

УДК 617.7-007.681-085

Влияние различных консервантов на состояние роговицы при инстилляциях аналогов простагландинов

КАМЕНСКИХ Т.Г., д.м.н., заведующая кафедрой;

ВЕСЕЛОВА Е.В., ассистент;

КОЛБЕНЕВ И.О., ассистент;

ПЕТРОВА Ю.В., врач-интерн.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Кафедра глазных болезней, 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Исследовать состояние структурных компонентов роговицы у больных первичной открытоугольной глаукомой на фоне инстилляций травопроста с хлоридом бензалкония и после перевода на травопрост с поликвადом.

МЕТОДЫ. Обследованы 32 пациента (48 глаз) в возрасте от 55 до 72 лет с первичной открытоугольной глаукомой I или II стадии, получавших травопрост с хлоридом бензалкония. Этот препарат был заменен на травопрост с поликвадом в том же режиме инстилляций. Наряду со стандартным офтальмологическим обследованием, пациентам проводили исследование роговицы методом лазерной сканирующей конфокальной томографии. В результате послойного конфокального лазерного сканирования мы получали серию сканов роговицы с возможностью наблюдения каждого отдельного слоя. Оценивали морфологию и плотность эпителиальных и эндотелиальных клеток, а также морфологию стромы роговицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 8 из 19 пациентов выявлено уменьшение жалоб на ощущение инородного тела за веками, дискомфорт при зрительной нагрузке и покраснение глаз без видимой причины после 3 мес. травопроста с поликвадом, у 11 указанные жалобы отсутствовали.

После 3 мес. применения травопроста с поликвадом общее количество клеток эпителия роговицы увели-

чилось с 4723 ± 310 до 6231 ± 415 кл/мм², в 9 случаях отек эпителия роговицы уменьшился, в 39 из 48 глаз признаков отека не выявляли.

Перевод на терапию травопроста с поликвадом способствовал уменьшению количества кератоцитов с яркими ядрами и визуализируемыми цитоплазматическими отростками в поверхностных слоях стромы, наблюдалось статистически незначимое повышение плотности кератоцитов передней стромы в результате изменения гипотензивной терапии в среднем с 634 ± 133 до 987 ± 208 кл/мм².

После применения травопроста с поликвадом клетки эндотелия хорошо визуализировались за счет уменьшения отека эпителия роговицы, имели гексагональную форму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные выявили гистоморфологические изменения ткани роговицы, происходящие на фоне длительной медикаментозной терапии аналогом простагландинов (травопрост с хлоридом бензалкония), и улучшение состояния эпителия и передних слоев стромы роговицы больных первичной открытоугольной глаукомой при замене консерванта на менее токсичный (травопрост с поликвадом).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, травопрост, бензалкония хлорид, поликвад, гистоморфологические изменения ткани роговицы.

Для контактов:

Каменских Татьяна Григорьевна, e-mail: kamtanvan@mail.ru

ENGLISH

Effect of different preservatives on the cornea during instillation of prostaglandin analogues

KAMENSKIKH T.G., Med.Sc.D., Head of the Department;

VESELOVA E.V., Ph.D., Assistant Professor;

KOLBENEV I.O., Ph.D., Assistant Professor;

PETROVA Y.V., resident.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Department of Ophthalmology, 112 Bolshaya Kazachya st., Saratov, Russian Federation, 410012.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: Study of the state of the corneal structural components in primary open-angle glaucoma patients on travoprost with the preservative benzalkonium chloride who later switch to the instillation travoprost with preservative polyquad.

METHODS: The study included 32 patients (48 eyes) aged 55 to 72 years with primary open-angle glaucoma stage I or II, receiving the drug travoprost containing benzalkonium chloride. This drug has been replaced by travoprost with polyquad, in the same mode of instillation. Along with the standard ophthalmologic examination, patients underwent laser scanning confocal imaging of the cornea. As a result of layer-by-layer confocal laser scanning, we received a series of scans of the cornea with the possibility of observation of each individual layer. Morphology and density of the epithelial and endothelial cells were evaluated, as well as the morphology of the corneal stroma.

RESULTS: 8 of the 19 patients presented fewer complaints against foreign body sensation under the eyelids, visual discomfort and idiopathic eye redness after 3 months of instillation travoprost with polyquad, while 11 presented no such complaints at all.

After 3 months of using travoprost with polyquad the total number of cells of the corneal epithelium increased

from 4723 ± 310 to 6231 ± 415 cells/mm², in 9 cases corneal epithelial edema decreased, while in 39 of 48 eyes no signs of edema were revealed.

The switch to travoprost with polyquad helped reduce the number of keratocytes with bright nuclei and visualized cytoplasmic processes in the surface layers. A statistically non-significant increase in the density of keratocytes in the anterior stroma was observed due to changes in antihypertensive therapy with an average of 634 ± 133 to 987 ± 208 cells/mm².

After applying travoprost with polyquad endothelial cells were well visualized due to epithelium edema reduction and had a hexagonal shape.

CONCLUSION: Obtained data showed histomorphological changes in the corneal tissue appearance, associated with long term medicinal therapy with prostaglandin analogue (travoprost with benzalkonium chloride), and the improvement in the state of epithelial front layers and corneal stroma in primary open angle glaucoma patients with a less toxic replacement preservative (travoprost with polyquad).

KEY WORDS: primary open-angle glaucoma, travoprost, benzalkonium chloride, polyquad, histomorphological changes in the corneal tissue.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) остаётся одной из серьёзнейших проблем офтальмологии [1-5]. Увеличение распространённости и инвалидизации вследствие ПОУГ заставляет искать новые пути и средства ее лечения [7-9]. Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении глазных болезней, по данным ВОЗ глаукома остаётся одной из главных причин, приводящих к необратимой слепоте и инвалидности. Актуальность всестороннего изучения данной патологии обусловлена тяжелым исходом заболевания для зрения, двусторонним характером поражения, необходимостью постоянного соблюдения пациентом назначенного ему

режима лечения. Поскольку ПОУГ является хроническим прогрессирующим заболеванием, приводящим к необратимой слепоте, лечение проводится постоянно, пожизненно. Перерывы в лечении приводят к дальнейшему прогрессированию заболевания. Назначение эффективных гипотензивных препаратов и их сочетаний, основанных на синергизме, позволяет подобрать индивидуальные комбинации, нормализующие внутриглазное давление до целевого, и остановить прогрессирование глаукомной оптической нейропатии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [10-14]. Появление в практике офтальмологов эффективных препаратов новых групп

требует длительного и пристального наблюдения не только в аспекте их гипотензивного эффекта, но и в плане воздействия на ткани глаза (конъюнктивы, роговица), постоянно контактирующие как с самим лекарством, так и с другими компонентами глазных капель.

Ведущую роль в оптической системе глаза играет роговица, она характеризуется строго упорядоченным расположением слоев и сильной преломляющей способностью. Роговица состоит из 5 слоев: переднего эпителия, боуменовой оболочки, стромы, десцеметовой оболочки эндотелия. Основным компонентом стромы являются плоские плотно упакованные роговичные пластины толщиной ~ 2 мкм, состоящие из коллагеновых фибрилл, окруженных однородным макромолекулярным раствором гликопротеинов. Между роговичными пластинами имеется система сообщающихся щелей, в которых располагаются кератоциты, представляющие собой многоотростчатые плоские клетки, составляющие тонкий синцитий. Любое изменение морфологии роговицы приводит к нарушению её оптических свойств и, тем самым, к снижению остроты зрения [15-21].

Конфокальная микроскопия является одним из наиболее широко распространенных методов неинвазивного контроля состояния роговицы, исследования ее структурных особенностей, а также мониторинга диффузии лекарственных препаратов и гиперосмотических агентов в биоткань [20-27].

Как известно, достижение целевого внутриглазного давления (ВГД) является обязательным условием в лечении ПОУГ. В течение последних двух десятилетий с успехом применяются аналоги простагландинов, гипотензивный эффект которых связан с улучшением оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути. Результаты ряда исследований демонстрируют, что длительное медикаментозное лечение хронических заболеваний может негативно влиять на глазную поверхность.

За возникновение побочных эффектов часто бывают ответственны консерванты [28, 29]. Бензалкония хлорид (БХ) является наиболее используемым консервантом в офтальмологии, он обладает цитотоксичностью и может вызывать гибель клеток в зависимости от дозы. Длительное применение БХ может привести к потере бокаловидных клеток, нестабильности слезной пленки и последующему развитию синдрома «сухого глаза» с нарушением зрения. Это может приводить к отказу пациентов от инстилляций необходимых лекарственных препаратов и прогрессированию глаукомного процесса [28, 29]. В настоящее время применение препаратов, не содержащих БХ, позволяет избежать связанных с ним побочных эффектов. Заменой бензалкония хлорида является поликвад (поликватерний-1, PQ-1). Как и БХ, он относится к группе детергентных

консервантов, но его полимерная гидрофобная макромолекула позволяет избежать характерных цитотоксических свойств. Обладая широким спектром антибактериальной активности, поликвад не оказывает заметного влияния на цитокинетическую и митотическую активность эпителиальных клеток. Механизм действия заключается в его связывании с бактериальными клетками, в то время как эпителиальные клетки поверхности глаза отталкивают молекулы консерванта. Также используемая концентрация в препаратах составляет 0,001%, что существенно ниже, чем у БХ (0,004-0,025%).

Цель настоящего исследования — изучение состояния структурных компонентов роговицы у больных ПОУГ на фоне инстилляций травопроста с консервантом бензалкония хлоридом и после перевода на инстилляцию травопроста с консервантом поликвадом.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе глаукомного отделения клиники глазных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Под наблюдением находились 32 пациента (48 глаз), из них 21 (70%) женщина и 11 (30%) мужчин в возрасте от 55 до 72 лет. В исследование были включены больные ПОУГ I-II стадий, из 32 пациентов у 11 была установлена ПОУГ I, у 21 — ПОУГ II. Целевое ВГД было достигнуто инстилляциями травопроста 0,004% (препарат «Траватан») 1 раз в сутки на ночь.

Критериями исключения были аметропии средней и высокой степеней; наличие в анамнезе воспалительных, дистрофических заболеваний или травматических повреждений роговицы; хронические конъюнктивиты и блефариты; синдром «сухого глаза»; ВГД выше целевого; тяжелая соматическая патология — сахарный диабет, гипертоническая болезнь, онкологические заболевания. Первоначально пациенты получали инстилляцию травопроста с БХ. Срок использования данной формы больными ПОУГ составил от 3 мес. до 2 лет. Затем этот препарат был отменен и назначены инстилляцией травопроста без БХ, содержащего консервант PQ-1, в том же режиме.

Методы обследования включали подробный анализ жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни пациента. Для определения стадии глаукомы и степени компенсации процесса пациентам проводили комплексное офтальмологическое обследование: визометрию, кинетическую периметрию по Ферстеру и статическую компьютерную периметрию («OculusTwinfield», Германия), аппланационную тонометрию тонометром Маклакова (10 г), биомикроскопию, НРТ-томографию диска зрительного нерва.

Исследование роговицы проводили методом лазерной сканирующей конфокальной томографии. Использовали Heidelberg Retina Tomograph (HRT-II) с роговичным модулем Rostok Cornea Module (RCM) («Heidelberg Engineering GmbH», Германия), позволяющим визуализировать пространственное расположение сети кератоцитов и конфокальное сканирование всех слоев роговицы с высоким разрешением, а также производить подсчет клеток эпителия и внутрироговичную пахиметрию. Источником света, используемым в HRT-II, являлся диодный лазер с длиной волны 670 нм. Исследования роговицы проводили при переводе пациентов, получавших травопрост с БХ, на инстилляцию травопроста с PQ-1 и после 3 мес. применения этого препарата.

Размер исследуемой зоны составлял 400×400 мкм, размер изображения 384×384 пикселей, аксиальное разрешение 4 мкм, латеральное — 2 мкм. Скорость регистрации изображений составляла 30 кадров/с. В процедуру обследования входила местная анестезия (проксиметакаин 0,5%) и экспозиция контактного геля, который наносился на водно-иммерсионный объектив. Применялся мануальный режим обследования, подсчет клеток для каждого клеточного слоя осуществлялся полуавтоматически.

В результате послойного конфокального лазерного сканирования мы получали серию сканов роговицы с возможностью наблюдения каждого отдельного слоя. Оценивали морфологию и плотность эпителиальных и эндотелиальных клеток, а также морфологию стромы роговицы.

Результаты и обсуждение

Был проведен анализ результатов гипотензивной терапии у 32 больных (48 глаз) ПОУГ I-II ст., которым вместо травопроста с БХ были назначены инстилляцией травопроста с PQ-1.

При сборе анамнеза было выявлено, что 19 пациентов из 32 на фоне использования травопроста с БХ отмечали периодически возникающее ощущение инородного тела за веками, небольшой дискомфорт при зрительной нагрузке и покраснение глаз без видимой причины. При биомикроскопии у 14 пациентов был выявлен ряд нежелательных эффектов применения травопроста с БХ — различной выраженности инъекция сосудов конъюнктивы склеры и век, небольшой отек конъюнктивы, которые не требовали отмены препарата. У 6 пациентов было зафиксировано изменение цвета радужной оболочки, связанное с увеличением количества пигмента. После 3 мес. инстилляций травопроста с поликвадом число жалоб у 8 из 19 пациентов уменьшилось, у 11 указанные жалобы отсутствовали.

Данные биомикроскопии свидетельствовали об уменьшении конъюнктивальной инъекции у 9 пациентов. ТонOMETрическое ВГД по Маклакову

у всех обследованных больных ПОУГ I-II ст. составило 16-20 мм рт.ст. (среднее значение $18 \pm 1,5$ мм рт.ст.) на фоне использования травопроста с БХ. После перевода на травопрост с PQ-1 значимого изменения ВГД не зафиксировано (среднее значение $17 \pm 2,5$ мм рт.ст.). Острота зрения и данные периметрии не изменились.

По данным конфокальной лазерной томографии у пациентов, получавших травопрост с БХ, плотность эпителиальных клеток (слой крыловидного эпителия, глубина скана 20-27 мкм) до начала исследования составляла 4723 ± 310 кл/мм². Эпителий под действием БХ подвергся частичной десквамации, был выявлен отек, патологическая рефлексивность и измененная форма клеток. На томограммах (рис. 1-3) хорошо видно, что клетки эпителия до изменения терапии имели неправильную форму, были увеличены в размерах, границы между ними размыты. После 3 мес. применения травопроста с PQ-1 общее количество клеток эпителия роговицы увеличилось и составило 6231 ± 415 кл/мм², признаков отека не выявляли в 39 из 48 глаз, в 9 случаях отек эпителия роговицы уменьшился. Структурных изменений стромы роговицы у больных, получавших травопрост с БХ, не было выявлено, однако отмечалось наличие большого количества активированных кератоцитов с яркими ядрами и визуализируемыми цитоплазматическими отростками в поверхностных слоях. Перевод на терапию травопростом с PQ-1 способствовал уменьшению количества «ярких» кератоцитов. Мы зафиксировали статистически незначимое повышение плотности кератоцитов передней стромы в результате изменения гипотензивной терапии в среднем с 634 ± 133 до 987 ± 208 кл/мм². Более глубокие слои стромы выглядели обычно и не отличались по количеству визуализируемых клеток и состоянию клеточных ядер от стромы здоровых обследованных той же возрастной группы. Клетки эндотелия роговицы больных ПОУГ в основном сохраняли свою форму и размер, однако в 17 из 48 глаз визуализация их была несколько затруднена из-за отека эпителия и передних слоев стромы роговицы. После применения травопроста с PQ-1 клетки эндотелия хорошо визуализировались, имели гексагональную форму.

На рис. 1-3 представлены данные конфокальной микроскопии роговицы больных, которые получали травопрост с БХ в течение различных временных промежутков (6 мес., 1 год и 2 года). Анализ показал, что наиболее выраженные гистоморфологические изменения ткани роговицы наблюдались у пациентов, получавших травопрост с БХ более 1 года. Также следует отметить, что восстановление структуры роговицы после перевода на травопрост с PQ-1 в основном достигалось у лиц, получавших травопрост с БХ менее 6 мес.

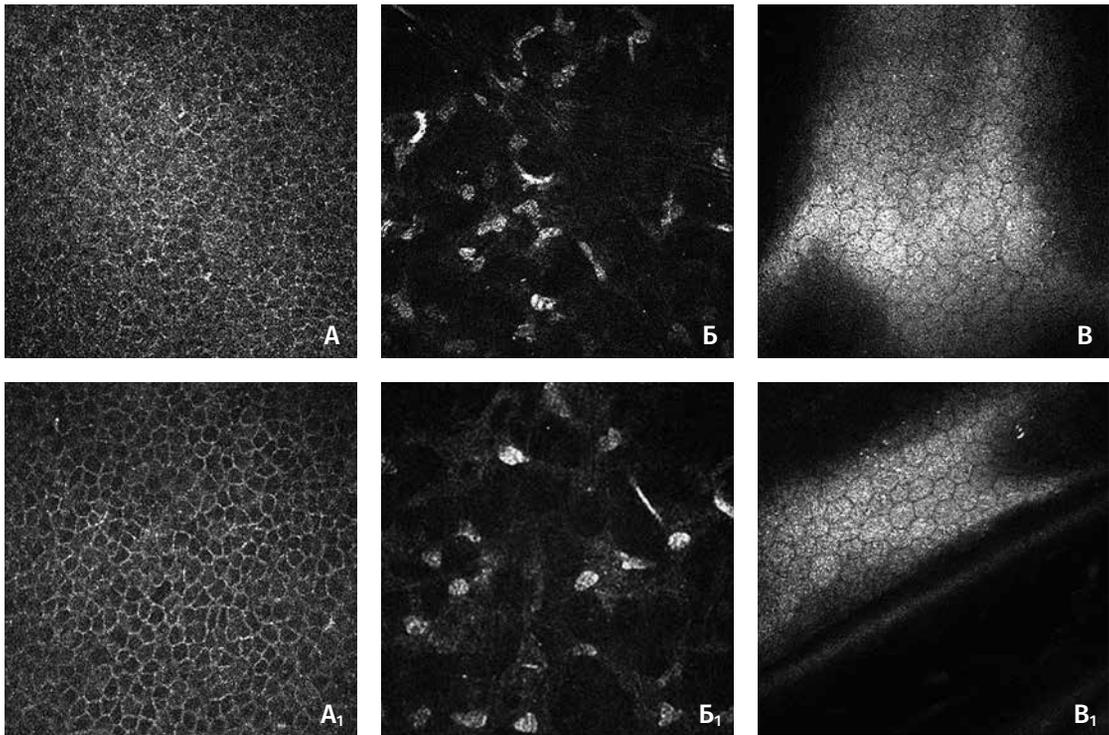


Рис. 1. Конфокальная микроскопия роговицы больной П., 62 лет. На фоне 2-летнего использования травопроста с БХ: А — эпителий (глубина 20 мкм), Б — передняя строма (глубина 92 мкм), В — эндотелий (глубина 598 мкм). Через 3 мес. после перевода на травопрост с PQ-1: А₁ — эпителий (глубина 20 мкм), Б₁ — передняя строма (глубина 94 мкм), В₁ — эндотелий (глубина 587 мкм)

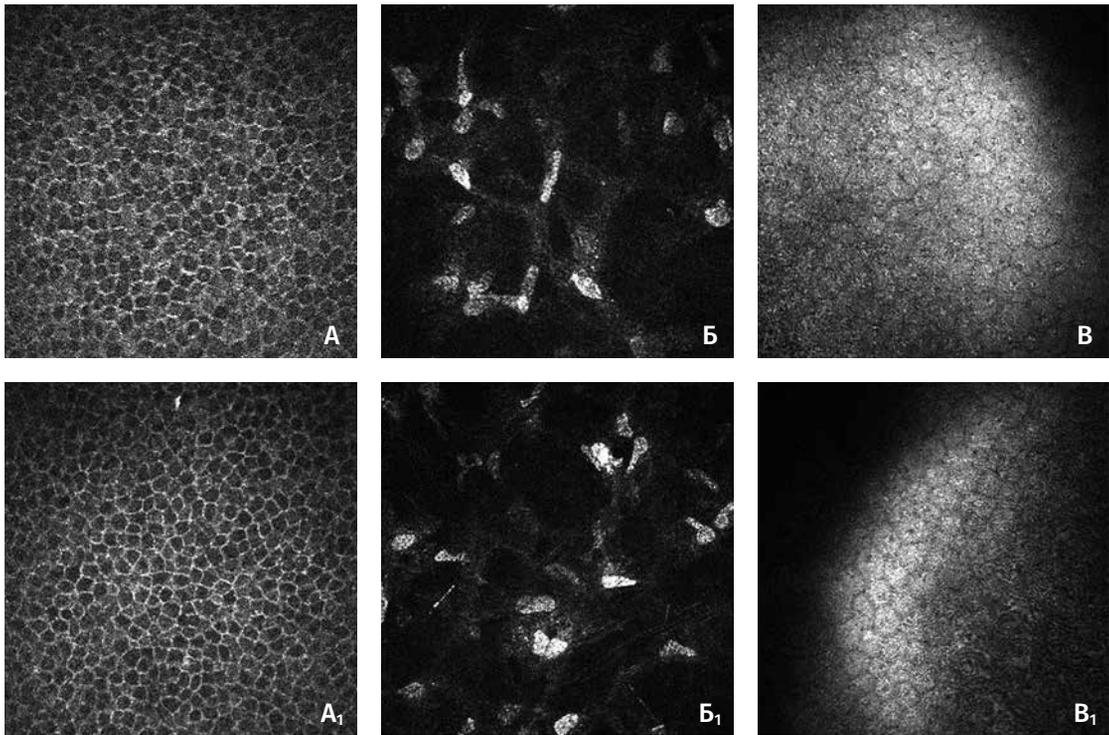


Рис. 2. Конфокальная микроскопия роговицы, больная Ш., 67 лет. На фоне использования травопроста с БХ в течение 1 года: А — эпителий (глубина 24 мкм), Б — передняя строма (глубина 90 мкм), В — эндотелий (глубина 586 мкм). Через 3 мес. после перевода на травопрост с PQ-1: А₁ — эпителий (глубина 22 мкм), Б₁ — передняя строма (глубина 94 мкм), В₁ — эндотелий (глубина 583 мкм)

Состояние эпителия, стромы и эндотелия роговицы у больных ПОУГ I-II, получавших травопрост с БХ в течение различных сроков до и через 3 мес. после перевода на травопрост с RQ-1

НРТ-томография роговицы	Эпителий роговицы (крыловидные клетки), кл/мм ²		Передняя строма, кл/мм ²		Эндотелий, кл/мм ²	
	Травопрост с БХ	Травопрост с RQ-1 (3 мес.)	Травопрост с БХ	Травопрост с RQ-1 (3 мес.)	Травопрост с БХ	Травопрост с RQ-1 (3 мес.)
ПОУГ I-II						
Травопрост с БХ до 6 мес. (18 глаз)	4723±310	6931±415*	634±133	987±28*	3960±208	4145±448
Травопрост с БХ от 6 мес. до 1 года (16 глаз)	4653±450	6333±515*	737±83	994±89*	3966±348	4200±224
Травопрост с БХ более 1 года (14 глаз)	4210±125	5131±115*	618±121	803±108*	2905±229	3014±368

Примечание: * — динамика показателя статистически значима, $p < 0,05$.

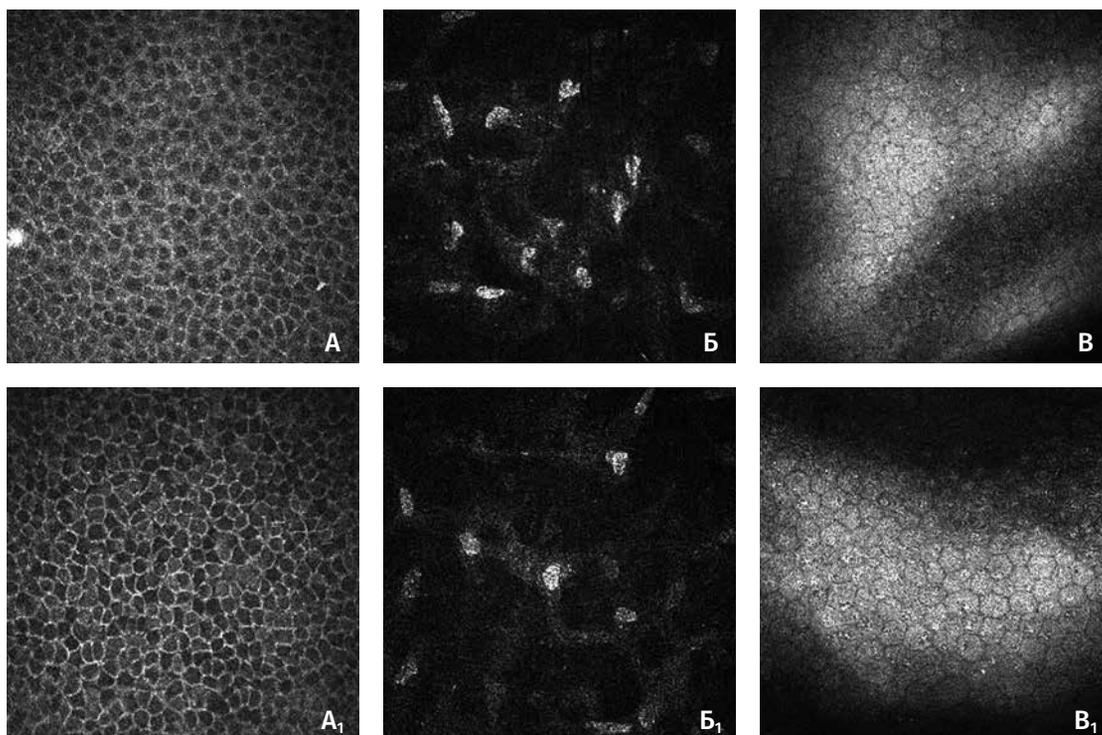


Рис. 3. Конфокальная микроскопия роговицы, больной С., 58 лет. На фоне использования травопроста с БХ в течение 6 мес.: А — эпителий (глубина 22 мкм), Б — передняя строма (глубина 96 мкм), В — эндотелий (глубина 577 мкм). На фоне использования и через 3 мес. после перевода на травопрост с RQ-1: А₁ — эпителий (глубина 23 мкм), Б₁ — передняя строма (глубина 94 мкм), В₁ — эндотелий (глубина 573 мкм)

Данные о состоянии роговицы у пациентов с ПОУГ, получавших травопрост с БХ в течение различных временных промежутков и после перевода на травопрост с RQ-1, представлены в табл. 1.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что продолжительное использование в гипотензивном лечении ПОУГ глазных капель, содержащих цитотоксичные консерванты, может приводить к развитию дистрофических изменений роговицы и конъюнктивы. Также наличие жалоб на чувство

инородного тела за веками, слезотечение, зуд, жжение, характерных для пациентов, получавших травопрост с БХ, может способствовать нарушению режима инстилляций антиглаукомных препаратов и тем самым ускорению прогрессирования глаукомной оптической нейропатии.

Применение лекарственных препаратов, в которых для подавления роста микроорганизмов используются новые консерванты (поликвад), более безопасно. По данным конфокальной томографии

роговицы, использование травопроста с RQ-1 не вызывает изменений эпителия и способствует нормализации состояния ее слоев у больных, которые ранее получали аналогичный препарат с БХ. Уменьшение субъективной симптоматики делает лечение для пациентов более приятным и приводит к повышению приверженности больных ПОУГ к назначенной врачом ежедневной гипотензивной терапии. Таким образом, использование травопроста с RQ-1 в лечении больных ПОУГ способствует сохранению зрительных функций, дает возможность длительно поддерживать целевой уровень ВГД. Препарат безопасен для тканей глаза при длительном его применении, что показали данные нашего исследования.

Планируется продолжение исследования состояния роговицы в отдаленном периоде для определения сроков возможного безопасного гипотензивного лечения больных ПОУГ травопростом с консервантом RQ-1.

Выводы

1. Гистоморфологические изменения ткани роговицы, происходящие на фоне длительной медикаментозной терапии аналогом простагландинов травопростом можно объяснить неблагоприятным воздействием консерванта (бензалкония хлорида), входящего в состав лекарственной формы травопроста с БХ. При замене консерванта на менее токсичный травопрост с RQ-1 зафиксировано улучшение состояния эпителия и передних слоев стромы роговицы больных ПОУГ.

2. Следует отметить уменьшение жалоб пациентов на ощущение инородного тела за веками, зрительный дискомфорт и покраснение глаз при использовании травопроста с RQ-1.

3. Гипотензивный эффект терапии после перевода больных ПОУГ I-II на травопрост с RQ-1 сохранялся на протяжении всего срока наблюдения.

Литература / References

1. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Жилина Н.М., Захарова А.В., Власенко А.Е. Заболеваемость первичной глаукомой, ее гендерные особенности среди жителей крупного промышленного города Сибири. *Офтальмология* 2014; 11(4):59-66. [Onischenko A.L., Kolbasko A.V., Zhilina N.M., Zacharova A.V., Vlasenko A.E. Morbidity from primary glaucoma and its gender-specific aspects amongst the population of Siberian industrial town. *Ophthalmology* 2014; 11(4):59-66. (In Russ.)].
2. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в России и странах СНГ. *Офтальмология* 2013; 10(4):11-15. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in Russia and in CIS. *Ophthalmology* 2013; 10(4):11-15. (In Russ.)].
3. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13(2):60-69. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Prediction of disease duration and age of patients with different primary open-angle glaucoma changes. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2014; 13(2):60-69. (In Russ.)].
4. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа* 2014; 22(3):60-71. [Kuroyedov A.V., Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Projected age of patients and disease duration for intensive therapeutic and prophylactic actions in primary glaucoma. *Oftalmologia Vostochnaya Evropa* 2014; 22(3):60-71. (In Russ.)].
5. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в мире. *Офтальмология* 2013; 10(3):5-8. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in the world. *Ophthalmology* 2013; 10(3):5-8. (In Russ.)].
6. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина* 2014; 92(12):64-72. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. A model of primary open-angle glaucoma: manifestations and outcomes. *Klinicheskaya meditsina* 2014; 92(12):64-72. (In Russ.)].
7. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of early stage glaucoma: surgery vs. therapy (Review of literature). *Voенno-meditsinskii zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.)].
8. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330(6):40-46. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voенno-meditsinskii zhurnal* 2009; 330(6):40-46. (In Russ.)].
9. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2014; 12(2):74-84. [Kuroyedov A.V., Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur. *Medical and biological problems of life activity* 2014; 2(12):74-84. (In Russ.)].
10. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. и др. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М.: Литерра, 2004. 954 с. [Egorov E.A., Alekseev V.N., Astakhov Y.S. et al. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v ophthalmology*. [Rational pharmacotherapy in ophthalmology]. М.: Литерра, 2004. 954 p.]. (In Russ.)].

11. Нестеров А.П. Глаукома – М.: ООО «МИА», 2008. 360 с. [Nesterov A.P. Glaucoma. [Glaucoma]. – М.: ООО «МИА», 2008. 360 p. (In Russ.)].
12. Петров С.Ю., Мостовой Е.Н., Кабанов И.Б. Оценка эффективности и переносимости препарата азопт в комбинации с тимололом 0,5% в терапии пациентов первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2005; 2:23. [Petrov S.Yu., Mostovoi E.N., Kabanov I.B. Evaluation of the efficacy and tolerability of the drug in combination with Azopt with timolol 0.5% in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2005; 2:23. (In Russ.)].
13. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Данилов С.С. Исследование суточных колебаний офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при монотерапии тимололом, латанопростом и травопростом. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2010; 11(4):125-127. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Danilov S.S. The study of daily IOP fluctuations in patients with primary open-angle glaucoma as monotherapy with timolol, latanoprost and travoprost. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2010; 11(4):125-127. (In Russ.)].
14. Петров С.Ю. Обзор клинического применения бринзоламида в терапии глаукомы и офтальмогипертензии. *Глаукома* 2010; 9(2):43-49. [Petrov S.Yu. Review of clinical use of brinzolamide in treating glaucoma and ophthalmohypertension. *Glaucoma* 2010; 9(2):43-49. (In Russ.)].
15. Tuchin V.V., Maksimova I.L., Zimnyakov D.A., Kon I.L., Mavlutov A.H., Mishin A.A. Light propagation in tissues with controlled optical properties. *J Biomed Opt* 1997; 2(4):401-417. doi:10.1117/12.260832
16. Бакуткин В.В., Шубочкин Л.П. Увеличение светопропускания склеры и патологически измененной роговицы. *Офтальмологический журнал* 1991; 2:105-107. [Bakutkin V.V., Shubochkin L.P. The increase in light transmission of the sclera and diseased cornea. *J Ophthalmology* 1991; 2:105-107. (In Russ.)].
17. Nemati B., Rylander III H.G., Welch A.J. Optical properties of conjunctiva, sclera, and the ciliary body and their consequences for transscleral cyclophotocoagulation. *Appl Opt* 1996; 35(19):3321-3327. doi:10.1364/AO.35.003321
18. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии. *Сибирский научный медицинский журнал* 2009; 29(4):30-33. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. The study of the effect of the corneal biomechanical properties on the intraocular pressure measurement. *The Siberian Scientific Med J* 2009; 29(4):30-33. (In Russ.)].
19. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(6):3-7. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Corneal biomechanics: clinical importance, evaluation, possibilities of sistemization of examination approaches. *Vestn Ophthalmol* 2010; 126(6):3-7. (In Russ.)].
20. Boote C., Dennis S., Newton R.H., Puri H., Meek K.M. Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(7):2941-2948. doi:10.1167/iovs.03-0131
21. Kim Y.L., Walsh J.T. Jr., Goldstick T.K., Glucksberg M.R. Variation of corneal refractive index with hydration. *Phys Med Biol* 2004; 49:859-868. doi:10.1088/0031-9155/49/5/015
22. Азанбаев Б.М., Алимбекова З.Ф., Мухамадеев Т.Р. Лазерная сканирующая томография глаза: передний и задний сегмент. М.: Август Борг, 2008. [Azanbaev B.M., Alimbekova Z.F., Mukhamadeev T.R., Lazernaya skaniruyushaya tomografiya glaza: perednij i zadnij segment [Laser scanning tomography of the eye: anterior and posterior segment]. М.: August Borg, 2008].
23. Зуев В.К., Туманян А.Р., Аль Джумаа Сухейль. Качественная характеристика клеток заднего эпителия при факоэмульсификации. *Офтальмохирургия* 1994; 3:8-13. [Zuev V.K., Tumanyan A.R., Jumaa Al Suhail. Qualitative characteristic of epithelial cells back phacoemulsification. *Ophthalmosurgery* 1994; 3:8-13. (In Russ.)].
24. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 1. Особенности нормальной морфологической картины. *Вестник офтальмологии* 2008; 3:3-5. [Avetisov S.E., Yegorova G.B., Fedorov A.A., Bobrovskikh N.V. Confocal microscopy of the cornea. Post 1. Features of normal morphological pattern. *Vestn Ophthalmol* 2008; 3:3-5. (In Russ.)].
25. Сметанкин И.Г., Агаркова Д.И. Конфокальная микроскопия и оптическая когерентная томография в оценке анатомо-функционального состояния роговичной раны (in vivo) после факоэмульсификации катаракты. *Современные технологии в медицине* 2012; 3:89-92. [Smetankin I.G., Agarkova D.I. Confocal microscopy and optical coherence tomography in the evaluation of anatomic and functional state of corneal wound (in vivo) after cataract phacoemulsification. *Modern technologies in medicine* 2012; 3:89-92. (In Russ.)].
26. Zhou Y., Chan K.K.H., Lai T., Tang S. Characterizing refractive index and thickness of biological tissues using combined multiphoton microscopy and optical coherence tomography. *Biomedical Optics Express* 2013; 4(1):38-50. doi:10.1364/boe.4.000038
27. Hosseini K., Kholodnykh A.I., Petrova I.Y., Esenaliev R.O., Hendrikse F., Motamedi M. Monitoring of rabbit cornea response to dehydration stress by optical coherence tomography. *Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(8):2555-2562. doi:10.1167/iovs.03-0792
28. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию. *Клиническая офтальмология* 2014; 2:97-108. [Petrov S.Y., Safonov D.M. Ophthalmic preservatives: from benzalkonium chloride to polyquaternium. *Clin Ophthalmol* 2014; 2:97-108. (In Russ.)].
29. Ammar D.A., Noecker R.J., Kahook M.Y. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther* 2010; 27:837-845. doi:10.1007/s12325-010-0070-1

Поступила 17.03.2015