальмологии с клиникой и кафедра факультетской терапии СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ При неэффективности монотерапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) часто применяется комбинированное лечение. Использование 2-х или более препаратов, а также увеличение кратности инстилляций не всегда удобно для пациента и может увеличивать риск побочных действий этих препаратов. *Целью работы* было изучение эффективности и безопасности применения препарата ксалаком (фиксированная комбинация 0,5 % раствора тимолола и 0,005 % раствора латанопроста) у пациентов с ПОУГ, при этом особое внимание было уделено определению влияния этого препарата на системную гемодинамику. *Методы.* Было обследовано, в том числе в динамике (в течение 3-х месяцев), 60 пациентов (118 глаз), кроме офтальмологических методов выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). *Результаты.* По эффективности снижения внутриглазного давления (ВГД) фиксированная комбинация препаратов не уступала нефиксированной, а при СМАД зафиксировано исчезновение эпизодов ночных гипотоний, ранее отмеченные у пациентов. *Выводы.* Применение комбинированного препарата ксалаком является эффективным и безопасным у пациентов с ПОУГ, и к тому же избавляет от эпизодов избыточного снижения АД в ночное время суток.

✧ *Ключевые слова:* ксалаком; β -адреноблокаторы; тимолол; внутриглазное давление (ВГД); суточное мониторирование артериального давления (СМАД); перфузионное давление; ночные гипотонии.

ВВЕДЕНИЕ

Первичная открытоугольная глаукома является полиэтиологическим заболеванием [1]. В частности, значительная роль в развитии глаукомной нейропатии принадлежит сосудистому фактору [11, 12, 15, 21]. Особое внимание в патогенезе глаукомы уделяется нарушению кровотока в сосудах, питающих зрительный нерв [1, 11, 16], который снабжается кровью преимущественно за счет задних коротких цилиарных артерий, давление в которых в значительной степени зависит от системного артериального давления (АД) в частности от диастолического АД (ДАД). Кроме того, кровообращение зрительного нерва зависит от уровня внутриглазного давления (ВГД), сосудистого сопротивления (индекса резистентности) и ауторегуляторных механизмов [5, 8]. Предполагается, что при колебаниях перфузионного давления, именно ауторегуляция контролирует сужение или расширение артериол, таким образом, изменяя кровоток в них [18]. В диске зрительного нерва ауторегуляция значительно хуже, чем в сосудах сетчатки. В связи с этим, системная артериальная гипотония является неблагоприятным фактором, влияющим на перфузию головки зри-

тельного нерва и прогрессирование глаукомного процесса [17, 21].

В 1 капле 0,5 % β -адреноблокатора — тимолола содержится 0, 2 мг активного тимолола малеата, который в значительной степени всасывается в сосудах конъюнктивы и слизистой слезно-носового канала, оказывая таким образом неблагоприятное побочное действие [20].

Простагландин F2 α — латанопрост не влияет на общую гемодинамику, однако, в ряде случаев, требующих дополнительного снижения ВГД, используется в наиболее эффективном сочетании с β -адреноблокатором — тимололом [6], что и послужило основой для создания комбинированного препарата.

Ксалаком (Xalacom) — глазные капли с фиксированной комбинацией 0,005 % раствора латанопроста и 0,5 % раствора тимолола малеата. Влияние его на системную гемодинамику еще достаточно не изучено.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать эффективность и влияние на некоторые параметры системной и местной гемодинамики глазных капель ксалаком (0,005 % латанопрост

+ 0,5 % тимолол малеат) при лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические исследования проводились на кафедре офтальмологии при участии сотрудников отделения функциональной диагностики кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, оказавших содействие в расшифровке данных СМАД (Шихалиев Д. Р.) Всего обследовано 60 больных (118 глаз) с диагнозом ПОУГ I—III стадий. Пациенты были переведены на лечение препаратом ксалаком, позволяющего однократно применять комбинированное гипотензивное средство. Переход на более удобный режим применения глазных капель позволяет рассчитывать на надлежащее выполнение больным назначенного лечения.

Всего было обследовано 60 пациентов трудоспособного возраста (от 47 до 62 лет), среди них — 35 женщин и 25 мужчин.

Пациенты были разделены на 2 группы:

I гр. — пациенты, которые ранее закапывали 0,5 % раствора тимолола малеата 2 раза в день и ксалатана 0,005 % 1 раз в день — 30 пациентов (58 глаз);

II гр. — пациенты на том же режиме, которым была проведена лазерная трабекулопластика (ЛТП) сроком не более чем за 5 лет — 30 пациентов (58 глаз).

После отмены закапывания 0,5 % раствора тимолола 2 раза в день и ксалатана 0,005 % 1 раз в день, все пациенты были переведены на лечение препаратом ксалаком 1 раз в сутки (вечером).

Распределение больных в зависимости от стадии глаукомного процесса представлено в таблице 1.

Клинические методы исследования

Все исследование проводилось амбулаторно до назначения ксалакома и после него на 7, 30 и 90 день исследования.

Критерии включения в клиническое исследование для всех групп:

- наличие первичной открытоугольной глаукомы I—III ст.;
- внутриглазное давление от 22 до 26 мм рт. ст. (Ро по Гольдману), хотя бы в одном глазу;
- использование нефиксированной комбинации препаратов (β -адреноблокатор и простагландин F2 α);
- возраст от 40 до 70 лет;
- способность пациента понять суть исследования и дать письменное информированное согласие на участие в нем.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от стадии глаукомного процесса

Группы	Стадия		
	I	II	III
I	8	16	6
II	2	12	16

Критерии исключения:

- единственный зрячий глаз;
- хирургические вмешательства на глазном яблоке в течение последних 3-х месяцев;
- острота зрения с оптимальной коррекцией меньше 0,5 из-за помутнения оптических сред и/или патологии сетчатки;
- сужение поля зрения до 5° и менее от точки фиксации;
- истинное ВГД выше 26 мм рт. ст. (Ро по Гольдману);
- присутствие в анамнезе острого приступа глаукомы;
- вторичная глаукома;
- сопутствующий прием препаратов, влияющих на внутриглазное давление: β -адреноблокаторов, осмодиуретиков, клонидина, ингибиторов карбоангидразы, кортикостероидов, сульфаниламидов (прием блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов АПФ был разрешен при условии, что доза остается постоянной в течение всего периода наблюдения);
- хронические заболевания легких с бронхообструктивным синдромом;
- синусовая брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада II или III степени;
- сердечная недостаточность 3—4 класса по NYHA (классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов);
- сахарный диабет в стадии субкомпенсации или декомпенсации;
- тиреотоксикоз;
- нестабильная стенокардия или клинически значимые желудочковые аритмии;
- невозможность соблюдать схему исследования или дать письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Методы исследования:

- визометрия с наилучшей коррекцией — проводили по обычной методике с помощью таблицы Головина-Сивцева. Всем пациентам выполнялась объективная (авторефрактометр «НОУА», Япония) и субъективная рефрактометрия;
- статическая периметрия «Периком» (ЗАО «Оптимед», Россия) по программе «Глаукома»;

Таблица 2

Динамика ВГД ($M \pm m$) до и после назначения препарата ксалаком

Сроки наблюдения	ВГД(мм рт. ст.)	
	I-я группа	II-я группа
Исходно	$19,20 \pm 0,25$	$20,60 \pm 0,12$
Через 1 неделю	$18,80 \pm 0,26$ ($p < 0,003$) *	$19,30 \pm 0,16$ ($p < 0,001$) *
Через 1 месяц	$17,30 \pm 0,20$ ($p < 0,001$) *	$18,20 \pm 0,14$ ($p < 0,001$) *
Через 3 месяца	$17,20 \pm 0,20$ ($p < 0,001$) *	$18,10 \pm 0,13$ ($p < 0,001$) *
* — достоверность признака по отношению к исходной величине ВГД		

- тонометрия с помощью тонометра Гольдмана, в промежутке от 10 до 12 часов дня;
- электротонография по Гранту (офтальмотонограф ОТГ-1, АО «ВНИИМП — ВИТА», Россия);
- биомикроскопия на щелевой лампе (модель "Carl Zeiss", Германия);
- тест Ширмера I флюоресцеиновыми полосками "DRY EYE" (Bausch&Lomb, США);
- гониоскопия (гониоскоп Van-Beuningen «ОЛИС», Россия);
- офтальмоскопия прямая (электроофтальмоскоп Heine, Германия) и обратная с применением асферических линз 60 и 90 дптр. («ОЛИС», Россия);
- ретинальная томография диска зрительно-го нерва производилась Гейдельбергским ретинальным томографом HRT-III (Heidelberg Engineering, Германия);
- анкетирование пациентов для оценки влияния лечения на качество жизни [2];
- реоофтальмография (РОГ) — регистрация и расчет показателей кровотока в увеальном тракте глаза производились на аппаратно-программном реографическом комплексе «МИ-ЦАР-РЕО», Россия;
- суточное мониторирование артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили с помощью бифункционального кардиомонитора для суточного мониторирования артериального давления «КАРДИО-ТЕХНИКА-04-АД-1 и АД-3» (ЗАО «ИНКАРТ», Россия).

Процедура проводилась по стандартной методике: установка микрофона и закрепление манжеты на плече, установка электродов в соответствующих отведениях. Все контакты подключались к регистрирующему блоку монитора и к компьюте-

Таблица 3

Динамика реографического коэффициента ($M \pm m$) до и после назначения ксалакома

Сроки наблюдения	Rq (‰)	
	I-я группа	II-я группа
Исходно	$1,37 \pm 0,08$	$1,26 \pm 0,12$
Через 1 неделю	$1,65 \pm 0,12$ ($p < 0,001$) *	$1,29 \pm 0,12$ ($p < 0,001$) *
Через 1 месяц	$1,65 \pm 0,12$ ($p < 0,001$) *	$1,39 \pm 0,12$ ($p < 0,001$) *
Через 3 месяца	$1,70 \pm 0,11$ ($p < 0,001$) *	$1,47 \pm 0,12$ ($p < 0,001$) *
* — достоверность признака по отношению к исходной величине Rq (‰)		

ру для программирования и контрольного измерения АД. После контрольного автоматического измерения АД монитором производилась корректировка параметров и начиналась процедура мониторингования, которая продолжалась не менее 24 часов.

С 8:00 до 23:00 измерения АД проводились с 15-минутными интервалами, с 23:00 до 08:00 с 30-минутными интервалами. В течение суток пациент фиксировал время и события (физическая нагрузка, прием препаратов, сон, бодрствование, изменение общего состояния и т. д.) в специальном дневнике, по которому производилась корректировка результатов при расшифровке данных СМАД специалистом. При определении величины суточного индекса АД использовались индивидуальные временные рамки «день и ночь». Измерения производились по Короткову и осциллометрическим методом.

Результаты расшифровывались с помощью компьютерной программы "КТ-Infinity", выпускаемой ЗАО «ИНКАРТ». Основной акцент при оценке данных СМАД мы делали на изучении ночных колебаний АД и ЧСС.

Исходное офтальмологическое обследование и СМАД проводилось накануне назначения ксалакома. Повторные осмотры выполнялись спустя 7 дней, 1 и 3 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Острота зрения — за весь период наблюдения в обеих группах было отмечено улучшение в среднем на 0,1 ($p < 0,05$).

В течение всего срока наблюдения у пациентов, получавших ксалаком, было отмечено дополнительное снижение ВГД (P_0): в I группе на 2,0 мм рт. ст. и во II группе на 2, 5 мм рт. ст. ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 4

Показатели СМАД у пациентов исходно и через 90 дней после назначения ксалакома

Показатель	Группы		p
	I	II	
ЧСС днем (уд. в 1 мин.)	76,3 ± 1,3	75,5 ± 1,2	> 0,10
ЧСС ночью (уд. в 1 мин.)	59,4 ± 1,7	61,1 ± 1,2	> 0,10
САД среднесуточное (мм рт. ст.)	130,90 ± 1,6	133,83 ± 1,7	< 0,001
ДАД среднесуточное (мм рт. ст.)	75,33 ± 1,5	79,16 ± 1,8	< 0,001
САД в дневное время (мм рт. ст.)	137,63 ± 1,3	140,23 ± 1,3	< 0,001
ДАД в дневное время (мм рт. ст.)	80,43 ± 2,0	84,73 ± 1,8	< 0,004
САД в ночное время (мм рт. ст.)	119,16 ± 1,59	122,43 ± 2,2	< 0,001
ДАД в ночное время (мм рт. ст.)	62,2 ± 1,1	68,8 ± 1,5	< 0,001

Реографический коэффициент Янтча (Rq) при переходе на ксалаком увеличился в I группе от $1,37 \pm 0,08$ до $1,70 \pm 0,11\%$ ($p < 0,001$) и во II группе от $1,26 \pm 0,12$ до $1,47 \pm 0,12\%$ ($p < 0,001$). Можно предположить, что с уменьшением ВГД и повышением уровня диастолического АД (ДАД) увеличилось перфузионное давление глаза, что привело к улучшению показателя местной гемодинамики (табл. 3).

В зависимости от уровня ночного ДАД, по данным СМАД, было выделено 3 группы пациентов:

- группа А — пациенты с недостаточным ночным снижением ДАД ($< 10\%$) — non-dipper;
- группа В — пациенты с адекватным снижением уровня ночного ДАД ($10-20\%$) — dipper;
- группа С — отмечается избыточное снижение ночного ДАД ($> 20\%$) — over dipper.

Динамика показателей СМАД у пациентов до и после назначения ксалакома.

По результатам исходных данных СМАД, мы выявили, что из 60 пациентов, получавших 0,5 % тимолол 2 раза в день и латанопрост 1 раз в день, у 22 (36, 5 %) было выявлено избыточное снижение ДАД (гр. С) в ночное время. Это было 14 пациентов из I группы и у 8 пациентов II группы. У 16 (27 %) пациентов отмечалось недостаточное снижение уровня ДАД (гр. А), и у 22 (36,5 %) пациентов снижение уровня ДАД было в пределах нормы (гр. В).

Показатели СМАД у пациентов исходно и через 90 дней после назначения ксалакома представлены в таблице 4.

Таблица 5

Распределение пациентов в зависимости от снижения уровня ДАД ночью, до и после назначения препарата ксалаком по данным СМАД

Сроки	Группы		
	А	В	С
Исходно (кол-во пациентов)	16 (27%)	22 (36,5%)	22 (36,5%)
На 90 день лечения (кол-во пациентов)	25 (42%)	35 (58%)	0 (0%)

После перехода на ксалаком СМАД, выполненное через 30 и 90 дней, показало отсутствие избыточного снижения ДАД (группа С). В конце нашего исследования из 22 пациентов, 9 из них с ранее отмеченным снижением уровня ДАД во время сна в пределах группы В, перешли в группу А (табл. 5).

В течение всего срока наблюдения по результатам «Изучения качества жизни при лечении препаратом ксалаком» — все пациенты отметили удобство применения препарата ксалаком, закапываемого всего один раз в сутки вечером по сравнению с нефиксированной комбинацией. Отрицательного влияния лечения на глаз и привычный образ жизни пациентами отмечено не было, что могло бы быть причиной отказа от проводимого лечения.

ВЫВОДЫ

- По результатам СМАД и реоофтальмографии, комбинированный препарат ксалаком не оказывает побочного действия на системную и местную гемодинамику, в том числе у пациентов, склонных к ночной гипотонии.
- При переводе пациентов с нефиксированной комбинации препаратов на фиксированную — ксалаком, было отмечено дополнительное снижение уровня ВГД на $10-12\%$ от исходного ($p < 0,001$), что подтверждает данные литературы [13, 14].
- Ксалаком является эффективным и безопасным препаратом, так как его однократное закапывание стабильно снижает уровень ВГД, при этом сводя к минимуму отрицательное влияние ночных гипотоний при ОУГ.
- СМАД является доступным методом исследования и его целесообразно проводить пациентам перед назначением β -адреноблокаторов (особенно, когда пациент применяет его при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях) и в динамике для раннего выявления побочного действия от проводимой терапии и профилактики от воздействия сосудистого фактора риска прогрессирования ОУГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алябьева Ж. Ю., Егоров Е. А., Тагирова С. Б. Роль сосудистого фактора в патогенезе глаукоматозной оптической нейропатии // Клиническая офтальмология. — 2002. — Т. 3, № 2 — С. 61–63.
2. Астахов Ю. С., Атласова Л. К., Логинов Г. Н. Исследование эффективности и влияния на качество жизни назначения ксалатана больным открытоугольной глаукомой // Глаукома: теории, тенденции, технологии. — НРТ Клуб Россия, 2005. — С. 22–25.
3. Еричев В. П., Якубова Л. В. Клиническая оценка безопасности долгосрочного применения ксалатана (обзор литературы) // Глаукома. — 2004. — №1. — С. 74–81.
4. Егорова Т. Е. Отечественный опыт применения препарата Траватан в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Клиническая офтальмология. — 2005. — Т. 6, № 1 — С. 31–34
5. Кунин В. Д., Свирина Т. А. Гемодинамика глаза у здоровых лиц в зависимости от возраста и уровня артериального давления // Глаукома. — 2002. — № 1. — С. 10–13.
6. Куроедов А. В. Перспективы применения комбинированных препаратов (обзор литературы) // Клиническая офтальмология. — 2007. — Т. 8, № 4. — С. 176–180.
7. Нестеров А. П., Алябьева Ж. Ю. Нормотензивная глаукома: современный взгляд на патогенез, диагностику, клинику и лечение // Глаукома. — 2005. — № 3. — С. 66–75 (часть 1); № 4. — С. 63–73 (часть 2).
8. Петраевский А. В., Гндоян И. А., Мансур И. Д. Состояние перфузии переднего сегмента глаза при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. — 2004. — № 1. — С. 61–64.
9. Ставицкая Т. В. Прямое и не прямое нейропротекторное действие некоторых гипотензивных препаратов // Клиническая офтальмология. — 2003. — Т. 4, № 4. — С. 184–186.
10. Anastasios G., Konsta P., Boboridis K. et al. Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy // Arch. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 123. — P. 898–902.
11. Béchettille A., Bresson-Dumont H. Diurnal and nocturnal blood pressure drops in patients with focal ischemic glaucoma // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 232(11). — P. 675–679.
12. Ciancaglini M., Carpineto P., Costagliola C., Matropasqua L. Perfusion of the optic nerve head and visual field damage in glaucomatous patients // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 239. — P. 549–555.
13. Diestelhorst M., Larsson L-I., for European — Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-weeks randomized, double-masked, multicenter, study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113. — P. 70–76.
14. Higginbotham E. J., Feldman R., Stiles M., Dubiner H., for the Fixed Combination Investigative Group. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy // Arch. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 120. — P. 915–922.
15. Flammer J., Orgul S., Costa V. P. et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma // Prog. Retin. Eye Res. — 2002. — Vol. 21. — P. 359–393.
16. Fuchsjager-Mayrl G., Wally B., Georgopoulos M. et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2004. — Vol. 45. — P. 834–883.
17. Hayreh S. S., Zimmerman M. B., Podhajsky P., Alward W. L. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders // Am. J. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 117. — P. 603–624.
18. Hughes E., Spry P., Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review // J. Glaucoma. — 2003. — Vol. 12. — P. 232–236.
19. Jaewan Choi, Jinho Jeong, Hyun-soo Cho, Michael S. Kook. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2006. — Vol. 47. — P. 831–836.
20. Oze G., Emegwamuo M., Eleanya P. et al. The Systemic Effect Of Topical Timolol On Some Cardiovascular Parameters In Owerri Municipality // The Internet Journal of Third World Medicine. — 2007. Vol. 5, N 1. — URL: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_third_world_medicine/volume_5_number_1_41/article/the_systemic_effect_of_topical_timolol_on_some_cardiovascular_parameters_in_owerri_municipality.html (дата обращения 25.01.2009).
21. Sehi M., Flanagan J. G., Zeng L. et al. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2005. — Vol. 46. — P. 561–567.

THE INFLUENCE OF UNFIXED AND FIXED COMBINATION OF TIMOLOL 0.5 % AND LATANOPROST 0.005 % ON LOCAL AND SYSTEMIC HEMODYNAMICS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH POAG

Astakhov Yu. S., Goziev S. J., Shikhaliev D. J.

✧ **Summary.** In patients with primary open-angle glaucoma (POAG), when monotherapy is ineffective, combined treatment is often used. The use of 2 or more preparations, as well as increased frequency of instillation, are not always comfortable for the patient and could increase the risk of side-effects of the preparations. *The objective of the study* was to investigate the efficacy and the safety of Xalacom (fixed combination of Timolol 0.5 % and Latanoprost 0.005 %) use in patients with POAG. The most attention was given to the determination of this medication effect on systemic hemodynamics. *Methods.*

60 patients (118 eyes) were examined, including dynamic examinations (over a 3 month period), besides ophthalmologic examination, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed. *Results.* According to the intraocular pressure (IOP) lowering efficacy, fixed medication combination was not less effective than the unfixed dosage, and by ABPM, mentioned earlier, nocturnal hypotension episodes disappeared. *Conclusions.* The use of combined preparation Xalacom is effective and safe in patients with POAG, and in addition relieves from excessive nocturnal BP lowering.

✧ **Key words:** Xalacom; β -blockers; Timolol; intraocular pressure (IOP); ambulatory blood pressure monitoring (ABPM); perfusion pressure; nocturnal hypotension.

Сведения об авторах:

Астахов Юрий Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Гозиев Сино Джобирович — очный аспирант. E-mail: dr.goziev@sgmail.com.

Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16.

Шихалиев Джошгун Рагим оглы — врач отделения функциональной диагностики, кафедра факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 12. E-mail: raul_077@rambler.ru.

Astakhov Yuriy Sergeevich — doctor of medical science, professor, head of the department. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Goziev Sino Dzobirovich — aspirant. E-mail: dr.goziev@sgmail.com

Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8, building 16.

Shikhaliev Djoshgun Ragim ogly — physician, department of functional diagnostics, chair of departmental therapy, I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8, building 12. E-mail: raul_077@rambler.ru.