

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

АНТОНОВА

Анастасия Валерьевна

ИЗМЕНЕНИЯ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПОСЛЕ
ОФТАЛЬМОГИПОТЕНЗИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ

Научная специальность 3.1.5. Офтальмология

ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Николаенко Вадим Петрович

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СОСТОЯНИЕ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМОЙ.....	13
1.1. Глазная поверхность пациентов с глаукомой	14
1.2. Влияние бензалкония хлорида на ткани глаза	22
1.3. Лечение глаукомы на фоне сопутствующих заболеваний глазной поверхности	29
1.4. Изменения глазной поверхности после гипотензивной операции.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Материал исследования.....	38
2.2. Методы исследования.....	39
2.3. Статистическая обработка.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
3.1. Исходное состояние пациентов исследуемой группы	51
3.2. Результаты гипотензивной хирургии.....	71
3.3. Изменение основных параметров глазной поверхности после гипотензивных операций	87
3.4. Влияние пола пациентов на изменение основных параметров глазной поверхности после синустрабекулэктомии	99
3.5. Влияние некоторых общих заболеваний на изменения глазной поверхности после синустрабекулэктомии.....	114
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	129
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	151

ВЫВОДЫ.....	156
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	157
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	159
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	161
ПРИЛОЖЕНИЕ	227

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Сохранение зрительных функций при глаукоме пока достигается единственным способом – снижением внутриглазного давления (ВГД), первым, основным и, в идеале, единственным этапом которого является медикаментозный [44, 67–69, 96, 97, 105, 149, 226, 424]. Однако длительная терапия глаукомы неизбежно осложняется заболеваниями поверхности глаза (ЗПГ), индуцируемыми как активной субстанцией лекарственных средств (ЛС) [4, 30–32, 82, 191, 316, 445, 484], так и находящимися в препаратах вспомогательными веществами, в первую очередь, консервантами [11, 12, 32, 135, 191, 232, 246, 262].

Побочные эффекты гипотензивного лечения снижают его эффективность и вынуждают прибегать к хирургическим способам нормализации офтальмотонуса [366]. В связи с этим возникает закономерный и крайне важный в практическом отношении вопрос о возможности регресса последствий многолетнего интенсивного фармакологического воздействия на покровные ткани глаза.

Очевидно, что «здоровая» глазная поверхность является непременным условием стойкого гипотензивного эффекта фильтрующей операции [171, 182, 477, 532], способствует высокой приверженности лечению (при необходимости его возобновления) и во многом определяет качество жизни пациентов с глаукомой [80].

Напротив, сохраняющиеся, несмотря на прекращение фармакологической нагрузки, изменения структуры и функции тканей глазной поверхности не только снижают комплаенс и качество жизни, но и чреватые кратковременностью эффекта выполненной операции [392, 516]. Кроме того, перманентное субклиническое воспаление покровных тканей глаза обрекает на неудачу и повторные вмешательства фильтрующего типа, ограничивая выбор метода хирургического лечения ранее оперированных пациентов имплантацией клапанных устройств.

Учитывая распространенность глаукомы, а также императивный характер ее тщательного пожизненного контроля, изучение влияния интенсивности и длительности предшествующей гипотензивной терапии на эволюцию послеоперационного состояния глазной поверхности и, соответственно, на отдаленные результаты конъюнктивальной хирургии глаукомы вызывает несомненный научный интерес. А поиск корреляций между исходным субъективным (ощущения пациента) и объективным (продукция и стабильность слезной пленки, а также воспалительные и дегенеративные изменения поверхности глаза) – с одной стороны и эффектом планируемой гипотензивной операции – с другой, крайне важен в практическом отношении [92]. Тем более, что, судя по имеющимся в базе данных PubMed публикациям, подобный анализ ранее не проводился.

Наиболее адаптированными к повседневной клинической практике инструментами оценки глазной поверхности являются симптомы и функциональные признаки роговично-конъюнктивального ксероза (синдрома «сухого» глаза, ССГ) – кардинальной составляющей более широкого понятия ЗПГ [207, 392, 461].

Цель Анализ изменений глазной поверхности после офтальмогипотензивных операций.

Основные задачи:

1. Провести анализ предшествующего лечения глаукомы, а также исходного состояния глазной поверхности пациентов, госпитализированных для гипотензивной операции.
2. Оценить эффективность гипотензивной хирургии и определить место роговично-конъюнктивального ксероза в ряду ведущих факторов риска утраты фильтрации после синустрабекулэктомии.
3. Проследить динамику основных параметров, характеризующих состояние глазной поверхности, при различных исходах вмешательства;
4. Изучить влияние пола пациентов на изменения глазной поверхности после хирургической нормализации офтальмотонуса.

5. Оценить воздействие наиболее распространенных общих заболеваний (гипертонической болезни и сахарного диабета) на послеоперационную динамику исследуемых показателей.

Научная новизна работы

Изучена связь между результатами фильтрующего вмешательства и дооперационным состоянием основных критериев оценки поверхности глаза – жалоб пациентов (индекс OSDI), а также времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и уровня суммарной слезопродукции (тест Ширмера I).

Впервые прослежена двухлетняя эволюция исследуемых параметров глазной поверхности после нормализации офтальмотонуса хирургическим путем.

Изучено влияние пола на изменения глазной поверхности после синустрабекулэктомии. Определено, что у женщин преобладают субъективные симптомы ССГ, при отсутствии гендерных различий в функциональных признаках заболевания.

Определена степень воздействия некоторых коморбидных глаукоме системных факторов (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и антигипертензивная терапия) как на основные критерии здоровья глазной поверхности, так и на результаты фильтрующей хирургии.

Проведен анализ реализации этапного алгоритма лечения глаукомы в конкретных социально-экономических условиях Санкт-Петербурга, создан портрет кандидата на гипотензивную операцию.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены границы максимально эффективной и относительно безопасной для тканей глазной поверхности гипотензивной терапии, вызывающей обратимые изменения покровных тканей глаза и не влияющей на исходы фильтрующей хирургии глаукомы.

Установлены основные факторы риска утраты фильтрации после синустрабекулэктомии (предшествующие, закончившиеся неудачей, фильтрующие опера-

ции, роговично–конъюнктивальный ксероз и одновременное назначение пациенту четырех и более офтальмогипотензивных препаратов).

Разработан алгоритм выбора гипотензивного вмешательства в зависимости от исходного состояния глазной поверхности и особенностей предшествующего лечения глаукомы.

Предложена схема подготовки глазной поверхности к предстоящей офтальмогипотензивной операции после предшествующего длительного медикаментозного лечения глаукомы.

Продемонстрирована целесообразность учета пола пациентов, наличия у них сопутствующего сахарного диабета, гипертонической болезни, а также фонового ССГ при планировании периоперационного фармакологического сопровождения синустрабекулэктомии.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное использование методов научного познания. Данная работа является прикладным открытым клиническим исследованием с применением клинических, функциональных, инструментальных методов диагностики и современных способов лечения.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в повседневную деятельность СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербургского филиала ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, СПб ГБУЗ «ДЦ № 7 (глазной)».

Материалы диссертации внедрены в учебно-педагогический процесс клинической ординатуры на кафедре оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГУ, кафедрах офтальмологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России.

Апробация материалов работы

Основные материалы и положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на 37th Congress of the European Society of Cataract & Refractive Surgeons (Париж, 2019), 38th Congress of the European Society of Cataract & Refractive Surgeons (Амстердам, 2020), 39th Congress of the European Society of Cataract & Refractive Surgeons (Амстердам, 2021), XVI Российском общенациональном офтальмологическом форуме (Москва, 2023), XX и XXI конгрессах Российского глаукомного общества (Москва, 2022, 2023), Международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» имени профессора Ю.С. Астахова (Санкт-Петербург, 2021, 2023), Научной конференции офтальмологов с международным участием «Невские горизонты» (Санкт-Петербург, 2020, 2022), II, III и IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лечение глаукомы: инновационный вектор» (Москва, 2021, 2022, 2023), Первом научно-практическом образовательном форуме с международным участием (НПОФ-2021) «Офтальмология и геронтология: избранные вопросы инновационного решения проблемы» (Москва, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2021), Всероссийской конференции с международным участием «Глаукомный университет: междисциплинарный подход» (Санкт-Петербург, 2023), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2023), II и III Всероссийской конференции с международным участием «Воспаление глаза» (Москва, 2022, 2023), Международной конференции по офтальмологии «Восток-Запад» (Уфа, 2023), Всероссийской научной юбилейной конференции, посвященной 205-летию кафедры офтальмологии имени В.В. Волкова (Санкт-Петербург, 2023), Юбилейной научно-практической конференции «Общая и военная офтальмология», посвященной 200-летию основания кафедры офтальмологии (Санкт-Петербург, 2018), Юбилейной научно-практической конференции «Общая и военная офтальмология», посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.В. Волкова (Санкт-Петербург, 2021), Всероссийской научно-практической конфе-

ренции «Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре» (Санкт-Петербург, 2023), VI и VII научно-практической конференции с международным участием «Ерошевские чтения», посвященной 60-летию Самарской областной клинической офтальмологической больницы (Самара, 2022, 2023), XXII, XXIV и XXVI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2019, 2021, 2023), межрегиональных научно-практических конференциях «Актуальные вопросы диагностики и лечения глаукомы» (Волгоград, 2021), «Новые технологии диагностики и лечения в офтальмологии» (Омск, 2019), «Южно-Уральская офтальмологическая панорама-2019» (Челябинск, 2019), региональной научно-практической конференции «Заболевания органа зрения» (Сочи, 2021), XVIII и XX научно-практической конференции офтальмологов Пермского края «Прикамские зори» (Пермь, 2019, 2021), X и XI областной научно-практической конференции офтальмологов «Новые горизонты офтальмологии» (Архангельск, 2019, 2021), онлайн-конференции «Глаукома: настоящее и будущее» (Уфа, 2021), заседании проблемной комиссии ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России «Применение Клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи пациентам с первичной открытоугольной глаукомой 2020 в реальной клинической практике» (Москва, 2021), научно-практическом заседании Экспертного совета по глаукоме Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» (Санкт-Петербург, 2023), научно-практической конференции «Прогрессивные технологии микрохирургии глаза в реальной клинической практике» (Санкт-Петербург, 2022), ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2023» (Санкт-Петербург, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации и 4 – входящих в реферативную базу данных Scopus:

1. Антонова А.В. Эффективность синустрабекулэктомии в современной клинической практике / А.В. Антонова, В.П. Николаенко., В.В. Бржеский, А.Я. Вукс // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2023. – Т.23. – №1. С.21–26.

2. Антонова А.В. Влияние пола пациентов на изменения глазной поверхности после синустрабекулэктомии / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский, А.Я. Вукс // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2023. – Т.23. – №3. С.136–145.

3. Антонова А.В. Факторы, снижающие эффективность синустрабекулэктомии: по материалам Санкт-Петербургского городского офтальмологического центра / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский, А.Я. Вукс // Офтальмологические ведомости. – 2022. – Т.15. – №4. С.35–44.

4. Антонова А.В. Изменения глазной поверхности после гипотензивных операций / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский, А.Я. Вукс // Офтальмологические ведомости. – 2023. – Т.16. – №1. С.47–58.

5. Антонова А.В. Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность больных глаукомой. Часть 1. Влияние лекарственного вещества гипотензивных препаратов на глазную поверхность / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2020. – Т.20. – №2. С.79–84.

6. Антонова А.В. Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность у больных глаукомой. Часть 2. Влияние консервантов гипотензивных препаратов на глазную поверхность / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2020. – Т.20. – №3. С.133–141.

7. Антонова А.В. Реализация «каскадного» алгоритма лечения глаукомы в Санкт-Петербурге / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2021. – Т.21. – №3. С.123–128.

8. Николаенко В.П. Расширение показаний к имплантации клапана Ахмеда / В.П. Николаенко, В.В. Бржеский, А.В. Антонова // Офтальмологические ведомости. – 2023. – Т.16. – №2. С.83–90.

Личное участие автора в проведении исследования

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, а также осуществлен набор клинического материала. Более 85% операций и все результаты исследований глазной поверхности с последующей статистической обработкой полученных данных, их обобщением, формулировкой выводов и практических рекомендаций также выполнены лично соискателем.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 243 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных результатов, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 539 источников (из них отечественных – 119, иностранных – 420). Работа иллюстрирована 32 таблицами и 8 рисунками.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Длительность офтальмогипотензивной терапии (в пределах 6 лет) не оказывает столь существенного влияния на состояние глазной поверхности, как кратность инстилляций глазных капель с консервантом.

2. Основными факторами риска утраты фильтрации является предшествующее, закончившееся неудачей, гипотензивное вмешательство, роговично-конъюнктивальный ксероз и чрезмерная консервантная нагрузка.

3. Отмена фармакологической нагрузки после успешной гипотензивной операции сопровождается значимым регрессом симптомов и функциональных признаков ЗПП, тогда как послеоперационное возобновление гипотензивной терапии нивелирует достигнутое улучшение состояния глазной поверхности.

4. Пол пациентов не влияет на выраженность и длительность регресса субъективных симптомов и клинико-функциональных признаков роговично-конъюнктивального ксероза после успешной синустрабекулэктомии.

5. Системная антигипертензивная терапия гипертонической болезни не влияет на изучаемые аспекты хирургического лечения глаукомы, в отличие от сахарного диабета, препятствующего улучшению состояния глазной поверхности после успешной СТЭ.

Основные научные результаты:

1. Установлена зависимость гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии от интенсивности предшествующей терапии и объема консервантной нагрузки [19, с. 127, абзац 9, 6/2].

2. Выявлено негативное влияние наличия у пациента ССГ на исходы операций фильтрующего типа [15, с. 41, абзац 3, 10/4].

3. Впервые продемонстрирована возможность прогнозирования исхода синустрабекулэктомии на основании оценки выраженности субъективных симптомов и клинико-функциональных признаков роговично-конъюнктивального ксероза [99, с. 86, абзац 5, 8/3].

4. Установленные закономерности влияния медикаментозного и хирургического лечения глаукомы на состояние глазной поверхности позволили уточнить алгоритм периоперационного сопровождения [13, с. 25, абзац 2, 6/3].

5. Успех гипотензивного вмешательства определяется исключительно состоянием глазной поверхности и предшествующим лечением глаукомы [16, с. 56, абзац 7,12/6; 14, с. 144, абзац 11, 10/4].

ГЛАВА 1. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СОСТОЯНИЕ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМОЙ

Глаукома является одной из основных причин необратимой слепоты во всем мире [172]. Распространенность заболевания среди 40 – 80-летних составляет 3.54% (в абсолютных цифрах около 70 млн пациентов) [425, 503]. В 2020 г. их число достигло 80 млн, а в 2040 г. – вырастет до 111.8 млн человек [494, 512].

Глаукома – хроническое, медленно и неуклонно прогрессирующее заболевание, требующее пожизненного лечения. Первым и, в идеале, единственным этапом терапии глаукомы является медикаментозное снижение ВГД путем использования нескольких классов лекарственных веществ [42, 67–69, 76, 96, 105, 149, 226, 424].

Недостаточный эффект гипотензивной терапии зачастую служит показанием к хирургическим способам нормализации ВГД [64, 96, 97, 149, 226, 292, 424], минуя этап лазерных вмешательств с их весьма умеренным эффектом. В связи с этим возникает закономерный вопрос о возможном влиянии многолетнего интенсивного фармакологического воздействия на результаты гипотензивной хирургии.

Международное офтальмологическое сообщество выделяет несколько факторов риска неудачи гипотензивных операций [64, 149, 226, 520]:

- неоваскулярную глаукому;
- предшествующие, утратившие эффект, гипотензивные операции;
- афакию с отсутствием капсулярной поддержки;
- предшествующую экстракцию катаракты через лимбальный разрез;
- операции со вскрытием глазного яблока, выполненные в последние 3 месяца;
- воспаление (увеит, глазной пемфигоид, синдром Stevens – Johnson) в анамнезе;

- принадлежность к негроидной расе, коренному населению Центральной Америки и Карибского бассейна;

- молодой (до 35 лет включительно) возраст;

- и, наконец, длительную (годы, десятилетия) местную гипотензивную терапию.

Именно она в настоящее время представляет основную угрозу для результатов конъюнктивальной хирургии глаукомы [26, 158, 327, 490].

1.1. Глазная поверхность пациентов с глаукомой

Достаточно многочисленные обсервационные исследования наглядно демонстрируют причинно-следственную связь между длительной терапией глаукомы и развитием токсико-аллергических реакций, гиперосмолярности слезы, синдрома «сухого глаза», а также поверхностного точечного кератита [57, 89, 135, 157, 158, 216, 225, 276, 324, 338, 401, 417, 421, 525].

Перечисленными выше ЗПГ страдают от 49% до 70% пациентов, получающих топическую терапию глаукомы [228, 243, 244, 274, 338, 420, 424, 449], чему способствует характерное для ПОУГ (в том числе, нелеченой) уменьшение базальной слезопродукции на 22% [321]. Следовательно, патология глазной поверхности у этих пациентов может возникнуть еще до начала лечения и усугубиться под его влиянием [28–30, 33, 52, 83, 228], либо манифестировать в течение уже первых трех месяцев терапии [276, 429, 441, 446].

Частота возникновения и выраженность ЗПГ напрямую зависит от интенсивности местной гипотензивной терапии [40, 142, 225, 228, 449], а также ее длительности [142, 243, 244, 332, 368, 412, 439, 440, 449]. Каждая дополнительная капля лекарственного средства (ЛС) статистически значимо (примерно на четверть) повышает индекс патологии глазной поверхности OSDI. Особенно страдают пациенты с фоновым ССГ [228]. Как следствие, уже через 10 месяцев после начала терапии глаукомы может возникнуть потребность в лубрикантах [274].

Основными используемыми в настоящее время офтальмогипотензивными препаратами являются аналоги простагландина (АПг), бета-блокаторы (БАБ), ин-

гибиторы карбоангидразы (ИКА), а также альфа-адреномиметики (АМ).

Каждый класс гипотензивных средств отличается специфическим воздействием на глазную поверхность, в той или иной степени влияя на количество, качество, распределение и/или клиренс слезы. Итогом является возникновение двух взаимно отягощающих состояний – нестабильности слезной пленки и гиперосмолярности слезы, инициирующей повреждение глазной поверхности (субклиническое воспаление, гибель бокаловидных клеток и сквамозную метаплазию эпителия конъюнктивы) при всех формах ССГ [30, 336, 486, 487].

Эффекты основных гипотензивных субстанций и содержащихся в них консервантов изложены в порядке их взаимодействия с компонентами глазной поверхности – слезой, эпителиальными клетками и нервными окончаниями.

Хорошо известным обстоятельством является деструктивное влияние топических ЛС на слезную пленку [137–139, 259, 293, 493], реализуемое, в частности, через истончение ее липидного слоя из-за дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) [332]. Частота встречаемости ДМЖ превышает 50% даже среди пациентов с катарактой [204], глазная поверхность которых, в отличие от болеющих глаукомой, не подвергается многолетнему фармакологическому воздействию. Чаше развитие ДМЖ осложняет применение консервантных ЛС [122, 139, 220, 377], например, латанопроста, вызывающего укорочение времени разрыва слезной пленки (ВРСП) уже через 90 минут после инстилляций [493], не говоря о более длительной терапии [428].

Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что на морфологию, выживаемость, пролиферативную активность и дифференцировку эпителиальных клеток мейбомиевых желез негативно влияют и тимолол с пилокарпином в терапевтических концентрациях [534].

Кроме того, БАБ и в меньшей степени АМ (бримонидин) воздействуют на соответствующие рецепторы слезных желез, угнетая и без того сниженную базальную слезопroduкцию, соответственно, истончая водный слой [32, 57, 137, 224, 293, 321, 322, 360, 362, 472, 493, 499].

Другим рефлекторным механизмом нарушения продукции водянистого слоя

является гипостезия роговой оболочки [521], обусловленная снижением плотности суббазального нервного сплетения как на фоне уже имеющегося ССГ [514], так и при терапии БАБ [515, 522].

Помимо этого, тимолол повреждает муциновый компонент слезной пленки [259, 499] через существенное уменьшение количества бокаловидных клеток конъюнктивы, в большей степени присущее консервантным формам ЛС [119, 203, 236, 368, 470]. Рассматриваемые эффекты БАБ сохраняются и в фиксированных комбинациях с другими лекарственными веществами, что закономерно проявляется клинико-функциональными изменениями, характерными для роговично-конъюнктивального ксероза [2, 17, 412].

Второе место по выраженности негативного воздействия на бокаловидные клетки занимают холиномиметики [293]. Адреномиметики влияют на физиологию бокаловидных клеток в еще меньшей степени [537], а простагландины (например, бесконсервантный тафлупрост) вообще не угнетает ни структуру, ни функцию этих образований. Более того, в силу своих биологических свойств АПг стимулируют секрецию и пролиферацию клеток Бехера [365]. Следует подчеркнуть, что увеличение числа бокаловидных клеток регистрируется спустя месяц монотерапии АПг [365] и три – после назначения комбинации БАБ и АПг [446]. После 6 – 12 месяцев лечения БХ-содержащими АПг токсические эффекты консерванта начинают превалировать над стимулирующим действием дериватов простагландина и число бокаловидных клеток снижается [293]. В общем, популяция бокаловидных клеток страдает после года терапии любым консервантным гипотензивным препаратом.

Токсические эффекты ЛС реализуются прямым и непрямым путями. Прямой токсический эффект обусловлен химическими свойствами препарата – его низким водородным показателем и нефизиологической осмолярностью, фотосенсибилизацией тканей глаза, провоцирующими воспаление глазной поверхности и субконъюнктивальный фиброз, особенно на фоне уже имеющегося ССГ и розацеа.

АПг, БАБ и ХМ присуща кератоэпителиальная токсичность [216, 330, 411, 467], реализуемая не столько через разрушение клеточной мембраны, сколько через индукцию апоптоза [154, 432]. Назначение даже современных гипотензивных препаратов сопровождается существенным (20 – 30%) риском развития подобных осложнений [129, 270, 276, 417]. В основном это относится к тимололу [330], вызывающему прокрашивание роговицы и конъюнктивы флюоресцеином и бенгальским розовым уже спустя месяц от начала его использования [259, 499]. Интересно, что в составе фиксированной комбинации (ФК) с бринзоламидом этот неселективный БАБ эпителиотоксичностью не обладает [77].

Следует отметить, что бесконсервантный тимолол переносится пациентами гораздо лучше [23, 269, 322, 435, 437], на что указывает очевидный регресс симптомов и клинических признаков ССГ при отказе от консервантного бета-блокатора. В отличие от БХ-содержащего аналога, он практически не влияет на жизнеспособность эпителия и фибробластов конъюнктивы *in vitro* [453], а также плотность клеток Бехера (по данным импрессионной цитологии) [236]. Вызываемый бесконсервантным тимололом оксидативный стресс сопровождается обратимыми изменениями конъюнктивальных клеток [454].

Наряду с эпителиальной токсичностью, длительная (не менее 3 лет) комбинированная терапия с использованием БАБ чревата укорочением нижнего свода конъюнктивы, возникновением псевдопемфигоида, а также грубым рубцеванием с формированием симблефарона и рестриктивного косоглазия после конъюнктивомюллерэктомии [334, 463, 473, 498]. Не удивительно, что монотерапия БАБ снижает вероятность успеха синустрабекулэктомии (СТЭ). Любопытно, что этот эффект нивелируется добавлением ИКА [405].

Непрямой токсический эффект реализуется через гибель конъюнктивальной сапрофитной микрофлоры и/или уже упомянутое нарушение базальной слезопродукции.

Токсические эффекты встречаются гораздо чаще, чем аллергические реакции [32, 153, 156, 166].

Иммунологические или аллергические механизмы (гиперчувствительность I

или IV типа) отвечают за 3 – 10% всех побочных эффектов местной гипотензивной терапии [175]. Частота развития аллергических реакций зависит от класса используемого ЛС [118, 153, 157, 265, 361]. Аллергический конъюнктивит и дерматит в ответ на терапию АПг и ИКА развивается довольно редко, к примеру, лишь у 1.5% пациентов, использовавших латанопрост, и у 3 – 4% получавших дорзоламид [153, 279]. Весьма часто (9 – 11.5%) и достаточно быстро (в течение первых 6 месяцев терапии) аллергические реакции развиваются на альфа-агонист бримонидин [116, 117, 299, 404, 462, 530], но в составе ФК с тимололом частота этого осложнения снижается [279, 427]. БАБ вызывают контактный дерматит у 11 – 13% пациентов [279].

К прочим проблемам местного гипотензивного лечения относятся опосредованные АПг периорбитопатия, пигментация кожи век, гипертрихоз, активация вирусной инфекции [50, 220, 319, 409, 518], эндотелиальная декомпенсация при использовании ИКА [317, 319, 467, 518], хотя обусловлено ли повышение толщины роговицы на фоне гипотензивной терапии именно угнетением карбоангидразы эндотелия – пока не доказано [112, 523].

Правда, *in vitro* именно 1% раствор дорзоламида продемонстрировал максимальную среди исследовавшихся ЛС цитотоксичность по отношению к роговичному эндотелию после 48-часовой экспозиции культуры его клеток в разведенных 1:10 препаратах (48.5% жизнеспособных эндотелиоцитов в 0.5% р-ре консервантного тимолола, 80.9% – в его бесконсервантном (БК) аналоге, 47.0% – в 1% р-ре дорзоламида «Трусопт»[®], 71.7% - в БК 1% р-ре дорзоламида, 55.5% – в 0,004% р-ре травопроста «Траватан»[®], 88.5% – в не содержащем бензалконий препарате «Траватан Z»[®], 52.5% – в 0.005% р-ре латанопроста «Ксалатан»[®]). В разведении 1:100 все препараты сохранили свыше 80% живых эндотелиальных клеток, за исключением БК 1% р-ра дорзоламида, для которого этот показатель составил 72% [144].

Терапия ПОУГ, особенно нефиксированными комбинациями консервантных препаратов, из-за сниженной слезопродукции или чрезмерной испаряемости повышает осмолярность слезы [324, 415]. Та, в свою очередь, негативно влияет на

бокаловидные и эпителиальные клетки конъюнктивы [207], а также запускает воспалительный каскад, вовлекающий ткани глазной поверхности [290, 330, 525]. И если острая воспалительная реакция вызывает рефлекторное слезотечение и учащенное мигание, то хроническое воспаление приводит к гипостезии роговицы, нарушению мигательного рефлекса, гиперэвапорации и нестабильности слезной пленки [120].

Таким образом, воспаление является неотъемлемой частью патогенеза ЗПП, выражаясь в перманентной гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , -6, -12, ФНО- α), HLA-DR, CD23 (низкоаффинного рецептора IgE), ICAM-1, TFF-1, Th1- (интерферон-гамма, ИЛ-2) и Th2- (ИЛ-4, -5, -10) цитокинов, хемокинов (ИЛ-8 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1), матричных металлопротеиназ (ММП), в первую очередь, эпителием конъюнктивы, роговицы и клетками слезных желез [150, 156, 357, 359, 364, 371, 378, 384, 385, 419, 475, 477, 506, 514, 538].

ИЛ-1 β , -6 и ФНО- α угнетают слезопродукцию нейрогуморальным путем. Они блокируют эфферентные нервные окончания, вызывают гиперэкспрессию коллагеназ (ММП-1, -9, -13) и стромелизинов (ММП-3, -10, -11) в роговичном эпителии [341, 342], через участие в конверсии андрогенов в эстрогены влияют на функционирование слезных и мейбомиевых желез [151, 539].

ИЛ-8 оказывает мощное хемотаксическое действие на Т-клетки и полиморфноядерные нейтрофилы [164, 329], а тирозинкиназа или киназа фокальных контактов I участвует в адгезии иммунных клеток к глазной поверхности [535]. Оценка уровня экспрессии CCR4 и CCR5 (С-С-рецепторов хемокина 4 и 5) свидетельствует об активной роли Т-хелперов 2 (секреция IgE при аллергических реакциях немедленного типа) и 1 (реализация реакции гиперчувствительности замедленного типа) подтипов соответственно, что подтверждает токсико-аллергическую и воспалительного природу ответа глазной поверхности на длительное (не менее года) медикаментозное воздействие [156, 250, 257, 346].

ФНО- α и интерферон- γ угнетают муцин-синтезирующую функцию и вызывают апоптоз бокаловидных клеток [205].

Арахидонат-5-липооксигеназа (ALOX5), экспрессируемая роговичным эпителием и нейтрофилами, конвертирует арахидоновую кислоту в провоспалительные цитокины – лейкотриены, которые также инициируют хемотаксис и активацию лейкоцитов [125, 223, 275, 452].

Восьминедельное применение 0.005% раствора латанопроста приводит к статистически достоверному повышению уровней ММП-1 и -9, а также снижению концентрации их тканевого ингибитора ТИМП-1 [264]. Аналогичные, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс, изменения баланса ММП и ТИМП в эксперименте на крысах вызывали не только АПг, но и альфа/бета-блокаторы, альфа₁-блокаторы, а также альфа₂-агонисты [273].

Гиперэкспрессия HLA-DR, IL-1 β , -6 и -8 осложняет как моно-, так и комбинированную гипотензивную терапию любыми (тимолол, бетаксолол, и, особенно, латанопрост) БХ-содержащими ЛС и практически не развивается при использовании бесконсервантных монопрепаратов, что еще раз подтверждает ведущую провоспалительную роль БХ, а не активных субстанций глазных капель [155, 165, 206, 209, 249, 378].

Микроскопические и иммуногистохимические исследования биоптатов конъюнктивы и теноновой капсулы, полученных в ходе СТЭ у пациентов после длительной (не менее 1 года) двух-трехкомпонентной терапии глаукомы, практически во всех образцах выявили признаки воспалительной реакции (увеличение числа макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток) и чрезмерной фибробластической активности в отличие от пациентов на монотерапии тимололом (аналогичная картина отмечалась примерно в половине образцов) или вообще не получавших гипотензивное лечение до операции (лишь у одного из пяти обследованных пациентов) [17, 150, 470].

D.C. Broadway et al. (1994 a) на основании патоморфологического анализа 124 взятых в ходе операций биоптатов установили, что субклинические воспалительные изменения конъюнктивы вызываются любым гипотензивным препаратом, используемым на протяжении трех и более лет. Наибольшим провоспалительным потенциалом обладала комбинация (вышедших в настоящее время из

употребления) миотиков и симпатомиметиков. Продление терапии еще на три года приводит к скачкообразному повышению индекса OSDI [243]. Это практически единственные найденные в доступной литературе определения некоей предельно переносимой длительности терапии глаукомы.

Патогенетическую роль воспаления подтверждает и тот факт, что в терапии ССГ противовоспалительные средства занимают второе место после слезозамени-телей [130, 151, 189].

Длительная гипотензивная терапия приводит к дозо- и экспозиционно-зависимой метаплазии конъюнктивального эпителия [173, 265], уменьшению числа бокаловидных клеток [501], увеличению популяции и активности фибробла-стов, и, как следствие, конденсации синтезируемых ими коллагеновых волокон соединительной ткани, то есть, к субконъюнктивальному фиброзу [216, 397, 423, 467]. В наименьшей степени коллагеногенез стимулируют АПг [537].

Следствием выброса конъюнктивальными клетками провоспалительных ци-токинов и факторов роста является не только появление субъективных симптомов и клинико-функциональных признаков ЗПГ, снижающих приверженность лече-нию, но и неудовлетворительные результаты так называемой «конъюнктиваль-ной» хирургии глаукомы [137, 146, 157, 184, 185, 194, 326, 328, 474, 490]. Причем вероятность ее неудачи четко коррелирует с уровнем ИЛ-6 и ФНО- α в камерной влаге [210], а также выраженностью инфильтрации конъюнктивы Т-хелперами и Т-киллерами, В-лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами [257]. Напротив, высокая экспрессия факторов, играющих ведущую роль в мукозальной защите и регенерации слизистых (муцин MUC5AC и трефойловый пептид-1), ха-рактерна для пациентов с функционирующей фильтрационной подушкой (ФП), длительное существование которой невозможно без здоровой глазной поверхно-сти [477].

Следует подчеркнуть, что возникновение или усугубление имеющихся ЗПГ обусловлено не только (точнее, не столько) активной субстанцией [141, 362], сколько содержащимся в препарате консервантом [55, 120, 133, 294, 298, 300, 410,

412, 533].

Основными консервантами являются бензалкония хлорид (БХ), поликватерниум (Polyquad®), стабилизированный оксихлорокомплекс (Purite®), а также не зарегистрированная на территории РФ консервирующая система SofZia® [120, 246, 300, 370]. Помимо предотвращения микробной контаминации раствора, консерванты могут стабилизировать молекулу действующего вещества, а также облегчать пенетрацию им роговой оболочки [120, 215, 240, 300, 370].

Ниже представлено описание биологических эффектов основного консерванта (содержащегося в 70% всех выпускаемых в мире консервантных глазных капель) – БХ, привлекающего к себе самое пристальное внимание на протяжении последних 20 лет [110, 111, 127, 235, 246, 394, 482].

1.2. Влияние бензалкония хлорида на ткани глаза

В доступной литературе содержатся единичные проспективные исследования, касающиеся негативной роли консервантов, в меньшей степени из-за недостаточной распространенности бесконсервантных препаратов, в большей – из-за того, что «здоровая» глазная поверхность весьма устойчива к воздействию БХ, особенно при кратко- или среднесрочной монотерапии глаукомы с ее низкой экспозиционной дозой консерванта [482].

Определенную защитную роль играет растворение БХ в слезе, быстро и существенно снижающее его концентрацию: с 50 мкг/мл (0.005% р-р БХ) до 6.4 мкг/мл уже через 30 с после инстилляции, 3.2 мкг/мл – через 1 мин, 1.4 мкг/мл – 3 мин, вплоть до неопределяемого уровня через 5 минут после закапывания [237].

Фармакокинетика БХ изучена недостаточно, но очевидна тенденция к его накоплению в тканях глаза. Период полувыведения консерванта из роговичного и конъюнктивального эпителия составляет 20 часов, из субконъюнктивальных тканей – 11 часов. Следы одной капли 0.01% БХ улавливаются в слизистой глаза на протяжении 7 суток после инстилляции [195, 224].

Как следствие, даже кратковременное (4 недели) использование БХ-содержащего тимолола и левобунола нарушает базальную продукцию и стабиль-

ность слезной пленки у здоровых добровольцев [272]. Уже после трех дней применения БХ-содержащего кортеолола у здоровых испытуемых заметно укорачивается ВРСП в то время, как бесконсервантный аналог подобных эффектов не вызывает [161].

При более длительном применении консервантных БАБ клиника дополняется болью/дискомфортом при инстилляции, покалыванием, жжением, ощущением инородного тела с частотой, существенно превышающей таковую в группе получавших бесконсервантную терапию [18, 276]. В основе этого симптомокомплекса лежит накопление БХ в субконъюнктивальном пространстве и теноновой капсуле, вызывающее слабый аллергизирующий [153, 265, 361], а также очевидный дозо- и экспозиционно-зависимый провоспалительный эффект [224].

Часовая экспозиция БХ стимулирует выброс целого ряда биологически активных веществ, перечисленных в порядке убывания их концентрации: ФНО \geq ИЛ-1 \geq ИЛ-12 \geq ИЛ-10 \geq С-реактивный белок [224]. После 30 суток лечения консервантным тимололом отмечается повышенное содержание ИЛ-1 β в слезе [360]. Длительное (не менее года) использование БХ-содержащего БАБ приводит к усилению синтеза ИЛ-6, -8 и HLA-DR конъюнктивальным эпителием [165]. Следствием инстилляций БХ-содержащего латанопроста является лимфоцитарная инфильтрация эпителия и основного вещества конъюнктивы, несвойственная ни содержащему SofZia травопросту, ни бесконсервантным глазным каплям [291].

Цитотоксическое воздействие на конъюнктиву и роговицу выражается в утрате эпителиоцитами микроворсинок [192], а затем сморщивании, апоптозе и десквамации этих клеток [213, 310, 350, 395, 402, 410, 411, 454].

Добавление в культуру конъюнктивального эпителия 0.1% и 0.05% р-ра БХ провоцирует немедленный некроз клеток, 0.01% – их апоптоз в течение 24 часов. Консервант в концентрации 0.005 – 0.0001% вызывает дозозависимое прекращение клеточного роста и апоптоз через 24 – 72 часа [453].

Как оказалось, негативное воздействие на глазную поверхность определяется не только концентрацией содержащегося в каплях БХ [133], но и особенностями молекулы действующего вещества. Например, травопрост и тафлупрост пере-

носятся лучше, чем латанопрост [134, 177, 241]. Результаты экспериментов *in vitro* ранжировали токсичность БХ-содержащих АПг (в порядке ее уменьшения) следующим образом: 0.005% латанопрост (0.02% р-р БХ) – 0.004% травопрост (0.015% р-р БХ) – 0.03% биматопрост (0.005% р-р БХ) – бесконсервантные тафлупрост и катионная эмульсия латанопроста [197, 248, 293, 306, 347, 348, 350, 352, 411].

В сравнительном клиническом исследовании эффективности и переносимости латанопроста, травопроста и тафлупроста (содержащих 0.02%, 0.015% и 0.005% БХ соответственно), наибольшее раздражение глазного яблока отмечено на фоне закапываний травопроста, а минимальное – тафлупроста [90]. Другое исследование выявило явления дискомфорта у 6.3% пациентов, получавших бесконсервантный «Тафлотан»[®], против 77.4% – «Ксалатан»[®] с БХ [66]. Перевод пациентов с консервантного латанопроста на бесконсервантный тафлупрост приводил к уменьшению частоты встречаемости и выраженности ССГ при сохранении гипотензивного эффекта терапии [43, 54, 511]. Эти данные были подтверждены S. Funke et al. (2016), отметившими улучшение белкового состава (вплоть до нормализации) слезной жидкости больных с глаукомой на фоне инстилляций бесконсервантного тафлупроста.

Оценка острой токсичности 0.1%, 0.25% и 0.4% р-ра тимолола (0.01% БХ) продемонстрировала неожиданно высокую частоту апоптоза конъюнктивальных клеток (40% после 15-минутной экспозиции и 90% через 24 часа) при том, что бесконсервантный аналог вызывал лишь легкий оксидативный стресс, практически не влияющий на жизнеспособность клеток [454].

Аналогичные эксперименты с ФК тимолола 0.5%+бримонидина 0.2% (0.005% БХ) и ФК тимолола 0.5%+дорзоламида 2% (0.007>5% БХ) выявили столь же высокий процент гибели конъюнктивального эпителия (около 50 и 90% соответственно) [132]. Использование ФК с более низким содержанием БХ повышает выживаемость клеток глазной поверхности. Не исключено, что определенный позитивный эффект оказывают цитопротективные свойства бримонидина.

Оценка хронической (30 суток) токсичности наиболее распространенных

гипотензивных консервантных ЛС подтвердила ведущую патогенетическую роль молекулы находящегося в каплях консерванта, а также его концентрацию. Так, Purite-содержащий бримонидин и биматопрост (0.005% БХ) вызывают гораздо менее выраженные изменения роговичной поверхности по сравнению с дорзоламидом, тимололом и латанопростом (0.01%, 0.01% и 0.02% БХ соответственно). Воспалительная клеточная инфильтрация эпителия конъюнктивы при использовании бримонидина также оказалась гораздо слабее, чем на фоне инстилляций тимолола или латанопроста [395].

Применение консервантных ИКА на протяжении 6 – 12 месяцев сопровождается существенным повышением всех показателей оксидативного стресса в слезе [465], усугубляющего воспаление глазной поверхности, в то время как сами ИКА индифферентны по отношению к покровным тканям.

БХ способен инициировать или усугублять имеющиеся ЗПП, вызывая дозо- и экспозиционно-зависимую сквамозную метаплазию конъюнктивального эпителия, а также дисфункцию бокаловидных клеток и мейбомиевых желез, соответственно, нестабильность слезной пленки [49, 54, 120, 157, 228, 236, 277, 349–351, 353, 501, 502, 507, 510].

Тот факт, что использование травопроста с консервантом SofZia, ФК травопроста и тимолола (содержащего 0.001% раствор поликватерниума) так же, как и бесконсервантной фиксированной комбинации (БК ФК) биматопроста и тимолола подобными осложнениями не сопровождалось [122, 291, 349], опровергает бытовавшее ранее мнение о гибели бокаловидных клеток под воздействием АПг.

В то же время, оценка острой токсичности (15 инстилляций с пятиминутным интервалом) БХ продемонстрировала гибель бокаловидных клеток спустя сутки от начала эксперимента [350]. Восьмикратная на протяжении суток инстилляцией БХ (имитирующая максимальную гипотензивную терапию) уже через неделю индуцировала снижение слезопродукции по данным теста Ширмера [398], увеличение ядерно-цитоплазматического индекса в эпителии и смерть бокаловидных клеток [127, 386]. Инстилляцией 0.005% раствора латанопроста, содержащего 0.02% БХ, один раз в сутки через месяц вызывала статистически достоверное

снижение количества бокаловидных клеток кроликов по сравнению с контролем и травопростом, содержащим SofZia [291].

Конфокальная микроскопия, проведенная пациентам, на протяжении полу-года получавшим БХ-содержащие и бесконсервантные БАБ, продемонстрировала уменьшение плотности бокаловидных клеток на 61 и 17% соответственно [202]. Каждая дополнительная капля БХ-содержащего препарата удваивает вероятность прокрашивания глазной поверхности лиссаминовым зеленым, выявляющим дефекты ее муцинового покрытия [338]. После 10 лет терапии консервантными ЛС клетки Бехера практически исчезают [47].

Утрата бокаловидных клеток и другие патоморфологические изменения конъюнктивы носят гравитационно-зависимый характер, будучи гораздо более выражены в нижнем своде конъюнктивы [307].

Еще одним крайне негативным эффектом БХ-содержащей гипотензивной терапии является гиперэкспрессия генов, регулирующих созревание соединительной ткани, белков экстрацеллюлярного матрикса – коллагена I и III типов, а также трансформация резидентных фибробластов теноновой капсулы в богатые гладкомышечным актином миофибробласты [505, 527]. Следствием является БХ-опосредованный субконъюнктивальный фиброз [49, 54, 157, 339, 476, 528]. В результате отношение рисков неудачи конъюнктивальной гипотензивной хирургии возрастает в 7.97 раз по сравнению с пациентами, получавшими бесконсервантное лечение. Включение в предшествующую операции терапию бесконсервантного препарата снижает отношение рисков до 3.94 [194, 221].

БХ увеличивает проницаемость роговичного эпителия за счет воздействия на белки плотных межклеточных контактов (ZO-1, окклюдин) [154, 197, 245, 310], что является одним из механизмов проникновения ЛС в полость глаза.

Кроме того, БХ-содержащий тимолол уже через 3 недели от начала применения вызывает статистически достоверное истончение роговичного эпителия кроликов по данным ультразвуковой биомикроскопии, гистологии и электронной микроскопии [218], двухмесячное использование консервантного тимолола приводит к заметному утолщению стромы роговицы по сравнению с бесконсервант-

ным аналогом [418], а шестимесячное – уменьшению толщины роговичного эпителия [221].

Наряду с БХ-содержащими бета-блокаторами, консервантные препараты простагландинового ряда, а также их свободные и фиксированные комбинации провоцируют истончение роговичного эпителия, дозо- и экспозиционно зависимое снижение плотности, рядности и морфологии поверхностных эпителиальных клеток, а также обеднение субэпителиального и суббазального сплетений (угнетая чувствительность роговицы на 10 – 30%), одновременно повышая число базальных эпителиальных клеток и активность стромальных кератоцитов [21, 23, 24, 48, 62, 145, 196, 220, 362, 383, 522].

Длительное применение бензалкония хлорида повышает осмолярность слезы, нормализация которой завершается лишь через 12 недель после перевода пациентов на бесконсервантную терапию [277].

Важный вопрос – может ли БХ проникать в полость глаза и, соответственно, негативным образом влиять на его структуры? В иссеченных фрагментах трабекулярной сеточки, радужки и капсулы хрусталика пациентов с предшествующей вмешательству десятилетней терапией, из которых не менее 5 лет пришлось на 2 – 3-компонентное консервантное лечение, БХ был обнаружен [179, 430].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрирован проапоптотический и токсический эффект консерванта на культуры хрусталикового эпителия (объясняющий катарактогенный эффект БХ [174, 370], а также эндотелиальных клеток роговицы и трабекулярной сеточки [144, 150, 159, 160, 253, 303, 370, 456]. Возможно, именно БХ-индуцированный апоптоз трабекулярных клеток [134, 148, 430], утрата ими аналогичных роговичному эндотелию барьерных свойств, вялотекущее воспаление (трабекулит) приводят к отеку трабекулы, уменьшению просвета интра- и межтрабекулярных щелей. Следствием является затруднение оттока водянистой влаги и повышение ВГД, воспринимаемое врачом как тахифилаксия к препарату. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты J.K. Schmier et al. (2010) о том, что пациенты, на протяжении года получавшие бесконсервантную терапию травопростом, в меньшей степени нуждались в аддитивной гипотен-

живной терапии по сравнению с пользовавшимися консервантными аналогами [219].

М.А. Lemp и L.E. Zimmerman еще в 1985 г. описали эндотелиальную декомпенсацию, осложнившую длительную форсированную БХ-содержащую заместительную терапию тяжелого ССГ.

Найдены свидетельства БХ-опосредованного повышения проницаемости гематоофтальмического (но не гематоретинального) барьера у пациентов с офтальмогипертензией [483], а также артификацией, обусловленного, по мнению авторов, ретенцией консерванта в водянистой влаге. Вызванное тем самым субклиническое воспаление, якобы, также повышает риск развития кистозного макулярного отека (КМО).

По данным лазерной тиндалеметрии, при переходе с консервантного латанопроста на бесконсервантный аналог восстановление прозрачности водянистой влаги занимает до трех месяцев, что, по-видимому, соответствует периоду вымывания БХ из переднего отрезка глаза [303].

БХ вызывает разнообразные изменения глазной поверхности, включая аллергические и иммуновоспалительные реакции, гибель бокаловидных клеток, а также фибробластическую гиперактивность и воспалительную клеточную инфильтрацию, вовлекающие не только глазную поверхность, но и собственное вещество конъюнктивы [55, 78, 150, 160, 180, 181, 220, 291, 310, 365, 410, 470, 501]. В результате БХ-содержащие препараты, как минимум, вдвое повышают частоту симптомов и функциональных признаков ССГ по сравнению с бесконсервантными аналогами [276, 417]. Это обстоятельство чревато несоблюдением назначений, по меньшей мере, 23 – 59% пациентов и дальнейшему прогрессированию глаукомы [55, 146, 157, 159, 225, 228, 464, 474]. А провоцируемое длительной экспозицией БХ хроническое субклиническое воспаление самым негативным образом сказывается на результатах конъюнктивальной хирургии глаукомы [157].

1.3. Лечение глаукомы на фоне сопутствующих заболеваний глазной поверхности

В качестве альтернативы традиционной гипотензивной терапии выступают бесконсервантные формы ЛС, новые лекарственные формулы и системы дозированного высвобождения гипотензивных препаратов, лазерная трабекулопластика и, наконец, микроинвазивная хирургия глаукомы [246].

Основным терапевтическим инструментом профилактики и лечения ЗПГ у пациентов, получающих местную гипотензивную терапию, является минимизация контакта с БХ путем уменьшения его концентрации до нетоксичного порога в 0.005% или перехода на ФК ЛС [53, 175, 198, 246], использование альтернативных консервантов и, наконец, внедрение бесконсервантных форм ЛС [37, 38, 62, 63, 79, 81, 120, 137, 146, 185, 276, 292, 324, 330, 362, 410, 429, 438–441, 449, 533].

Переход на бесконсервантное лечение становится все более популярным трендом. Так, если в 2013 г. I. Stalmans et al. [479] считали оправданной подобную смену терапии в 20% случаев, то в датированной 2016 г. работе S. Pfennigsdorf и P. Eschstruth эта цифра выросла до 51% [413]. В 2018 г. известный глаукоматолог J. Thygesen сформулировал еще более широкие показания к использованию бесконсервантных форм [500]. Он считает целесообразным подобный переход у всех пациентов при наличии ЗПГ или медицинских факторов риска его развития (синдром Шегрена, атопический дерматит, розацеа и др.); у женщин; молодых (до 35 лет включительно) и престарелых пациентов; находящихся в кондиционированной воздушной среде; операторов дисплеев; кандидатов на гипотензивную хирургию далеко зашедшей и рефрактерной глаукомы; пользователей контактных линз; возможно, представителей монголоидной расы [18]. Наконец, в фундаментальном обзоре G. Holló с соавт. (2018) [262], а также в опубликованной спустя два года статье, посвященной результатам КИ VISIONARY, высказывается тезис о целесообразности использования бесконсервантных ЛС всеми пациентами с глаукомой [399]. По сути, наличие консерванта в каплях оправдано лишь необходимостью обеспечить стабилизацию ЛС и облегчить его пенетрацию в полость глаза. Правда, этот тезис в последние годы вызывает все больше вопросов [55, 262].

Спустя три месяца после перевода с БХ-содержащего тимолола, латанопроста и биматопроста, ФК биматопроста и тимолола на бесконсервантный латанопрост, тафлупрост или травопрост/травопрост+тимолол с 0.001% р-ром поликватерниума/SofZia отмечается существенное утолщение слезной пленки и увеличение времени ее разрыва, уменьшение осмолярности слезы, выраженности конъюнктивальной гиперемии и прокрашивания роговицы, основных показателей индекса патологии глазной поверхности (OSDI) без потери гипотензивного эффекта препаратов [135, 161, 217, 242, 262, 263, 269, 277, 294, 376, 399]. Бесконсервантные АПг стимулируют активность бокаловидных клеток [122, 447, 510], тем самым, увеличивая синтез мукопротеинов глазной поверхности и, по-видимому, количество микроцист в стенке фильтрационной подушки (ФП), свидетельствующих об эффективности гипотензивной операции [220].

При отсутствии альтернативы БХ-содержащим препаратам предпочтительны АПг с их более щадящим по сравнению с другими классами гипотензивных средств воздействием на конъюнктиву [216, 501, 537]. Выбор АПг тем более оправдан, если принять во внимание их цитопротективные свойства. Так, латанопрост снижает токсичность БХ по отношению к культуре эндотелиальных клеток человека [144], а также уменьшает стимулированный консервантом выброс CD45 и ФНО [347]. БХ-содержащий травопрост оказался гораздо менее опасен для культуры конъюнктивального эпителия, чем содержащийся в нем 0.015% раствор консерванта в чистом виде [178]. БХ-содержащая ФК травопроста и тимолола оказалась менее токсичной для культуры эпителия глазной поверхности, чем содержащийся в ней консервант. Единственное исключение составила БХ-содержащая ФК латанопроста и тимолола, продемонстрировавшая большую, чем находящийся в ней консервант, токсичность по отношению к роговичному и конъюнктивальному эпителию [134].

Снижение концентрации БХ с общепринятого (0.005 – 0.01%) до минимального эффективного (0.001 – 0.003%) уровня [294, 402, 411, 488] не повышает его биосовместимость до уровня Polyquad[®], Purite[®] и, тем более, SofZia[®] [135, 188] и, в то же время, негативно отражается на основной – антимикробной – активности

[448]. Это обстоятельство может сыграть отрицательную роль при курации глаукомы у престарелых пациентов, почти в 80% случаев нарушающих правила асептики при закапывании капель [258, 309].

Определенные надежды возлагаются на новые формы доставки ЛС к тканям-мишеням, обеспечивающие медленное (недели – месяцы) высвобождение действующего вещества и, тем самым, минимизирующие его токсические эффекты на глазную поверхность. К новинкам относятся окклюдоры слезных точек с латанопростом и травопростом, насыщенная латанопростом контактная линза, субконъюнктивальный имплантат биматопроста, внутрикамерный имплантат биматопроста и травопроста [234, 246]. Однако, оценка себестоимости, доступности и, наконец, безопасности этих разработок для глазной поверхности – дело будущего.

В связи с тем, что ЗПП существенно лимитируют гипотензивный эффект СТЭ из-за чрезмерного воспалительного ответа травмируемой конъюнктивы, были предложены технологии микроинвазивной хирургии глаукомы (MIGS - *minimally invasive glaucoma surgery*), сохраняющие относительно интактной слизистую оболочку глаза. Имплантация глаукомных устройств (iStent, CyPass Microstent, XEN Gel Stent) или трабекулэктомия *ab interno*, уменьшающие фармакологическую нагрузку, должны благотворно сказываться на состоянии глазной поверхности [140, 261, 358]. Действительно, выполнение трабекулэктомии *ab interno* с использованием хирургической установки «Trabectome» улучшило все исследованные показатели слезной пленки (ВРСП, высоту мениска, распределение слезной пленки, результаты интерферометрии, прокрашивание роговицы флюоресцеином), а также функциональную остроту зрения даже у тех пациентов, у которых трабекулэктомия не сочеталась с факоэмульсификацией [297]. Что же касается послеоперационного рубцевания путей оттока водянистой влаги (ВВ), то внедрение MIGS-технологий не смогло решить эту проблему [66, 319]. Поэтому в настоящее время микроинвазивная хирургия глаукомы уже не рассматривается как альтернатива фильтрующим операциям (СТЭ), а позиционируется как замена консервативному и лазерному этапам лечения [168].

1.4. Изменения глазной поверхности после гипотензивной операции

Доступная литература содержит весьма немногочисленные данные о влиянии гипотензивных операций на поверхность глаза [123, 365]. И все же, анализ накопленных фактов позволяет сформулировать определенные выводы, в первую очередь, о преходящем негативном воздействии на глазную поверхность любого офтальмохирургического вмешательства [250].

Большинство исследований посвящено изучению влияния на поверхность глаза наиболее распространенной операции – факэмульсификации у пациентов с неосложненной катарактой [121, 200, 356, 408] выполняемой больным того же гендерно-возрастного состава и той же социально-экономической среды, что и оперируемым по поводу глаукомы. Оба вида хирургии объединяет ряд общих параметров, таких как средняя длительность операции и, соответственно, экспозиция света операционного микроскопа (15 – 20 мин.), алгоритм периоперационной профилактики инфекции (использование повидон-йода), интраоперационная ирригация глазной поверхности анестетиками, антисептиками, физиологическим раствором. Общность перечисленных выше аспектов, на наш взгляд, позволяет экстраполировать представленные ниже результаты на пациентов, оперируемых по поводу глаукомы.

Установлено, что хирургия катаракты порождает или усугубляет уже имеющуюся клинику ССГ на срок от 3 до 6 месяцев [193, 200, 201, 284, 296, 304, 308, 345, 495, 526].

Основными факторами риска принято считать возраст, наличие сахарного диабета, местную (в том числе, бесконсервантную) терапию, повреждение эпителия глазной поверхности (светом операционного микроскопа, повидон-йодом, интенсивной ирригацией), обусловленную операционными разрезами денервацию роговицы, действие ультразвука. Непосредственным механизмом развития ССГ является выброс провоспалительных цитокинов, угнетение базальной слезопродукции, сквамозная метаплазия конъюнктивального эпителия, установленное с помощью импрессионной цитологии довольно длительное (6 – 12 недель) уменьшение пула бокаловидных клеток и угнетение секреции муцина 5АС [199, 254,

268, 314, 315, 345, 400], существенное (25 – 50%) снижение плотности суббазального нервного сплетения [231], а также дисфункция мейбомиевых желез [308, 408]. Чувствительность роговицы и ВРСП практически восстанавливаются в течение первого месяца, однако существенное уменьшение числа бокаловидных клеток сохраняется не менее трех месяцев после ФЭК [400].

К другим (выявленным *in vitro*) находкам относится угнетение жизнеспособности конъюнктивальных фибробластов после 10-минутной экспозиции света операционного микроскопа [271].

ФЭК не влияет на осмолярность слезы, но ее повышенный (≥ 312 мОсм/л) исходный уровень коррелирует с более высокими показателями OSDI после вмешательства [247].

В общем, изменениями глазной поверхности, обусловленными операцией, можно пренебречь, учитывая их полный регресс к первой (полугодичной) контрольной точке любого исследования, посвященного исходам фильтрующей хирургии.

Негативное воздействие операционной травмы на глазную поверхность с лихвой компенсируется отпадающей необходимостью в непрерывной местной гипотензивной терапии с ее токсико-аллергическим и провоспалительным эффектом [95, 123, 503]. Несомненно, положительную роль играет пролонгированное послеоперационное лечение с использованием не только ГК, но и НПВП [123, 152, 176], что также продемонстрировано на примере ФЭК [408]. Причем, бесконсервантные препараты (в частности, 0.1% раствор фторметолона) оказывают более выраженный антифлогистический эффект (как по клиническим признакам, так и по концентрации провоспалительных цитокинов в слезе), не демонстрируя присущую БХ-содержащим аналогам цитотоксичность по отношению к бокаловидным клеткам и эпителию глазной поверхности [280, 308]. Применение 0.05% раствора циклоспорина, вопреки ожиданиям, не повлияло на морфологию фильтрационной подушки (ФП) и, соответственно, гипотензивный эффект синустрабекулэктомии, однако, улучшило субъективную оценку состояния оперированного глаза [227].

Таким образом, гипотензивная хирургия, устраняющая или минимизирующая необходимость последующей местной терапии, улучшает состояние глазной поверхности [123, 147, 191, 238, 393], но, как выяснилось, не гарантирует полный регресс симптомов и функциональных признаков [137, 185, 227, 286, 333].

Возможное объяснение этому кроется не только в необратимых изменениях глазной поверхности, обусловленных многолетней гипотензивной терапией, но и в активном интраоперационном применении митомицина С [147, 211, 282], персистирующей дисфункции мейбомиевых желез, а также влиянии разлитой ФП на качество и распределение слезы [387].

Сравнение эволюции ССГ после СТЭ, выполненной на фоне предшествовавшей местной терапии и без нее не выявило преимуществ раннего хирургического лечения [278, 333, 382].

J.V. Iyer et al. (2017) установили, что после СТЭ или факотрабекулэктомии использующих лубриканты пациентов оказалось существенно больше, чем среди получающих терапевтическое лечение (74.0 и 54.1% соответственно), что, по их мнению, обусловлено интраоперационной аппликацией ММС.

Определенную негативную роль играют также послеоперационные рубцы конъюнктивы. Анализ состояния глазной поверхности пациентов, перенесших антистрабические вмешательства, установил, что перилимбальные разрезы конъюнктивы вызывают более серьезные (по сравнению с инцизиями в месте прикрепления сухожилий глазодвигательных мышц к склере) симптомы ССГ из-за снижения чувствительности роговицы и нестабильности слезной пленки, но не угнетения слезопродукции [344].

Некоторые авторы полагают, что еще одной причиной является негативное влияние ФП (особенно, характерной для ММС аваскулярной) на функционирование мейбомиевых желез, выражающееся в снижении ВРСП [282, 451]. Правда, механизм подобного влияния не совсем понятен.

Установлено, что функционирующая ФП достаточно часто является причиной дизестезии [187] – «состояния, когда обычный стимул вызывает неприятные ощущения» [481], такие как боль, дискомфорт, жжение, ощущение инородного

тела, сухость и слезотечение (гиперлакримия).

Если сухость глаза достаточно легко объясняется, то патогенез слезящегося глаза более сложен. Суммарная слезопродукция, определяемая тестом Ширмера I, оказывается одинаковой и в контрольной группе, и после СТЭ, независимо от наличия или отсутствия у пациентов ССГ. Таким образом, причина «влажного» глаза заключается в рефлекторной слезопродукции, которая провоцируется ФП и дизестезией.

Основными критериями, ассоциирующимися с ССГ у оперированных пациентов, являются высота ФП (при ССГ она выше, чем в группе пациентов без симптомов и клинических признаков «сухого глаза») и наличие микрокист в ее стенке.

Очевидно, высокая ФП препятствует нормальному распределению слезы на глазной поверхности, что выражается в уменьшении ВРСП и появлении дефектов эпителия роговицы [403]. Еще одним негативным фактором является близкий к прямому угол между высокой ФП и роговицей, также индуцирующий нестабильность слезной пленки и подсыхание роговицы с истончением ее стромы, так называемый *dellen* [403].

Другим механизмом повреждения глазной поверхности является существенное и длительное (не менее 1 года) нарушение барьерной функции прилежащего к ФП периферического эпителия роговицы [491], а также неравномерная толщина, фокальный спонгиоз и акантолиз эпителия ФП [267, 422].

Что касается микровакуолей, то обилие этих образований диаметром 20 – 50 мкм в стенке ФП свидетельствуют об активном трансконъюнктивальном (как транс-, так и парацеллюлярном) пассаже ВВ, характерном для функционирующей гипотензивной операции [131, 320, 323, 416, 450, 471, 513].

Механизм образования вакуолей в стенке ФП изучен не до конца, но результаты импрессионной цитологии и конфоскана конъюнктивы свидетельствуют об активном участии в формировании микрокист оптически «пустых» бокаловидных клеток диаметром порядка 20 мкм, в отличие от клеток за пределами ФП, без включений растворимого гель-формирующего муцина MUC5AC [131]. Таким об-

разом, чем больше микрокист содержит ФП, тем меньше муцина MUC5AC расположено на глазной поверхности. Как следствие, функционирующая (богатая микрокистами) ФП ассоциируется с более выраженным прокрашиванием глазной поверхности бенгальским розовым (анализирующим состояние гликокаликса) и флюоресцеином. В то же время, слабая корреляция между выраженностью прокрашивания и высотой/площадью ФП исключает патогенетическую роль нарушения распределения слезы по поверхности глаза.

Так как муцин играет ведущую роль в поддержании стабильности слезной пленки, то его дефицит не может не сказаться на этом показателе, так же как не может не сопровождаться субклиническим воспалением [211]. Действительно, возросшие показатели теста Ширмера сопровождались укорочением ВРСП [286]. В общем, состояние глазной поверхности после успешной СТЭ оценивается весьма неоднозначно, что требует дальнейших научных исследований.

Таким образом, убедительно доказано, что длительная местная гипотензивная терапия существенно влияет на глазную поверхность, особенно слезную пленку, эпителий и строму конъюнктивы. Хроническое субклиническое экспозиционно-зависимое воспаление стимулирует процессы послеоперационного рубцевания путем усиления коллагенообразования и фибробластической активности, являясь фактором риска неудачи гипотензивной операции [92, 150, 181, 363, 463, 470, 498].

Так как консерванты, как минимум, отчасти отвечают за изменения глазной поверхности, от них следует отказаться или свести их использование к минимуму у пациентов, которым предстоит гипотензивная операция, тем самым, существенно снизить выраженность послеоперационной воспалительной реакции [12, 55, 160, 365].

Анализ литературных данных позволяет предположить, что длительная (не менее 3 лет) терапия нефиксированными комбинациями консервантных капель является основным модифицируемым фактором риска утраты фильтрации после гипотензивной операции.

В то же время, динамика основных параметров, характеризующих состояние глазной поверхности, после гипотензивной операции в зависимости от выраженности и длительности предшествующей терапии до сих пор не изучена. Не определена максимальная длительность безопасной для планируемой операции терапии. Отсутствует алгоритм выбора гипотензивного вмешательства в зависимости от исходного состояния глазной поверхности и длительности предшествующей терапии.

Таким образом, рассматриваемая проблема далека от решения и требует дальнейших научных изысканий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

В данном проспективном интервенционном одноцентровом когортном открытом контролируемом клиническом исследовании приняли участие 480 последовательно включенных пациентов, находившихся в 2016 – 2020 гг. на стационарном лечении в СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» с различными формами некомпенсированной первичной открытоугольной глаукомы.

Протокол исследования соответствовал этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществлялся на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 августа 2016 г., регистрационный № 43357), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-ой Генеральной ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, 2013 г.).

Все участники исследования подписали информированное согласие на обследование и хирургическое лечение.

Критериями включения в группу явились возраст старше 35 лет, наличие любой стадии некомпенсированной первичной (в том числе, ранее оперированной) глаукомы, требующей хирургического лечения. Критериями невключения служили первичная закрытоугольная и вторичная глаукома, критериями исключения – тяжелое общее состояние и/или низкая приверженность пациента лечению, препятствующие соблюдению требований протокола исследования на протяжении, минимум, 6 месяцев.

2.2. Методы исследования

В рамках стандартного предоперационного офтальмологического обследования проводилась диагностика псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС) – с помощью биомикроскопии в условиях максимально достижимого мидриаза после ориентировочной оценки ширины РРУ по van Herick. Критериями включения пациентов в подгруппу с ПЭС явились: наличие серовато-белых хлопьев или пушистых комочков на передней капсуле хрусталика и зрачковом крае радужки, дефекты ее пигментного листка при исследовании в проходящем свете, ригидный зрачок.

Анализ состояния поверхности глаза включал в себя оценку субъективных симптомов (опросник) и функциональных признаков повреждения глазной поверхности (выраженность конъюнктивальной инъекции путем сравнения биомикроскопической картины со стандартной фотографией (рисунок 1), стабильности слезной пленки (ВРСП или проба Норна), определение объема суммарной (совокупности базальной и стимулированной) слезопродукции по данным теста Ширмера I [77, 120, 162, 163, 207, 251, 315, 504, 525, 533].

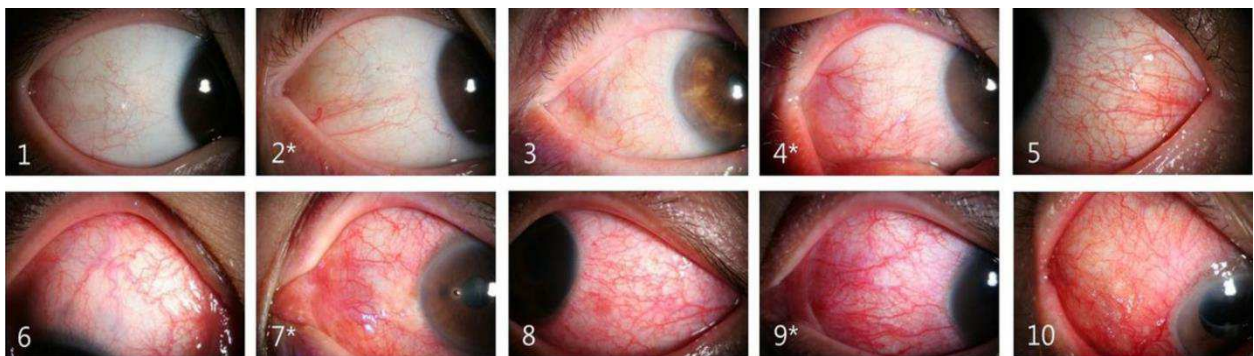


Рисунок 1. Эталонные изображения десяти степеней выраженности конъюнктивальной инъекции глазного яблока (по: I.K. Park et al., 2013). Фотографии 2*, 4*, 7* и 9* соответствуют 1-й, 2-й, 3-й и 4-й степени изменения глазной поверхности согласно предшествующей шкале.

Опросник OSDI (Ocular Surface Disease Index – индекс патологии глазной поверхности), представленный в Приложении 1, состоит из 12 вопросов для оценки выраженности симптомов ССГ (покалывание, жжение, зуд, ощущение сухости

и/или инородного тела, повышенная чувствительность к свету, расплывчатое зрение, боль). Тяжесть каждого симптома оценивается пациентом от 0 до 4 баллов, следовательно, по итогам опроса испытуемый может набрать от 0 до 100 баллов. Согласно рекомендациям Международной рабочей группы DEWS-II (2017), величина индекса патологии глазной поверхности в 13 баллов и выше считается клинически значимым и соответствует ССГ [31, 207, 243].

При сборе анамнеза жизни выявлялись системные и/или местные факторы, усугубляющие ССГ и повышающие риск неудачи гипотензивной операции – возраст и раса, перенесенные заболевания, травмы и операции на глазном яблоке, предшествующая гипотензивная терапия [30, 251].

Дневная «консервантная нагрузка» на глазную поверхность пациента рассчитывалась по методике, предложенной F. Pérez-Bartolomé et al. (2017) [412] с использованием приведенных в Приложении 2 данных. Для этого учитывали концентрацию консерванта во флаконе с каждым использовавшимся пациентами препаратом (мкг/мкл), умножали ее на 7, то есть, на величину среднего объема слезной пленки на глазной поверхности (7 мкл), оставшейся в глазу после инстилляционной одной капли препарата. Затем полученную величину умножали на количество (1 или 2) ежедневно инстиллируемых глазных капель.

Ориентировочная кумулятивная «консервантная нагрузка» определялась умножением дневной дозы консерванта на примерное количество дней терапии. Учитывая нормальное распределение испытуемых, в подгруппе пациентов с длительностью лечения до 1 года за примерное количество дней терапии брался показатель, равный 182, в подгруппе с длительностью лечения до 2 лет – 547 (182+365) дней, до 3 лет – 912 (182+365×2) дней и т.д.

По умолчанию, уровень комплаенса участвовавших в исследовании пациентов принимался за 100% [183].

Далее следовало определение таких объективных критериев, как инвазивное время разрыва слезной пленки (ВРСП по Норну) и тест Ширмера I (без анестезии, оценка суммарной слезопродукции).

Весь объем исследований выполнялся в рамках одного визита пациента в клинику.

Порядок выполнения тестов определялся степенью их инвазивности – от наименее до наиболее инвазивных методик с интервалом между ними не менее 15 мин [77, 233]. Соответственно, их изложение далее по тексту определяется именно этим критерием, а не диагностической ценностью того или иного метода [207].

Для измерения инвазивного флюоресцеинового ВРСП тест-полоска с флюоресцеином натрия (Офтолик®, Sentiss), увлажненной непосредственно перед использованием каплей бесконсервантного физиологического раствора (Натрия хлорид 0.9%, Медполимер), касались тарзальной конъюнктивы латеральной трети нижнего века при отведении глазного яблока кверху и к носу (рисунок 2 а) [163, 207, 266, 287, 312, 369, 379]. Далее для равномерного распределения красителя по поверхности глаза пациент трижды моргал (с обычной для него частотой смыкания век, то есть на протяжении 10 – 30 с), после чего, не мигая, смотрел прямо перед собой [287]. Прекорнеальная слезная пленка оценивалась в синем свете кобальтового фильтра щелевой лампы при 10-кратном увеличении, и с помощью секундомера регистрировался временной интервал между последним полным смыканием век и появлением первой сухой точки или разрыва слезной пленки [207, 335, 396]. Тест проводился трехкратно для каждого глаза, полученные результаты усреднялись. Если пациент моргал раньше, чем появлялся первый разрыв, то за ВРСП принималось время до этого смыкания век. ВРСП менее 10 с свидетельствовало о нестабильной слезной пленке и считалось признаком ССГ [207, 337, 390, 414].

Для постановки пробы Ширмера I (оценка суммарной слезопродукции) [460] загнутый пятимиллиметровый кончик стандартной тестовой полоски величиной 5 × 35 мм заправлялся на 5 мин за край височной трети нижнего века (рисунок 2 б). Для повышения точности исследование проводилось с сомкнутой глазной щелью, повторные (послеоперационные) тесты осуществлялись в одно и то же время суток, в том же кабинете, при одинаковой температуре и влажности [170, 295, 466, 517].

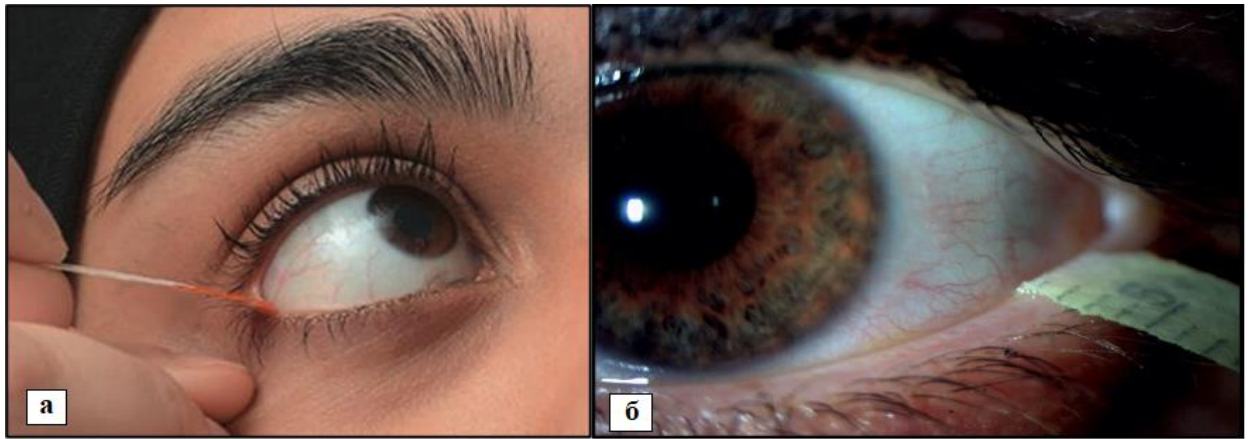


Рисунок 2. Оценка функциональных признаков роговично–конъюнктивального ксероза: а – этап определения инвазивного флюоресцеинового ВРСП (объяснения в тексте); б – оценка суммарной слезопродукции.

Результатом пробы являлась длина (в мм) увлажненной порции тестовой полоски. Показатель менее 6 мм свидетельствовал о гипосекреторной форме ССГ [169].

Диагностика ССГ, развившегося на почве повышенной испаряемости слезной пленки (т.н. гипериспаряемая его форма) базировалась на симптомах дисфункции мейбомиевых желез вкупе с нормальной слезопродукцией.

Итогом исследования являлось определение тяжести течения роговично-конъюнктивального ксероза (приложение 3) [31].

Результаты стандартного дооперационного обследования заносились в карту-протокол, образец которой представлен в Приложении 4.

Подготовка глазной поверхности к предстоящей операции осуществлялась в соответствии с алгоритмом, изложенным в Приложении 5. Непременным условием его реализации являлись показатели офтальмотонуса, не превышающие верхнюю границу общепринятой нормы, а также приверженность пациента лечению.

Учитывая устойчивость гипотензивного эффекта дренажных конструкций к послеоперационному рубцеванию, а также зачастую urgentный характер их установки, подобного рода мероприятия перед имплантацией клапана Ахмеда имели факультативный характер.

Показанием к:

- синустрабекулэктомии служила любая стадия некомпенсированной гипотензивной терапией и лазерным лечением первичной открытоугольной глаукомы;
- установке клапана Ахмеда - любая стадия некомпенсированной предшествующей гипотензивной операцией и последующим консервативным лечением первичной открытоугольной глаукомы.

Синустрабекулэктомия осуществлялась следующим образом [102, 109, 167]. В ниже-височном квадранте в 4 мм от лимба выполнялась задняя склерэктомия. На расстоянии 9 – 10 мм от лимба в меридиане 11 – 1 часа производился разрез конъюнктивы и теноновой капсулы с последующим формированием лоскута основанием к лимбу. Причинами отказа от формирования лоскута основанием к своду послужила вызываемая перитомией денервация верхних отделов роговицы и частичная потеря эпителиальных стволовых клеток [343, 344], более высокий риск наружной фильтрации [108], а также субоптимальная морфология ФП [380].

На 12 часах выкраивался четырехугольный лоскут склеры величиной 4×4 мм на половину ее толщины. Далее из средних слоев фиброзной капсулы резецировался радиально ориентированный треугольный лоскут 4×2 мм, толщина которого равнялась трети склеры. Затем в глубоких слоях лимба формировалось отверстие величиной 3×1 мм. Для предупреждения гифемы передняя камера заполнялась воздухом или когезивным вискоэластиком. После базальной иридэктомии углы поверхностного склерального лоскута фиксировались к ложу двумя узловыми погружными швами (нейлон 10/0).

Операция завершалась тщательным ушиванием теноновой капсулы и конъюнктивы непрерывным швом из шелка 8/0. Под конъюнктиву вводились 0.05 цефазолина и 0.002 г дексаметазона. Асептическая повязка. Постельный режим в течение 2 – 3 часов после операции.

Имплантиция клапана Ахмеда начиналась с наложения уздечного шва из полиглактина 6/0 на паралимбальную зону роговицы верхне-височного квадранта. Затем в ниже-височном квадранте в 4 мм от лимба выполнялась задняя склерэктомия. После этого в меридиане 10 – 12 (для правого глаза) или 12 – 2 (для левого

глаза) часов производилась перитомия, от краев которой в верхний свод уходили два радиальных разреза конъюнктивы для формирования лоскута покровных тканей глаза основанием к своду. После активации резервуар клапана фиксировался к склере верхне-височного квадранта в 10 мм от лимба двумя узловыми швами из шелка 8/0. На 11 часах (для правого глаза) и 1 часе (для левого глаза) выкраивался четырехугольный лоскут склеры величиной 8×4 мм на половину ее толщины. Далее из средних слоев фиброзной капсулы резецировался радиально ориентированный прямоугольный лоскут 8×2 мм, толщина которого равнялась трети склеры. Затем в глубоких слоях лимба иглой 23 G формировалось отверстие, в которое вставлялась силиконовая трубочка клапана. Для предупреждения гифемы передняя камера заполнялась когезивным вискоэластиком. Углы поверхностного склерального лоскута фиксировались к ложу двумя узловыми швами (шелк 8/0), между ними накладывался восьмиобразный шов (шелк 8/0), фиксирующий трубочку.

Имплантация клапана завершалась тщательным ушиванием теновой капсулы и конъюнктивы узловыми швами из шелка 8/0. Под конъюнктиву вводились 0.05 цефазолина и 0.002 г дексаметазона. Асептическая повязка. Постельный режим в течение 2 – 3 часов после вмешательства.

В послеоперационном периоде пациенты закапывали на протяжении двух недель антибактериальные препараты (0.5% левофлоксацин по 1 капле 4 раза в сутки), а также глюкокортикоиды по пролонгированной до 6 недель убывающей схеме с добавлением нестероидных противовоспалительных препаратов в раннем (первые 3 недели) послеоперационном периоде. Признаки инкапсуляции ФП или утраты фильтрации служили показанием для транспальпебрального массажа глазного яблока, а также нидлинга с последующим субконъюнктивальным введением ингибиторов ангиогенеза и 5-фторурацила.

Диспансерное динамическое наблюдение осуществлялось на базе ГМПБ № 2 в течение 6 – 24 месяцев. Осмотры проводились ежедневно на протяжении всего периода пребывания в стационаре, а затем через 2 недели, 1, 3, 6, 12 и 24 месяца [106, 468].

Каждое контрольное обследование включало в себя визометрию с использованием проектора знаков фирмы Carl Zeiss и набора пробных стекол, тонометрию по Маклакову грузом 10 г, кинетическую периметрию по Гольдману на полуавтоматическом шаровом периметре фирмы Carl Zeiss, офтальмобиомикроскопию с использованием высокодиоптрийных асферических линз фирмы Ocular (США).

Анализ послеоперационного состояния поверхности глаза дополнялся детальной оценкой морфологии ФП, васкуляризации и признаков воспаления как конъюнктивы, так и субконъюнктивальных тканей [103, 104].

Описание ФП осуществлялось с использованием Вюрцбургской классификации, опирающейся на пять критериев: васкуляризация подушки, штопорообразный ход сосудов, инкапсуляция, наличие микрокист в стенке ФП и ее высота (рисунок 3, приложение 6) [313, 416].

Из шкалы IBAGS (The Indiana Bleb Appearance Grading Scale), основанной на балльной системе оценки высоты и протяженности ФП, васкуляризации формирующих ее тканей, а также результатов пробы Зейделя (рисунок 4) [190] был взят на вооружение критерий «протяженности фильтрационной подушки» в часах условного циферблата. Для интегральной оценки ФП использовались термины, предложенные различными авторами и сведенные воедино M. Ciancaglini et al. (2008): разлитая, кистозная, инкапсулированная, плоская [202].

Оптимальными считались плоские, разлитые, аваскулярные, с обилием микрокист в толще стенки фильтрационные подушки.

Фильтрационная подушка является разлитой (диффузной), если ее протяженность по лимбу составляет 3 и более часа. Ее стенка может содержать в себе макрокисты (кистозная фильтрационная подушка) или не иметь их.

При площади распространения менее 3 часов подушка считается локализованной (ограниченной). Как правило, она не превышает размеров поверхностного склерального лоскута. Локализованные фильтрационные подушки также могут содержать в толще своей стенки макрокисты или не иметь таковых. Третий воз-

можный вариант – это отсутствие явной или «выраженной» фильтрационной подушки [153, 357].

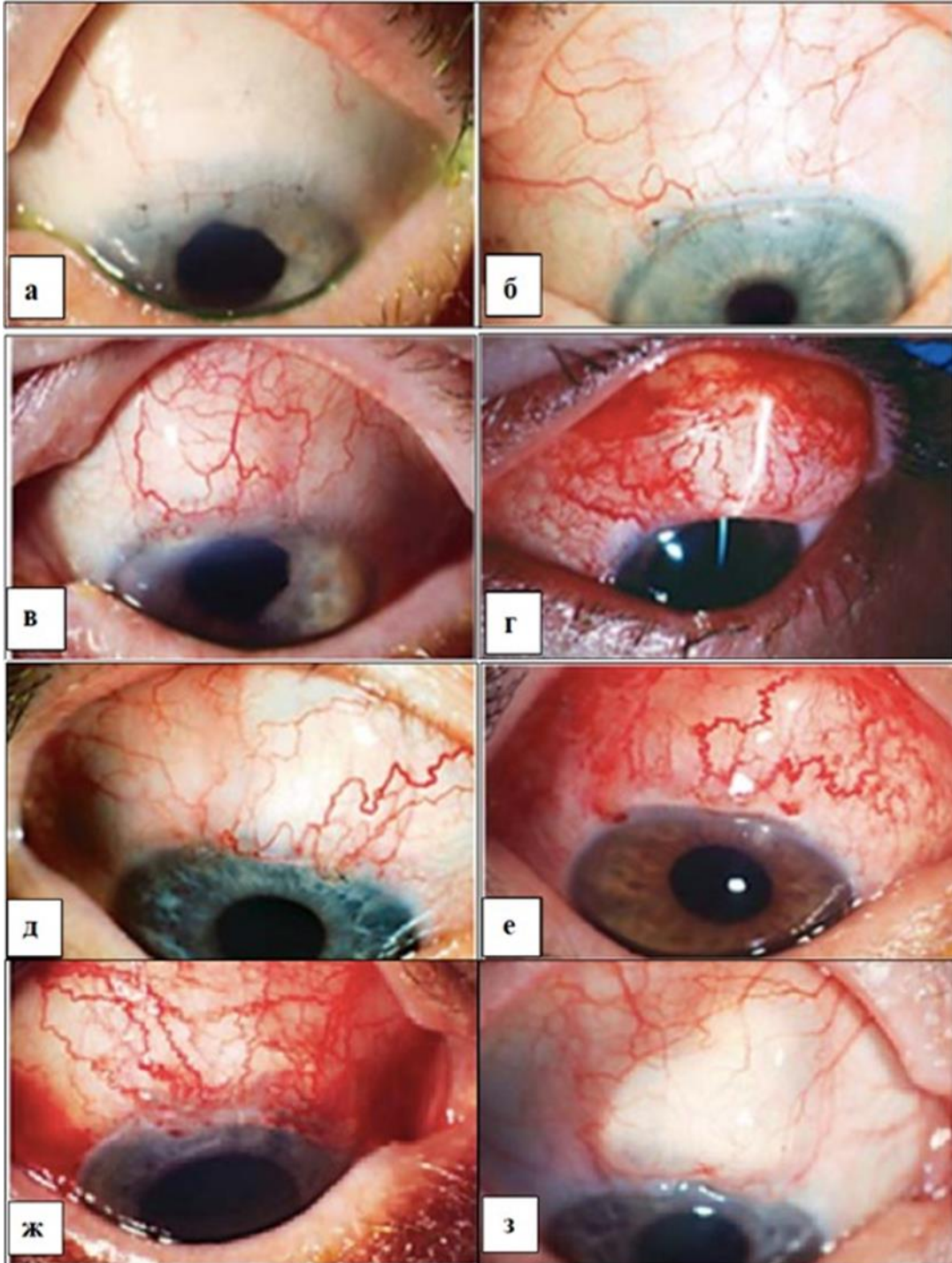


Рисунок 3 (начало). Стандартные фотографии, иллюстрирующие референсные значения Вюрцбургской классификации ФП: а – аваскулярная ФП; б - васкуляризация, аналогичная окружающей конъюнктиве; в – умеренная гипертаскуляризация; г – выраженная гипертаскуляризация; д-е - штопорообразные сосуды, занимающие одну (д), две (е) трети или всю (ж) ФП; з – инкапсуляция одной трети ФП.

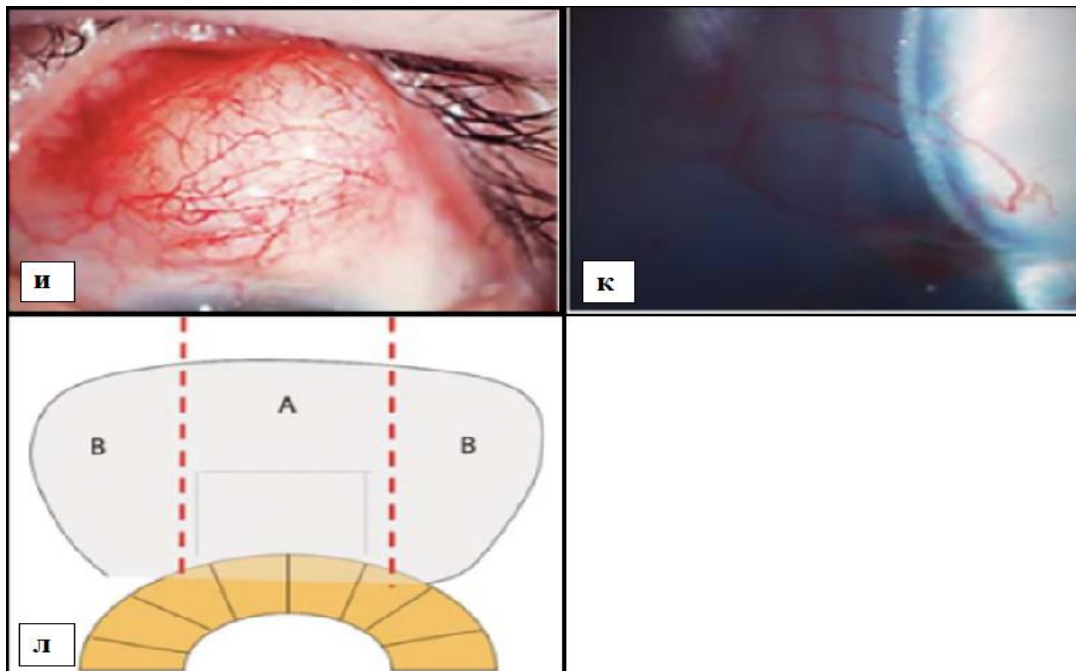


Рисунок 3 (окончание). Стандартные фотографии, иллюстрирующие референсные значения Вюрцбургской классификации ФП: и – инкапсуляция всей ФП; к – микрокисты в стенке ФП; л – алгоритм ранжирования количества микрокист (А – в проекции поверхностного склерального лоскута, появляются в раннем послеоперационном периоде; В – распространение микрокист назальнее и/или темпоральнее лоскута, характерное для более отдаленных.

Результаты гипотензивной операции оценивались по разработанным еще в 80 – 90-х гг. XX века критериям [4, 27, 46, 51, 370].

К «полному успеху» относились те случаи, когда истинное ВГД находится в пределах 6 – 21 мм рт. ст. на протяжении минимум шести месяцев послеоперационного периода без гипотензивного лечения и тяжелых (например, эндофтальмит, отслойка сетчатки, обширная геморрагическая отслойка сосудистой оболочки) осложнений. Достижение нормотонии с использованием дополнительных приемов (транспальпебрального массажа глазного яблока, а также субконъюнктивального/субсклерального нидлинга) не снижало оценку исхода операции [19, 56].

При истинном ВГД в пределах 6 – 21 мм рт. ст., но на фоне местного лечения гипотензивными препаратами результат вмешательства оценивался как «относительный (или признанный, квалификационный) успех».

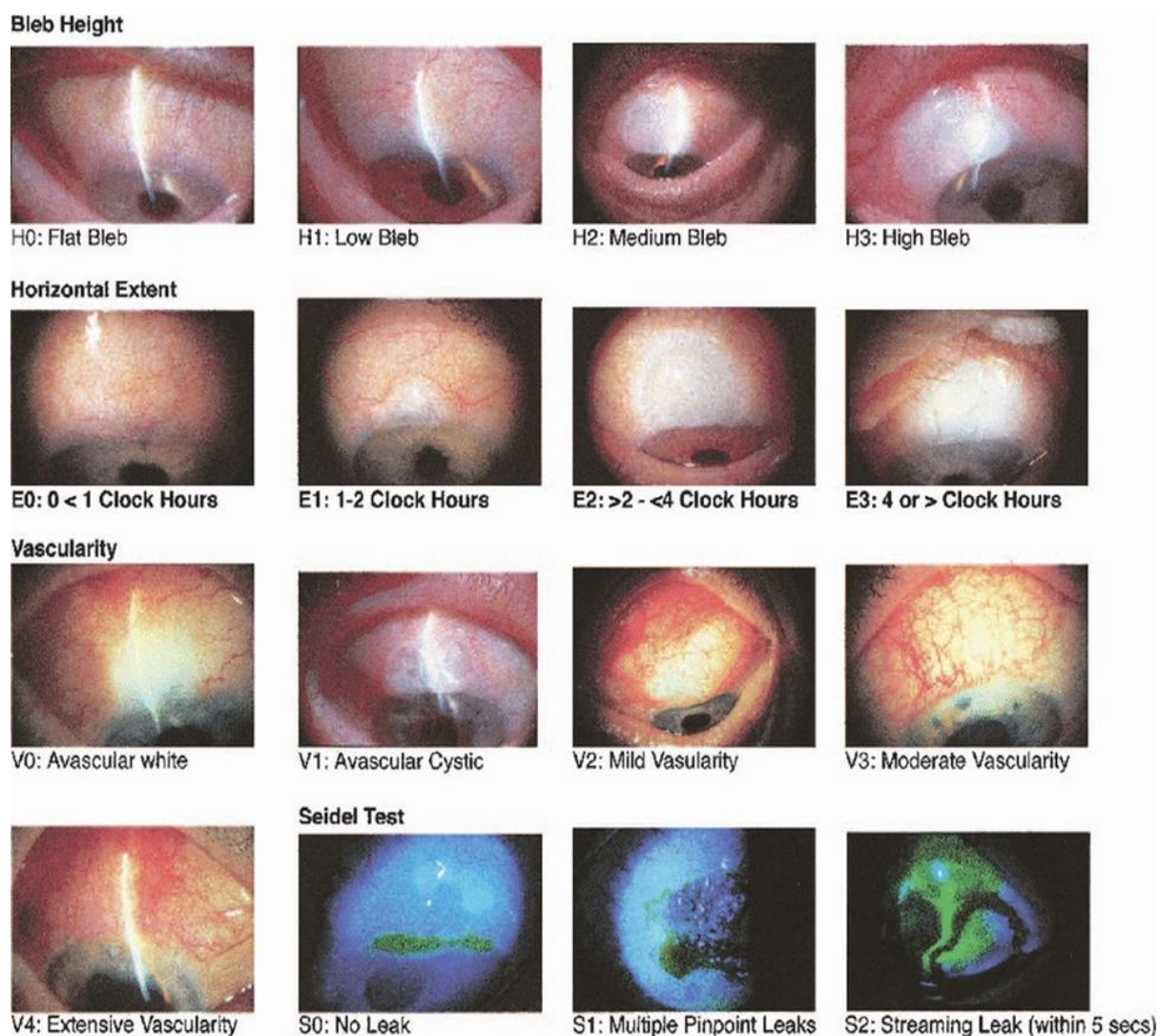


Рисунок 4. Стандартные фотографии для оценки основных классификационных признаков ФП, составляющих шкалу IBAGS (The Indiana Bleb Appearance Grading Scale).

«Относительная (признанная) неудача» – истинное ВГД свыше 21 мм рт. ст. даже на фоне медикаментозной терапии, но при этом последующие гипотензивные вмешательства не планировались.

«Полная неудача» предполагала наличие у пациента хотя бы одного из перечисленных ниже критериев: истинное ВГД свыше 21 мм рт. ст., сопровождающееся прогрессированием глаукомных поражений поля зрения (вплоть до слепоты); выполнение повторного гипотензивного вмешательства (или наличие показаний к его выполнению); развитие тяжелых послеоперационных осложнений (отслойка сетчатки, обширная геморрагическая отслойка сосудистой оболочки, эн-

дофтальмит); стойкая гипотония (истинное ВГД ниже 5 мм рт. ст., как минимум, при двух последовательных контрольных осмотрах); субатрофия глазного яблока.

Пациенты, состояние которых по результатам очередного контрольного осмотра подпадало под понятие «полной неудачи», исключались из последующего динамического наблюдения как лица с определившимся исходом [181] и вносились в список осложнений или неудач [275].

2.3. Статистическая обработка

Статистический анализ результатов, полученных до, а также через 6, 12 и 24 месяца после операции, проведен с помощью программ Microsoft Office и IBM SPSS Statistics.

Нормальность распределения в подгруппах оценена с использованием критерия Шапиро-Уилка.

При нормальном распределении исследуемых показателей вычислялись средние арифметические значения и стандартные отклонения среднего значения ($M \pm \sigma$). Для их сравнения (в двух независимых группах или повторных внутригрупповых исследованиях) использовали двухвыборочный и парный t-критерий Стьюдента соответственно.

Полученные в ходе исследования данные с отличным от нормального распределением представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, $X_{\min}-X_{\max}$, где Me — медиана, Q_1 и Q_3 — первый и третий квартили, $X_{\min}-X_{\max}$ — границы вариации.

При сравнении нескольких выборок отличающихся от нормального распределения параметров прибегали к ранговому аналогу дисперсионного анализа Н-критерию Краскела-Уоллиса. Для сопоставления двух независимых выборок применяли U-критерий Манна-Уитни, а двух зависимых — W-критерий Уилкоксона. Для контроля над групповой вероятностью ошибки в ситуациях множественного сравнения использовали поправку Бонферрони.

Корреляционный анализ проведен с использованием параметрического критерия Пирсона и непараметрического критерия Спирмена.

Вычисление доверительных интервалов выборочных долей (процентов) осуществлялось по методу Уилсона.

При проверке нулевой гипотезы использовали двусторонние критерии. Различия признавались значимыми при уровне значимости $p \leq 0.05$.

Статистические исследования проводилось при консультативном участии главного специалиста научно-организационного отделения ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева» А.Я. Вукса.

Фоторегистрация результатов хирургического лечения пациентов с глаукомой осуществлялась соискателем.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Исходное состояние пациентов исследуемой группы

Всего под наблюдением находились 480 человек (184 мужчин и 296 женщин), возраст которых колебался от 36 до 92 лет, медиана (Me) – 71.00 [первый квартиль или P25 – 65.00; третий квартиль или P75 – 78.00 лет]. Структура распределения пациентов по возрасту согласно классификации ВОЗ представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы пациентов

Критерий	Количество, n	Доля, %
Медиана возраста пациентов, лет	71.0	480
		100
$X_{\min} - X_{\max} =$		36 – 92
Распределение по возрасту:*		
Возрастные группы	Количество, n	Доля, %
36 – 60 лет (средний возраст)	48	10
61—75 лет (пожилой возраст)	252	52.5
76—90 лет (старческий возраст)	178	37.1
Свыше 90 (долгожители)	2	0.4
Распределение по стадии глаукомы:		
Стадия глаукомы	Количество, n	Доля, %
Начальная	7	1.5
Развитая	211	44.0
Далеко зашедшая	246	51.2
Терминальная	16	3.3
Наиболее распространенные сопутствующие заболевания/состояния		
Заболевание/состояние	Количество, n	Доля, %
Антигипертензивная терапия гипертонической болезни	194	40.4
СД 2 типа	25	5.2
Сочетание ГБ и СД	55	11.5
Псевдоэксфолиативный синдром	198	41.3

Продолжение таблицы 1.

Распределение по длительности течения/ лечения заболевания/			
Длительность терапии, лет	Консервантная нагрузка, мкг	Количество, n	Доля, %
Отсутствие предоперационной терапии	-	8	1.7
До 1 года	363.6	80	16.7
От 1 до 2 лет	730.5	57	11.9
От 2 до 3 лет	1701.8	44	9.2
От 3 до 4 лет	2326.4	40	8.3
От 4 до 5 лет	2852.3	20	4.2
От 5 до 6 лет	3629.1	60	12.5
От 6 до 7 лет	4851.9	20	4.2
От 7 до 8 лет	5715.1	23	4.7
От 8 до 9 лет	5498.4	21	4.3
От 9 до 10 лет	5406.8	4	0.8
10 и более лет	12190.0	103	21.5
Среднее в группе 4507.276		Me = 2376.15 [572.25; 6104.625]	
$X_{\min} - X_{\max} = 0 - 61320,0$			
Среднее P_t до операции, мм рт. ст.: 23.11		Me = 22.00 [19.00; 26.00]	
$X_{\min} - X_{\max}$ 14 - 40			
Среднее P_t по данным последнего осмотра, мм рт. ст.:			16 ± 1.8
$X_{\min} - X_{\max}$			9 - 24
Исходы хирургического лечения группы в целом:			
Вошедшие в статистический анализ	Количество, n		Доля, %
	480		100
Градации успеха гипотензивной операции:			
«полный успех»	329		68.5
«частичный успех»	129		26.9
«полная неудача»	22		4.9
Среднее количество инстилляций гипотензивных препаратов (в сутки), n:			
до операции:	3.25 Me=3.00 [3.00; 3.00]		
после операции:	0.3 ± 0.56		

P_t – тонометрическое ВГД

* При ранжировании пациентов предпочтение было отдано используемой в классификации глаукомы верхней границе «молодого возраста», равной 35 (а не 44) годам. Остальные критерии не отличаются от предложенных ВОЗ.

Из сопутствующих заболеваний у 25 наблюдавшихся (13 мужчин и 12 женщин) имелся СД 2 типа, 194 (в том числе, 67 мужчин) – ГБ, корригируемая приемом различных лекарственных средств (ингибиторов АПФ, аденоблокаторов и др.), 55 (из них 45 женщин) – сочетание этих заболеваний, 198 (113 мужчин и 85 женщин) – ПЭС. У 364 пациентов (75.8%) сочетание характерных субъективных симптомов и функциональных признаков позволило сформулировать диагноз «ССГ легкой степени», у 11 (2.3%) – средней степени тяжести. Таким образом, 78.1% пациентов исследуемой группы страдали от роговично-конъюнктивального ксероза. В связи с незначительной долей среднетяжелого ССГ среди оперированных статистический анализ выполнялся без учета степени выраженности «сухого глаза».

У 74 обследованных (33 мужчины и 41 женщина) глаукома была выявлена впервые, притом в 2 случаях – уже в терминальной стадии. Остальные пациенты (406, 84.6%) наблюдались у офтальмолога по месту жительства на протяжении 6 месяцев – 58 лет, Me – 4.00 года [1.00; 8.00] лет. Ранжирование участников исследования по длительности терапии заболевания представлено в таблице 1.

Распределение пациентов исследуемой группы по стадиям открытоугольной глаукомы выглядит следующим образом: начальная – 7 женщин и ни одного мужчины; развитая – 211 человек, из них 140 женщин; далеко зашедшая – 246, из них 104 мужчины; терминальная – 16 (7 женщин и 9 мужчин).

В структуре патологии доминировала первичная открытоугольная (389 чел.) и вторичная артериальная (91 чел.) глаукома (81.1 и 18.9% соответственно). Однако с учетом того, что современные технологии факоэмульсификации через роговичный доступ протяженностью 2.2 мм оставляют интактной дренажную зону и не затрудняют последующее хирургическое лечение глаукомы [226], выделение ее вторичной артериальной разновидности теряет смысл. Поэтому исследуемая группа считалась однородной, состоящей из пациентов с ПОУГ.

Свыше половины участников исследования непосредственно перед операцией получали максимальное переносимое (три препарата в двух флаконах) кон-

сервативное лечение, нередко, в сочетании с пероральным приемом ингибиторов карбоангидразы (рисунок 5) [19].

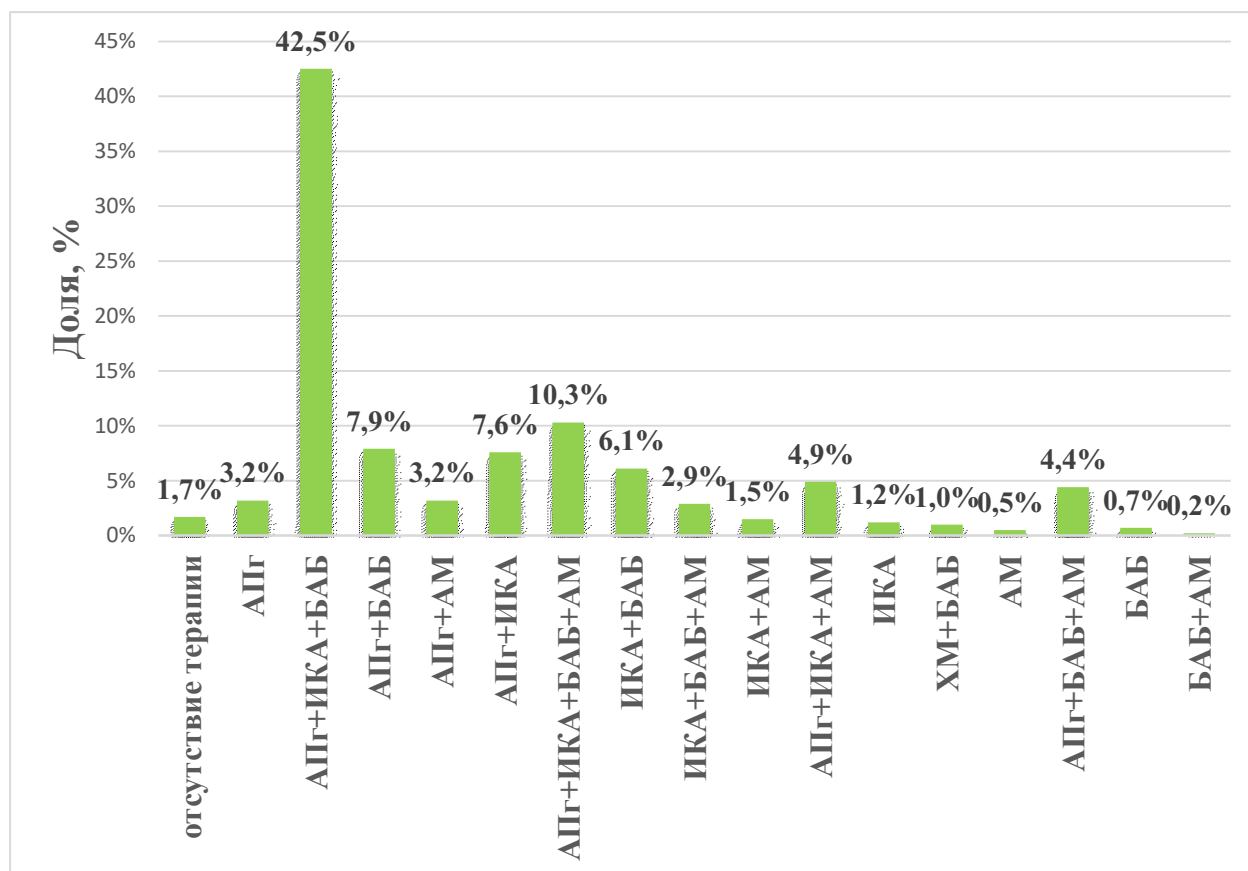


Рисунок 5. Используемые пациентами комбинации гипотензивных препаратов (АПг – аналоги простагландина; БАБ – бета-блокаторы; ИКА – ингибиторы карбоангидразы; АМ – адреномиметики; ХМ – холиномиметики).

Кумулятивная консервантная нагрузка для группы в целом составила от 0 до 61320 мкг БХ, медиана – 2376.15 [572.25; 6104.625] мкг. Ориентировочная кумулятивная консервантная нагрузка в зависимости от длительности лечения представлена в таблице 1.

Исключительно бесконсервантную терапию (0.0015% р-ром тафлупроста или БК ФК 0.0015% тафлупроста и 0.5% тимолола) получали 8 и 2 пациента соответственно.

43 больным ранее выполнялись гипотензивные операции; у 90 была выполнена факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы; 128 подверглись лазерным процедурам, направленным на снижение ВГД. В среднем, операции предшествовали 0.58 хирургических и лазерных вмешательств.

Несмотря на это, при поступлении в стационар медиана тонометрического ВГД составила 22.00 [19.00; 26.00], $X_{\min} - X_{\max} = 14 - 40$ мм рт. ст. Более высокие исходные цифры давления (различия носят значимый характер) отмечались среди госпитализированных для гипотензивной реоперации, а также у мужчин (критерий Манна–Уитни -3.020 , $p=0.003$).

Медиана исходной величины индекса патологии глазной поверхности (OSDI) для общей группы составила 8.32 [4.16; 15.0] баллов, варьируя в широких пределах – от 0 до 91.7 балла.

Медиана времени разрыва слезной пленки (ВРСП) в момент поступления в стационар не превышала 8.0 [6.0; 12.0] с, колеблясь от 2 до 30 с.

Медиана теста Ширмера I равнялась 14.0 [9.0; 20.0] мм, а крайние значения составили 1 и 35 мм соответственно.

Величина OSDI, а также результаты предоперационного обследования глазной поверхности группы пациентов в целом представлены в таблице 2, в зависимости от пола – в таблице 3, наличия сопутствующих заболеваний/состояний – в таблицах 4 – 9.

По всем исследованным критериям женщины в той или иной мере уступали мужчинам, причем разница в субъективных показателях (OSDI) носила значимый характер (таблица 3). Подробное описание состояния глазной поверхности у женщин представлено в одном из следующих параграфов главы.

Длительность лечения и связанная с ним консервантная нагрузка, а также количество предшествующих гипотензивных вмешательств закономерно и значимо коррелировали с возрастом пациентов ($p=0.0001$, 0.002 и 0.002 , коэффициент ранговой корреляции Спирмена $.214$, $.144$ и $.141$ соответственно) (таблица 10 – 11).

Выраженность характерных для ССГ жалоб с возрастом снижалась незначительно, чего нельзя сказать о тесте Ширмера I и пробе Норна, показатели которых ухудшались значимо (p составила 0.005 и 0.014 , коэффициент ранговой корреляции Спирмена $-.112$ и $-.128$ соответственно) (таблица 12).

Таблица 2. Описательная статистика исследуемой группы (n = 480)

Формат представления признака	Возраст, лет	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Количество инстилляций в сутки	Кол-во предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСП, с	Тест Ширмера I, мм	Возобновление лечения, лет	
Вошедшие в статистический анализ, n	480	480	480	472	480	480	480	480	479	147	
Исключенные из статистического анализа, n	0	0	0	8	0	0	0	0	1	333	
Среднее	70,8	5,77	4507,3	3,25	0,58	23,11	10,06	10,09	14,97	1,69	
Минимум	36	0	0	1	0	14	0	2	1	0,5	
Максимум	92	58,0	61320,0	7	4	40	91,7	30	35	5,0	
Медиана и квартили	Q ₁	65,0	1,0	572,3	3,0	0	19,0	4,16	6,0	9,0	1,0
	Me	71,0	4,0	2376,2	3,0	0	22,0	8,32	8,0	14,0	2,0
	Q ₃	78,0	8,0	6104,6	3,0	1,0	26,0	15,0	12,0	20,0	2,0

БХ – бензалкония хлорид; OSDI – индекс патологии глазной поверхности; ВГД – внутриглазное давление; ВРСП – время разрыва слезной пленки.

Таблица 3. Описательная статистика исследуемой группы (n = 480) в зависимости от пола

Пол	Формат представления признака	Возраст	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Количество инстилляций в сутки	Кол-во предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСП, с	Тест Ширмера I, мм	Возобновление лечения, лет	
Мужчины	Вошедшие в анализ, n	184	184	184	180	184	184	184	184	184	59	
	Исключенные из анализа, n	0	0	0	4	0	0	0	0	0	125	
	Среднее	68,6	5,8	4485,6	3,1	0,55	24,21	7,87	10,53	14,9	1,55	
	Минимум	30	0	0,0	1	0	16	0	3	1	0,5	
	Максимум	88	58,0	33342,8	6	3	40	34,4	30	35	4,0	
	Медиана и квартили	Q ₁	63,0	1,0	511,0	3,0	0	20,0	2,85	6,0	8,0	0,5
		Me	68,0	4,0	2044,0	3,0	0	23,0	6,80	8,0	14,0	1,0
Q ₃		75,0	8,0	5365,5	3,0	1,0	28,0	12,22	14,0	20,0	2,0	
Различия между исходными данными мужчин и женщин												
Критерий Манна-Уитни, U		19944	26468	25549	23164	25390	19944	20669	25562	26978	2316	
Критерий Вилкоксона, W		36964	43488	42569	39454	4241	36964	37689	69518	43998	4086	
Z		-4,937	-0,519	-1,139	-2,499	-1,40	-4,937	-4,45	-1,14	-0,11	-1,138	
Значимость, p		0,0001	0,604	0,255	0,012	0,162	0,0001	0,0001	0,254	0,912	0,255	
Женщины	Вошедшие в анализ, n	296	296	296	292	296	296	296	296	295	88	
	Исключенные из анализа, n	0	0	0	4	0	0	0	0	1	208	
	Среднее	72,1	5,74	4520,7	3,35	0,59	22,43	11,43	9,81	15,02	1,79	
	Минимум	36	0	0	1	0	14	0,0	2	2	0,13	
	Максимум	92	40	61320,0	7	4	36	91,7	30	35	5,0	
	Медиана и квартили	Q ₁	68,0	1,0	687,2	3,0	0	19,0	5,0	6,0	9,0	1,0
		Me	73,0	4,0	2555,0	3,0	0,5	22,0	10,0	8,0	14,0	2,0
Q ₃		79,0	8,0	6132,0	4,0	1,0	25,0	15,38	12,0	20,0	2,75	

БХ – бензалкония хлорид; OSDI – индекс патологии глазной поверхности;

ВГД – внутриглазное давление.

Таблица 4. Описательная статистика исследуемой группы (n = 480) в зависимости от наличия/отсутствия гипертонической болезни

Формат представления признака		Возраст	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Количество инстилляций в сутки	Кол-во предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСП, с	Тест Ширмера I, мм	Возобновление лечения, лет
Получающие антигипертензивную терапию гипертонической болезни											
Вошедшие в статистический анализ, n		249 ¹	249	249	245	249	249	249	249	249	82
Исключенные из статистического анализа, n		0	0	0	4 [†]	0	0	0	0	0	167
Среднее		72,29	6,28	5203,2	3,33	0,63	23,04	10,6	9,56	14,86	1,81
Минимум		40	0,0	0,0	1	0	14	0,0	2	2	0,5
Максимум		89	40,0	61320,0	7	3	40	91,7	28	35	5,0
Медиана и квартили	Q ₁	68,0	2,0	766,5	3,0	0,0	19,0	4,35	6,0	8,0	1,0
	Me	72,0	5,0	3066,0	3,0	0,0	22,0	9,3	8,0	14,0	2,0
	Q ₃	79,0	10,0	7154,0	3,0	1,0	26,0	15,0	12,0	20,0	2,25
Не получающие антигипертензивную терапию гипертонической болезни											
Вошедшие в статистический анализ, n		231	231	231	227	231	231	231	231	230	65

Продолжение таблицы 4.

Исключенные из статистического анализа, n	0	0	0	4†	0	0	0	0	1	166	
Среднее	69,1	5,22	3757,17	3,17	0,53	23,19	9,46	10,66	15,09	1,54	
Минимум	30	0,0	0,0	1	0	14	0,0	3	1	0,5	
Максимум	92	58,0	37815,4	6	4	39	56,8	30	35	5,0	
Медиана и квантили	Q ₁	63,0	1,0	441,0	3,0	0,0	19,0	4,16	6,0	10,0	0,75
	Me	70,0	3,0	1916,25	3,0	0,0	22,0	7,5	8,0	15,0	1,0
	Q ₃	78,0	7,0	4599,0	3,0	1,0	26,0	12,5	14,0	20,0	2,0
Различия между исходными данными пациентов, разделенных по признаку наличия/отсутствия гипертонической болезни											
Критерий Манна-Уитни, U	23559,5	25126,0	24120,5	25943,5	26691,0	28039,0	26635,0	25553,5	27713,5	2297,0	
Критерий Вилкоксона, W	50355,5	51922,0	50916,5	51821,5	53487,0	59164,0	53431,0	56678,5	58838,5	4442,0	
Z	-3,427	-2,400	-3,056	-1,453	-1,529	-0,476	-1,402	-2,129	-0,611	-1,476	
Значимость, p	0,001	0,016	0,002	0,146	0,126	0,634	0,161	0,033	0,542	0,140	

1 – в том числе, 55 пациентов с сопутствующим гипертонической болезни сахарным диабетом; БХ – бензалкония хлорид; OSDI – индекс патологии глазной поверхности; ВГД – внутриглазное давление; ВРСП – время разрыва слезной пленки; † – пациенты, не получавшие перед операцией местную гипотензивную терапию.

Таблица 5. Описательная статистика исследуемой группы (n = 480) в зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета

Формат представления признака		Возраст	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Количество инстилляций в сутки	Кол-во предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСП, с	Тест Ширмера I, мм	Возобновление лечения, лет
Имеющие сахарный диабет											
Вошедшие в статистический анализ, n		80 ¹	80	80	78	80	80	80	80	80	31
Исключенные из статистического анализа, n		0	0	0	2	0	0	0	0	0	49
Среднее		70,39	6,44	4909,71	3,42	0,61	22,73	11,146	9,78	14,41	1,96
Минимум		45	0,0	0,0	1	0	17	0,0	3	2	0,5
Максимум		88	30,0	44457,0	5	3	40	47,5	28	35	5,0
Медиана и квантили	Q ₁	64,25	1,0	584,94	3,0	0,0	19,0	5,0	6,0	9,0	1,0
	Me	71,0	5,0	3066,0	3,0	0,5	22,0	10,0	8,0	15,0	2,0
	Q ₃	78,0	8,75	7307,3	5,0	1,0	25,0	16,275	12,0	17,0	3,0

Продолжение таблицы 5.

Не страдающие сахарным диабетом											
Вошедшие в статистический анализ, n		400	400	400	394	400	400	400	400	399	125
Исключенные из статистического анализа, n		0	0	0	6	0	0	0	0	1	275
Среднее		70,83	5,64	4426,79	3,22	0,57	23,19	9,845	10,15	15,09	1,53
Минимум		36	0,0	0,0	1	0	14	0,0	2	1	0,5
Максимум		92	58,0	61320,0	7	4	39	91,7	30	35	5,0
Медиана и квартили	Q ₁	65,0	1,0	568,58	3,0	0,0	19,0	4,16	6,0	9,0	0,5
	Me	71,0	4,0	2299,5	3,0	0,0	22,0	8,3	8,0	14,0	1,0
	Q ₃	78,0	8,0	5557,13	3,0	1,0	26,0	13,9	12,0	20,0	2,0
Различия между исходными данными пациентов, разделенных по признаку наличия/отсутствия сахарного диабета											
Критерий Манна-Уитни, U		15560,5	14912,5	14804,5	13970,0	15378,5	15468,5	14277,5	15419,0	15552,5	1535,0
Критерий Вилкоксона, W		18800,5	95112,5	95004,5	91785,0	95578,5	18708,5	94477,5	18659,0	18792,5	9410,0
Z		-0,388	-0,963	-1,056	-1,464	-0,616	-0,471	-1,524	-0,517	-0,362	-1,831
Значимость, p		0,698	0,336	0,291	0,143	0,538	0,638	0,128	0,605	0,718	0,067

1 – в том числе, 55 пациентов с сопутствующей сахарному диабету гипертонической болезнью; БХ – бензалкония хлорид; OSDI – индекс патологии глазной поверхности; ВГД – внутриглазное давление; ВРСП – время разрыва слезной пленки; † – пациенты, не получавшие перед операцией местную гипотензивную терапию.

Таблица 6. Описательная статистика исследуемой группы (n=480) в зависимости от наличия/отсутствия у них комбинации гипертонической болезни и сахарного диабета

Формат представления признака		Возраст	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Количество инстилляций в сутки	Кол-во предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСП, с	Тест Ширмера I, мм	Возобновление лечения, лет	
Имеющие гипертоническую болезнь и сахарный диабет												
Вошедшие в статистический анализ, n		55	55	55	53	55	55	55	55	55	24	
Исключенные из статистического анализа, n		0	0	0	2†	0	0	0	0	0	31	
Среднее		72,15	6,57	5051,45	3,38	0,65	22,96	11,3	9,53	14,53	1,98	
Минимум		45	0,0	0,0	2	0	17	0,0	3	2	0,5	
Максимум		88	30,0	44457,0	5	3	40	47,5	28	35	5,0	
Медиана и квантили		Q ₁	69,0	1,0	511,0	3,0	0,0	19,0	5,0	6,0	1,0	
		Me	73,0	3,0	1992,9	3,0	1,0	22,0	10,0	8,0	15,0	2,0
		Q ₃	79,0	9,0	7358,4	3,0	1,0	26,0	17,5	12,0	17,0	3,0
Не страдающие ни гипертонической болезнью, ни сахарным диабетом												
Вошедшие в статистический анализ, n		425	425	425	419	425	425	425	425	424	132	

Продолжение таблицы 6.

Исключенные из статистического анализа, n	0	0	0	6†	0	0	0	0	1	293	
Среднее	70,57	5,67	4436,85	3,24	0,57	23,13	9,902	10,16	15,03	1,55	
Минимум	30	0,0	0,0	1	0	14	0,0	2	1	0,5	
Максимум	92	58,0	61320,0	7	4	39	91,7	30	35	5,0	
Медиана и квартили	Q ₁	65,0	1,0	651,525	3,0	0,0	19,0	4,16	6,0	9,0	0,5
	Me	71,0	4,0	2555,0	3,0	0,0	22,0	8,3	8,0	14,0	1,0
	Q ₃	78,0	8,0	5748,75	3,0	1,0	26,0	13,9	12,0	20,0	2,0
Различия между исходными данными пациентов, разделенных по признаку наличия/отсутствия комбинации гипертонической болезни и сахарного диабета											
Критерий Манна-Уитни, U	10343,5	11385,0	11487,0	10433,0	10900,0	11655,0	10420,0	10920,0	11366,5	1277,0	
Критерий Вилкоксона, W	100868,5	101910,0	102012,0	98423,0	101425,	13195,0	100945,0	12460,0	12906,5	10055	
Z	-1,39	-0,31	-0,21	-0,83	-0,91	-0,034	-1,312	-0,8	-0,31	-1,55	
Значимость, p	0,165	0,754	0,836	0,408	0,361	0,973	0,19	0,42	0,76	0,12	

БХ – бензалкония хлорид; OSDI – индекс патологии глазной поверхности; ВГД – внутриглазное давление; ВРСП – время разрыва слезной пленки; † – пациенты, не получавшие перед операцией местную гипотензивную терапию.

Таблица 7. Описательная статистика исследуемой группы (n = 480) в зависимости от наличия/отсутствия у них псевдоэксфолиативного синдрома

Формат представления признака	Возраст	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Количество инстилляций в сутки	Кол-во предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСП, с	Тест Ширмера I, мм	Возобновление лечения, лет	
Имеющие псевдоэксфолиативный синдром											
Вошедшие в статистический анализ, n	198	198	198	195	198	198	198	198	198	71	
Исключенные из статистического анализа, n	282	282	282	282+3†	282	282	282	282	282	127	
Среднее	70,85	5,32	4259,76	3,22	0,54	23,37	9,83	10,14	15,28	1,67	
Минимум	49	0,125	0,0	1	0	14	0,0	3	2	0,5	
Максимум	88	30,0	28616,0	7	3	40	57,5	30	35	5,0	
Медиана и квартили	Q ₁	65,0	1,5	766,5	3,00	0,0	19,0	4,16	6,0	9,0	0,5
	Me	71,0	3,5	2299,5	3,00	0,0	22,0	9,09	8,0	15,0	2,0
	Q ₃	77,25	7,25	6132,0	3,00	1,0	27,0	14,07	12,0	20,0	2,0

Продолжение таблицы 7.

Не имеющие псевдоэкзофолиативного синдрома											
Вошедшие в статистический анализ, n		282	282	282	277	282	282	282	282	282	85
Исключенные из статистического анализа, n		0	0	0	5†	0	0	0	0	0	197
Среднее		70,68	6,08	4681,06	3,28	0,61	22,93	10,22	10,05	14,76	1,57
Минимум		30	0,0	0,0	1	0	14	0,0	2	1	0,5
Максимум		92	58,0	61320,0	6	4	38	91,7	28	35	5,0
Медиана и квартили	Q ₁	65,0	1,0	538,31	3,0	0,0	19,0	4,16	6,0	9,0	0,5
	Me	71,5	5,0	2503,9	3,0	0,0	22,0	7,5	8,0	14,0	1,0
	Q ₃	79,0	8,0	6049,87	4,0	1,0	26,0	15,0	12,0	20,0	2,0
Различия между исходными данными пациентов, разделенных по признаку наличия/отсутствия у них псевдоэкзофолиативного синдрома											
Критерий Манна-Уитни, U		26878,0	27255,5	27729,0	26070,5	26462,0	26333,0	27524,5	27852,0	26816,0	2874,5
Критерий Вилкоксона, W		46579,0	46956,5	67632,0	45180,5	46163,0	66236,0	67427,5	47553,0	66437,0	6529,5
Z		-0,696	-0,444	-0,126	-0,741	-1,093	-1,063	-0,263	-0,044	-0,674	-0,521
Значимость, p		0,487	0,657	0,899	0,459	0,275	0,288	0,792	0,965	0,5	0,602

БХ – бензалкония хлорид; OSDI – индекс патологии глазной поверхности; ВГД – внутриглазное давление; ВРСП – время разрыва слезной пленки; † – пациенты, не получавшие перед операцией местную гипотензивную терапию.

Таблица 8. Описательная статистика исследуемой группы (n = 480) в зависимости от наличия/отсутствия синдрома «сухого глаза»

Формат представления признака		Возраст	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Количество инстилляций в сутки	Кол-во предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСП, с	Тест Ширмера I, мм	Возобновление лечения, лет	
Имеющие ССГ												
Вошедшие в статистический анализ, n		375	375	375	369	375	375	375	375	375	135	
Исключенные из статистического анализа, n		0	0	0	6†	0	0	0	0	0	240	
Среднее		71,04	6,07	4735,35	3,26	0,59	23,22	11,27	9,13	13,31	1,63	
Минимум		36	0,0	0,0	1	0	14	0,0	2	1	0,5	
Максимум		92	58,0	61320,0	7	4	40	91,7	30	35	5,0	
Медиана и квантили		Q ₁	65,0	1,0	766,5	3,0	0,0	19,0	5,0	6,0	8,0	0,5
		Me	72,0	5,0	2555,0	3,0	0,0	22,0	10,0	7,0	12,0	2,0
		Q ₃	79,0	8,0	6132,0	3,0	1,0	26,0	15,0	10,0	17,0	2,0
Не имеющие ССГ												
Вошедшие в статистический анализ, n		105	105	105	103	105	105	105	105	105	21	

Продолжение таблицы 8.

Исключенные из статистического анализа, n	0	0	0	2†	0	0	0	0	0	84	
Среднее	69,72	4,71	3692,72	3,24	0,55	22,72	5,75	13,50	20,89	1,55	
Минимум	36	0,125	0,0	1	0	15	0,0	6	7	0,5	
Максимум	85	27,0	26572,0	6	3	38	27,5	30	35	3,0	
Медиана и квартили	Q ₁	63,0	1,0	337,75	3,0	0,0	18,5	2,27	9,5	15,0	0,8
	Me	70,0	3,0	1533,0	3,0	0,0	21,0	5,0	12,0	20,0	1,0
	Q ₃	77,5	7,0	5237,75	4,0	1,0	26,5	7,5	17,0	25,0	2,0
Различия между исходными данными пациентов, разделенных по признаку наличия/отсутствия сахарного диабета											
Критерий Манна-Уитни, U	18256,5	17319,0	17081,5	18810,0	19580,0	18630,0	11434,5	9060,5	8162,0	1396,0	
Критерий Вилкоксона, W	23821,5	22884,0	22646,5	24166,0	25145,0	24195,0	16999,5	79560,5	78287,0	10576,0	
Z	-1,140	-1,891	-2,075	-0,182	-0,096	-0,844	-6,581	-8,529	-9,179	-0,114	
Значимость, p	0,254	0,059	0,038	0,855	0,923	0,398	0,0001	0,0001	0,0001	0,909	

БХ – бензалкония хлорид; OSDI – индекс патологии глазной поверхности; ВГД – внутриглазное давление; ВРСП – время разрыва слезной пленки; † – пациенты, не получавшие перед операцией местную гипотензивную терапию.

Таблица 9. Описательная статистика исследуемой группы (n = 480) в зависимости от наличия/отсутствия синустрабекулэктомии и факоэмульсификации в анамнезе

Формат представления признака	Возраст	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Количество инстилляций в сутки	Кол-во предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСП, с	Тест Ширмера I, мм	Возобновление лечения, лет	
Перенесшие синустрабекулэктомию											
Вошедшие в статистический анализ, n	43	43	43	42	43	43	43	43	43	18	
Исключенные из статистического анализа, n	0	0	0	1†	0	0	0	0	0	25	
Среднее	72,77	11,57	9029,59	3,48	1,93	25,79	25,79	8,98	15,93	0,74	
Минимум	36	1,5	0,0	1	1	17	0	3	2	0,1	
Максимум	88	58,0	29638,0	5	4	38	56,8	28	35	3,0	
Медиана и квантили	Q ₁	68,0	7,0	3321,5	3,0	1,0	22,0	4,16	6,0	8,0	0,25
	Me	73,0	10,0	6387,5	3,0	2,0	25,0	10,0	8,0	15,0	0,5
	Q ₃	79,0	14,0	13286,0	4,0	2,0	30,0	16,7	10,0	22,0	0,63
Перенесшие факоэмульсификацию с имплантацией интраокулярной линзы											
Вошедшие в статистический анализ, n	62	62	62	62	62	62	62	62	62	26	
Исключенные из статистического анализа, n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	
Среднее	75,77	7,24	5840,69	3,23	1,18	23,23	10,42	9,29	14,89	1,74	
Минимум	59	0,125	0,0	1	0	15	0,0	2	2	0,25	
Максимум	92	40,0	61320,0	6	2	36	91,7	28	35	4,0	

Продолжение таблицы 9.

Медиана и квартили	Q ₁	71,0	2,0	1264,73	3,0	1,0	19,0	4,16	6,0	10,0	1,0
	Me	77,0	5,0	3832,5	3,0	1,0	22,5	7,9	8,0	14,0	2,0
	Q ₃	81,0	10,0	7792,75	3,0	1,0	26,25	14,18	10,25	20,0	2,25
Без операций в анамнезе											
Вошедшие в статистический анализ, n		375	375	375	368	375	375	375	375	374	112
Исключенные из статистического анализа, n		0	0	0	7†	0	0	0	0	1	263
Среднее		69,69	4,86	3768,26	3,23	0,33	22,78	9,88	10,35	14,88	1,73
Минимум		36	0,0	0,0	1	0	14	0,0	2	1	0,25
Максимум		90	37,0	44457,0	7	3	40	57,5	30	35	5,0
Медиана и квартили	Q ₁	64,0	1,0	441,0	3,0	0,0	19,0	4,16	6,0	9,0	1,0
	Me	70,0	3,0	1788,5	3,0	0,0	22,0	8,33	8,0	14,0	2,0
	Q ₃	77,0	7,0	5110,0	3,0	1,0	26,0	15,0	13,0	20,0	2,0
Различия между исходными данными пациентов, разделенных по признаку наличия/отсутствия у них ФЭК или СТЭ в анамнезе											
Н-критерий Краскела–Уоллиса		27,344	51,053	42,622	3,078	199,291	11,038	0,890	4,862	0,746	17,241
Значимость, p		0,0001	0,0001	0,0001	0,215	0,0001	0,004	0,641	0,088	0,689	0,0001
Значимость критерия Манна-Уитни для пар под- групп / p с поправкой Бонферрони		1-3 / 0,0001	1-2 / 0,0001	1-2 / 0,0001		1-2 / 0,0001	1-2 / 0,001				1-2 / 0,0001
			1-3 / 0,004	1-3 / 0,007		1-3 / 0,0001	2-3 / 0,023				2-3 / 0,0001
			2-3 / 0,004	2-3 / 0,013		2-3 / 0,046					

БХ – бензалкония хлорид; OSDI – индекс патологии глазной поверхности; ВГД – внутриглазное давление; ВРСП – время разрыва слезной пленки; ФЭК – факоэмульсификация; СТЭ – синустрабекулэктомия; † – пациенты, не получавшие перед операцией местную гипотензивную терапию. 1 – отсутствие вмешательств в анамнезе; 2 – оперированная глаукома; 3 – артификация.

Таблица 10. Длительность консервативного лечения в исследуемых подгруппах (n = 480)

Исход операции	Формат представления признака		Статистика
«Полный успех»	Среднее		5,66
	Минимум		0
	Максимум		58,0
	Ме		4,00
	95% доверительный интервал для среднего	Нижняя граница	4,96
		Верхняя граница	6,36
	Межквартильный диапазон		6,0
«Частичный успех»	Среднее		5,66
	Минимум		0,13
	Максимум		37,0
	Ме		4,0
	95% доверительный интервал для среднего	Нижняя граница	4,78
		Верхняя граница	7,25
	Межквартильный диапазон		9,0
«Полная неудача»	Среднее		6,15
	Минимум		0,5
	Максимум		13,0
	Ме		6,0
	95% доверительный интервал для среднего	Нижняя граница	4,60
		Верхняя граница	7,71
	Межквартильный диапазон		6,0

H–критерий Краскела–Уоллиса=3.167, p=0.205.

Таблица 11. Корреляция между длительностью лечения и консервантной нагрузкой (n = 480)

Ро Спирмена		Длительность лечения	Консервантная нагрузка
Длительность лечения	Коэффициент корреляции	1,0	,837
	Значимость, p		0,0001
	Количество пациентов	480	480
Консервантная нагрузка	Коэффициент корреляции	,837	1,000
	Значимость, p	0,0001	
	Количество пациентов	480	480

Таблица 12. Корреляция исходных данных исследуемой группы (n = 480) с возрастом (коэффициент корреляции Спирмена)

Формат представления Признака	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Количество инстилляций в сутки	Кол-во предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСЦ, с	Тест Ширмера I, мм	Возобновление лечения, лет
Вошедшие в статистический анализ, n	480	480	472	480	480	480	480	480	147
Исключенные из статистического анализа, n	0	0	8	0	0	0	0	0	125
Величина коэффициента	,214	,144	0,309	,141	-0,034	0,004	-,128	-,112	-0,011
Значимость, p	0,0001	0,002	0,047	0,002	0,454	0,929	0,005	0,014	0,892

Для достижения гипотензивного эффекта в 443 случаях была выполнена синустрабекулэктомия, в 33 – имплантация клапана Ахмеда.

3.2. Результаты гипотензивной хирургии

«Полный успех» хирургического лечения достигнут в 329 случаях (68.5%), «частичный успех» – в 129 (26.9%), «полная неудача» наступила в 22 (4.6%) случаях. «Частичная неудача» вмешательства не зафиксирована ни в одном случае.

В этом и следующих параграфах третьей главы отдельному анализу подвергнуты также результаты лечения самой многочисленной подгруппы пациентов – перенесших СТЭ. Описательная статистика исходного состояния этой выборки представлена в таблице 13.

По данным последнего контрольного осмотра 443 человек «полный успех» СТЭ достигнут в 305 (68.9%) случаях, «частичный успех» – в 118 (26.6%), «полная неудача» отмечена в 20 (4.5%) случаях, что соотносится с показателями, достигнутыми С.Ю. Петровым с соавт. (2017).

Чаще всего «полный успех» сопутствовал лечению первичной (305; 69.0%), в том числе, псевдоэксфолиативной (121/184 (65.8%)) глаукомы. Более низким данный показатель оказался среди пациентов с артефактической (37/66 (56.0%)) и простой первичной ранее оперированной (12/25 (48.0%)) глаукомой.

По вероятности достижения «частичного успеха» трабекулэктомии лидирующее положение заняла подгруппа пациентов с псевдоэксфолиативной (55/184 (29.9%)), артефактической (17/66 (25.7%)) и простой первичной ранее оперированной (7/25 (28.0%)) глаукомой.

«Полная неудача» лечения в большинстве случаев ассоциировалась с артефактической (12/66 пациентов (18.3%)) и первичной простой ранее оперированной глаукомой (6/25 человек (24.0%)). Во всех 20 случаях причиной неэффективности хирургического лечения явилась утрата фильтрации.

Наиболее тесную связь с исходами запланированного вмешательства продемонстрировали предшествующие, закончившиеся неудачей, гипотензивные операции (статистика Н-критерия Краскела – Уоллиса 20.94; $p = 0.0001$). Парное сравнение подгрупп «полного» и «частичного успеха», «полного успеха» и «полной неудачи», а также «частичного успеха» с «полной неудачей» выявило значимые различия: U-критерий Манна – Уитни — 31.614, 104.986 и 73.372; его значимость после внесения поправки Бонферрони — 0.027; 0.0001 и 0.020 соответственно (таблица 14).

Не нашла также подтверждения нулевая гипотеза об однородном распределении пациентов с синдромом сухого глаза в подгруппах «полного» и «частичного» успеха, а также «полной неудачи» операции (критерий Краскела – Уоллиса 8.653; $p = 0.013$). Парное сопоставление подгрупп «полного» и «частичного успеха», «полного успеха» и «полной неудачи», а также «частичного успеха» с «полной неудачей» установило U-критерий Манна – Уитни равным 27.140, 37.261 и 10.121, его значимость после внесения поправки Бонферрони — 0.027, 0.277 и 1.000 соответственно (таблица 14).

Таблица 13. Описательная статистика исследуемой подгруппы СТЭ

Формат представления Признака	Возраст, лет	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Количество инстилляций в сутки	Количество предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСП, с	Тест Ширмера I, мм	Бозоочновление типотензивного лечения, лет
Вошедшие в статистический анализ, n	443	443	443	436	443	443	443	443	443	138
Исключенные из статистического анализа, n	0	0	0	7*	0	0	0	0	0	305**
Среднее	70,67	5,53	4365,09	3,26	0,50	22,93	10,065	10,11	14,61	1,74
Минимум	35	0,0	0,0	1	0	14	0,0	2	1	0,5

Продолжение таблицы 13.

Максимум		92	58,0	61320,	7	4	40	91,7	30	35	5,0
Медиана и квартили	Q ₁	65,0	1,0	572,25	3,0	0,0	19,0	4,16	6,0	8,75	1,0
	Me	71,0	4,0	2248,4	3,0	0,0	22,0	8,33	8,0	14,0	2,0
	Q ₃	78,0	8,0	5621,0	3,0	1,0	26,0	15,0	12,0	20,0	2,0

СТЭ – синустрабекулэктомия; БХ – бензалкония хлорид; OSDI – индекс патологии глазной поверхности; ВГД – внутриглазное давление; ВРСП – время разрыва слезной пленки; * – пациенты, не получавшие перед СТЭ гипотензивную терапию; ** – пациенты, составившие подгруппу «полного успеха».

Таблица 14. Основные предикторы неудачи СТЭ (Н–критерий Краскела–Уоллиса и U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок)

Пары подгрупп	U Манна-Уитни	Стандартная ошибка	Z	Значимость, p	p с поправкой Бонферрони
Предшествующие гипотензивные вмешательства* (n = 443)					
Статистика теста					20,94
Значимость, p					0,0001
1-2	-31,614	12,118	-2,609	0,009	0,027
1-3	-104,986	25,801	-4,069	0,0001	0,0001
2-3	-73,372	27,030	-2,714	0,007	0,02
Синдром «сухого глаза» * (n = 443)					
Статистика теста					8,653
Значимость, p					0,013
1-2	-27,140	10,392	-2,612	0,009	0,027
1-3	-37,261	22,126	-1,684	0,092	0,277
2-3	-10,121	23,180	-0,437	0,662	1,0
Индекс OSDI† (n = 443)					
Статистика теста					0,886
Значимость, p					0,642
ВРСП† (n = 443)					
Статистика теста					3,121
Значимость, p					0,21
Тест Ширмера I† (n = 443)					
Статистика теста					4,334
Значимость, p					0,115
Консервантная нагрузка (n = 443)					
Статистика теста					6,494
Значимость, p					0,039*
1-2	-26,076	13,878	-1,879	0,060	0,181
1-3	-57,701	29,548	-1,953	0,051	0,153
2-3	-31,625	30,955	-1,022	0,307	0,921
Количество инстилляций в день (n = 443)					
Статистика теста					6,392
Значимость, p					0,041
1-2	-20,455	11,942	-1,713	0,087	0,26
1-3	-52,546	25,362	-2,072	0,038	0,115
2-3	-32,092	26,551	-1,209	0,227	0,68

Продолжение таблицы 14.

Длительность терапии† (n = 443)	
Статистика теста	2,621
Значимость, p	0,27
Стадия ПОУГ† (n = 443)	
Статистика теста	5,918
Значимость, p	0,052
Возраст† (n = 443)	
Статистика теста	2,159
Значимость, p	0,34

СТЭ – синустрабекулэктомия; OSDI, ocular surface disease index – индекс патологии глазной поверхности; ВРСП – время разрыва слезной пленки; ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома; 1 – «полный успех» операции; 2 – «частичный успех» операции; 3 – «полная неудача» операции; † – в связи с незначимыми различиями в подгруппах «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» их попарное сравнение с использованием критерия Манна–Уитни не проводилось.

Отсутствие синдрома «сухого глаза» зафиксировано у 25.6% пациентов с «полным успехом» трабекулэктомии и у 14.4% — с «частичным». Умеренная степень синдрома выявлена в 10% случаев «полной неудачи» хирургического лечения, тогда как при «полном успехе» этот показатель составил всего 1.6% (таблица 15).

Таблица 15. Зависимость успеха СТЭ от выраженности синдрома «сухого» глаза (Z – критерий)

			Исход СТЭ			Абс. / доля, %
			1	2	3	
ССГ	Отсутствует	абс.	78	17	3	98
		доля, %	25,6	14,4	15,0	22,1
	Легкий	абс.	222	97	15	334
		доля, %	72,8	82,2	75,0	75,4
	Умеренный	абс.	5	4	2	11
		доля, %	1,6	3,4	10,0	2,5
Общее количество		абс.	305	118	20	443
		доля, %	100,0	100,0	100,0	100,0

СТЭ – синустрабекулэктомия; ССГ – синдром «сухого» глаза; 1 – «полный успех» операции; 2 – «частичный успех» операции; 3 – «полная неудача» операции.

В то же время оценка изолированного влияния каждого симптома (OSDI) и клиничко-функционального признака (пробы Норна и теста Ширмера I) «сухого

глаза» на результат СТЭ не установила значимую связь ни с одним из упомянутых критериев, рассмотренных по отдельности.

Исход трабекулэктомии значимо ухудшал такой фактор, как консервантная нагрузка (критерий Краскела – Уоллиса 6.494; $p = 0.039$). Попарное сравнение подгрупп «полного» и «частичного успеха», «полного успеха» и «полной неудачи», а также «частичного успеха» с «полной неудачей» установило U-критерий Манна – Уитни равным 26.076, 57.701 и 31.625, значимость после внесения поправки Бонферрони — 0.181, 0.153 и 0.921 соответственно (таблица 14, 16, 17).

Таблица 16. Описательная статистика предшествующей консервантной нагрузки (в мкг БХ) на глазную поверхность при различных исходах СТЭ

Формат представления Признака		Исход вмешательства		
		«Полный успех» (1)	«Частичный успех» (2)	«Полная неудача» (3)
Вошедшие в статистический анализ, n		305	118	20
Исключенные из статистического анализа, n		0	0	0
Минимум		0,0	2,1	408,8
Максимум		61320,0	37815,4	19929,0
Медиана и квартили	Q ₁	535,73	664,3	1916,25
	Me	2044,0	3066,0	4292,4
	Q ₃	5365,5	7154,0	8048,25

СТЭ – синустрабекулэктомия; БХ – бензалкония хлорид.

Таблица 17. Сравнительный анализ консервантной нагрузки при различных исходах СТЭ (H-критерий Краскела–Уоллиса и U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок)

Общее количество					443
Статистика H-критерия					6,494
Значимость, p					0,039
Попарное сравнение консервантной нагрузки в подгруппах с различным исходом вмешательства					
Пары подгрупп	U Манна-Уитни	Стандартная ошибка	Z	Значимость, p	p с поправкой Бонферрони
1-2	-26,076	13,878	-1,879	0,060	0,181
1-3	-57,701	29,548	-1,953	0,051	0,153
2-3	-31,625	30,955	-1,022	0,307	0,921

1 – «полный успех»; 2 – «частичный успех»; 3 – «полная неудача».

Нулевая консервантная нагрузка (у 10 пациентов, получавших фиксированную комбинацию 0.015 % тафлупроста и 0.5 % тимолола, и у 8 оперированных по неотложным показаниям в связи с впервые выявленной далекозашедшей некомпенсированной глаукомой) ассоциировалась с «полным успехом» операции в 17 случаях, а монотерапия аналогами простагландина — во всех 14 случаях.

Количество предшествовавших успешному вмешательству инстилляций гипотензивных капель на протяжении суток значимо уступало аналогичному показателю, присущему пациентам, составившим подгруппу «полной неудачи» (критерий Краскела – Уоллиса 6.392; $p = 0.041$). Попарное сопоставление подгрупп «полного» и «частичного успеха», «полного успеха» и «полной неудачи», а также «частичного успеха» с «полной неудачей» установило U-критерий Манна – Уитни, равный 20.455, 52.546 и 32.092, значимость после внесения поправки Бонферрони — 0.26, 0.115 и 0.68 соответственно. Наиболее заметной была разница в паре «полный успех» – «полная неудача».

В отличие от перечисленных выше факторов, близкий (коэффициент корреляции Спирмена 0.841; $p = 0.0001$), но не тождественный «консервантной нагрузке» критерий «длительности предшествующего операции консервативного лечения» играет более скромную роль. Сравнение подгрупп «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» с помощью критерия Краскела – Уоллиса не выявило значимых различий (статистика критерия 2.621; $p = 0.27$). В связи с этим множественные попарные сравнения с использованием U-критерия Манна – Уитни не выполнялись [15].

Статистическая обработка данных формально приняла нулевую гипотезу о гомогенном распределении стадий глаукомы в подгруппах «полного» и «частичного» успеха, а также «полной неудачи» операции (H-критерий Краскела – Уоллиса 5.918), хотя достоверность различий, равная 0.052, очень близка к пороговой величине 0.05.

Возраст пациентов (71.00 [65.00; 78.00], 36–92 лет) также не оказал существенного влияния на результат конъюнктивальной хирургии глаукомы, выполненной в рамках данного исследования [15]. Сравнение трех подгрупп — «полно-

го» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» с помощью критерия Краскела – Уоллиса для независимых выборок не выявило значимых различий (статистика критерия 2.159; $p = 0.34$). В связи с этим множественные попарные сравнения не выполнялись (таблица 14).

Нами не выявлено значимой связи между наличием псевдоэкзофалиативного синдрома (ПЭС) и результатами вмешательства. Обнаружена лишь некая тенденция к увеличению удельного веса этого синдрома в ряду «полный успех» – «частичный успех» – «полная неудача» (39.5, 45.7 и 42.9% соответственно).

Динамика ВГД после операции в целом по группе представлена на рисунке 6, после распределения пациентов по критерию «полного» или «частичного успеха», а также «полной неудачи» операции – на рисунке 7.

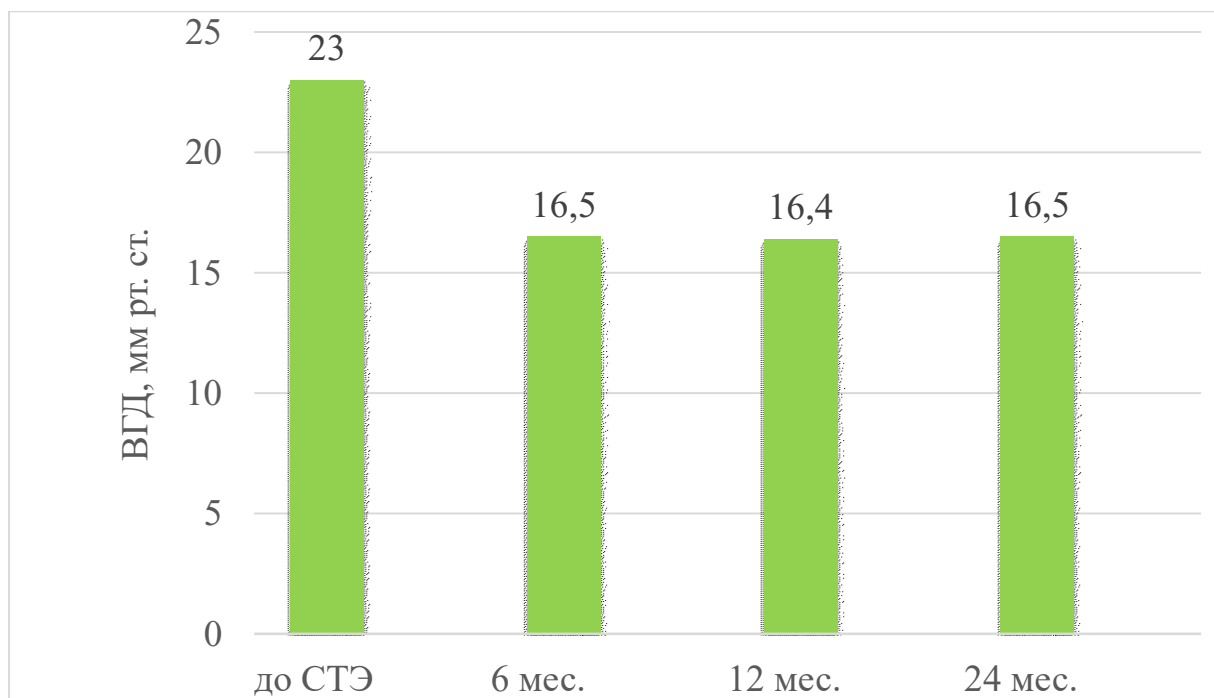


Рисунок 6. Динамика тонометрического ВГД у пациентов исследуемой группы.

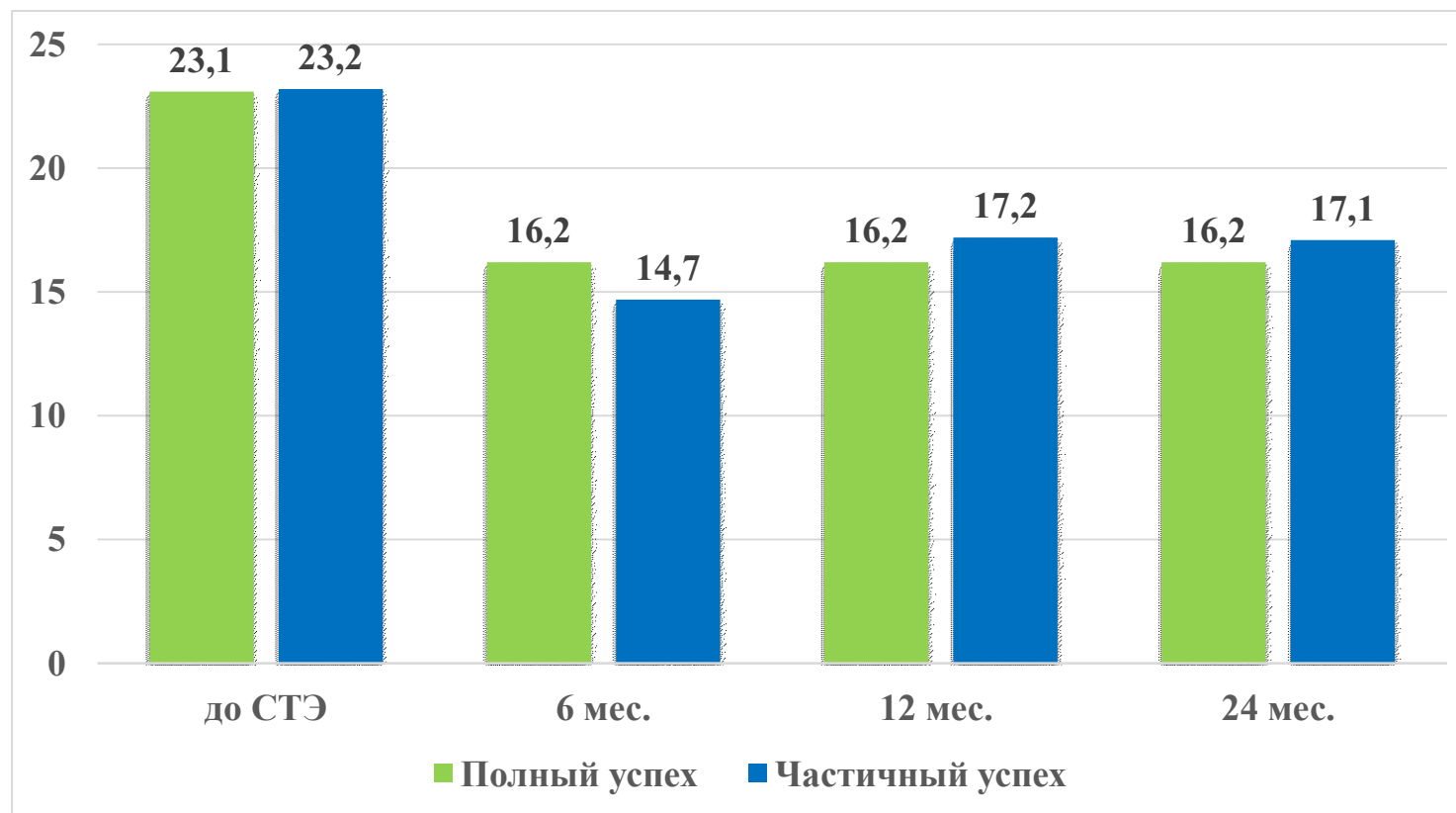


Рисунок 7. Динамика тонометрического ВГД в зависимости от исхода («полный» или «частичный успех») операции (группа пациентов в целом).

Медиана тонометрического ВГД (P_t) пациентов группы в целом через 6 месяцев после СТЭ, независимо от ее исхода, значительно снизилась с 22.00 [19.00; 26.00] до 16.00 [15.00; 18.00] мм рт. ст., границы вариации изменились с 14 – 40 до 9 – 29 мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 16.382, $p=0.0001$ (таблица 18) [13].

Таблица 18. Динамика офтальмотонуса среди пациентов группы СТЭ в целом

Показатель		Контрольные точки исследования			
		До СТЭ	После СТЭ		
			6 мес.	12 мес.	24 мес.
Вошедшие в статистический анализ, n		443	407	345	226
Исключенные из статистического анализа, n		0	36	98	217
Среднее, мм рт. ст.		22,93	16,49	16,41	16,57
Минимум, мм рт. ст.		14	9	10	9
Максимум, мм рт. ст.		40	29	30	24
Медиана и квантили	Q ₁	19,0	15,0	15,0	15,0
	Me	22,0	16,0	16,0	16,0
	Q ₃	26,0	18,0	18,0	18,0
Критерий Вилкоксона, W		–	16,382	15,379	12,223
Значимость, p		–	0,0001	0,0001	0,0001

СТЭ – синустрабекулэктомия.

Z-оценка, полученная при применении критерия Вилкоксона W, и значимость p отражают результаты сравнения исходных показателей офтальмотонуса с достигнутыми в различные сроки после СТЭ.

Медиана P_t пациентов группы в целом через 12 месяцев после операции, независимо от ее исхода, составила те же 16.00 [15.00; 18.00] мм рт. ст., разброс показателя 10 – 30 мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона, равный 15.379, и $p=0.0001$ свидетельствуют о сохранении значимого снижения офтальмотонуса и через год после СТЭ (таблица 18).

Медиана тонометрического ВГД пациентов группы в целом через 24 месяца после вмешательства, независимо от его исхода, не изменилась, а границы вариации составили 9 – 24 мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 12.223, а $p=0.0001$, что наглядно демонстрирует значимый гипотензивный эффект операции у пациентов группы в целом на протяжении, по меньшей мере, двух лет наблюдения (таблица 18).

В течение первых 6 месяцев после успешной СТЭ медиана давления значительно снизилась с исходных 22.00 [19.0; 25.5], $X_{\min}-X_{\max}=14-40$ мм рт. ст. до 16.0 [15.0; 17.5], $X_{\min}-X_{\max}=9-24$ мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 13.829, $p=0.0001$ (таблица 19).

К концу первого года наблюдения медиана ВГД оставалась на уровне 16.0 [15.0; 17.0] мм рт. ст., границы вариации исследуемого признака изменились до 10 – 25 мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 12.538, $p=0.0001$, что свидетельствует о сохраняющемся значимом снижении офтальмотонуса по сравнению с дооперационным уровнем (таблица 19).

После двух лет наблюдения медиана P_1 не изменилась и составила 16.0 [15.0; 18.0] мм рт. ст. при $X_{\min}-X_{\max}=10-24$ мм рт. ст., значительно отличаясь от дооперационного уровня M_e , равного 22 мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 9.795, $p=0.0001$ (таблица 19).

В 118 случаях (26.6%) для нормализации давления потребовалось возобновление инстилляций АПг, БАБ и ИКА в различных комбинациях.

В течение первых 6 месяцев после операции M_e офтальмотонуса значительно снизилась с исходных 22 [19.0; 27.0] до 17.0 [15.0; 18.0] мм рт. ст. Вариация параметра уменьшилась с 16 – 39 до 12 – 24 мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 8.315, $p=0.0001$ (таблица 19).

К концу первого года наблюдения медиана ВГД сохранилась на том же уровне – 17.0 [16.0; 18.0] мм рт. ст., значимо меньшем исходного показателя. $X_{\min}-X_{\max}$ чуть расширилась – до 12 – 26 мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона равен 8.215, $p=0.0001$ (таблица 19).

Таблица 19. Динамика офтальмотонуса в зависимости от исхода СТЭ

Показатель	Контрольные точки исследования			
	До СТЭ	После СТЭ		
		6 мес.	12 мес.	24 мес.
«Полный успех» (1)				
Вошедшие в статистический анализ, n	305	281	226	139
Исключенные из статистического анализа, n	0	24	79	166
Среднее, мм рт. ст.	22,63	16,16	16,03	16,45
Минимум, мм рт. ст.	14	9	10	10
Максимум, мм рт. ст.	40	24	25	24

Продолжение таблицы 19.

Медиана и квартили	Q ₁	19,0	15,0	15,0	15,0
	Me	22,0	16,0	16,0	16,0
	Q ₃	25,5	17,5	17,0	18,0
Критерий Вилкоксона, Z		–	13,829	12,538	9,795
Значимость, p		–	0,0001	0,0001	0,0001
«Частичный успех» (2)					
Вошедшие в статистический анализ, n		118	106	100	75
Исключенные из статистического анализа, n		0	12	18	43
Среднее, мм рт. ст.		23,39	16,81	17,04	16,76
Минимум, мм рт. ст.		16	12	12	9
Максимум, мм рт. ст.		39	24	26	23
Медиана и квартили	Q ₁	19,0	15,0	16,0	15,0
	Me	22,0	17,0	17,0	17,0
	Q ₃	27,0	18,0	18,0	18,0
Критерий Вилкоксона, Z		–	8,315	8,215	6,713
Значимость, p		–	0,0001	0,0001	0,0001
«Полная неудача» (3)					
Вошедшие в статистический анализ, n		20	20	19	12
Исключенные из статистического анализа, n		0	0	1	8
Среднее, мм рт. ст.		24,95	19,4	17,63	16,75
Минимум, мм рт. ст.		15	14	12	14
Максимум, мм рт. ст.		36	29	30	22
Медиана и квартили	Q ₁	20,75	17,25	16,0	15,0
	Me	25,0	19,0	17,0	16,0
	Q ₃	27,0	20,0	19,0	18,75
Критерий Вилкоксона, Z		–	2,859	3,466	2,909
Значимость, p		–	0,004	0,001	0,004

СТЭ – синустрабекулэктомия.

Z-оценка, полученная при применении критерия Вилкоксона W, и значимость p отражают результаты сравнения исходных показателей офтальмотонуса с достигнутыми в различные сроки после СТЭ в подгруппах «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» операции.

Второй год наблюдения продемонстрировал стабильность достигнутого уровня давления. Медиана P_t = 17.0 [15.0; 18.0] мм рт. ст., вариация показателей в пределах 9 – 23 мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 6.713, p = 0.0001, что свидетельствует о значимом снижении ВГД по сравнению с исходным уровнем (таблица 19).

Таким образом, хирургическое лечение привело к нормализации ВГД у 305 / 443 (68.9%) пациентов исследуемой группы, а в сочетании с послеоперационной гипотензивной терапией – у 423 / 443 (95.5%). При простой ПОУГ этот показатель

составил 397 / 416 (95.4%), ПЭГ – 176 / 184 (95.6%). Ранее перенесенные вмешательства по поводу глаукомы уменьшили это значение до 19 / 25 (76.0%).

Офтальмотонус у пациентов, чье лечение окончилось «полной неудачей», продемонстрировал самые высокие абсолютные значения, как до, так и спустя 6 месяцев после операции. Тем не менее, медиана ВГД снизилась с 25.0 [20.75; 27.0] до 19.0 [17.25; 20.0] мм рт. ст., а разброс показателей уменьшился с 15 – 36 до 14 – 29 мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок составил 2.859, $p=0.004$.

Утрата фильтрации, наступившая к концу первого года наблюдения, сопровождалась еще большим снижением медианы давления – с исходных 25.0 до 17.0 [16.0; 19.0] мм рт. ст. при $X_{\min}-X_{\max}=12 - 30$ мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 3.466, $p=0.001$ (таблица 19).

При возникновении неудачи операции после двух лет наблюдения медиана P_t снизилась до 16.0 [15.0, 18.75] мм рт. ст., разброс показателя – 14 – 22 мм рт. ст. Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 2.909, $p=0.004$ (таблица 19).

Сравнение подгрупп «полного» и «частичного успеха», «полного успеха» и «полной неудачи», а также «частичного успеха» с «полной неудачей» по уровню офтальмотонуса до операции не выявило статистически значимых различий во всех трех парах (критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок равен 4.213, значимость – 0.122). Однако, как уже упоминалось, исходный уровень офтальмотонуса у пациентов, впоследствии составивших подгруппу «полной неудачи», был самым высоким (таблица 20).

Таблица 20. Сравнение показателей офтальмотонуса в подгруппах «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» СТЭ (критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для независимых выборок)

До СТЭ* (n = 443)	
Статистика Н–критерия	4,213
Значимость, p	0,122
6 месяцев после СТЭ (n = 407)	
Статистика Н–критерия	29,191
Значимость, p	0,0001

Продолжение таблицы 20.

Пары под- групп	U Манна- Уитни	Стандартная ошибка	Z	Значимость, p	p с поправкой Бонферрони
0-1	-38,147	13,276	-2,873	0,004	0,012
0-3	-132,654	26,955	-4,921	0,0001	0,0001
1-3	-94,507	28,395	-3,328	0,001	0,003
12 месяцев после СТЭ (n = 345)					
Статистика Н–критерия					17,563
Значимость, p					0,0001
Пары под- групп	U Манна- Уитни	Стандартная ошибка	Z	Значимость, p	p с поправкой Бонферрони
0-1	-46,055	11,848	-3,887	0,0001	0,0001
0-3	-50,582	23,563	-2,147	0,032	0,0095
1-3	-4,527	24,687	-0,183	0,854	1,0
24 месяца после СТЭ* (n = 226)					
Статистика Н–критерия					1,817
Значимость, p					0,403

СТЭ – синустрабекулэктомия; 1 – «полный успех» операции; 2 – «частичный успех» операции; 3 – «полная неудача» операции.

* В связи с незначимыми различиями исходных показателей, а также полученных спустя 24 месяца после СТЭ, попарное сравнение подгрупп в этих контрольных точках не проводилось.

Сопоставление ВГД в подгруппах «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» через 6 месяцев после операции выявило статистически значимые различия (критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок 29.191, $p=0.0001$). Попарное сравнение подгрупп «полного» и «частичного успеха», «полного успеха» и «полной неудачи», а также «частичного успеха» с «полной неудачей» по уровню офтальмотонуса через 6 месяцев после операции установило

U-критерий Манна — Уитни равным 38.147, 132.654 и 94.507, его значимость с поправкой Бонферрони — 0.0012, 0.0001 и 0.003 соответственно.

Сопоставление ВГД в подгруппах «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» через 1 год после операции выявило статистически значимые различия (критерий Краскела–Уоллиса 17.563, $p=0.0001$). Попарное сравнение подгрупп «полного» и «частичного успеха», «полного успеха» и «полной не-

удачи», а также «частичного успеха» с «полной неудачей» по уровню офтальмотонуса через 1 год после операции установило критерий U-критерий Манна — Уитни равным 46.055, 50.582 и 4.527, его значимость с поправкой Бонферрони — 0.0001, 0.095 и 1.000 соответственно.

Сопоставление ВГД в подгруппах «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» через 2 года после операции выявило статистически незначимые различия (критерий Краскела–Уоллиса 1.817, $p=0.403$). В связи с этим попарное сравнение подгрупп не проводилось.

В отдаленном послеоперационном периоде у 257 человек (58%) в зоне гипотензивного вмешательства (СТЭ) сформировалась плоская разлитая аваскулярная ФП, представленная на рисунок 8 а. Второе место по частоте встречаемости заняла такая классификационная категория, как плоская разлитая умеренно васкуляризованная ФП (143 чел., 32.3%), третья (20 чел., 4.5%) – плоская ограниченная поверхностным склеральным лоскутом ФП (рисунок 8 б – е). Следует отметить, что у 23 из 443 прооперированных пациентов (5.2%) было зафиксировано отсутствие явной фильтрационной подушки.

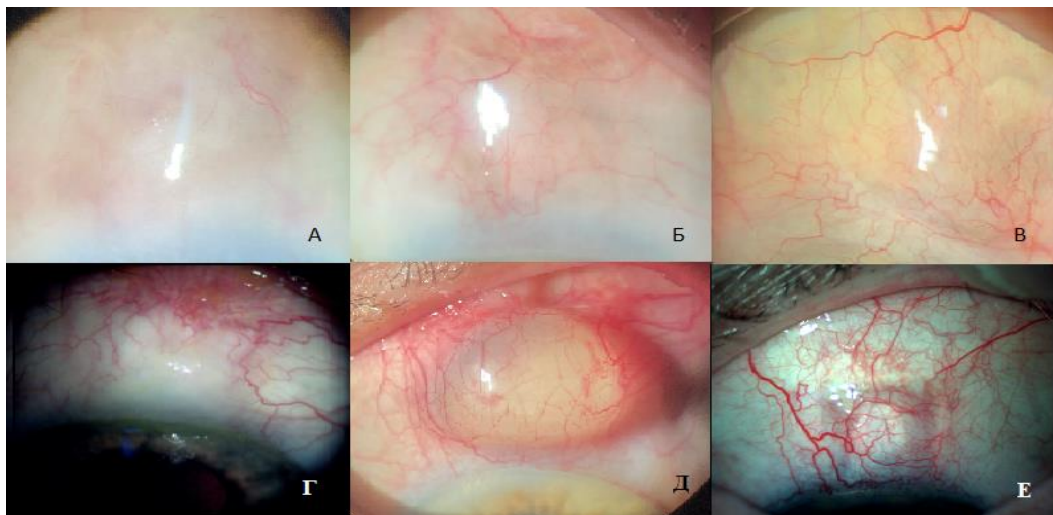


Рисунок 8. Наиболее распространенные среди пациентов исследуемой группы варианты морфологии фильтрационной подушки: А – разлитая аваскулярная; Б – васкуляризация ФП, аналогичная окружающей конъюнктиве; В – умеренная гиперваскуляризация ФП; Г – выраженная гиперваскуляризация; Д – инкапсуляция ФП; Е – локализованная (ограниченная размерами поверхностного склерального лоскута) ФП.

3.3. Изменение основных параметров глазной поверхности после гипотензивных операций

После шести месяцев послеоперационного наблюдения медиана OSDI среди 480 пациентов исследуемой группы значительно уменьшилась – с 8.315 [4.16; 15.0], $X_{\min}-X_{\max}=0 - 91.7$ до 5.0 [2.08; 10.0] баллов, $X_{\min}-X_{\max}=0 - 58.3$, критерий знаковых рангов Вилкоксона 8.519, $p=0.0001$ (таблица 21).

К концу первого года индекс патологии глазной поверхности не изменился по сравнению с предыдущей контрольной точкой исследования [Me – 5.0; P25 – 2.08; P75 – 11.36], $X_{\min}-X_{\max}=0 - 56.3$ баллов. Критерий знаковых рангов Вилкоксона равен 3.968, $p=0.0001$, что указывает на значимое уменьшение исследуемого показателя по сравнению с исходным уровнем.

Второй год наблюдения характеризовался некоторым повышением медианы OSDI – до 5.6 [0; 12.5], $X_{\min}-X_{\max}=0 - 47.5$ баллов. Однако, судя по критерию знаковых рангов Вилкоксона 3.793 и $p=0.0001$, субъективная оценка состояния глазной поверхности пациентами группы в целом подтвердила значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем и в этой контрольной точке исследования.

«Полный успех» операции сопровождался столь же очевидным, значимым уменьшением медианы оцениваемого показателя в первые полгода наблюдения – с 8.3 [4.16; 13.895], $X_{\min}-X_{\max}=0 - 91.7$ баллов до 4.54 [0; 10.0], $X_{\min}-X_{\max}=0 - 58.3$ баллов, критерий знаковых рангов Вилкоксона 6.365, $p=0.0001$ (таблица 22) [16].

В следующие 6 месяцев отмечен небольшой прирост медианы OSDI – с уже упомянутых 4.54 до 5.0 баллов [0; 10.308], $X_{\min}-X_{\max}=0 - 56.3$ баллов. Тем не менее, различия между исходными и полученными спустя 1 год после операции данными были значимы (критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 3.466, $p=0.001$).

Таблица 21. Изменения основных параметров глазной поверхности 480 пациентов после операции

Формат представления признака		Исследуемые параметры в различные контрольные точки исследования											
		OSDI, баллы				ВРСП, с				Тест Ширмера I, мм			
		До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
Число осмотренных, n		480	431	355	243	480	431	357	241	480	432	355	241
Число выбывших, n		0	49	125	237	0	49	123	239	0	48	124	238
Среднее		10,06	16,53	7,761	8,083	10,09	11,64	11,26	11,46	14,82	15,21	14,86	17,21
Минимум		0,0	0,0	0,0	0,0	2	3	3	2	1	1	2	2
Максимум		91,7	58,3	56,3	47,5	30	30	30	30	35	35	35	35
Медиана и квантили	Q ₁	4,16	2,08	2,08	0,0	6,0	7,0	7,0	7,0	9,0	8,0	8,0	10,0
	Me	8,315	5,0	5,0	5,6	8,0	10,0	10,0	10,0	14,0	14,0	13,0	15,0
	Q ₃	15,0	10,0	11,36	12,5	12,0	15,0	14,0	15,0	20,0	20,0	20,0	25,0
Z			8,519	3,968	3,793		-5,571	-5,221	-2,849		-2,075	-2,019	-4,619
Значимость, p			0,0001	0,0001	0,0001		0,0001	0,0001	0,004		0,038	0,043	0,0001

OSDI – ocular surface disease index, индекс патологии глазной поверхности; ВРСП – время разрыва слезной пленки
 Z-оценка, полученная при применении критерия Вилкоксона W, и значимость p отражают результаты сравнения исходных показателей глазной поверхности с достигнутыми в различные сроки после операции.

На протяжении второго года послеоперационного периода отмечена стабилизация достигнутого уровня [Me – 5.00; P25 – 0; P75 – 11.36], X_{\min} – X_{\max} =0 – 38.3 баллов, критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 3.892, $p=0.0001$.

Пациенты, составившие подгруппу «частичного успеха», также продемонстрировали весьма существенное снижение медианы OSDI в первые месяцы после операции – с 9.09 [4.35; 15.9], X_{\min} – X_{\max} =0 – 56.8 баллов до 5.0.

Утрата фильтрации, наступившая спустя 12 месяцев после вмешательства, сопровождалась сохранением медианы индекса на уровне 5.0 баллов [0; 15.0], X_{\min} – X_{\max} =0 – 37.5, доведя критерий Вилкоксона до 0.598 и увеличив p до 0.55. Отличия от исходного уровня OSDI хотя имели незначимый характер, но все же сохранились.

При констатации факта неудачи операции через 2 года после ее выполнения медиана OSDI достигла исходного уровня в 10.0 баллов [1.563; 15.825], X_{\min} – X_{\max} =0 – 29.2. Критерий знаковых рангов Вилкоксона, составивший 0.889, и p , равная 0.374, наглядно демонстрируют отсутствие значимых отличий от дооперационного уровня индекса патологии глазной поверхности (таблица 22).

Сравнение исходного уровня OSDI в подгруппах «полного» и «частичного» успеха, а также «полной неудачи» с помощью критерия Краскела–Уоллиса для независимых выборок не выявило статистически значимых различий (статистика Н–критерия 1.468, $p=0.48$). В связи с этим множественные попарные сравнения не выполнялись (таблица 23).

Сопоставление подгрупп «полного» и «частичного» успеха, а также «полной неудачи» по уровню OSDI через 6 месяцев после операции с помощью критерия Краскела–Уоллиса не выявило статистически значимых различий (статистика Н–критерия 2.813, $p=0.245$). В связи с этим множественные попарные сравнения не выполнялись.

Таблица 22. Оценка динамики исследуемых показателей в подгруппах (тест Вилкоксона для связанных выборок)

Исход операции	Формат представления признака	Исследуемые параметры в различные контрольные точки исследования												
		OSDI, баллов				ВРСП, с				Тест Ширмера I, мм				
		До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	
«Полный успех»	Число осмотренных	329	293	232	151	329	293	234	150	328	294	232	150	
	Число выбывших	0	36	97	178	0	36	95	179	1	35	97	179	
	Среднее	9,753	6,601	7,317	7,327	10,38	11,70	11,26	11,37	15,33	15,39	15,61	17,32	
	Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	2	3	3	3	1	1	2	2	
	Максимум	91,7	58,3	56,3	38,3	30	30	30	30	35	35	35	35	
	Медиана и квантили	Q ₁	4,16	0,0	0,0	0,0	6,0	7,0	7,75	7,0	9,25	8,0	9,0	10,0
		Me	8,3	4,54	5,0	5,0	8,0	10,0	10,0	10,0	15,0	14,0	14,0	16,0
		Q ₃	13,895	10,0	10,308	11,36	12,0	15,0	14,0	15,0	20,0	20,0	20,0	25,0
	W Вилкоксона		7230,5	6745,0	2818,5		21544,0	14038,5	5048,0		17935,0	13304,0	6525,5	
	Стандартная ошибка		1042,41	782,643	455,13		1211,23	861,366	439,667		1190,87	893,43	485,404	
	Z		-6,365	-3,466	-3,892		3,78	3,802	1,499		1,141	2,255	3,131	
Значимость, p		0,0001	0,001	0,0001		0,0001	0,0001	0,134		0,254	0,024	0,002		
«Частичный успех»	Число осмотренных	129	116	103	80	129	116	103	79	129	116	103	79	
	Число выбывших	0	13	26	49	0	13	26	50	0	13	26	50	
	Среднее	10,745	7,341	8,624	9,126	9,66	12,08	11,69	12,20	14,26	14,98	13,74	17,35	
	Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	2	4	3	2	2	2	3	2	
	Максимум	56,8	35,0	37,5	47,5	30	30	28	25	35	35	35	35	
	Медиана и квантили	Q ₁	4,35	2,5	2,5	2,35	6,0	8,0	7,0	8,0	8,0	10,0	7,0	9,0
		Me	9,09	5,0	7,5	7,155	8,0	10,0	10,0	11,0	13,0	13,0	12,0	14,0
		Q ₃	15,9	10,0	12,5	13,175	12,0	16,0	15,0	17,0	20,0	20,0	18,0	25,0
	W Вилкоксона		913,5	1723,0	1016,0		4048,5	3141,0	1850,5		3164,0	2540,5	1931,5	
	Стандартная ошибка		299,366	260,828	174,424		307,883	269,056	177,960		290,296	277,622	181,737	
	Z		-5,722	-1,773	-1,502		4,282	3,200	3,015		2,201	0,591	3,197	
Значимость, p		0,0001	0,076	0,133		0,0001	0,001	0,003		0,028	0,555	0,001		

Продолжение таблицы 22.

«Полная неудача»	Число осмотренных	21	21	19	12	21	21	19	12	21	21	19	12	
	Число выбывших	0	0	2	9	0	0	2	9	0	0	2	9	
	Среднее	10,373	7,111	8,683	10,648	8,33	8,43	9,26	7,83	13,86	13,67	12,05	14,92	
	Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	3	3	4	3	4	3	4	3	
	Максимум	42,5	17,5	37,5	29,2	28	26	27	20	35	35	30	30	
	Медиана и квартили	Q ₁	3,635	1,25	0,0	1,563	5,0	5,5	6,0	4,25	7,0	6,0	7,0	6,25
		Me	10,0	5,0	5,0	10,0	6,0	7,0	8,0	7,0	13,0	11,0	10,0	12,5
		Q ₃	14,45	14,45	15,0	15,825	11,0	10,0	10,0	9,5	19,5	20,0	15,0	25,0
	W Вилкоксона		45,500	43,000	30,000		125,500	68,000	26,000		108,000	57,500	43,000	
	Стандартная ошибка		21,110	15,890	8,441		28,592	14,265	11,214		26,723	21,095	9,779	
	Z		-1,469	-0,598	0,889		0,350	1,577	-0,624		0,112	-0,901	1,585	
	Значимость, p		0,142	0,55	0,374		0,727	0,115	0,532		0,911	0,368	0,113	

OSDI – ocular surface disease index, индекс патологии глазной поверхности; ВРСП – время разрыва слезной пленки.

Критерий Вилкоксона W и значимость p отражают результаты сравнения исходных показателей глазной поверхности с достигнутыми в различные сроки после операции.

Попарное сравнение подгрупп «полного» и «частичного успеха», «полного успеха» и «полной неудачи», а также «частичного успеха» с «полной неудачей» установило критерий Манна–Уитни равным 29.656, 13.410 и 16.246, $p=0.014$, 0.572 и 0.513, с поправкой Бонферрони – 0.041, 1.0 и 1.0 соответственно.

Сопоставление подгрупп «полного» и «частичного» успеха, а также «полной неудачи» по уровню OSDI через 2 года после операции с помощью критерия Краскела–Уоллиса не выявило статистически значимых различий (статистика критерия 4.014, $p=0.134$). В связи с этим множественные попарные сравнения не выполнялись.

Время разрыва слезной пленки (ВРСП) после вмешательства как среди группы пациентов в целом, так и после ее разделения в зависимости от результата операции («полный» или «частичный» успех, а также ее неудача) характеризовалось схожими, весьма заметными изменениями (таблица 21, 22).

Таблица 23. Сравнительный анализ исследуемых критериев до и в разные сроки после выполненных операций с различным исходом (H–критерий Краскела–Уоллиса и U–критерий Манна–Уитни для независимых выборок)

Исходные данные (n = 480)					
Индекс OSDI*					
Статистика H–критерия					1,468
Значимость, p					0,48
ВРСП					
Статистика H–критерия					6,759
Значимость, p					0,034
№	U Манна-Уитни	Стандартная ошибка	Z	Значимость, p	p с поправкой Бонферрони
Пара «полный успех» (1) – «частичный успех» (2)					
458	20,527	14,262	1,439	0,15	0,45
Пара «полный успех» (1) – «полная неудача» (3)					
350	72,119	30,901	2,334	0,02	0,059
Пара «частичный успех» (2) – «полная неудача» (3)					
150	51,591	32,306	1,597	0,11	0,331
Тест Ширмера I*					
Статистика H–критерия					2,902
Значимость, p					0,234
6 месяцев после операции (n = 431)					
Индекс OSDI*					
Статистика H–критерия					2,813
Значимость, p (двусторонний тест)					0,245

Продолжение таблицы 23.

ВРСП					
Статистика Н–критерия					9,97
Значимость, р					0,007
№	U Манна-Уитни	Стандартная ошибка	Z	Значимость, р	р с поправкой Бонферрони
Пара «полный успех» (1) – «частичный успех» (2)					
409	8,618	13,566	-0,635	0,525	1,0
Пара «полный успех» (1) – «полная неудача» (3)					
314	83,14	27,936	2,976	0,003	0,009
Пара «частичный успех» (2) – «полная неудача» (3)					
137	91,758	29,327	3,129	0,002	0,005
Тест Ширмера I*					
Статистика Н–критерия					1,193
Значимость, р					0,551
12 месяцев после операции (n = 357)					
Индекс OSDI					
Статистика Н–критерия					6,093
Значимость, р					0,048
№	U Манна-Уитни	Стандартная ошибка	Z	Значимость, р	р с поправкой Бонферрони
Пара «полный успех» (1) – «частичный успех» (2)					
335	-29,656	12,048	-2,462	0,014	0,041
Пара «полный успех» (1) – «полная неудача» (3)					
251	-13,410	23,713	-0,566	0,572	1,0
Пара «частичный успех» (2) – «полная неудача» (3)					
122	16,246	24,863	0,653	0,513	1,0
ВРСП*					
Статистика Н–критерия					4,88
Значимость, р					0,087
Тест Ширмера I*					
Статистика Н–критерия					5,654
Значимость, р					0,059
24 месяца после операции (n = 243)					
Индекс OSDI*					
Статистика Н–критерия					4,014
Значимость, р					0,134
ВРСП					
Статистика Н–критерия					8,182
Значимость, р					0,017
№	U Манна-Уитни	Стандартная ошибка	Z	Значимость, р	р с поправкой Бонферрони
Пара «полный успех» (1) – «частичный успех» (2)					
231	-11,083	9,655	-1,148	0,251	0,753
Пара «полный успех» (1) – «полная неудача» (3)					

Продолжение таблицы 23.

163	50,068	20,837	2,403	0,016	0,049
Пара «частичный успех» (2) – «полная неудача» (3)					
92	61,151	21,519	2,842	0,004	0,013
Тест Ширмера I*					
Статистика Н–критерия					0,893
Значимость, р					0,64

OSDI, ocular surface disease index – индекс патологии глазной поверхности* ВРСП – время разрыва слезной пленки;

* В связи с незначимыми различиями в подгруппах «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» попарное сравнение подгрупп с использованием критерия Манна–Уитни не проводилось.

Выборка испытуемых в целом продемонстрировала статистически значимый прирост медианы обсуждаемого показателя: с 8.0 [6.0; 12.0] с, X_{\min} – X_{\max} =2 – 30 с до 10.0 [7.0; 15.0] с, X_{\min} – X_{\max} =3 – 30 с в течение первых шести месяцев после вмешательства. Критерий знаковых рангов Вилкоксона – 5.571, $p=0.0001$.

В следующих контрольных точках исследования достигнутый результат практически не менялся. Спустя 1 год после операции медиана ВРСП составила 10 с [P25 – 7.0; P75 – 14.0] в тех же границах вариации рассматриваемого критерия. Критерий знаковых рангов Вилкоксона – 5.221 и $p=0.0001$ указывают на значимое улучшение показателя по сравнению с исходным уровнем.

Через 2 года после вмешательства проценты и границы вариации результатов пробы Норна остались практически на том же уровне. Критерий знаковых рангов Вилкоксона – 2.849, $p=0.004$ демонстрируют сохраняющееся значимое повышение стабильности слезной пленки (таблица 21).

Эта тенденция прослеживалась как при «полном», так и «частичном успехе» операции (таблица 22).

При «полном» успехе вмешательства медиана ВРСП увеличилась за 6 месяцев с 8.0 с [6.0; 12.0], разброс значений 2 – 30 с до 10.0 с [7.0; 15.0], вариация показателя 3 – 30 с, критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 3.78, $p=0.0001$.

Спустя 1 год после операции медиана результатов пробы Норна сохранилась на уровне 10 [7.75; 14.0] с, однако разброс показателей, равный 3 – 30 с, по-

чти не изменился, а критерий знаковых рангов Вилкоксона 3.802 и $p=0.0001$ подтверждают значимое удлинение оцениваемого показателя по сравнению с исходным уровнем.

К концу второго года послеоперационного периода медиана ВРСП не изменилась, составив 10 [7.0; 15.0] с, границы вариации находились в прежних пределах (3 – 30 с). Критерий знаковых рангов Вилкоксона 1.499 и p , равная 0.134, свидетельствуют об утрате значимого характера отличий от исходного показателя.

Что касается пациентов с «частичным успехом» гипотензивной операции, то увеличение медианы ВРСП в первые 6 месяцев носило столь же выраженный (как и при «полном успехе») характер – с 8.0 [6.0; 12.0] с, $X_{\min}-X_{\max}=2-30$ с до 10.0 [8.0; 16.0] с, $X_{\min}-X_{\max}=4-30$ с. Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 4.282, $p=0.0001$.

Через 1 год после вмешательства медиана обсуждаемого показателя сохранилась на уровне 10.0 [7.0; 15.0] с, $X_{\min}-X_{\max}=3-28$ с, значимо превышая дооперационный уровень. Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил 3.200, $p=0.001$.

К концу второго года динамического наблюдения результаты пробы Норна у возобновивших местное лечение пациентов составили 11.0 [8.0; 17.0] с, $X_{\min}-X_{\max}=2-25$ с. Критерий знаковых рангов Вилкоксона 3.015 и $p=0.003$, подтверждают сохранение значимых различий между до- и послеоперационными показателями.

Наконец, неудача оперативного лечения, зафиксированная в первые полгода, практически не коррелировала с увеличением ВРСП (Me – 6.00 и 7.00 с соответственно; P25 возрос с 5.00 до 5.50 с; P75 снизился – с 11.00 до 10.00 с; минимум остался на уровне 3 с; максимум – уменьшился с 28 до 26 с). Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил всего 0.35, а $p=0.727$.

Наступление «полной неудачи» через год после хирургического лечения сопровождалось некоторым улучшением результатов пробы Норна по сравнению с их исходным уровнем (Me – 6.0 и 8.0 с, P25 – 5.0 и 6.0, P75 – 11.0 и 10.0, $X_{\min}-$

Хтах 3 – 28 и 4 – 27 с соответственно). Критерий знаковых рангов Вилкоксона не превысил 1.577, $p=0.115$.

Утрате фильтрации, развившейся через 2 года после конъюнктивальной хирургии глаукомы, сопутствовало незначимое изменение состояния слезной пленки (медиана ВРСП 7.0 против исходных 6.0 с, первый квартиль снизился с 5.0 до 4.25 с; третий квартиль – с 11.0 до 9.5 с; минимум остался на уровне 3 с, а максимум уменьшился с 28 до 20 с). Критерий знаковых рангов Вилкоксона составил всего 0.624, значимость достигла 0.532 (таблица 22).

Сопоставление исходного показателя пробы Норна в подгруппах «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» операции с помощью критерия Краскела–Уоллиса выявило значимые различия (статистика Н–критерия 6.759, $p=0.034$). Попарное сравнение подгрупп «полного» и «частичного» успеха, «полного успеха» и «полной неудачи», а также «частичного успеха» с «полной неудачей» выявило следующие различия: U–критерий Манна-Уитни 20.527, 72.119 и 51.591, $p=0.15$, 0.02 и 0.11, после внесения поправки Бонферрони – 0.45, 0.059 и 0.331 соответственно (таблица 23).

Сравнение ВРСП в подгруппах «полного» и «частичного успеха, а также «полной неудачи» операции через 6 месяцев после ее выполнения с помощью критерия Краскела–Уоллиса выявило значимые различия (статистика Н–критерия 9.97, $p=0.007$). Попарное сравнение подгрупп «полного» и «частичного успеха», «полной неудачи» и «полного успеха», а также «полной неудачи» с «частичным успехом» выявило следующие различия: U–критерий Манна-Уитни – 8.618, 83.14 и 91.758, $p=0.525$, 0.003 и 0.002, после внесения поправки Бонферрони – 1.0, 0.009 и 0.005 соответственно.

Сравнение ВРСП в подгруппах «полного» и «частичного успеха, а также «полной неудачи» операции через 12 месяцев после ее выполнения с помощью критерия Краскела–Уоллиса выявило незначимые различия (статистика Н–критерия 4.88, $p=0.087$). В связи с этим множественные попарные сравнения не выполнялись.

Сравнение ВРСП в подгруппах «полного» и «частичного успеха, а также «полной неудачи» операции через 24 месяца после ее выполнения с помощью критерия Краскела–Уоллиса вновь выявило значимые различия (статистика Н–критерия 8.182, $p=0.017$). Попарное сравнение подгрупп «полного» и «частичного успеха», «полного успеха» и «полной неудачи», а также «частичного успеха» с «полной неудачей» выявило следующие различия: U–критерий Манна-Уитни – 11.083, 50.068 и 61.151, $p=0.251$, 0.016 и 0.004, после внесения поправки Бонферрони – 0.753, 0.049 и 0.013 соответственно (таблица 23).

Медиана результатов теста Ширмера I у пациентов группы в целом на протяжении первого полугодия после вмешательства сохранилась в пределах 14.0 мм, P25 уменьшился с 9.0 до 8.0 мм, P75 остался в пределах 20.0 мм, минимум сохранился на уровне 1 мм, а максимум – 35 мм; критерий знаковых рангов Вилкоксона – 2.075, $p= 0.038$ (таблица 21).

Ме объема стимулированной слезопродукции у пациентов группы в целом к концу первого года после вмешательства уменьшилась до 13.0 мм [8.0; 20.0], границы вариации 2 – 35 мм. Критерий знаковых рангов Вилкоксона 2.019 и $p= 0.043$ свидетельствуют о значимом отличии полученных данных от исходного уровня.

Ме результатов теста Ширмера I у пациентов группы в целом спустя два года после вмешательства возросла до 15.0 мм [10.0; 25.0] при аналогичных предыдущей контрольной точке исследования границах вариации. Критерий знаковых рангов Вилкоксона – 4.619, $p= 0.0001$ наглядно демонстрирует значимое увеличение рассматриваемого показателя по сравнению с исходным уровнем (таблица 21).

Через 6 месяцев после успешной операции медиана этого показателя уменьшилась с 15.0 [9.25; 20.0] мм до 14.0 [8.0; 20.0] мм, границы вариации не изменились и остались в пределах 1 – 35 мм. Критерий знаковых рангов Вилкоксона 1.141 и $p=0.254$ наглядно демонстрируют отсутствие существенных изменений стимулированной слезопродукции в подгруппе пациентов с «полным успехом» вмешательства.

Спустя год медиана рассматриваемого критерия осталась на уровне 14.0 мм [первый квартиль – 9.0; третий квартиль – 20.0], минимум возрос с 1 до 2 мм, максимум остался на прежнем уровне в 35 мм. Критерий знаковых рангов Вилкоксона 2.255, $p=0.024$.

В конце второго года послеоперационного наблюдения суммарная слезопродукция выросла до 16.0 мм [первый квартиль равнялся 10.0 мм, третий квартиль – 25.0], минимум – 2 мм, максимум – 35 мм, критерий знаковых рангов Вилкоксона 3.131, $p=0.002$. Таким образом, после полугодовой отсрочки исследуемый показатель демонстрирует статистически значимое повышение по сравнению с исходным уровнем на протяжении, по крайней мере, двух лет послеоперационного периода.

Медиана результата теста Ширмера I спустя 6 месяцев после закончившегося «частичным успехом» вмешательства осталась на прежнем уровне в 13.0 мм, первый квартиль вырос с 8.0 до 10.0 мм, третий квартиль – 20.0 мм (без динамики), $X_{\min}-X_{\max}= 2 - 35$ мм (без изменений по сравнению с дооперационным уровнем). Критерий знаковых рангов Вилкоксона 2.201, $p=0.028$.

Возобновление консервативного лечения к концу первого года послеоперационного периода снизило оцениваемый параметр до 12.0 мм [7.0; 18.0], границы вариации (3 – 35 мм) практически не изменились по сравнению с обеими предыдущими контрольными точками исследования. Критерий знаковых рангов Вилкоксона 0.591, $p=0.555$.

Частичный возврат к гипотензивным каплям после двухлетнего перерыва позволил вырасти медиане рассматриваемого показателя до 14.0 мм [9.0; 25.0], минимум – 2, максимум – 35 мм без изменений; критерий знаковых рангов Вилкоксона 3.197, $p=0.001$.

При констатации «полной неудачи» хирургического лечения через 6 месяцев медиана теста Ширмера I снизилась с 13.0 [7.0; 19.5], границы вариации=4 – 35 мм до 11.0 мм [6.0; 20.0], границы вариации=3 – 35 мм. Критерий знаковых рангов Вилкоксона 0.112 и значимость 0.911 свидетельствуют об отсутствии существенных различий между исследуемыми показателями.

Утрата фильтрации, зафиксированная через 1 год после вмешательства, сопровождалась снижением суммарной слезопродукции (медиана равна 10.0 мм; первый квартиль – 7.0; третий квартиль – 15.0), минимум – 4; максимум – 30 мм. Критерий знаковых рангов Вилкоксона 0.901 и значимость 0.368 свидетельствуют об отсутствии существенных различий между исследуемыми показателями.

Рубцевание зоны операции, наступившее спустя 2 года после ее выполнения, позволило суммарной слезопродукции достичь более высокого уровня (медиана равна 12.5 мм, первый квартиль – 6.25; третий квартиль – 25.0), минимум – 3, максимум – 30 мм. Критерий знаковых рангов Вилкоксона 1.585 и значимость 0.113 свидетельствуют об отсутствии существенных различий между показателями (таблица 22).

Сопоставление трех подгрупп – «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» по исходной величине суммарной слезопродукции с помощью критерия Краскела–Уоллиса не выявило статистически значимых различий (статистика Н–критерия 2.902, значимость 0.234). В связи с этим множественные попарные сравнения не выполнялись.

Сравнение трех подгрупп – «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» по величине суммарной слезопродукции через 6, 12 и 24 месяца после операции с помощью критерия Краскела–Уоллиса не выявило статистически значимых различий (статистика Н–критерия 1.193, 5.654 и 0.893 соответственно; значимость 0.551, 0.059 и 0.64 соответственно). В связи с этим множественные попарные сравнения не выполнялись (таблица 23).

3.4. Влияние пола пациентов на изменение основных параметров глазной поверхности после синустрабекулэктомии

В этой части исследования приняли участие 168 мужчин и 275 женщин, составивших наиболее репрезентативную выборку пациентов, которым была выполнена синустрабекулэктомия.

Медиана возраста женщин составила 73 года [нижний квартиль – 67.0, верхний квартиль – 79.0 лет; X_{\min} – X_{\max} =36 – 92 лет] и значимо превысила ана-

логичный показатель (68 [63.0; 74.0], X_{\min} – X_{\max} =36 – 88 лет) мужского контингента группы ($U=16437.0$, $Z=-5.1$, $p=0.0001$). При этом длительность терапии заболевания у мужчин и женщин практически не различалась ($U=22124.5$, $Z=0.748$ и $p=0.454$) (таблица 24)[14].

Количество инстилляций гипотензивных капель на протяжении суток среди женщин варьировало до операции от 0 (у 4 пациенток) до 7 (у 1), в среднем 3.34, значительно превышая аналогичный параметр лечения глаукомы у мужчин [X_{\min} – X_{\max} =1–6; среднее количество инстилляций – 3.13], ($U=20110.5$, $Z=-2.021$, $p=0.043$).

Доля мужчин, лечение которых ограничивалось 1–2 каплями в сутки, достигает 21.2% (95% доверительный интервал (ДИ) 15.7 – 28.1), в то время как доля женщин с таким назначением составила всего 9.9% (95%ДИ 6.9 – 14.1). Различие частот является значимым на уровне 0.05.

Баланс между эффективностью и безопасностью гипотензивной терапии (3 инстилляции в сутки) соблюден у 65.3% женщин и 55.2% мужчин. Вместе с тем женщины с их высоким комплаенсом следовали и предписанному им неоправданно агрессивному (5 капель в сутки) режиму лечения, зафиксированному у 22.1% случаев против 15.8% у представителей противоположного пола.

Кумулятивная консервантная нагрузка в женской когорте варьировала от 0 до 61320 мкг, медиана – 2452.8 [638.75; 6132.0] мкг, в мужской Me составила 1961.9 [511.0; 5301.63], X_{\min} – X_{\max} =0 – 33342.8 мкг бензалкония хлорида (таблица 24). Гендерные отличия этого показателя оказались статистически незначимы, но, все же, следует отметить превышение оцениваемых цифр в женской подгруппе, закономерно обусловленное частотой инстилляций гипотензивных препаратов. Особенно это касается максимального уровня консервантной нагрузки, вдвое превышающего аналогичный показатель у мужчин.

Планируемой гипотензивной операции у мужчин, в среднем, предшествовали 0.45 хирургических и лазерных вмешательств, у женщин — 0.53, без существенных отличий между представителями разных полов ($U=20974.0$; $Z=-1.862$, $p=0.063$).

Таблица 24. Различия между исходными данными мужчин и женщин, U–критерий Манна–Уитни

Пол	Числовые значения признака	Возраст, лет	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Число инстилляций в день	Число предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСП, с	Тест Ширмера I, мм	
Мужской	Вошедшие в анализ, n	168	168	168	165	168	168	168	168	168	
	Исключенные из анализа, n	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
	Среднее	68,29	5,4731	4298,81	3,13	0,45	24,2	7,894	10,55	14,77	
	Минимум	36	0,00	0,0	1	0	16	0,0	3	1	
	Максимум	88	58,00	33342,8	6	3	40	34,4	30	35	
	Медиана и квартили	Q ₁	63,0	1,0	511,0	3,0	0,0	20,0	3,29	6,0	8,0
		Медиана	68,0	4,0	1961,9	3,0	0,0	23,0	6,53	8,0	14,0
		Q ₃	74,0	7,0	5301,625	3,0	1,0	28,0	11,35	14,0	20,0
Различия между исходными данными мужчин и женщин											
	Критерий Манна-Уитни, U	16437,0	22124,5	21798,0	20110,5	20974,0	18706,0	17271,5	21806,5	22580,0	
	Z	-5,1	-0,748	-0,996	-2,021	-1,862	-3,372	-4,465	-0,997	-0,335	
	Значимость, p	0,0001	0,454	0,319	0,043	0,063	0,001	0,0001	0,319	0,737	

Продолжение таблицы 24.

Женский	Вошедшие в анализ, n	275	275	275	271	275	275	275	275	275	
	Исключенные из анализа, n	0	0	0	4	0	0	0	0	0	
	Среднее	72,12	5,579	4405,58	3,34	0,53	22,16	11,39	9,84	14,52	
	Минимум	36	0,0	0,0	1	0	14	0,0	2	2	
	Максимум	92	40,0	61320,0	7	4	36	91,7	30	35	
	Медиана и квартили	Q ₁	67,0	1,0	638,75	3,0	0,0	19,0	5,0	6,0	9,0
		Медиана	73,0	4,0	2452,8	3,0	0,0	21,0	10,0	8,0	13,0
		Q ₃	79,0	8,0	6132,0	3,0	1,0	25,0	15,0	12,0	20,0

БХ – бензалкония хлорид; ВГД – внутриглазное давление; OSDI – ocular surface disease index (индекс патологии глазной поверхности); ВРСП – время разрыва слезной пленки.

Госпитализированных женщин отличали меньшие, чем у мужчин, исходные цифры давления [Ме – 21.0 и 23.0; P25 – 19.0 и 20.0; P75 – 25.0 и 28.0 мм рт. ст.; Xmin–Xmax= 14 – 36 и 16 – 40 мм рт. ст. соответственно]. Различия носят значимый характер ($U=18706.0$, $Z= -3.372$, $p=0.001$) (таблица 24).

Медиана исходной величины OSDI в женской подгруппе, составившая 10 [5.0; 15.0] баллов, границы вариации 0 – 91.7 баллов, напротив, значимо превысила аналогичный индекс у мужчин [Ме – 6.53; $Q_1=3.29$; $Q_3=11.35$; границы вариации 0 – 34.4 балла] ($U=17271.5$, $Z= -4.465$, $p=0.0001$).

Медиана дооперационного ВРСП среди женщин достигла 8.0 [6.0; 12.0] с, разброс показателя – от 2 до 30 с, почти не отличаясь от результатов пробы Норна у мужчин [Ме – 8.0; P25 – 6.0; P75 – 14.0, границы вариации 3 – 30 с]. Критерий Манна–Уитни $U=21806.5$, $Z= -0.997$, $p=0.319$.

Ме результатов теста Ширмера I в женской популяции составила 13.0 [9.0; 20.0] мм, минимум – 2, максимум – 35 мм, практически совпадая с показателями когорты мужчин [Ме – 14.0; P25 – 8.0; P75 – 20.0; Xmin–Xmax=1 – 35 мм). Критерий Манна–Уитни $U=22580.0$, $Z= -0.335$, $p=0.737$ (таблица 24).

В качестве первого по счету гипотензивного вмешательства СТЭ использовалась у 418 чел., в том числе у 268 женщин, реоперации — у 18 мужчин и 7 женщин.

В результате хирургического лечения пациентов «полный успех» достигнут у 67.8% мужчин и 69.7% женщин; «частичный успех» – у 28.2% мужчин и 24.9% женщин; «полная неудача» – у 4.0% мужчин и 5.4% женщин.

Спустя полгода после СТЭ медиана OSDI и в мужской, и особенно в женской подгруппе существенно уменьшилась (Z -критерий составил -4.625 и -7.368 соответственно, $p=0.0001$ для обеих выборок (таблица 25). Однако различия показателей мужчин и женщин носили статистически значимый характер не в пользу последних (U критерий Манна–Уитни равен 15670.5 ; $Z= -3.031$, $p=0.002$).

Через год после вмешательства медиана величины OSDI как у мужчин, так и у женщин несколько возросла по сравнению с предыдущей контрольной точкой исследования, тем не менее, не потеряв статистически значимое по сравнению с

исходным уровнем снижение (Z -критерий равен -2.118 и -3.286 , $p=0.034$ и 0.001 соответственно). Более благоприятное клиническое течение синдрома «сухого глаза» у мужчин сохранило статистически значимый характер ($U=11376.0$; Z -критерий составил -3.095 ; $p=0.002$).

К концу второго года после СТЭ мужчины продемонстрировали минимальный прирост медианы OSDI по сравнению с предыдущей контрольной точкой исследования, но его оказалось достаточно для утраты значимости отличий от предоперационного уровня (t -критерий Стьюдента равен 1.191 , $p=0.237$). У женщин медиана OSDI по сравнению с предыдущей контрольной точкой не изменилась. Индекс сохранил значимое по сравнению с дооперационным уровнем снижение (Z -критерий равен 3.299 , $p=0.001$). Различия между показателями мужчин и женщин сохранили статистически значимый характер в пользу первых ($U=5072.0$; Z -критерий составил -2.266 ; $p=0.023$).

Динамика показателей «инвазивного» ВРСП (проба Норна) во многом укладывается в описанные выше закономерности. В течение первых 6 мес. после операции медиана ВРСП и у мужчин, и у женщин возросла с 8 до 10 с (Z -критерий составил -3.483 и -4.368 соответственно, $p=0.0001$ для обеих выборок). На протяжении последующих полутора лет во всех контрольных точках исследования результаты стабилизировались на достигнутом уровне, значимо превышающем исходный.

Мужчины демонстрировали некоторое, оказавшееся несущественным, преимущество в клиническом течении ксероза глазной поверхности перед женщинами в течение двух лет динамического наблюдения (таблица 25).

Выполнение СТЭ улучшило показатели теста Ширмера I у пациентов обоего пола. Однако у мужчин прирост стал ощутимым лишь к концу второго года послеоперационного периода (критерий Стьюдента составил -2.048 , $p=0.044$) (таблица 25).

Таблица 25. Сравнительный анализ динамики исследуемых параметров глазной поверхности у мужчин и женщин в различные сроки после СТЭ, критерий Уилкоксона, парный критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни

Пол	Числовые значения признака	OSDI, баллы				ВРСП, с				Тест Ширмера I, мм				
		До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	
Мужчины: описательная статистика														
Мужской	Участвующие, n	168	148	136	88	168	148	136	88	168	149	136	88	
	Выбывшие, n	0	20	32	80	0	20	32	80	0	19	32	80	
	Среднее	7,86	–	–	6,91	10,55	–	–	12,35	15,0	–	14,6	16,69	
	Стандартное отклонение, σ	6,454	–	–	6,454	6,492	–	–	6,131	8,299	–	8,005	9,27	
	Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	3	3	3	3	1	2	3	2	
	Максимум	34,4	58,3	56,3	38,3	30	30	28	30	35	35	35	35	
	Квартили	Q ₁	3,29	0,0	0,0	–	6,0	8,0	7,25	–	8,0	10,0	–	–
		Медиана	6,53	4,16	4,35	–	8,0	10,0	10,0	–	14,0	14,0	–	–
		Q ₃	11,35	8,3	9,09	–	14,0	16,75	15,0	–	20,0	20,0	–	–
Результаты попарного сравнения данных, полученных у мужчин до и в разные сроки после СТЭ														
Критерий Уилкоксона, Z ¹		–	–4,625	–2,118	–	–	–3,483	–3,443	–	–	–0,934	–	–	
Парный критерий Стьюдента ¹		–	–	–	1,191	–	–	–	1,178	–	–	1,058	2,048	
Значимость, p ¹		–	0,0001	0,034	0,237	–	0,0001	0,001	0,242	–	0,350	0,292	0,044*	
Женщины: описательная статистика														
Женский	Участвующие, n	275	258	208	140	275	258	210	138	275	257	208	138	
	Выбывшие, n	0	17	67	135	0	17	65	137	0	18	67	137	
	Среднее	–	–	–	–	–	–	–	–	13,75	–	14,73	17,09	
	Стандартное отклонение, σ	–	–	–	–	–	–	–	–	7,8	–	8,586	9,709	
	Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	2	3	3	2	2	1	2	2	
	Максимум	91,7	36,1	37,5	47,5	30	30	30	25	35	35	35	35	
	Квартили	Q ₁	5,0	2,27	2,5	2,35	6,0	7,0	7,0	7,0	9,0	8,0	–	–
		Медиана	10,0	5,5	7,5	7,5	8,0	10,0	10,0	10,0	13,0	14,0	–	–
		Q ₃	15,0	11,1	12,5	12,88	12,0	14,0	12,0	15,0	20,0	21,5	–	–

Продолжение таблицы 25.

Результаты попарного сравнения данных, полученных у женщин до и в разные сроки после СТЭ												
Критерий Уилкоксона, Z^2	–	–7,368	–3,286	–3,299	–	–4,368	–3,727	–2,309	–	–2,828	–	–
Парный критерий Стьюдента 2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,747	4,366
Значимость, p^2	–	0,0001	0,001	0,001	–	0,0001	0,0001	0,021	–	0,005	0,082	0,0001
Различия между результатами исследования мужчин и женщин, полученными в одной и той же контрольной точке												
Критерий Манна-Уитни, U	17271,5	15670,5	11376,0	5072,0	21806,5	17344,0	12903,5	5367,5	22580,0	18821,0	14094,5	5932,0
Z^3	–4,465	–3,031	–3,095	–2,266	–0,997	–1,544	–1,522	–1,475	–0,335	–0,286	–0,055	–0,292
Значимость, p^3	0,0001	0,002	0,002	0,023	0,319	0,123	0,128	0,14	0,737	0,775	0,956	0,77

СТЭ – синустрабекулэктомия; OSDI – ocular surface disease index (индекс патологии глазной поверхности); ВРСП – время разрыва слезной пленки; критерий Уилкоксона, Z^1 , парный критерий Стьюдента 1 , p^1 – отражают результаты попарного сравнения данных, полученных у мужчин до и в разные сроки после СТЭ (то есть, отражают послеоперационную динамику исследуемых показателей); критерий Уилкоксона, Z^2 , парный критерий Стьюдента 2 , p^2 – отражают результаты попарного сравнения данных, полученных у женщин до и в разные сроки после СТЭ (то есть, отражают послеоперационную динамику исследуемых показателей); критерий Манна-Уитни, Z^3 , p^3 – отражают попарные различия между результатами исследования мужчин и женщин, полученными в одной и той же контрольной точке (то есть, отражают влияние пола).

При распределении разностей, значимо отличающемся от нормального, применялся критерий Уилкоксона, при незначимо отличающемся от нормального – парный критерий Стьюдента.

У женщин прибавка суммарной слезопродукции приобрела значимый характер уже спустя 6 месяцев после трабекулэктомии (критерий Уилкоксона, $Z = 2.828$, $p=0.005$), в следующей контрольной точке исследования (12 мес.) разница между до- и послеоперационными результатами перестала быть столь очевидной (парный критерий Стьюдента -1.747 , $p=0.082$), однако через 2 года после вмешательства результаты теста Ширмера I вновь продемонстрировали явное улучшение по сравнению с исходным уровнем (t -критерий -4.366 , $p=0.0001$).

Гендерные различия этого показателя были статистически незначимы как через 6 и 12, так и спустя 24 мес. после СТЭ (таблица 25).

Разделение мужчин и женщин на подгруппы «полного» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» хирургического лечения позволило выявить ряд закономерностей.

Показатель OSDI после закончившейся «полным успехом» гипотензивной операции быстро и существенно снижался, независимо от пола пациента. Сравнение исходных и полученных через 6 мес. после СТЭ значений и для мужчин, и для женщин выявило статистически значимые различия ($Z = -3.433$ для мужчин и -5.652 для женщин, $p=0.001$ и 0.0001 соответственно) (таблица 26). Попарное сравнение OSDI выявило статистически значимое различие ($p=0.036$), выражающееся в практически двукратном превышении медианы этого показателя среди женщин (таблица 26).

На протяжении следующего полугодия отмечался некоторый прирост индекса патологии глазной поверхности по сравнению с предыдущей контрольной точкой исследования. Тем не менее, достоверное уменьшение этого показателя по сравнению с дооперационным уровнем сохранялось и у мужчин (критерий Уилкоксона, показатель $Z = -2.104$, $p=0.035$), и у женщин (парный критерий Стьюдента 2.77 и $p=0.006$). Попарное сравнение OSDI с использованием U -критерия Манна — Уитни обнаружило сохраняющееся статистически значимое различие ($U=4944.5$; $Z=-2.35$, $p=0.019$), выражающееся более чем в двукратном превышении медианы этого показателя у женщин.

Таблица 26. Сравнительный анализ динамики исследуемых параметров глазной поверхности у мужчин и женщин в подгруппе «полного успеха» СТЭ, критерий Уилкоксона, парный критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни

Пол	Числовые значения признака	OSDI, баллы				ВРСП, с				Тест Ширмера I, мм				
		До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	
Мужчины: описательная статистика														
Мужской	Участвующие, n	114	100	89	55	114	99	89	55	114	101	89	55	
	Выбывшие, n	0	14	25	59	0	15	25	59	0	13	25	59	
	Среднее	7,98	–	–	7,05	10,52	–	–	12,22	15,13	–	14,97	–	
	Стандартное отклонение, σ	7,089	–	–	9,238	5,913	–	–	5,808	8,47	–	8,263	–	
	Минимум	0	0,0	0,0	0,0	4	3	3	3	1	3	3	3	
	Максимум	34,4	58,3	56,3	38,3	30	30	26	30	35	35	35	35	
	Квартили	Q ₁	4,16	0,0	0,0	–	6	8,0	7,5	–	8	9,0	–	10,0
		Медиана	6,53	2,75	3,12	–	8	10,0	10,0	–	15	15,0	–	14,0
Q ₃		11,16	8,323	8,33	–	12,5	16,0	15,0	–	20,0	20,0	–	25,0	
Результаты попарного сравнения данных, полученных у мужчин до и в разные сроки после «полного успеха» СТЭ														
Критерий Уилкоксона, Z^1		–	–3,433	–2,104	–	–	–2,652	–3,056	–	–	–0,569	–	–1,696	
Парный критерий Стьюдента ¹		–	–	–	0,918	–	–	–	0,578	–	–	–0,696	–	
Значимость, p ¹		–	0,001	0,035	0,363	–	0,008	0,002	0,565	–	0,57	0,489	0,09	
Женщины: описательная статистика														
Женщины	Участвующие, n	191	180	136	85	191	180	138	84	191	178	136	84	
	Выбывшие, n	0	11	55	106	0	11	53	107	0	13	55	107	
	Среднее	11,04	–	8,23	7,82	10,21	–	–	10,79	15,11	–	15,84	16,76	
	Стандартное отклонение, σ	10,002	–	8,489	7,023	5,456	–	–	4,855	8,25	–	8,843	9,1	
	Минимум	0	0,0	0,0	0,0	2	3	5	2	2	1	2	2	
	Максимум	91,66	36,1	37,5	25,0	28	30	30	25	35	35	35	35	

Продолжение таблицы 26.

Женщины	Квартили	Q ₁	5,0	0,0	–	–	6,0	7,0	8,0	–	9,0	8,0	–	–
		Медиана	10,0	5,0	–	–	8,0	10,0	10,0	–	15,0	14,0	–	–
		Q ₃	15,0	10,0	–	–	12,0	14,0	12,0	–	20,0	22,0	–	–
Результаты попарного сравнения данных, полученных у женщин до и в разные сроки после «полного успеха» СТЭ														
Критерий Уилкоксона, Z ²		–	–5,652	–	–	–	–3,02	–2,693	–	–	–1,489	–	–	
Парный критерий Стьюдента ²		–	–	2,77	4,055	–	–	–	1,021	–	–	2,046	2,308	
Значимость, p ²		–	0,0001	0,006	0,003	–	0,003	0,007	0,31	–	0,136	0,043	0,024	
Различия между результатами исследования мужчин и женщин, полученными в одной и той же контрольной точке														
Критерий Манна-Уитни, U ³		8402,5	7654,5	4944,5	1999,0	10822,0	8146,0	5523,5	2005,0	10823,5	9038,5	5677,0	2253,0	
Z ³		–3,341	–2,096	–2,35	–1,465	–0,088	–1,322	–1,284	–1,319	–0,009	–0,002	–0,787	–0,246	
Значимость, p ³		0,001	0,036	0,019	0,143	0,93	0,186	0,199	0,187	0,993	0,999	0,431	0,806	

СТЭ – синустрабекулэктомия; OSDI – ocular surface disease index (индекс патологии глазной поверхности); ВРСП – время разрыва слезной пленки; критерий Уилкоксона, Z¹, парный критерий Стьюдента¹, p¹ – отражают результаты попарного сравнения данных, полученных у мужчин до и в разные сроки после СТЭ (то есть, отражают послеоперационную динамику исследуемых показателей); критерий Уилкоксона, Z², парный критерий Стьюдента², p² – отражают результаты попарного сравнения данных, полученных у женщин до и в разные сроки после СТЭ (то есть, отражают послеоперационную динамику исследуемых показателей); критерий Манна-Уитни, Z³, p³ – отражают попарные различия между результатами исследования мужчин и женщин, полученными в одной и той же контрольной точке (то есть, отражают влияние пола).

При распределении разностей, значимо отличающемся от нормального, применялся критерий Уилкоксона, при незначимо отличающемся от нормального – парный критерий Стьюдента.

Спустя два года после СТЭ OSDI у мужчин приблизился к исходному показателю, о чем свидетельствует t -тест Стьюдента, равный 0.918, и $p=0.363$. У женщин достигнутое хирургическим путем значимое по сравнению с дооперационным уровнем снижение индекса OSDI сохранилось (парный критерий Стьюдента равен 4.055, $p=0.003$). В результате различия OSDI между мужчинами и женщинами в отдаленные сроки после успешной СТЭ нивелировались (U-критерий Манна – Уитни равен 1999.0; показатель $Z=-1.465$; $p=0.143$).

Шестимесячное отсутствие фармакологической нагрузки на глазную поверхность в связи с «полным успехом» СТЭ сопровождалось удлинением ВРСП как у мужчин, так и у женщин (Z -оценка, полученная при применении критерия Вилкоксона W , равна -2.652 и -3.02 , $p=0.008$ и 0.003 соответственно). Через год после операции выявленная закономерность сохранилась, независимо от пола (критерий Уилкоксона, Z равен -3.056 и -2.693 , $p=0.002$ и 0.007 для мужчин и женщин соответственно). Однако к концу двухлетнего «безлекарственного» периода стабильность слезной пленки и у мужчин (парный критерий Стьюдента $t=-0.578$, $p=0.565$), и у женщин ($t=-1.021$, $p=0.31$) перестала существенно отличаться от исходного уровня. Попарное сравнение ВРСП с использованием U-критерия Манна – Уитни не выявило значимых различий между мужчинами и женщинами на протяжении всего двухлетнего периода наблюдения (таблица 26).

Объем суммарной слезопродукции после успешной СТЭ у мужчин не претерпел существенных изменений на протяжении двух лет наблюдения. Что касается женщин, то у них отмечено значимое улучшение результатов теста Ширмера I по сравнению с исходным уровнем через 12 (парный критерий Стьюдента $t=-2.046$, $p=0.043$) и 24 ($t=-2.308$, $p=0.024$) месяца после операции. Попарное сравнение объема слезопродукции с использованием U-критерия Манна – Уитни не выявило гендерных различий ни в одной из контрольных точек исследования (таблица 26).

Спустя 6 мес. после завершившегося «частичным успехом» вмешательства у пациентов обоего пола OSDI был существенно ниже дооперационных показателей (Z -оценка, полученная при применении критерия Вилкоксона W , равна -3.043

и -4.692 , $p=0.002$ и 0.0001 для мужчин и женщин соответственно). Но в следующих (12 и 24 мес.) контрольных точках исследования отчетливое повышение индекса нивелировало достигнутое в первые полгода улучшение субъективных критериев состояния глазной поверхности оперированных пациентов, независимо от их пола (таблица 27).

ВРСП через 6 мес. после СТЭ продемонстрировало значимое удлинение по сравнению с дооперационным уровнем как у мужчин (парный критерий Стьюдента $t=-2.65$, $p=0.011$), так и у женщин ($t=-3.294$, $p=0.002$). Однако возобновление гипотензивной терапии у мужчин трансформировало отличия от исходных показателей пробы Норна в несущественные, в то время как у женщин гипотензивная терапия на значимости различий ни через один (Z -оценка, полученная при применении критерия Вилкоксона W , равна -2.554 , $p=0.011$), ни через два года после СТЭ (парный критерий Стьюдента $t=-2.176$, $p=0.035$) не сказалась (таблица 27).

«Частичный» успех выполненной мужчинам трабекулэктомии не сопровождался заметными изменениями суммарной слезопродукции. В отличие от них, у женщин операция существенно улучшила показатели теста Ширмера I в первой (6 мес.) контрольной точке исследования (критерий Уилкоксона, $Z=-3.001$, $p=0.003$). Спустя 12 мес. после СТЭ прибавка суммарной слезопродукции утратила значимый характер (парный критерий Стьюдента $t=-0.367$, $p=0.715$), но через 2 года после вмешательства результаты теста Ширмера I вновь продемонстрировали явное улучшение по сравнению с исходным уровнем (t -критерий -3.132 , $p=0.002$).

Попарное сравнение OSDI, ВРСП и теста Ширмера I с использованием U -критерия Манна – Уитни в подгруппе «частичного успеха» СТЭ не выявило гендерных различий ни в одной из послеоперационных контрольных точек исследования ни по одному из оцениваемых показателей (таблица 27). Исключением явилось уже упомянутое значимое превышение исходного индекса OSDI у женщин (критерий Манна–Уитни, величина $Z = 2,345$, $p=0,019$).

Таблица 27. Сравнительный анализ динамики исследуемых параметров глазной поверхности у мужчин и женщин в подгруппе «частичного успеха» СТЭ, критерий Уилкоксона, парный критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни

Пол	Числовые значения признака	OSDI, баллы				ВРСР, с				Тест Ширмера I, мм			
		До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	До опер.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
Мужчины: описательная статистика													
Мужской	Участвующие в анализе, n	48	42	41	29	48	42	41	29	48	42	41	29
	Выбывшие из анализа, n	0	6	7	19	0	6	7	19	0	6	7	19
	Среднее	8,2	–	7,46	–	10,4	12,83	–	–	13,39	–	14,37	–
	Стандартное отклонение, σ	5,633	–	6,393	–	5,691	6,052	–	–	6,637	–	7,196	–
	Среднее	8,53	–	–	7,09	10,68	–	12,24	–	14,79	–	–	17,31
	Стандартное отклонение, σ	5,740	–	–	6,535	5,926	–	5,974	–	7,966	–	–	9,773
	Среднее	–	–	–	–	10,86	–	–	13,03	–	–	–	–
	Стандартное отклонение, σ	–	–	–	–	5,743	–	–	6,625	–	–	–	–
	Минимум	0	0,0	0,0	0,0	4	5	4	5	4	2	3	2
	Максимум	18,2	29,2	20,8	25,0	28	30	28	25	35	30	30	35
	Квартили	Q ₁	3,87	2,22	–	–	6,0	–	–	–	7,75	10,0	–
Медиана		6,81	4,52	–	–	10,0	–	–	–	13,5	14,0	–	–
Q ₃		11,645	8,3	–	–	14,75	–	–	–	20,0	18,0	–	–
Результаты попарного сравнения данных, полученных у мужчин до и в разные сроки после «частичного успеха» СТЭ													
Критерий Уилкоксона, Z ¹		–	–3,043	–	–	–	–	–	–	–	–0,796	–	–
Парный критерий Стьюдента ¹		–	–	0,655	0,956	–	2,65	1,374	1,480	–	–	0,790	1,709
Значимость, p ¹		–	0,002	0,516	0,347	–	0,011	0,177	0,15	–	0,426	0,434	0,098
Женщины: описательная статистика													
Женский	Участвующие в анализе, n	70	64	59	47	70	64	59	46	70	64	59	46
	Выбывшие из анализа, n	0	6	11	23	0	6	11	24	0	6	11	24
	Среднее	11,82	–	–	10,36	9,37	11,86	–	–	12,47	–	12,81	–
	Стандартное отклонение, σ	8,736	–	–	10,073	5,48	5,416	–	–	6,061	–	8,27	–
	Среднее	–	–	–	–	9,39	–	–	11,46	–	–	–	–

Продолжение таблицы 27.

Стандартное отклонение, σ	–	–	–	–	4,91	–	–	5,386	–	–	–	–	
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	2	4	3	2	2	3	3	2	
Максимум	47,5	35,0	37,5	47,5	30	28	24	23	30	35	35	35	
Квартили	Q ₁	5,53	2,5	4,16	–	6,0	–	7,0	–	8,25	9,00	–	8,75
	Медиана	10,0	5,53	8,33	–	8,0	–	10,0	–	12,0	13,0	–	13,0
	Q ₃	17,5	10,93	13,9	–	11,0	–	15,0	–	15,0	20,0	–	25,5
Результаты попарного сравнения данных, полученных у женщин до и в разные сроки после «частичного успеха» СТЭ													
Критерий Уилкоксона, Z^2	–	4,692	1,493	–	–	–	2,554	–	–	3,001	–	3,132	
Парный критерий Стьюдента ²	–	–	–	0,900	–	3,294	–	2,176	–	–	0,367	–	
Значимость, p^2	–	0,0001	0,135	0,373	–	0,002	0,011	0,035	–	0,003	0,715	0,002	
Различия между результатами исследования мужчин и женщин, полученными в одной и той же контрольной точке													
Критерий Манна-Уитни, U	1252,5	1100,0	1018,0	562,5	1403	1231	1126	612	1475,5	1324,0	1000,5	662,5	
Z^3	-2,345	-1,582	-1,345	-1,278	-1,528	-0,734	-0,588	-0,601	-1,124	-0,129	-1,468	-0,049	
Значимость, p^3	0,019	0,114	0,179	0,201	0,126	0,463	0,557	0,548	0,261	0,897	0,142	0,961	

СТЭ – синустрабекулэктомия; OSDI – ocular surface disease index (индекс патологии глазной поверхности); ВРСП – время разрыва слезной пленки; критерий Уилкоксона, Z^1 , парный критерий Стьюдента¹, p^1 – отражают результаты попарного сравнения данных, полученных у мужчин до и в разные сроки после СТЭ (то есть, отражают послеоперационную динамику исследуемых показателей у мужчин); критерий Уилкоксона, Z^2 , парный критерий Стьюдента², p^2 – отражают результаты попарного сравнения данных, полученных у женщин до и в разные сроки после СТЭ (то есть, отражают послеоперационную динамику исследуемых показателей у женщин); критерий Манна-Уитни, Z^3 , p^3 – отражают попарные различия между результатами исследования мужчин и женщин, полученными в одной и той же контрольной точке (то есть, отражают влияние пола).

При распределении разностей, значимо отличающемся от нормального, применялся критерий Уилкоксона, при незначимо отличающемся от нормального – критерий Стьюдента.

Что касается изменений глазной поверхности у пациентов с «полной неудачей» вмешательства, то немногочисленность подгруппы не позволила выполнить полноценный статистический анализ. Тем не менее можно отметить, что ни у мужчин, ни и у женщин значимых послеоперационных изменений изучавшихся параметров не выявлено.

3.5. Влияние некоторых общих заболеваний на изменения глазной поверхности после синустрабекулэктомии

В этой части исследования приняли участие 443 последовательно включенных пациента (168 мужчин и 275 женщин), в том числе, с сопутствующей ГБ (179 чел., из них 61 мужчина), инсулиннезависимым компенсированным СД 2 типа (25 чел., в том числе 12 женщин), а также их сочетанием (53 чел., 9 мужчин и 44 женщины). Таким образом, сопутствующие ГБ, СД либо их сочетание имелись у 40.4%, 5.6% и 12.0% оперированных соответственно. У 186 (42%) из 443 наблюдавшихся нами пациентов, составивших контрольную подгруппу, рассматриваемые заболевания отсутствовали.

Исходное состояние оцениваемых параметров 186 пациентов без сопутствующей общей патологии (составивших подгруппу контроля), а также имеющих ГБ, СД либо их комбинацию представлено в таблице 28.

Сопоставление подгрупп без их деления по полу пациентов выявило значимые отличия лишь по возрасту (пара «ГБ – СД» и «ГБ – ГБ и СД»), а также длительности течения глаукомы и консервантной нагрузке (пара «контроль – ГБ»). Различия между субъективными (OSDI) и функциональными (проба Норна и тест Ширмера I) критериями оценки состояния глазной поверхности оказались несущественными (таблица 28).

Сопоставление подгрупп с учетом пола оперированных установило близкую к значимой разницу в величине консервантной нагрузки, как среди мужчин (статистика Н–критерия Краскела–Уоллиса – 8.821, $p=0.032$), так и женщин (Н–критерий – 8.128, $p=0.043$). Попарное сравнение подгрупп «контроля» и «ГБ», «контроля» и «СД», а также «контроля» с «ГБ и СД» установило, что различия

определяются первой парой, состоящей из наиболее крупных выборок: U-критерий Манна-Уитни – 21.355 и –26.499, однако его значимость (0.009 и 0.014) после внесения поправки Бонферрони выросла до 0.053 и 0.084 для мужчин и женщин соответственно (таблица 29). Сравнение исходных показателей мужчин и женщин внутри каждой из четырех сформированных выборок показало значимое превышение возраста (во всех, за исключением «СД», подгруппах), числа ежедневных инстилляций гипотензивных капель («контроль»), уровня OSDI («контроль» и «ГБ») у женщин и офтальмотонуса («контроль» и «ГБ») у мужчин. Функциональные параметры состояния глазной поверхности (ВРСП и тест Ширмера I) отличались незначительно (таблица 30).

Достижение «полного» или «частичного успеха» СТЭ не зависело от пола пациентов и наличия коморбидной патологии (таблица 31). Даже при наличии ГБ, СД, а также их комбинации, вмешательство, при необходимости усиленное рестартом гипотензивной терапии, обеспечивало выраженное и длительное (не менее двух лет) снижение внутриглазного давления. Что касается вероятности наступления «полной неудачи», то малая выборка не позволила провести полноценный статистический анализ. Тем не менее, у мужчин прослеживается тенденция к большей вероятности наступления «полной неудачи» при отягощенном ГБ и СД анамнезе.

Выполнение СТЭ пациентам без сопутствующих общих заболеваний (контроль) сопровождалось значимым снижением ВГД, а также индекса OSDI на протяжении всего двухлетнего периода наблюдения (таблица 32).

Достигнутое уже к первой (6 месяцев) и сохраняющееся во второй (12 месяцев) контрольной точке исследования существенное удлинение показателей инвазивного ВРСП (пробы Норна) к концу второго года послеоперационного периода несколько снизилось, и этого оказалось достаточно для утраты значимости различий по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 28. Описательная статистика и сравнение сформированных подгрупп пациентов с коморбидной патологией.

Формат представления признака	Возраст, лет	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Количество инстилляций в сутки	Количество предшествующих вмешательств	OSDI, баллы	ВГД, мм рт. ст.	ВРСП, с	Тест Ширмера I, мм	
Контроль (1)										
Вошедшие в статистический анализ, n	186	186	186	182	186	186	186	186	185	
Исключенные из статистического анализа, n	0	0	0	4†	0	0	0	0	1	
Среднее	69,6	4,9	3506,5	3,1	0,5	9,0	23,3	10,7	14,6	
Минимум	30	0,0	0,0	1	0	0,0	14	3	1	
Максимум	92	58,0	37815,4	6	4	35,0	39	30	35	
Медиана и квартили	Q ₁	63,0	1,0	309,8	3,0	0,0	4,2	19,0	6,0	9,0
	Me	70,0	3,0	1533,0	3,0	0,0	7,5	22,0	8,5	14,0
	Q ₃	78,0	7,0	4088,0	3,0	1,0	12,5	27,0	14,0	20,0
Антигипертензивная терапия гипертонической болезни (2)										
Вошедшие в статистический анализ	179	179	179	177	179	179	179	179	179	
Исключенные из статистического анализа	0	0	0	2†	0	0	0	0	0	
Среднее	72,0	5,8	5022,2	3,3	0,5	10,7	22,7	9,7	14,8	
Минимум	40	0,1	0,0	1	0	0,0	14	2	2	
Максимум	89	40,0	61320,0	7	3	91,7	38	28	35	

Продолжение таблицы 28.

Медиана и квартили	Q ₁	67,0	2,0	840,0	3,0	0,0	4,5	19,0	6,0	8,0
	Me	71,0	5,0	2682,8	3,0	0,0	10,0	22,0	8,0	13,0
	Q ₃	79,0	8,0	6898,5	4,0	1,0	15,0	26,0	12,0	20,0
Сахарный диабет (3)										
Вошедшие в статистический анализ, n		25	25	25	25	25	25	25	25	25
Исключенные из статистического анализа, n		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Среднее		66,5	6,1	4597,9	3,5	0,5	10,8	22,2	10,3	14,2
Минимум		47	0,1	84,0	1	0	2,3	17	4	2
Максимум		80	19,0	16990,8	5	2	34,1	36	22	35
Медиана и квартили	Q ₁	60,0	2,0	1688,1	3,0	0,0	5,0	19,5	6,0	9,5
	Me	67,0	5,0	4471,3	3,0	0,0	9,1	20,0	8,0	15,0
	Q ₃	73,0	9,0	6962,4	5,0	1,0	13,2	25,0	14,5	17,0
Сочетание антигипертензивной терапии гипертонической болезни и сахарного диабета (4)										
Вошедшие в статистический анализ, n		53	53	53	52	53	53	53	53	53
Исключенные из статистического анализа, n		0	0	0	1†	0	0	0	0	0
Среднее		71,8	6,5	5049,2	3,4	0,6	11,3	23,0	9,5	14,3
Минимум		45	0,0	0,0	2	0	0,0	17	3	2
Максимум		88	30,0	44457,0	5	3	47,5	40	28	35
Медиана и квартили	Q ₁	68,5	1,0	522,1	3,0	0,0	5,0	19,0	6,0	9,0
	Me	73,0	3,0	1992,9	3,0	1,0	10,0	22,0	8,0	14,0
	Q ₃	78,0	8,0	7256,2	3,0	1,0	17,1	26,0	12,0	16,0
Различия между исходными данными сформированных подгрупп										
Критерий Краскела–Уоллиса, H		11,899	10,443	16,009	5,846	2,852	4,463	1,808	3,124	0,086
Значимость, p		0,008	0,015	0,001	0,119	0,415	0,216	0,613	0,373	0,993
Значимость критерия Манна-Уитни для пар подгрупп / p		2-3/0,02; 2-4/0,04	1-2/0,025	1-2/0,002						

БХ – бензалкония хлорид; OSDI – индекс патологии глазной поверхности; ВГД – внутриглазное давление; ВРСП – время разрыва слезной пленки; † – пациенты, не получавшие перед СТЭ гипотензивную терапию.

Таблица 29. Показатели консервантной нагрузки у пациентов с ГБ, СД, их сочетанием и без этой патологии (Н–критерий Краскела–Уоллиса и U–критерий Манна–Уитни)

Мужчины (n=168)				
Статистика теста Н				8,821
Значимость статистики Н, р				0,032
Группы сравнения	Статистика U	Стандартная ошибка U	Значимость статистики U (p)	р с поправкой Бонферрони
1 – 2	-21,355	8,160	0,009	0,053
1 – 3	-27,261	14,482	0,06	0,359
1 – 4	-1,675	17,047	0,922	1,000
2 – 3	5,906	14,856	0,691	1,000
2 – 4	19,679	17,365	0,257	1,000
3 – 4	25,585	21,088	0,225	1,000
Женщины (n=275)				
Статистика теста Н				8,128
Значимость, р				0,043
Группы сравнения	Статистика U	Стандартная ошибка U	Значимость статистики U (p)	р с поправкой Бонферрони
1 – 2	-26,499	10,779	0,014	0,084
1 – 3	-44,341	24,281	0,068	0,407
1 – 4	-24,701	14,364	0,085	0,513
2 – 3	17,842	24,094	0,459	1,000
2 – 4	1,798	14,046	0,898	1,000
3 – 4	19,640	25,897	0,448	1,000

ГБ – антигипертензивная терапия гипертонической болезни; СД – сахарный диабет; 1 – контроль (отсутствие ГБ и СД); 2 – антигипертензивная терапия ГБ; 3 – СД; 4 – сочетание антигипертензивной терапии ГБ и СД.

Суммарная слезопродукция по данным теста Ширмера I претерпевала флуктуации, выразившиеся в утрате к концу первого года наблюдения достигнутого за 6 месяцев значимого прироста с его последующим восстановлением к окончанию второго года послеоперационного периода.

У пациентов с ГБ гипотензивное вмешательство обеспечило выраженное и длительное (не менее двух лет наблюдения) снижение ВГД. Помимо стойкой нормализации офтальмотонуса, было достигнуто значимое снижение индекса OSDI во всех контрольных точках исследования.

Таблица 30. Различия между исходными данными мужчин и женщин, страдающих гипертонической болезнью, сахарным диабетом, их комбинацией и при отсутствии этой патологии, U–критерий Манна–Уитни

Пол	Числовые значения признака	Возраст, лет	Длительность лечения, лет	Консервантная нагрузка, мкг БХ	Число инстилляций в день	Число предшествующих вмешательств	ВГД, мм рт. ст.	OSDI, баллы	ВРСЦ, с	Тест Ширмера I, мм	
Контроль (1)											
Мужской	Количество пациентов, n	85	85	85	82	85	85	85	85	85	
	Среднее	67,8	5,1	3450,8	2,9	0,4	7,2	24,2	10,8	14,3	
	Минимум	30	0	0	1	0	0	16	4	1	
	Максимум	88	58,0	29638,0	6	3	34,4	39	30	35	
	Квартили	Q ₁	62,5	1,0	217,5	2,0	0,0	2,7	20,0	6,0	8,0
		Медиана	68,0	3,0	1277,5	3,0	0,0	5,5	23,0	9,0	15,0
Q ₃		75,0	7,5	3832,5	3,0	1,0	10,2	28,0	15,0	20,0	
Различия между исходными данными мужчин и женщин											
Критерий Манна-Уитни, U		3360,0	4244,0	3980,5	3460,5	3827,0	3097,0	3517,5	4171,5	4096,0	
Z		-2,551	-0,133	-0,853	-2,034	-1,486	-3,274	-2,125	-0,333	-0,426	
Значимость, p		0,011	0,894	0,394	0,042	0,137	0,001	0,034	0,739	0,670	

Продолжение таблицы 30.

Женский	Количество пациентов, n	101	101	101	100	101	101	101	101	100	
	Среднее	71,1	4,7	3553,4	3,3	0,5	10,6	22,4	10,5	14,8	
	Минимум	36	0,1	0	1	0	0	14	3	2	
	Максимум	92	37,0	37815,4	5	4	35	36	30	35	
	Квартили	Q ₁	65,0	1,0	380,6	3,0	0,0	5,0	18,5	6,0	10,0
		Медиана	73,0	3,0	1660,8	3,0	0,0	9,1	21,0	8,0	13,0
Q ₃		78,0	7,0	4179,3	3,0	1,0	15,0	25,0	13,5	19,8	
Антигипертензивная терапия гипертонической болезни (2)											
Мужской	Количество пациентов, n	61	61	61	61	61	61	61	61	61	
	Среднее	69,6	5,7	5362,4	3,3	0,5	8,0	24,2	10,2	15,7	
	Минимум	55	0,1	0	1	0	0	16	3	2	
	Максимум	84	29,0	33342,8	6	3	25,0	38	28	35	
	Квартили	Q ₁	65,0	2,0	803,3	3,0	0,0	2,5	18,5	6,0	8,0
		Медиана	69,0	5,0	3066,0	3,0	0,0	6,8	23,0	8,0	14,0
Q ₃		76,0	7,0	7026,3	4,0	1,0	12,5	28,0	12,0	22,0	
Различия между исходными данными мужчин и женщин											
Критерий Манна-Уитни, U		2525,0	3431,0	3505,5	3482,0	3432,5	2726,5	2872,0	3343,0	3238,0	
Z		-3,273	-0,513	-0,285	-0,200	-0,577	-2,662	-2,222	-0,786	-1,101	
Значимость, p		0,001	0,608	0,776	0,841	0,564	0,008	0,026	0,432	0,271	
Женский	Количество пациентов, n	118	118	118	116	118	118	118	118	118	
	Среднее	73,3	5,9	4846,3	3,3	0,5	12,1	21,9	9,4	14,3	
	Минимум	40	0,1	0	1	0	0	14	2	2	
	Максимум	89	40,0	61320,0	7	3	91,7	36	28	35	
	Квартили	Q ₁	69,0	2,0	836,8	3,0	0,0	5,0	19,0	6,0	7,8
		Медиана	73,0	5,0	2618,9	3,0	0,0	10,2	21,0	8,0	13,0
Q ₃		79,0	9,3	6706,9	3,8	1,0	15,6	24,0	12,0	20,0	

Продолжение таблицы 30.

Сахарный диабет (3)											
Мужской	Количество пациентов, n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
	Среднее	65,2	6,2	4592,8	3,4	0,4	9,6	22,7	10,2	14,4	
	Минимум	57	0,1	84,0	1	0	2,3	18	6	2	
	Максимум	71	19,0	16990,8	5	2	34,1	36	22	35	
	Квартили	Q ₁	62,5	2,5	1961,9	2,5	0,0	4,4	19,5	6,0	10,5
		Медиана	66,0	5,0	3066,0	3,0	0,0	5,0	20,0	8,0	15,0
Q ₃		68,0	8,0	6515,3	5,0	0,5	12,5	25,0	12,0	17,0	
Различия между исходными данными мужчин и женщин											
Критерий Манна-Уитни, U		61,5	74,0	70,5	70,0	52,0	45,5	72,5	78,0	73,0	
Z		-0,900	-0,219	-0,408	-0,482	-1,603	-1,778	-0,304	0,000	-0,277	
Значимость, p		0,376	0,852	0,689	0,689	0,168	0,077	0,769	1,000	0,810	
Женский	Количество пациентов, n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Среднее	68,0	6,0	4603,3	3,7	0,7	12,1	21,7	10,5	13,9	
	Минимум	47	0,5	252,0	3	0	5,0	17	4	3	
	Максимум	80	15,0	10220,0	5	1	29,1	30	20	25	
	Квартили	Q ₁	58,3	1,3	939,9	3,0	0,0	5,9	19,3	6,0	8,3
		Медиана	73,0	5,0	4535,1	3,0	1,0	12,5	20,5	9,0	15,0
Q ₃		78,8	9,5	7314,2	5,0	1,0	14,7	22,0	15,0	18,8	
Сочетание антигипертензивной терапии гипертонической болезни и сахарного диабета (4)											
Мужской	Количество пациентов, n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	Среднее	68,7	5,8	4674,4	3,2	0,8	10,9	25,7	11,1	13,2	
	Минимум	59	0,1	52,5	2	0	0,0	18	4	5	
	Максимум	75	19,0	24272,5	5	2	28,1	40	28	30	
	Квартили	Q ₁	66,5	0,7	381,5	3,0	0,0	3,1	20,5	5,5	7,0
		Медиана	70,0	2,0	757,1	3,0	1,0	10,4	25,0	7,0	11,0
Q ₃		71,0	11,5	7217,9	3,5	1,5	15,9	29,0	18,5	19,0	

Продолжение таблицы 30.

Различия между исходными данными мужчин и женщин											
Критерий Манна-Уитни, U		108,0	183,0	160,0	177,0	171,0	195,5	137,0	197,0	158,0	
Z		-2,136	-0,357	-0,900	-0,503	-0,715	-0,059	-1,450	-0,024	-0,956	
Значимость, p		0,032	0,736	0,381	0,704	0,536	0,954	0,154	0,991	0,356	
Женский	Количество пациентов, n	44	44	44	43	44	44	44	44	44	
	Среднее	72,5	6,6	5125,9	3,4	0,6	11,3	22,5	9,2	14,5	
	Минимум	45	0,0	0,0	2	0	0,0	17	3	2	
	Максимум	88	30,0	44457,0	5	3	47,5	36	20	35	
	Квартили	Q ₁	69,3	1,0	563,3	3,0	0,0	5,0	19,0	6,0	9,3
		Медиана	73,5	3,0	2682,8	3,0	0,5	10,0	22,0	8,0	15,0
		Q ₃	79,0	8,0	7307,3	3,0	1,0	17,5	25,0	11,8	16,5

БХ – бензалкония хлорид; ВГД – внутриглазное давление; OSDI – ocular surface disease index (индекс патологии глазной поверхности); ВРСП – время разрыва слезной пленки.

Таблица 31. Зависимость успеха СТЭ от сопутствующих общих заболеваний (Z – критерий)

Оцениваемый показатель			Исход СТЭ			Всего, абс./ доля, %
			1	2	3	
Группа в целом	Всего	абс.	305	118	20	443
		доля, %	68,8	26,6	4,5	100,0
	Мужчины	абс.	114	48	6	168
		доля, %	67,9	28,6	3,5	100,0
	Женщины	абс.	191	70	14	275
		доля, %	69,5	25,5	5,0	100,0
Отсутствие ГБ и СД (контроль)	Всего	абс.	131	49	6	186
		доля, %	70,5	26,3	3,2	100,0
	Мужчины	абс.	58	25	2	85
		доля, %	68,2	29,4	2,4	100,0
	Женщины	абс.	73	24	4	101
		доля, %	72,3	23,7	4,0	100,0
ГБ	Всего	абс.	126	44	9	179
		доля, %	70,4	24,6	5,0	100,0
	Мужчины	абс.	43	16	2	61
		доля, %	70,5	26,2	3,3	100,0
	Женщины	абс.	83	28	7	118
		доля, %	70,3	23,8	5,9	100,0
СД	Всего	абс.	18	7	0	25
		доля, %	72,0	28,0	0	100,0
	Мужчины	абс.	9	4	0	13
		доля, %	69,2	30,8	0	100,0
	Женщины	абс.	9	3	0	12
		доля, %	75,0	25,0	0	100,0
ГБ и СД	Всего	абс.	30	18	5	53
		доля, %	56,6	34,0	9,4	100,0
	Мужчины	абс.	4	3	2	9
		доля, %	44,4	33,3	22,3	100,0
	Женщины	абс.	26	15	3	44
		доля, %	59,1	34,1	6,8	100,0

СТЭ – синустрабекулэктомия; ГБ – гипертоническая болезнь (антигипертензивная терапия); СД – сахарный диабет; ГБ и СД – их сочетание; 1 – «полный успех» операции; 2 – «частичный успех» операции; 3 – «полная неудача» операции.

Таблица 32. Оценка динамики исследуемых показателей в подгруппах (W-тест Уилкоксона для связанных выборок)

Контроль			
Уровень ВГД			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	172	154	90
Z	-10,828	-10,255	-7,881
Значимость, p	0,0001	0,0001	0,0001
Индекс OSDI			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	172	154	92
Z	-4,658	-2,713	-2,582
Значимость, p	0,0001	0,007	0,01
ВРСП			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	172	156	90
Z	-3,372	-2,955	-1,799
Значимость, p	0,001	0,003	0,072
Тест Ширмера I			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	171	155	90
Z	-2,114	-1,057	-3,301
Значимость, p	0,034	0,291	0,001
Антигипертензивная терапия гипертонической болезни			
Уровень ВГД			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	165	129	94
Z	-10,295	-9,364	-6,741
Значимость, p	0,0001	0,0001	0,0001
Индекс OSDI			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	165	129	94
Z	-7,141	-2,898	-1,642
Значимость, p	0,0001	0,004	0,101
ВРСП			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	164	129	94
Z	-4,572	-3,826	-1,958
Значимость, p	0,0001	0,0001	0,05
Тест Ширмера I			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	165	129	94
Z	-1,864	-1,709	-2,306
Значимость, p	0,062	0,087	0,021

Продолжение таблицы 32.

Сахарный диабет			
Уровень ВГД			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	21	22	15
Z	-3,670	-3,986	-3,048
Значимость, p	0,0001	0,0001	0,002
Индекс OSDI			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	21	22	15
Z	-1,158	-0,302	-1,705
Значимость, p	0,247	0,763	0,088
ВРСП			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	21	22	15
Z	-0,949	-1,251	-0,525
Значимость, p	0,342	0,211	0,600
Тест Ширмера I			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	21	22	15
Z	-0,627	-0,605	-0,749
Значимость, p	0,531	0,545	0,454
Сочетание антигипертензивной терапии и сахарного диабета			
Уровень ВГД			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	49	40	27
Z	-5,751	-5,309	-4,382
Значимость, p	0,0001	0,0001	0,0001
Индекс OSDI			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	48	39	27
Z	-2,720	-0,959	-1,100
Значимость, p	0,007	0,337	0,271
ВРСП			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	49	39	27
Z	-0,712	-1,331	-0,580
Значимость, p	0,477	0,183	0,562
Тест Ширмера I			
Сравниваемые точки исследования	0 – 6 месяцев	0 – 12 месяцев	0 – 24 месяца
Количество наблюдений	49	38	27
Z	-0,432	-0,339	-2,275
Значимость, p	0,666	0,735	0,023

OSDI – индекс патологии глазной поверхности; ВРСП – время разрыва слезной пленки.

Стабильность слезной пленки, судя по времени ее разрыва, существенно выросла после операции, и значимость различий с исходными показателями была утрачена лишь к концу второго года послеоперационного периода. Также выросла суммарная слезопродукция, но значимость прироста выявлена лишь в последней (24 месяца) контрольной точке.

Выполнение СТЭ пациентам с сопутствующим СД привело к значимому снижению ВГД на протяжении всего двухлетнего периода наблюдения. В отличие от офтальмотонуса, критерии субъективной и объективной оценки состояния глазной поверхности не претерпели существенных изменений по сравнению с исходным уровнем (таблица 32).

Наконец, в подгруппе пациентов с комбинацией ГБ и СД трабекулэктомия также обеспечила выраженное и длительное снижение ВГД на протяжении двух лет послеоперационного периода. Что касается субъективного восприятия пациентами состояния своей глазной поверхности, то короткое (6 месяцев) значимое снижение индекса OSDI сменилось его стойким повышением, нивелировавшим достигнутые было позитивные сдвиги. Результаты пробы Норна не претерпели существенных изменений. Стимулированная слезопродукция по данным теста Ширмера I значимо выросла, но, как и в подгруппе с ГБ, лишь в последней (24 месяца) контрольной точке исследования.

Попарное сравнение подгрупп «контроля» и «ГБ» через 6, 12 и 24 месяца после СТЭ не выявило статистически значимых различий ни по одному из оцениваемых показателей.

Попарное сравнение результатов осмотра пациентов подгрупп «контроля» и «СД» через 6 месяцев после операции выявило статистически значимые различия лишь по уровню офтальмотонуса, абсолютные цифры которого оказались выше у пациентов с сопутствующим диабетом (U-критерий Манна–Уитни 1287.5, $Z = -2.170$, $p = 0.03$). В последующих контрольных точках существенных различий в результатах обследования выявлено не было.

Наконец сопоставление пары «контроль – ГБ и СД» установило значимое превосходство пациентов без сопутствующей патологии по ВРСП – через 6 меся-

цев после вмешательства (U-критерий Манна–Уитни 3230.0, $Z = -2.504$, $p=0.012$), а также по индексу OSDI – спустя 12 месяцев (U-критерий Манна–Уитни 2187.0, $Z = -2.639$, $p= 0.008$) (таблица 33).

Таблица 33. Сравнение подгрупп в контрольных точках послеоперационного периода (U-критерий Манна–Уитни)

Пара «контроль – антигипертензивная терапия гипертонической болезни»			
Уровень ВГД			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	337	283	184
U-критерий Манна–Уитни	13940,0	9355,0	3762,5
Z	-0,282	-0,852	-1,307
Значимость, p	0,778	0,394	0,191
Индекс OSDI			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	337	283	186
U-критерий Манна–Уитни	13269,5	9107,0	4117,5
Z	-1,039	-1,218	-0,569
Значимость, p	0,299	0,223	0,569
ВРСП			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	336	285	184
U-критерий Манна–Уитни	13061,5	9754,5	3875,0
Z	-1,176	-0,446	-0,987
Значимость, p	0,239	0,656	0,324
Тест Ширмера I			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	336	284	184
U-критерий Манна–Уитни	13686,5	9756,5	3775,0
Z	-0,474	-0,350	-1,262
Значимость, p	0,636	0,726	0,207
Пара «контроль – сахарный диабет»			
Уровень ВГД			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	193	176	105
U-критерий Манна–Уитни	1287,5	1528,0	673,5
Z	-2,170	-0,751	-0,014
Значимость, p	0,030*	0,453	0,989
Индекс OSDI			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	193	176	107
U-критерий Манна–Уитни	1413,0	1294,5	575,0
Z	-1,645	-1,806	-1,045
Значимость, p	0,100	0,071	0,296
ВРСП			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	193	178	105
U-критерий Манна–Уитни	1799,5	1708,0	550,5

Продолжение таблицы 33.

Z	-0,027	-0,036	-1,144
Значимость, p	0,978	0,972	0,253
Тест Ширмера I			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	192	177	105
U-критерий Манна–Уитни	1675,0	1535,0	623,5
Z	-0,502	-0,758	-0,472
Значимость, p	0,616	0,449	0,637
Пара «контроль – сочетание антигипертензивной терапии и сахарного диабета»			
Уровень ВГД			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	221	194	117
U-критерий Манна–Уитни	4107,5	3052,5	1107,0
Z	-0,273	-0,088	-0,707
Значимость, p	0,785	0,930	0,480
Индекс OSDI			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	220	193	119
U-критерий Манна–Уитни	3466,5	2187,0	1120,0
Z	-1,714	-2,639	-0,782
Значимость, p	0,086	0,008	0,434
ВРСП			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	221	195	117
U-критерий Манна–Уитни	3230,0	2794,5	1044,0
Z	-2,504	-0,789	-1,110
Значимость, p	0,012*	0,430	0,267
Тест Ширмера I			
Контрольная точка исследования	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Количество наблюдений	220	193	117
U-критерий Манна–Уитни	3793,0	2749,0	1104,0
Z	-1,011	-0,636	-0,719
Значимость, p	0,312	0,525	0,472

OSDI – индекс патологии глазной поверхности; ВРСП – время разрыва слезной пленки.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

К достоинствам проведенного исследования относится его проспективный дизайн, обеспечивающий максимальную достоверность результатов, и наблюдение за оперированными в течение длительного времени. Продолжительность минимального периода курации составила 6 месяцев для всех пациентов, максимального – 24 месяца.

Планировавшаяся нами в 2016 г. пятилетняя длительность наблюдения за оперированными в итоге сократилась до двух лет в связи с четырехкратной на протяжении 2020 – 2022 гг. перепрофилизацией СПб ГБУЗ «ГМПБ №2» в инфекционный стационар для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Справедливости ради, следует отметить, что аналогичное по тематике британское исследование также ограничилось 24–месячным наблюдением за прооперированными, тем не менее, оказавшимся достаточным для получения ответов на поставленные перед учеными вопросы [181, 311].

Репрезентативность исследования определяется большим объемом выборки (480 пациентов). Наглядным подтверждением соответствия этого критерия международным стандартам является тот факт, что в доклад рабочей группы TFOS по распространенности ССГ вошли результаты лишь тех клинических исследований, которые опирались на когорту из 500 и более человек [480].

Благодаря этим работам были установлены причинно-следственные связи между возникновением ССГ и женским полом, пожилым возрастом, монголоидной расой, уровнем образования и доходов обследованных [30, 143, 222, 225, 480]. Но сохраняются ли эти закономерности у пациентов с глаукомой? Или токсико-аллергическое воздействие активной субстанции и консервантов, содержащихся в ЛС, отодвигает на второй план все прочие, в иных ситуациях ведущие, факторы риска? В рамках выполненного исследования удалось оценить роль некоторых

доказанных причин возникновения ССГ среди пациентов, прекративших гипотензивную терапию в связи с хирургической нормализацией офтальмотонуса.

Собственные данные однозначно указывают на женский пол как фактор риска усугубления всех тех проявлений ССГ, которые послужили предметом нашего исследования [14, 225, 229, 433, 458, 496, 529]. Недавние эксперименты наглядно продемонстрировали, как двусторонняя овариэктомия приводит к снижению уровня половых гормонов, а затем – гиперосмолярности слезы, чуть позже - снижению популяции клеток Бехера, и наконец, прокрашиванию роговицы флюоресцеином и воспалительной инфильтрации бульбарной конъюнктивы [340].

Причины возникновения субъективных симптомов и клинико–функциональных признаков ССГ кроются в особенностях анатомии и (пато)физиологии слезных и мейбомиевых желез, роговицы, конъюнктивы, а также структуры слезной пленки в женской популяции.

Тот факт, что субъективная оценка исходного состояния глазной поверхности с помощью индекса OSDI у женщин оказалась значимо хуже, чем у мужчин, совпадает с представленными в докладе TFOS DEWS II данными [480]. Однако, несмотря на присущую женщинам более яркую симптоматику сухого глаза, функциональные признаки роговично–конъюнктивального ксероза (ВРСП и суммарная слезопродукция) у них мало отличаются от показателей мужской части выборки. Вместе с тем, по данным ряда исследований [128, 285, 508, 509], у женщин, не страдающих глаукомой, показатели теста Ширмера и Норна заметно ниже, чем у мужчин соответствующего возраста. При этом гендерные различия данных параметров ксеротического процесса с возрастом (старше 70 лет) меняются: по тесту Ширмера и прокрашиванию глазной поверхности витальными красителями – нарастают, а по пробе Норна и дисфункции мейбомиевых желез, наоборот, нивелируются [480].

Выраженность формирующих ССГ жалоб с возрастом пациентов исследуемой группы незначительно регрессировала, среди женщин эта закономерность носила более яркий характер. Ранее о весьма условной корреляции между старе-

нием и интенсивностью симптомов «сухого глаза» сообщили S. Ghosh с соавт. (2012), а также H.C. Roh с соавт. (2016).

Не исключено, что причина кроется в не зависящем от пола и наличия сопутствующего СД постепенном снижении чувствительности роговицы [112, 143, 373, 381, 443], обусловленном обеднением ее суббазального нервного сплетения [256, 391, 406, 514]. Однако, наряду с регрессом характерных для ССГ жалоб, ухудшались и объективные показатели (ВРСП, тест Ширмера I), формирующие клинические признаки «сухого глаза». Как итог, в обследованной нами когорте наблюдалась та же, пусть не столь очевидная, прямая корреляция между возрастом пациентов и выраженностью ССГ [225, 301, 372, 459, 529].

Статистический анализ исходных данных группы пациентов в целом позволил выявить еще ряд интересных закономерностей.

Первой из них является более высокий исходный уровень ВГД у мужчин, на наш взгляд, демонстрирующий их меньшую приверженность лечению [88, 305]. Мужчины в полтора раза чаще нарушают режим инстилляций [524]. Закономерным итогом является доля мужчин в структуре госпитализированных пациентов с начальной (0), развитой (34%), далеко зашедшей (42%) и терминальной (56%) стадиями глаукомы, тогда как группа в целом состоит из мужчин на 38.2%. По данным A.J. King et al. (2021), в Великобритании в структуре пациентов с впервые выявленной далеко зашедшей стадией ПОУГ на долю мужчин приходится 67% [311].

Будучи, в среднем, на четыре года моложе, мужчины с глаукомой поступали в стационар после такого же, как женщины, шестилетнего курса консервативного лечения, но в гораздо более продвинутых стадиях болезни.

Это обстоятельство не вызывает удивления, если учесть, что у каждого пятого мужчины предшествующая операции (по умолчанию, максимально переносимая) гипотензивная терапия ограничивалась двумя инстилляциями в сутки, среди женщин такого режима придерживалась каждая десятая пациентка. Маловероятно, что подобный алгоритм лечения был продиктован лечащим доктором, скорее врачебные назначения претерпели существенные изменения из-за низкой

приверженности пациентов лечению. Именно недостаточным комплаенсом можно объяснить удвоенную частоту встречаемости минимальной гипотензивной терапии накануне СТЭ среди мужчин по сравнению с женщинами.

Свойственная им строгая приверженность лечению служит наиболее вероятным объяснением выявленного превышения интенсивности местной терапии глаукомы в женской подгруппе (3.34 инстилляций в сутки) по сравнению с мужской (3.13). Следует отметить, что оборотной стороной присущего женщинам высокого комплаенса является неукоснительное соблюдение, в том числе, и чрезмерно агрессивной, неоправданно затянутой терапии глаукомы, следствием которой становится высокая фармакологическая и консервантная «нагрузка» на глазную поверхность. По-видимому, она и объясняет более благоприятное течение ксероза глазной поверхности у мужчин, выявленное в рамках нашего исследования. В целом при анализе полученных данных сложилось впечатление, что свойственное женщинам отношение к лечению играет более важную роль, чем собственно принадлежность к женскому полу. Это еще раз демонстрирует влияние местного лечения глаукомы на послеоперационные изменения глазной поверхности.

Эти данные представляют несомненный практический интерес, так как зависимости комплаенса от пола пациентов посвящены единичные работы. И если Дж.Н. Ловпаче с соавт. (2020), Р.А. Newman-Casey et al. (2015), а также М. Feehan et al. (2016) не выявили существенных гендерных различий в приверженности лечению, то остальные авторы указывают на более тщательное соблюдение врачебных назначений женщинами, особенно старшего возраста [59, 85, 98, 226, 289, 469, 524]. Собственные результаты подтверждают целесообразность учета гендерных отличий пациентов при построении плана их лечения и динамического наблюдения.

Из 480 вошедших в исследование максимальную переносимую терапию тремя препаратами в двух флаконах, соответствующую рекомендациям отечественных и европейских руководств по лечению продвинутых стадий глаукомы, получали 54.7% пациентов – две трети женщин и чуть более половины мужчин

[4, 7, 9, 36, 39, 67, 68, 77, 86, 91, 93, 94, 96, 97, 115, 226, 318]. Те или иные комбинации АПг, БАБ и ИКА были назначены трем четвертям пациентов. Среднее количество ежедневно инстиллируемых участниками исследования гипотензивных капель (3.26) слегка превысило общепризнанные рамки максимально эффективной и безопасной для глазной поверхности терапии глаукомы [22, 25, 35, 64, 100, 115, 226, 354, 412, 424]. Таким образом, большинство наших пациентов получали оптимальную комбинацию АПг+БАБ/АМ+ИКА, чего нельзя сказать о странах Европейского Союза, где этот показатель не превышает 30%.

Одновременное использование всех четырех основных классов гипотензивных ЛС (АПг, БАБ, ИКА, АМ), граничащее с полипрагмазией и не имеющее никаких преимуществ перед трехкомпонентной терапией [25], в том числе, из-за несоблюдения подобного режима инстилляций [455], зафиксировано нами всего в 10% случаев. В то же время, назначение субоптимальных комбинаций из 3 – 4 гипотензивных препаратов в ЕС отмечается существенно чаще, чем в Санкт-Петербурге – в 33.8% [262].

Что касается бесконсервантных препаратов, то их недостаточное распространение на российском рынке [87], необходимость периодической замены или дополнения БХ-содержащими гипотензивными каплями, к сожалению, не позволили выделить крайне интересную в научном плане подгруппу пациентов без консервантной нагрузки. Частая и нередко необоснованная смена гипотензивной терапии также не дала возможность сформировать выборки получавших только одну разновидность консерванта (БХ, поликватерниум, оксихлорокомплекс) или же использовавших брендовые и дженериковые препараты. Это обстоятельство, на первый взгляд, является ограничением исследования, но именно такой режим ведения пациентов с глаукомой отражает реальную клиническую практику [40, 68], что повышает значимость полученных результатов.

В отличие от интенсивности проводившейся в оцениваемой когорте терапии, ее длительность нельзя считать оптимальной.

Свыше 60% пациентов (262 чел.) исследуемой группы были прооперированы после шести лет консервативного лечения, казалось бы, своевременно, исходя из

существующих тенденций [10, 34, 39, 40, 46]. Однако, к моменту операции глаукома у этих пациентов достигла далеко зашедшей или терминальной стадии, при этом предшествующие гипотензивные вмешательства были выполнены лишь 43 из них, то есть, каждому шестому. Несмотря на максимальную терапию, у 16 из 20 пациентов, составивших впоследствии подгруппу «полной неудачи», к моменту госпитализации в СПб ГБУЗ «ГМПБ №2» глаукома также достигла далекозашедшей или терминальной стадии, причем попытка хирургической нормализации офтальмотонуса была предпринята всего в 5 случаях. Это обстоятельство является еще одной яркой иллюстрацией несвоевременного перехода к хирургическим методам нормализации глазного давления, тем более, что целевое ВГД при II – III стадиях болезни достигается нехирургическими методами далеко не всегда [1, 4, 7, 8, 27, 35, 45, 61, 65, 70, 71, 86, 230].

В странах Евросоюза ситуация оказалась немногим лучше. Удлинение до 7 лет консервативного и лазерного этапов лечения пациентов, живущих в «старых» странах ЕС (Австрия, Бельгия, Германия, Италия, Испания, Франция, Швеция), в 60.6% случаев привело к сужению поля зрения вплоть до точки фиксации к моменту выполнения гипотензивной операции. В то же время, система здравоохранения «молодых» членов ЕС (Венгрия, Литва, Польша, Румыния, Словакия, Словения, Чехия) предполагает переход к хирургии, в среднем, через 3 года. Как итог, выраженный распад зрительных функций отмечен у 38.7% пациентов [262].

Проведение в группе из 480 человек всего 128 лазерных операций также со всей очевидностью свидетельствует о совершенно нереализованном потенциале данного этапа лечения глаукомы [4, 9]. Однако, и на постсоветском пространстве, и в Европе охват пациентов энергетическими методами нормализации ВГД едва превышает 14 – 26% и 18% соответственно [35, 46, 61, 71, 262], что существенно ниже аналогичного показателя системы здравоохранения Санкт-Петербурга.

Все это наглядно демонстрирует явно запоздалый характер хирургической помощи, оказываемой данной категории пациентов обычно после 5 – 6 лет наблюдения, за которые болезнь из-за несоответствия ВГД целевому уровню переходит в

следующую (в том числе, и терминальную) стадию, по меньшей мере, в 33 – 44% случаев [1, 3–7, 27, 35, 39, 65, 68, 69, 72, 75, 98].

Напрашивается вывод о том, что длительность эффективного и, что не менее важно, безопасного для глазной поверхности терапевтического и лазерного этапов «ступенчатого» лечения глаукомы (по крайней мере, в конкретных социально-экономических условиях Санкт-Петербурга) не превышает 5 лет, что вполне соотносится с литературными данными [3, 7, 10, 35, 67, 68, 70, 73, 74, 76, 98].

Помимо очевидных недостатков выжидательной тактики (необратимая потеря части зрительных функций), хирург рискует столкнуться с готовностью тканей глазной поверхности к чрезмерной воспалительной реакции, избыточному рубцеванию и облитерации сформированных путей оттока ВВ, как итог – кратковременному эффекту вмешательства.

Действительно, если вероятность успеха СТЭ у пациента с практически интактной глазной поверхностью достигает 90% [181], то трехлетнее комбинированное лечение глаукомы консервантными бета–блокаторами, холино– и адреномиметиками снижает вероятность успеха вдвое – до 45% [180, 181, 355, 431]. Продление терапии до шести лет в 5 раз повышает риск утраты фильтрации по сравнению с пациентами, у которых длительность консервативного лечения составила, в среднем, 2 мес. [328].

Последствия многолетней трех–четырёхкомпонентной терапии наглядно отражает так называемый «индекс кумулятивной длительности местного лечения», равный числу используемых пациентом гипотензивных препаратов, умноженному на длительность применения каждого из них в месяцах [181, 183, 184]. Ретроспективный анализ эффективности выполненных авторами трабекулэктомий установил, что при успехе операции кумулятивная длительность предшествовавшего лечения составила 42.9 мес. (то есть, чуть более года трехкомпонентной терапии), а при ее неудаче достигла 106.5 мес., что соответствует трехлетнему максимальному лечению.

Свой негативный вклад вносит неизбежная послеоперационная утрата фильтрации, ежегодно увеличивающая на 10% долю «полной неудачи» хирургического лечения [375].

Анализ публикаций последних лет продемонстрировал сохранение этих тенденций. Так, из 57 пациентов, получавших до СТЭ максимальную гипотензивную терапию, через год после операции «полный успех» сохранился лишь у 27 (47%), «частичный» – у 12 (21%), «полная неудача» по причине утраты фильтрации наступила в 18 случаях (32%). Каждый четвертый британский пациент, перенесший СТЭ с использованием митомицина С по поводу впервые выявленной далекозашедшей стадии глаукомы, был вынужден возобновить гипотензивную терапию в течение 24 месяцев после операции [311].

На этом фоне полученные в рамках диссертационного исследования результаты хирургического лечения пациентов после трех – шести и более лет комбинированной терапии глаукомы являются весьма репрезентативными и наглядно демонстрируют очевидный гипотензивный потенциал СТЭ, сохраняющийся даже в нынешних условиях интенсивного фармакологического воздействия на глазную поверхность.

Для достижения подобных результатов необходимо учитывать особенности взаимоотношения основных гипотензивных молекул с глазной поверхностью, не выходить за пределы безопасной для покровных тканей глаза длительности трехкомпонентной (!) терапии, выбирать адекватное конкретной клинической ситуации оперативное пособие, а также осуществлять тщательное периоперационное сопровождение «конъюнктивальной» хирургии глаукомы, алгоритм которого, к сожалению, до сих пор не выработан [104, 485].

Подготовке глазной поверхности к операциям фильтрующего типа посвящены единичные работы.

D.C. Broadway et al. (1996) за месяц до операции выполняли биопсию конъюнктивы нижней переходной складки, после чего отменяли топические симпатомиметики и назначали инстилляцию 0.1% фторметолон. Гистологическое исследование интраоперационных биоптатов продемонстрировало существенное

уменьшение числа фибробластов и провоспалительных клеток в покровных тканях глаза, обеспечившее успех вмешательства в 81% против 50% в группе пациентов с традиционным периоперационным ведением.

Предшествующее трабекулэктомии четырехнедельное лечение субклинического воспалительного процесса в тканях глазной поверхности инстилляциями 0.1% фторметолона снизило потребность в манипуляциях с фильтрационной подушкой (лазерный сутуролизис, субконъюнктивальный нидлинг с 5-фторурацилом, ревизия зоны СТЭ с аппликацией митомицина) и возврату к гипотензивным препаратам по сравнению с контролем, получавшим 4 недели до операции слезозаменители, в 3 раза [367].

Заблаговременное (минимум, за 2 недели до операции) назначение глюкокортикоидов совершенно оправдано в связи с их отсроченным эффектом [388] и безопасно, так как не сопровождается повышением ВГД [106].

С. Vaudouin et al. (2002) в этих целях, помимо четырехнедельных инстилляций БХ-содержащего фторметолона, с успехом использовали бесконсервантные капли индометацина, а С. Breusegem et al. (2010) – кеторолак. Итогом явилось существенное (с 41% в контроле до 5 – 6% в исследуемой группе) снижение потребности в выполнении нидлинга по поводу утраты фильтрации [176].

Улучшения состояния глазной поверхности, следовательно, повышения эффективности планируемой гипотензивной операции следует ожидать на фоне инстилляций не содержащих БХ слезозаменителей [84, 113].

R. Taylor et al. (2016), опираясь на результаты опроса британских глаукоматологов, перечислили основные аспекты подготовки пациентов к предстоящей СТЭ. Среди них – переход на бесконсервантные капли (40.6%), назначение лубрикантов (42.1%), топических стероидов (50%) и НПВП (7.8%), системный прием тетрациклинов (34.4%), в ряде случаев (29.7%) – отмена местной гипотензивной терапии. Каждый второй британский офтальмолог считает наличие у кандидатов на СТЭ симптомов и клинических признаков ЗПП основанием для перечисленных выше изменений в парадигме лечения.

Похожих рекомендаций (отмена АПг за несколько суток до СТЭ, использование бесконсервантных глюкокортикоидов и гипотензивных средств при необходимости возобновления местной терапии глаукомы) придерживается и испанское офтальмологическое сообщество [434]. Обоснованность применения бесконсервантных ГК и НПВП на модели пациентов с ССГ после факоэмульсификации наглядно продемонстрировали D. Jee et al. (2015). Отсутствие консервантной нагрузки статистически достоверно улучшило показатели OSDI, ВРСП и теста Ширмера I, повысило плотность бокаловидных клеток по данным импрессионной цитологии, уменьшило площадь прокрашивания роговицы флюоресцеином, концентрацию провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β , а также выраженность местного оксидативного стресса. К аналогичным результатам лечения бесконсервантным 1% раствором метилпреднизолона пациентов с острым передним увеитом пришли A. Nedayatfar et al. (2014). Препарат продемонстрировал идентичную БХ-содержащей 1% суспензии преднизолона противовоспалительную активность при более благоприятном профиле безопасности.

На наш взгляд, экстраполяция выявленных авторами закономерностей на оперированных по поводу глаукомы пациентов (среди которых подобные исследования, судя по всему, не проводились) вполне допустима.

Выработанный нами на основании анализа литературных данных и собственного опыта алгоритм подготовки глазной поверхности к СТЭ предполагает переход на бесконсервантные фиксированные комбинации гипотензивных препаратов, назначение слезозаменителей, четырехнедельное применение 0.1% фторметолон, при необходимости, в сочетании с двухнедельными инстилляциями бромфенака, оказывающего неоценимую помощь при сопутствующих глаукоме заболеваниях глазной поверхности в силу благоприятного профиля безопасности, минимальной фармакологической и консервантной нагрузке.

Однако, подготовка глазной поверхности к операции возможна не всегда. Мы полагаем нецелесообразным проведение подобных мероприятий в случаях, когда Европейское глаукомное общество считает неприемлемым «этапное» лечение глаукомы, рекомендуя безотлагательное выполнение гипотензивного вмеша-

тельства. Это, безусловно, показано при впервые выявленной далекозашедшей стадии глаукомы, высоких исходных цифрах ВГД (не позволяющих рассчитывать на его адекватное снижение под воздействием топических ЛС и лазерных вмешательств), а также низкой приверженности лечению [51, 115, 226]. В нашей группе алгоритм подготовки ввиду упомянутых причин не был реализован у 74 пациентов (33 мужчин и 41 женщины).

Непременным условием сохранения достигнутого гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии является адекватное послеоперационное лечение, учитывая выраженный провоспалительный эффект этой операции, соизмеримый со склеропластической хирургией отслойки сетчатки и существенно превышающий таковой у факоемульсификации [136].

Модуляция ранозаживления предполагает пролонгированное до 1.5 – 2 месяцев применение топических ГК (0.1% дексаметазон, а затем 0.1% фторметолон) по убывающей схеме с еженедельной отменой одной инстилляции в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом (0.09% бромфенак) в раннем (первые 3 недели) послеоперационном периоде, при необходимости – транспальпебральный массаж, лазерный лизис склеральных нейлоновых швов и субконъюнктивальный нидлинг [136, 367, 405].

Назначение НПВП в послеоперационном периоде носит императивный характер, так как этот класс ЛС оказывает более выраженный, чем ГК антифибробластический эффект [106, 388].

Принципиально важную роль играет оценка морфологии фильтрационной подушки на протяжении первых трех месяцев послеоперационного периода, сопровождающихся ремоделяцией и инволюцией новообразованной соединительной ткани в зоне вмешательства, чреватой утратой фильтрации.

Следует отметить, что в силу юридических, финансовых и организационных сложностей «конъюнктивальная» хирургия глаукомы осуществлялась без периоперационного использования 5-фторурацила и митомицина С, что, тем не менее, позволило сохранить субконъюнктивальную фильтрацию в подавляющем большинстве (95%) случаев. Достигнутые результаты хирургического лечения

иллюстрируют сопоставимую с применением антиметаболитов эффективность использовавшегося нами алгоритма послеоперационного ведения пациентов.

В нашу группу вошло относительно небольшое количество (25) ранее оперированных по поводу глаукомы пациентов, что объясняется разочаровывающими результатами повторных СТЭ. В связи с этим, предпринимавшиеся на начальных этапах попытки нормализации офтальмотонуса путем реопераций фильтрующего типа были прекращены, безоговорочно уступив место имплантации клапана Ахмеда.

Установлено, что исходный уровень офтальмотонуса не коррелирует с результатами СТЭ и, соответственно, не может выступать в роли фактора, прогнозирующего исход вмешательства. Можно лишь говорить о тенденции к более высоким цифрам давления среди пациентов, в последующем сформировавших подгруппу «полной неудачи».

Статистически значимое снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем было достигнуто у всех, даже составивших категорию «полной неудачи», пациентов во всех трех (6, 12 и 24 мес.) контрольных точках исследования. Но наиболее выраженным и стабильным снижением офтальмотонуса на протяжении двух лет наблюдения сопровождался «полный успех» СТЭ, что может быть объяснено только одним обстоятельством – наилучшим среди трех подгрупп исходным состоянием глазной поверхности и, как итог, формированием оптимальной – обширной разлитой – фильтрационной подушки [13].

Сравнительный анализ снижения ВГД в зависимости от квалифицированно-го как «полный» и «частичный успех», а также «полная неудача» результата операции, продемонстрировал значимое преимущество пациентов с «полным успехом» в течение первого года после вмешательства. Спустя два года после трабекулеэктомии эти различия теряют значимый характер, но, в отличие от «полного успеха», пациентам в подгруппе «частичного успеха» для поддержания нормального офтальмотонуса требуется возобновление консервативного лечения.

Ретроспективный анализ позволил выявить факторы риска утраты фильтрации после СТЭ.

Наиболее тесную связь с исходом СТЭ продемонстрировала предшествующая, закончившаяся неудачей, гипотензивная операция. Причем, это – единственный показатель со значимыми различиями во всех трех сравнивавшихся парах («полный» и «частичный успех», «полный успех» и «полная неудача», а также «частичный успех» и «полная неудача»). Объяснение кроется не только в очевидных технических сложностях, сопровождающих выполнение реопераций, но и в обусловленных многолетним фармакологическим воздействием изменениях глазной поверхности этих пациентов. По данным нашего центра, к повторным вмешательствам прибегают, в среднем, после 10 – 12 лет лечения глаукомы, на фоне удвоенной – утроенной кумулятивной консервантной нагрузки [19, 101]. Как итог, нормализация ВГД после повторной фильтрующей операции и возобновления гипотензивной терапии достигнута всего в 76% случаев. В связи с этим возникает закономерный вопрос о целесообразности использования СТЭ в качестве реоперации. В нашей хирургической практике вторым по счету вмешательством в последние годы выступает имплантация клапана Ахмеда, результаты которой в гораздо меньшей степени зависят от состояния глазной поверхности [99].

Следующим по существенности влияния на исходы СТЭ оказался роговично–конъюнктивальный ксероз, несмотря на легкую степень его выраженности у подавляющего большинства пациентов. Вероятность достижения «полного успеха» фильтрующего вмешательства на фоне даже легкого ССГ значительно снижается, и «сухой» глаз в равной степени может привести как к «частичному успеху», так и «полной неудаче» СТЭ при отягощении сухости глаза прочими факторами риска. Установленная связь между наличием ССГ и неудовлетворительными результатами гипотензивной операции закономерна, если учесть роль воспаления покровных тканей глаза в патогенезе как роговично–конъюнктивального ксероза, так и избыточного рубцевания зоны фильтрации [232, 283, 392, 516], и подтверждает целесообразность включения бесконсервантных слезозаменителей в алгоритм предоперационной подготовки пациентов с нестабилизированной глаукомой [25, 47, 84, 113, 490].

Установлено, что ни один из ключевых симптомов (OSDI) и клинических признаков ССГ (проба Норна и тест Ширмера I) не находится в значимой корреляции с результатом хирургического вмешательства. Таким образом, субъективные и функциональные критерии верификации диагноза роговично-конъюнктивального ксероза по отдельности оказались непригодными в качестве самостоятельных предикторов ожидаемого исхода операции.

Консервантная нагрузка ожидаемо выступила существенным фактором риска утраты фильтрации, лежащей в основе «полной неудачи» СТЭ [55, 158, 160]. Проведенный нами математический анализ установил, что при оценке перспектив предстоящей хирургии «ориентировочную кумулятивную дозу бензалкония хлорида» с успехом может заменить такой простой показатель, как «количество инстилляций гипотензивных капель на протяжении суток», значимо коррелировавший с исходами хирургического лечения. Причем, учитывая величину r , можно с уверенностью заявить, что количество капель не менее ярко демонстрирует причинно-следственные связи с неудачей операции.

Собственные данные подтверждают нецелесообразность назначения всех четырех наиболее распространенных в настоящее время классов топических лекарственных средств [25] и перекликаются с результатами ставшего хрестоматийным клинического исследования PESO [171], опираясь на гораздо большую выборку пациентов.

Статистическая обработка показала, что между кумулятивной нагрузкой (в мкг бензалкония хлорида) и длительностью лечения (в годах) нет абсолютной положительной корреляции. Этим объясняется крайне важное обстоятельство – отсутствие явного негативного влияния на исходы операции длительности предшествующего консервативного лечения глаукомы. Нельзя не согласиться с высказанным М.Ж. Lavin с соавт. [328] еще в 1990 г. мнением о принципиальной возможности многолетнего эффективного и безопасного для глазной поверхности контроля офтальмотонуса. Сегодня это – назначение бесконсервантной фиксированной комбинации АПг и БАБ в комбинации с топическими ИКА, либо – при

встречающейся у 30% пациентов гиперчувствительности к бета–блокаторам – их замена на адреномиметик [25].

Бесконсервантная терапия глаукомы является не только важным условием успеха гипотензивной операции, но и позволяет пролонгировать консервативный этап лечения заболевания, не повышая риск неудачи предстоящего вмешательства. Анализ литературы и собственные данные определяют верхнюю границу относительно безопасной для последующей фильтрующей хирургии длительности консервативного лечения, равную шести годам [180, 181, 328, 431].

Весьма информативным прогностическим фактором успеха или неудачи СТЭ оказалась стадия ПОУГ. Так, если вмешательство по поводу начальной и развитой глаукомы с одинаковой вероятностью завершалось «полным» или «частичным успехом», то «полная неудача» обычно сопутствовала явно запоздалой операции, выполненной при запущенных стадиях болезни.

Один из основных признанных факторов риска неудачи СТЭ – возраст пациентов – ожидаемо не оказал существенного влияния на исходы выполненных нами операций, так как большинство наблюдавшихся относились к старшей возрастной группе по классификации ВОЗ (60 – 74 года).

Планируя данное исследование, мы предполагали влияние ПЭС, как минимум, на послеоперационное состояние глазной поверхности и, опосредованно, на исходы фильтрующих вмешательств. Отсутствие такого рода связей является важным в практическом отношении обстоятельством, если учесть распространенность ПЭС среди жителей Северо–Западных регионов РФ.

Что касается послеоперационных изменений глазной поверхности, то выполнение СТЭ у женщин существенно снизило исходные показатели OSDI, однако сравняться с мужчинами по этому критерию на протяжении двух лет после вмешательства им так и не удалось.

ВРСП и у мужчин, и у женщин значимо возросло в течение первых 6 мес. послеоперационного периода, после чего стабилизировалось на достигнутом уровне. По сути, это – закономерный итог отмены (при «полном успехе») или существенного уменьшения (при «частичном успехе») фармакологической нагрузки,

вызывавшей дозо- и экспозиционно зависимое истончение липидного слоя [331, 515], обусловленное воздействием местной гипотензивной терапии на эпителий мейбомиевых желез [501] и непосредственно на липидный слой слезной пленки [30].

Дозозависимое угнетение выживаемости (*in vitro*) эпителия тарзальных желез при добавлении в культуру его клеток тимолола и пилокарпина в терапевтических концентрациях уже описано в литературе [534]. Несмотря на имеющиеся указания о том, что доза адсорбируемого конъюнктивой тимолола, якобы, не влияет на пролиферацию, дифференцировку и выживаемость клеток мейбомиевых желез *in vivo*, отмена инстилляций БАБ у 76.2% получавших их пациентов исследуемой группы, несомненно, поспособствовала удлинению ВРСП. Очевидную позитивную роль сыграло и улучшение состояния бокаловидных клеток после отмены БАБ, как известно, в наибольшей среди основных классов гипотензивных средств степени угнетающих жизнедеятельность клеток Бехера [501].

Пилокарпин в настоящее время практически вышел из употребления и был назначен всего пяти (1%) наблюдавшимся нами пациентам. Так что, прекращение инстилляций холиномиметиков не могло сказаться на среднем показателе ВРСП.

Что касается бримонидина, то в концентрации 500 мкг/мл (соответствующей четырехкратному разведению официального препарата, содержащего 2 мг/мл действующего вещества) он вызывает экспозиционно-зависимую гибель эпителия *in vitro*. Однако, дозировка 50 мкг/мл (образующаяся сразу вслед за инстилляцией капли препарата в конъюнктивальный мешок) и 5 мкг/мл (образующаяся после растворения ЛС в слезе и, по сути, являющаяся экспозиционной концентрацией *in vivo*) не оказывает отрицательного влияния на количество и морфологию эпителия мейбомиевых желез. Более того, бримонидин стимулирует его дифференцировку [255]. Таким образом, отмена АМ, использовавшихся лишь четвертью пациентов (27.6%), по-видимому, не повлияла существенным образом на состояние липидного слоя.

Наконец, длительное (более 1 года) применение консервантных АПг также вызывает дисфункцию мейбомиевых желез [252]. Максимальным повреждающим

действием обладает как свободная [122], так и фиксированная комбинация БХ-содержащих латанопроста и тимолола [410, 489], использовавшаяся соответственно 105 (21.9%) и 41 (8.5%) нашими пациентами. Послеоперационная отмена этих препаратов очевидно способствует удлинению ВРСП среди пациентов группы в целом. Ранее подобный эффект после отмены консервантной нагрузки (на примере перехода от БХ-содержащего латанопроста на БК тафлупрост) отметили А. Hommer et al. (2018), консервантного латанопроста на БК аналог – М. Misiuk-Nowlo et al. (2019) [263, 376].

Более щадящее воздействие на слезную пленку оказывают содержащая поликватерниум ФК травопроста и тимолола, БК ФК биматопроста и тимолола [122], а также тафлупрост – как благодаря особенностям его молекулы и минимальной (0.001%) концентрации БХ, так и наличию бесконсервантных форм [241, 263, 435, 442, 444].

Увеличение показателей теста Ширмера I у мужчин приобрело значимый характер лишь к концу второго года послеоперационного периода, у женщин – уже спустя 6 месяцев после трабекулэктомии, и с небольшими флюктуациями сохранило значимость отличий от исходного уровня на протяжении двух лет. Мужчины демонстрировали несколько более благоприятное течение роговично-конъюнктивального ксероза, чем женщины в течение всех двух лет динамического наблюдения.

Вероятность достижения «полного» или «частичного успеха» операции, равно как и наступления «полной неудачи» СТЭ у мужчин и женщин практически совпала. Следовательно, пол пациента не является предиктором того или иного исхода вмешательства [14].

«Полному успеху» операции у пациентов обоего пола сопутствовало значимое улучшение показателей OSDI и ВРСП на протяжении первого года, обусловленное исчезновением фармакологической нагрузки на глазную поверхность. В основе последующей тенденции к увеличению индекса субъективной оценки, по-видимому, лежит восстановление чувствительности роговой оболочки.

Дозо- и экспозиционно-зависимое негативное влияние гипотензивной терапии и БХ на чувствительность роговицы является общеизвестным фактом [124, 160, 457, 515]. В наибольшей степени это присуще БАБ [436], особенно консервантным [522], как в варианте моно-, так и, особенно, комбинированной терапии [515]. Данное обстоятельство, по мнению многих исследователей, лежит в основе часто наблюдаемого диссонанса между скудными симптомами и очевидными клинико-функциональными признаками ССГ у пациентов с глаукомой [77, 162, 186, 208, 229, 288, 325, 389, 492, 522]. Велика вероятность, что усиление субъективной симптоматики через 6 – 12 месяцев после операции обусловлено не ухудшением состояния глаза, а восстановлением чувствительности роговицы благодаря отмене гипотензивной терапии (в первую очередь, БАБ) и периоперационному противовоспалительному лечению. Аналогичные закономерности были также выявлены после ФЭК: улучшение объективных показателей (т.е. ослабление или исчезновение клинических признаков ССГ) на фоне персистирующих жалоб, характерных для «сухого» глаза и обусловленных ДМЖ [400, 408].

Достигнутое улучшение стабильности слезной пленки претерпело некоторый регресс по необъяснимым причинам. Суммарная слезопродукция, напротив, продемонстрировала существенное повышение только к концу второго года после СТЭ. Возможно, это связано с более длительным восстановлением функции желез, продуцирующих влагу конъюнктивальной полости, на фоне устойчивой нормализации состояния глазной поверхности.

«Частичный успех» трабекулэктомии также ассоциировался с существенным улучшением состояния глазной поверхности, но лишь в первые 6 месяцев, то есть в отсутствие фармакологической нагрузки. Возобновление, даже монокомпонентной, гипотензивной терапии сопровождалось возвращением всех исследуемых показателей к исходному уровню, особенно у мужчин.

Рестарт максимальной гипотензивной терапии в немногочисленной подгруппе «полной неудачи» объясняет практически идентичные до- и послеоперационные результаты всех контролируемых параметров состояния глазной поверхности.

Обусловленные полом различия носили значимый характер лишь применительно к индексу OSDI.

Таким образом, рассчитывать на существенное и стойкое улучшение состояния глазной поверхности можно лишь при «полном успехе» операции. Отсюда следует крайне важный в практическом отношении вывод о недопустимости ничем не оправданного возобновления гипотензивного лечения (зачастую, уже в первые недели) после успешной СТЭ. Угнетение продукции водянистой влаги (β -адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, адреномиметики) и стимуляция увеосклерального пути (аналоги простагландина, адреномиметики) способствуют запустеванию и облитерации созданных в ходе операции интрасклеральных путей оттока и субконъюнктивального резервуара для камерной влаги. Второе очевидное обстоятельство — фармакологическая и консервантная нагрузка, индуцирующая субклиническое воспаление тканей глазной поверхности, несомненно, являющееся фактором риска утраты фильтрации.

Следует подчеркнуть, что улучшение состояния глазной поверхности происходит вопреки негативному влиянию на нее операционной травмы, достаточно подробно освещенному в первой главе диссертации. В доступной литературе имеются работы, посвященные анализу динамики ССГ после антистрабических вмешательств (в объеме резекции – рецессии горизонталомоторов), весьма близких к синустрабекулэктомии по протяженности конъюнктивальных разрезов и степени травмы покровных тканей глаза. У перенесших подобные вмешательства (молодых!) пациентов отмечается усиление симптомов и клинических признаков «сухого глаза» на протяжении от двух до четырех месяцев [281, 344]. Нивелирование проявлений ССГ у исследованных нами пациентов со всей очевидностью демонстрирует улучшение состояния глазной поверхности, обусловленное прекращением местной терапии после гипотензивных вмешательств.

Свой позитивный, но кратковременный вклад вносит также противовоспалительное лечение с использованием ГК и НПВП, что было наглядно продемонстрировано на примере пациентов, перенесших факоемульсификацию [239, 280, 408].

В качестве основной сопутствующей «сухому» глазу и глаукоме системной патологии выступили артериальная гипертензия и СД 2 типа, что соотносится с результатами других авторов [4, 9, 41, 60, 69, 76, 86, 114, 194, 212, 229, 372, 519, 531]. Частота встречаемости ГБ и СД среди 480 вошедших в исследование пациентов (51.9 и 16.7%) существенно превысила среднепопуляционный уровень, составляющий 30 – 47 и 3% соответственно [20] и практически совпала с литературными данными – от 47.5 до 48.8% и от 15.9 до 29.4% соответственно [58, 214, 225, 302, 536].

Как следствие, системная фармакологическая нагрузка у наших испытуемых оказывается выше, чем у пациентов того же возраста без глаукомы и может усугубить негативное влияние местной гипотензивной терапии на покровные ткани глаза. Ранее о подобной закономерности упоминали R. Dana et al. (2019). Так как прием целого ряда препаратов, например, ингибиторов АПФ, диуретиков, БАБ является известным усугубляющим «сухой» глаз фактором [229, 372], то поиск возможного влияния терапии ГБ как на исходное состояние, так и на послеоперационную динамику основных симптомов и клинико–функциональных признаков ССГ представляется вполне логичным. Еще более оправдана с научно–практической точки зрения оценка (скорее всего, негативного) влияния СД на периоперационные изменения глазной поверхности у кандидатов на трабекулэктомию. Не меньший интерес вызывает изучение состояния, в котором пребывают покровные ткани глаза пациентов с ГБ и СД. Наконец, не снижают ли сопутствующие общие заболевания (особенно, их комбинация у женщин) шансы на успех СТЭ?

Итак, практически у 60% пациентов, госпитализированных в наш стационар с некомпенсированной глаукомой, имелись заболевания, так или иначе влияющие на гомеостаз тканей глазной поверхности и могущие изменить послеоперационную динамику рассматриваемых параметров.

Однако, анализ их дооперационного уровня показал, что СД, ГБ и их комбинация не усугубляют негативные проявления гипотензивной терапии глаукомы. Складывается впечатление, что изменения глазной поверхности определяются ис-

ключительно предшествующим местным лечением – длительностью и выраженностью фармакологического воздействия на глазную поверхность, консервантной нагрузкой, сопутствующим роговично–конъюнктивальным ксерозом, а также предыдущими, закончившимися неудачей вмешательствами [15].

Межполовые различия обнаружены лишь в наиболее многочисленных подгруппах пациентов – без сопутствующей патологии, а также получающих антигипертензивную терапию. Однако, значимое превышение исходного офтальмотонуса у мужчин, а также возраста и уровня OSDI у женщин уже было установлено нами и оно не связано с общими заболеваниями [14].

Ни ГБ, ни СД, ни их сочетание, даже усугубленное женским полом пациента, не повлияли на вероятность достижения «полного» или «частичного успеха», также как и «полной неудачи» СТЭ. Следовательно, эти – наиболее распространенные – общие заболевания не являются самостоятельными факторами риска утраты фильтрации после трабекулэктомии. Даже самая неблагоприятная их комбинация, такая как упомянутое наличие ГБ и СД у женщины, не служит основанием для отказа от конъюнктивальных операций в пользу имплантации дренажных, шунтирующих или клапанных устройств.

Полученные на протяжении двух лет после СТЭ результаты позволили ранжировать (в порядке ослабления послеоперационных изменений глазной поверхности) изученные нами заболевания следующим образом: контроль – ГБ – ГБ и СД – СД.

Наиболее очевидный регресс симптомов и клинических признаков ССГ ожидаемо выявлен в подгруппе контроля. Антигипертензивная терапия гипертонической болезни также практически не влияет ни на исходы операции, ни на выраженность изменений глазной поверхности после СТЭ.

В отличие от ГБ, влияние СД на глазную поверхность глаукомных пациентов оказалось столь велико, что послеоперационная отмена фармакологической и консервантной нагрузки не привела к аналогичному подгруппам «контроля» и «ГБ» снижению индекса OSDI, а также повышению показателей ВРСП и суммарной слезопродукции. По–видимому, нуждающимся в конъюнктивальной хирур-

гии глаукомы пациентам с СД требуется пролонгированная периоперационная стероидная (0.1% дексаметазон, а затем 0,1% фторметолон) и бесконсервантная слезозаместительная терапия.

В подгруппе «ГБ и СД», вопреки ожиданиям, не развился синдром взаимного отягощения, и были выявлены промежуточные между пациентами с гипертонией и диабетом результаты OSDI, ВРСП и теста Ширмера I. Также не нашли подтверждения предположения о том, что женщины с комбинацией ГБ и СД продемонстрируют наихудшие периоперационные показатели здоровья глазной поверхности среди всех подгрупп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель лечения глаукомы – сохранение адекватных индивидуальным потребностям зрительных функций с минимальными побочными эффектами или без них на весь ожидаемый срок жизни пациента без нарушения его нормальной деятельности при приемлемой стоимости пока достигается единственным способом – снижением внутриглазного давления, первым, основным и, в идеале, единственным этапом которого является медикаментозный. Недостаточный эффект гипотензивной терапии и лазерных вмешательств является показанием к хирургической нормализации офтальмотонуса.

В связи с этим закономерно возникает вопрос о возможном влиянии многолетнего интенсивного фармакологического воздействия на результаты хирургии глаукомы, особенно тех ее разновидностей, которые предполагают формирование субконъюнктивального резервуара для оттекающей водянистой влаги. А еще более важную научно-практическую задачу представляет определение местных (в частности, предшествующее, закончившееся неудачей, гипотензивное вмешательство, ССГ, длительная консервантная нагрузка) и общих (пол, а также наиболее распространенные у пациентов с глаукомой сахарный диабет и гипертоническая болезнь) факторов риска утраты фильтрации.

Несомненно, что обязательным условием стойкого гипотензивного эффекта операции фильтрующего типа является здоровая глазная поверхность.

В то же время, достаточно многочисленные исследования наглядно демонстрируют причинно-следственную связь между длительной терапией глаукомы и субклиническим воспалением глазной поверхности, усилением фибробластической активности покровных тканей глаза, и, как следствие, субконъюнктивальным фиброзом. Дозо- и экспозиционно-зависимый характер этих изменений формулирует задачу определения максимальной продолжительности консервативного этапа лечения глаукомы, сохраняющей интактной глазную поверхность.

Пока что накопленные литературные данные о пределах безопасной для планируемого вмешательства длительности местной терапии носят разрозненный характер. Многообразие используемых комбинаций гипотензивных ЛС, содержащих к тому же различные консерванты, индивидуальная реакция пациентов на фармакологическую нагрузку затрудняют сопоставление результатов клинических исследований и выработку профессиональным сообществом единого мнения по этому поводу.

С определенной долей условности можно утверждать, что вероятность утраты фильтрации возникает, как правило, после трех лет трехкомпонентной терапии глаукомы (то есть, после 4 – 5 лет течения болезни) и по мере удлинения фармакологического воздействия трансформируется в серьезную проблему.

В связи с отсутствием в доступной литературе четкого представления о границах безопасной для глазной поверхности длительности местной гипотензивной терапии возникает насущная потребность в создании максимально простого алгоритма прогнозирования эффекта фильтрующего вмешательства, основу которого должен составить анализ интенсивности и длительности предшествующего лечения глаукомы, а также состояние покровных тканей глаза.

Самым информативным исследованием тканей глазной поверхности, безусловно, является их гистологический анализ. Но в связи с инвазивным характером его применение на догоспитальном этапе весьма проблематично. Попытка широкого внедрения в повседневную клиническую практику более щадящего, но дорогостоящего метода импрессионной цитологии будет сопряжена с неизбежными организационными и финансовыми сложностями, обусловленными отсутствием соответствующих тарифов в программе государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи пациентам с глаукомой.

Поэтому наиболее реальной в нынешних условиях представляется возможность прогнозирования эффекта предстоящего вмешательства в зависимости от наличия у запланированного на операцию пациента субъективных симптомов и клиничко-функциональных признаков ССГ, а также выраженности конъюнктив-

вальной инъекции глазного яблока, оцениваемой путем его сравнения с эталонными изображениями.

Итак, собственные данные позволяют заключить, что трехкомпонентная терапия глаукомы на протяжении трех – шести лет не препятствует дальнейшей хирургической нормализации ВГД и может считаться безопасной для планируемой СТЭ.

Достижение целевого ВГД в 95% случаев отражает правильность сформулированных по итогам многолетней работы специализированного глаукомного отделения СПб ГБУЗ «ГМПБ №2» показаний к применению того или иного гипотензивного вмешательства, а также эффективность используемого нами алгоритма периоперационного ведения пациентов, способного нивелировать побочные эффекты местной терапии глаукомы.

Статистически значимое снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем было достигнуто у всех, даже в последующем составивших категорию «полной неудачи», пациентов во всех трех (6, 12 и 24 мес.) контрольных точках исследования. Наиболее выраженным и стабильным снижением ВГД на протяжении двух лет наблюдения проявлялся «полный успех» СТЭ.

Дооперационный уровень офтальмотонуса не коррелирует с результатами трабекулэктомии и не может выступать в роли фактора, прогнозирующего ее успех или неудачу.

Основным снижающим эффективность трабекулэктомии фактором оказалось предшествующее, закончившееся неудачей, гипотензивное вмешательство. Высокий (достигающий, по нашим данным, 24%) риск утраты фильтрации ставит под сомнение целесообразность выбора СТЭ в качестве реоперации.

Следующим по значимости независимым предиктором неудачи конъюнктивальной хирургии является синдром «сухого глаза», наличие которого следует обязательно учитывать при реализации алгоритма предоперационной подготовки пациентов с глаукомой.

В свою очередь ССГ возникает или усугубляется под влиянием чрезмерно интенсивного и длительного фармакологического воздействия на глазную по-

верхность, что превращает консервантную нагрузку (иллюстрируемую числом ежедневных инстилляций гипотензивных капель) в сочетании с длительностью терапии (в большинстве случаев коррелирующей со стадией болезни) в еще один очевидный неблагоприятный прогностический фактор.

Женщин отличает большая выраженность субъективных клинических признаков (OSDI) при соизмеримом с мужчинами уровне объективных и функциональных проявлений синдрома «сухого глаза» как до, так и после СТЭ, независимо от ее «полного» или «частичного успеха».

У мужчин отмечаются более высокие исходные цифры ВГД, а также очевидный сдвиг в сторону продвинутых стадий глаукомы, что, на наш взгляд, демонстрирует их меньшую приверженность лечению.

Пол пациента не влияет на исход планируемого вмешательства и не должен рассматриваться как самостоятельный фактор риска утраты фильтрации в послеоперационном периоде.

У пациентов обоего пола хирургическая нормализация офтальмотонуса вызывает выраженный и длительный (не менее двух лет) регресс субъективных симптомов и функциональных признаков (особенно, ВРСП) роговично-конъюнктивального ксероза, свидетельствующий об улучшении состояния глазной поверхности и являющийся предиктором стойкого гипотензивного эффекта.

Из двух объективных критериев оценки состояния глазной поверхности ВРСП представляется более чувствительным и информативным, чем тест Ширмера I.

Женщины демонстрируют более очевидное по сравнению с мужчинами улучшение контролируемых параметров. Однако значимые межполовые различия обнаруживаются лишь при сопоставлении результатов субъективной оценки состояния глазной поверхности на протяжении первого года после операции.

Возобновление гипотензивной терапии в послеоперационном периоде возвращает изучаемые параметры к исходному уровню.

ГБ, СД, а также их комбинация не ухудшают состояние глазной поверхности у пациентов с глаукомой и не являются самостоятельным фактором риска не-

удачи планируемого гипотензивного вмешательства. Наличие у пациента этих заболеваний не служит основанием для отказа от конъюнктивальных операций в пользу имплантации дренажных, шунтирующих или клапанных устройств.

Антигипертензивная терапия не препятствует улучшению состояния покровных тканей глаза после СТЭ. Индекс OSDI и ВРСП являются более чувствительными и информативными по сравнению с тестом Ширмера I.

Наличие СД препятствует регрессу симптомов и клинико–функциональных признаков синдрома «сухого глаза», сопровождающему успешную СТЭ и служит показанием к пролонгированной стероидной и слезозаместительной терапии в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Трехкомпонентная терапия глаукомы на протяжении трех – шести лет не препятствует дальнейшей хирургической нормализации ВГД и может считаться безопасной для планируемой операции фильтрующего типа.
2. Достижение целевого ВГД в 95% случаев наглядно демонстрируют очевидный гипотензивный потенциал СТЭ, сохраняющийся даже в нынешних условиях интенсивного фармакологического воздействия на глазную поверхность.
3. Основными, снижающими эффективность синустрабекулэктомии, факторами являются предшествующее, закончившееся неудачей, гипотензивное вмешательство, сопутствующий синдром «сухого глаза», возникающий или усугубляющийся вследствие неоправданно интенсивного и длительного фармакологического воздействия на глазную поверхность, а также запоздалое обращение к хирургическому этапу лечения в продвинутых стадиях болезни.
4. У пациентов обоего пола хирургическая нормализация офтальмотонуса вызывает выраженный и длительный (не менее двух лет) регресс субъективных симптомов и функциональных признаков (особенно, ВРСП) роговично-конъюнктивального ксероза, в то время как возобновление гипотензивной терапии в послеоперационном периоде возвращает изучаемые параметры к исходному уровню.
5. Антигипертензивная терапия гипертонической болезни, сахарный диабет, а также их комбинация не ухудшают состояние глазной поверхности у пациентов с глаукомой и не являются самостоятельными факторами риска неудачи планируемого гипотензивного вмешательства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Так как оптимальные результаты СТЭ достигаются при ее выполнении в первые 5 – 6 лет лечения глаукомы, то хирургическая нормализация офтальмотонуса в более поздние сроки предполагает обязательную 30–дневную подготовку глазной поверхности к предстоящей операции, включающую переход на бесконсервантные гипотензивные капли, назначение слезозаменителей и 0.1% фторметолона.

2. Выбор гипотензивного вмешательства должен опираться на анализ интенсивности и длительности предшествующего лечения глаукомы, а также оценку состояния покровных тканей глаза (главным образом, выраженности инъекции сосудов конъюнктивы глазного яблока и ВРСП).

3. Некомпенсированная предшествующей гипотензивной операцией и последующим консервативным лечением первичная открытоугольная глаукома является показанием к имплантации клапана Ахмеда.

4. Очевидные субъективные симптомы и клинико–функциональные признаки патологии глазной поверхности, наиболее ярким проявлением которых служит выраженная конъюнктивальная инъекция, должны служить показанием к имплантации клапанного устройства как первого по счету гипотензивного вмешательства у пациентов с ПОУГ, особенно при невозможности адекватной предоперационной подготовки к синустрабекулэктомии.

5. Дооперационный уровень офтальмотонуса и пол пациента не коррелируют с результатами трабекулэктомии и не могут выступать в роли факторов, прогнозирующих ее успех или неудачу.

6. Гендерные различия комплаентности должны учитываться при планировании лечения и динамического наблюдения за пациентами.

7. Наличие у пациента ГБ, СД или их сочетания не служит основанием для отказа от конъюнктивальных операций в пользу имплантации дренажных, шунтирующих или клапанных устройств.

8. Сопутствующий глаукоме сахарный диабет препятствует регрессу симптомов и клинико–функциональных признаков синдрома «сухого глаза», сопровождающему успешную СТЭ, и служит показанием к пролонгированной стероидной и слезозаместительной терапии в послеоперационном периоде.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМ – адреномиметики

АПг – аналоги простагландина

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БК – бесконсервантный

БК ФК – бесконсервантная фиксированная комбинация

БАБ – бета-адреноблокаторы

БХ – бензалкония хлорид

ВВ – водянистая влага

ВГД – внутриглазное давление

ВРСП – время разрыва слезной пленки

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКС – глюкокортикоидные средства

ДМЖ – дисфункция мейбомиевых желез

ЕС – Европейский Союз

ЗПГ – заболевания поверхности глаза

ИЛ – интерлейкин

ИЭК – интракапсулярная экстракция катаракты

КМО – кистозный макулярный отек

ЛС – лекарственное средство

ММП – матричная металлопротеиназа

ММС – митомицин-С

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОЗ – острота зрения

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

ПЭГ – псевдоэксфолиативная глаукома

ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром

СД – сахарный диабет

СТЭ – синустрабекулэктомия

ТИМП – тканевой ингибитор матричной металлопротеиназы

УБМ – ультразвуковая биомикроскопия

ФНО – фактор некроза опухоли

ФК – фиксированная комбинация

ФП – фильтрационная подушка

ХМ – холиномиметики

ЭЭК – экстракапсулярная экстракция катаракты

CD (cluster of differentiation, cluster designation) – дифференцировочный антиген лейкоцитов человека

CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) – совместное исследование по «стартовому» лечению глаукомы

HLA-DR (Human Leukocyte Antigen – DR isotype) – рецептор клеточной поверхности II класса, формирующий лиганд для рецептора Т-клеток

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1 или CD54) – молекула клеточной адгезии на мембранах лейкоцитов и эндотелия

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – фактор хемотаксиса моноцитов

OSDI (Ocular Surface Disease Index) – индекс патологии глазной поверхности

TFF-1 (the trefoil factor peptide 1) – трейлоидный фактор или фактор трилистника 1, стабильный секреторный протеин, синтезируемый слизистой желудка и, по-видимому, обеспечивающий мукозальную защиту и репарацию

TFOS – Международное общество исследователей слезной пленки и заболеваний тканей глазной поверхности

TFOS DEWS II – рабочая группа по исследованию «сухого глаза» Международного общества исследователей слезной пленки и заболеваний тканей глазной поверхности

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абышева, Л.Д. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения / Л.Д. Абышева, Р.В. Авдеев, А.С. Александров [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2015. – Т.8. – №1. С.43–60. <https://doi.org/10.17816/OV2015143-60>.
2. Абышева, Л.Д. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза» / Л.Д. Абышева, Р.В. Авдеев, А.С. Александров [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – Т.17. – №2. С.74–82. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82>.
3. Абышева, Л.Д. Оптимальные характеристики верхней границы отальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины / Л.Д. Абышева, Р.В. Авдеев, А.С. Александров [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – Т.15. – №3. С.111–122.
4. Абышева, Л.Д. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Л.Д. Абышева, А.С. Александров, М.У. Арапиев [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2016. – Т.15. – №2. С.19–35.
5. Авдеев, Р.В. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т.13. – №2. С.60–69.
6. Авдеев, Р.В. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – Т.92. – №12. С.64–72.
7. Авдеев, Р.В. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания.

Часть 2. Эффективность инициальных режимов гипотензивного лечения / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т.17. – №2. С.65–83. <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.02.07>.

8. Авдеев, Р.В. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т. 17. – №1. С.14–28. <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.02>.

9. Авдеев, Р.В. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, А.С. Басинский [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т.6. – №3. С.4–11.

10. Авдеев, Р.В. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, А.С. Басинский [и др.] // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. – 2013. – №2. С.53–60.

11. Алексеев, И.Б. Бесконсервантные гипотензивные препараты: преимущества терапии / И.Б. Алексеев, И.А. Королева // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2019. – Т.19. – №3. С.137–142. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2019-19-3-137-142>.

12. Антонов, А.А. Новые возможности бесконсервантной терапии глаукомы / А.А. Антонов, И.В. Козлова, А.А. Витков // Офтальмология. – 2021. – Т.18. – №2. С.260–265. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-260-265>.

13. Антонова, А.В. Эффективность синустрабекулэктомии в современной клинической практике / А.В. Антонова, В.П. Николаенко., В.В. Бржеский, А.Я. Вукс // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2023. – Т.23. – №1. С.21–26. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2023-23-1-21-26>.

14. Антонова, А.В. Влияние пола пациентов на изменения глазной поверхности после синустрабекулэктомии / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский, А.Я. Вукс // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2023. – Т.23. – №3. С.136–145. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2023-23-3-5>.

- 15 Антонова, А.В. Факторы, снижающие эффективность синустрабекулэктомии: по материалам Санкт-Петербургского городского офтальмологического центра / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский, А.Я. Вукс // Офтальмологические ведомости. – 2022. – Т.15. – №4. С.35–44. <https://doi.org/10.17816/OV159363>.
- 16 Антонова, А.В. Изменения глазной поверхности после гипотензивных операций / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский, А.Я. Вукс // Офтальмологические ведомости. – 2023. – Т.16. – №1. С.47–58. <https://doi.org/10.17816/OV321181>.
- 17 Антонова, А.В. Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность больных глаукомой. Часть 1. Влияние лекарственного вещества гипотензивных препаратов на глазную поверхность / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2020. – Т.20. – №2. С.79–84. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-2-79-84>.
- 18 Антонова, А.В. Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность у больных глаукомой. Часть 2. Влияние консервантов гипотензивных препаратов на глазную поверхность / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2020. – Т.20. – №3. С.133–141. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-3-133-141>.
- 19 Антонова, А.В. Реализация «каскадного» алгоритма лечения глаукомы в Санкт-Петербурге / А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2021. – Т.21. – №3. С.123–128. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-3-123-128>.
- 20 Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. – №3. С.3786.
21. Астахов, С.Ю. Эффективность и безопасность гипотензивных препаратов / С.Ю. Астахов, А.А. Доморад, Н.В. Ткаченко, О.М. Яковлева // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Т.5. – №2. С.72–76.
22. Астахов, Ю.С. Использование политетрафторэтиленовых имплантатов

в офтальмохирургии / Ю.С. Астахов, В.П. Николаенко, В.Е. Дьяков. – СПб.: Фолиант, 2007. – 256 с.

23. Астахов, С.Ю. Первый опыт применения бета-блокаторов без консерванта / С.Ю. Астахов, Н.В. Ткаченко // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т.3. – №2. С.66–70.

24. Астахов, С.Ю. Тафлотан - первый аналог простагландина-F2 α без консервантов: преимущества в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой / С.Ю. Астахов, Н.В. Ткаченко // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т.9. – №2. С.59–68. <https://doi.org/10.17816/OV9259-68>.

25. Астахов, Ю.С. Офтальмология. Фармакотерапия без ошибок II / Под ред. Ю.С. Астахов, В.П. Николаенко. – М.: Е-нота, 2021. – 800 с.

26. Бикбов, М.М. Современные возможности профилактики избыточного рубцевания после антиглаукомных операций с использованием антиметаболитов / М.М. Бикбов, А.Э. Бабушкин, О.И. Оренбуркина // Национальный журнал глаукома. – 2019. – Т.18. – №3. С.55–60. <https://doi.org/10.25700/NJG2019.03.06>.

27. Бикбов, М.М. Результаты диспансерного наблюдения и поликлинического этапа лечения больных первичной открытоугольной глаукомой / М.М. Бикбов, А.Э. Бабушкин, Л.Х. Мурова, Е.Н. Матюхина // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. – 2012. – №4. С.31–35.

28. Бойко, Э.В. Синдром сухого глаза при первичной открытоугольной глаукоме / Э.В. Бойко, И.Л. Симакова, Д.Ю. Якушев [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т.131. – №3. С.22–26. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131322-26>.

29. Брежнев, А.Ю. Псевдоэксфолиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза» / А.Ю. Брежнев, В.И. Баранов, С.Ю. Петров // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – Т.16. – №1. С.30–34.

30. Бржеский, В.В. Глаукома и синдром «сухого глаза» / В.В. Бржеский. – М.: БОРГЕС, 2018. – 228 с.

31. Бржеский, В.В. Синдром сухого глаза и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение / В.В. Бржеский, Г.Б. Егорова, Е.А. Егоров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 464 с.
32. Бржеский, В.В. Глаукома и синдром «сухого глаза» / В.В. Бржеский, М. Радхуан // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т.7. – №2. С.37–49. <https://doi.org/10.17816/OV2014237-49>.
33. Бржеский, В.В. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / В.В. Бржеский, Е.Е. Сомов. – СПб.: Левша, 2003. – 120 с.
34. Волкова, Н.В. Потенциальные биомаркеры процесса заживления после фистулизирующих антиглаукоматозных операций / Н.В. Волкова, Т.Н. Юрьева, Ю.В. Курсакова, Ю.В. Малышева // Офтальмохирургия. – 2020. – №2. С.69–76. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-2-69-76>.
35. Волкова, Н.В. Гипотензивные режимы, обеспечивающие целевой уровень офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (результаты многоцентрового аналитического исследования) / Н.В. Волкова, П.Ч. Завадский, А.В. Куроедов [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2019. – Т.18. – №4. С.44–59. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.04>.
36. Гусаревич, А.А. Актуальность выбора монотерапии аналогами простагландинов/ простаминов на старте лечения впервые выявленной глаукомы (результаты многоцентрового исследования) / А.А. Гусаревич, П.Ч. Завадский, А.В. Куроедов [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2020. – Т.19. – №3. С.43–57. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.03.05>.
37. Дорофеев, Д.А. Влияние бесконсервантной терапии первичной открытоугольной глаукомы на состояние глазной поверхности (промежуточные результаты) / Д.А. Дорофеев, Е.В. Тур, Л.О. Визгалова // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т.135. – № 6. С.52–59. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913506152>.
38. Дорофеев, Д.А. Эффективность гипотензивной бесконсервантной терапии фиксированной комбинацией биматопроста и тимолола (промежуточные результаты) / Д.А. Дорофеев, А.В. Крыжановская, А.З. Цыганов // Вестник оф-

тальмологии. – 2020. – Т.136. – №2. С.73–80. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602173>.

39. Егоров, А.В. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ) / А.В. Егоров, А.В. Куроедов, В.В. Городничий [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – Т.17. – №1. С.25–34. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-1-25-34>.

40. Егоров, Е.А. Современные подходы к профилактике и лечению вторичного синдрома «сухого глаза» / Е.А. Егоров, Т.Б. Романова, Е.Г. Рыбакова, Ж.Г. Оганезова // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – Т.17. №1. С.61–64. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-1-61-64>.

41. Егоров, Е.А. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы / Е.А. Егоров, В.П. Еричев, А.Л. Онищенко [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018. – Т.18. – №3. С.140–145. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145>.

42. Егоров, Е.А. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. / Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384>.

43. Егоров, Е.А. Оценка эффективности и безопасности глазных капель тафлупрост 0,0015% без консерванта у пациентов с офтальмогипертензией и открытоугольной глаукомой / Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, В.П. Еричев [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – Т.15. – №1. С.1–6.

44. Егоров, Е.А. Национальное руководство по глаукоме / Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева, Ю.С. Астахова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 456 с.

45. Егоров, Е.А. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1) / Е.А. Егоров, А.В. Куроедов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2011. – Т.12. – №3. С.97–100.

46. Егоров, Е.А. Отдельные клиничко-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) / Е.А. Егоров, А.В. Куроедов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2012. – Т.13. – №1. С.19–22.
47. Егорова, Г.Б. Снижение цитотоксического действия консерванта в составе офтальмогипотензивных препаратов с помощью слезозаместительной терапии / Г.Б. Егорова, В.В. Аверич // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т.134. – №3. С.48–56. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134348>.
48. Егорова, Г.Б. Морфологические изменения при глаукоме на фоне повышенного ВГД и при длительной гипотензивной терапии по результатам конфокальной микроскопии роговицы / Г.Б. Егорова, А.А. Федоров, В.В. Аверич // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – Т.16. – №3. С.113–117. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2016-16-3-113-117>.
49. Еричев, В.П. Длительная терапия противоглаукомными препаратами как фактор риска развития синдрома сухого глаза / В.П. Еричев, С.Ю. Петров, А.В. Волжанин, С.А. Казарян // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т.135. – №6. С.117-123. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135061117>.
50. Еричев, В.П. Простагландины в офтальмологии / В. П. Еричев // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т.138. – №1. С.107–114. <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138011107>.
51. Еричев, В.П. О переходе к хирургическому этапу лечения глаукомы / В.П. Еричев, С.Н. Басинский, А.В. Куроедов // Национальный журнал глаукома. – 2023. – Т.22. – №1. С.92-102. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2023-22-1-92-102>.
52. Еричев, В.П. Артифициальный синдром «сухого» глаза, индуцированный длительной топической гипотензивной терапией. Возможности медикаментозной коррекции / В.П. Еричев, В.В. Аверич // Национальный журнал глаукома. – 2020. – Т.19. – №1. С.55–60. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.01.08>.
53. Еричев, В.П. Особенности гипотензивной терапии больных глаукомой препаратами, не содержащими консервантов / В.П. Еричев, К.Г. Амбарцумян // Практическая медицина. – 2012. – Т.1. – №4(59). С.194–196.

54. Еричев, В.П. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме / В.П. Еричев, К.Г. Амбарцумян, А.А. Федоров // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т.13. – №4. С.13–22.
55. Еричев, В.П. Бесконсервантная терапия глаукомы / В.П. Еричев, А.В. Волжанин // Национальный журнал глаукома. – 2020. – Т.19. – №1. С.69–78. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.01.10>.
56. Еричев, В.П. Международные стандарты проведения клинических исследований по хирургии глаукомы / В.П. Еричев, С.Ю. Петров, А.А. Антонов, А.В. Волжанин // Национальный журнал глаукома. – 2016. – Т.15. – №2. С.102–112.
57. Еричев, В.П. Синдром «сухого глаза» и местная гипотензивная терапия глаукомы / В.П. Еричев, О.М. Филиппова, Дж.Н. Ловпаче, Л.В. Василенкова // Глаукома. – 2002. – №2. С.40–42.
58. Зубашева, С.А. Влияние коморбидных состояний на возникновение и развитие глаукомы / С.А. Зубашева, Т.С. Кравченко, И.Р. Газизова [и др.] // Клиническая медицина. – 2022. – Т.100. – №2–3. С.108–115. <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-108-115>.
59. Казанова, С.Ю. Анализ приверженности лечению пациентов с хроническими заболеваниями / С.Ю. Казанова // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т.17. – №3. С.97–110. <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.03.11>.
60. Казанова, С.Ю. Оценка основных факторов прогрессирования первичной глаукомы: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / С.Ю. Казанова; – Ярославль. – 2019. – 23 с.
61. Казанова, С.Ю. Анализ темпов прогрессирования глаукомного процесса при различных вариантах несоблюдения комплаенса лечения / С.Ю. Казанова, В.В. Страхов // Национальный журнал глаукома. – 2016. – Т.15. – №2. С.74–83.
62. Каменских, Т.Г. Влияние различных консервантов на состояние роговицы при инстилляциях аналогов простагландинов / Т.Г. Каменских, Е.В. Веселова

ва, И.О. Колбенев, Ю.В. Петрова // Национальный журнал глаукома. – 2015. – Т.14. – №3. С.49–56.

63. Карлова, Е.В. Фиксированная комбинация без консерванта в лечении первичной открытоугольной глаукомы и офтальмогипертензии: исследование VISIONARY (EUPAS22204) / Е.В. Карлова, С.Ю. Петров, В.Н. Германова // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т.136. – №4. С.76–84. <https://doi.org/10.17116/oftalma20201360476>.

64. Клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная. Экспертный совет по глаукоме. 2020 год. URL: http://avoportal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf (дата обращения 11.09.2023).

65. Корнеева, А.В. Приверженность гипотензивной терапии при глаукоме: мнение пациентов о ключевых факторах низкой степени комплаенса. Результаты многоцентрового интерактивного научно-аналитического исследования / А.В. Корнеева, А.В. Куроедов, П.Ч. Завадский [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2020. – Т.19. – №3. С.12–21. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.03.02>.

66. Коротких, С.А. Тафлупрост у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой развитой и далеко зашедшей стадий / С.А. Коротких, О.И. Борзун // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – Т.15. – №4. С.176–180.

67. Куроедов, А.В. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы / А.В. Куроедов, А.Ю. Брежнев, Дж.Н. Ловпаче [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т.17. – №4. С.25–54. <https://doi.org/10.25700/NJG2018.04.03>.

68. Куроедов, А.В. Изменение структуры клинико-эпидемиологических показателей первичной открытоугольной глаукомы за 10 лет у пациентов, поступающих на оперативное лечение / А.В. Куроедов, Е.А. Криницына, В.М. Сергеева, В.В. Городничий // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – Т.17. – №4. С.205–212. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-4-205-212>.

69. Куроедов, А.В. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской Федерации (предварительные результаты многоцентрового популяционного исследования). Часть 2 / А.В. Куроедов, А.Б. Мовсисян,

Е.А. Егоров [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2021. – Т.20. – №2. С.31–42. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-2-31-42>.

70. Куроедов, А.В. Медико-экономическое многоцентровое исследование эффективности и стоимости местной гипотензивной терапии для пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ / А.В. Куроедов, Л.Д. Абышева, Р.В. Авдеев [и др.] // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – №3. С.35–51.

71. Куроедов, А.В. Уровни внутриглазного давления при различном местном гипотензивном лечении при первичной открытоугольной глаукоме (многоцентровое исследование) / А.В. Куроедов, Л.Д. Абышева, Р.В. Авдеев [и др.] // Офтальмология. Восточная Европа. – 2016. – Т.6. – №1. С.27–42.

72. Куроедов, А.В. Тактика ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на практике: варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения / А.В. Куроедов, Л.Д. Абышева, А.С. Александров [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2016. – №1. С.170–185.

73. Куроедов, А.В. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота / А.В. Куроедов, Р.В. Авдеев, А.С. Александров [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2014. – Т.2. – №12. С.74–84.

74. Куроедов, А.В. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов / А.В. Куроедов, А.Ю. Брежнев // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – Т.16. – №4. С.214–219. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2016-16-4-214-219>.

75. Куроедов, А.В. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы) / А.В. Куроедов, А.Ю. Брежнев, А.С. Александров, В.Ю. Огородникова // Военно-медицинский журнал. – 2011. – Т.332. – №5. С.28–35.

76. Куроедов, А.В. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской Федерации (предварительные результаты многоцентрового популяционного исследования). Часть 1 / А.В. Куроедов, А.Б. Мовсисян,

Е.А. Егоров [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2021. – Т.20. – №1. С.3–15. <https://doi.org/10.25700/NJG.2021.01.01>.

77. Куроедов, А.В. Влияние различных инстилляционных гипотензивных режимов на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза» / А.В. Куроедов, З.М. Нагорнова, А.В. Селезнев [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2017. – Т.16. – №3. С.71–80.

78. Лебедев, О.И. Бензалкония хлорид как одна из причин недостаточной эффективности антиглаукоматозных операций / О.И. Лебедев, А.Е. Яворский, Е.А. Калижникова, В.В. Ковалевский // Офтальмохирургия. – 2012. – № 2. С.48–50.

79. Ловпаче, Д.Н. Фармакоэкономическая целесообразность применения бесконсервантной терапии при лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с синдромом сухого глаза (промежуточные результаты) / Д.Н. Ловпаче, Д.А. Дорофеев // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – Т.17. – №4. С.195–200. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-4-195-200>.

80. Ловпаче, Дж.Н. Комплаентность и персистентность у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с позиции офтальмолога / Дж.Н. Ловпаче, П.Ч. Завадский, О.Г. Зверева [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2020. – Т.19. – №2. С.11–21. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.02.02>.

81. Лоскутов, И.А. Бесконсервантная форма фиксированной комбинации биматопроста и тимолола в повышении комплаенса и эффективности лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / И.А. Лоскутов, А.В. Корнеева // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – Т.11. – №2. С.95–101.

82. Майчук, Д.Ю. О термине "ocular surface" / Д.Ю. Майчук // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т.130. – №6. С.109–109.

83. Макашова, Н.В. Изменения передней поверхности глаза у пациентов с впервые выявленной глаукомой / Н.В. Макашова, А.Е. Васильева, О.Ю. Колосова // Офтальмология. – 2020. – Т.17. – №1. С.105–110. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-105-110>.

84. Макашова, Н.В. Влияние слезозаменителей на состояние поверхности глаза при длительном использовании гипотензивных средств с консервантами / Н.В. Макашова, А.Е. Васильева, О.Ю. Колосова // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т.134. – №2. С.59–65. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134259-65>.
85. Макогон, С.И. Анализ причин низкой приверженности к лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / С.И. Макогон, А.С. Макогон // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т.8. – №6. С. 52–57.
86. Макогон, С.И. Стартовая терапия в лечении впервые выявленной первичной глаукомы / С.И. Макогон, А.Л. Онищенко, Л.Л. Яценко, О.А. Карманова // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т.17. – №2. С.28–37. <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.02.04>.
87. Малишевская, Т.Н. Обоснованность и необходимость назначения бесконсервантной терапии пациентам с глаукомой / Т.Н. Малишевская, С.Ю. Петров, С.М. Косакян, А.С. Власова // Российский офтальмологический журнал. – 2021. – Т.14. – №3. С.25–31. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-25-31>.
88. Малишевская, Т.Н. Дифференциальный подход к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Т.Н. Малишевская, И.Г. Долгова, С.В. Шатских [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2017. – Т.16. – №3. С.12–17.
89. Мариненко, И.Л. Синдром «сухого глаза» у больных глаукомой по данным диспансерного наблюдения / И.Л. Мариненко, Н.В. Плесовских // VII Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии: тезисы докладов. – Екатеринбург, 2015. С.157.
90. Муса, А.М. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения простагландинов в лечении первичной глаукомы: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / А.М. Муса; – Санкт-Петербург. – 2009. – 24 с.
91. Нагорнова, З.М. Закономерности выбора режимов гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы в условиях реальной клинической практики / З.М. Нагорнова, А.В. Селезнев, П.Ч. Завадский, А.В. Куроедов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018. – Т.18. – №3. С.116–123. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-3-116-123>.

92. Нагорнова, З.М. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / З.М. Нагорнова, А.В. Куроедов, С.Ю. Петров [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2019. – Т.18. – №4. С.96–107. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.08>.
93. Нагорнова, З.М. Сравнительный анализ эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций и их отдельных компонентов в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / З.М. Нагорнова, А.В. Куроедов, А.В. Селезнев // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2019. – Т.19. – №1. С.13–19. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2019-19-1-13-19>.
94. Нагорнова, З.М. Систематизация подходов к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с учетом реальной клинической практики / З.М. Нагорнова, А.В. Селезнев, А.В. Куроедов [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2019. – Т.18. – №3. С.3–19. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.03.01>.
95. Нагорнова, З.М. Изменения глазной поверхности после различных видов антиглаукомных операций / З.М. Нагорнова, А.В. Селезнев, А.В. Куроедов [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2020. – Т.19. – №3. С.89–96. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.03.10>.
96. Национальное руководство по глаукоме / Под ред. Е.А. Егорова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 824 с.
97. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. / Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384>.
98. Нероев, В.В. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации / В.В. Нероев, О.А. Киселева, А.М. Бессмертный // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т.6. – №3. С.4–7.
99. Николаенко, В.П. Расширение показаний к имплантации клапана Ахмеда / В.П. Николаенко, В.В. Бржеский, А.В. Антонова // Офтальмологические ведомости. – 2023. – Т.16. – №2. С.83–90. <https://doi.org/10.17816/OV340821>.

100. Николаенко, В.П. Использование политетрафторэтиленовых эксплантатов в ходе гипотензивных операций. Техника и результаты лечения первичной терминальной глаукомы / В.П. Николаенко, Ю.С. Астахов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2005. – Т.6. – №2. С.74–78.
101. Обловацкая, Е.С. Место дренажа Ахмеда в хирургии глаукомы / Е.С. Обловацкая, В.П. Николаенко // Национальный журнал глаукома. – 2022. – Т.21. – №2. С.35–41. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-2-35-41>
102. Первичная открытоугольная глаукома. Национальное руководство / Под ред. Е.А. Егорова, А.В. Куроедова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1032 с.
103. Петров, С.Ю. Классификации фильтрационных подушек / С.Ю. Петров // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т.13. – №2. С.85–98.
104. Петров, С.Ю. Система пролонгации гипотензивного эффекта антиглаукомных операций: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.07 / С.Ю. Петров; – Москва. – 2017. – 41 с.
105. Петров, С.Ю. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей переднего отрезка глаза и исход фистулизирующей хирургии глауком / С.Ю. Петров, Дж.Н. Ловпаче, И.А. Лоскутов, Д.М. Сафонова // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т.10. – №4. С.41–47. <https://doi.org/10.17816/OV10441-47>.
106. Петров, С.Ю. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулэктомии / С.Ю. Петров, А.А. Антонов, А.С. Макарова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т.131. – №1. С.75–81. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131175-81>.
107. Петров, С.Ю. Офтальмотонус в оценке медикаментозного и хирургического лечения глаукомы / С.Ю. Петров, А.А. Антонов, А.С. Макарова, С.В. Вострухин // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – Т.15. – №2. С.69–72.
108. Петров, С.Ю. Влияние типа конъюнктивального разреза при первичной синустрабекулэктомии на метаболизм кислорода в зоне операции и ее гипотензивную эффективность / С.Ю. Петров, А.А. Антонов, А.С. Макарова [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2017. – Т.16. – №1. С.64–75.

109. Петров, С.Ю. Синустрабекулэктомия: история, терминология, техника / С.Ю. Петров, А.В. Волжанин // Национальный журнал глаукома. – 2017. – Т.16. – №2. С.82–91.
110. Петров, С.Ю. Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию / С.Ю. Петров, Д.М. Сафонова // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. – 2013. – №4. С.82–96.
111. Петров, С.Ю. Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию / С.Ю. Петров, Д.М. Сафонова // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2014. – Т.14. – №2. С.97–108.
112. Румянцева, О.А. Изменение морфологической структуры роговицы человека с возрастом / О.А. Румянцева, И.А. Спивак // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2004. – Т.5. – №4. С.158–161.
113. Сафонова, Т.Н. Лечение синдрома «сухого глаза» при первичной глаукоме / Т.Н. Сафонова, А.А. Федоров, А.О. Забегайло [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2015. – Т.14. – №4. С.36–43.
114. Соляникова, О.В. Прогнозирование компенсации внутриглазного давления у больных первичной открытоугольной глаукомой при консервативном и хирургическом лечении / О.В. Соляникова, Е.В. Бердникова, В.Ф. Экгардт, В.Н. Дмитриенко // Офтальмологические ведомости. – 2015. – Т.8. – №1. С.36–42. <https://doi.org/10.17816/OV.2015136-42>.
115. Терминология и руководство по глаукоме, 4 изд. – М.: Офтальмология, 2019. – 195 с.
116. Фролов, М.А. Непереносимость консервантосодержащих глазных капель при глаукоме: трудности диагностики, сложности лечения / М.А. Фролов, К.А. Казакова, Г.Н. Душина [и др.] // Вестник РГМУ. – 2020. – №1. С.94–97. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.005>.
117. Штейнер, И.И. Проблемы дифференциальной диагностики отсроченной аллергической реакции у пациентов, получающих местное гипотензивное лечение глаукомы / И.И. Штейнер, С.Л. Бранчевский // Врач. – 2016. – Т.27. – №12. С.62–64.

118. Яни, Е.В. Токсико-аллергический конъюнктивит у пациентов с первичной глаукомой на фоне медикаментозного гипотензивного лечения / Е.В. Яни, К.Е. Селиверстова // Фарматека. – 2016. – №20. С.12–14.

119. Янченко, С.В. Особенности морфологического статуса конъюнктивы «глазной поверхности» у больных открытоугольной глаукомой, длительно получавших инстилляцию β -блокаторов с консервантом, в условиях вторичного синдрома «сухого глаза» / С.В. Янченко, А.И. Еременко // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2008. – Т.9. – №4. С.133–135.

120. Actis, A.G. Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: a review / A.G. Actis, T. Rolle // Open Ophthalmol J. – 2014. – Vol.8. P.67-72. <https://doi.org/10.2174/1874364101408010067>.

121. Afsharkhamseh, N. Cataract surgery in patients with ocular surface disease: An update in clinical diagnosis and treatment / N. Afsharkhamseh, A. Movahedan, H. Motahari, A.R. Djalilian // Saudi J Ophthalmol. – 2014. – Vol.28. – №3. P.164–167. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.06.013>.

122. Agnifili, L. Meibomian gland features and conjunctival goblet cell density in glaucomatous patients controlled with prostaglandin/timolol fixed combinations: a case control, cross-sectional study / L. Agnifili, R. Mastropasqua, V. Fasanella [et al.] // J Glaucoma. – 2018. – Vol.27. – №4. P.364–370. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000899>.

123. Agnifili, L. The ocular surface after successful glaucoma filtration surgery: a clinical, in vivo confocal microscopy, and immune-cytology study / L. Agnifili, L. Brescia, F. Oddone [et al.] // Sci Rep. – 2019. – Vol.9. – №1. P.11299. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47823-z>.

124. Agnifili, L. In vivo confocal microscopy of the corneal sub-basal nerve plexus in medically controlled glaucoma / L. Agnifili, L. Brescia, E. Villani [et al.] // Microsc Microanal. – 2022. P.1-8. <https://doi.org/10.1017/S1431927621013969>.

125. Agrawal, N.K. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options / N.K. Agrawal, S. Kant // World J diabetes. – 2014. – Vol.5. – №5. P.697–710. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i5.697>.

126. Agrawal, P. Systematic literature review of clinical and economic outcomes of micro-invasive glaucoma surgery (MIGS) in primary open-angle glaucoma / P. Agrawal, S.E. Bradshaw // *Ophthalmol Ther.* – 2018. – Vol.7. – №1. P.49–73. <https://doi.org/10.1007/s40123-018-0131-0>.

127. Aguayo Bonniard, A. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK) / A. Aguayo Bonniard, J.Y. Yeung, C.C. Chan, C.M. Birt // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2016. – Vol.12. – №11. P.1279–1289. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1209481>.

128. Ahn, J.M. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011 / J.M. Ahn, S.H. Lee, T.H. Rim [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 2014. – Vol.158. – №6. P.1205-1214.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.08.021>.

129. Aihara, M. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost / M. Aihara, S. Otani, J. Kozaki // *J Glaucoma.* – 2012. – Vol.21. – №1. P.60–64. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181fc8129>.

130. Alves, M. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies / M. Alves, E.C. Fonseca, M.F. Alves [et al.] // *Ocul Surf.* – 2013. – Vol.11. – №3. P.181–192. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2013.02.002>.

131. Amar, N. Filtering blebs and aqueous pathway an immunocytological and in vivo confocal microscopy study / N. Amar, A. Labbé, P. Hamard [et al.] // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol.115. – №7. P.1154–1161. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.10.024>.

132. Ammar, D.A. The effects of combination glaucoma medications on ocular surface epithelial cells / D.A. Ammar, M.Y. Kahook // *Adv Ther.* – 2009. – Vol.26. – №10. P.970–975. <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0076-8>.

133. Ammar, D.A. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithel-

lial cells / D.A. Ammar, R.J. Noecker, M.Y. Kahook // *Adv Ther.* – 2010. – Vol.27. – №11. P.837–845. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0070-1>.

134. Ammar, D.A. Effects of benzalkonium chloride- and polyquad-preserved combination glaucoma medication on cultured human ocular surface cells / D.A. Ammar, R.J. Noecker, M.Y. Kahook // *Adv Ther.* – 2011. – Vol.28. – №6. P.501–510. <https://doi.org/10.1007/s12325-011-0029-x>.

135. Anwar, Z. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations / Z. Anwar, S.R. Wellik, A. Galor // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2013. – Vol.24. – №2. P.136–143. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32835c8aba>.

136. Aptel, F. Management of postoperative inflammation after cataract and complex ocular surgeries: a systematic review and Delphi survey / F. Aptel, C. Colin, S. Kaderli // *Br J Ophthalmol.* – 2017. – Vol.101. – №11. P.1-10. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310324>.

137. Arici, M.K. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface / M.K. Arici, D.S. Arici, A. Topalkara, C. Guler // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2000. – Vol.28. – №2. P.113–117. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2000.00237.x>.

138. Arita, R. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands / R. Arita, K. Itoh, S. Maeda [et al.] // *Cornea.* – 2012. – Vol.31. – №11. P.1229–1234. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3281823f8e7d>.

139. Arita, R. Effects of long-term topical antiglaucoma medications on meibomian glands / R. Arita, K. Itoh, S. Maeda [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2012. – Vol.250. – №8. P.1181–1185. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-1943-6>.

140. Arriola-Villalobos, P. Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: A long-term study / P. Arriola-Villalobos, J.M. Martinez-de-la-Casa, D. Diaz-Valle [et al.] // *Brit J Ophthalmol.* – 2012. – Vol.96. – №5. P.645–649. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300218>.

141. Asbell, P.A. Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface / P.A. Asbell, N. Potapova // *Ocul Surf.* – 2005. – Vol.3. – №1. P.27–40. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70120-9](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70120-9).

142. Asiedu, K. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review / K. Asiedu, S.L. Abu // *J Curr Ophthalmol.* – 2018. – Vol.31. – №1. P.8-15. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2018.07.003>.

143. Audelan, T. Ocular surface aging: Pathophysiology and consequences for management / T. Audelan, M. Legrand, M. M'Garrech [et al.] // *J Fr Ophtalmol.* –2018. – Vol.41. – №3. P.262–270. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2017.12.004>.

144. Ayaki, M. Toxicity of antiglaucoma drugs with and without benzalkonium chloride to cultured human corneal endothelial cells / M. Ayaki, A. Iwasawa, Y. Inoue // *Clin Ophthalmol.* – 2010. – Vol.4. P.1217–1222. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S13708>.

145. Baghdasaryan, E. Assessment of corneal changes associated with topical antiglaucoma therapy using in vivo confocal microscopy / E. Baghdasaryan, T.C. Te-pelus, L.A. Vickers // *Ophthalmic Res.* – 2019. – Vol.61. – №1. P.51–59. <https://doi.org/10.1159/000484632>.

146. Bagnis, A. Antiglaucoma drugs: The role of preservative-free formulations / A. Bagnis, M. Papadia, R. Scotto, C.E. Traverso // *Saudi J Ophthalmol.* – 2011. – Vol.25. – №4. P.389–394. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2011.08.004>.

147. Baiocchi, S. In vivo confocal microscopy: qualitative investigation of the conjunctival and corneal surface in open angle glaucomatous patients undergoing the XEN-Gel implant, trabeculectomy or medical therapy / S. Baiocchi, C. Mazzotta, A. Sgheri [et al.] // *Eye Vis (Lond).* – 2020. P.7–15. <https://doi.org/10.1186/s40662-020-00181-8>.

148. Baleriola, J. Apoptosis in the trabecular meshwork of glaucomatous patients / J. Baleriola, J. García-Feijoo, J.M. Martínez-de-la-Casa [et al.] // *Mol Vis.* – 2008. – Vol.14. P.1513–1516.

149. Basic and Clinical Science Course. Section 10. Glaucoma / Ed. Angelo P. Tanna. San Francisco: AAO, 2021. – 319 p.
150. Baudouin, C. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies / C. Baudouin, P.J. Pisella, K. Fillacier [et al.] // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol.106. – №3. P.556–563. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90116-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90116-1).
151. Baudouin, C. The pathology of dry eye / C. Baudouin // *Surv Ophthalmol*. – 2001. – Vol.45. P.211–220. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(00\)00200-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(00)00200-9).
152. Baudouin, C. Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs / C. Baudouin, J.P. Nordmann, P. Denis [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2002. – Vol.240. – №11. P.929–935. <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0581-9>.
153. Baudouin, C. Allergic reaction to topical eye drops / C. Baudouin // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2005. – Vol.5. – №5. P.459–463.
154. Baudouin, C. In vitro studies of antiglaucomatous prostaglandin analogues: travoprost with and without benzalkonium chloride and preserved latanoprost / C. Baudouin, L. Riancho, J.M. Warnet, F. Brignole // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2007. – Vol.48. – №9. P.4123–4128. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-0266>.
155. Baudouin, C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma / C. Baudouin // *Acta Ophthalmol*. – 2008. – Vol.86. – №7. P.716–726. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01250.x>.
156. Baudouin, C. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways / C. Baudouin, H. Liang, P. Hamard [et al.] // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol.115. – №1. P.109–115. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.036>.
157. Baudouin, C. Preservatives in eye drops: the good, the bad and the ugly / C. Baudouin, A. Labbé, H. Liang [et al.] // *Prog Retin Eye Res*. – 2010. – Vol.29. – №4. P.312–334. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001>.

158. Baudouin, C. Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships / C. Baudouin // *Dev Ophthalmol.* – 2012. – Vol.50. P.64–78. <https://doi.org/10.1159/000458487>.

159. Baudouin, C. In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis) / C. Baudouin, A. Denoyer, N. Desbenoit [et al.] // *Trans Am Ophthalmol Soc.* – 2012. – Vol.110. P.40–63.

160. Baudouin, C. Inflammation in glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond / C. Baudouin, M. Kolko, S. Melik-Parsadaniantz, E.M. Messmer // *Prog Retin Eye Res.* – 2021. – Vol.83. P.100916. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100916>.

161. Baudouin, C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers / C. Baudouin, C. de Lunardo // *Brit J Ophthalmol.* – 1998. – Vol.82. – №1. P.39–42. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.1.39>.

162. Baudouin, C. Challenges in the clinical measurement of ocular surface disease in glaucoma patients / C. Baudouin, S.C. Pflugfelder // *Clin Ophthalmol.* – 2011. – №5. P.1575-1583. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S24410>.

163. Begley, C. Review and analysis of grading scales for ocular surface staining / C. Begley, B. Caffery, R. Chalmers [et al.] // *Ocul Surf.* – 2019. – Vol.17. – №2. P.208-220. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.01.004>.

164. Belguendouz, H. [Effect of corticotherapy on interleukin-8 and -12 and nitric oxide production during Behçet and idiopathic uveitis] / H. Belguendouz, D. Mes-saoudene, D. Hartani [et al.] // *J Fr Ophthalmol.* – 2008. – Vol.31. – №4. P.387–395. [https://doi.org/10.1016/S0181-5512\(08\)71433-5](https://doi.org/10.1016/S0181-5512(08)71433-5).

165. Bensoussan, L. [Flow cytometric analysis of HLA-DR, IL-6 and IL-8 expression by conjunctival epithelial cells from patients with prolonged topical antiglaucoma] / L. Bensoussan, C. Blondin, C. Baudouin [et al.] // *J Fr Ophtalmol.* – 2003. – Vol.26. – №8. P.782–789. <https://doi.org/JFO-10-2003-26-8-0181-5512-101019-ART1>.

166. Bernauer, W. Ocular surface problems following topical medication / W. Bernauer // *Klin Monbl Augenheilkd.* – 2002. – Vol.219. – №4. P.240–242. <https://doi.org/10.1055/s-2002-30658>.
167. Bettin, P. *Glaucoma surgery.* / P. Bettin, P.T. Khaw. – Basel: Karger. 2012. –184 p.
168. Bhartiya, S. Revisiting results of conventional surgery: trabeculectomy, glaucoma drainage devices, and deep sclerectomy in the era of MIGS / S. Bhartiya, D. Dhingra, T. Shaarawy // *J Curr Glaucoma Pract.* – 2019. – Vol.13. – №2. P.45–49. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10078-1248>.
169. Bijsterveld O.P. Diagnostic tests in the Sicca syndrome / O.P. Bijsterveld // *Arch Ophthalmol.* – 1969. – Vol.82. – №1. P.10-14. <https://doi.org/10.1001/archopht.1969.00990020012003>.
170. Bitton, E. Influence of eye position on the Schirmer tear test / E. Bitton, W. Wittich // *Cont Lens Anterior Eye.* – 2014. – Vol.37. – №4. P.257–261. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2013.11.011>.
171. Boimer, C. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study / C. Boimer, C.M. Birt // *J Glaucoma.* – 2013. – Vol.22. – №9. P.730–735. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31825af67d>.
172. Bourne, R.R. Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis / R.R. Bourne, G.A. Stevens, R.A. White [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2013. – Vol.1. – №6. P.e339–349. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70113-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70113-X).
173. Brandt, J.D. Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long-term topical medication / J.D. Brandt, J.R. Wittpenn, L.J. Katz [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 1991. – Vol.112. – №3. P.297–301. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)76730-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)76730-3).
174. Brandt, J.D. Does benzalkonium chloride cause cataract? / J.D. Brandt // *Arch Ophthalmol.* – 2003. – Vol.121. – №6. P.892–893. <https://doi.org/10.1001/archopht.121.6.892>.

175. Bresson-Dumont, H. [Ocular intolerance to antiglaucoma medications is underestimated] / H. Bresson-Dumont // *Bull Soc Belge Ophthalmol.* – 2010. – Vol.315. P.47–53.

176. Breusegem, C. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy: a randomized controlled trial / C. Breusegem, L. Spielberg, R. Van Ginderdeuren // *Ophthalmology.* – 2010. – Vol.117. – №7. P.1324–1330. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2009.11.038>.

177. Brignole-Baudouin, F. In vitro comparative toxicology of polyquad-preserved and benzalkonium chloride-preserved travoprost/timolol fixed combination and latanoprost/timolol fixed combination / F. Brignole-Baudouin, L. Riancho, H. Liang [et al.] // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol.27. – №3. P.273–280. <https://doi.org/10.1089/jop.2010.0111>.

178. Brignole-Baudouin, F. Comparative in vitro toxicology study of travoprost polyquad-preserved, travoprost BAK-preserved, and latanoprost BAK-preserved ophthalmic solutions on human conjunctival epithelial cells / F. Brignole-Baudouin, L. Riancho, H. Liang, C. Baudouin // *Curr Eye Res.* – 2011. – Vol.36. – №11. P.979–988. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.578781>.

179. Brignole-Baudouin, F. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits / F. Brignole-Baudouin, N. Desbenoit, G. Hamm [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7. – №11. P.e50180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050180>.

180. Broadway, D.C. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile / D.C. Broadway, I. Grierson, C. O'Brien // *Arch Ophthalmol.* – 1994. – Vol.112. – №11. P.1437–1445. <https://doi.org/10.1001/archophth.1994.01090230051020>.

181. Broadway, D.C. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery / D.C. Broadway, I. Grierson, C. O'Brien, R.A. Hitchings // *Arch Ophthalmol.* – 1994. – Vol.112. – №11. P.1446–1454. <https://doi.org/10.1001/archophth.1994.01090230060021>.

182. Broadway, D.C. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva / D.C. Broadway, L.P. Chang // *J Glaucoma*. – 2001. – Vol.10. – №3. P.237–249. <https://doi.org/10.1097/00061198-200106000-00017>.
183. Broadway, D.C. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva / D.C. Broadway, I. Grierson, J. Stürmer, R.A. Hitchings // *Arch Ophthalmol*. – 1996. – Vol.114. – №3. P.262–267. <https://doi.org/10.1001/archophth.1996.01100130258004>.
184. Broadway, D. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva / D. Broadway, I. Grierson, R. Hitchings // *Brit J Ophthalmol*. – 1993. – Vol.77. – №9. P.590–596. <https://doi.org/10.1136/bjo.77.9.590>.
185. Broadway, D. Topical antiglaucomatous therapy: Adverse effects on the conjunctiva and implications for filtration surgery / D. Broadway, R. Hitchings, I. Grierson // *J Glaucoma*. – 1995. – Vol.4. – №2. P.136.
186. Bron, A.J. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications / A.J. Bron, A. Tomlinson, G.N. Foulks [et al.] // *Ocul Surf*. – 2014. – Vol.12. – №2. P.S1-S31. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2014.02.002>.
187. Budenz, D.L. Glaucoma filtering bleb dysesthesia / D.L. Budenz, K. Hoffman, A. Zacchei // *Am J Ophthalmol*. – 2001. – Vol.131. – №5. P.626–630. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00901-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00901-6).
188. Burstein, N.L. Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate in cat and rabbit corneas / N.L. Burstein // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. – 1980. – Vol.19. – №3. P.308–313.
189. Calonge, M. The treatment of dry eye / M. Calonge // *Surv. Ophthalmol*. – 2001. – Vol.45. P.S227-S239. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(00\)00205-8](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(00)00205-8).
190. Cantor, L.B. Morphologic classification of filtering blebs after glaucoma filtration surgery: The Indiana Bleb Appearance Grading Scale / L.B. Cantor, A. Mantravadi, D. WuDunn [et al.] // *J Glaucoma*. – 2003. – Vol.12. – №3. P.266–271. <https://doi.org/10.1097/00061198-200306000-00015>.
191. Carnevale, C. Confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography imaging of the ocular surface and bleb morphology in medically and surgi-

cally treated glaucoma patients: a review / C. Carnevale, I. Riva, G. Roberti // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2021. – Vol.14. – №6. P.581. <https://doi.org/10.3390/ph14060581>.

192. Cennamo, G. Scanning electron microscopy applied to impression cytology for conjunctival damage from glaucoma therapy / G. Cennamo, R. Forte, Del S. Prete, D. Cardone // *Cornea*. – 2013. – Vol.32. – №9. P.1227–1231. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318299f161>.

193. Cetinkaya, S. The course of dry eye after phacoemulsification surgery / S. Cetinkaya, E. Mestan, N.O. Acir // *BMC Ophthalmol.* – 2015. – Vol.15. P.68. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0058-3>.

194. Chamard, C. Preservative-free versus preserved glaucoma eye drops and occurrence of glaucoma surgery. A retrospective study based on the French national health insurance information system, 2008-2016 / C. Chamard, S. Larrieu, C. Baudouin [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2020. – Vol.98. – №7. P.e876–e881. <https://doi.org/10.1111/aos.14410>.

195. Champeau, E. Effect of ophthalmic preservatives on the ocular surface: conjunctival and corneal uptake and distribution of benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate / F. Holly, D. Lamberts, D. MacKee // *The Preocular tear film in health, disease, and contact lens wear*. Lubbock, TX: Dry Eye Institute, – 1986. P.292–302.

196. Chen, W. Changes in rabbit corneal innervation induced by the topical application of benzalkonium chloride / W. Chen, Z. Zhang, J. Hu // *Cornea*. – 2013. – Vol.32. – №12. P.1599–1606. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3182a8196f>.

197. Chen, W. Corneal alterations induced by topical application of commercial latanoprost, travoprost and bimatoprost in rabbit / W. Chen, N. Dong, C. Huang [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol.9. – №3. P.e89205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089205>.

198. Cho, H.K. Effects of antiglaucoma drugs on the ocular surface in rabbits: a fixed-combination drug versus two concomitant drugs / H.K. Cho, M.H. Park, J.I. Moon // *Jpn J Ophthalmol.* – 2011. – Vol.55. – №6. P.670–675. <https://doi.org/10.1007/s10384-011-0078-3>.

199. Cho, Y.K. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors / Y.K. Cho, M.S. Kim // *Korean J Ophthalmol.* – 2009. – Vol.23. – №2. P.65–73. <https://doi.org/10.3341/kjo.2009.23.2.65>.
200. Chuang, J. Preoperative optimization of ocular surface disease before cataract surgery / J. Chuang, K.C. Shih, T.C. Chan [et al.] // *J Cataract Refract Surg.* – 2017. – Vol.43. – №12. P.1596–1607. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.10.033>.
201. Chung, Y.W. The effect of topical cyclosporine 0.05% on dry eye after cataract surgery / Y.W. Chung, T.H. Oh, S.K. Chung // *Korean J Ophthalmol.* – 2013. – Vol.27. – №3. P.167–171. <https://doi.org/10.3341/kjo.2013.27.3.167>.
202. Ciancaglini, M. Filtering bleb functionality: a clinical, anterior segment optical coherence tomography and in vivo confocal microscopy study / M. Ciancaglini, P. Carpineto, L. Agnifili [et al.] // *J Glaucoma.* – 2008. – Vol.17. – №4. P.308–317. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815c3a19>.
203. Ciancaglini, M. An in vivo confocal microscopy and impression cytology analysis of preserved and unpreserved levobunolol-induced conjunctival changes / M. Ciancaglini, P. Carpineto, L. Agnifili [et al.] // *Eur J Ophthalmol.* – 2008. – Vol.18. – №3. P.400–407. <https://doi.org/10.1177/112067210801800314>.
204. Cochener, B. Prevalence of meibomian gland dysfunction at the time of cataract surgery / B. Cochener, A. Cassan, L. Omiel // *J Cataract Refract Surg.* – 2018. – Vol.44. – №2. P.144–148. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.10.050>.
205. Contreras-Ruiz, L. Modulation of conjunctival goblet cell function by inflammatory cytokines / L. Contreras-Ruiz, A. Ghosh-Mitra, M.A. Shatos [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol.2013. Article ID636812. <https://doi.org/10.1155/2013/636812>.
206. Costagliola, C. Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis / C. Costagliola, A.D. Prete, C. Incorvaia [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2001. – Vol.239. – №11. P.809–814. <https://doi.org/10.1007/s004170100328>.

207. Craig, J.P. TFOS DEWS II Report Executive Summary / J.P. Craig, J.D. Nelson, D.T. Azar [et al.] // *Ocul Surf.* – 2017. – Vol.15. – №4. P.802-812. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>.

208. Cvenkel, B. Symptoms and signs of ocular surface disease related to topical medication in patients with glaucoma / B. Cvenkel, Š. Štunf, I. Srebotnik Kirbiš, M. Strojjan Fležar // *Clin Ophthalmol.* – 2015. – Vol.9. P.625–631. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S81247>.

209. Cvenkel, B. Ocular surface changes induced by topical antiglaucoma monotherapy / B. Cvenkel, A. Ihan // *Ophthalmologica.* – 2002. – Vol.216. – №3. P.175–179. <https://doi.org/10.1159/000059624>.

210. Cvenkel, B. Inflammatory molecules in aqueous humour and on ocular surface and glaucoma surgery outcome / B. Cvenkel, A.N. Kopitar, A. Ihan // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol.2010. Article ID939602. <https://doi.org/10.1155/2010/939602>.

211. Cvenkel, B. Correlation between filtering bleb morphology, expression of inflammatory marker HLA-DR by ocular surface, and outcome of trabeculectomy / B. Cvenkel, A.N. Kopitar, A. Ihan // *J Glaucoma.* – 2013. – Vol.22. – №1. P.15–20. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3182254051>.

212. Dana, R. Comorbidities and prescribed medications in patients with or without dry eye disease: A population-based study / R. Dana, J.L. Bradley, A. Guerin [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 2019. – Vol.198. P.181–192. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.10.001>.

213. Dart, J. Corneal toxicity: the epithelium and stroma in iatrogenic and factitious disease / J. Dart // *Eye (Lond).* – 2003. – Vol.17. – №8. P.886–892. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700576>.

214. Dave, A. Prevalence of diabetes mellitus and hypertension among Indian glaucoma patients and evaluation of systemic therapy / A. Dave, S.J. Bali, R. Sharma [et al.] // *Int Ophthalmol.* – 2013. – Vol.33. – №5. P.527–532. <https://doi.org/10.1007/s10792-013-9737-3>.

215. Dave, V. Effect of in vitro transcorneal approach of aceclofenac eye drops through excised goat, sheep, and buffalo corneas / V. Dave, S. Paliwal, S. Yadav, S.

Sharma // *Sci World J.* – 2015. – Vol.2015. Article ID.14578191. <https://doi.org/10.1155/2015/432376>.

216. Demirel, S. Toxic-inflammatory effects of prostoglandin analogs on the ocular surface / S. Demirel, S. Doganay, I. Gurses, M. Iraz // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2013. – Vol.21. – №1. P.13–18. <https://doi.org/10.3109/09273948.2012.723106>.

217. Denis, P. Unpreserved latanoprost in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. A multicenter, randomized, controlled study / P. Denis, Monoprost French Study Group // *J Fr Ophtalmol.* – 2016. – Vol.39. – №7. P. 622–630. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2016.05.006>.

218. Denoyer, A. Very-high-frequency ultrasound corneal imaging as a new tool for early diagnosis of ocular surface toxicity in rabbits treated with a preserved glaucoma drug / A. Denoyer, F. Ossant, B. Arbeille [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 2008. – Vol.40. – №6. P.298–308. <https://doi.org/10.1159/000134928>.

219. Desbenoit, N. Localisation and quantification of benzalkonium chloride in eye tissue by TOF-SIMS imaging and liquid chromatography mass spectrometry / N. Desbenoit, I. Schmitz-Afonso, C. Baudouin [et al.] // *Anal Bioanal Chem.* – 2013. – Vol.405. – №12. P.4039–4049. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-6811-7>.

220. DI Staso, S. In vivo analysis of prostaglandins-induced ocular surface and periocular adnexa modifications in patients with glaucoma / S. DI Staso, L. Agnifili, S. Cecannecchia [et al.] // *In Vivo.* – 2018. – Vol.32. – №2. P.211-220. <https://doi.org/10.21873/invivo.11227>.

221. Doğan, E. Effects of topical antiglaucomatous medications on central corneal epithelial thickness by anterior segment optical coherence tomography / E. Doğan, B.K. Çakır, N.Ö. Aksoy [et al.] // *Eur J Ophthalmol.* – 2020. – Vol.30. – №6. P.1519-1524. <https://doi.org/10.1177/1120672120901698>.

222. Dreer, L.E. Determinants of medication adherence to topical glaucoma therapy / L.E. Dreer, C. Girkin, S.L. Mansberger // *J Glaucoma.* – 2012. – Vol.21. – №4. P.234–240. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31821dac86>.

223. English, J.T. Identification and profiling of specialized pro-resolving mediators in human tears by lipid mediator metabolomics / J.T. English, P.C. Norris, R.R.

Hodges [et al.] // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 2017. – Vol.117. P.17–27. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.01.004>.

224. Epstein, S.P. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells / S.P. Epstein, D. Chen, P.A. Asbell // J Ocul Pharmacol Ther. – 2009. – Vol.25. – №5. P.415–424. <https://doi.org/10.1089/jop.2008.0140>.

225. Erb, C. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye / C. Erb, U. Gast, D. Schremmer // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2008. – Vol.246. – №11. P.1593–1601. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0881-9>.

226. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition, Savona: PubliComm, 2020. – 169 p.

227. Fakhraie, G. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% (restasis) following glaucoma surgery / G. Fakhraie, J.F. Lopes, G.L. Spaeth [et al.] // Clin Exp Ophthalmol. – 2009. – Vol.37. – №9. P.842–848. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2009.02134.x>.

228. Fechtner, R.D. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications / R.D. Fechtner, D.G. Godfrey, D. Budenz [et al.] // Cornea. – 2010. – Vol.29. – №6. P.618–621. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181c325b2>.

229. Ferrero, A. Dry eye disease in the elderly in a French population-based study (the Montrachet study: Maculopathy, Optic Nerve, nuTRition, neurovAsCular and HEarT diseases): Prevalence and associated factors / A. Ferrero, S. Alassane, C. Biquet [et al.] // Ocul Surf. – 2018. – Vol.16. – №1. P.112–119. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.09.008>.

230. Figus, M. Ocular surface and glaucoma, a mutual relationship. Practical suggestions for classification and management / M. Figus, M. Sacchi, G.C. Rossi [et al.] // Eur J Ophthalmol. – 2023. P.11206721231199157. <https://doi.org/10.1177/11206721231199157>.

231. Fogagnolo, P. The effects of topical coenzyme Q10 and vitamin E D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate after cataract surgery: a clinical and in vivo confocal study / P. Fogagnolo, M. Sacchi, G. Ceresara [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2013. – Vol.229. – №1. P.26–31. <https://doi.org/10.1159/000342196>.

232. Fogagnolo, P. Tear film osmolarity, ocular surface disease and glaucoma: a review / P. Fogagnolo, G. Torregrossa, L. Tranchina [et al.] // *Curr Med Chem*. – 2019. – Vol.26. – №22. P.4241-4252. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190725160621>.

233. Foulks, G.N. Challenges and pitfalls in clinical trials of treatments for dry eye / G.N. Foulks // *Ocul Surf*. – 2003. – Vol.1. – №1. P.20–30. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70004-6](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70004-6).

234. Franca, J.R. Bimatoprost-loaded ocular inserts as sustained release drug delivery systems for glaucoma treatment: In vitro and in vivo evaluation / J.R. Franca, G. Foureaux, L.L. Fuscaldi [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol.9. – №4. P.e95461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095461>.

235. Freeman, P.D. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives / P.D. Freeman, M.Y. Kahook // *Expert Review of Ophthalmology*. – 2009. – Vol.4. – №1. P.59-64. <https://doi.org/10.1586/17469899.4.1.59>.

236. Frezzotti, P. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma / P. Frezzotti, P. Fogagnolo, G. Haka [et al.] // *Acta Ophthalmol*. – 2014. – Vol.92. – №2. P.e133-140. <https://doi.org/10.1111/aos.12261>.

237. Friedlaender, M.H. The dilution of benzalkonium chloride (BAK) in the tear film / M.H. Friedlaender, D. Breshears, B. Amoozgar [et al.] // *Adv Ther*. – 2006. – Vol.23. – №6. P.835-841. <https://doi.org/10.1007/BF02850204>.

238. Fuente-García, C. Changes in ocular surface after withdrawal of anti-glaucoma medications following non-penetrating deep sclerectomy / C. Fuente-García, F.J. Muñoz-Negrete, E. de Dompablo [et al.] // *Indian J Ophthalmol*. – 2022. – Vol.70. – №5. P.1626-1633. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2654_21.

239. Fujishima, H. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution for treatment of dry eye disease / H. Fujishima, M. Fuseya, M. Ogata, D. Murat // *Asia Pac J*

Ophthalmol (Phila). – 2015. – Vol.4. – №1. P.9–13. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000032>.

240. Fukuda, M. The transcorneal penetration of commercial ophthalmic formulations containing timolol maleate in rabbit eyes / M. Fukuda, H. Sasaki // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol.31. – №1. P.57–60. <https://doi.org/10.1089/jop.2014.0015>.

241. Fuwa, M. Advantages of efficacy and safety of fixed-dose tafluprost/timolol combination over fixed-dose latanoprost/timolol combination / M. Fuwa, K. Ueda, T. Akaishi [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11. – №7. P.e0158797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158797>.

242. Gado, A.S. First experience with BAK-free travoprost 0.004% in topical glaucoma medication / A.S. Gado, T.A. Macky // *Clin Ophthalmol.* – 2012. – Vol.6. P.1–4. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S24983>.

243. Garcia-Feijoo, J. A multicenter evaluation of ocular surface disease prevalence in patients with glaucoma / J. Garcia-Feijoo, J.R. Sampaolesi // *Clin Ophthalmol.* – 2012. – Vol.6. P.441–446. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S29158>.

244. Ghosh, S. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication / S. Ghosh, F. O'Hare, E. Lamoureux [et al.] // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2012. – Vol.40. – №7. P.675–681. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2012.02781.x>.

245. Göbbels, M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears / M. Göbbels, M. Spitznas // *Ophthalmology.* – 1992. – Vol.99. – №6. P.873–878. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31879-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31879-2).

246. Goldstein, M.H. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions / M.H. Goldstein, F.Q. Silva, N. Blender [et al.] // *Eye (Lond).* – 2022. – Vol.36. – №2. P.361–368. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01668-x>.

247. González-Mesa, A. Role of tear osmolarity in dry eye symptoms after cataract surgery / A. González-Mesa, J.P. Moreno-Arrones, D. Ferrari, M.A. Teus // *Am J Ophthalmol.* – 2016. – Vol.170. P.128–132. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.08.002>.

248. Guenoun, J.M. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells // J.M.

Guenoun, C. Baudouin, P. Rat [et al.] / *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2005. – Vol.46. – №7. P.2444-2450. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1331>.

249. Guglielminetti, E. HLA-DR expression in conjunctival cells after latanoprost / E. Guglielminetti, S. Barabino, M. Monaco [et al.] // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2002. – Vol.18. – №1. P.1–9. <https://doi.org/10.1089/108076802317233162>.

250. Gulati, A. Chemokine receptor CCR5 expression in conjunctival epithelium of patients with dry eye syndrome / A. Gulati, M. Sacchetti, S. Bonini, R. Dana // *Arch Ophthalmol.* – 2006. – Vol.124. – №5. P.710–716. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.5.710>.

251. Gupta, P.K. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation / P.K. Gupta, O.J. Drinkwater, K.W. Van Dusen [et al.] // *J Cataract Refract Surg.* – 2018. – Vol.44. – №9. P.1090-1096. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.06.026>.

252. Ha, J.Y. Effects of preservative on the Meibomian gland in glaucoma patients treated with prostaglandin analogues / J.Y. Ha, M.S. Sung, S.W. Park // *Chonnam Med J.* – 2019. – Vol.55. – №3. P.156–162. <https://doi.org/10.4068/cmj.2019.55.3.156>.

253. Hamard, P. In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells / P. Hamard, C. Blondin, C. Debbasch [et al.] // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2003. – Vol.241. – №12. P.1037–1043. <https://doi.org/10.1007/s00417-003-0777-7>.

254. Han, K.E. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction after cataract surgery / K.E. Han, S.C. Yoon, J.M. Ahn [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 2014. – Vol.157. – №6. P.1144–1150. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.02.036>.

255. Han, X. Effect of brimonidine, an α_2 adrenergic agonist, on human meibomian gland epithelial cells / X. Han, Y. Liu, W.R. Kam, D.A. Sullivan // *Exp Eye Res.* – 2018. – Vol.170. P.20–28. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.02.009>.

256. He, J. Mapping the entire human corneal nerve architecture / J. He, N.G. Bazan, H.E. Bazan // *Exp Eye Res.* – 2010. – Vol.91. – №4. P.513–523. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.07.007>.

257. Helin, M. Conjunctival inflammatory cells and their predictive role for

deep sclerectomy in primary open- angle glaucoma and exfoliation glaucoma / M. Helin, S. Rönkkö, T. Puustjärvi [et al.] // *J Glaucoma*. – 2011. – Vol.20. – №3. P.172–178. [https://doi.org/ 10.1097/IJG.0b013e3181d9ccb0](https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181d9ccb0).

258. Hennessy, A.L. Videotaped evaluation of eyedrop instillation in glaucoma patients with visual impairment or moderate to severe visual field loss / A.L. Hennessy, J. Katz, D. Covert [et al.] // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol.117. – №12. P.2345–2352. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.03.040>.

259. Herreras, J.M. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug / J.M. Herreras, J.C. Pastor, M. Calonge, V.M. Asensio // *Ophthalmology*. – 1992. – Vol.99. – №7. P.1082–1088. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31847-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31847-0).

260. Heuer, D.K. Which is better? One or two? A randomized clinical trial of single-plate versus double-plate Molteno implantation for glaucomas in aphakia and pseudophakia / D.K. Heuer, M.A. Lloyd, D.A. Abrams [et al.] // *Ophthalmology*. – 1992. – Vol.99. – № 10. P.1512–1519. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31772-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31772-5).

261. Hoeh, H. Early postoperative safety and surgical outcomes after implantation of a suprachoroidal micro-stent for the treatment of open-angle glaucoma concomitant with cataract surgery / H. Hoeh, I.I. Ahmed, S. Grisanti [et al.] // *J Cataract Refract Surg*. – 2013. – Vol.39. – №3. P.431–437. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.10.040>.

262. Holló, G. Referral for first glaucoma surgery in Europe, the ReF-GS study / G. Holló, D. Schmidl, A. Hommer // *Eur J Ophthalmol*. – 2019. – Vol.29. – №4. P.406–416. <https://doi.org/10.1177/1120672118791937>.

263. Hommer, A. Effect of changing from preserved prostaglandins to preservative-free tafluprost in patients with glaucoma on tear film thickness. / A. Hommer, D. Schmidl, M. Kromus [et al.] // *Eur J Ophthalmol*. – 2018. – Vol.28. – №4. P.385-392. <https://doi.org/10.1177/1120672117753703>.

264. Honda, N. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 on the ocular surface / N. Honda, T. Miyai, R. Nejima [et al.] // *Arch Ophthalmol*. – 2010. – Vol.128. – №4. P.466–471. [https://doi.org/ 10.1001/archophthalmol.2010.40](https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.40).

265. Hong, J. Allergy to ophthalmic preservatives / J. Hong, L. Bielory // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2009. – Vol.9. – №5. P.447–453. [https://doi.org/ 10.1097/aci.0b013e3283306990](https://doi.org/10.1097/aci.0b013e3283306990).
266. Huang, J.F. Evaluations of tear protein markers in dry eye disease: repeatability of measurement and correlation with disease / J.F. Huang, Y. Zhang, K.D. Rittenhouse [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol.53. – №8. P.4556–4564. [https://doi.org/ 10.1167/iovs.11-9054](https://doi.org/10.1167/iovs.11-9054).
267. Hutchinson, A.K. Clinicopathologic features of excised mitomycin filtering blebs / A.K. Hutchinson, H.E. Grossniklaus, R.H. Brown [et al.] // *Arch Ophthalmol.* – 1994. – Vol.112. – №1. P.74–79. <https://doi.org/10.1001/archophth.1994.01090130084023>.
268. Hwang, H.B. Phototoxic effects of an operating microscope on the ocular surface and tear film / H.B. Hwang, H.S. Kim // *Cornea.* – 2014. – Vol.33. – №1. P.82–90. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000001>.
269. Iester, M. Beta-Blocker Study Group. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers / M. Iester, S. Telani, P. Frezzotti [et al.] // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol.30. – №6. P.476–481. <https://doi.org/10.1089/jop.2013.0216>.
270. Inoue, K. Ocular factors relevant to antiglaucomatous eyedrop-related keratoepitheliopathy / K. Inoue, K. Okugawa, S. Kato [et al.] // *J Glaucoma.* – 2003. – Vol.12. – №6. P.480–485. [https://doi.org/ 10.1097/00061198-200312000-00007](https://doi.org/10.1097/00061198-200312000-00007).
271. Ipek, T. Dry eye following cataract surgery: The effect of light exposure using an in vitro model / T. Ipek, M.P. Hanga, A. Hartwig [et al.] // *Cont Lens Anterior Eye.* – 2018. – Vol.41. – №1. P.128–131. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2017.11.003>.
272. Ishibashi, T. Comparison of the effects of topical levobunolol and timolol solution on the human ocular surface / T. Ishibashi, N. Yokoi, S. Kinoshita // *Cornea.* – 2003. – Vol.22. – №8. P.709–715. <https://doi.org/10.1097/00003226-200311000-00001>.
273. Ito, T. Effects of antiglaucoma drops on MMP and TIMP balance in conjunctival and subconjunctival tissue / T. Ito, H. Ohguro, K. Mamiya [et al.] // *Invest*

Ophthalmol Vis Sci. – 2006. – Vol.47. – №3. P.823–830. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0902>.

274. Iyer, J.V. Ocular lubricant use in medically and surgically treated glaucoma: a retrospective longitudinal analysis / J.V. Iyer, Y. Zhao, F.P.M. Lim [et al.] // Clin Ophthalmol. – 2017. – Vol.11. P.1191–1196. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S134570>.

275. Jabbari, A. 2-Prenylated m-dimethoxybenzenes as potent inhibitors of 15-lipo-oxygenase: inhibitory mechanism and SAR studies / A. Jabbari, H. Sadeghian, A. Salimi [et al.] // Chem Biol Drug Des. – 2016. – Vol.88. – №3. P.460–469. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12779>.

276. Jaenen, N. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications / N. Jaenen, C. Baudouin, P. Pouliquen [et al.] // Eur J Ophthalmol. – 2007. – Vol.17. – №3. P.341–349. <https://doi.org/10.1177/112067210701700311>.

277. Januleviciene, I. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma / I. Januleviciene, I. Derkac, L. Grybauskiene [et al.] // Clin Ophthalmol. – 2012. – Vol.6. P.103–109. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S28104>.

278. Janz, N.K. The collaborative initial glaucoma treatment study: Interim quality of life findings after initial medical or surgical treatment of glaucoma / N.K. Janz, P.A. Wren, P.R. Lichter // Ophthalmology. – 2001. – Vol.108. – №11. P.1954–1965. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00874-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00874-0).

279. Jappe, U. Allergic contact dermatitis due to beta-blockers in eye drops: a retrospective analysis of multicentre surveillance data 1993–2004 / U. Jappe, W. Uter, C.A. Menezes de Padua [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2006. – Vol.86. – №6. P.509–514. <https://doi.org/10.2340/00015555-0162>.

280. Jee, D. Comparison of treatment with preservative-free versus preserved sodium hyaluronate 0.1% and fluorometholone 0.1% eyedrops after cataract surgery in patients with preexisting dry-eye syndrome // D. Jee, M. Park, H.J. Lee [et al.] / J Cataract Refract Surg. – 2015. – Vol.41. – №4. P.756–763. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.11.034>.

281. Jeon, S. Ocular surface changes after lateral rectus muscle recession / S. Jeon, S.H. Park, J.S. Choi, S.Y. Shin // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. – 2011. – Vol.42. – №5. P.428–433. <https://doi.org/10.3928/15428877-20110630-02>.
282. Ji, H. Dry eye disease in patients with functioning filtering blebs after trabeculectomy / H. Ji, Y. Zhu, Y. Zhang [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol.11. – №3. P.e0152696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152696>.
283. Ji, H. The Effect of dry eye disease on scar formation in rabbit glaucoma filtration surgery / H. Ji, Y. Zhu, Y. Zhang [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol.18. – №6. P.1150. <https://doi.org/10.3390/ijms18061150>.
284. Jiang, D. Transient tear film dysfunction after cataract surgery in diabetic patients / D. Jiang, X. Xiao, T. Fu [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol.11. – №1. P.e0146752. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146752>.
285. Jie, Y. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study / Y. Jie, L. Xu, Y.Y. Wu, J.B. Jonas // *Eye (Lond)*. – 2009. – Vol.23. – №3. P.688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6703101>.
286. Johnson, D.H. The effect of long-term medical therapy on the outcome of filtration surgery / D.H. Johnson, K. Yoshikawa, R.F. Brubaker, D.O. Hodge // *Am J Ophthalmol*. – 1994. – Vol.117. – №2. P.139–148. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)73068-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)73068-5).
287. Johnson, M.E. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index / M.E. Johnson, P.J. Murphy // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2007. – Vol.48. – №10. P.4451–4458. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1253>.
288. Johnson, M.E. The association between symptoms of discomfort and signs in dry eye / M.E. Johnson // *Ocul Surf*. – 2009. – Vol.7. – №4. P.199–211. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70187-8](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70187-8).
289. Jones, J.P. Characterization of glaucoma medication adherence in Kaiser Permanente Southern California / J.P. Jones, D.S. Fong, E.N. Fang [et al.] // *J Glaucoma*. – 2016. – Vol.25. – №1. P.22–26. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000205>.
290. Julio, G. Effects of tear hyperosmolarity on conjunctival cells in mild to moderate dry eye / G. Julio, S. Lluch, P. Pujol, M.D. Merindano // *Ophthalmic Physiol*

Opt. – 2012. – Vol.32. – №4. P.317–323. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2012.00915.x>.

291. Kahook, M.Y. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops / M.Y. Kahook, R. Noecker // *Adv Ther.* – 2008. – Vol.25. – №8. P.743–751. <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0078-y>.

292. Kalouda, P. Achievements and limits of current medical therapy of glaucoma / P. Kalouda, C. Keskini, E. Anastasopoulos, F. Topouzis // *Dev Ophthalmol.* – 2017. – Vol.59. P.1–14. <https://doi.org/10.1159/000458482>.

293. Kamath, A.P. Ocular surface changes in primary open angle glaucoma with long term topical anti glaucoma medication / A.P. Kamath, S. Satyanarayana, F. Rodrigues // *Med J Armed Forces India.* – 2007. – Vol.63. – №4. P.341–345. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(07\)80011-6](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(07)80011-6).

294. Kanamoto, T. Comparison of the toxicity profile of benzalkonium chloride-preserved tafluprost and sofzia-preserved travoprost applied to the ocular surface / T. Kanamoto, Y. Kiuchi, M. Tanito [et al.] // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol.31. – №3. P.156–164. <https://doi.org/10.1089/jop.2014.0104>.

295. Karampatakis, V. Comparison between normal values of 2- and 5-minute Schirmer test without anesthesia / V. Karampatakis, A. Karamitsos, A. Skriapa, G. Pasiadis // *Cornea.* – 2010. – Vol.29. – №5. P.497–501. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181c2964c>.

296. Kasetsuwan, N. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery / N. Kasetsuwan, V. Satitpitakul, T. Changul, S. Jariyakosol // *PLoS One.* – 2013. – Vol.8. – №11. P.e78657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078657>.

297. Kashiwagi, K. Reduction in ocular hypotensive eyedrops by ab interno trabeculotomy improves not only ocular surface condition but also quality of vision / K. Kashiwagi, M. Matsubara // *J Ophthalmol.* – 2018. – Vol.2018. Article ID8165476. <https://doi.org/10.1155/2018/8165476>.

298. Kaštelan, S. How ocular surface disease impacts the glaucoma treatment outcome / S. Kaštelan, M. Tomić, K. Metež Soldo, J. Salopek-Rabatić // *Biomed Res Int.* – 2013. – Vol.2013. Article ID696328. <https://doi.org/10.1155/2013/696328>.

299. Katz, L.J. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. Brimonidine Study Group / L.J. Katz // *Am J Ophthalmol.* – 1999. – Vol.127. – №1. P.20–26. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00286-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00286-4).
300. Kaur, I.P. Ocular preservatives: Associated risks and newer options / I.P. Kaur, S. Lal, C. Rana // *Cutan Ocul Toxicol.* – 2009. – Vol.28. – №3. P.93–103. <https://doi.org/10.1080/15569520902995834>.
301. Kawashima, M. Systemic health and Dry Eye / M. Kawashima // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2018. – Vol.59. – №14. P.DES 138–DES142. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23765>.
302. Kawashima, M. Association of systemic comorbidities with Dry Eye Disease / M. Kawashima, M. Yamada, C. Shigeyasu [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol.9. – №7. P.2040. <https://doi.org/10.3390/jcm9072040>.
303. Kestelyn, P.A. Switch from BAK-preserved to preservative-free latanoprost decreases anterior chamber flare in POAG patients / P.A. Kestelyn, P.G. Kestelyn, D. De Bacquer, A.M. Stevens // *Int Ophthalmol.* – 2019. – Vol.39. – №1. P.105-109. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0792-z>.
304. Khanal, S. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification / S. Khanal, A. Tomlinson, L. Esakowitz [et al.] // *Ophthalmic Physiol Opt.* – 2008. – Vol.28. – №2. P.127–134. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2008.00539.x>.
305. Kim, C.Y. Treatment patterns and medication adherence of patients with glaucoma in South Korea / C.Y. Kim, K.H. Park, J. Ahn [et al.] // *Brit J Ophthalmol.* – 2017. – Vol.101. – №6. P.801–807. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308505>.
306. Kim, E.J. In vitro effects of preservative-free and preserved prostaglandin analogs on primary cultured human conjunctival fibroblast cells / E.J. Kim, Y.H. Kim, S.H. Kang [et al.] // *Korean J Ophthalmol.* – 2013. – Vol.27. – №6. P.446-53. <https://doi.org/10.3341/kjo.2013.27.6.446>.

307. Kim, J.R. Effects of benzalkonium chloride on the ocular surface of the rabbit / J.R. Kim, T.H. Oh, H.S. Kim // *Jpn J Ophthalmol.* – 2011. – Vol.55. – №3. P.283– 293. <https://doi.org/10.1007/s10384-011-0008-4>.
308. Kim, J.S. Assessment of the tear film lipid layer thickness after cataract surgery / J.S. Kim, H. Lee, S. Choi [et al.] // *Semin Ophthalmol.* – 2018. – Vol.33. – №2. P.231–236. <https://doi.org/10.1080/08820538.2016.1208764>.
309. Kim, M.S. Microbial contamination of multiply used preservative-free artificial tears packed in reclosable containers / M.S. Kim, C.Y. Choi, J.M. Kim [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2008. – Vol.92. – №11. P.1518-1521. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.144469>.
310. Kim, Y.H. Comparison of the efficacy of fluorometholone with and without benzalkonium chloride in ocular surface disease / Y.H. Kim, J.C. Jung, S.Y. Jung [et al.] // *Cornea.* – 2016. – Vol.35. – №2. P.234–242. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000695>.
311. King, A.J. TAGS Study Group. Primary trabeculectomy for advanced glaucoma: pragmatic multicentre randomised controlled trial (TAGS) / A.J. King, J. Hudson, G. Fernie [et al.] // *BMJ.* – 2021. – Vol.373. Article IDn1014. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1014>.
312. King-Smith, P.E. Mechanisms, imaging and structure of tear film breakup / P.E. King-Smith, C.G. Begley, R.J. Braun // *Ocul Surf.* – 2018. – Vol.16. – №1. P.4–30. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.09.007>.
313. Klink, T. Interobserver variability of the Wurzburg bleb classification score / T. Klink, S. Schrey, U. Elsesser [et al.] // *Ophthalmologica.* – 2008. – Vol. 222. – №6. P.408–413. <https://doi.org/10.1159/000161555>.
314. Kohlhaas, M. Corneal sensation after cataract and refractive surgery / M. Kohlhaas // *J Cataract Refract Surg.* – 1998. – Vol.24. – №10. P.1399–1409. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(98\)80237-x](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(98)80237-x).
315. Kohli, P. Changes in ocular surface status after phacoemulsification in patients with senile cataract / P. Kohli, S.K. Arya, A. Raj, U. Handa // *Int Ophthalmol.* – 2019. – Vol.39. – №6. P.1345–1353. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0953-8>.

316. Kolko, M. Impact of glaucoma medications on the ocular surface and how ocular surface disease can influence glaucoma treatment / M. Kolko, G. Gazzard, C. Baudouin [et al.] // *The Ocular Surface*. – 2023. P.456–468.

317. Konowal, A. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide / A. Konowal, J.C. Morrison, S.V. Brown [et al.] // *Am J Ophthalmol*. – 1999. – Vol.127. – №4. P.403-406. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00438-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00438-3).

318. Konstas, A.G. 24-Hour efficacy and ocular surface health with preservative-free tafluprost alone and in conjunction with preservative-free dorzolamide/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients insufficiently controlled with preserved latanoprost monotherapy / A.G. Konstas, K.G. Boboridis, P. Kapis // *Adv Ther*. – 2017. – Vol.34. – №1. P.221–235. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0448-9>.

319. Kroll, D.M. Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma / D.M. Kroll, J.S. Schuman // *Am J Ophthalmol*. – 2002. – Vol.133. – №3. P.401-403. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01360-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01360-5).

320. Kumaran, A. Longitudinal changes in bleb height, vascularity, and conjunctival microcysts after trabeculectomy / A. Kumaran, R. Husain, H.M. Htoon, T. Aung // *J Glaucoma*. – 2018. – Vol.27. – №7. P.578–584. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000967>.

321. Kuppens, E.V. Basal tear turnover and topical timolol in glaucoma patients and healthy controls by fluorophotometry / E.V. Kuppens, T.R. Stolwijk, de R.J. Keizer, J.A. van Best // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 1992. – Vol.33. – №12. P.3442–3448.

322. Kuppens, E.V. Decreased basal tear turnover in patients with untreated primary open-angle glaucoma / E.V. Kuppens, J.A. van Best, C.C. Sterk, R.J.de Keizer // *Am J Ophthalmol*. – 1995. – Vol.120. – №1. P.41–46. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)73757-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)73757-2).

323. Labbé, A. In vivo confocal microscopy study of blebs after filtering surgery / A. Labbé, B. Dupas, P. Hamard, C. Baudouin // *Ophthalmology*. – 2005. – Vol.112. – №11. P.1979–1986. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.05.021>.

324. Labbé, A. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension / A. Labbé, O. Terry, E. Brasnu [et al.] // *Cornea*. – 2012. – Vol.31. – №9. P.994–999. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31823f8cb6>.

325. Lajmi, H. Risk factors for ocular surface disease in tunisian users of preserved antiglaucomatous eye drops / H. Lajmi, W. Hmaied, B.B. Achour, A. Zahaf // *J Curr Ophthalmol*. – 2021. – Vol.33. – №2. P.128–135. https://doi.org/10.4103/ JOCO. JOCO_226_20.

326. Lama, P. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery / P. Lama, R.D. Fechtner // *Surv Ophthalmol*. – 2003. – Vol.48. – №3. P.314–346. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(03\)00038-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(03)00038-9).

327. Landers, J. A twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes / J. Landers, K. Martin, N. Sarkies [et al.] // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol.119. – №4. P.694–702. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.043>.

328. Lavin, M.J. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy / M.J. Lavin, R.P. Wormald, C.S. Migdal, R.A. Hitchings // *Arch Ophthalmol*. – 1990. – Vol.108. – №11. P.1543–1548. <https://doi.org/10.1001/archopht.1990.01070130045027>.

329. Lee, E.B. Haplotype association of IL-8 gene with Behcet's disease / E.B. Lee, J.Y. Kim, J. Zhao [et al.] // *Tissue Antigens*. – 2007. – Vol.69. – №2. P.128–132. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2006.00736.x>.

330. Lee, S. Comparative cross-sectional analysis of the effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface / S. Lee, M.K. Kim, H.J. Choi [et al.] // *Adv Ther*. – 2013. – Vol.30. – №4. P.420–429. <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0021-8>.

331. Lee, S.M. Effect of topical glaucoma medication on tear lipid layer thickness in patients with unilateral glaucoma / S.M. Lee, J.E. Lee, S.I. Kim [et al.] // *Indian J Ophthalmol*. – 2019. – Vol.67. – №8. P.1297–1302. https://doi.org/10.4103/ijo. IJO_2100_18.

332. Lee, S.Y. Tear lipid layer thickness change and topical anti-glaucoma medication use / S.Y. Lee, H. Lee, H.W. Bae [et al.] // *Optom Vis Sci*. – 2016. – Vol.93. – №10. P.1210–1217. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000943>.

333. Lee, S.Y. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolarity / S.Y. Lee, T.T. Wong, J. Chua [et al.] // *Eye (Lond.)*. – 2013. – Vol.27. – №10. P.1142–1150. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.144>.

334. Lee, W.W. Diplopia and symblepharon following Mueller's muscle conjunctival resection in patients on long-term multiple antiglaucoma medications / W.W. Lee, D. Portaliou, M.S. Sayed, S. Kankariya // *Ophthal Plast Reconstr Surg.* – 2017. – Vol.33. – №3. P.S79-S82. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000760>.

335. Lemp, M.A. The precorneal tear film. I. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface / M.A. Lemp, F.J. Holly, S. Iwata, C.H. Dohlman // *Arch Ophthalmol.* – 1970. – Vol.83. – №1. P.89–94. <https://doi.org/10.1001/archopht.1970.00990030091017>.

336. Lemp, M.A. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease / M.A. Lemp, A.J. Bron, C. Baudouin [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 2011. – Vol.151. – №5. P.792–798e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.10.032>.

337. Lemp, M.A. Factors affecting tear film breakup in normal eyes / M.A. Lemp, J.R. Hamill // *Arch Ophthalmol.* – 1973. – Vol.89. – №2. P.103–105. <https://doi.org/10.1001/archopht.1973.01000040105007>.

338. Leung, E.W. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients / E.W. Leung, F.A. Medeiros, R.N. Weinreb // *J Glaucoma.* – 2008. – Vol.17. – №5. P.350–355. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815c5f4f>.

339. Li, C. Research on the stability of a rabbit dry eye model induced by topical application of the preservative benzalkonium chloride / C. Li, Y. Song, S. Luan [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7. – №3. P.e33688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033688>.

340. Li, C. Development and long-term evaluation of ocular surface conditions using ovariectomized cynomolgus monkey / C. Li, X. Zhang, Y. Wang, M. Li // *Eye Contact Lens.* – 2019. – Vol.45. – №4. P.246–253. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000563>.

341. Li, D.Q. Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells / D.Q. Li, B.L. Lokeshwar, A. Solomon [et al.] // *Exp Eye Res.* – 2001. – Vol.73. – №4. P.449-459. <https://doi.org/10.1006/exer.2001.1054>.
342. Li, D.Q. Regulated expression of collagenases MMP-1, -8, and -13 and stromelysins MMP-3, -10, and -11 by human corneal epithelial cells // D.Q. Li, T.Y. Shang, H.S. Kim [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2003. – Vol.44. – №7. P.2928-2936. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0874>.
343. Li, L.X. [The impact of trabeculectomy on ocular surface] / L.X. Li, W. Liu, J. Ji // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* – 2013. – Vol.49. – №2. P.185–188.
344. Li, Q. Ocular surface changes after strabismus surgery with different incisions / Q. Li, T. Fu, J. Yang [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2015. – Vol.253. – №3. P.431–438. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2882-1>.
345. Li, X.-M. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery / X.-M. Li, L. Hu, J. Hu, W. Wang // *Cornea.* – 2007. – Vol.26. P.S.16–S20. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31812f67ca>.
346. Liang, H. [Activation of TH1/TH2 pathways detected through the expression of CCR4 and CCR5 on the ocular surface of glaucomatous patients treated over the long term] / H. Liang, C. Baudouin, P. Hamard [et al.] // *J Fr Ophtalmol.* – 2006. – Vol.29. – №2. P.121–126. [https://doi.org/10.1016/S0181-5512\(06\)73759-7](https://doi.org/10.1016/S0181-5512(06)73759-7).
347. Liang, H. Conjunctival and corneal reactions in rabbits following short- and repeated exposure to preservative-free tafluprost, commercially available latanoprost and 0.02% benzalkonium chloride / H. Liang, C. Baudouin, A. Pauly, F. Brignole-Baudouin // *Br J Ophthalmol.* – 2008. – Vol.92. – №9. P.1275–1282. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.138768>.
348. Liang, H. Comparison of the ocular tolerability of a latanoprost cationic emulsion versus conventional formulations of prostaglandins: an in vivo toxicity assay / H. Liang, C. Baudouin, M.O. Faure // *Mol Vis.* – 2009. – Vol.15. P.1690–1699.
349. Liang, H. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal

epithelium system / H. Liang, A. Pauly, L. Riancho // *Br J Ophthalmol.* – 2011. – Vol.95. – №6. P.869–875. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.189449>.

350. Liang, H. Reduced in vivo ocular surface toxicity with polyquad-preserved travoprost versus benzalkonium-preserved travoprost or latanoprost ophthalmic solutions / H. Liang, F. Brignole-Baudouin, L. Riancho, C. Baudouin // *Ophthalmic Res.* – 2012. – Vol.48. – №2. P.89–101. <https://doi.org/10.1159/000335984>.

351. Liang, H. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) reactions to antiglaucoma prostaglandins with or without BAK-preservative in rabbit acute toxicity study / H. Liang, C. Baudouin, A. Labbe [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7. – №3. P.e33913. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033913>.

352. Liang, H. In vitro corneal and conjunctival wound-healing assays as a tool for antiglaucoma prostaglandin formulation characterization / H. Liang, C. Baudouin, P. Daull [et al.] // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2022. – Vol.27. – №5. P.147. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2705147>.

353. Lin, Z. A mouse dry eye model induced by topical administration of benzalkonium chloride / Z. Lin, X. Liu, T. Zhou [et al.] // *Mol Vis.* – 2011. – Vol.17. P. 257–264.

354. Lloyd, M.A. Clinical experience with the single-plate Molteno implant in complicated glaucomas. Update of a pilot study / M.A. Lloyd, T. Sedlak, D.K. Heuer [et al.] // *Ophthalmology.* – 1992. – Vol.99. – №5. P.679–687. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31910-4](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31910-4).

355. Longstaff, S. Glaucoma triple procedures: efficacy of intraocular pressure control and visual outcome / S. Longstaff, R.P. Wormald, A. Mazover, R.A. Hitchings // *Ophthalmic Surg.* – 1990. – Vol.21. – №11. P.786-793.

356. Lu, Q. Dry eye and phacoemulsification cataract surgery: a systematic review and meta-analysis / Q. Lu, Y. Lu, X. Zhu // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol.8. P.649030. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.649030>.

357. Luo, L. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface / L. Luo, D.Q. Li, A. Doshi [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2004. – Vol.45. – №12.

P.4293–4301. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1145>.

358. Maeda, M. Evaluation of trabectome in open- angle glaucoma / M. Maeda, M. Watanabe, K. Ichikawa // *J Glaucoma*. – 2013. – Vol.22. – №3. P.205–208. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3182311b92>.

359. Malvitte, L. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs / L. Malvitte, T. Montange, A. Vejux [et al.] // *Brit J Ophthalmol*. – 2007. – Vol.91. – №1. P.29–32. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.101485>.

360. Manni, G. Interleukin-1beta tear concentration in glaucomatous and ocular hypertensive patients treated with preservative-free nonselective beta-blockers / G. Manni, M. Centofanti, F. Oddone [et al.] // *Am J Ophthalmol*. – 2005. – Vol.139. – №1. P.72–77. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.08.028>.

361. Mantelli, F. Ocular surface damage by ophthalmic compounds / F. Mantelli, L. Tranchina, A. Lambiase, S. Bonini // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2011. – Vol.11. – №5. P.464–470. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834a95c9>.

362. Martone, G. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology / G. Martone, P. Frezzotti, G.M. Tosi [et al.] // *Am J Ophthalmol*. – 2009. – Vol.147. – №4. P.725–735. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.10.019>.

363. Masoumpour, M.B. Current and future techniques in wound healing modulation after glaucoma filtering surgeries / M.B. Masoumpour, M.H. Nowroozadeh, M.R. Razeghinejad // *Open Ophthalmol J*. – 2016. – Vol.10. P.68-85. <https://doi.org/10.2174/1874364101610010068>.

364. Massingale, M.L. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients / M.L. Massingale, X. Li, M. Vallabhajosyula // *Cornea*. – 2009. – Vol.28. – №9. P.1023–1027. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181a16578>.

365. Mastropasqua, L. Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study / L. Mastropasqua, L. Agnifili, V. Fasanella [et al.] // *Acta Ophthalmol*. – 2013. – Vol.91. – №5. P.e397-405. <https://doi.org/10.1111/aos.12131>.

366. Mastropasqua, L. In vivo laser scanning confocal microscopy of the ocular surface in glaucoma / L. Mastropasqua, L. Agnifili, R. Mastropasqua [et al.] // *Microsc Microanal.* – 2014. – Vol.20. – №3. P.879–894. <https://doi.org/10.1017/S1431927614000324>.
367. Mastropasqua, L. Topical steroids and glaucoma filtration surgery outcomes: an in vivo confocal study of the conjunctiva / L. Mastropasqua, L. Brescia, F. D'Arcangelo [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol.11. – №14. P.3959. <https://doi.org/10.3390/jcm11143959>.
368. Mastropasqua, R. Structural and molecular tear film changes in glaucoma / R. Mastropasqua, L. Agnifili, L. Mastropasqua // *Curr Med Chem.* – 2018. – Vol.26. – №22. P.4225–4240. <https://doi.org/10.2174/092986732566618100915312>.
369. Mengher, L.S.B. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability / L.S.B. Mengher, A.J. Bron, S.R. Tonge, D.J. Gilbert // *Curr Eye Res.* – 1985. – Vol.4. – №1. P.9–12. <https://doi.org/10.3109/02713688508999961>.
370. Messmer, E.M. [Preservatives in ophthalmology] / E.M. Messmer // *Ophthalmologie.* – 2012. – Vol.109. – №11. P.1064–1070. <https://doi.org/10.1007/s00347-012-2638-4>.
371. Mikalauskiene, L. Ocular surface changes associated with ophthalmic surgery / L. Mikalauskiene, A. Grzybowski, R. Zemaitiene // *J Clin Med.* – 2021. – Vol.10. – №8. P.1642. <https://doi.org/10.3390/jcm10081642>.
372. Millán, A. Incidence and risk factors of dry eye in a Spanish adult population: 11-year follow-up from the Salnes Eye Study / A. Millán, E. Viso, F. Gude [et al.] // *Cornea.* – 2018. – Vol.37. – №12. P.1527–1534. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001713>.
373. Millodot, M. The influence of age on the sensitivity of the cornea / M. Millodot // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1977. – Vol.16. – №3. P.240–242.
374. Minckler, D.S. Clinical experience with the single-plate Molteno implant in complicated glaucoma / D.S. Minckler, D.K. Heuer, B. Hasty [et al.] // *Ophthalmology.* – 1988. – Vol.95. – №9. P.1181–1188. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(88\)33029-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(88)33029-0).
375. Minckler, D.S. Clinical experience with the single-plate Molteno implant in

complicated glaucomas / D.S. Minckler, D.K. Heuer, B. Hasty [et al.] // *Ophthalmology*. – 1988. – Vol.95. – №9. P.1181-1188. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(88\)33029-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(88)33029-0).

376. Misiuk-Hojlo, M. The RELIEF study: Tolerability and efficacy of preservative-free latanoprost in the treatment of glaucoma or ocular hypertension / M. Misiuk-Hojlo, M. Pomorska, M. Mulak [et al.] // *Eur J Ophthalmol*. – 2019. – Vol.29. – №2. P.210–215. <https://doi.org/10.1177/1120672118785280>.

377. Mocan, M.C. The association of chronic topical prostaglandin analog use with meibomian gland dysfunction / M.C. Mocan, E. Uzunosmanoglu, S. Kocabeyoglu [et al.] // *J Glaucoma*. – 2016. – Vol.25. – №9. P.770–774. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000495>.

378. Mohammed, I. Profiling ocular surface responses to preserved and non-preserved topical glaucoma medications: A 2-year randomized evaluation study / I. Mohammed, B. Kulkarni, L.A. Faraj [et al.] // *Clin Exp Ophthalmol*. – 2020. – Vol.48. – №7. P.973–982. <https://doi.org/10.1111/ceo.13814>.

379. Mooi, J.K. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability / J.K. Mooi, M.T. Wang, J. Lim [et al.] // *Cont Lens Anterior Eye*. – 2017. – Vol.40. – №3. P.170–174. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2017.01.004>.

380. Morita, K. In vivo confocal microscopy and ultrasound biomicroscopy study of filtering blebs after trabeculectomy: limbus-based versus fornix-based conjunctival flaps / K. Morita, Y. Gao, Y. Saito [et al.] // *J Glaucoma*. – 2012. – Vol.21. – №6. P.383–391. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3182120a08>.

381. Murphy, P.J. Noninvasive assessment of corneal sensitivity in young and elderly diabetic and nondiabetic subjects / P.J. Murphy, S. Patel, N. Kong [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2004. – Vol.45. – №6. P.1737–1742. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0689>.

382. Musch, D.C. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. / D.C. Musch, P.R.

Lichter, K.E. Guire, C.L. Standardi // *Ophthalmology*. – 1999. – 106. – №4. P.653-662. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)90147-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)90147-1).

383. Nam, M. Changes in corneal epithelial thickness induced by topical antiglaucoma medications / M. Nam, S.W. Kim // *J Clin Med*. – 2021. – Vol.10. – №16. P.3464. <https://doi.org/10.3390/jcm10163464>.

384. Narayanan, S. Interleukin-1 receptor-1– deficient mice show attenuated production of ocular surface inflammatory cytokines in experimental dry eye / S. Narayanan, R. Corrales, W. Farley [et al.] // *Cornea*. – 2008. – Vol.27. – №7. P. 811–817. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31816bf46c>.

385. Narayanan, S. The effect of interleukin-1 on cytokine gene expression by human corneal epithelial cells / S. Narayanan, A. Glasser, Y.-S. Hu, A.M. McDermott // *Exp Eye Res*. – 2005. – Vol.80. – №2. P.175–183. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.08.027>.

386. Nenciu, A. Structural and immunohistochemical changes of conjunctiva induced by topical glaucoma medication / A. Nenciu, C. Stefan, C. Ardelean // *Oftalmologia*. – 2004. – Vol.48. – №1. P.35–42.

387. Neves Mendes, C.R. Ocular surface changes in eyes with glaucoma filtering blebs / C.R. Neves Mendes, R.Y. Hida, N. Kasahara // *Curr Eye Res*. – 2012. – Vol.37. – №4. P.309–311. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.635400>.

388. Nguyen, K.D. Effect of steroids and nonsteroidal antiinflammatory agents on human ocular fibroblast / K.D. Nguyen, D.A. Lee // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 1992. – Vol.33. – №9. P.2693-2701.

389. Nichols, K.K. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease / K.K. Nichols, J.J. Nichols, G.L. Mitchell // *Cornea*. – 2004. – Vol.23. – №8. P.762–770. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000133997.07144.9e>.

390. Nichols, K.K. Frequency of dry eye diagnostic test procedures used in various modes of ophthalmic practice / K.K. Nichols, J.J. Nichols, K. Zadnik // *Cornea*. – 2000. – Vol.19. – №4. P.477–482. <https://doi.org/10.1097/00003226-200007000-00015>.

391. Niederer, R.L. Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopy study / R.L. Niederer, D. Perumal, T. Sherwin,

C.N. McGhee // *Br J Ophthalmol.* – 2007. – Vol.91. – №9. P.1165–1169. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.112656>.

392. Nijm, L.M. Understanding the dual dilemma of dry eye and glaucoma: an international review / L.M. Nijm, L. De Benito-Llopis, G.C. Rossi [et al.] // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* – 2020. – Vol.9. – №6. P.481–490. <https://doi.org/10.1097/APO.000000000000327>.

393. Nijm, L.M. Glaucoma and Dry Eye Disease: opportunity to assess and treat / L.M. Nijm, J. Schweitzer, J. Gould Blackmore // *Clin Ophthalmol.* – 2023. P.3063-3076. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S420932>.

394. Noecker, R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health / R. Noecker // *Adv Ther.* – 2001. – Vol.18. – №5. P.205–215. <https://doi.org/10.1007/BF02853166>.

395. Noecker, R.J. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications / R.J. Noecker, L.A. Herrygers, R. Anwaruddin // *Cornea.* – 2004. – Vol.23. – №5. P.490–496. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000116526.57227.82>.

396. Norn, M. Desiccation of the precorneal tear film I. Corneal wetting time / M. Norn // *Acta Ophthalmol (Copenh).* – 1969. – Vol.47. – №4. P.865–880. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1969.tb03711.x>.

397. Nuzzi, R. Conjunctiva and subconjunctival tissue in primary open-angle glaucoma after long-term topical treatment: an immunohistochemical and ultrastructural study / R. Nuzzi, A. Vercelli, C. Finazzo, C. Cracco // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 1995. – Vol.233. – №3. P.154–162. <https://doi.org/10.1007/BF00166608>.

398. Nuzzi, R. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva and the lachrymal (Brit. Engl) response / R. Nuzzi, C. Finazzo, A. Cerruti // *Int Ophthalmol.* – 1998. – Vol.22. – №1. P.31-35. <https://doi.org/10.1023/a:1006051725115>.

399. Oddone, F. Treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension with preservative-free tafluprost/timolol fixed-dose combination therapy: The VI-SIONARY Study / F. Oddone, L. Tanga, P. Kóthy [et al.] // *Adv Ther.* – 2020. – Vol.37. – №4. P.1436–1451. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01239-8>.

400. Oh, T. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery / T. Oh, Y. Jung, D. Chang [et al.] // *Jpn J Ophthalmol.* – 2012. – Vol.56. – №2. P.113–118. <https://doi.org/10.1007/s10384-012-0117-8>.
401. Ohtsuki, M. [Adverse effects of beta-blocker eye drops on the ocular surface] / M. Ohtsuki, N. Yokoi, K. Mori [et al.] // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* – 2001. – Vol.105. – №3. P.149–154.
402. Okahara, A. Local toxicity of benzalkonium chloride in ophthalmic solutions following repeated applications / A. Okahara, K. Kawazu // *J Toxicol Sci.* – 2013. – Vol.38. – №4. P.531–537. <https://doi.org/10.2131/jts.38.531>.
403. Ono, T. Ocular surface complications after trabeculectomy: incidence, risk factors, time course and prognosis / T. Ono, K. Yuki, N. Ozeki [et al.] // *Ophthalmologica.* – 2013. – Vol.230. – №2. P.93–99. <https://doi.org/10.1159/000351649>.
404. Osborne, S.A. Alphagan allergy may increase the propensity for multiple eye-drop allergy / S.A. Osborne, D.M. Montgomery, D. Morris [et al.] // *Eye (Lond).* – 2005. – Vol.19. – №2. P.129–137. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701441>.
405. Öztürker, Z.K. Does the use of preoperative antiglaucoma medications influence trabeculectomy success? / Z.K. Öztürker, C. Öztürker, S. Bayraktar [et al.] // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol.30. – №7. P.554–558. <https://doi.org/10.1089/jop.2014.0008>.
406. Parissi, M. Standardized baseline human corneal subbasal nerve density for clinical investigations with laser-scanning in vivo confocal microscopy / M. Parissi, G. Karanis, S. Randjelovic [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2013. – Vol.54. – №10. P.7091–7102. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12999>.
407. Park, I.K. New clinical grading scales and objective measurement for conjunctival injection / I.K. Park, Y.S. Chun, K.G. Kim [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2013. – Vol.54. – №8. P.5249–5257. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10678>.
408. Park, Y. Observation of influence of cataract surgery on the ocular surface / Y. Park, H.B. Hwang, H.S. Kim // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11. – №10. P.e0152460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152460>.

409. Patil, A.J. Bimatoprost - a review / A.J. Patil, T.S. Vajaranant, D.P. Edward // *Expert Opin Pharmacother.* – 2009. – Vol.10. – №16. P.2759–2768. <https://doi.org/10.1517/14656560903292649>.
410. Pauly, A. In vitro and in vivo comparative toxicological study of a new preservative-free latanoprost formulation / A. Pauly, C. Roubeix, H. Liang [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol.53. – №13. P.8172–8180. <https://doi.org/10.1167/iops.12-10766>.
411. Pellinen, P. The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo / P. Pellinen, A. Huhtala, A. Tolonen [et al.] // *Curr Eye Res.* – 2012. – Vol.37. – №2. P.145–154. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.626909>.
412. Pérez-Bartolomé, F. Ocular surface disease in patients under topical treatment for glaucoma / F. Pérez-Bartolomé, J.M. Martínez-de-la-Casa, P. Arriola-Villalobos [et al.] // *Eur J Ophthalmol.* – 2017. – Vol.27. – №6. P.694–704. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000977>.
413. Pfennigsdorf, S. [Preservative-free glaucoma treatment. Selection of the correct treatment in 1 min] / S. Pfennigsdorf, P. Eschstruth // *Ophthalmologe.* – 2016. – Vol.113. – №5. P.409-415. <https://doi.org/10.1007/s00347-015-0168-6>.
414. Pflugfelder, S.C. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation / S.C. Pflugfelder, S.C. Tseng, O. Sanabria [et al.] // *Cornea.* – 1998. – Vol.17. – №1. P.38–56. <https://doi.org/10.1097/00003226-199801000-00007>.
415. Pflugfelder, S.C. The pathophysiology of Dry Eye Disease: what we know and future directions for research / S.C. Pflugfelder, C.S. de Paiva // *Ophthalmology.* – 2017. – Vol.124. – №11S. P.S4–S13. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2017.07.010>.
416. Picht, G. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality / G. Picht, F. Grehn // *Curr Opin Ophthalmol.* – 1998. – Vol.9. – №2. P.2–8. <https://doi.org/10.1097/00055735-199804000-00002>.

417. Pisella, P.J. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication / P.J. Pisella, P. Pouliquen, C. Baudouin // *Brit J Ophthalmol.* – 2002. – Vol.86. – №4. P.418–423. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.4.418>.
418. Pisella, P.J. Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits / P.J. Pisella, K. Fillacier, P.P. Elena [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 2000. – Vol.32. – №1. P.3–8. <https://doi.org/10.1159/000055579>.
419. Pisella, P.J. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study / P.J. Pisella, C. Debbasch, P. Hamard [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2004. – Vol.45. – №5. P.1360-1368. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1067>.
420. Portela, R.C. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma: clinical parameters, self-report assessment, and keratograph analysis / R.C. Portela, N.T. Fares, L.F. Machado [et al.] // *J Glaucoma.* – 2018. – Vol.27. – №9. P.794–801. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001007>.
421. Potvin, R. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature / R. Potvin, S. Makari, C.J. Rapuano // *Clin Ophthalmol.* – 2015. – Vol.9. P.2039–2047. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S95242>.
422. Powers, T.P. Ultrastructural features of filtering blebs with different clinical appearances / T.P. Powers, W.C. Stewart, G.A. Stroman // *Ophthalmic Surg Lasers.* – 1996. – Vol.27. – №9. P.790–794.
423. Pozarowska, D. [The evaluation of morphological status of bulbar conjunctiva after long-term antiglaucoma drug therapy] / D. Pozarowska, J. Toczowski, F. Woźniak // *Klin Oczna.* – 1999. – Vol.101. – №6. P.455-458.
424. Prum, B.E. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern® guidelines / B.E. Prum, L.F. Rosenberg, S.J. Gedde [et al.] // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol.123. – №1. P.P41-P111. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.053>.
425. Quigley, H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H.A. Quigley, A.T. Broman // *Br J Ophthalmol.* – 2006. – Vol.90. – №3. P.262-267. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224>.

426. Quigley, H.A. 21st century glaucoma care / H.A. Quigley // *Eye (Lond)*. – 2019. – Vol.33. – №2. P.254-260. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0227-8>.
427. Radcliffe, N.M. The impact of timolol maleate on the ocular tolerability of fixed-combination glaucoma therapies / N.M. Radcliffe // *Clin Ophthalmol*. – 2014. – Vol.8. P.2541–2549. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S76053>.
428. Rahmatnejad, K. The effects of latanoprost with benzalkonium chloride versus travoprost with SofZia on the ocular surface / K. Rahmatnejad, C.J. Rapuano, P. Ichhpujani [et al.] // *Eye Contact Lens*. – 2018. – Vol.44. P.S93-S98. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000405>.
429. Ramli, N. Ocular surface disease in glaucoma: Effect of polypharmacy and preservatives / N. Ramli, G. Supramaniam, A. Samsudin [et al.] // *Optom Vis Sci*. – 2015. – Vol.92. – №9. P.e222–226. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000542>.
430. Rasmussen, C.A. Benzalkonium chloride and glaucoma. / C.A. Rasmussen, P.L. Kaufman, J.A. Kiland // *J Ocul Pharmacol Ther*. – 2014. – Vol.30. – №2-3. 163-169. <https://doi.org/10.1089/jop.2013.0174>.
431. Richter, C.U. The development of encapsulated filtering blebs / C.U. Richter, B.J. Shingleton, A.R. Bellows [et al.] // *Ophthalmology*. – 1988. – Vol.95. – №9. P.1163–1168. [https://doi.org/10.1016/s016-6420\(88\)33041-1](https://doi.org/10.1016/s016-6420(88)33041-1).
432. Robciuc, A. Pure glaucoma drugs are toxic to immortalized human corneal epithelial cells, but they do not destabilize lipid membranes / A. Robciuc, J. Witos, S. Ruokonen [et al.] // *Cornea*. – 2017. – Vol.36. – №10. P.1249–1255. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001322>.
433. Rocha, E.M. Hormones and dry eye syndrome: an update on what we do and don't know / E.M. Rocha, F. Mantelli, L.F. Nominato, S. Bonini // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2013. – Vol.24. – №4. P.348–355. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32836227bf>.
434. Rodríguez Uña, I. Perioperative pharmacological management in patients with glaucoma / I. Rodríguez Uña, J.M. Martínez-de-la-Casa, L. Pablo Júlvez [et al.] // *Arch Soc Esp Oftalmol*. – 2015. – Vol.90. – №6. P.274–284. <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2014.06.003>.

435. Rolle, T. Long term safety and tolerability of Tafluprost 0.0015% vs Timolol 0.1% preservative-free in ocular hypertensive and in primary open-angle glaucoma patients: a cross sectional study / T. Rolle, R. Spinetta, R. Nuzzi // *BMC Ophthalmol.* – 2017. – Vol.17. – №1. P.136. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0534-z>.
436. Romero-Díaz de León, L. Conjunctival and corneal sensitivity in patients under topical antiglaucoma treatment / L. Romero-Díaz de León, J.E. Morales-León, J. Ledesma-Gil, A. Navas // *Int Ophthalmol.* – 2016. – Vol.36. – №3. P.299–303. <https://doi.org/10.1007/s10792-015-0115-1>.
437. Rosin, L.M. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops / L.M. Rosin, N.P. Bell // *Clin Ophthalmol.* – 2013. – Vol.7. P.2131–2135. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S41358>.
438. Rossi, G.C. Efficacy and ocular surface tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015%: a 6-month, single-blind, observational study on naïve ocular hypertension or glaucoma patients / G.C. Rossi, G.M. Pasinetti, M. Raimondi [et al.] // *Expert Opin Drug Saf.* – 2012. – Vol.11. – №4. P.519–525. <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.690734>.
439. Rossi, G.C. Ocular surface disease and glaucoma: How to evaluate impact on quality of life / G.C. Rossi, G.M. Pasinetti, L. Scudeller [et al.] // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2013. – Vol.29. – №4. P.390–394. <https://doi.org/10.1089/jop.2011.0159>.
440. Rossi, G.C. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients / G.C. Rossi, G.M. Pasinetti, L. Scudeller [et al.] // *Eur J Ophthalmol.* – 2013. – Vol.23. – №3. P.296–302. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000220>.
441. Rossi, G.C. From benzalkonium chloride- preserved latanoprost to polyquad-preserved travoprost: A 6-month study on ocular surface safety and tolerability / G.C. Rossi, L. Scudeller, T. Rolle [et al.] // *Expert Opin Drug Saf.* – 2015. – Vol.14. – №5. P.619–623. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015>.
442. Rossi, G.C.M. An in vivo confocal, prospective, masked, 36 months study on glaucoma patients medically treated with preservative-free or preserved monothera-

py / G.C.M. Rossi, L. Scudeller, C. Lumini [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol.9. – №1. P.4282. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41038-y>.

443. Roszkowska, A.M. Age-related modifications of corneal sensitivity / A.M. Roszkowska, P. Colosi, F.M. Ferreri [et al.] // *Ophthalmologica.* – 2004. – Vol.218. – №5. P.350–355. <https://doi.org/10.1159/000079478>.

444. Ruangvaravate, N. Ocular surface changes after switching from other prostaglandins to tafluprost and preservative-free tafluprost in glaucoma patients / N. Ruangvaravate, K. Choojun, B. Srikulsasitorn [et al.] // *Clin Ophthalmol.* – 2020. – Vol.14. P.3109–3119. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S264984>.

445. Ruiz-Lozano, R.E. Ocular surface disease: a known yet overlooked side effect of topical glaucoma therapy / R.E. Ruiz-Lozano, N.S. Azar, H.M. Mousa [et al.] // *Front Toxicol.* – 2023. – Vol.5. P.1067942. <https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1067942>.

446. Russ, H.H. Ocular surface evaluation in patients treated with a fixed combination of prostaglandin analogues with 0.5% timolol maleate topical monotherapy: A randomized clinical trial / H.H. Russ, P.A. Nogueira-Filho, J. de N. Barros [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2013. – Vol.68. – №10. P.1318–1324. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(10\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(10)05).

447. Russ, H.H. Conjunctival changes induced by prostaglandin analogues and timolol maleate: a histomorphometric study / H.H. Russ, V.P. Costa, F.M. Ferreira [et al.] // *Arq Bras de Oftalmol.* – 2007. – Vol.70. – №6. P.910–916. <https://doi.org/10.1590/s0004-27492007000600005>.

448. Ryan, G. Effectiveness of ophthalmic solution preservatives: A comparison of latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride and travoprost with the sofZia preservative system / G. Ryan, J.M. Fain, C. Lovelace, K.M. Gelotte // *BMC Ophthalmol.* – 2011. – Vol.11. P.8. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-11-8>.

449. Saade, C.E. Topical glaucoma therapy and ocular surface disease: A prospective, controlled cohort study / C.E. Saade, H.B. Lari, T.L. Berezina [et al.] // *Can J Ophthalmol.* – 2015. – Vol.50. – №2. P.132–136. <https://doi.org/10.1016/j.cjjo.2014.11.006>.

450. Sacu, S. Correlation between the early morphological appearance of filtering blebs and outcome of trabeculectomy with mitomycin C / S. Sacu, G. Rainer, O. Findl [et al.] // *J Glaucoma*. – 2003. – Vol.12. – №5. P.430–435. <https://doi.org/10.1097/00061198-200310000-00006>.

451. Sagara, H. Meibomian gland loss due to trabeculectomy / H. Sagara, T. Sekiryu, H. Noji [et al.] // *Jpn J Ophthalmol*. – 2014. – Vol.58. – №4. P.334–341. <https://doi.org/10.1007/s10384-014-0324-6>.

452. Sahin, A. Regulation of leukotriene B4 secretion by human corneal, conjunctival, and meibomian gland epithelial cells / A. Sahin, W.R. Kam, R.R. Darabad [et al.] // *Arch Ophthalmol*. – 2012. – Vol.130. – №8. P.1013–1018. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.1067>.

453. De Saint Jean, M. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells / M. De Saint Jean, F. Brignole, A.F. Bringuier [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 1999. – Vol.40. – №3. P.619-630.

454. De Saint Jean, M. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells / M. De Saint Jean, C. Debbasch, F. Brignole [et al.] // *Curr Eye Res*. – 2000. – Vol.20. – №2. P.85-94. [https://doi.org/10.1076/0271-3683\(200002\)20:2;1-d;ft085](https://doi.org/10.1076/0271-3683(200002)20:2;1-d;ft085).

455. Samico, G.A. Relationship between the number of glaucoma medications, ocular surface disorder, and treatment adherence / G.A. Samico, R.Y. Abe, T.S. Prata [et al.] // *Arq Bras Oftalmol*. – 2023. – Vol.87. – №6. P.e20210525. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.2021-0525>.

456. Samples, J.R. The effect of epinephrine and benzalkonium chloride on cultured corneal endothelial and trabecular meshwork cells / J.R. Samples, P.S. Binder, S. Nayak // *Exp Eye Res*. – 1989. – Vol.49. – №1. P.1–12. [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(89\)90071-7](https://doi.org/10.1016/0014-4835(89)90071-7).

457. Sarkar, J. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride / J. Sarkar, S. Chaudhary, A. Namavari [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2012. – Vol.53. – №4. P.1792–1802. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8775>.

458. Schaumberg, D.A. The international workshop on meibomian gland dys-

function: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD / D.A. Schaumberg, J.J. Nichols, E.B. Papas [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol.52. – №4. P.1994–2005. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997e>.

459. Schein, O.D. Prevalence of dry eye among the elderly / O.D. Schein, B. Muñoz, J.M. Tielsch [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 1997. – Vol.124. – №6. P.723–728. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)71688-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)71688-5).

460. Schirmer, O. Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfuhr / O. Schirmer // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 1903. – Vol.56. P.197–291.

461. Schmidl, D. Novel approaches for imaging-based diagnosis of ocular surface disease / D. Schmidl, A. Schlatter, J Chua [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2020. – Vol.10. – №8. P.589. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080589>.

462. Schuman, J.S. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. Chronic Brimonidine Study Group / J.S. Schuman, B. Horwitz, N.T. Choplin [et al.] // *Arch Ophthalmol.* – 1997. – Vol.115. – №7. P.847–852. <https://doi.org/10.1001/archopht.1997.01100160017002>.

463. Schwab, I.R. Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications / I.R. Schwab, J.V. Linberg, V.M. Gioia [et al.] // *Ophthalmology.* – 1992. – Vol.99. – №2. P.197–202. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)32001-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)32001-9).

464. Schwartz, G.F. Adherence and persistence with glaucoma therapy / G.F. Schwartz, H.A. Quigley // *Surv Ophthalmol.* – 2008. – №53. Suppl1:S57-68. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.08.002>.

465. Sedlak, L. Impact of dorzolamide, benzalkonium-preserved dorzolamide and benzalkonium-preserved brinzolamide on selected biomarkers of oxidative stress in the tear film / L. Sedlak, M. Świerczyńska, W. Borymska [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2021. – Vol.21. – №1. P.319. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02079-y>.

466. Serin, D. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? / D. Serin, S. Karsloglu, A. Kyan, G. Alagoz //

Cornea. – 2007. – Vol.26. – №8. P.903–906. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3180950083>.

467. Servat, J.J. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue / J.J. Servat, C.R. Bernardino // *Drugs Aging*. – 2011. – Vol.28. – №4. P.267–282. <https://doi.org/10.2165/11588830-000000000-00000>.

468. Shaarawy, T. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. World Glaucoma Association / T. Shaarawy, F. Grehn, M. Sherwood. – Amsterdam: Kugler Publications, 2009. – 83 p.

469. Sheer, R. Predictors of nonadherence to topical intraocular pressure reduction medications among Medicare members: a claims-based retrospective cohort study // R. Sheer, S. Bunniran, C. Uribe [et al.] *J Manag Care Spec Pharm*. – 2016. – Vol.22. – №7. P.808–817a. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.7.808>.

470. Sherwood, M.B. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and tenon's capsule in glaucomatous patients // M.B. Sherwood, I. Grierson, L. Millar [et al.] // *Ophthalmology*. – 1989. – Vol.96. – №3. P.327–335. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(89\)32888-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(89)32888-0).

471. Shield, M.B. Histopathologic observation concerning hypotony after trabeculectomy with adjunctive mitomycin-C / M.B. Shield, M.W. Scroggs, C.M. Sloop, R.B. Simmons // *Amer J Ophthalmol*. – 1993. – Vol.116. – №6. P.673–683. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)73465-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)73465-8).

472. Shimazaki, J. Changes in ocular surface caused by antiglaucomatous eyedrops: prospective, randomized study for the comparison of 0.5% timolol vs 0.12% unoprostone / J. Shimazaki, K. Hanada, Y. Yagi [et al.] // *Brit J Ophthalmol*. – 2000. – Vol.84. – №11. P.1250–1254. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.11.1250>.

473. Singh, S. Drug induced cicatrizing conjunctivitis: A case series with review of etiopathogenesis, diagnosis and management / S. Singh, P.R. Donthineni, S.S. Shanbhag [et al.] // *Ocul Surf*. – 2022. – Vol.24. P.83-92. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2022.02.004>.

474. Skalicky, S.E. Ocular surface disease and quality of life in patients with

glaucoma / S.E. Skalicky, I. Goldberg, P. McCluskey [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 2012. – Vol.153. – №1. P.1–9.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.05.033>.

475. Solomon, A. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease / A. Solomon, D. Dursun, Z. Liu [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2001. – Vol.42. – №10. P.2283–2292.

476. Soriano-Romaní, L. Thrombospondin-1 induces differential response in human corneal and conjunctival epithelial cells lines under in vitro inflammatory and apoptotic conditions / L. Soriano-Romaní, L. García-Posadas, A. López-García [et al.] // *Exp Eye Res.* – 2015. – Vol.134. P.1–14. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.03.004>.

477. Souchier, M. Trefoil factor family 1, MUC5AC and human leucocyte antigen-DR expression by conjunctival cells in patients with glaucoma treated with chronic drugs: could these markers predict the success of glaucoma surgery? / M. Souchier, N. Buron, P.O. Lafontaine [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2006. – Vol.90. – №11. P.1366–1369. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.094912>.

478. Spurny, R.C. Choroidal tap and anterior chamber re-formation // *Glaucoma surgery* / R.C. Spurny, J.V. Thomas. – St. Louis: Mosby, 1992. – P. 205-214.

479. Stalmans, I. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why / I. Stalmans, G. Sunaric Mégevand, M.F. Cordeiro [et al.] // *Eur J Ophthalmol.* – 2013. – Vol.23. – №4. P.518–525. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000270>.

480. Stapleton, F. TFOS DEWS II Epidemiology Report / F. Stapleton, M. Alves, V.Y. Bunya [et al.] // *Ocul Surf.* – 2017. – Vol.15. – №3. P.334–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>.

481. Stedman, T. *Stedman's medical dictionary* / T. Stedman. –Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. – 2100 p.

482. Steven, D.W. Preservatives in glaucoma medication / D.W. Steven, P. Alaghband, K.S. Lim // *Br J Ophthalmol.* – 2018. – Vol.102. – №11. P.1497–1503. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311544>.

483. Stevens, A.M. Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial / A.M. Stevens, P.A. Kestelyn, D. De Bacquer, P.G.

Kestelyn // *Acta Ophthalmol.* – 2012. – Vol.90. – №3. P.e221–e224. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02338.x>.

484. Stewart, W.C. Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma / W.C. Stewart, J.A. Stewart, L.A. Nelson // *Curr Eye Res.* – 2011. – Vol.36. – №5. P.391–398. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.562340>.

485. Strzalkowska, A. [Why trabeculectomy is better than its reputation] / A. Strzalkowska, T. Dietlein, C. Erb, E.M. Hoffmann // *Ophthalmologie.* – 2022. – Vol.119. – №10. P.1000-1005. <https://doi.org/10.1007/s00347-022-01720-5>.

486. Sullivan, B.D. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management / B.D. Sullivan, L.A. Crews, B. Sönmez [et al.] // *Cornea.* – 2012. – Vol.31. – №9. P.1000–1008. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318242fd60>.

487. Sullivan, B.D. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis / B.D. Sullivan, D. Whitmer, K.K. Nichols [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2010. – Vol.47. – №10. P.4309–4315. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1504>.

488. Suzuki, K. Safety and efficacy of benzalkonium chloride-optimized tafluprost in Japanese glaucoma patients with existing superficial punctate keratitis / K. Suzuki, S. Teranishi, T. Sagara [et al.] // *J Glaucoma.* – 2015. – Vol.24. P.6e145–150. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000020>.

489. Suzuki, K. Tafluprost/timolol versus latanoprost/timolol (TTVLT) study group. Multicenter, randomized, controlled study comparing tafluprost/timolol fixed combination with latanoprost/timolol fixed combination in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension / K. Suzuki, N. Otsuka, H. Hizaki [et al.] // *Adv Ther.* – 2018. – Vol.35. – №6. P.796–808. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0718-9>.

490. Tailor, R. A national survey of glaucoma specialists on the preoperative (trabeculectomy) management of the ocular surface / R. Tailor, R. Batra, S. Mohamed // *Semin Ophthalmol.* – 2016. – Vol.31. – №6. P.519–525. <https://doi.org/10.3109/08820538.2014.986585>.

491. Tanihara, H. Prolonged impairment of peripheral corneal epithelium barrier function after successful trabeculectomy / H. Tanihara, N. Yokoi, A. Komuro [et al.] //

Am J Ophthalmol. – 1997. – Vol.123. – №4. P.487–493. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70174-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70174-6).

492. Tawfik, A. Association of Dry Eye symptoms and signs in patients with Dry Eye Disease / A. Tawfik, M. Pistilli, M.G. Maguire [et al.] // *Ophthalmic Epidemiol.* – 2023. P.1-9. <https://doi.org/10.1080/09286586.2023.2248629>.

493. Terai, N. Short-term effect of topical antiglaucoma medication on tear-film stability, tear secretion, and corneal sensitivity in healthy subjects / N. Terai, M. Muller-Holz, E. Spoerl, L.E. Pillunat // *Clin Ophthalmol.* – 2011. – Vol.5. P.517–525. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S18849>.

494. Tham, Y.C. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis / Y.C. Tham, X. Li, T.Y. Wong [et al.] // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol.121. – №11. P.2081-2090. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>.

495. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) / *Ocul Surf.* – 2007. – Vol.5. – №2. P.75-92. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70081-2](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70081-2).

496. The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international dry eye workshop (2007) // *Ocul Surf.* – 2007. – Vol.5. – №2. P.93–107. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70082-4](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70082-4).

497. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study // *Am J Ophthalmol.* – 1996. – Vol.121. – №4. P.349-366. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70431-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70431-3).

498. Thorne, J.E. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid / J.E. Thorne, G.J. Anhalt, D.A. Jabs // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol.111. – №1. P.45–52. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.03.001>.

499. Thygesen, J. Short-term effect of latanoprost and timolol eye drops on tear fluid and the ocular surface in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension / J. Thygesen, K. Aaen, F. Theodorsen [et al.] // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2000. – Vol.78. – №1. P.37–44. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078001037.x>.

500. Thygesen, J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? / J. Thygesen // *Clin Ophthalmol.* – 2018. – Vol.12. P.707–717. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S150816>.
501. Tiedemann, D. Conjunctival goblet cells, the overlooked cells in glaucoma treatment / D. Tiedemann, Z.A. Mouhammad, T.P. Utheim [et al.] // *J Glaucoma.* – 2019. – Vol.28. – №4. P.325-333. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001168>.
502. Tomić, M. Influence of BAK-preserved prostaglandin analog treatment on the ocular surface health in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma / M. Tomić, S. Kaštelan, K.M. Soldo, J. Salopek-Rabatić // *Biomed Res Int* – 2013. – Vol.2013. P.603782. <https://doi.org/10.1155/2013/603782>.
503. Tong, L. Altered expression level of inflammation-related genes and long-term changes in ocular surface after trabeculectomy, a prospective cohort study / L. Tong, Ah. Hou, T. Wong // *Ocul Surf.* – 2018. – Vol.16. – №4. P. 441–447. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.06.005>.
504. Trattler, W.B. The Prospective Health Assessment of Cataract Patients' Ocular Surface (PHACO) study: the effect of dry eye / W.B. Trattler, P.A. Majmudar, E.D. Donnenfeld [et al.] // *Clin Ophthalmol.* – 2017. – Vol.11. P.1423–1430. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S120159>.
505. Trelford, C.B. The pro-fibrotic behavior of human tenon's capsule fibroblasts in medically treated glaucoma patients / C.B. Trelford, J.T. Denstedt, J.J. Armstrong, C.M.L. Hutnik // *Clin Ophthalmol.* – 2020. – Vol.14. P.1391–1402. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S245915>.
506. Trousdale, M.D. Expression of TNF inhibitor gene in the lacrimal gland promotes recovery of tear production and tear stability and reduced immunopathology in rabbits with induced autoimmune dacryoadenitis / M.D. Trousdale, Z. Zhu, D. Stevenson [et al.] // *J Autoimmune Dis.* – 2005. – Vol.2. P.6. <https://doi.org/10.1186/1740-2557-2-6>.
507. Turaçlı, E. The effects of long-term topical glaucoma medication on conjunctival impression cytology / E. Turaçlı, K. Budak, A. Kaur [et al.] // *Int Ophthalmol.* – 1997. – Vol.21. – №1. P.27–33. <https://doi.org/10.1023/a:1005892426045>.

508. Uchino, M. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study / M. Uchino, Y. Nishiwaki, T. Michikawa [et al.] // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol.118. – №12. P.2361-2367. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.05.029>.
509. Um, S.B. Spatial epidemiology of dry eye disease: findings from South Korea / S.B. Um, N.H. Kim, H.K. Lee [et al.] // *Int J Health Geogr*. – 2014. – Vol.13. – №31. <https://doi.org/10.1186/1476-072X-13-31>.
510. Uusitalo, H. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication / H. Uusitalo, E. Chen, N. Pfeiffer [et al.] // *Acta Ophthalmol*. – 2010. – Vol.88. – №3. P.329–336. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x>.
511. Uusitalo, H. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials / H. Uusitalo, E. Egorov, K. Kaarniranta [et al.] // *Clin Ophthalmol*. – 2016. – Vol.10. P.445–454. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S91402>.
512. Varma, R. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma / R. Varma, P.P. Lee, I. Goldberg, S. Kotak // *Am J Ophthalmol*. – 2011. – Vol.152. – №4. P.515–522. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.06.004>.
513. Vesti, E. Filtering blebs: Follow up of trabeculectomy / E. Vesti // *Ophthalmic Surg*. – 1993. – Vol.24. – №4. P.249–255.
514. Villani, E. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye / E. Villani, F. Magnani, F. Viola [et al.] // *Optom Vis Sci*. – 2013. – Vol.90. – №6. P.576–586. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318294c184>.
515. Villani, E. The ocular surface in medically controlled glaucoma: an in vivo confocal study / E. Villani, M. Sacchi, F. Magnani [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2016. – Vol.57. – №3. P.1003–1010. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17455>.
516. Voicu, L. New strategies for the management of ocular surface disease in glaucoma patients / L. Voicu, S. Salim // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2021. – Vol.32. – №2. P.134–140. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000739>.

517. Walker, P.M. Diurnal variation of visual function and the signs and symptoms of dry eye / P.M. Walker, K.J. Lane, G.W. 3rd Ousler, M.B. Abelson // *Cornea*. – 2010. – Vol.29. – №6. P.607-612. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181c11e45>.

518. Wand, M. Latanoprost and herpes simplex keratitis / M. Wand, C.M. Gilbert, T.J. Liesegang // *Am J Ophthalmol*. – 1999. – Vol.127. – №5. P.602–604. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(99\)00050-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00050-1).

519. Wang, T.-J. Comorbidities of dry eye disease: a nationwide population-based study / T.-J. Wang, I.-J. Wang, C.-C. Hu, H.-C. Lin // *Acta Ophthalmol*. – 2012. – Vol.90. – №7. P.663–668. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.01993.x>.

520. Weinreb, R.N. Glaucoma surgery the 11th Consensus report of the World Glaucoma Association / R.N. Weinreb, P. Ramulu, F. Topouzis [et al.]. – Amsterdam: Kugler Publications, 2019. – 512 p.

521. Weissman, S.S. Effects of topical timolol (0.5%) and betaxolol (0.5%) on corneal sensitivity / S.S. Weissman, P.A. Asbell // *Br J Ophthalmol*. – 1990. – Vol.74. – №7. P.409–412. <https://doi.org/10.1136/bjo.74.7.409>.

522. Went, C. [Corneal sensitivity in patients treated medically for glaucoma or ocular hypertension] / C. van Went, H. Alalwani, E. Brasnu [et al.] // *J Fr Ophtalmol*. – 2011. – Vol.34. – №10. P.684–690. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2011.07.011>.

523. Wirtitsch, M.G. Effect of dorzolamide hydrochloride on central corneal thickness in humans with cornea guttata / M.G. Wirtitsch, O. Findl, H. Heinzl [et al.] // *Arch Ophthalmol*. – 2007. – Vol.125. – №10. P.1345–1350. <https://doi.org/10.1001/archopht.125.10.1345>.

524. Wolfram, C. Patient-reported nonadherence with glaucoma therapy / C. Wolfram, E. Stahlberg, N. Pfeiffer // *J Ocul Pharmacol Ther*. – 2019. – Vol.35. – №4. P.223-228. <https://doi.org/10.1089/jop.2018.0134>.

525. Wong, A.B.C. Exploring topical anti-glaucoma medication effects on the ocular surface in the context of the current understanding of dry eye / A.B.C. Wong, M.T.M. Wang, K. Liu [et al.] // *Ocul Surf*. – 2018. – Vol.16. – №3. P.289–293. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.03.002>.

526. Xue, W. Long-term impact of dry eye symptoms on vision-related quality of life after phacoemulsification surgery / W. Xue, M.M. Zhu, B.J. Zhu [et al.] // *Int Ophthalmol.* – 2019. – Vol.39. – №2. P.419–429. [https://doi.org/ 10.1007/s10792-018-0828-z](https://doi.org/10.1007/s10792-018-0828-z).
527. Yamashiro, C. Benzalkonium chloride-induced myofibroblastic transdifferentiation of Tenon's capsule fibroblasts is inhibited by coculture with corneal epithelial cells or by interleukin-10 / C. Yamashiro, K. Tokuda, Y. Kobayashi [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol.11. – №1. P.16096. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94852-8>.
528. Yang, Q. A comparison of the effects of benzalkonium chloride on ocular surfaces between C57BL/6 and BALB/c mice / Q. Yang, Y. Zhang, X. Liu [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol.18. – №3. P.509. <https://doi.org/10.3390/ijms18030509>.
529. Yazdani, C. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population / C. Yazdani, T. McLaughlin, J.E. Smeeding, J. Walt // *Clin Ther.* – 2001. – Vol.23. – №10. P.1672–1682. [https://doi.org/ 10.1016/s0149-2918\(01\)80136-3](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80136-3).
530. Yeh, P.H. Brimonidine related acute follicular conjunctivitis: Onset time and clinical presentations, a long-term follow-up / P.H. Yeh, Y.C. Cheng, S.S. Shie [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol.100. – №29. P.e26724. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026724>.
531. Yoo, T.K. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: a meta-analysis / T.K. Yoo, E. Oh // *Int Ophthalmol.* – 2019. – Vol.39. – №11. P.2611–2620. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01110-y>.
532. Yu, D.Y. The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery / D.Y. Yu, W.H. Morgan, X. Sun [et al.] // *Prog Retin Eye Res.* – 2009. – Vol.28. – №5. P.303–328. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.06.004>.
533. Zhang, X. Ocular surface disease and glaucoma medications: a clinical approach / X. Zhang, S. Vadoothker, W.M. Munir, O. Saeedi // *Eye Contact Lens.* – 2019. – Vol.45. – №1. P.11–18. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000544>.
534. Zhang, Y. Influence of pilocarpine and timolol on human meibomian gland epithelial cells / Y. Zhang, W. R. Kam, Y. Liu [et al.] // *Cornea.* – 2017. – Vol. 36. – №6. P.719–724. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001181>.

535. Zhao, J. Focal adhesion kinase-mediated activation of glycogen synthase kinase 3 β regulates IL-33 receptor internalization and IL-33 signaling / J. Zhao, J. Wei, R.K. Bowser [et al.] // *J Immunol.* – 2015. – Vol.194. – №2. P.795–802. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401414>.

536. Zhao, Y. Epidemiology and clinical characteristics of patients with glaucoma: An analysis of hospital data between 2003 and 2012 / Y. Zhao, J.L. Fu, Y.L. Li [et al.] // *Indian J Ophthalmol.* – 2015. – Vol.63. – №11. P.825–831. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.171963>.

537. Zhu, W. Effects of long-term antiglaucoma eye drops on conjunctival structures: An in vivo confocal microscopy study / W. Zhu, X. Kong, J. Xu [et al.] // *J Ophthalmol.* – 2015. – Vol.2015. Article ID165475. <https://doi.org/10.1155/2015/165475>.

538. Zhu, Z. Prophylactic effect of IL-10 gene transfer on induced autoimmune dacryoadenitis / Z. Zhu, D. Stevenson, J.E. Schechter [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2004. – Vol.45. – №5. P.1375–1381. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0755>.

539. Zoukhri, D. Role of proinflammatory cytokines in the impaired lacrimation associated with autoimmune xerophthalmia / D. Zoukhri, R.R. Hodges, D. Byon [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2002. – Vol.43. – №5. P.1429–1436.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1.

Рассматриваемая анкета OSDI включает 12 вопросов с пятью вариантами ответов о выраженности симптомов раздражения, наблюдающихся при синдроме «сухого глаза», и их влиянии на зрительные функции и работоспособность в течение дня (таблицы 1-3). В зависимости от выраженности и длительности проявления симптомов каждый ответ оценивается в баллах от 0 (никогда) до 4 (всегда):

Таблица 1.

Испытывали ли Вы что-либо из нижеперечисленного за последнюю неделю?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
1. Светобоязнь	4	3	2	1	0
2. Ощущение песка в глазах	4	3	2	1	0
3. Больные и воспаленные глаза	4	3	2	1	0
4. Затуманенное зрение	4	3	2	1	0
5. Снижение зрения	4	3	2	1	0

ИТОГО: _____ (А)

Таблица 2.

Испытывали ли Вы проблемы с глазами в следующих ситуациях за последнюю неделю?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
6. При чтении	4	3	2	1	0
7. При вождении автомобиля в темное время суток	4	3	2	1	0
8. При работе за компьютером	4	3	2	1	0
9. При просмотре телевизора	4	3	2	1	0

ИТОГО: _____ (В)

Таблица 3.
Ощущали ли Вы дискомфорт в глазах в следующих ситуациях за последнюю неделю?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
10. В ветреную погоду	4	3	2	1	0
11. При низкой влажности	4	3	2	1	0
12. В кондиционированном помещении	4	3	2	1	0

ИТОГО: _____ (С)

Затем набранное количество баллов суммируют ($D=A+B+C$) и далее пересчитывают в индекс заболевания глазной поверхности (OSDI) по формуле $OSDI = D \times 25 / n$, где n – число вопросов, на которые даны ответы.

Значения OSDI могут колебаться в пределах от 0 до 100:

- норма: 0 – 9 баллов;
- ксероз легкой степени тяжести: 10 – 39 баллов;
- ксероз средней степени тяжести: 40 – 79 баллов;
- тяжелый ксероз: 80 – 100 баллов.

На рисунке представлена номограмма, упрощающая процесс вычисления OSDI и, соответственно, оценки тяжести роговично-конъюнктивального ксероза. В указанных целях достаточно на оси абсцисс найти значение «D», а на оси ординат – число вопросов, на которые даны ответы и на пересечении этих координат определить искомую величину, характеризующую тяжесть субъективных проявлений ксероза.



Приложение 2.

Таблица для расчета консервантной нагрузки
(по: Pérez-Bartolomé F. et al., 2017 с дополнениями В.В. Бржеского, 2018).

Фармакологическая группа	Лекарственное вещество	Рекомендуемая частота инстилляций (в сутки)	Название препарата	Фирма-производитель	Консервант		
					Тип	Концентрация в препарате	Нагрузка, мкг/день
Аналоги простагландинов	Латанопрост 0.005%	1	Ксалатан	Pfizer	БХ	0.02%	1.4
		1	Пролатан	Sentiss	БХ	0.02%	1.4
		1	Глаупрост	Rompharm Co	БХ	0.02%	1.4
	Травопрост 0.004%	1	Траватан с PQ-1	Alcon	Поликвад	0.001%	0.07
	Тафлупрост 0.0015%	1	Тафлотан	Santen	-	-	0
Бета-адреноблокаторы	Тимолола малеат 0.5%	2	Офтан Тимолол	Santen	БХ	0.02%	2.8
		2	Окумед	Sentiss	БХ	0.01%	1.4
		2	Тимолол ПОС	Ursapharm	-	-	0
		2	Тимолол	Rompharm Co	БХ	0.02%	2.8
	Бетаксолол 0.5%	2	Бетоптик	Alcon	БХ	0.01%	1.4
		2	Бетоптик С	Alcon	БХ	0.01%	1.4
		2	Ксонеп	Sentiss	БХ	0.01%	1.4
		2	Ксонеп БК	Sentiss	-	-	0
		2	Бетофтан	Rompharm Co	БХ	0.01%	1.4
Ингибиторы карбоангидразы	Бринзоламид 1%	2	Азопт	Alcon	БХ	0.01%	1.4
	Дорзоламид 2%	2	Трусопт	Santen	БХ	0.0075%	1.05
		2	Дорзопт	Rompharm Co	БХ	0.01%	1.4
Агонисты альфа-адренорецепторов	Бримонидин 0.15 – 0.2%	2	Альфаган	Allergan	БХ	0.005%	0.7
		2	Альфаган-П	Allergan	Пурит	0,005%	0.7
		2	Люксфен	Bausch Health	БХ	0.005%	0.7

Продолжение приложение 2.

Фиксированные комбинации лекарственных веществ	Травопрост 0.004% + Тимолол 0.5%	1	Дуотрав	Alcon	БХ	0.015%	2.1
	Травопрост 0.004% + Тимолол 0.5%	1	Дуотрав с PQ-1	Alcon	Поликвад	0.001%	0.07
	Латанопрост 0.005% + Тимолол 0.5%	1	Дуопрост	Rompharm Co	БХ	0.02%	1.4
	Латанопрост 0.005% + Тимолол 0.5%	1	Ксалаком	Phizer	БХ	0.02%	1.4
	Дорзоламид 2% + Тимолол 0.5%	2	Косопт	Santen	БХ	0.0075%	1.05
	Дорзоламид 2% + Тимолол 0.5%	2	Дорзопт Плюс	Rompharm Co	БХ	0.0075%	1.05
	Бринзоламид 1% + Тимолол 0.5%	2	Азарга	Alcon	БХ	0.005%	0.7
	Бримонидин 0.2% + Тимолол 0.5%	2	Комбиган	Allergan	БХ	0.005%	0.7
	Пилокарпин 2% + Тимолол 0.5%	2	Фотил	Santen	БХ	0.01%	1.4
	Пилокарпин 4% + Тимолол 0.5%	2	Фотил форте	Santen	БХ	0.01%	1.4

Приложение 3.

Клиническая классификация тяжести течения
роговично-конъюнктивального ксероза.

Критерии оценки	Клиническое течение роговично-конъюнктивального ксероза			
	Легкое	Средней тяжести	Тяжелое	Крайне тяжелое
Клинические проявления, нозологические формы	Микропризнаки ксероза - периодически, при воздействии провоцирующих факторов	Микропризнаки ксероза - постоянно	- Нитчатый кератит; - Сухой кератоконъюнктивит; - Рецидивирующая эрозия роговицы.	- Ксеротическая язва роговицы; - Ксероз на почве дефицита витамина А; - Глазной рубцующий пемфигид.
Выраженность дискомфорта*	0 – 1	1 – 2	3	4
Выраженность ксеротических изменений роговицы и конъюнктивы	Отсутствуют	Обратимые слабовыраженные изменения	Необратимые изменения в пределах эпителия глазной поверхности	Необратимые изменения, захватывающие строму роговицы и конъюнктивы
Слезопродукция (по O. Schirmer, мм/5 мин)	15 и выше (гиперлакрмия)	10 – 14	2 – 9	Менее 2
Стабильность слезной пленки (по M.S. Norn, с)	8 и выше	5 – 7	1 – 4	0

*/ Определяется по четырехбалльной шкале:

0- отсутствие дискомфорта;

1- периодический слабовыраженный дискомфорт в ответ на воздействие провоцирующих факторов;

2- постоянный слабовыраженный дискомфорт, усиливающийся до выраженного при воздействии провоцирующих факторов;

3- выраженный дискомфорт;

4- резковыраженный дискомфорт, снижающий зрительную работоспособность.

Приложение 4.

Карта пациента №

Даты осмотров

Ф.И.О. _____

1. _____

Пол _____

2. _____

Возраст _____

3. _____

Контактный номер тел. _____

4. _____

Дата и вид операции _____

Глаз: OD/OS

Анамнез:

- длительность лечения
- режим гипотензивной терапии
- предшествующие операции
- ПЭС +/-

Работа за компьютером	
Пребывание в помещении с кондиционированным воздухом	
Ношение контактных линз	
Работа с химическими веществами (лаки, краски)	
Герпес-вирусный конъюнктивит	
Принимаемые препараты (гормоны, бета-блокаторы, антиаритмики, адrenomиметики, диуретики, альфа-блокаторы)	
Ревматоидный артрит	
Системная красная волчанка	
Склеродермия	
Гепатит В и С	
Саркоидоз	
Пересадка костного мозга	
Климакс	
Сахарный диабет	
Лимфома, лимфосаркома	

Субъективный дискомфорт
До гипотензивной операции

Характер предъявляемых жалоб и их специфичность	Отсутствие признака (0)	Едва уловимые проявления (1)	Отчетливые проявления (2)	Резко выражены проявления (3)
Специфические:				
Неадекватная болевая реакция на инстилляцию в конъюнктивальную полость индифферентных глазных капель				
Плохая переносимость кондиционированного, загрязненного воздуха, ветра				
Ощущение сухости в глазу				
Косвенные:				
Ощущение инородного тела за веками				
Ощущение рези и жжения в глазу				
Повышенная чувствительность глаза к холоду, солнцу, жаркой погоде				
Ухудшение зрительной работоспособности к вечеру				
Светобоязнь				
Колебания остроты зрения в течение дня				
Слезотечение				

Общее количество баллов:

Через 6 месяцев

Характер предъявляемых жалоб и их специфичность	Отсутствие признака	Едва уловимые проявления	Отчетливые проявления	Резко выражены проявления
Специфические:				
Неадекватная болевая реакция на инстилляцию в конъюнктивальную полость индифферентных глазных капель				
Плохая переносимость кондиционированного, загрязненного воздуха, ветра...				
Ощущение сухости в глазу				
Косвенные:				
Ощущение инородного тела за веками				
Ощущение рези и жжения в глазу				
Повышенная чувствительность глаза к холоду, солнцу, жаркой погоде				
Ухудшение зрительной работоспособности к вечеру				
Светобоязнь				
Колебания остроты зрения в течение дня				
Слезотечение				

Общее количество баллов:

Через 12 месяцев

Характер предъявляемых жалоб и их специфичность	Отсутствие признака	Едва уловимые проявления	Отчетливые проявления	Резко выраженные проявления
Специфические:				
Неадекватная болевая реакция на инстилляцию в конъюнктивальную полость индифферентных глазных капель				
Плохая переносимость кондиционированного, загрязненного воздуха, ветра				
Ощущение сухости в глазу				
Косвенные:				
Ощущение инородного тела за веками				
Ощущение рези и жжения в глазу				
Повышенная чувствительность глаза к холоду, солнцу, жаркой погоде				
Ухудшение зрительной работоспособности к вечеру				
Светобоязнь				
Колебания остроты зрения в течение дня				
Слезотечение				

Общее количество баллов:

Через 2 года

Характер предъявляемых жалоб и их специфичность	Отсутствие признака	Едва уловимые проявления	Отчетливые проявления	Резко выраженные проявления
Специфические:				
Неадекватная болевая реакция на инстилляцию в конъюнктивальную полость индифферентных глазных капель				
Плохая переносимость кондиционированного, загрязненного воздуха, ветра				
Ощущение сухости в глазу				
Косвенные:				
Ощущение инородного тела за веками				
Ощущение рези и жжения в глазу				
Повышенная чувствительность глаза к холоду, солнцу, жаркой погоде				
Ухудшение зрительной работоспособности к вечеру				
Светобоязнь				
Колебания остроты зрения в течение дня				
Слезотечение				

Общее количество баллов:

OSDI

До СТЭ

Испытывали ли Вы что – либо из нижеперечисленного за последнюю неделю?

Клинические симптомы	Всегда(4)	Почти всегда (3)	Часто (2)	Иногда (1)	Никогда (0)
1.Светобоязнь					
2.Ощущение песка в глазах					
3.Больные и воспаленные глаза					
4.Затуманенное зрение					
5.Снижение зрения					

Итого: _____(A)

Испытываете ли Вы проблемы с глазами в следующих ситуациях за последнюю неделю?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
6.При чтении					
7.При вождении автомобиля в темное время суток					
8.При работе за компьютером					
9.При просмотре телевизора					

Итого: _____(B)

Ощущаете ли Вы дискомфорт в глазах в следующих ситуациях?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
10.В ветреную погоду					
11. При низкой влажности					
12. В кондиционированном помещении					

Итого: _____(C)

Через 6 месяцев

Испытывали ли Вы что – либо из нижеперечисленного за последнюю неделю?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
1.Светобоязнь					
2.Ощущение песка в глазах					
3.Больные и воспаленные глаза					
4.Затуманенное зрение					
5.Снижение зрения					

Итого: _____(A)

Испытываете ли Вы проблемы с глазами в следующих ситуациях за последнюю неделю?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
6.При чтении					
7.При вождении автомобиля в темное время суток					
8.При работе за компьютером					
9.При просмотре телевизора					

Итого: _____(B)

Ощущаете ли Вы дискомфорт в глазах в следующих ситуациях?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
10.В ветреную погоду					
11. При низкой влажности					
12. В кондиционированном помещении					

Итого: _____(C)

Через 12 месяцев

Испытывали ли Вы что – либо из нижеперечисленного за последнюю неделю?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
1.Светобоязнь					
2.Ощущение песка в глазах					
3.Больные и воспаленные глаза					
4.Затуманенное зрение					
5.Снижение зрения					

Итого: _____ (А)

Испытываете ли Вы проблемы с глазами в следующих ситуациях за последнюю неделю?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
6.При чтении					
7.При вождении автомобиля в темное время суток					
8.При работе за компьютером					
9.При просмотре телевизора					

Итого: _____ (В)

Ощущаете ли Вы дискомфорт в глазах в следующих ситуациях?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
10.В ветреную погоду					
11. При низкой влажности					
12. В кондиционированном помещении					

Итого: _____ (С)

Через 2 года

Испытывали ли Вы что – либо из нижеперечисленного за последнюю неделю?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
1.Светобоязнь					
2.Ощущение песка в глазах					
3.Больные и воспаленные глаза					
4.Затуманенное зрение					
5.Снижение зрения					

Итого: _____ (А)

Испытываете ли Вы проблемы с глазами в следующих ситуациях за последнюю неделю?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
6.При чтении					
7.При вождении автомобиля в темное время суток					
8.При работе за компьютером					
9.При просмотре телевизора					

Итого: _____ (В)

Ощущаете ли Вы дискомфорт в глазах в следующих ситуациях?

Клинические симптомы	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Никогда
10.В ветреную погоду					
11. При низкой влажности					
12. В кондиционированном помещении					

Итого: _____ (С)

Объективные методы исследования

Vis_OD _____ vis_OS _____

ВГД

	До СТЭ	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	2 года
OD				
OS				

Биомикроскопия:

Веки

- достаточность смыкания
- быстрота и достаточность репозиции нижнего века
- частота мигательных движений
- новообразованные сосуды
- устья выводных протоков МЖ
- положение линии Маркса

Конъюнктив:

- медленное разлипание тарзальной и бульбарной конъюнктивы
- уменьшение или отсутствие слезного мениска

Глазное дно:

Проба Норна

До СТЭ	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	2 года

Тест Ширмер I

До СТЭ	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	2 года

Форма фильтрационной подушки:

Васкуляризация конъюнктивы

	До СТЭ	6 мес.	12 мес.	2 года
3 – аваскулярная				
2 – близкая к норме				
1 – повышенная				
0 – массивная				

Штопорообразно извитые сосуды

	До СТЭ	6 мес.	12 мес.	2 года
3 – отсутствуют				
2 – присутствуют в $\frac{1}{3}$ подушки				
1 – присутствуют в $\frac{2}{3}$ подушки				
0 – присутствуют по всей подушке				

Инкапсуляция подушки

	До СТЭ	6 мес.	12 мес.	2 года
3 – отсутствует				
2 – присутствует в 1/3 подушки				
1 – присутствует в 2/3 подушки				
0 – присутствует по всей подушке				

Конъюнктивальные микрокисты

	До СТЭ	6 мес.	12 мес.	2 года
3 – присутствуют по всей подушке				
2 – присутствуют латеральнее или медиальнее склерального лоскута				
1 – присутствуют только над склеральным лоскутом				
0 – отсутствуют				

Высота фильтрационной подушки

	До СТЭ	6 мес.	12 мес.	2 года
плоская				
низкая				
средней высоты				
высокая				

Ширина (протяженность) фильтрационной подушки

	До СТЭ	6 мес.	12 мес.	2 года
меньше 1 часа				
шириной 1-2 часа				
шириной 2-4 часа				
шириной более 4 часов				

Примечание:

Приложение 5.

Алгоритм предоперационной подготовки пациентов в зависимости от
состояния глазной поверхности

Степень КИ	Терапия
За 1 месяц до операции	
1 (КИ отсутствует)	Переход на БК гипотензивные капли
2 (легкая КИ)	Переход на БК гипотензивные капли; Назначение БК слезозаменителей
3 (умеренная КИ)	Переход на БК гипотензивные капли; Назначение БК слезозаменителей; 0.1% фторметолон 4 раза в сутки
4 (выраженная КИ)	Переход на БК гипотензивные капли; Назначение БК слезозаменителей; 0.1% фторметолон 4 раза в сутки; 0.09% р-р бромфенака 1 – 2 раза в сутки

КИ – конъюнктивальная инъекция; БК – бесконсервантный [468].

Приложение 6.

Ранжирование параметров Вюрцбургской классификации ФП

Критерий	Ранжирование
Васкуляризация (ранжируется от 0 до 3 в зависимости от количества сосудов в стенке ФП. Референсным критерием считается плотность конъюнктивальных сосудов за пределами ФП)	3 = аваскулярная ФП
	2 = васкуляризация, аналогичная окружающей конъюнктиве
	1 = умеренная гиперваскуляризация
	0 = выраженная гиперваскуляризация
Наличие штопорообразных сосудов (ФП разделяется на три части (рис. 1) и параметр ранжируется от 0 до 3 в зависимости от площади его распространения – на одну, две или три трети ФП)	3 = нет
	2 = занимают одну треть ФП
	1 = занимают две трети ФП
	0 = занимают всю ФП
Инкапсуляция (ФП разделяется на три части и параметр ранжируется от 0 до 3 в зависимости от площади его распространения – на одну, две или три трети ФП)	3 = нет
	2 = одна треть ФП
	1 = две трети ФП
	0 = вся ФП
Микрокисты в толще стенки ФП (ФП разделяется на три зоны относительно поверхностного склерального лоскута и параметр ранжируется от 0 до 3 в зависимости от площади его распространения – на одну, две или три зоны).	3 = по всей площади ФП (над склеральным лоскутом, а также темпоральнее и назальнее его)
	2 = над склеральным лоскутом, а также темпоральнее или назальнее его
	1 = ограничиваются площадью поверхностного склерального лоскута
	0 = отсутствуют
Высота ФП: кратная толщине роговицы (исследование проводится в свете ЩЛ. Определяется во сколько раз высота самого приподнятого участка ФП превышает толщину оптического среза прилежащего участка роговицы)	